



THESE DE DOCTORAT EN SCIENCES MEDICALES

Discipline : Pathologie et chirurgie buccales

EVALUATION DE L'ETAT BUCCO-DENTAIRE DES PATIENTES ATTEINTES DE CANCER DU SEIN CANDIDATES AU TRAITEMENT PAR AMINOBISPHOSPHONATES

Présentée par

Dr TAGUIA Meriem

Maître assistante en Pathologie et chirurgie buccales

Devant le jury :

Pr BOUADAM Fatima	Faculté de médecine de Constantine	Présidente
Pr SALAH MARS Razika	Faculté de médecine de Constantine	Directrice
Pr FILALI TAHA	Faculté de médecine de Constantine	Examineur
Pr ZAGHEZ Mounir	Faculté de médecine de Annaba	Examineur
Pr GUELLATI Ouafa	Faculté de médecine de Annaba	Examinatrice
Pr OTMANE Aicha	Faculté de médecine de Annaba	Examinatrice

REMERCIEMENTS

*Tout d'abord, louange à « **ALLAH** » qui m'a guidée tout au long de ce travail et m'a inspirée les bonnes décisions et les bons réflexes. Sans sa miséricorde, ce travail n'aurait pas abouti.*

A Madame la professeure SALAH MARS Razika

Professeure en pathologie et chirurgie buccales

*Ancienne Cheffe de service en pathologie et chirurgie
buccales CHU Ibn Rochd d'Annaba*

Professeur au CHU Constantine

Faculté de médecine de Constantine

Madame la Professeure

J'ai eu le grand plaisir de travailler sous votre direction.

*J'ai trouvé auprès de vous le guide qui m'a reçu en toutes
circonstances avec sympathie, sourire et bienveillance.*

*Je voudrais aussi vous remercier pour le temps que vous
m'avez consacré et la patience avec laquelle vous avez
accompagné mon travail tout le long de cette thèse.*

*Vos compétences professionnelles incontestables ainsi que vos
qualités humaines vous valent mon admiration et mon respect.*

*Je vous serai à jamais reconnaissante pour votre dévouement
durant la période d'encadrement.*

A Madame la présidente de jury de thèse

Professeur BOUADAM Fatima

Professeure en pathologie et chirurgie buccales

*Ancienne Cheffe de service en pathologie et chirurgie
buccales CHU Annaba et CHU Constantine*

Professeur au CHU Constantine

Faculté de médecine de Constantine

Madame la professeure

*Pour m'avoir fait l'immense honneur d'accepter la présidence
de ce jury de thèse, Permettez-moi de vous exprimer ma
sincère gratitude et vous témoigner mon profond respect.*

Au Professeur FILALI Taha

Professeur en oncologie médicale

Chef de service en oncologie médicale CHU Constantine

Professeur au CHU Constantine

Faculté de médecine de Constantine

Monsieur le Professeur

*Vous me faites l'honneur de participer à mon jury de thèse et
d'évaluer mon travail.*

*Je vous exprime toute ma reconnaissance et mon profond
respect.*

Au Professeur ZAGHEZ MOUNIR

Professeur en parodontologie

***Chef de service de parodontologie, CHU Ibn Rochd
d'Annaba***

Faculté de médecine d'Annaba

Monsieur le Professeur

*Vous me faites l'honneur de participer à mon jury de thèse et
d'évaluer mon travail.*

*Je vous remercie sincèrement pour votre aide, votre
collaboration et pour m'avoir facilité le travail au niveau de
votre service.*

*Je vous exprime ma gratitude pour l'intérêt donné à ce travail,
votre disponibilité et vos précieux conseils.*

*Veillez trouver ici le témoignage de ma grande estime et de
ma sincère reconnaissance.*

Au Pr GUELLATI OUAFA

Professeure en gynécologie obstétrique

***Cheffe de service de gynécologie obstétrique, CHU Ibn
Rochd d'Annaba***

Faculté de médecine d'Annaba

Madame la Professeure

*Vous me faite l'honneur de participer à mon jury de thèse et
d'évaluer mon travail.*

*Je vous prie de trouver ici l'expression de mon profond respect
et de toute ma reconnaissance.*

Au Pr OTMANE Aicha

Professeure en épidémiologie, CHU Annaba

Faculté de médecine d'Annaba

Madame la Professeure

Je vous remercie vivement pour votre soutien, vos précieux conseils et pour votre précieuse collaboration, combien importante pour la réalisation de ce travail.

Je suis très honorée de vous avoir comme membre de jury.

Veillez trouver ici le témoignage de ma sincère reconnaissance.

REMERCIEMENTS PARTICULIERS

A Monsieur l'ancien Chef de département de médecine dentaire de Annaba, Professeur **CHERIFI AZZEDINE** pour sa disponibilité et son précieux soutien.

A Madame la cheffe de service de prothèse dentaire de Annaba, Professeur **MERDES Latifa**, pour son aide, ses précieux conseils et sa disponibilité. Je ne saurais jamais assez-vous remercier pour tous ce que vous avez fait à fin que je puisse avancer.

A Monsieur le **Docteur MENJEL Redouen**, qui a nourri en moi l'amour de la pathologie et la chirurgie buccales, pour son aide inestimable dans la réalisation de ce travail, ses précieux conseils, je vous serai à jamais reconnaissante.

A Madame la cheffe de service d'oncologie médicale de Annaba, Professeur **DJEDI Hanene**, pour m'avoir facilité le travail au niveau de son service, également un grand merci à toute son équipe médicale et paramédicale.

Au Pr **BENMERZOUGA** et au Pr **KOUADRI**, pour votre aide inestimable, je vous reste à jamais reconnaissante.

Au Pr **GOURI** et au Pr **BOUZBID** pour leur aide et collaboration.

Au Pr **BOUDJELEL**, pour son aide et ses encouragements.

Au Pr **DJAFAR**, pour son aide si précieuse qui m'a permis d'avancer dans ce travail.

A Madame **HAMED Nahla**, une attention particulière pour vous exprimer mes vifs remerciements pour votre aide si précieuse, j'ai appris beaucoup de chose avec vous. Je vous suis très reconnaissante.

A Monsieur **BELGUIDOUM Si Hamdi**, merci pour votre travail et votre dévouement à votre profession.

Au Docteur **DAACI Seif Eddine**, pour son aide si précieuse.

A tous mes collègues du service de pathologie et chirurgie buccale : Pr **GUEHRIA**, Pr **BOUMAZA**, Pr **SAAD SAOUD**, Dr **BENGHARSALLAH**, Dr **DJELAMDA**, Dr **HAJ MOUSSA**, Dr **SALHI**, Dr **DORBANI**, Dr **ABABSSA** et Dr **KARBOUA**.

A tous les résidents du service de Pathologie et chirurgie buccale, surtout Dr **BOUNAB**, Dr **MASSIOUD**, Dr **DJEBAR**, Dr **SOUALHI** et Dr **SBAIHI**. Merci beaucoup pour votre aide, grâce à vous j'ai pu conclure ce travail.

Aux équipes paramédicales des services de Pathologie et chirurgie buccales et de Parodontologie.

Dédicaces

A ma Chère Maman

Autant de phrases et d'expressions aussi éloquentes soient-elles ne sauraient exprimer ma gratitude et ma reconnaissance. Tu as su m'inculquer le sens de la responsabilité, de l'optimisme et de la confiance en soi face aux difficultés de la vie. Tes conseils ont toujours guidé mes pas vers la réussite. Merci pour tes prières, tes sacrifices et ton soutien précieux et inconditionnel durant toutes ces années. Je te dois ce que je suis aujourd'hui. Maman je t'adore. Que DIEU te donne santé et longue vie.

A mon Cher Papa

A qui je dois tout, tu as tout donné pour ma réussite, ton attention, ton affection et ton amour. C'est grâce à toi que j'ai pu conclure cette thèse sans difficulté. Je suis fière des valeurs et de l'éducation que tu m'as apporté et qui font de moi la femme que je suis aujourd'hui. Papa je t'adore. Que DIEU te donne santé et longue vie.

En ce jour, j'espère réaliser l'un de vos rêves. Veuillez trouver, chers parents dans ce travail le fruit de votre dévouement ainsi que l'expression de ma gratitude et mon profond amour.

A mon cher frère Abd El Salem

Tu as été toujours là pour moi, tu as toujours cru en moi, je tiens à t'honorer par ce travail. Les mots ne suffisent pas pour te dire merci ! Merci d'être toujours à mes côtés et pour toute la considération que tu me témoigne. De tout cœur, je voudrais te dire que je t'aime beaucoup !

A mes rayons de soleil Mohammed Amjed et Anes

Vous êtes ma force, ma fierté et ma réussite. Que DIEU vous protège. Je vous aime très fort mes trésors.

A mon époux

Merci pour ton amour, ton soutien et tes encouragements tout au long de ces années.

Je te témoigne ma reconnaissance pour ta patience et ta compréhension. Merci d'être à mes côtés à chaque instant.

A mes très chers Frères : Mohammed El Amine, Lahcen et El Houcine

J'espère que vous êtes aujourd'hui fiers de moi. Je vous aime.

A ma très chère grand-mère

Merci pour vos DOUA et vos prières.

A mes chers oncles spécialement HOUICINE qui m'a accompagnée durant toutes les étapes de la réalisation de ce travail. Merci du fond du cœur.

A ma tante Messaouda

Pour avoir toujours cru en moi, avoir toujours été à mes côtés, pour ton affection.

A ma belle-sœur Yasmine

Merci pour ton soutien inconditionnel.

A mes cousines Foula, Darine et Belkis

Merci pour votre amour immuable.

A mes chers neveux Mohammed Ali et Iz El Islem

Je vous souhaite un parcours lumineux et beaucoup de succès dans vos vies.

A mon amie Rahma

À tous ceux à qui ma réussite tient à cœur.

À tous ceux qui me sont chers.

**Et enfin, une pensée profonde et particulière envers toutes les
femmes qui se battent chaque jour
contre le cancer du sein.**



TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES	I
LISTE DES FIGURES	XI
LISTE DES TABLEAUX	XV
LISTE DES ABREVIATIONS	XVIII
INTRODUCTION :	1
1. PROBLEMATIQUE :	4
2. OBJECTIFS DE L'ETUDE :	6

PREMIERE PARTIE

REVUE DE LITTERATURE

1. RAPPELS SUR LE CANCER DU SEIN ET SON APPROCHE THERAPEUTIQUE	7
1.1.Généralités :	7
1.2.Epidémiologie :	7
1.3.Processus de la cancérogénèse mammaire :	8
1.4.Diagnostic de cancer du sein :	9
1.5.Classification TNM :	9
1.6.Stratégies thérapeutiques :	10
1.6.1 La chirurgie :	10
1.6.2. La radiothérapie :	10
1.6.3. La Chimiothérapie :	10
1.6.4. Hormonothérapie :	10
1.7. Action des bisphosphonates sur le cancer de sein :	10
2. LE REMODELAGE OSSEUX :	12
2.1. Rappel anatomique	12
2.1.1. L'os mandibulaire :	12
2.1.2. L'os maxillaire :	12
2.1.3. L'os alvéolaire :	13
2.1.3.1. Le périoste :	13
2.1.3.2. Corticale externe :	13
2.1.3.3. Couche intermédiaire :	13
2.1.3.4. Corticale interne :	13

TABLE DES MATIERES

2.2. Rappel histologique :	14
2.2.1. Os compact :	14
2.2.2. Os spongieux :	15
2.3. Eléments constitutifs du tissu osseux :	15
2.3.1. Les cellules de tissu osseux :	15
2.3.1.1 Les cellules ostéoformatrices :	15
2.3.1.2 Les cellules ostéo-résorbantes :	16
2.3.2. La matrice :	17
2.4. Les phases du remodelage osseux :	17
2.4.1. La phase d'activation :	18
2.4.2. La phase de résorption :	18
2.4.3 La phase d'inversion :	18
2.4.4. La phase de formation :	18
2.4.5 La phase de quiescence :	18
3. GENERALITES SUR LES BISPHOSPHONATES :	19
3.1. Définition :	19
3. 2. Structure chimique et classification :	19
3.3. Effets biologiques :	20
3.3.1. Inhibition de la calcification dans les tissus mous :	20
3.3.2. Inhibition de la résorption osseuse :	20
3.4 Mode d'action :	21
3.4.1. Mode d'action physico-chimique :	21
3.4.2. Mode d'action cellulaire :	21
3.4.3 Mode d'action tissulaire :	21
3.4.3.1 Inhibition de la minéralisation osseuse :	21
3.4.3.2. Inhibition de la résorption osseuse :	21
3.4.3.3. Effet sur la formation osseuse :	22
3.4.3.4. Effet sur l'angiogenèse :	22
3.4.3.5. Effet anti-tumoral :	22
3.4.4 Mode d'action moléculaire :	22
3.4.4.1. Modifications enzymatiques :	22
3.4.4.2. Induction de l'apoptose des ostéoclastes :	22
3.5. Indications des bisphosphonates :	22

TABLE DES MATIERES

3.5.1. Les pathologies bénignes :	22
3.5.2 Prévention des complications osseuses des métastases osseuses	22
3.5.3. Indications thérapeutiques des aminobisphosphonates dans le traitement du cancer du sein :	23
3.5.3.1. Les aminobisphosphonates en situation adjuvante	23
3.5.3.2. Les aminobisphosphonates en situation métastatique :.....	23
3.5.3.3. Les aminobisphosphonates en prévention de la perte osseuse induite par l'hormonothérapie adjuvante.....	23
3.5.3.4. Les aminobisphosphonates en situation néoadjuvante	24
3.6. Effets indésirables :	24
3-6-1 Fatigue :	24
3-6-2 Douleurs osseuses intenses :.....	24
3-6-3 Troubles digestifs :.....	24
3-6-5 Ostéonécrose :	24
4. L'OSTEONECROSE INDUITE PAR BISPHTHONATES :.....	25
4.1. Définition :	25
4.2. Epidémiologie :	25
4.2.1 Incidence de l'ONM chez les patients atteints d'une pathologie bénigne :.....	25
4.2.2. Incidence de l'ONM chez les patients atteints d'une pathologie maligne et traités par BPS intraveineux :.....	26
4.3. Etiopathogénie :.....	27
4.3.1 Théorie de l'hypocellularité :	27
4.3.2. Théorie de l'hypovascularisation :.....	27
4.3.3. Théorie infectieuse :	27
4.3.4 Théorie toxique envers les tissus mous :.....	28
4.3.5 Théorie des microfractures :	28
4.4. La localisation :.....	28
4.5. Facteurs de risque :	29
4.5.1. Risques liés au type de bisphosphonates administrés :.....	29
4.5.1.1 Type de molécule	29
4.5.1.2 Voie d'administration :.....	30
4.5.1.3 Dose cumulée et durée de traitement :	30
4.5.2. Facteurs de risque locaux :.....	30

TABLE DES MATIERES

4.5.2.1. Actes chirurgicaux :	31
4.5.2.2. Particularité anatomique :	31
4.5.2.3. Port de prothèse dentaire :	31
4.5.2.4. Pathologie locale :	31
4.5.2.5 Niveau d'hygiène buccale :	31
4.5.3. Facteurs de risque systémiques :	31
4.5.3.1. L'âge :	31
4.5.3.2 Le sexe :	32
4.5.3.3 La pathologie primaire :	32
4.5.3.4 Les pathologies associées :	32
4.5.3.5. Les facteurs médicamenteux :	33
4.5.3.6. Facteurs génétiques :	33
4.5.3.7. Le tabac :	33
4.6. L'aspect clinique :	34
4.7. L'aspect radiologique :	36
4.7.1 Radiographies conventionnelles : la rétro alvéolaire et le panoramique	36
4.7.2. Examen tomodensitométrique :	37
4.7.3 L'imagerie par Résonance Magnétique	38
4.8. Aspect histologique :	38
4.9 Classification :	40
4.9.1 : Classification de l'AAOMS 2009 :	40
4.9.2 Classification de Bedogni et coll en 2012 :	41
4.9.3 Classification de Patel 2012 :	41
4.9.4 Classification de l'AAOMS EN 2014 :	42
4.9.5 Classification de l'AAOMS 2022 :	42
4.10. Diagnostic différentiel :	43
4.10.1. Tumeurs osseuses primitives :	43
4.10.2. Les métastases des mâchoires :	44
4.10.3. Ostéoradionécrose :	44
4.10.4. Gingivite ulcéro-nécrotique:	44
4.10.5. Ostéomyélite chronique :	44
4.10.6. Alvéolite :	44
4.10.7. Ostéite :	44

TABLE DES MATIERES

5. PRISE EN CHARGE DES OSTEONECROSES MAXILLAIRES DUES AUX BIPHOSPHONATES :	45
5.1. Prévention de l'ONM	45
5.1.1. Évaluation des patients à risque :	45
5.1.2 Prévention de l'ONM avant la mise en place d'un traitement par bisphosphonates :	46
5.1.2.1. Recommandations générales :	46
5.1.2.2 Information et éducation du patient :	47
5.1.2.3. Prévention chez les patients à risque faible candidats aux traitements par BPS :	47
5.1.2.4. Prévention chez les patients à risque élevé candidats aux traitements par BPS :	48
5.1.2.4.1. Précautions à prendre lors de gestes invasifs :	49
5.1.2.4.2 Les recommandations de l'AAOMS 2014 :	49
5.1.2.4.3. Les recommandations de l'ANSM 2014 chez les patients à risque élevé :	49
5.1.2.4.4. Les recommandations de l'AAOMS 2022 chez les patients à risque élevé :	50
5.1.3. Mesures de prévention au cours d'un traitement par bisphosphonates :	50
5.1.3.1. Prévention chez les patients à risque faible :	50
5.1.3.1.1. Les recommandations de l'ANSM 2014 :	50
5.1.3.1.2. Les recommandations de l'AAOMS 2014 :	51
5.1.3.1.3. Les recommandations de l'AAOMS 2022 :	51
5.1.3.2. Prévention chez les patients à risque élevé :	52
5.1.3.2.1 Les recommandations de l'ANSM 2014 :	53
5.1.3.2.2 Les recommandations de l'AAOMS 2014 actualisées en 2022 :	53
5.1.3.3 Arrêt du traitement par bisphosphonates :	54
5.2. Traitement des ONM :	55
5.2.1. Traitement conservateur non chirurgical :	55
5.2.1.1 Effet de l'arrêt des bisphosphonates :	56
5.2.1.2 Traitement antibiotique :	56
5.2.2. Traitement chirurgical :	57
5.2.2.1. Approche chirurgicale conservatrice :	58
5.2.2.1.1. Chirurgie guidée par fluorescence :	60
5.2.2.1.2 La piézochirurgie :	61
5.2.2.2. Approche chirurgicale radicale :	61

TABLE DES MATIERES

5.2.3 Les recommandations des différentes sociétés concernant la prise en charge de l'ONM des patients sous anti-résorptifs en fonction du stade :	62
5.2.4 Thérapies adjuvantes :	68
5.2.4.1. Ozone :	68
5.2.4.2. Oxygène hyperbare :	69
5.2.4.3 Le laser :	70
5.2.4.4. PRP ET PRF :	72
5.2.4.4.1. Le Plasma riche en plaquettes :	72
5.2.4.4.2. Le Plasma riche en fibrine :	72
5.2.4.4.2.1. Définition :	72
5.2.4.4.2.2. Propriétés et mode d'action du PRF :	72
5.2.4.5. TÉRIPARATIDE :	74
5.2.4.6. Pentoxifylline et α -Tocophérol :	74
6. IMPLANTOLOGIE ET BISPHOSPHONATES	75
6.1. L'implantologie et le risque de survenue de l'ONM :	75
6.2 Patients porteurs d'implants dentaires et candidats à un traitement par BPS :	75
6.3 Patient sous BPS oraux candidat à la pose d'implant :	75
6.4 Patient sous BPS en IV candidat à la pose d'implant :	76

DEUXIEME PARTIE

ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE

1. RAPPELS :	77
2. MATERIEL ET METHODES :	78
2.1. Type d'étude	78
2.2. Lieu d'étude	78
2.3. Population d'étude	78
2.3.1. Critères d'inclusion :	78
2.3.2 Critères de non inclusion :	78
2.3.3. Nombre de sujets nécessaires :	78
2.4. Collecte des données :	79
2.5. Moyens :	80
2.5.1. Personnel :	80
2.5.2 Matériel nécessaires pour l'étude :	80
2.6 Déroulement de l'étude :	81

TABLE DES MATIERES

2.6.1 Recrutement des patientes :	81
2.6.2. Le questionnaire :.....	81
2.6.3 Protocole de la prévention primaire de l'ostéonécrose maxillaires :.....	83
2.6.3.1 L'éducation thérapeutique des patientes :.....	84
2.6.3.2 Modalité de prise en charge bucco-dentaire :.....	84
2.7 Saisie et analyse des données :.....	87
2.8 Aspects éthiques :	87
3. RESULTATS :.....	91
3.1. Caractéristiques démographiques de la population étudiée :.....	91
3.1.1. Le lieu de la consultation :.....	91
3.1.2 L'année de recrutement :	92
3.1.3 L'âge :.....	93
3.1.4 La résidence :.....	94
3.1.5 L'état matrimonial :.....	95
3.1.6 Le niveau d'instruction :.....	96
3.1.7 L'activité socioprofessionnelle :	97
3.1.8 Le niveau socio-économique :.....	97
3.2. Description de la maladie cancéreuse :	98
3.2.1 L'année du diagnostic du cancer du sein :.....	98
3.2.2 Présence de maladie co-morbide :	99
3.2.3 Le stade d'évolution du cancer du sein :.....	100
3.3 Prise en charge thérapeutique du cancer du sein :	101
3.3.1 Le traitement anti cancéreux :	101
3.3.2. La molécule prescrite :.....	102
3.3.3 Indications des aminobisphosphonates :	103
3.3.4 La date prévue du traitement :	104
3.3.5 Nombre de cures prévues :	105
3.4 Evaluation bucco-dentaire :	106
3.4.1 Données anamnestiques :.....	106
3.4.1.1 Consultation dentaire avant le traitement anti cancéreux :.....	106
3.4.1.2 La date de la dernière consultation chez le médecin dentiste :	107
3.4.1.2.1 La date de la dernière consultation dentaire en fonction de l'âge :.....	108

TABLE DES MATIERES

3.4.1.2.2 Répartitions des patientes en fonction de la dernière consultation dentaire et la date du diagnostic du cancer du sein	109
3.4.1.3 Motif de la dernière consultation dentaire :	110
3.4.1.4 Les habitudes toxiques :.....	111
3.4.1.5 Brossage des dents et fréquence :.....	112
3.4.1.6 La connaissance de l'ostéonécrose maxillaire due aux BPS :.....	113
3.4.1.6.1 La connaissance de l'ostéonécrose maxillaire due aux BPS en fonction de l'âge :	114
3.4.1.6.2 La connaissance de l'ostéonécrose maxillaire due aux BPS en fonction du niveau d'instruction :	115
3.4.2 Examen de la santé bucco-dentaire :	116
3.4.2.1 Hygiène bucco-dentaire :	116
3.4.2.2 Etat du parodonte :	118
3.4.2.3 Lésions de la muqueuse orale :.....	119
3.4.2.4 Prévalence de la sécheresse buccale :	120
3.4.2.5 Bilan dentaire :	121
3.4.2.5.1 Dents présentes et édentation :.....	121
3.4.2.5.2 Prévalence de la carie dentaire :	122
3.4.2.5.3 Prévalence des dents obturées :.....	123
3.4.2.5.4 Prévalence des dents absentes :.....	125
3.4.2.5.5 Indice CAO	130
3.4.2.5.6. Mobilité dentaire :.....	135
3.4.2.6 Bilan prothétique :	136
3.4.2.7 Bilan radiologique :.....	137
3.4.3 Besoins réels en soins :	138
3.4.3.1 Besoins en soins conservateurs :	142
3.4.3.2 Besoins en soins parodontaux :	142
3.4.3.3 Besoins en soins chirurgicaux.....	143
3.4.3.4 Besoins en soins prothétiques :.....	143
3.4.4 Prise en charge bucco-dentaire :.....	144
3.4.4.1 Modalité de prise en charge :	144
3.4.4.2 Suivis et contrôle des patientes :	145

TABLE DES MATIERES

3.4.4.3 Incidence de l'ostéonécrose maxillaires chez les patientes après préparation bucco-dentaire :	146
4. DISCUSSION :	147
4.1. Analyse générale :.....	147
4.1.1. Forces de l'étude :	147
4.1.2. Limites de l'étude :.....	148
4.1.3. Retombées pour la recherche :.....	148
4.2. A propos des résultats :.....	149
4.2.1 Analyse générale de la population étudiée :.....	149
4.2.2 La pathologie primitive :	150
4.2.3 Antécédents pathologiques personnels :.....	151
4.2.4 Thérapeutique anti-cancéreuse antérieure :.....	151
4.2.5 Les bisphosphonates prescrits :	152
4.2.5.1. Nature de la molécule :	152
4.2.5.2 Indication des aminobisphosphonates :.....	152
4.2.5.3 Le début et la durée du traitement :	153
4.2.6 Consultation régulière chez le médecin dentiste :	153
4.2.7. Degrés de sensibilisation des patientes sur le risque de survenue de l'ONM :	154
4.2.8 Etat de santé bucco-dentaire :.....	156
4.2.8.1 Hygiène bucco-dentaire :	156
4.2.8.2 La sécheresse buccale :	157
4.2.8.3 Le bilan dentaire :	158
4.2.8.3.1. Dents absentes :	158
4.2.8.3.2 Prévalence des dents cariées :.....	159
4.2.8.3.3 Prévalence des dents obturées :.....	160
4.2.8.3.4 Indice CAO :	160
4.2.8.4. La maladie parodontale :.....	161
4.2.8.5. La prothèse amovible :.....	163
4.2.8.6. Le bilan radiologique :.....	163
4.2.8.7 Evaluation des besoins en soins bucco-dentaires :	163
4.2.8.7.1 Besoins en soins parodontaux :	164
4.2.8.7.2 Besoins en soins conservateurs :	165
4.2.8.7.3 Besoins en extractions dentaires:	165

TABLE DES MATIERES

4.2.8.8 Incidence de l'ONM après la préparation bucco-dentaire :	166
5. RECOMMANDATIONS ET PERSPECTIVES :.....	170
5.1 Création d'une unité de médecine dentaire au sein du centre anti cancer :.....	170
5.2 Proposer des actions à destination des oncologues :	171
5.3 Proposer des actions à destination des médecins dentistes :	171
5.4 Proposer des actions à l'intention de la population :	172
5.4.1 Hygiène bucco-dentaire :	172
5.4.2 Education thérapeutique :	172
5.4.3 Visites régulière chez le médecin dentiste :	173
5.5 Améliorer la relation entre le médecin dentiste et l'oncologue :.....	173
CONCLUSION.....	175
BIBLIOGRAPHIE :.....	177
LISTE DES ANNEXES	201
RESUME	

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Principaux sites métastatiques du cancer du sein	8
Figure 2: Classification TNM des tumeurs du sein.....	9
Figure 3 : Schéma de l'os mandibulaire.....	12
Figure 4: Maxillaire supérieur vue antérieure	13
Figure 5: Coupe transversale au niveau d'une prémolaire inférieure.	14
Figure 6: Schéma d'un os haversien	14
Figure 7: Organisation de l'os spongieux	15
Figure 8: Schéma d'un ostéoblaste.....	15
Figure 9: Schéma de l'ostéoclaste.....	16
Figure 10: Schéma des cellules du tissu osseux.....	16
Figure 11: Différentes phases du remodelage osseux	17
Figure 12: Analogie structurelle entre le pyrophosphate et le bisphosphonate.....	19
Figure 13: Exposition osseuse causée par Zometa. Service de pathologie et chirurgie buccales CHU Annaba.....	35
Figure 14: Fistule muqueuse sans exposition osseuse chez une patiente sous Zometa pour un cancer du sein. Service de pathologie et chirurgie buccales CHU Annaba	35
Figure 15: Exposition osseuse bilatérale de faible étendue chez une patiente traitée par Zometa pour des métastases osseuses du cancer du sein.	36
Figure 16: Persistance des alvéoles chez une patiente atteinte d'un carcinome mammaire. Service de pathologie et chirurgie buccale. CHUA.	36
Figure 17: Ostéolyse mandibulaire chez une femme de 62 ans traitée depuis 4 ans par du zolédronate pour des métastases osseuses. CHUA	37
Figure 18: Scanner montrant une nécrose maxillaire gauche avec un grand séquestre chez une femme de 62 ans traitée depuis 4 ans par du zolédronate pour des métastases osseuses. Service de pathologie et chirurgie buccales. CHUA.....	37
Figure 19: IRM chez une patiente âgée de 48 ans, atteinte de cancer du sein métastatique, sous acide zolédronique depuis 2 ans.....	38
Figure 20: Coupe histopathologique montrant une ostéonécrose maxillaire.	39
Figure 21: Les trois différents stades d'évolution de l'ONM	39
Figure 22: Evaluation du risque de survenue de l'ONMBPS.	45
Figure 23: Traitement chirurgical conservateur d'une ONM mandibulaire	59
Figure 24: Traitement d'une ostéonécrose maxillaire induite par BPS par fluorescence	60

LISTE DES FIGURES

Figure 25: Dispositif de piézochirurgie et différents inserts utilisés.....	61
Figure 26: Organigramme guidant l'évaluation initiale des patients présentant une OCN selon les recommandations 2022 de l'AAOMS 2022.	66
Figure 27: Organigramme guidant la prise en charge non-chirurgicale des patients présentant une OCN selon les recommandations 2022 de l'AAOMS.....	66
Figure 28 : Organigramme guidant la prise en charge chirurgicale des patients présentant une OCN au maxillaire selon les recommandations 2022 de l'AAOMS.	67
Figure 29: Organigramme guidant la prise en charge chirurgicale des patients présentant une OCN à la mandibule selon les recommandations de l'AAOMS 2022.	67
Figure 30: Unité d'ozonothérapie.	68
Figure 31 : Ozonothérapie.....	69
Figure 32: Oxygénothérapie hyperbare.....	69
Figure 33: Appareil du laser.....	70
Figure 34: Le laser faible intensité.....	70
Figure 35: Elimination du séquestre osseux.....	71
Figure 36: Dernière application de biostimulation laser : guérison complète de la muqueuse après 3 semaines.....	71
Figure 37: Apport du laser Er :YAG dans le traitement d'une ONM.	72
Figure 38: Cicatrisation après un mois.....	72
Figure 39: Etapes de mise en place du gel de PRGF.	73
Figure 40: Illustration des étapes de la mise en place de la membrane PRF chez une patiente âgée de 58 ans qui présente un cancer du sein avec des métastases osseuses candidates au traitement par zometa.	86
Figure 41: La prise en charge bucco-dentaire des patientes atteintes de cancer du sein et candidates à un traitement par aminobisphosphonates.....	88
Figure 42: Algorithme des gestes invasifs effectués chez les patientes atteintes de cancer du sein avant le début du traitement par aminobisphosphonates.....	89
Figure 43: Séquence de la prévention primaire effectuée chez les patientes atteintes du cancer du sein et candidates au traitement par aminobisphosphonates.	90
Figure 44: Répartition des patientes selon le lieu de consultation.	91
Figure 45: Répartition des patientes en fonction de l'année de recrutement.	92
Figure 46: Répartition de la population en fonction de la tranche d'âge.	93
Figure 47: Répartition des patientes en fonction de la wilaya de résidence.	94

LISTE DES FIGURES

Figure 48: Répartition des patientes selon l'état matrimonial.	95
Figure 49: Répartition des patientes selon le niveau d'instruction.	96
Figure 50: Répartition des patientes en fonction de l'année du diagnostic du cancer du sein.	98
Figure 51: Répartition des patientes en fonction de la maladie co-morbide.	99
Figure 52: Répartition des patientes en fonction de la présence de métastases.	100
Figure 53: Répartition des patientes en fonction du traitement anti cancéreux antérieur.	101
Figure 54: La molécule prescrite.	102
Figure 55: Répartition des patientes en fonction de l'indication des aminobisphosphonates.	103
Figure 56: Répartition des patientes en fonction de la date prévue du traitement.	104
Figure 57: Répartition des patientes en fonction de nombre des cures prévues.	105
Figure 58: Répartition des patientes en fonction de la consultation dentaire avant le traitement anti cancéreux.	106
Figure 59: Répartition des patientes en fonction de la dernière consultation chez le médecin dentiste.	107
Figure 60: Répartition des patientes selon l'âge et la date de la dernière consultation dentaire.	108
Figure 61: Répartition des patientes selon la dernière consultation dentaire et la date du diagnostic du cancer du sein.	109
Figure 62: Répartition des patientes selon le motif de la dernière consultation dentaire.	110
Figure 63: Répartition des patientes selon les habitudes toxiques.	111
Figure 64: Répartition de la population étudiée selon la fréquence du brossage dentaire.	112
Figure 65: Répartition de la population en fonction de la connaissance de l'ONM due au traitement par BPS.	113
Figure 66: Répartition des patientes selon l'âge et les connaissances de l'ONM.	114
Figure 67: Répartition des patientes selon les connaissances de l'ONM et le niveau d'instruction.	115
Figure 68: Répartition de la population étudiée selon l'hygiène buccale.	116
Figure 69: Présence de plaque dentaire et de tartre lors de l'examen endo buccal.	117
Figure 70: Prévalence des parodontopathies chez les patientes dentées.	118
Figure 71: Prévalence des lésions de la muqueuse orale.	119
Figure 72: Prévalence de la sécheresse buccale	120
Figure 73: Répartition des patientes selon la sécheresse buccale et le traitement anti cancéreux.	120

LISTE DES FIGURES

Figure 74: Répartition des patientes selon la présence des dents.....	121
Figure 75 : Prévalence de la carie dentaire chez la population étudiée.....	122
Figure 76: Prévalence des dents obturées chez la population étudiée.	123
Figure 77 : Répartition des patientes selon la prévalence des dents obturées et le niveau socio-économique	124
Figure 78: Prévalence des dents absentes.	125
Figure 79: Prévalence des dents absentes selon l'âge.	126
Figure 80: Prévalence des dents absentes selon le niveau d'instruction.	127
Figure 81: Prévalence des dents absentes selon le niveau socio-économique.	128
Figure 82: Prévalence des dents absentes selon la date du diagnostic du cancer du sein	129
Figure 83: Répartition des patientes en fonction de l'âge et l'indice CAO.	131
Figure 84: Le statut prothétique.	136
Figure 85: Bilan radiologique	137
Figure 86: Prévalence des besoins en soins bucco-dentaires chez la population étudiée.	138
Figure 87: Modalité de prise en charge bucco-dentaire	144
Figure 88: Extraction dentaire.....	144
Figure 89: Répartition des patientes selon la durée du suivi.....	145
Figure 90: Répartition des patientes selon l'apparition de l'ONM.	146
Figure 91: Protocole de prise en charge bucco-dentaire des patientes atteintes de cancer du sein candidates au traitement par aminobisphosphonates.....	174

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Classification histologique des cancers mammaires préconisée par l'organisation mondiale de la santé	7
Tableau 2 : Réduction d'un risque d'apparition d'un événement osseux sous bisphosphonates.	11
Tableau 3: Classification des bisphosphonates selon la structure et la puissance	20
Tableau 4: Risque de survenue d'ONM chez les patients traités pour métastases osseuses ...	26
Tableau 5: Evolution du risque de survenue d'ONM en fonction de la durée d'administration.	26
Tableau 6: Facteurs de risque de l'ONM.	34
Tableau 7: Classification de L'AAOMS 2009	40
Tableau 8: Classification de Bedogni 2012	41
Tableau 9 : La classification De Patel et coll en 2012	41
Tableau 10 : Classification d'ONMBPS proposé par l'AAOMS en 2014.	42
Tableau 11: Recommandations de l'ANSM et l'AAOMS 2014 chez les patients à risque faible candidats aux traitements BPS.	48
Tableau 12 : Stratégie préventive de la MRONJ selon l'AAOMS 2022	55
Tableau 13: Les Recommandations de SFSCMFCO 2013 France	62
Tableau 14: Les stratégies de traitement de l'ONM selon l'AAOMS 2014.....	63
Tableau 15: Recommandations de Japanese Allied Committee 2017 sur la prise en charge des ONM	64
Tableau 16: Recommandation SECOM Espagne 2021 sur la prise en charge de MRONJ.....	65
Tableau 17: Répartition de la population en fonction de la tranche d'âge.	93
Tableau 18 : Répartition des patientes en fonction de l'activité socioprofessionnelle.	97
Tableau 19: Répartition des patientes en fonction du niveau socio-économique.	97
Tableau 20 : Répartition des patientes en fonction du stade d'évolution du cancer du sein.	100
Tableau 21: Répartition des patientes en fonction du traitement anti cancéreux en cours. ...	101
Tableau 22 : La molécule prescrite	102
Tableau 23: Répartition des patientes selon l'âge et la date de la dernière consultation dentaire.	108
Tableau 24: Répartition des patientes selon la dernière consultation dentaire et la date du diagnostic de cancer du sein.....	109
Tableau 25 : Répartition des patientes selon l'âge et les connaissances de l'ONM.	114

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 26 : Répartition des patientes selon les connaissances de l'ONM et le niveau d'instruction .	115
Tableau 27 : Répartition des patientes selon la présence des dents.	121
Tableau 28 : Prévalence de la carie dentaire chez la population étudiée.	122
Tableau 29 : Prévalence des dents obturées chez la population étudiée.	123
Tableau 30: Répartition des patientes selon la prévalence des dents obturées et le niveau socio-économique.	124
Tableau 31: Prévalence des dents absentes.	125
Tableau 32: Prévalence des dents absentes selon l'âge.	126
Tableau 33: Prévalence des dents absentes selon le niveau d'instruction.	127
Tableau 34: Prévalence des dents absentes selon le niveau socio-économique.	128
Tableau 35 : Prévalence des dents absentes selon la date du diagnostic du cancer du sein.	129
Tableau 36: Moyenne de l'indice CAO :	130
Tableau 37 : Répartition des patientes en fonction de l'indice CAO.	130
Tableau 38: Répartition des patientes en fonction de l'âge et l'indice CAO :	131
Tableau 39: La moyenne de l'indice CAO en fonction de la présence des métastases.	132
Tableau 40: Répartition des patientes selon l'indice CAO et la date de la dernière consultation dentaire.	132
Tableau 41 : Répartition des patientes selon l'indice CAO et la connaissance d'ONM.	133
Tableau 42 : Répartition des patientes selon l'indice CAO et la consultation dentaire avant le traitement anti cancéreux.	133
Tableau 43 : Répartition des patientes selon l'indice CAO et le niveau d'instruction.	134
Tableau 44 : Répartition des patientes selon l'indice CAO et le niveau socio-économique.	134
Tableau 45 : Prévalence de la mobilité dentaire chez les patientes dentées.	135
Tableau 46: Etat de la prothèse dentaire chez la population étudiée.	136
Tableau 47 : Prévalence des besoins en soins chez la population étudiée.	138
Tableau 48: Prévalence des besoins en soins selon l'âge.	139
Tableau 49 : Prévalence des besoins en soins selon la date du diagnostic du cancer du sein.	139
Tableau 50 : Prévalence des besoins en soins selon le traitement anti cancéreux antérieur.	140
Tableau 51 : Prévalence des besoins en soins selon l'état de connaissances des ONM.	140
Tableau 52 : Prévalence des besoins en soins selon la date de la dernière consultation dentaire.	141

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 53 : Prévalence des besoins en soins conservateurs et nombre de dents à soigner..	142
Tableau 54: Prévalence des besoins en soins parodontaux.....	142
Tableau 55 : Prévalence des besoins en extractions dentaire chez les patientes dentées.	143
Tableau 56 : Répartition des patientes selon les besoins prothétiques.	143
Tableau 57 : Répartition des patientes selon la durée du suivi.	145
Tableau 58 : Incidence de l'ONM après préparation bucco-dentaire initiale.	146
Tableau 59 : Etude de l'incidence de l'ONM à travers le monde chez les patients cancéreux sous BPS après préparation bucco-dentaire.	166

LISTE DES ABREVIATIONS

AAOMS: American Academy Oral and Maxillofacial Surgeons

ADA : American Dental Association

AFSSAPS : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

AINS : anti inflammatoire non stéroïdien

AminoBPS : Amino-Bisphosphonates

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

ASBMR : American Society for Bone and Mineral Research

ASCO : American Society Of Clinical Oncology

ATA : Atmosphère absolue

ATB : Antibiotique

AZ : acide zolédronique

BDA : British Dental Association

BDB : Bain de bouche

BPS : Bisphosphonates

BRONJ: Bisphosphonate Related Osteonecrosis of the Jaws

CAOMS: Canadian Association of Oral and Maxillofacial Surgeons

CBS: Communication bucco sinusienne

CGF : Chirurgie guidée par fluorescence

CHUA : Centre hospitalo universitaire ANNABA

CHX : Chlorhexidine

DMO : Densité minérale osseuse

ESCEO: European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis

GTP : Guanosine triphosphates

I.V: Intra veineuse

INSP : Institut national de la santé publique

Laser Er-Yag: Erbium doped Yttrium Aluminium Garnet laser

LLLT: Low Level Laser Therapy.

MEC : Matrice extra cellulaire

MRONJ: Medicated Related Osteonecrosis of the Jaws

NE: Non exposé

OCN : ostéochimionécrose

LISTE DES ABREVIATIONS

OHB : oxygénothérapie hyperbare

OMS : Organisation mondiale de la santé

ONJ: Osteonecrosis of jaw

ONMBPs : Ostéonécroses des Maxillaires induites par les bisphosphonates

PRF : Plasma riche en fibrine

PRGF: Plasma Rich In Growth Factor

PRP : Plasma riche en plaquette

PTH : Hormone parathyroïdienne

PTX : Pentoxifylline

RANKL: Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B ligand.

RCP : Réunion de concertation pluridisciplinaire

SECOM : Société Espagnole de Chirurgie Orale et Maxillo-faciale

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

SRE: événements liés au squelette

TNM : Taille, nombre de ganglion et métastase

V.E.G.F: Vascular Endothelial Growth factor Genetic

INTRODUCTION

INTRODUCTION :

Au cours de ces dernières années, les bisphosphonates se sont imposés comme de puissants inhibiteurs de la résorption osseuse. Leur utilisation s'est largement développée en clinique pour leur propriété antirésorbante osseuse dans le traitement des maladies ostéopéniques malignes, les métastases osseuses de tumeurs solides (sein, prostate, myélomes multiples...) ou dans les maladies bénignes (ostéoporose, maladie de Paget, ...). [1] [2]

Les bisphosphonates sont largement utilisés pour le traitement du cancer du sein, soit dans un but thérapeutique, adjuvant ou préventif des métastases. En effet, les aminobisphosphonates possèdent un effet antitumoral qui permet de réduire le risque relatif de progression de la maladie, ainsi ces molécules sont capables de réduire la perte de densité minérale osseuse (DMO) induite par la déprivation androgénique ou ostrogénique.[3][4]

Les métastases osseuses sont fréquentes dans le cancer du sein. Elles sont à l'origine d'une morbidité importante, entraînant des fractures, des douleurs osseuses, une compression médullaire ou une hypercalcémie. Les bisphosphonates intraveineux, associés aux différents traitements multidisciplinaires, améliorent la qualité de vie des patientes. En effet, ils permettent une réduction des complications osseuses et la survenue des événements osseux.[5]

Bien que ces molécules soient prescrites dans un but thérapeutique, elles peuvent à long terme induire une complication grave qui est l'ostéonécrose des maxillaires, décrite pour la première fois par Marx en 2003. L'incidence de l'ostéonécrose maxillaires varie entre 1,6% et 11 % en fonction des séries. [6]

Selon la littérature, les molécules les plus incriminées dans l'apparition de cet effet secondaire sont les aminobisphosphonates : le pamidronate et le zolédronate administrés par voie intraveineuse, mais quelques cas ont été observés lors d'un traitement per os pour l'ostéoporose avec l'alendronate ou le risédronate. De plus, le risque de survenue de l'ONM augmente d'une manière significative avec la durée de traitement et la dose cumulée.

Le cancer du sein et le myélome multiple sont les pathologies primitives les plus retrouvées chez les patients atteints d'une ostéonécrose maxillaires, ainsi la présence de comorbidités telles que le diabète et les traitements anticancéreux antérieurs augmentent le risque de survenue de cette complication. [7][8] [9]

Les facteurs de risque locaux sont présentés principalement par le geste chirurgical et la mauvaise hygiène bucco-dentaire. [10]

INTRODUCTION

Le pronostic de cette complication est souvent défavorable, avec un risque vital engagé à cause de son évolution qui passe d'une douleur importante avec surinfection bactérienne à des complications loco-régionales qui se traduisent par des cellulites maxillaires, des fistulisations cutanées, une communication bucco-sinusienne ou bucco-nasale et une fracture mandibulaire.

Jusqu'à ce jour, il semble qu'aucune stratégie thérapeutique de l'ostéonécrose des maxillaires n'ait fait l'objet de consensus. La décision thérapeutique dépend d'un certain nombre de critères, parmi lesquels, le pronostic du patient, l'étendue et la localisation de l'ostéonécrose, la présence d'un séquestre osseux et la symptomatologie associée. [11].

La prise en charge nécessite une approche multidisciplinaire et la plupart du temps un traitement conservateur ou chirurgical est privilégié.

Plusieurs traitements adjuvants sont proposés actuellement afin d'améliorer la qualité de cicatrisation de l'os : la thérapie au laser de faible fréquence (soft laser), la chirurgie aux ultrasons (Pyezosurgery), l'oxygénation hyperbare, la thérapie à l'ozone (l'ozonothérapie), le teriparatide et les membranes PRF (platelet Rich Fibrin).[12]

Il faut rappeler ici que toutes les directives et les recommandations publiées à ce jour sur ce problème ne sont pas « fondées sur des preuves scientifiques » : il s'agit de recommandations empiriques basées sur des observations cliniques.

Face à cette affection invalidante et difficile à traiter, il est important d'identifier les patients à risque et d'appliquer des mesures préventives.

La présence de foyer infectieux bucco-dentaire, la mauvaise hygiène buccale et la non sensibilisation des patients à propos des effets secondaire des BPS, contribuent au développement de cette affection. De ce fait, en collaboration avec l'oncologue, le médecin dentiste peut réaliser une prévention active de cette maladie et initier une procédure diagnostic précoce lors de la survenue de symptômes cliniques. Il peut ainsi contribuer précocement à prévenir l'apparition et l'exacerbation de cette maladie en éliminant tous les facteurs de risque locaux.

Notre travail apporte une description de la santé bucco-dentaire et une approche préventive des patientes atteintes du cancer du sein et candidates aux traitements par aminobisphosphonates avec proposition de suggestions visant à améliorer la santé bucco-dentaire et la qualité de vie de ces patientes.

INTRODUCTION

Notre travail est divisé en deux volets, le premier concerne une revue de littérature à savoir le cancer du sein, les aminobisphosphonates, l'ostéonécrose et nous aborderons également les recommandations actuelles en matière de prévention et de prise en charge des ostéonécroses des maxillaires.

Le deuxième volet s'intéresse à l'étude épidémiologique par l'évaluation de l'état bucco-dentaire des patientes atteintes du cancer du sein candidates à un traitement par aminobiphosphonates au niveau du service d'oncologie médicale de Annaba, ainsi une préparation initiale de la cavité buccale sera réalisée avant le début du traitement.

Nous proposons des protocoles de prise en charge pour mettre en exergue les facteurs de risque bucco-dentaires.

1. PROBLEMATIQUE :

Le cancer du sein est un problème de santé majeur dans le monde et il représente 2,3 millions de nouveaux cas par an et 685 000 décès par an selon le rapport de l'organisation mondiale de la santé, paru en 2020.

Vers la fin 2020, 7,8 millions de femmes en vie s'étaient vues diagnostiquer un cancer du sein au cours des cinq années passées, ce qui fait du cancer du sein le cancer le plus courant à l'échelle du globe. À l'échelle mondiale, les femmes perdent plus d'années de vie en raison du cancer du sein que de n'importe quel autre type de cancer.[13]

Soixante-cinq mille (65.000) nouveaux cas de cancer, tous types confondus, ont été recensés en Algérie depuis le début de l'année 2021, dont 15.000 cas de cancer du sein selon les données du registre national des cancers relevant de l'Institut national de la santé publique (INSP).

Son incidence augmente notablement dès 30-34 ans et enregistre deux pics à 50-54 ans et 60-64 ans et diminue au-delà. [14]

Sa prise en charge se résume à une chirurgie, chimiothérapie, radiothérapie et thérapie ciblée.

Les molécules des bisphosphates trouvent leur place dans l'indication thérapeutique du cancer du sein au moment où les métastases se déclenchent pour bloquer la résorption osseuse ou pour prévenir l'apparition de l'ostéoporose.

Les bisphosphonates ont deux actions thérapeutiques intéressantes pour traiter le cancer : D'une part, leur cytotoxicité, bien connue pour les ostéoclastes, mais qui s'exerce aussi sur les cellules tumorales.

D'autre part, leur capacité à bloquer la résorption osseuse, et donc à rompre le cercle vicieux qui favorise la prolifération tumorale au sein du tissu osseux à partir de cellules dormantes.[15]

Selon **Woo** et coll, 85% des ostéonécroses des maxillaires due aux bisphosphonates sont constatées chez des patients soignés pour des cancers du sein et des myélomes multiples. [16]

Durie et coll (2005) ont évalué l'ostéonécrose des maxillaires à 6,8 % chez des patients atteints de myélome multiples et à 4,4 % chez des femmes présentant un cancer du sein avec métastases osseuses. [17]

L'Algérie n'est pas épargnée du reste du monde, elle est exposée à la fameuse complication des bisphosphonates ; l'ostéonécrose des maxillaires.

INTRODUCTION

Au niveau du CHU Sidi bel abbés, a été menée une étude descriptive intitulée « la prévention de l'ostéonécrose des maxillaires induite par les bisphosphonates dans la wilaya de Sidi bel abbés » entre l'année 2008 et 2014 sur 574 patients traités par BPS pour myélome multiple et métastases osseuses du cancer du sein et de la prostate. On a rapporté 12 cas d'ONM dont 11 femmes et 1 homme ce qui correspond à une incidence de 2.09%.**[18]**

Une autre étude prospective intitulée « ostéonécrose des maxillaires induite par les bisphosphonates » a été réalisée au niveau du CHU de Constantine entre 2015 et 2019 sur 100 patients traités par bisphosphonates pour myélome multiple et métastases osseuses du cancer du sein et de la prostate. Cette étude a rapporté 44 cas d'ONM dont 38 femmes et 6 hommes, ce qui correspond à une incidence de 44%.**[19]**

L'évolution de cette ostéonécrose est désespérante. La prise en charge doit être multidisciplinaire, faisant intervenir l'oncologue, le chirurgien maxillo-facial et l'odontologiste. Aucun traitement codifié n'a montré d'efficacité à ce jour.

Le traitement doit être le plus conservateur possible. La meilleure prise en charge reste la prévention par l'information du patient, du praticien, une prophylaxie dentaire avant l'instauration du traitement et un suivi bucco-dentaire tous les 4 mois. **[20]**.

La prise en charge d'une ostéonécrose des os maxillaires liée aux bisphosphonates est problématique. La décision d'intervention ou d'abstention est souvent délicate à prendre et l'extension des lésions peut être rapide. Soulignons l'intérêt et l'importance d'études prospectives qui permettraient, peut-être, de mieux préciser les facteurs de risque associés à la survenue d'une ostéonécrose des maxillaires sous bisphosphonates et de déterminer les catégories de patients à risque, nécessitant une adaptation de cette thérapeutique.

A l'état actuel des connaissances, la prise en charge de ces complications est sujette à beaucoup de discussion sur : Comment prévenir l'ostéonécrose des maxillaires ? Quel est le rôle du médecin dentiste spécialiste en pathologie et chirurgie buccales dans la sensibilisation des médecins traitants, des médecins-dentistes et des patients sur l'intérêt de la prévention et la préparation des malades avant le début du traitement par bisphosphonates ?

2. OBJECTIFS DE L'ETUDE :

-Objectif principal :

Evaluer les besoins en soins bucco-dentaires chez les patientes atteintes de cancer du sein et candidates au traitement par aminobisphosphonates.

-Objectifs secondaires :

- Décrire le profil épidémiologique de la population étudiée.
- Evaluer le niveau de sensibilisation des patientes sur les effets secondaires des bisphosphonates au niveau de la cavité buccale.
- Identifier les patientes à risque de développer l'ostéonécrose maxillaire.
- Prévenir l'apparition de l'ostéonécrose maxillaires chez les patientes candidates au traitement par aminobisphosphonates.
- Déterminer les protocoles de prise en charge.

PREMIERE PARTIE

REVUE DE LITTERATURE

1. RAPPELS SUR LE CANCER DU SEIN ET SON APPROCHE THERAPEUTIQUE

1.1. Généralités :

La glande mammaire est une glande exocrine, paire et lobulée, elle est formée de 15 à 20 lobes, séparés entre eux par du tissu graisseux et conjonctif [21] [22], son drainage lymphatique est assuré par les ganglions sus-claviculaires, les ganglions sous-claviculaires et les ganglions mammaires internes. [23] [24]

Les cancers du sein sont des tumeurs malignes des glandes mammaires et se définissent comme une prolifération maligne de cellules épithéliales bordant les canaux ou les lobules du sein appelés respectivement carcinomes canaux ou lobulaires. S'il y a une effraction de la membrane basale, séparant l'épithélium du tissu conjonctif, ces carcinomes sont dits infiltrants. Dans le cas contraire, ils sont dits carcinomes in situ ou intra-canaux. Ils possèdent ou non un potentiel métastatique. C'est une pathologie à évolution lente.

Les formes les plus fréquentes sont le carcinome canalaire infiltrant (CCI) (85%) et le carcinome lobulaire infiltrant (CLI) (10 %). Il existe d'autres formes rares de carcinomes infiltrants, tels que les carcinomes médullaires, les carcinomes mucineux (ou colloïdes), les carcinomes tubuleux. (Tableau 1) [25]

Tableau 1 : Classification histologique des cancers mammaires préconisée par l'organisation mondiale de la santé 2003 et celle de 2012 (OMS) [26].

Classification OMS 2012	Classification OMS 2003
Carcinome de type non spécifique (TNS)	← Carcinome canalaire infiltrant
Carcinome de type spécifique :	
Carcinome lobulaire	Carcinome lobulaire
Carcinome tubuleux	Carcinome tubuleux
Carcinome cribriforme	Carcinome cribriforme
Carcinome mucineux	Carcinome mucineux
Carcinome micropapillaire	Carcinome micropapillaire
Carcinome métaplasique	Carcinome métaplasique
Type rares	
Carcinome sécrétant	

1.2. Epidémiologie :

Dans le monde, environ 2,3 millions de cas de cancer du sein ont été diagnostiqués chez les femmes en 2020, ce qui représentent 24,2 % de tous les cancers féminins, soit environ un cas de cancer sur quatre est un néoplasie mammaire.

A l'échelle mondiale, l'incidence du cancer du sein semble plus forte dans les pays industrialisés.

Les taux les plus élevés sont constatés :

- En Australie et la nouvelle Zélande. (Incidence de 94)
- En Europe du nord (incidence de 90)
- L'Europe occidentale enregistre les taux mondiaux les plus élevés. (Belgique, Pays-Bas et en France) [13]

En Algérie, le cancer du sein représente la pathologie maligne la plus fréquente chez la femme avec 15.000 nouveaux cas enregistrés en 2021, selon les données du registre national des cancers relevant de l'Institut national de la santé publique [14]. Il représente 43% des cancers chez la femme avec 4116 décès, dont un taux important apparaît avant l'âge de 40 ans, contrairement aux pays occidentaux où le cancer du sein apparaît après l'âge de 60 ans et plus, selon les données du registre national du cancer.[13]

1.3. Processus de la cancérogénèse mammaire :

La cancérogénèse mammaire est un processus évolutif au cours duquel des cellules normales acquièrent des altérations génétiques qui les singularisent du tissu environnant, les rendant indépendantes des signaux extérieurs de régulation de l'homéostasie tissulaire. [27]

Ce phénomène commence par une étape initiale, promotion et ensuite une dissémination des cellules. Si les cellules tumorales parviennent à franchir toutes ces étapes elles pourront alors proliférer dans d'autres organes comme le poumon, la plèvre, le foie, les os et le cerveau. (Figure 1) [28][29][30] [30].

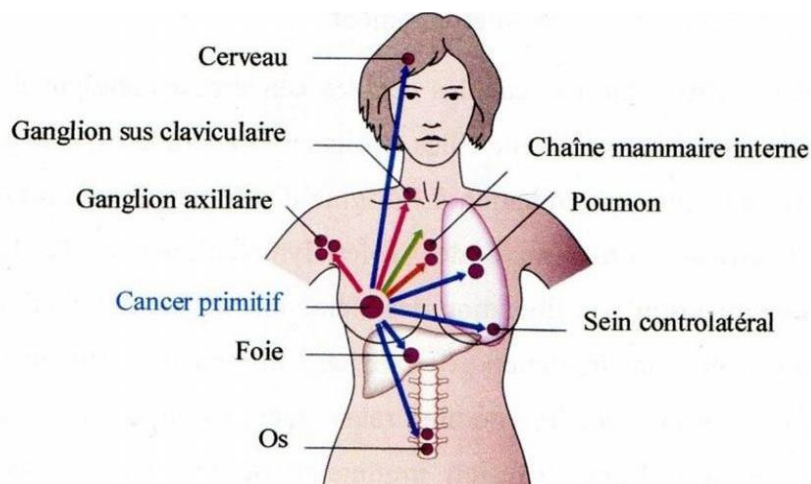


Figure 1: Principaux sites métastatiques du cancer du sein [31].

1.4. Diagnostic de cancer du sein :

Le diagnostic de cancer du sein est possible à partir d'un examen clinique qui représente la première étape de toute exploration de la glande mammaire, d'un examen mammographique et échographique et enfin d'un examen cyto- anatomopathologique.

1.5. Classification TNM :

Cette classification TNM est la classification clinique des cancers du sein de L'U.I.C.C (Union Internationale Contre le Cancer). Elle a pour but de stadifier les carcinomes selon leur extension clinique et histopathologique, ce qui contribue à déterminer le traitement et à évaluer le pronostic de la maladie tumorale. Elle prend en compte la taille de la tumeur (T), l'envahissement ganglionnaire (N) et la présence de métastases à distance (M) [32] (figure 02)

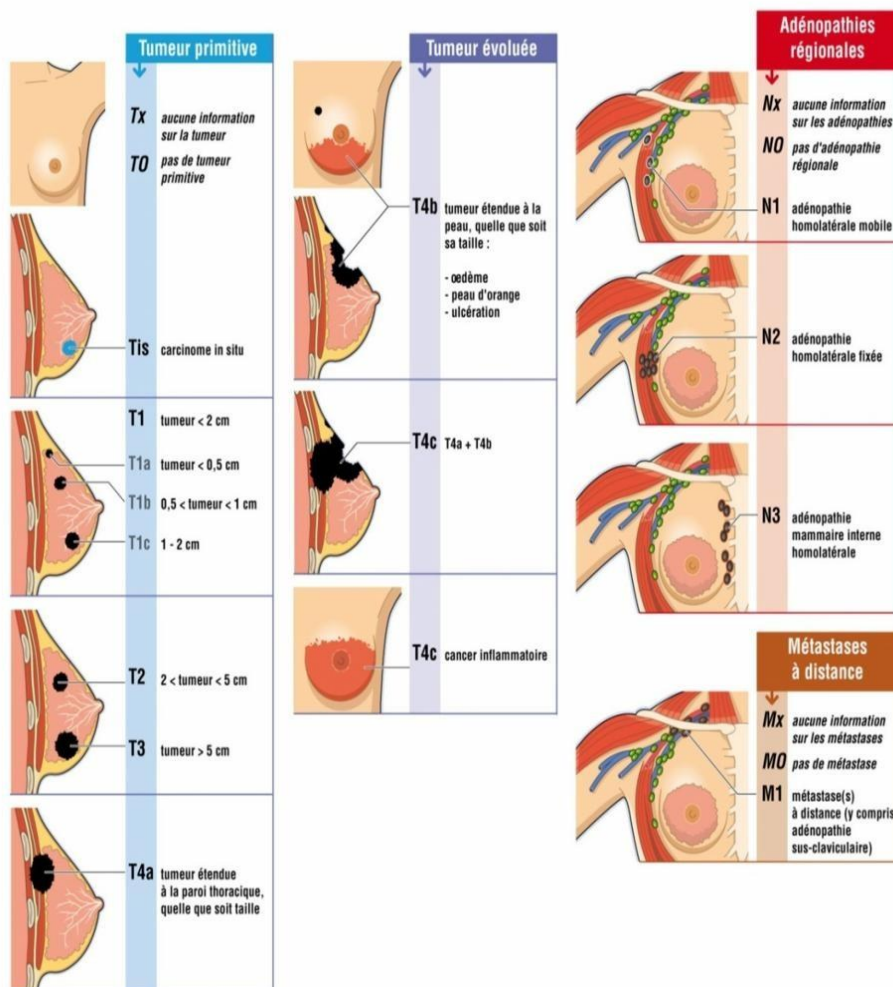


Figure 2: Classification TNM des tumeurs du sein [33].

1.6. Stratégies thérapeutiques :

L'indication des différentes modalités thérapeutiques et leur séquence d'administration sont discutées dans le cadre d'une réunion de concertation pluridisciplinaire. (RCP)

1.6.1 La chirurgie :

La mastectomie peut être partielle ou radicale.

1.6.2. La radiothérapie :

Consiste en une irradiation de 50 Gy sur la glande mammaire, la paroi thoracique et sur la chaîne axillaire.

1.6.3. La Chimiothérapie :

La prescription d'une anthracycline et d'un taxane pour une durée de 6 à 8 cycles.

1.6.4. Hormonothérapie :

Elle assure une privation oestrogénique la plus complète possible, la molécule la plus utilisée étant le tamoxifène. [28][34]

1.7. Action des bisphosphonates sur le cancer de sein :

Les bisphosphonates ont deux actions thérapeutiques intéressantes pour traiter le cancer : d'une part, leur cytotoxicité, bien connue pour les ostéoclastes, mais qui s'exerce aussi sur les cellules tumorales, propriété démontrée au cours de tests réalisés in vitro et dans des modèles animaux de cancer ; d'autre part, leur capacité à bloquer la résorption osseuse et donc à rompre le cercle vicieux qui favorise la prolifération tumorale au sein du tissu osseux à partir de cellules dormantes.

Les chercheurs constatent que chez les femmes postménopausées – de façon naturelle ou artificielle – atteintes d'un cancer du sein, un traitement aux bisphosphonates de deux à cinq ans diminue de 28 % le risque de récurrence et des métastases osseuses et de 18 % la mortalité par cancer du sein dans les 10 années suivant le diagnostic.

Les BPS inhibent la résorption osseuse et le relargage de facteurs de croissance. Ils modulent l'expression génique de macromolécules de la matrice extracellulaire (intégrines, protéoglycanes, hyaluronanes, métalloprotéases et inhibiteurs de métalloprotéases). Ils inhibent ainsi l'adhésion, la prolifération, la migration et l'invasion de la matrice osseuse par les cellules tumorales. L'effet antitumoral pourrait également passer par la réduction du nombre de cellules tumorales circulantes, un facteur pronostique de récurrence et de survie du cancer du sein métastatique ou avancé.

Dans le cancer du sein avancé, les métastases osseuses sont essentiellement de nature ostéolytique bien que 15 à 20 % des patientes présentent des lésions à prédominance ostéoblastique.

Le nombre d'évènements osseux liés à leur présence est de l'ordre de quatre par an hors traitement. Ils se répartissent comme suit : fracture ou tassement pathologique, notamment vertébral environ 60 % ; hypercalcémie : 20 % ; compression médullaire : 10 %.

La structure de la chaîne latérale R2 (absence ou présence de groupement amine) conditionne leur activité anti ostéoclastique : les BPS dépourvus de ce groupement (chef de file : clodronate) agissent en stimulant l'apoptose ostéoclastique. Ils sont administrés par voie orale.

En revanche, les amino-BPS (zolédrionate, pamidronate, ibandronate) sont administrés par voie intraveineuse. Ils interfèrent avec la voie du mévalonate et donc avec les mécanismes de signalisation, ce qui inhibe l'activité de résorption des ostéoclastes.

Quant au zolédrionate, il est le chef de file de la nouvelle génération et il est rapporté comme étant le plus puissant BPS selon les modèles précliniques de résorption osseuse. [Tableau 2]

Un traitement par BPS par voie intraveineuse (acide zolédronique 04 mg tous les 6 mois) ou par voie orale (risédronate 35 mg par semaine) est recommandé par l'European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). [35] [36] [37]

Tableau 2 : Réduction d'un risque d'apparition d'un événement osseux sous bisphosphonates. [37].

Molécule	Réduction du risque relatif
Zolédrionate 04 mg	– 41 %
Pamidronate 90 mg	– 23 %
Ibandronate 6 mg i.v.	– 18 %
Clodronate 1 600 mg p.o.	– 16 %
Ibandronate 50 mg p.o.	– 14 %

2. LE REMODELAGE OSSEUX :

2.1. Rappel anatomique

2.1.1. L'os mandibulaire :

L'os mandibulaire est un os impair, médian et symétrique, initialement formé de deux os qui fusionnent au cours de la croissance au niveau de la symphyse mentonnière.

Le nerf alvéolaire inférieur, qui est une branche terminale du nerf mandibulaire, assure l'innervation sensitive de la mandibule et des dents mandibulaires. Elle est vascularisée par les branches collatérales et terminales de l'artère carotidienne externe (figure 3).

La mandibule est constituée d'os compact recouvrant une mince couche de tissu spongieux, la partie alvéolaire est constituée essentiellement d'un tissu spongieux « l'os alvéolaire ». Elle est formée d'une épaisse couche de substance compacte et substance spongieuse. [39][40].

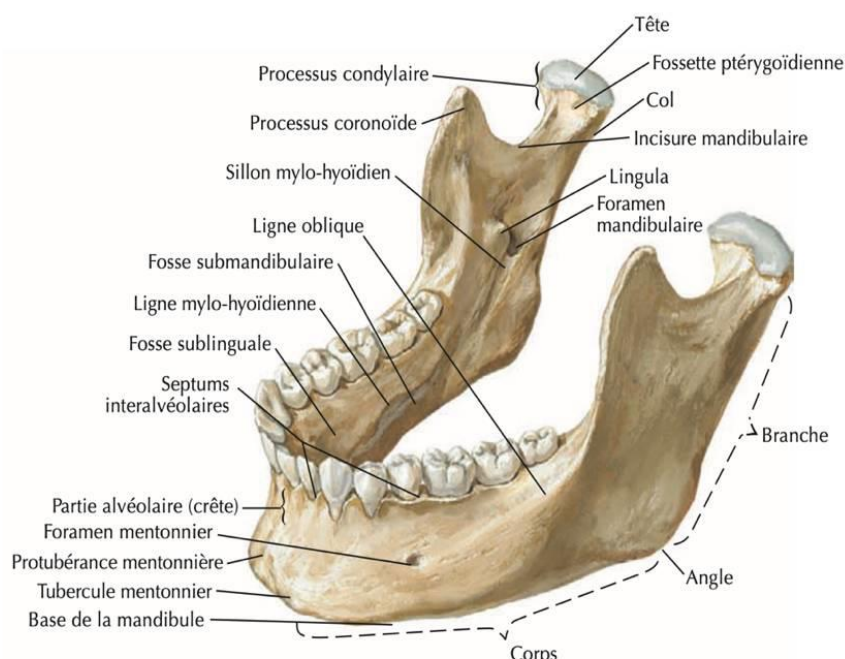


Figure 3 : Schéma de l'os mandibulaire [38].

2.1.2. L'os maxillaire :

Le maxillaire, os pair, asymétrique, s'articule avec tous les os de la face. Il est situé au-dessus de la cavité buccale, au-dessous de la cavité orbitaire, en dehors des cavités nasales.

En s'articulant avec son homologue, il forme l'arcade dentaire supérieure. Le maxillaire est formé d'un corps d'où se détachent quatre processus, zygomatique, frontal, alvéolaire et palatin.

Il est vascularisé par l'artère infra-orbitaire qui est une branche collatérale de l'artère maxillaire « branche terminale de la carotide externe », et innervé par le nerf maxillaire et ses branches dont le sous orbitaire qui passe du foramen qui porte le même nom. (Figure 4)

L'os maxillaire est surtout formé de substance compacte, il n'existe généralement de substance spongieuse que dans l'épaisseur du bord alvéolaire et des processus palatin et zygomatique.[39][40]

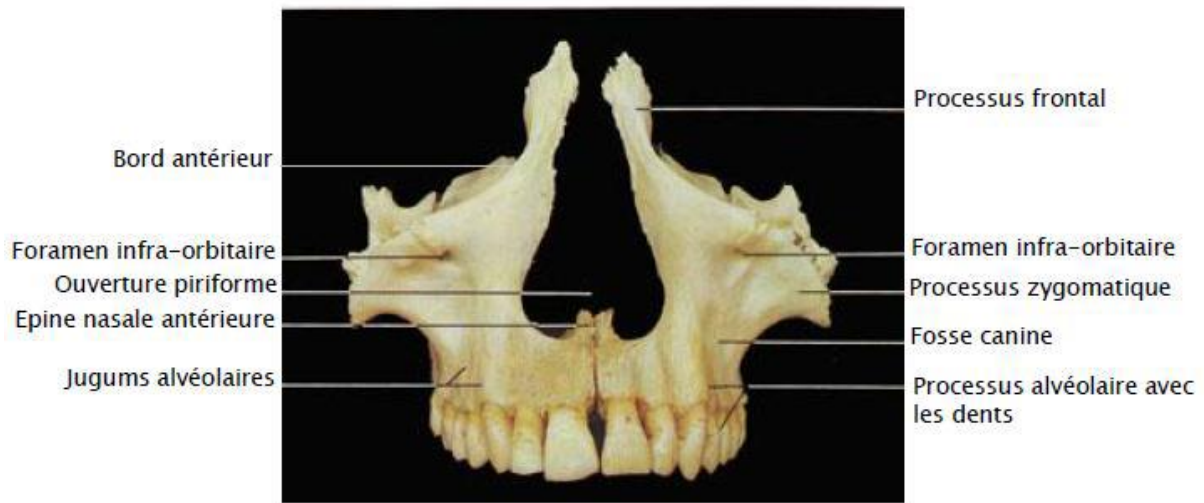


Figure 4: Maxillaire supérieur vue antérieure [41].

2.1.3. L'os alvéolaire :

L'os alvéolaire est une enveloppe d'os compact à la périphérie entourant au centre un os spongieux parsemé d'espaces médullaires. De l'extérieur vers l'intérieur, on distingue :

2.1.3.1. Le périoste :

C'est une membrane blanchâtre et fibreuse recouvrant la surface externe de l'os auquel elle adhère. Le périoste est constitué d'une couche superficielle riche en fibres et d'une couche ostéoprogénitrice contenant des cellules osseuses jeunes (ostéoblastes) qui joue un rôle très important dans les remaniements osseux superficiels.

2.1.3.2. Corticale externe :

Elle forme une enveloppe continue qui se prolonge avec l'os basal, constituée d'os compact.

2.1.3.3. Couche intermédiaire :

Constituée d'os spongieux parsemée par les espaces médullaires.

2.1.3.4. Corticale interne (Lame criblée) :

Elle est discontinue (par la présence des canaux de VOLKMAN permettant le passage d'éléments vasculo- nerveux).

Radiologiquement, appelée : Lamina dura, elle se manifeste par une image radio-opaque entourant les racines dentaires [42] [43]. (Figure 5)

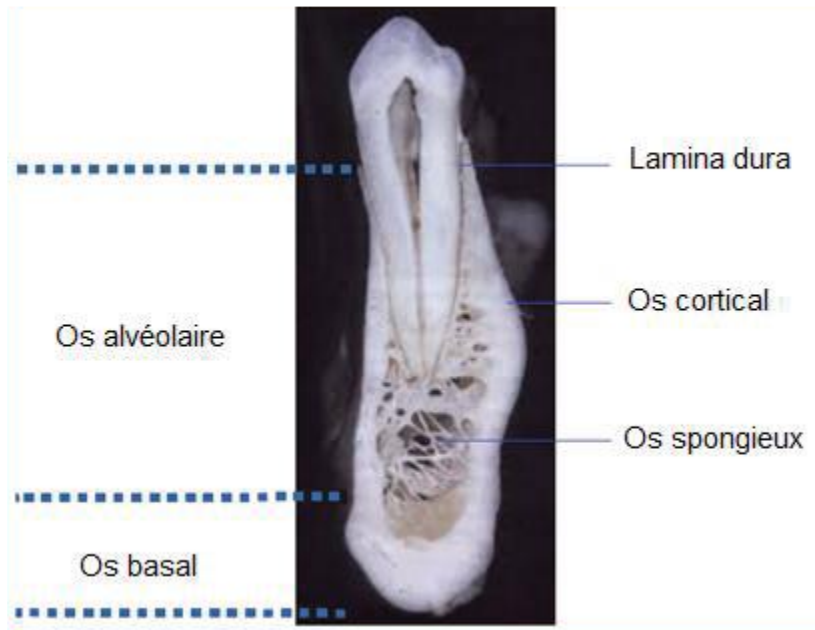


Figure 5: Coupe transversale au niveau d'une prémolaire inférieure.[44]

2.2. Rappel histologique :

2.2.1. Os compact :

Composé d'os lamellaire et d'os haversien.

-Os lamellaire : Ce type d'os est très dense, constitué de fines lamelles signant les appositions osseuses successives.

-Os haversien : Constitué de lamelles osseuses enroulées de manière concentrique autour du canal de HAVERS. Ce type d'os est doté d'une architecture tubulo-lamellaire conférant à l'os sa rigidité. (Figure 6).

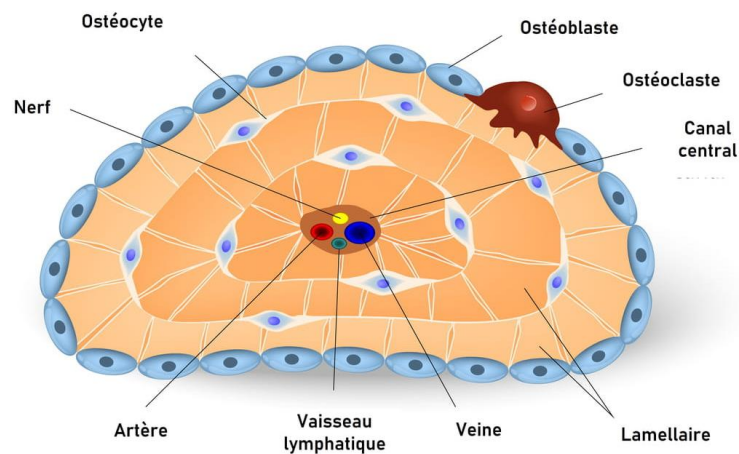


Figure 6: Schéma d'un os haversien [45]

2.2.2. Os spongieux :

Il contient de nombreux espaces médullaires contenant de la moelle osseuse et des éléments vasculo-nerveux. Il permet le soutien de la dent et il constitue des réserves nutritives pour la paroi externe.[42] [43]. (Figure 7)

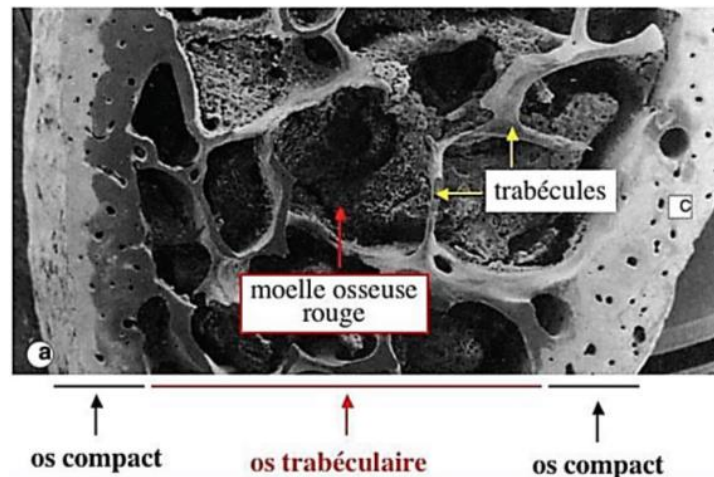


Figure 7: Organisation de l'os spongieux [45]

2.3. Eléments constitutifs du tissu osseux :

Le tissu osseux est un tissu conjonctif spécialisé caractérisé par la nature solide de la matrice extra cellulaire.

2.3.1. Les cellules de tissu osseux :

On peut distinguer dans le tissu osseux deux types cellulaires :

2.3.1.1 Les cellules ostéoformatrices :

❖ **Les ostéoblastes** : Ce sont des cellules ostéoformatrices cubiques situées à la surface interne et externe du tissu osseux en croissance. Les ostéoblastes élaborent les constituants organiques de la matrice extra cellulaire. (Figure 8). [46]

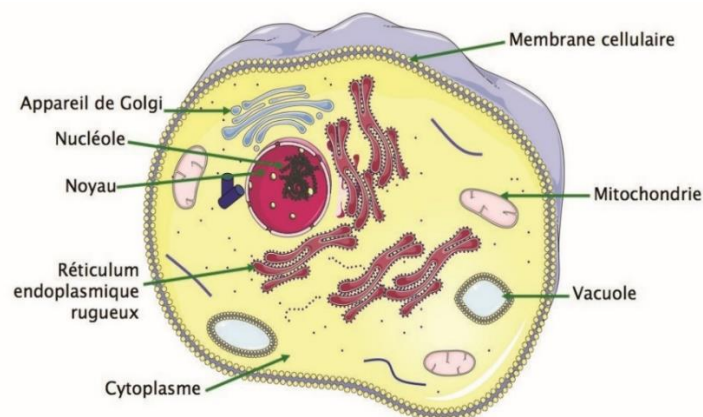


Figure 8: Schéma d'un ostéoblaste [42]

Le devenir des ostéoblastes peut se faire selon 3 voies :

- Transformation en ostéocytes : Lorsqu'un ostéoblaste s'intègre dans la matrice extra cellulaire.
- Mise en repos sous forme de cellule bordantes.
- Mort par apoptose. [42][43][47]

2.3.1.2 Les cellules ostéo-résorbantes :

❖ Les ostéoclastes :

Cellules très volumineuses de forme arrondie plurinucléées hautement mobiles capables de se déplacer à la surface des travées osseuses d'un site de résorption à un autre, ce sont des cellules ostéorésorbantes qui assurent la résorption osseuse contenant entre 30 et 50 noyaux.

Leur cytoplasme est très riche en mitochondries, source d'ATP pour alimenter les pompes à protons nécessaires à l'acidification du compartiment sous-ostéoclastique et à l'activation d'enzymes lysosomales et non lysosomales qui en découle.

Le tissu osseux en voie de résorption forme une lacune de Howship qui est le témoin de l'activité ostéorésorbante de l'ostéoclaste. (Figure 9 et figure 10) [43].

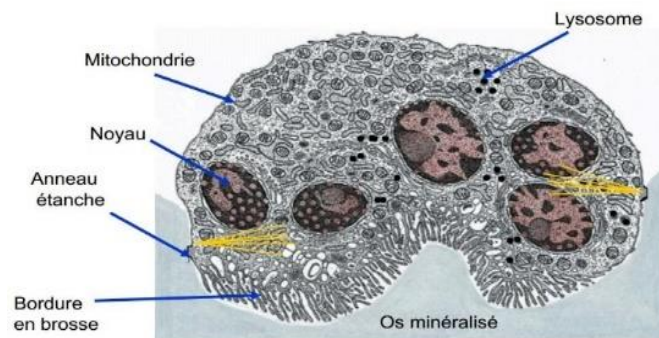


Figure 9: Schéma de l'ostéoclaste [42]

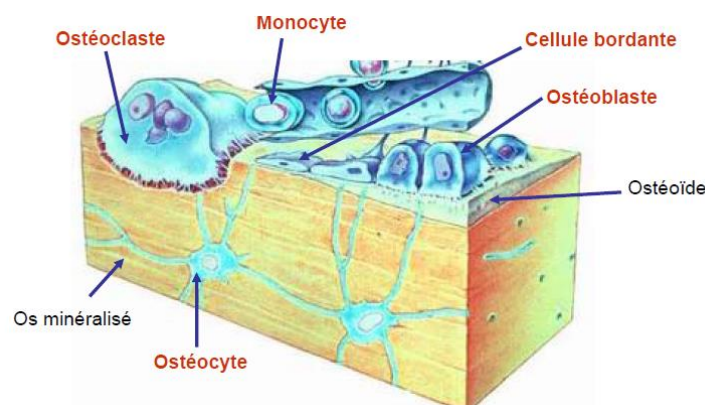


Figure 10: Schéma des cellules du tissu osseux [42]

2.3.2. La matrice :

La matrice organique est composée de collagène type 1 qui représente 90 % de la matrice et elle est formée de réseaux de fibres et d'autres protéines .

Elle assure la jonction entre les cristaux d'apatite hydratés et les cellules osseuses (ostéopontine).

Une des caractéristiques la plus remarquable de la MEC osseuse est son contenu en cytokines et facteurs de croissance. Ces facteurs ont des origines multiples ; lorsque la matrice est dégradée par l'action des ostéoclastes, ces molécules sont libérées et peuvent alors agir sur les cellules ostéoformatrices.

Ce système de relargage explique le couplage qui existe entre résorption et formation osseuse [43][46]

2.4. Les phases du remodelage osseux :

Que ce soit dans l'os compact ou trabéculaire, le tissu osseux est en constant renouvellement. Un cycle de remodelage dure environ quatre mois chez l'adulte et il est composé de 5 phases : Activation, résorption, inversion, formation et quiescence. (Figure 11)

Pour débiter le cycle de remaniement, et ainsi entrer en phase d'activation, l'os doit être stimulé.

Ce stimulus, qui induit la transformation des macrophages en ostéoclastes et des cellules mésenchymateuses indifférenciées en ostéoblastes est attribué à différents facteurs : variations du calcium ionique, changements vasculaires, ou encore transformations biochimiques.

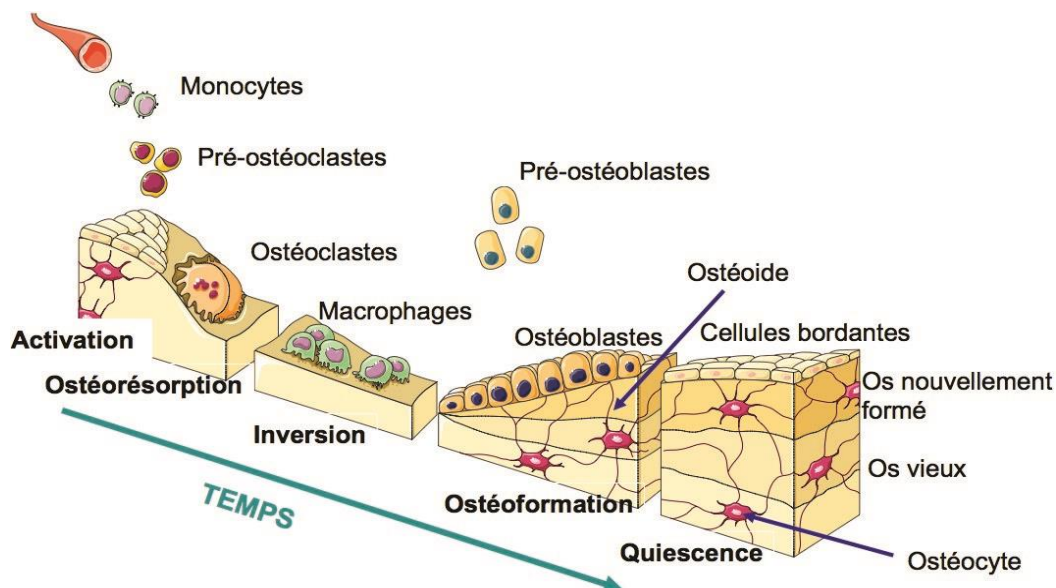


Figure 11: Différentes phases du remodelage osseux [42].

2.4.1. La phase d'activation :

La surface osseuse est normalement recouverte de cellules bordantes qui empêchent l'accès des ostéoclastes à la MEC, sous l'action de facteurs ostéorésorbants comme l'hormone parathyroïdienne (PTH), la vitamine D3 et la prostaglandine E2, les cellules bordantes se rétractent et libèrent l'accès aux ostéoclastes qui peuvent adhérer à la matrice osseuse pour devenir actifs.

Les ostéoblastes sont également indispensables à la mise en place du programme de différenciation des précurseurs ostéoclastiques en préostéoclastes puis en ostéoclastes et enfin en ostéoclastes actifs.[48][49]

2.4.2. La phase de résorption :

Elle s'effectue en deux étapes successives :

-Une phase de dissolution de la matrice inorganique (phase minérale) par acidification du compartiment de résorption, appelé lacune de Howship.

-Une phase de dégradation de la matrice organique sous l'action d'enzymes protéolytiques lysosomales. [48][49]

2.4.3 La phase d'inversion :

Lorsque les ostéoclastes ont terminé de creuser une lacune, ils disparaissent par apoptose et ils sont remplacés par des macrophages qui régularisent le fond de la lacune.

Ensuite une couche dense granuleuse ne contenant pas de fibres de collagène recouvre tout le fond de la lacune, se calcifie et devient la ligne de cémentation, à ce moment, les ostéoblastes apparaissent et se positionnent sur cette ligne.

2.4.4. La phase de formation :

-Phase de synthèse :

Les cellules ostéoprogénitrices présentes au fond de la lacune, se divisent et se différencient en ostéoblastes qui synthétisent une nouvelle matrice non minéralisée (tissu ostéoïde) qui comble la lacune, puis ces ostéoblastes disparaissent par apoptose.

-Phase de minéralisation :

Les phosphatases alcalines osseuses initieraient la minéralisation du tissu ostéoïde en influençant la concentration locale en ions calcium et phosphates.

2.4.5 La phase de quiescence :

C'est une phase de repos où la surface de l'os est recouverte de cellules bordantes. Sa durée est variable dépendant de la régulation hormonale ou de facteurs locaux. Pour l'os cortical, le cycle a une durée approximative de 3,5 mois et de 6 mois pour l'os spongieux. [46][47][50].

3. GENERALITES SUR LES BISPHTHONATES :

3.1. Définition :

Les bisphosphonates sont des molécules puissantes prescrites depuis de nombreuses années dans le traitement des pathologies caractérisées par un excès de résorption osseuse afin de réduire les douleurs et le risque de fracture pathologique. [51]

Agissant principalement sur l'inhibition de l'action des ostéoclastes, ils sont utilisés dans le traitement de certaines pathologies lourdes telles que le myélome multiple ou les métastases ostéolytiques associées aux cancers, notamment ceux du sein ou de la prostate. Ils sont aussi depuis quelques années, très largement utilisés dans le traitement et la prévention de l'ostéoporose post-ménopausique ou cortico-induite. [52]

3. 2. Structure chimique et classification :

Le terme de « bisphosphonates » désigne une molécule caractérisée par deux groupes phosphonates et possédant deux liaisons C-P. Si ces deux liaisons sont situées sur le même atome de carbone, on parle alors de bisphosphonates géminés.

Ces molécules sont des analogues des pyrophosphates : l'atome d'oxygène central de la liaison P-O-P est remplacé par un atome de carbone (figure 12), ce qui les rend résistants à l'hydrolyse enzymatique tout en conservant des propriétés physicochimiques similaires. [53]

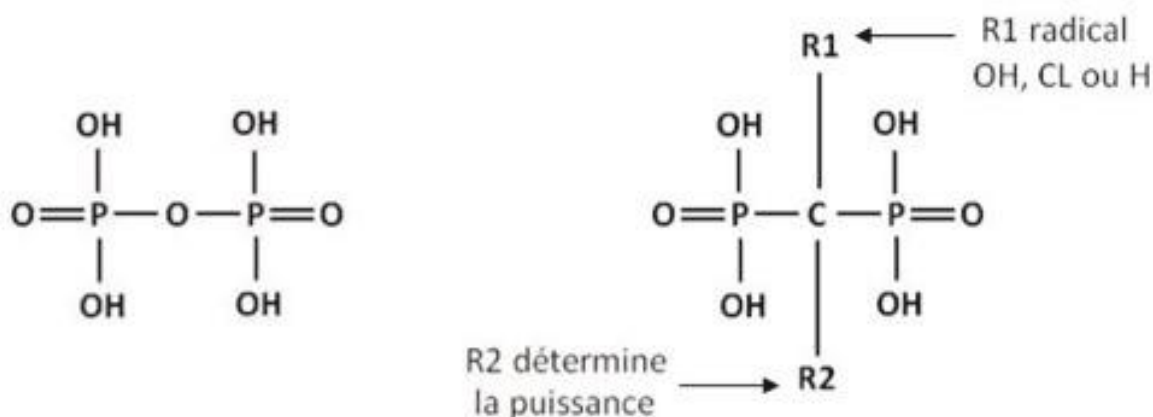


Figure 12: Analogie structurale entre le pyrophosphate et le bisphosphonate. [53]

La présence des deux chaînes latérales du carbone central, R1 et R2, permet un grand nombre de variations. Chaque bisphosphonate possède ainsi ses propres caractéristiques physicochimiques et biologiques.

Les bisphosphonates peuvent être classés en 3 grandes catégories (tableau 3) :

- 1- Les bisphosphonates sans fonction amine (bisphosphonates de 1ère génération) : étidronate, clodronate et tiludronate.

- 2- Les aminobisphosphonates à chaîne latérale aliphatique (bisphosphonates de 2^{ème} génération) : pamidronate et alendronate.
- 3- Les aminobisphosphonates à chaîne latérale cyclique (bisphosphonates de 3^{ème} génération) : ibandronate, risédronate et zolédronate.

Tableau 3: Classification des bisphosphonates selon la structure et la puissance [53]

DCI	Nom commerciale	R1	R2	Puissance
Les bisphosphonates de 1^{ère} génération				
Étidronate	Didronel®	OH	CH3	1
Clodronate	Clastoban® Lytos®	CL	CL	10
Tiludronate	Skélid®	H	S-CL	10
Les bisphosphonates de 2^{ème} génération				
Pamidronate	Arédia®	OH	CH2-CH2- NH2	100
Aledronate	Fosamax® Fosavance®	OH	CH2-CH2- CH2- NH2	1000
Les bisphosphonates de 3^{ème} génération				
Risédronate	Actonel®	OH	CH2-C5H4-N	5000
Ibandronate	Bonviva® Bondronat®	OH	CH2-CH2- NC5H11	10000
Zolédronate	Zométa® Aclasta®	OH	CH2-C3H3N2	20000

3.3. Effets biologiques :

3.3.1. Inhibition de la calcification dans les tissus mous :

Les BPS préviennent les calcifications ectopiques in vivo grâce à leur propriété régulatrice sur le métabolisme du calcium endogène (Fleisch, 1995).[53]

3.3.2. Inhibition de la résorption osseuse :

Les bisphosphonates sont de puissants inhibiteurs de la résorption osseuse.

Nous savons aujourd'hui qu'ils agissent en provoquant la mort des ostéoclastes mais le mécanisme n'est pas encore totalement élucidé.

Nous avons vu que l'inhibition de la calcification était expliquée par un mécanisme physico-chimique. En ce qui concerne l'inhibition de la résorption osseuse, il s'agit surtout de mécanismes cellulaires et moléculaires [54].

3.4 Mode d'action :

3.4.1. Mode d'action physico-chimique :

La forte affinité des bisphosphonates pour les cristaux d'hydroxyapatite permet leur incorporation dans la matrice osseuse. Leur présence entraîne une diminution de la dissolubilité de la substance osseuse [55].

3.4.2. Mode d'action cellulaire :

L'ostéoclaste étant la cellule cible des bisphosphonates, soit directement, soit indirectement via les ostéoblastes. Différents mécanismes d'action des bisphosphonates, probablement intriqués, sont proposés :

- Initialement, l'inhibition de la résorption osseuse par les bisphosphonates était attribuée à une diminution de dissolution de l'hydroxyapatite.
- Une inhibition du recrutement des ostéoclastes.
- Une inhibition de l'adhésion cellulaire à la matrice osseuse.
- L'inhibition de l'activité ostéoclastique mature par les bisphosphonates.
- Diminution de la durée de vie des ostéoclastes.
- Effets sur les ostéoblastes : augmentation de la synthèse de collagène des ostéoblastes et des chondrocytes et une augmentation des nodules de minéralisation. [56] [57] [58][59].

3.4.3 Mode d'action tissulaire :

3.4.3.1 Inhibition de la minéralisation osseuse :

Les BPS inhibent la dissolution des cristaux d'hydroxyapatite ainsi que la calcification ectopique de nombreux tissus mous, y compris les reins, les artères et la peau, à la fois lorsqu'ils sont administrés par voie orale ou parentérale.

Néanmoins, à des doses élevées certains BPS comme l'Etidronate inhibent la minéralisation osseuse, le cartilage ainsi que la dentine, l'émail et le ciment, mais cela après l'arrêt du traitement. [60]

3.4.3.2. Inhibition de la résorption osseuse :

L'inhibition de la dissolution des cristaux de phosphate de calcium in vitro par les BPS a conduit les chercheurs à émettre l'hypothèse que ces composés pourraient également agir sur la résorption osseuse in vivo. Cependant, le mécanisme précis attribué à l'inhibition de la résorption osseuse de BPS n'est pas clair, du fait que les BPS agissent en ralentissant le remaniement osseux, par blocage de l'activité des ostéoclastes en induisant leur apoptose. [61]

3.4.3.3. Effet sur la formation osseuse :

Plusieurs études suggèrent que les BPS augmentent in vitro la prolifération des ostéoblastes et des cellules cartilagineuses, ainsi que la biosynthèse du collagène et de l'ostéocalcine par les cellules osseuses et les protéoglycanes. [60] [61]

3.4.3.4. Effet sur l'angiogenèse :

L'angiogenèse est un processus physiologique très complexe aboutissant à la formation de nouveaux vaisseaux sanguins à partir de vaisseaux préexistants. Plusieurs études ont été menées pour comprendre cette propriété. Ils mettent en évidence in vitro et in vivo que les BPS comme le Zolédronate inhibe la prolifération de l'endothélium vasculaire, augmentent le taux d'apoptose et diminuent la formation du tube capillaire.

3.4.3.5. Effet anti-tumoral :

Les BPS possèdent une action propre sur les cellules tumorales entraînant une réduction de la masse tumorale de certaines tumeurs et semblent bloquer d'autres processus cellulaires nécessaires à la formation de métastases osseuses. [60][61] [62]

3.4.4 Mode d'action moléculaire :

Les bisphosphonates, après ingestion par les ostéoclastes, perturbent le métabolisme cellulaire.

3.4.4.1. Modifications enzymatiques :

Inhibition de l'excrétion acide Na^+ indépendante par l'alendronate, inhibition de la pompe à protons H^+ ATPase par le tiludronate, augmentation de la sécrétion d'acide lactique par le pamidronate et inhibition de la sécrétion d'enzymes lysosomiales. [60] [61] [62]

3.4.4.2. Induction de l'apoptose des ostéoclastes :

Les bisphosphonates induisent l'apoptose en inhibant la farnésyl diphosphate synthétase de la voie du mévalonate, un précurseur du cholestérol. En effet, ces bisphosphonates modifient la prénylation post-traductionnelle de protéines fixant le GTP, en ajoutant un groupement geranyl ou farnésyl. [63].

3.5. Indications des bisphosphonates :

3.5.1. Les pathologies bénignes :

Les bisphosphonates sont indiquées dans le traitement de l'ostéoporose, la maladie de Paget et l'ostéogenèse imparfaite.

3.5.2 Prévention des complications osseuses des métastases osseuses

La métastase désigne un cancer qui a pris naissance dans une autre partie du corps et qui s'est propagé aux os, certains types de cancer sont plus susceptibles de se propager aux os que d'autres comme : le cancer du sein, de la prostate et le myélome multiple.

Les amino-biphosphonates sont des médicaments qui aident à ralentir la dégradation des os. Ils font partie du traitement standard des métastases ; on les utilise pour maîtriser ou prévenir l'hypercalcémie, la douleur osseuse et les fractures.

Dans le cancer du sein, l'ASCO (American society of Clinical oncology) recommande une injection de pamidronate (90 mg/2 h) ou de Zolédronate (4 mg/15 min) toutes les 3 ou 4 semaines chez les patients ayant des lésions osseuses mises en évidence sur les radiographies standards, la scintigraphie, le scanner ou l'IRM. [64] [65],[66]

3.5.3. Indications thérapeutiques des aminobisphosphonates dans le traitement du cancer du sein :

3.5.3.1. Les aminobisphosphonates en situation adjuvante

L'acide zolédronique a un effet antitumoral confirmé dans le cadre d'un essai clinique randomisé de phase III (ABCSC-12) portant sur un effectif global de plus de 1 800 femmes non ménopausées atteintes d'un cancer du sein qui ont été traitées à un stade précoce de leur maladie (stades I-II) . Ces femmes ont reçu une hormonothérapie, seule ou en association avec de l'acide Zolédronique (4 mg tous les six mois pour une durée de traitement de trois ans),

L'ajout de l'acide zolédronique à l'hormonothérapie réduit de 36 % le risque relatif de progression de la maladie, en comparaison de l'hormonothérapie seule ($p = 0,01$). Il est important de souligner que la réduction de ce risque de rechute, en présence de l'acide zolédronique , ne se limite pas à la seule diminution de l'apparition des métastases osseuses, mais qu'il y a également une diminution des métastases viscérales et des récurrences sur le sein controlatéral.

3.5.3.2. Les aminobisphosphonates en situation métastatique :

L'envahissement métastatique osseux du cancer du sein induit une ostéolyse due à une augmentation de l'activité des ostéoclastes stimulés par les cellules tumorales (cercle vicieux des métastases osseuses). Cette ostéolyse est la cause d'une morbidité importante, grave et invalidante, qui se manifeste par des fractures, des compressions nerveuses ou médullaires et des douleurs chroniques, et qui implique le recours à des traitements palliatifs telles que la radiothérapie ou la chirurgie et l'utilisation d'antalgiques majeurs. L'acide zolédronique, puissant inhibiteur de la résorption osseuse a trouvé naturellement son développement clinique initial dans ce type de situations.

3.5.3.3. Les aminobisphosphonates en prévention de la perte osseuse induite par l'hormonothérapie adjuvante

L'acide zolédronique étant également capable de réduire la perte de densité minérale osseuse (DMO) induite par la déprivation androgénique ou oestrogénique.

Certains agents hormonaux utilisés dans le traitement adjuvant du cancer du sein – tels les agonistes de la LH-RH et les inhibiteurs de l'aromatase (IA) – sont susceptibles d'induire une ostéopénie. L'acide zolé-dronique, du fait de son action antiostéoclastique sur l'os sain ou envahi, a donc été évalué dans ce contexte d'hormonothérapie adjuvante par létrozole, en prévention de la perte de DMO induite par ce type d'hormonothérapie.

3.5.3.4. Les aminobisphosphonates en situation néoadjuvante

L'ajout de l'acide zolé-dronique, à la chimiothérapie néoadjuvante abouti à une meilleure réduction de la tumeur et un doublement de la réponse complète histologique.

L'acide zolé-dronique sensibilise aussi la tumeur aux effets de la chimiothérapie néoadjuvante et double la réponse histologique par rapport aux patientes qui ne reçoivent pas l'acide zolé-dronique (AZ). [3][4]

3.6. Effets indésirables :

Si des effets secondaires se manifestent, ils peuvent se faire n'importe quand pendant l'administration des bisphosphonates, tout de suite après ou quelques jours voire quelques semaines plus tard. La plupart des effets secondaires disparaissent d'eux-mêmes ou peuvent être traités, mais certains peuvent durer longtemps ou être permanents.

3-6-1 Fatigue :

La fatigue est un manque d'énergie ou une lassitude généralisée qui peuvent apparaître lors d'un traitement aux bisphosphonates. [67]

3-6-2 Douleurs osseuses intenses :

Il arrive que la douleur osseuse s'intensifie temporairement lorsqu'une personne reçoit des bisphosphonates pour la première fois. [67]

3-6-3 Troubles digestifs :

- Nausées et vomissements ;
- Brûlures d'estomac et diarrhée;
- Douleurs ou crampes abdominales .

3-6-4 Symptômes pseudo-grippaux :

Les symptômes pseudo-grippaux peuvent apparaître peu de temps après l'administration des BPS, dont la fièvre, les frissons, les douleurs musculaires et articulaires ainsi que les maux de tête. Ces effets secondaires se manifestent rarement et ils sont souvent temporaires. [67]

3-6-5 Ostéonécrose :

L'ostéonécrose maxillaire est la complication la plus redoutée chez les patients traités par BPS. Cette complication sera traitée dans le chapitre ONM. (Voir chapitre ONM)

4. L'OSTÉONECROSE INDUITE PAR BISPHOSPHONATES :

4.1. Définition :

L'ostéonécrose des maxillaires se présente comme une extériorisation d'os nécrotique dans la cavité buccale chez des patients recevant ou ayant reçu un traitement par BPS et n'ayant pas subi de radiothérapie cervico-faciale.

L'AAOMS (American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons) a mis à jour en 2022 sa définition et sa classification de l'OCN restant les plus utilisées à ce jour et faisant l'objet d'un consensus international reconnu.

Les 3 critères diagnostiques de l'AAOMS 2022 sont :

- 1) Traitement antérieur ou actuel par inhibiteur de la résorption osseuse ou antiangiogénique ;
- 2) Exposition osseuse directe (ou via fistule intra ou extra-orale dans la région maxillofaciale) persistante depuis plus de 8 semaines (après avoir été identifiée par le praticien) ;
- 3) Absence d'antécédents de radiothérapie cervico-faciale, ou de diagnostic local de récurrence tumorale ou de métastase.[68].

En fait, la seule difficulté pour le diagnostic d'ONM résulte du délai parfois long entre le début de la prise des BPS et la survenue de l'ONM (parfois plusieurs années). [69], [66].

4.2. Epidémiologie :

L'incidence de l'ONM est difficile à évaluer car la pathologie reste rare et le nombre de cas semble en augmentation.

4.2.1 Incidence de l'ONM chez les patients atteints d'une pathologie bénigne :

En Juillet 2013, la Société Française de Stomatologie Chirurgie Maxillo-Faciale et Chirurgie Orale (SFSCMFCO) estime que la prévalence d'ONM sous BPS oraux se situe entre 0,001% et 0,10%. La durée du traitement pourrait jouer un rôle important puisque l'on note une moyenne de 0,21% d'ONM après 4 ans de traitement alors qu'elle n'est que de 0,04% en dessous de 4 ans (AAOMS 2014). La durée moyenne d'exposition aux BPS oraux est d'environ 4,4 ans pour développer une ONM.[71] [72] [73]

Saag et coll, en 2017 ont trouvé une prévalence de 0.05% d'ONM chez les patientes atteintes d'ostéoporose et traitées par BPS oraux. [74]

Hallmer en 2018 a trouvé que l'ONM est présente chez 0.043% des patients atteints de pathologie bénigne et traités par BPS oraux.[75]

4.2.2. Incidence de l'ONM chez les patients atteints d'une pathologie maligne et traités par BPS intraveineux :

Les BPS les plus souvent administrés dans le cas des pathologies malignes est l'acide zolédronique ou zolédronate.

La SFSCMO en Juillet 2013, a montré une prévalence de 1 à 10% avec une moyenne d'apparition de l'ONM située entre 9,4 et 24 mois avec le zolédronate et entre 39 et 72 mois pour le pamidronate. [72], [73].

L'AAOMS estime le risque de développer une ONM chez un patient atteint d'un cancer métastatique et traité par zolédronate à environ 1%. Cette incidence augmente avec la durée du traitement (tableau 4 et tableau 5) .[71], [72].

Tableau 4: Risque de survenue d'ONM chez les patients traités pour métastases osseuses [73]

Molécule	ADA2011	SFSMCO 2013	AAOMS 2014
Acide zolédronique	1,4	1 à 10	1

Tableau 5: Evolution du risque de survenue d'ONM en fonction de la durée d'administration [73].

Risque d'ONM	1 an	2 ans	3 ans
Zolédronate	0,6%	0,9%	1,3%

Macherey et coll, en 2017 ont rapporté une incidence d'ONM estimée à 1.5% chez les patients cancéreux traités par l'acide zolédronique.[76].

Raje en 2018 a trouvé que 2.8% des patients cancéreux traités par BPS présentent une ONM.[77]

4.2.3 Incidence de l'ONM chez les patientes atteintes de cancer du sein :

L'incidence de l'ONM est entre 1,2% et 3,1% pour le cancer du sein.

Yang et ses collaborateurs en 2019 ont rapporté que l'incidence de l'ONM chez les patientes atteintes du cancer du sein est de 2%. [78]

L'étude de **Halmer** en 2020 a montré que l'incidence de l'ONM chez les patientes atteintes du cancer du sein est de 4,1%. [79]

Bamias et coll ont trouvé un taux d'incidence de 2,9 %. [79]

Ng et ses collaborateurs en 2021, ont sélectionné des méta-analyses, des revues systématiques et des essais cliniques pour rapporter l'incidence de l'ONM, qui était de 1,6 - 4% chez les patientes atteintes de cancer du sein. [80]

Par contre, les patientes atteintes d'un cancer du sein recevant des bisphosphonates adjuvants chaque 6 mois ont un risque nettement plus faible de développer une ONJ. [81]

4.3. Etiopathogénie :

L'incorporation osseuse des BPS est proportionnelle à l'intensité du remodelage osseux au moment de leur utilisation, leur concentration est donc plus élevée dans les zones de croissance, les sites osseux en cours de cicatrisation, les sites tumoraux et ceux qui présentent naturellement un taux de remodelage physiologique plus important comme l'os alvéolaire des maxillaires. C'est probablement la raison pour laquelle les ostéonécroses associées aux BPS concernent presque toujours les maxillaires et exceptionnellement d'autres sites.

Toutefois, le mécanisme étiopathogénique de l'ostéonécrose n'est pas clairement élucidé, plusieurs hypothèses ont été proposées, notamment :

4.3.1 Théorie de l'hypocellularité :

Les bisphosphonates ont pour principal effet d'induire l'apoptose des ostéoclastes, ce qui aboutit à une diminution du remodelage osseux.

La durée de vie des ostéoclastes et ostéocytes est d'environ 150 jours. Si, en raison des propriétés anti-ostéoclastiques des BPS, la matrice osseuse n'est pas résorbée, les facteurs de croissance et les cytokines contenues dans la matrice osseuse ne sont pas relargués et donc l'induction de nouveau ostéoblaste à partir de cellules souches n'a pas lieu. Les ostéons deviennent acellulaires et nécrotiques, autrement dit cet os avasculaire, soumis à une rupture spontanée ou provoquée de la muqueuse de recouvrement est alors incapable de se régénérer.

L'accumulation des bisphosphonates dans l'os, l'inhibition ostéoclastique et donc le blocage du remodelage osseux serait à l'origine de la formation de l'ostéonécrose.

4.3.2. Théorie de l'hypovascularisation :

La seconde hypothèse fréquemment évoquée repose sur l'action antiangiogénique des bisphosphonates qui inhibent la prolifération des cellules endothéliales, la formation de capillaires et le taux circulant de V.E.G.F. Cette hypothèse pourrait expliquer l'incidence importante de l'ostéonécrose au niveau de la mandibule qui est un os sensible aux phénomènes ischémiques car il est vascularisé par des artères terminales. [82]

4.3.3. Théorie infectieuse :

Les os maxillaire et mandibulaire sont en contact étroit avec la muqueuse de la cavité buccale qui est fine et donc avec un milieu très septique. La présence de bactéries de type actinomyces peut favoriser la résorption osseuse par la libération de protéases et de substances acides.

Cette colonisation bactérienne par la flore buccale associée à un remodelage osseux diminué pourrait être la cause ou un facteur favorisant l'ostéonécrose.

4.3.4 Théorie toxique envers les tissus mous :

Les bisphosphonates ont un effet toxique sur les tissus mous du tractus digestif ainsi que sur la muqueuse buccale, ce qui explique l'apparition d'une déhiscence de la muqueuse qui provoque une contamination bactérienne et un retard de la cicatrisation, aboutissant au développement de l'ostéonécrose.

L'exposition aux amino BPS, induit une apoptose ou une diminution de la prolifération des cellules épithéliales cervicales, et orales in vitro. Les effets néfastes des BPS et leurs concentrations dans l'os sont toxiques pour l'épithélium buccal et entravent la cicatrisation des tissus mous. [72]

4.3.5 Théorie des microfractures :

Les os maxillaires subissent un remodelage osseux physiologique important lors de leurs fonctions (mastication) et/ou parafunctions (bruxisme), ce qui explique que la concentration et les effets des bisphosphonates sont plus élevés que dans d'autres sites osseux. L'inhibition du remodelage osseux peut provoquer des microfractures physiologiques lors des contraintes mécaniques, ce qui favoriserait l'ostéonécrose.

Enfin certains facteurs génétiques prédisposants pourraient favoriser le développement de l'ostéonécrose [71][83].

4.4. La localisation :

Les os maxillaires semblent les seules structures osseuses touchées de manière quasi exclusive. L'explication serait la continuité de la muqueuse de recouvrement qui met en relation l'os avec le milieu septique de la cavité buccale. Les maxillaires possèdent une vascularisation supérieure et un turnover cellulaire plus élevé que les autres os, du fait de la présence des dents, dont la fonction impose un remodelage osseux quotidien. Ces deux caractéristiques induiraient une concentration supérieure des bisphosphonates à ce niveau, ce qui explique l'atteinte maxillaire exclusive. L'absence de réparation des microfractures, occasionnées par la fonction des maxillaires, est également favorisée par cette accumulation.

Aux facteurs osseux s'ajoute la possibilité d'une action antiangiogénique des bisphosphonates à l'origine d'une nécrose avasculaire de l'os maxillaire.

La mandibule est la localisation prédominante avec 65% des cas, mais l'ONM peut aussi se déclarer au niveau du maxillaire avec 26% des cas, voire même atteindre les deux os avec 6% des cas. La mandibule est donc deux fois plus souvent atteinte que le maxillaire.

La mandibule est quasiment le seul os qui comporte des artères terminales, ce qui la rend très sensible à l'ischémie et à l'effet antiangiogénique des bisphosphonates, en comparaison avec les autres os. Le remodelage osseux est en effet essentiel à la survie de l'os et il est augmenté après un stress physiologique, une infection ou une extraction dentaire. L'ONM peut alors survenir lorsque l'os est incapable de répondre à cette augmentation, principalement au niveau de proéminences osseuses qui sont recouvertes par de fines muqueuses telles que les exostoses osseuses et la ligne mylohyoïdienne.

De rares cas d'ostéonécroses extra-buccales ont été signalés lors de traitements par bisphosphonates au niveau de la hanche (tête fémorale), suivie par le genou et l'épaule (tête humérale). Le poignet et la cheville sont moins fréquemment impliqués. Il est rare que l'ostéonécrose touche l'épaule (ou d'autres régions osseuses inhabituelles) isolément, sans que la hanche soit également affectée. [84][85][86] [87][88] [89]

4.5. Facteurs de risque :

L'AAOMS a proposé en 2014 et actualisé en 2022 une évaluation en 3 catégories des facteurs de risque :

- Risques liés au type de bisphosphonates administré ;
- Risques liés aux facteurs locaux ;
- Risques liés aux facteurs systémiques.

4.5.1. Risques liés au type de bisphosphonates administrés :

4.5.1.1 Type de molécule

La quasi-totalité des ONM survient avec les amino-BPS les plus puissants comme l'acide zolédronique ; selon l'American Society of Clinical Oncology, le zolédronate est l'un des inhibiteurs de la résorption osseuse les plus puissants, ce qui est à l'origine d'une forte incidence de l'ONM, tous les BPS n'entraînent pas le même risque de survenue d'une ONM [82].

L'intensité des effets osseux liés à la présence d'une fonction azotée pourrait expliquer que les BPS de deuxièmes et troisièmes générations sont impliqués principalement dans la survenue des ONM. Les BPS de deuxième génération sont 100 à 500 fois plus puissants que les BPS non azotés. Ceux de troisième génération possèdent en plus une méthylation du groupement amine, ce qui les rend 10 à 20 fois plus puissants que les BPS de deuxième génération.

L'acide zolédronique, en plus de son action antirésorbante, a également un effet antiangiogénique qui pourrait constituer un cofacteur étiopathogénique important pour le développement de l'ONM.

Pour **Zervas** et coll, le zolédronate seul présente un risque d'ONM 9,5 fois plus élevé que le pamidronate seul et 4,5 fois plus élevé que l'association pamidronate et zolédronate . [90][91]

4.5.1.2 Voie d'administration :

D'une façon générale, les bisphosphonates administrés par voie intraveineuse sont davantage impliqués dans les ostéonécroses que ceux pris par voie orale.[82]

Selon une étude de **Woo** et coll, réalisée sur 368 cas d'ONM induite par les bisphosphonates, 94% des patients ont reçu des bisphosphonates injectables, tandis que les 6% restants ont pris des bisphosphonates oraux (pour une maladie de Paget ou une ostéoporose).

Ces chiffres ne peuvent cependant pas être généralisés en l'absence d'étude randomisée sur un plus grand nombre de cas et sur de longues périodes. [92]

4.5.1.3 Dose cumulée et durée de traitement :

Bonacina et coll en 2005 ont indiqué que les patients, qui ont reçu plus de perfusion de zolédronate, avaient un risque important de développer une ONM.

Stumpe et coll en 2006 ont remarqué que le nombre d'heures cumulées de perfusion est directement corrélé au risque d'apparition d'une ONM [93].

Le risque d'ONM croit de manière exponentielle avec le temps d'exposition aux BPS. Le risque cumulé est de 1 % après 12 mois de traitement et près de 11 % après 48 mois. La demi-vie osseuse des BPS est d'environ 10 ans et une utilisation prolongée de ces médicaments peut entraîner une accumulation substantielle dans le squelette, or le risque de développer une ONM est proportionnelle à la dose cumulée.

Chez les patients traités par amino-BPS par voie IV, le risque de survenue d'une ONM apparaît dès les premiers mois de traitement et augmente significativement après 18 à 24 mois de traitement avec le zolédronate et après 60 mois de traitement avec le pamidronate, donc les ONM surviennent de manière plus précoce lors d'un traitement par zolédronate que par pamidronate [91]. Pour un même type de molécule administrée, le délai d'apparition des ONM varie de manière importante en fonction des études : de 7,67 à 39,3 mois.

L'American Dental Association (ADA) et l'AAOMS confirment cette augmentation du risque liée à la dose et à la durée d'exposition mais uniquement sur la base d'observations cliniques et non d'essais cliniques. [72], [73].

4.5.2. Facteurs de risque locaux :

L'ostéonécrose induite par les BPS fait généralement suite à un acte invasif dentaire, muqueux ou osseux, à un traumatisme buccal ou à une blessure prothétique.

4.5.2.1. Actes chirurgicaux :

Le développement d'une ostéonécrose des maxillaires se traduit initialement par un retard de cicatrisation après une intervention au niveau de la cavité buccale. [94].

Les actes de chirurgie stomatologique, dentaire et parodontale constituent un facteur de risque de survenue d'ONM chez les patients traités par bisphosphonates [95]. Une extraction préalable est retrouvée dans 60 à 77% des cas.

En revanche, les soins dentaires de routine (détartrage, pose de couronne...) ne semblent pas poser de problème.

Cependant, il est important de noter qu'un nombre non négligeable d'ostéonécroses n'est pas corrélé à un acte chirurgical et que leur apparition se fait de façon spontanée [96].

4.5.2.2. Particularité anatomique :

Les excroissances osseuses telles que les tori mandibulaires ou palatin, recouvertes par de fines muqueuses, peuvent facilement être traumatisées et représentent un facteur de risque d'ostéonécrose.

Marx et coll ont rapporté que 39% des ostéonécroses spontanées surviennent au niveau des tori [94] [96].

4.5.2.3. Port de prothèse dentaire :

Les ostéonécroses spontanées surviennent fréquemment chez des personnes portant des prothèses dentaires, ces dernières pouvant être à l'origine de traumatismes locaux. [72]

4.5.2.4. Pathologie locale :

L'existence d'une pathologie locale, comme un abcès dentaire ou une mobilité parodontale, favorise le développement d'une ONM. [97]

4.5.2.5 Niveau d'hygiène buccale :

Un bon niveau d'hygiène buccale réduit de manière significative l'incidence des ONMBPs dans une population traitée par zolédronate IV en onco-hématologie (**Ripamonti** et coll 2009). Bien qu'aucune donnée ne soit disponible pour la population ostéoporotique, un mauvais niveau d'hygiène est souvent considéré comme favorisant. (**Woo** et coll 2006, **Hess** et coll 2008, **Silverman** et coll 2009)[97]

4.5.3. Facteurs de risque systémiques :

4.5.3.1. L'âge :

La prévalence de l'ONM induite par les bisphosphonates est plus élevée chez les personnes âgées.

L'âge moyen de survenue de l'ostéonécrose est de 62 ans.

Avec l'âge la survenue accrue de pathologies malignes et d'ostéoporose implique une plus grande utilisation des bisphosphonates. Cependant cette explication ne semble pas suffisante.

4.5.3.2 Le sexe :

L'ostéonécrose touche indifféremment les deux sexes.

La prévalence de l'ONM est cependant plus élevée chez les femmes en raison de l'indication des bisphosphonates dans l'ostéoporose et le cancer du sein [98].

4.5.3.3 La pathologie primaire :

D'une façon générale, l'existence d'une pathologie maligne est un facteur de risque d'ONM. La prévalence de l'ostéonécrose maxillaire est entre 0,2% et 6,7% chez les patients cancéreux exposés aux BPS, tandis que pour les maladies ostéométaboliques, telles que l'ostéoporose, le risque est très faible, avec une prévalence comprise entre 0 % et 0,4 %. [99]

Le cancer du sein, le cancer de la prostate et le myélome multiple sont les cancers les plus fréquents dans lesquels on trouve des MRONJ (Abu- Id et coll, 2008).[100]

Plusieurs études ont déterminé que le risque de survenue d'une ostéonécrose maxillaire est très augmenté chez les patientes atteintes du cancer du sein par rapport aux autres pathologies cancéreuses :

L'étude de **Durie** en 2005 a rapporté que l'ONM a été suspecté chez 8 % des patients atteints de cancer du sein.[101]

Woo et coll 2006 ont trouvé que la fréquence d'ONM dans le cancer du sein est de 1,2%. [102]

Rugani et coll 2016 ont montré que la prévalence de l'ostéonécrose de la mâchoire liée aux BPS est de 2,09 % dans le groupe du cancer du sein.[103]

Caldas et coll en 2021 ont rapporté que l'incidence de MRONJ était de 11.2% chez les patientes atteintes du cancer du sein. [104]

La prévalence élevée de l'ONM chez les patientes atteintes du cancer du sein a incité les auteurs à considérer le cancer du sein comme un facteur de risque majeur favorisant le développement de l'ONM.

4.5.3.4 Les pathologies associées :

En ce qui concerne le diabète, il semble que les altérations de la microarchitecture osseuse (microcirculation osseuse réduite, dysfonction des cellules endothéliales, diminution du turnover osseux, induction de l'apoptose des ostéoblastes et des ostéocytes) et les retards de cicatrisation entraînent un risque supérieur d'ONM lors d'un traitement par bisphosphonates. [105].

Les bisphosphonates étant principalement éliminés par voie urinaire, une insuffisance rénale, même minime, entraîne une grande accumulation des bisphosphonates dans le tissu osseux et donc un grand risque d'ostéonécrose de la mâchoire. [106]

4.5.3.5. Les facteurs médicamenteux :

Il est probable que l'association de plusieurs traitements avec les bisphosphonates favorise l'apparition des lésions nécrotiques.

On décrit une association à la chimiothérapie dans 67% des cas, à la corticothérapie dans 61% des cas.

L'influence réelle de ces traitements est difficile à estimer en raison de leur diversité, de leur succession dans le temps, mais aussi des divers dosages utilisés.

Le traitement concomitant par des médicaments possédant des propriétés anti angiogéniques (thalidomide, bortezomib, bevacizumab, sunitinib...) pourrait aussi accroître le risque de développer une ONM.

En décembre 2010 et janvier 2011, l'AFSSAPS a ainsi alerté les professionnels de santé sur le risque accru d'ostéonécrose de la mâchoire lors de l'administration de sunitinib et de bevacizumab chez des personnes recevant ou ayant reçu des bisphosphonates [107].

4.5.3.6. Facteurs génétiques :

Certaines études préliminaires suggèrent qu'un polymorphisme portant sur un seul nucléotide pourrait être associé à une augmentation du risque de survenue d'ONM chez les patients cancéreux.

Diz et coll, ont noté que l'incidence des ONM est plus importante dans certains bassins géographiques ; en particulier autour de la méditerranée. La population caucasienne semble être plus à risque que les autres [108].

4.5.3.7. Le tabac :

Le tabac pourrait être un facteur de risque supplémentaire ou aggravant mais cependant les études restent très contradictoires. La nicotine pourrait augmenter la vasoconstriction dans l'os et créer une ischémie, retardant la cicatrisation.

Les carcinogènes contenues dans la fumée aggraveraient le phénomène. [108].

Au cours de l'identification de ces diverses situations à risque ou de ces facteurs de risque, on peut proposer de les classer de la façon suivante (Tableau 6)

Tableau 6: Facteurs de risque de l'ONM. [109]

Facteurs liés au patient	<ul style="list-style-type: none"> -âge (> 65 ans) -sexe (femmes) -obésité -tabac -alcool -facteurs anatomiques (torus, reliefs osseux) -facteur génétique
Pathologie primaire	<ul style="list-style-type: none"> -myélome multiple -métastase osseuse de tumeur solide (sein, prostate, etc.) -hypercalcémie maligne
Pathologies secondaires	<ul style="list-style-type: none"> -diabète de type 2 -hypertension artérielle -hypercholestérolémie -anémie, thrombocytopénie -ostéoporose -ostéopénie -leucopénie
Facteurs liés aux bisphosphonates	<ul style="list-style-type: none"> -type de molécule (zoledronate +++, pamidronate ++) -nombre de perfusions et nombre d'heures de perfusion -durée d'exposition -dose totale délivrée
Traitements secondaires	<ul style="list-style-type: none"> -corticoïdes -oestrogènes -hormonothérapie -traitement anti-angiogénique -immunosuppresseurs -chimiothérapie cytotoxique
Facteurs dentaires	<ul style="list-style-type: none"> -soins invasifs récents ou en cours (multiplie par 7 le risque en moyenne) -foyers infectieux (péri-apical, parodontal, etc.) -carie dentaire -parodontopathies -faible niveau d'hygiène bucco-dentaire -prothèse amovible traumatisante

4.6. L'aspect clinique :

Cliniquement les nécroses maxillaires se présentent comme une lésion buccale avec mise à nu d'os de couleur jaunâtre-blanchâtre, au niveau des maxillaires supérieur et inférieur ou du palais dur [110].

Dans 60 % des cas rapportés dans la littérature, l'ostéonécrose apparaît souvent secondaire à un acte chirurgical intéressant l'os alvéolaire : extraction dentaire, mise en place d'un implant dentaire et la chirurgie parodontale [85] ; dans les autres cas, elle semble spontanée. Pour Marx et coll, 39 % des cas d'ostéonécrose spontanée sont localisés sur des exostoses ou des reliefs osseux où la muqueuse est fine et facilement traumatisée [73].

L'aspect clinique de l'ostéonécrose est très variable, elle peut être asymptomatique ou provoquer des douleurs importantes allant jusqu'à la perte de sensibilité généralement dans la région du nerf alvéolaire inférieur, une dysesthésie de la lèvre inférieure (signe de Vincent), selon l'étendue de la nécrose [82].

L'os exposé est dur, rugueux et de couleur blanc-jaunâtre (figure 13). Cette zone dénudée est indolore, ne saigne pas, et peut néanmoins être accompagnée d'une fistule muqueuse et/ou cutanée avec ou sans écoulement purulent. La gencive et la muqueuse buccale périphérique peuvent être normales ou légèrement inflammatoires. [111] (Figure 14)

En règle générale, ces lésions ne présentent aucune tendance à la cicatrisation secondaire à long terme (6 ou 8 semaines). Il peut y avoir des ulcérations et œdèmes des tissus mous à la périphérie de ces lésions osseuses. Les symptômes vont d'un os à nu indolore à de fortes douleurs de la mâchoire, la plupart du temps accompagnées d'une infection des tissus mous [110]. L'ONM peut être présente dans plusieurs sites chez le même patient. (figure 15)



Figure 13: Exposition osseuse causée par Zometa. Service de pathologie et chirurgie buccales CHU Annaba



Figure 14: Fistule muqueuse sans exposition osseuse chez une patiente sous Zometa pour un cancer du sein. Service de pathologie et chirurgie buccales CHU Annaba



Figure 15: Exposition osseuse bilatérale de faible étendue chez une patiente traitée par Zometa pour des métastases osseuses du cancer du sein.

Service de pathologie et chirurgie buccales Annaba

4.7. L'aspect radiologique :

4.7.1 Radiographies conventionnelles : la rétro alvéolaire et le panoramique

Les radiographies conventionnelles présentent une faible sensibilité en ce qui concerne le diagnostic des ostéonécroses : elles apparaissent souvent comme normales au début du développement de l'ONM, parfois même si la lésion est visible cliniquement. (Figure 16)

En diminuant le remodelage osseux, les bisphosphonates permettent une augmentation de la densité radiologique de l'os, ce qui explique l'absence d'image ostéolytique dans les premiers mois de développement de l'ostéonécrose. [52]

Une perte significative de la phase minérale osseuse, de l'ordre de 30 à 50 %, est nécessaire pour qu'une ONM soit décelable par ces examens. [112]

Plus tard, les radiographies conventionnelles mettent en évidence des zones hypodenses, donnant à l'os un aspect piqueté évocateur de nécrose avec des bords irréguliers et parfois des séquestres osseux. [110] (Figure 17)

Elles restent cependant peu spécifiques : elles ne permettent pas de différencier une ostéochimionécrose d'une métastase osseuse ou d'une osteoradionécrose. [113] [114]

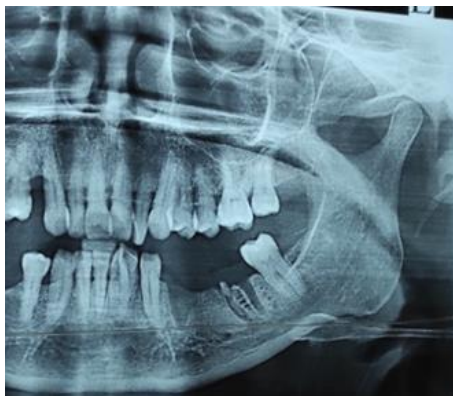


Figure 16: Persistance des alvéoles chez une patiente atteinte d'un carcinome mammaire.

Service de pathologie et chirurgie buccale. CHUA.



Figure 17: Ostéolyse mandibulaire chez une femme de 62 ans traitée depuis 4 ans par du zolédronate pour des métastases osseuses. CHUA

4.7.2. Examen tomodensitométrique :

Le scanner est un examen plus performant que les radiographies conventionnelles : il permet une meilleure appréciation de l'extension des lésions osseuses et de la présence d'éventuels séquestres. [84][114]

Le scanner permet d'individualiser de façon précise les zones d'ostéolyse et d'ostéosclérose (zones nécrotiques plus denses). (Figure 18) [112][115]

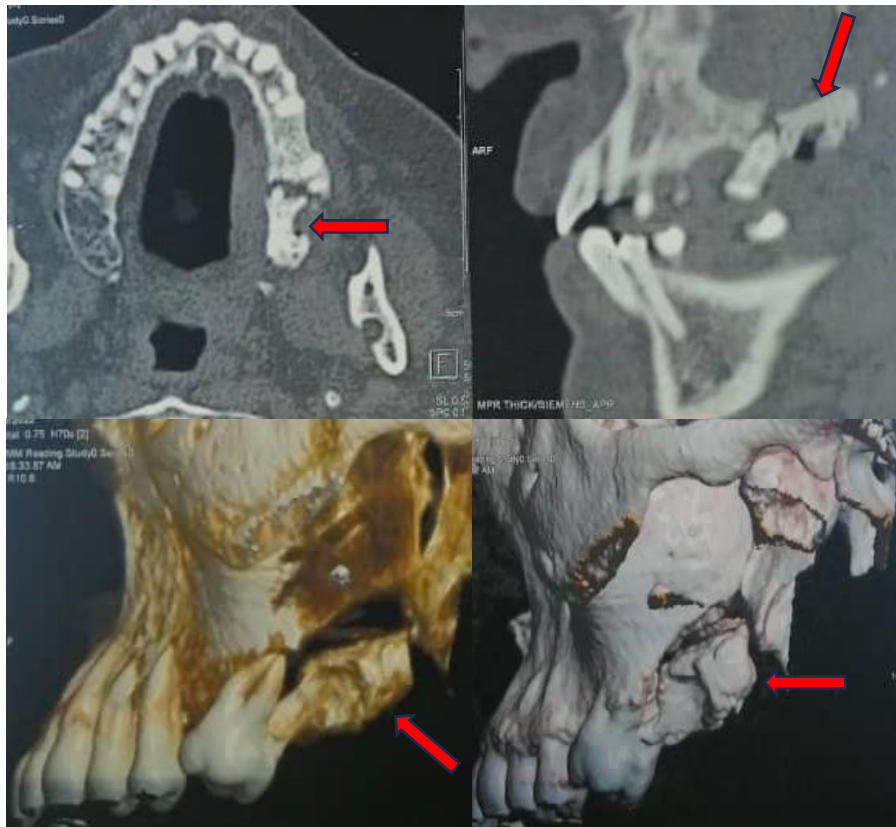


Figure 18: Scanner montrant une nécrose maxillaire gauche avec un grand séquestre chez une femme de 62 ans traitée depuis 4 ans par du zolédronate pour des métastases osseuses. Service de pathologie et chirurgie buccales. CHUA.

4.7.3 L'imagerie par Résonance Magnétique

L'IRM permet une évaluation encore plus précise de l'étendue des lésions et des infections associées. Elle permet de préciser l'atteinte des tissus mous adjacents, des sinus et du canal mandibulaire (figure 19). Son excellente sensibilité permettrait également de détecter les ostéonécroses infracliniques [115], [116].

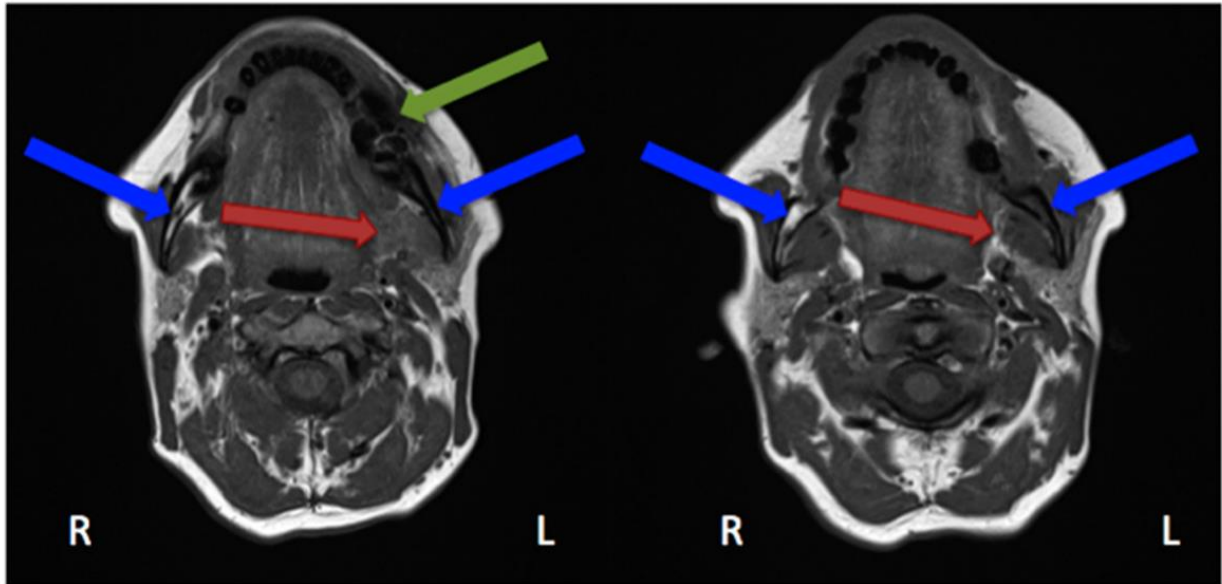


Figure 19: IRM chez une patiente âgée de 48 ans, atteinte de cancer du sein métastatique, sous acide zolédronique depuis 2 ans.

La flèche verte montrant la nécrose MRONJ, les flèches rouges montrent l'œdème, les flèches bleues montrent les différences entre le côté droit : côté gauche, perte de signal due à la perte de graisse.[117].

4.8. Aspect histologique :

L'examen histologique de l'os nécrosé objective une importante colonisation bactérienne. Cet os nécrosé apparaît quasiment dépourvu de cellules osseuses et de vaisseaux et aucun signe de remodelage actif n'est décelable. On parle ainsi d'os gelé ainsi toutes les logettes ostéocytaires sont déshabitées et les zones d'ostéoclasie ne comportent pas d'ostéoclastes. (Figure 20). Les espaces médullaires sont dépourvus de moelle osseuse et remplis de bactéries saprophytes ; principalement des cocci et des filaments ; associées souvent à des grains d'actinomyces et parfois à des levures (*Candida*). Il y a aussi, dans les espaces médullaires, un infiltrat inflammatoire lymphoplasmocytaire dense avec, par endroits, des polynucléaires neutrophiles. [113].

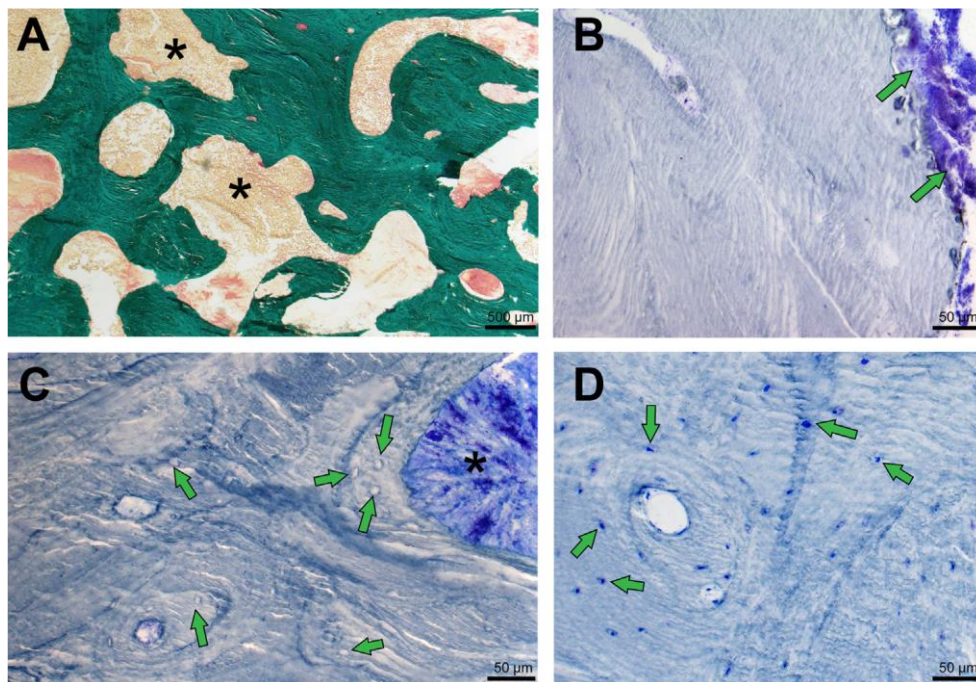


Figure 20: Coupe histopathologique montrant une ostéonécrose maxillaire. [116]

A. Les travées présentent quelques zones de résorption, mais les espaces de la moelle osseuse sont remplis de cellules nécrotiques. **B.** La surface exposée du séquestre est couverte de colonies bactériennes filamenteuses (flèches). **C.** toutes les lacunes ostéocytaires sont vides (flèches) **D.** Os sain normal d'un sujet témoin, au même grossissement : toutes les lacunes contiennent un ostéocyte vivant.

L'ostéonécrose semble donc comporter différentes phases évolutives. (Figure 21)

Durant la phase initiale, l'os est encore vivant mais il est le siège d'un infiltrat inflammatoire modéré, associé à une vasodilatation et une fibrose médullaire.

A la phase intermédiaire, on observe des zones d'os vivant et des foyers de nécrose et l'infiltrat inflammatoire est très abondant.

Pendant la phase terminale, l'os totalement nécrosé est le siège d'une importante colonisation bactérienne saprophyte. [113].

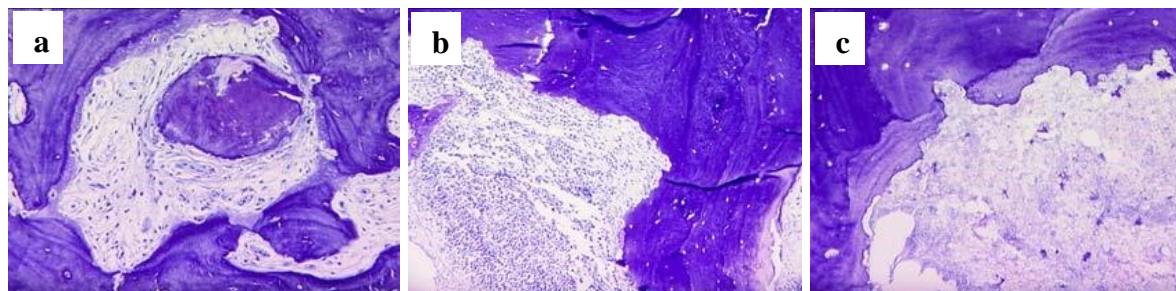


Figure 21: Les trois différents stades d'évolution de l'ONM [111]

a) Phase pré-inflammatoire, b) Phase inflammatoire, c) Phase de nécrose

4.9 Classification :

Les classifications de l'ostéonécrose sont multiples et évolutives.

4.9.1 : Classification de l'AAOMS 2009 : (Tableau 7)

L'AAOMS a proposé une première classification en 2006, qui a été revue en 2009, avec apparition du stade 0.

Tableau 7: Classification de L'AAOMS 2009 [118].

PATIENTS A RISQUE	PATIENT ASYMPTOMATIQUE ET NE PRESENTANT PAS DE NECROSE APPARENTE
STADE 0	Patient sans nécrose apparente mais présentant des symptômes cliniques ou radiographiques non spécifiques Symptômes cliniques : douleurs dentaires inexplicables, douleur irradiant la zone temporo-mandibulaire, douleur sinusale, douleur neuropathique, altérations neurosensorielles (paresthésie ou dysesthésie), chute de dents inexplicables, fistule périapicale ou parodontale sans nécrose pulpaire, cavité persistant 6 semaines après une extraction... Symptômes radiologiques : perte osseuse non attribuable à une pathologie parodontale, modification de la structure de l'os trabéculaire, épaissement des ligaments parodontaux, rétrécissement du canal alvéolaire inférieur
STADE 1	Patient asymptomatique présentant un os exposé ou nécrotique sans signe d'infection.
STADE 2	Patient présentant un os exposé ou nécrotique, souffrant de douleur et ayant des signes cliniques d'infection.
STADE 3	Patient présentant un os exposé ou nécrotique, souffrant de douleur, ayant des signes cliniques d'infection et au moins un élément de la liste suivante : fracture pathologique, fistule bucco nasale, bucco sinusienne ou extra-orale ou ostéolyse s'étendant bien au-delà de la région alvéolaire.

4.9.2 Classification de Bedogni et coll en 2012 : (Tableau 8)

Les données radiologiques complètent les données cliniques.

Bedogni et al en 2012, ont tenté d'isoler les aspects radiologiques de l'ONM pour chaque stade défini par l'AAOMS afin d'établir une nouvelle classification. Ils ont d'abord distingué les signes précoces d'ONM, des manifestations plus tardives avant de les mettre en parallèle avec les signes cliniques.

Tableau 8: Classification de Bedogni 2012 [119]

STADE 0	Aucun signe clinique apparent de nécrose osseuse mais présence de signes et symptômes cliniques non spécifiques.
STADE 1	Nécrose osseuse apparente chez des patients asymptomatiques sans infection associée.
STADE 1 NE	Aucun signe clinique d'infection. Des signes radiographiques peuvent être présents.
STADE 2	Nécrose osseuse apparente associée à une infection avec présence de douleurs et d'érythème dans la zone exposée avec ou sans écoulement purulent.
STADE 2 NE	Os nécrosé non exposé. Signes cliniques d'infection, fistule intra-orale, gonflement, douleur, paresthésie et dysesthésie. Signes radiologiques de nécrose.
STADE 3	Nécrose osseuse apparente associée à un ou plusieurs des signes suivants : nécrose osseuse apparente s'étendant au-delà de l'os alvéolaire (bord basilaire et bord postérieur du ramus mandibulaire, sinus maxillaire et zygoma) entraînant fracture, fistule extra-orale, communication bucco sinusienne ou bucco-nasale, ou ostéolyse s'étendant au bord inférieur mandibulaire ou au plancher sinusien.
STADE 3 NE	Os nécrosé non exposé, douleur, signes cliniques d'infection et symptômes identiques au stade 2 NE avec un ou plusieurs des signes suivants : évidence radiographique de l'extension osseuse nécrosée au-delà de l'os alvéolaire, fracture pathologique, fistule extra-orale, communication bucco-sinusienne ou bucco-nasale, ostéolyse s'étendant au bord inférieur mandibulaire ou au plancher sinusien.

4.9.3 Classification de Patel 2012 :(Tableau 9)

Tableau 9 : La classification De Patel et coll en 2012 [120]

Aspects radiologiques précoces	Aspects radiologiques avancés
-Rupture de corticale	-Ostéosclérose diffuse
-Ostéosclérose localisée	-Fistule orale et ou extra orale
-Epaississement et sclérose de la lamina dura	-Ostéolyse étendue au plancher sinusien
- Persistance de l'alvéole vide	-Ostéosclérose des os adjacents (zygoma, palais dur)
- Epaississement trabéculaire	-Fracture spontanée
- Formation d'un séquestre	-Proéminence du canal du nerf mandibulaire

4.9.4 Classification de l'AAOMS EN 2014 : (Tableau 10)

Tableau 10 : Classification d'ONMBPS proposé par l'AAOMS en 2014. [121].

Patient à risque	Pas d'os nécrotique apparent chez les patients qui ont été traités avec des bisphosphonates par voie orale ou intraveineuse
Stade 0	Pas d'évidence clinique de nécrose osseuse, mais symptômes cliniques non spécifiques et modification d'imagerie radiographique.
Stade "1"	Os nécrosé et exposé, ou fistules osseuses chez les patients asymptomatiques et sans risque d'infection.
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.
Stade "3 "	Os nécrosé et exposé, ou fistule osseuse, infection, et un des signes suivants : os nécrosé et exposé s'étendant sous la région alvéolaire et provoquant une fracture pathologique, fistule extra-orale communication oro- nasale, ou ostéolyse s'étendant au bord inférieur de la mandibule.,

4.9.5 Classification de l'AAOMS 2022 :

Patient à risque (patients traités par antirésorbeurs osseux ou anti-angiogéniques) :

Absence d'os nécrotique apparent chez les patients asymptomatiques qui ont été traités par antirésorbeurs osseux ou anti-angiogéniques IV ou oral. Aucun signe radiographique présent.

Stade 0 (préclinique) :

Absence d'os nécrotique apparent. Signes cliniques et radiographiques non spécifiques.

Signes cliniques objectifs :

- Mobilités dentaires non expliquées par une maladie parodontale chronique ;
- Fistule muqueuse non associée à une nécrose pulpaire.

Signes cliniques subjectifs (symptômes) :

- Douleurs dentaires inexpliquées (absence de cause dentaire) ;
- Douleur osseuse sourde et importante dans le corps de la mandibule pouvant irradier la région de l'ATM ;
- Douleur sinusale (pouvant être associée à une inflammation ou à un épaississement de la paroi du sinus maxillaire) ;
- Fonction neurosensorielle altérée : paresthésie ou anesthésie dans la région du territoire concerné, cacosmie en cas d'OCN maxillaire.

Signes radiographiques :

- Résorption osseuse alvéolaire non expliquée par une maladie parodontale chronique ;

- Modification du schéma trabéculaire : os tissé dense et persistance d'os non remodelé dans les alvéoles d'extraction ;
- Régions d'ostéosclérose au niveau de l'os alvéolaire et/ou basilaire environnant ;
- Épaississement du ligament parodontal ;

Ces caractéristiques peuvent être présentes chez des patients ayant eu des antécédents de stade 1, 2 ou 3 désormais guéris et sans présence d'os nécrotique apparent.

Stade 1 (asymptomatique) :

Os nécrotique exposé ou présence d'une fistule sans symptomatologie et sans signe d'infection. Possibilité de présence de signes radiographiques mentionnés au Stade 0 localisés dans la région de l'os alvéolaire.

Stade 2 (symptomatique) :

Os nécrotique exposé ou présence d'une fistule avec symptomatologie et signes d'infection. Possible présence de signes radiographiques mentionnés au Stade 0 localisés dans la région de l'os alvéolaire.

Stade 3 (évolutif) :

Os nécrotique exposé ou présence d'une fistule avec symptomatologie et signes d'infection, ainsi qu'un ou plusieurs des signes suivants :

- Os nécrotique exposé s'étendant au-delà de la région de l'os alvéolaire ;
- Fistule extra-orale ;
- Communication bucco-sinusienne ou bucco-nasale.

Signes radiographiques :

- Ostéolyse s'étendant jusqu'au bord inférieur de la mandibule ou du plancher sinusien ;
- Fracture pathologique. [68]

4.10. Diagnostic différentiel :

Le diagnostic d'ONM doit s'accompagner de la réalisation d'un panoramique dentaire (pour apprécier la gravité des lésions, leur étendue et la présence ou non de complications) [122][123][124] .

4.10.1. Tumeurs osseuses primitives :

Il peut s'agir de tumeurs bénignes qui se développent au sein du tissu osseux ou de tumeurs malignes tels les ostéosarcomes par exemple.

Ces derniers peuvent entraîner une nécrose de l'os. La tumeur peut dépasser les corticales et entraîner une ostéogénèse périostée réactionnelle. Ce type de tumeurs est rare au niveau des os plats et du crâne. [125][126]

4.10.2. Les métastases des mâchoires :

Elles peuvent survenir notamment dans le cadre de cancers du sein, du rein, de la prostate, du poumon ou de l'estomac. Elles touchent plus fréquemment la mandibule que le maxillaire et peuvent être associées à une douleur, une paresthésie, une mobilité dentaire, une destruction de l'os ou encore une lymphadénopathie. Généralement, il n'y a pas d'exposition de l'os. Le seul moyen d'écarter définitivement cette hypothèse est de réaliser une biopsie suivie d'un examen histologique. Mais cette pratique n'est pas du tout recommandée en raison du risque d'aggravation de l'ONM. [127][128]

4.10.3. Ostéoradionécrose :

Les lésions observées dans les cas d'ostéonécroses dues aux bisphosphonates sont relativement semblables à celles décrites dans les cas d'ostéoradionécroses, cependant les patients n'ont aucun antécédent de radiothérapie.[129] Contrairement au cas d'ostéoradionécrose, les débris bactériens et le tissu de granulation sont retrouvés dans l'ensemble du tissu osseux et non pas uniquement en surface et en périphérie du séquestre [85].

4.10.4. Gingivite ulcéro-nécrotique (GUN) et Parodontite Ulcéro-nécrotique (PUN):

La GUN est une gingivite aiguë nécrosante d'évolution rapide entraînant une nécrose de la papille interdentaire s'étendant à la gencive adhérente et des signes généraux. [126].

4.10.5. Ostéomyélite chronique :

Il s'agit d'une inflammation des espaces contenant la moelle pouvant apparaître suite à une infection dentaire chronique, une fracture, une immunodépression... Elle peut s'accompagner d'un œdème, d'une douleur et d'un écoulement purulent. Cependant, la mise à nu de l'os nécrotique est rare [125].

4.10.6. Alvéolite :

Elle apparaît deux ou trois jours après une extraction dentaire, l'alvéole déshabillée ne cicatrise pas. Les douleurs sont très intenses. Dans l'alvéolite on retrouve un os exposé en bouche extrêmement sensible au contact contrairement à l'ONM où l'os est insensible et nécrosé. [126].

4.10.7. Ostéite :

Il s'agit d'une affection inflammatoire du tissu osseux touchant la corticale. Elle peut être sèche ou suppurée et entraîner une nécrose de l'os avec possibilité de formation des séquestres osseux.

Les étiologies sont multiples : infectieuses, dentaires, traumatiques, tumorales parfois inconnues [126].

5. PRISE EN CHARGE DES OSTEONECROSES MAXILLAIRES DUES AUX BISPHOSPHONATES :

5.1. Prévention de l'ONM

Compte tenu de l'absence actuelle de traitement curatif efficace, il est indispensable de réaliser une prévention active pour limiter l'apparition de ces nécroses osseuses. Afin de pouvoir prendre les mesures de préventions nécessaires, il est essentiel de savoir distinguer les patients à risque.

5.1.1. Évaluation des patients à risque :

L'évaluation du risque sera basée sur l'appréciation des risques liés au patient et des risques liés à la procédure chirurgicale ; le schéma suivant peut-être proposé (figure 22).

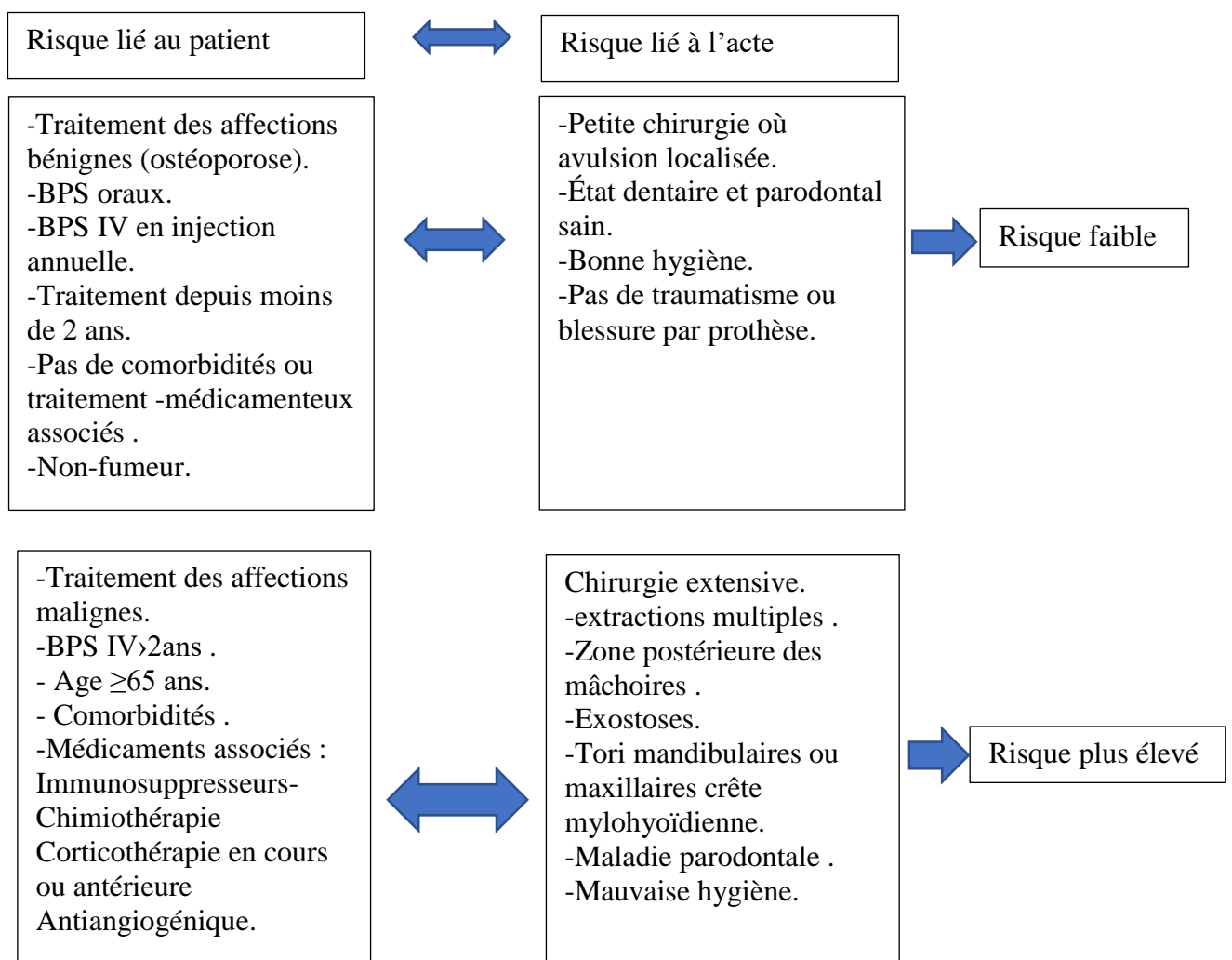


Figure 22: Evaluation du risque de survenue de l'ONMBPS [125].

5.1.2 Prévention de l'ONM avant la mise en place d'un traitement par bisphosphonates :

- La remise en état bucco-dentaire doit être réalisée le plus tôt possible afin que la cicatrisation de première intention des sites d'extractions ait lieu, idéalement avant le début du traitement par BPS, attendre si possible la cicatrisation osseuse complète (120 jours).

-La prévention vise à réduire au minimum les facteurs de risque de nécrose osseuse (alcoolotabagisme, hygiène déficiente, traumatisme, infections...).

- La première étape consiste donc pour le médecin dentiste, à intégrer la question relative à la prise d'un traitement par bisphosphonates, au sein du questionnaire médical réalisé au cours de l'anamnèse. Cela permet de déterminer le profil du patient et de connaître la pathologie pour laquelle l'indication d'un traitement par Bps a été posée. L'anamnèse détaillée doit permettre de réunir toutes les informations concernant le traitement par Bps : la posologie, la forme galénique, la voie d'administration, la durée du traitement et les traitements antérieurs [125].

5.1.2.1. Recommandations générales :

-Anamnèse détaillée du patient, réalisée avec minutie ;

- Bilan buccodentaire complet pratiqué par un médecin dentiste, de façon systématique avant la mise en place du traitement ; examen des tissus durs et des tissus mous intra-oraux ;

- Réalisation d'un bilan radiologique : radiographie panoramique dentaire complétée par des clichés rétro alvéolaires effectués par la technique du long cône, en cas de doute sur un foyer infectieux, un denta-scanner pourra être effectué ;

- Recherche et élimination de tous les foyers infectieux existants et potentiels ;

- Remise en état de la cavité buccale indispensable ;

- Traitement des caries dentaires ;

- Prophylaxie gingivale et assainissement des poches et des foyers parodontaux ;

-Assainissement des péri-implantites ;

- Extraction des dents ayant un pronostic défavorable, des dents semi incluses, et des dents de sagesse risquant de provoquer des accidents infectieux lors de leur évolution ;

- Traitement des foyers infectieux endodontiques et reprise du traitement canalaire jugé insuffisant ;

- Restauration conservatrice ou prothétique selon les indications ;

- Recherche et élimination de tous les facteurs locaux irritants :

- Prothèse amovible ajustée et rendue atraumatique, examen des muqueuses supports (notamment dans la région mandibulaire postérieure).
- Refaire les restaurations débordantes ou mal adaptées.

- Evaluation des risques de fractures des dents dépulpées, et réalisation si nécessaire de restaurations prothétiques.
- Régularisation des tori éventuels, lorsqu'un conflit avec une prothèse est prévisible pour éviter une ulcération muqueuse. [69][118][126][127]

5.1.2.2 Information et éducation du patient :

- Prise de conscience du risque potentiel d'ostéonécrose et information éclairée du patient (orale et écrite).
- La nécessité de signaler à son dentiste ou à son oncologue, le moindre symptôme buccal : douleur, blessure, gonflement, ulcération et exposition osseuse.
- Education et motivation du patient à une hygiène buccodentaire parfaite et personnalisée, entretenir une hygiène dentaire irréprochable ainsi que réaliser des contrôles réguliers est le meilleur moyen pour réduire le risque d'ostéonécrose.
- Instruction de la nécessité d'éviter toute chirurgie invasive non indispensable concernant les os maxillaires pendant le traitement par BPS.
- Prescription de bain de bouche à la chlorhexidine à 0.12 % à réaliser quotidiennement.
- Suivis réguliers, tous les 4 à 6 mois, intégrant le patient dans un protocole spécifique de contrôle et de maintenance ;
- Expliquer que l'ostéonécrose peut se déclarer de façon spontanée ou secondairement à un acte chirurgical.
- Avant la mise en place du traitement par amino-biphosphonates, il est préférable, si l'état général du patient le permet, d'éradiquer tous les foyers infectieux, d'obtenir un assainissement total de la cavité buccale et une cicatrisation osseuse après extraction. [118] [122][128][129].

5.1.2.3. Prévention chez les patients à risque faible candidats aux traitements par BPS :(Tableau 11)

Tous les patients doivent subir des examens dentaires avant l'instauration du traitement, surtout si ces derniers n'ont pas eu de suivi depuis plusieurs années. Malgré un risque d'ONM faible (0,10%), le médecin- dentiste doit sensibiliser son patient à ce risque, surtout si le traitement est susceptible de dépasser 4 ans.

Lors de la visite avant l'instauration du traitement, les foyers infectieux buccodentaires seront recherchés et éliminés. [118]

Tableau 11: Recommandations de l'ANSM et l'AAOMS 2014 chez les patients à risque faible candidats aux traitements BPS. [73][130]

Recommandations De L'ANSM 2014	Recommandations de l'AAOMS 2014
<ul style="list-style-type: none"> -Un bilan bucco-dentaire ; -Soins dentaires nécessaires. -Ces soins ne doivent pas retarder l'instauration du traitement par BPS chez les patients à risque élevé de fractures. 	<ul style="list-style-type: none"> -Les patients doivent être informés des risques potentiels d'ONM car le traitement antirésorptif est susceptible de dépasser 4 ans de traitement. -L'importance d'optimiser la santé dentaire tout au long de cette période de traitement.

5.1.2.4. Prévention chez les patients à risque élevé candidats aux traitements par BPS :

-L'instauration d'un traitement par amino-bisphosphonates doit être précédée d'un examen bucco-dentaire et de soins préventifs appropriés.

-Il est préférable de ne pas commencer le traitement par BPS que si l'état bucco-dentaire du patient le permet et une fois la situation dentaire assainie (soins dentaires, élimination de tous les foyers infectieux, une cicatrisation des muqueuses au moins 21 jours avant le début du traitement)

- Les racines résiduelles, les dents non reconstituables, les dents mobiles, les dents avec atteintes de furcation ou pathologies apicales doivent être extraites. De même, les dents de sagesse enclavées, les dents de sagesse incluses avec kyste odontogène doivent aussi être avulsées. Les berges osseuses doivent être régularisées pour éviter toutes lésions des tissus mous. Une fermeture primaire des plaies doit être recherchée. Les autres chirurgies dento-alvéolaire doivent être réalisées en même temps.

- Les patients porteurs de tori ou d'exostoses recouverts par une muqueuse fine sont à risque élevé de traumatisme surtout s'ils possèdent une prothèse amovible. De ce fait, ces excroissances osseuses doivent être éliminées avant l'instauration du traitement.

- Les patients porteurs de prothèses amovibles doivent être examinés pour mettre en évidence les zones de traumatismes muqueux, notamment le long de la région des brides linguales et des niches rétro-molaire.

-La mise en place de résine souple type Soft Liner (CoeSoft®) dans l'intrados peut être réalisée et fréquemment renouvelée pour éviter les zones de surpressions. Les extensions trop profondes au niveau des crêtes mylohyoïdiennes doivent être supprimées.

-Le patient ne doit pas porter sa prothèse la nuit.

-Des rendez-vous de contrôles, de préventions, des séances de soins doivent être réalisés de manière périodique, au minimum deux fois par an, afin d'éviter le délabrement des dents restantes et donc les extractions.

5.1.2.4.1. Précautions à prendre lors de gestes invasifs :

- Les traitements endodontiques doivent être réalisés sous champ opératoire (digue) ;
- Les chirurgies dento-alvéolaires lorsqu'elles sont nécessaires, elles doivent être réalisées le plus tôt possible, et dans la mesure du possible, au minimum 6 semaines avant le début du traitement ;
- Les extractions dentaires doivent être atraumatiques ;
- Une fermeture étanche des berges opératoires doit être obtenue de façon systématique ;
- Prescription d'un traitement anti-infectieux pré et postopératoire local sous forme de rinçage buccal, avec un produit bactéricide : chlorhexidine 0,12 %, 4 fois par jour ;
- L'antibiothérapie ne sera prescrite que si l'acte est considéré à risque d'infection (ostéotomie, durée de l'acte...), et selon les risques individuels du patient. [69] [118] [131].

5.1.2.4.2 Les recommandations de l'AAOMS 2014 :

- Les dents irrécupérables et celles avec un mauvais pronostic doivent être extraites.
- La chirurgie dentoalvéolaire doit également être effectuée à ce moment, il semble souhaitable de retarder le traitement antirésorptif ou anti-angiogénique, si les conditions systémiques le permettent, jusqu'à ce que le site d'extraction soit cicatrisé (14 à 21 jours) ou jusqu'à ce que la cicatrisation osseuse soit adéquate.
- La prophylaxie dentaire, le contrôle des caries et la dentisterie restauratrice conservatrice sont essentiels pour maintenir des dents fonctionnellement saines.
- Les patients porteurs de prothèses complètes ou partielles doivent être examinés pour détecter les zones de traumatisme muqueux, en particulier le long de la région de la bride linguale.
- Il est essentiel que les patients soient informés de l'importance de l'hygiène dentaire et des évaluations dentaires régulières et qu'ils soient spécifiquement informés de signaler toute douleur, tuméfaction ou os exposé. [73]

5.1.2.4.3. Les recommandations de l'ANSM 2014 chez les patients à risque élevé :

- Réaliser un bilan bucco-dentaire par un médecin-dentiste ou un stomatologue,
- Un bilan radiologique : panoramique dentaire complété par des clichés retro- alvéolaires, voire dentascan en cas de doute concernant les foyers infectieux,
- Éliminer tous les foyers infectieux bucco-dentaires avérés ou potentiels avant la mise en route du traitement (les dents délabrées non restaurables et celles ayant un pronostic réservé doivent être extraites),

-Il est préférable de ne commencer le traitement par BPS que si l'état clinique du patient le permet, et une fois la situation dentaire assainie (soins dentaires, élimination de tous les foyers infectieux, attendre la cicatrisation des muqueuses et dans la mesure du possible, cicatrisation osseuse complète (120 jours). [130]

5.1.2.4.4. Les recommandations de l'AAOMS 2022 chez les patients à risque élevé :

Pour les patients devant commencer un traitement antirésorptif pour un traitement anticancéreux :

-L'objectif du traitement bucco-dentaire pour ce groupe de patients est de minimiser le risque de développer une MRONJ. Si les conditions systémiques le permettent le traitement par bisphosphonates ne doit pas être achevé qu'après l'optimisation de la santé bucco-dentaire.

-Cette décision doit être prise en collaboration avec le médecin traitant, le dentiste et les autres spécialistes impliqués dans les soins du patient.

-Les oncologues doivent informer leurs patients de l'importance de la santé dentaire et l'efficacité des traitements dentaires prophylactiques dans la prévention des MRONJ.

-Un examen dentaire complet effectué par un médecin dentiste serait une approche prudente pour tous les patients avant de recevoir un traitement antirésorptif pour une maladie maligne.

-Les dents non restaurables et celles dont le pronostic est mauvais doivent être extraites.

-Les autres interventions chirurgicales dentoalvéolaires électives nécessaires doivent être réalisées à ce moment-là.

-Conseiller de retarder le traitement antirésorptif, si les conditions systémiques le permettent, jusqu'à ce qu'il y ait une cicatrisation osseuse adéquate (4 mois).

- Prophylaxie dentaire, contrôle des caries, traitement endodontique non opératoire sont essentiels pour maintenir des dents fonctionnelles.

-les patients portant une prothèse doivent être examinés pour détecter les zones de traumatisme muqueux.

-Eduquer les patients sur l'importance de l'hygiène dentaire et des contrôles dentaires réguliers.

[68]

5.1.3. Mesures de prévention au cours d'un traitement par bisphosphonates :

5.1.3.1. Prévention chez les patients à risque faible :

5.1.3.1.1. Les recommandations de l'ANSM 2014 :

-Un suivi bucco-dentaire est recommandé au minimum 1 fois par an .

-Des avulsions dentaires, lorsqu'elles sont nécessaires, sous traitement antibiotique et elles doivent être atraumatique.

-En cas de problème de fermeture de la plaie, on privilégiera un lambeau d'épaisseur partielle. [130]

5.1.3.1.2. Les recommandations de l'AAOMS 2014 :

- Il est recommandé d'informer les patients du risque très faible (<1%) de développer une MRONJ.

-Le risque de développer une MRONJ associée aux BPS oraux augmente lorsque la durée du traitement dépasse 4 ans. Ce délai peut être raccourci en présence de certaines comorbidités (telles que l'utilisation chronique de corticostéroïdes).

-Si les conditions systémiques le permettent, le clinicien peut envisager l'interruption des BPS oraux pendant une période de 2 mois avant et 3 mois après une chirurgie dentaire invasive pour réduire le risque de MRONJ .

- Les patients qui ont pris un BPS par voie orale depuis moins de 4 ans et qui ne présentent aucun facteur de risque clinique :

- Pas de modification et aucun retard de la chirurgie prévue n'est nécessaire (chirurgie osseuse, parodontale..)
- Les implants sont placés, et un consentement éclairé doit être fourni en cas d'éventuelle altération de l'implant à long terme, si le patient continue de prendre un antirésorptif. Il faut voir avec le prescripteur pour réajuster la posologie ou interruption temporaire du traitement par BPS.

- Les patients qui ont pris des BPS oraux pendant moins de quatre ans et qui ont également pris des corticostéroïdes ou des médicaments antiangiogéniques :

- Le prescripteur doit être contacté pour envisager l'arrêt du BPS oraux, pendant au moins 2 mois avant la chirurgie buccale et même après, si les conditions systémiques le permettent.

-Pour les patients qui ont pris des BPS oraux pendant plus de 4 ans avec ou sans traitement médical concomitant :

- Le prescripteur doit être contacté afin d'envisager l'arrêt du traitement pendant deux mois avant la chirurgie buccale, si les conditions systémiques le permettent. Les BPS ne doit pas être repris avant la guérison osseuse. [73]

5.1.3.1.3. Les recommandations de l'AAOMS 2022 :

-Le risque de développer une MRONJ se situe entre 0,02 % et 0,04 %, en général, la chirurgie dentoalvéolaire élective ne semble pas être contre-indiquée dans ce groupe.

- La pose d'implants dentaires dans le cadre d'un traitement antirésorptif de l'ostéoporose continue d'être un domaine de recherche. Plusieurs revues systématiques ont reconnu le manque de données de qualité et d'essais cliniques randomisés.

Certaines études ont recommandé la prudence, surtout avec une durée de traitement plus longue ou l'utilisation de stéroïdes. En résumé, il n'existe pas de données solides et les données disponibles sont contradictoires. Par conséquent, l'AAOMS suggère qu'en cas de pose d'implants dentaires, un consentement éclairé devrait être fourni pour inclure le faible risque de MRONJ, ainsi que la défaillance précoce et tardive de l'implant.

Ces patients devraient être soumis à un programme de rappel régulier à long terme. [68]

5.1.3.2. Prévention chez les patients à risque élevé :

- En ce qui concerne les dents atteintes par une carie délabrante mais sans mobilité pathologique, un traitement de la racine et une reconstitution de la dent sont préférés à l'extraction.

- Les traitements parodontaux chirurgicaux sont formellement contre-indiqués lors d'un traitement par bisphosphonates injectable.

- Un contrôle bucco-dentaire doit être réalisé par un spécialiste tous les 4 mois et au moindre symptôme bucco-dentaire. Le suivi bucco-dentaire doit permettre de dépister et de traiter les foyers infectieux par des gestes aussi peu agressifs que possible pour l'os, le parodonte et la muqueuse.

Les interventions chirurgicales orales invasives, telles que les extractions dentaires, la pose d'implants dentaires, la chirurgie parodontale, les greffes d'augmentation de crête et les chirurgies apicales, sont contre-indiquées chez les patients à haut risque.

Les interventions dentaires invasives type extraction dentaire doivent être limitées aux dents non conservables (mobilité de stade 3 ou présence de foyer infectieux actif) et réalisées sous le protocole suivant :

-Contacter le médecin traitant pour envisager d'arrêter le traitement par BPS, chez les patients à haut risque d'hypercalcémie maligne ou d'atteinte osseuse, une équipe multidisciplinaire évaluera le rapport bénéfice/risque du maintien ou de l'arrêt des bisphosphonates jusqu'à cicatrisation complète du site ;

-Une antibioprofylaxie doit être débutée 3 jours avant et poursuivie jusqu'à cicatrisation complète (sous-évaluation clinique et radiologique) avec une pénicilline à large spectre ;

-Utilisation de bain de bouche à base de chlorhexidine ;

-Extraction dentaire sous anesthésie locale ou locorégionale sans vasoconstricteur. Les anesthésies intra-osseuses, intra septales et intra ligamentaires sont à éviter ;

-La crête alvéolaire doit être régularisée et les berges suturées de façon hermétique. [130][132]

5.1.3.2.1 Les recommandations de l'ANSM 2014 :

- Un suivi bucco-dentaire : par un spécialiste tous les 4 mois et au moindre symptôme bucco-dentaire, en collaboration avec l'oncologue ;
- Dépister et traiter les foyers infectieux par des gestes aussi peu agressifs que possible et en limitant les extractions aux dents non conservables (mobilité de stade 3 ou présence de foyer infectieux actif) :
 - Sans interrompre le traitement par BPS,
 - Sous anesthésie locale ou locorégionale, sans vasoconstricteur,
 - Sous traitement antibiotique, la veille de l'extraction jusqu'à cicatrisation complète
 - Régulariser la crête alvéolaire et suturer les berges de façon hermétique .
- Confectionner une attelle parodontale pour les dents mobiles stade 1-2 ;
- Eviter l'extraction d'une dent avec une carie délabrante, en coupant la couronne de la dent au ras de la gencive, et on la reconstituant sans toucher les tissus environnants ;
- Les traitements parodontaux chirurgicaux et l'implantologie sont contre indiqués.[130]

5.1.3.2.2 Les recommandations de l'AAOMS 2014 actualisées en 2022 :

-Le maintien d'une bonne hygiène bucco-dentaire et de soins dentaires est primordial pour prévenir les maladies dentaires qui peuvent nécessiter d'éventuelles extractions ou d'autres interventions dentoalvéolaires.

-Les procédures qui impliquent une blessure osseuse directe doivent être évitées si possible. Si une intervention chirurgicale dentoalvéolaire est inévitable (par exemple, une dent fracturée, maladie parodontale avancée), les patients doivent être informés des risques associés. Le bénéfice d'un arrêt de BPS n'est pas prouvé dans ce contexte.

-Les dents non restaurables peuvent être traitées par l'enlèvement des couronnes et un traitement endodontique des racines restantes.

-Les dents peuvent être extraites si nécessaire.

-La mise en place d'implants dentaires doit être évitée chez le patient en oncologie recevant un traitement parentéral ou des médicaments antiangiogéniques.

-Des séries de cas et des revues systématiques ont rapporté des nécroses associées à un traitement antirésorptif et à la pose d'implants. [68]

5.1.3.3 Arrêt du traitement par bisphosphonates :

Pour les patients sous BPS oraux, selon l'AAOMS 2014, le comité a reconnu qu'il y a peu de données pour soutenir ou réfuter les avantages d'un arrêt médicamenteux pour les patients ostéoporotiques recevant un traitement antirésorptif. Cependant, un bénéfice théorique peut encore s'appliquer aux patients ayant des antécédents d'exposition prolongée (>4 ans). [73]

Pour les patients sous BPS en IV, en 2009, l'AAOMS préconisait l'arrêt des BPS trois mois avant le geste et une reprise du traitement trois mois après.

En 2011, l'ADA recommandait la poursuite du traitement par BPS s'il n'avait pas dépassé 2 ans. La même année, la FDA (Food and Drug Administration) rapportait qu'il n'y avait pas de donnée suffisante et importante pour recommander la réalisation de la fenêtre thérapeutique. [133].

Selon l'AAOMS 2014, les données concernant l'effet de l'arrêt des BPS en IV avant les traitements dentaires invasifs sont rares, s'ils s'avèrent nécessaires et aucune preuve de la modification du risque d'ONM après l'arrêt du traitement n'a été apportée. Cependant, en cas d'apparition d'une ONM, l'oncologue peut envisager d'interrompre le traitement antirésorptif jusqu'à la fermeture des tissus mous, en fonction de l'état de la maladie. [73]

Di Fede en 2018 a recommandé l'arrêt des BPS une semaine avant l'acte invasif et 4 à 6 semaines après le geste pour les patients traités pour un cancer ou pour une maladie ostéo-métabolique. [134]

Des études prospectives à long terme sont cependant nécessaires pour établir l'efficacité de l'arrêt temporaire du traitement dans la réduction du risque de MRONJ .

L'interruption du traitement antirésorptif en cas d'un acte chirurgical dans la cavité buccale pour réduire le risque de survenue de MRONJ est donc controversée selon l'AAOMS en 2014 et elle reste controversée selon l'AAOMS 2022. [68]

Il n'y a pas de données qui soutiennent ou réfutent l'arrêt du traitement antiangiogénique dans la prévention ou la prise en charge de la MRONJ ; il est donc indiqué de poursuivre les recherches dans ce domaine.

Depuis les dernières recommandations de 2014 de l'AAOMS, beaucoup de recherches sont faites à propos des marqueurs du renouvellement osseux. Aucun biomarqueur n'est validé pour la prise de décision clinique et des études prospectives sont nécessaires avant que ces marqueurs puissent être considérés comme des outils efficaces pour estimer le risque de développement de MRONJ. [68]

Les stratégies préventives de l'ONM avec les éventuels arrêts du traitement selon l'AAOMS 2022 sont présentées dans le tableau 12.

Tableau 12 : Stratégie préventive de la MRONJ selon l'AAOMS 2022 [68]

Pré thérapie (maladie non maligne)	<ul style="list-style-type: none"> - Informer le patient des risques potentiels associés aux traitements antirétroviraux à long terme. - L'optimisation de la santé dentaire peut se faire en même temps que le traitement antirétroviral.
Préthérapie (maladie maligne)	<ul style="list-style-type: none"> - Informer les patients du risque plus élevé de MRONJ et de l'importance de soins dentaires réguliers. - Optimisation de la santé dentaire avant l'instauration du traitement antirétroviral si les conditions systémiques le permettent (extraction des dents non restaurables ou des dents en mauvais état).
Au cours d'un traitement antirésorptif (Maladie non maligne)	<ul style="list-style-type: none"> - Pas de modification du plan opératoire pour la plupart des patients. - Il faut tenir compte du schéma thérapeutique, de la durée du traitement, des comorbidités, des autres médicaments (en particulier la chimiothérapie, les stéroïdes ou les antiangiogéniques), du degré d'infection/inflammation sous-jacente et de l'étendue de la chirurgie à réaliser. - L'arrêt des antirésorptifs est controversé. - Les biomarqueurs ne sont pas un outil utile pour évaluer le risque de MRONJ.
Pendant la thérapie antirésorptive/ thérapies ciblées (maladie maligne)	<ul style="list-style-type: none"> - Informer les patients du risque accru de MRONJ dans le cadre d'une maladie maligne. - Éduquer le patient sur l'importance des soins dentaires réguliers et de la prévention. - Éviter la chirurgie dentoalvéolaire si possible. - Envisager des techniques de rétention des racines pour éviter les extractions. - Les implants dentaires sont contre-indiqués. - L'arrêt du traitement antirésorptif est controversé.

5.2. Traitement des ONM :

5.2.1. Traitement conservateur non chirurgical :

Une fois l'ONM diagnostiquée, on peut recourir aux traitements non chirurgicaux ou conservateurs qui sont principalement composés de traitements antiseptiques locaux et d'antibiotiques. Ils représentent les traitements de choix pour les stades 0 et I (de Ruggiero) selon l'AAOMS 2014.[73]

5.2.1.1 Effet de l'arrêt des bisphosphonates :

La demi-vie des bisphosphonates étant très longue, un arrêt temporaire du traitement n'offre pas de réel bénéfice alors qu'un arrêt plus long montre des bénéfices à long terme telles qu'une amélioration des symptômes cliniques et une stabilisation des sites d'ONM [135][136]. A ce sujet, des informations contradictoires ont été publiées : l'AAOMS 2014 recommande un arrêt de plusieurs mois avant et après l'intervention pour stabiliser les sites de l'ONM et réduire le risque de développement de nouveaux sites en réduisant les symptômes cliniques, d'autres comme l'ANSM ne le recommande pas et pense que cet arrêt ne présente pas d'intérêt [130]. Les avis sont donc non partagés et pas toujours documentés, c'est pourquoi nous ne pouvons pas en tirer de conclusions. Il est donc déconseillé d'arrêter le traitement par BPS, il doit être arrêté uniquement dans les cas où la suspension peut être réalisée à long terme. Cette décision doit être prise par le médecin prescripteur. [72] [137][138].

5.2.1.2 Traitement antibiotique :

L'antibiothérapie de choix en première intention est l'amoxicilline, si le patient ne présente pas d'allergie aux pénicillines, car elle couvre les germes responsables des surinfections. L'AFSSAPS recommande une prescription d'Amoxicilline à raison de 2g/jour en deux prises pendant sept jours pour l'adulte [139]. En cas d'allergie on donnera de la clindamycine à 1200mg/jour en deux prises pendant sept jours pour l'adulte.

En deuxième intention, on pourra prescrire une association d'antibiotiques telle que l'amoxicilline et acide clavulanique (en rapport 8 pour 1) de 2 à 3g/jour en deux ou trois prises (exprimées en dose d'amoxicilline). Ou encore l'association amoxicilline à 2g/jour avec du métronidazole à 1,5g/jour en deux ou trois prises. Le principal problème des thérapies antibiotiques (locaux ou systémiques) est la brièveté des résultats cliniques.

En effet il y a une amélioration des signes : douleur, abcès et suppuration mais qui est généralement suivie par une réinfection 3 semaines plus tard, dans ce cas les germes microbiens sont prélevés au niveau de la lésion, pour effectuer une culture, et permettre l'identification des bactéries et agents pathogènes présents sur le site (antibiogramme). Cela permettra de choisir une antibiothérapie plus ciblée. [140]

Les traitements antibiotiques permettent une régression des symptômes mais n'empêchent pas l'évolution de la nécrose. [134]

5.2.1.3 Traitement antiseptique :

Dans ce cadre-là, la plupart des auteurs recommandent aux patients des bains de bouche à la chlorhexidine à 0,12% après le brossage : à réaliser 3 fois par jour, pendant 15 minutes, et des applications avec un gel de chlorhexidine à 1% 3 fois par jour en complément du brossage, d'autres recommandent l'utilisation de la Bétadine buccale ou polyvinyl pyrrolidone en gargarisme ou bains de bouche à une concentration de 10% .

Cependant **Porcaro** et coll en 2015, ont recommandé l'application d'eau oxygénée (H₂O₂) en gel dosé à 0,8%, par applications de 15 minutes après les repas, au minimum trois fois par jour ainsi qu'un nettoyage au sérum physiologique (NaCl), cette formule serait plus stable dans le temps que la chlorhexidine. Les lésions planes peuvent être nettoyées avec une compresse et de gel d'H₂O₂ pour éliminer la partie superficielle. [141] [142]

5.2.2. Traitement chirurgical :

Historiquement, le traitement chirurgical n'était pas indiqué en première intention.

L'AAOMS 2014 recommande un traitement conservateur des ONM, notamment pour les stades 0, 1 et 2 du fait du risque supposé de l'aggravation de cette dernière, réservant la chirurgie au stade 3. [71]

Otto et coll en 2016 recommandent une prise en charge chirurgicale plutôt que de démarrer systématiquement des traitements conservateurs longs et aux résultats incertains. En général, on observe un meilleur taux de succès pour les thérapeutiques chirurgicales que conservatrices car on obtient la plupart du temps une amélioration des symptômes mais rarement une cicatrisation muqueuse complète. [138][143][144].

Cependant, des études plus récentes montrent que les traitement chirurgicaux, même dans les phases précoces, auraient un meilleur pronostic que les traitements conservateurs et permettraient une cicatrisation des lésions (**EL-Rabbany** et coll 2017, **Fliefl** et coll 2020, **Hayashida** et coll 2020, **Choi NR** et coll 2020) [134].

Le succès des thérapeutiques chirurgicales dépend de l'élimination complète du tissu nécrotique ou infectieux, qui est très difficile à délimiter cliniquement, l'enjeu est d'autant plus important que l'ensemble de l'os des maxillaires est affecté par les bisphosphonates. [133]

Selon l'AAOMS 2022 le traitement chirurgical des patients a démontré le maintien de la couverture muqueuse, une amélioration de la qualité de vie et la reprise rapide du traitement antirésorptif à tous les stades de MRONJ. L'avantage de l'arrêt des BPS pour l'intervention chirurgicale de la MRONJ n'a pas été prouvé. [68]

5.2.2.1. Approche chirurgicale conservatrice :

Les approches chirurgicales minimales se regroupent en trois types : le débridement consiste en un curetage de la zone exposée de l'os, puis la séquestrectomie permet de retirer le fragment osseux détaché qu'est le séquestre, enfin le curetage vient retirer l'os nécrosé un peu plus en profondeur que la surface exposée [136].

En 2016, **Bodem** et coll ont présenté une approche chirurgicale des ONM de stades II et III. Il en résulte que pour ces stades, l'approche chirurgicale est efficace dans 74,5% des cas 12 semaines après la chirurgie. [133]

Cela concorde avec d'autres études de la littérature où le taux de succès varie entre 56% et 92%. On retrouve un taux de 80% de réussite pour **Silva** et coll. 2016 ainsi que pour Schubert et coll. 2012. [145][146] [147]

Le curetage à minima est fait à la fraise boule et à la pince gouge.

Le geste chirurgical est réalisé sous anesthésie locale sans vasoconstricteur.

Les limites de l'os nécrosé sont difficiles à repérer car l'os sain avoisinant ne saigne pas. Lorsque le périoste n'adhère plus à l'os sous-jacent, on est en présence d'un os nécrosé, qui devra être éliminé en grande partie. Il faut éviter les décollements larges, mais le lambeau doit être suffisamment décollé pour repérer les limites entre l'os nécrosé et l'os sain.

Une biopsie peut être réalisée, uniquement en cas de suspicion d'une lésion métastatique.

Dans le cas où la biopsie a été réalisée, une partie du prélèvement sera mis en culture pour étudier les bactéries présentes sur le site.

On peut réaliser par la suite une gouttière acrylique amovible pour couvrir les zones d'exposition osseuse et protéger les tissus mous adjacents. Cela permet d'améliorer le confort du patient et de maintenir un agent thérapeutique in situ. Cela impose une hygiène parfaite.

-Il est impératif d'effectuer un contrôle radiographique à l'aide d'un panoramique tous les 3 ou 4 mois pour évaluer la régression du processus nécrotique. Le potentiel de cicatrisation reste très incertain. [118] [129][135][136][148]149][150]

Un cas clinique réalisé au niveau du service de pathologie et chirurgie buccales CHU ANNABA. (Figures 23)

S M âgé de 54 ans est adressé par son oncologue au service de pathologie et chirurgie buccales pour une exposition osseuse mandibulaire évoluant depuis 6 mois à la suite des extractions dentaires.

La patiente ayant présenté un cancer du sein, traité par mastectomie, chimiothérapie, hormonothérapie, et acide zolédronique à raison de 4mg chaque 28jours depuis 24 mois.

A l'examen endo buccale, on note la présence d'une exposition osseuse mandibulaire entourée d'une gencive inflammatoire. La patiente relatait des douleurs intenses, avec suppuration entravant l'alimentation et l'hygiène buccale.

La radiographie panoramique objective la persistance de l'alvéole de la 34 et la présence d'un séquestre site prémolo-molaire inférieur gauche.

Le diagnostic est en faveur d'une ONM stade 2 symptomatique.

L'approche médico-chirurgicale est indiquée par une antibiothérapie, une résection de l'os nécrosé et un curetage osseux

L'examen histologique objective une nécrose osseuse inflammatoire.

Une bonne cicatrisation a été obtenue après trois semaines.

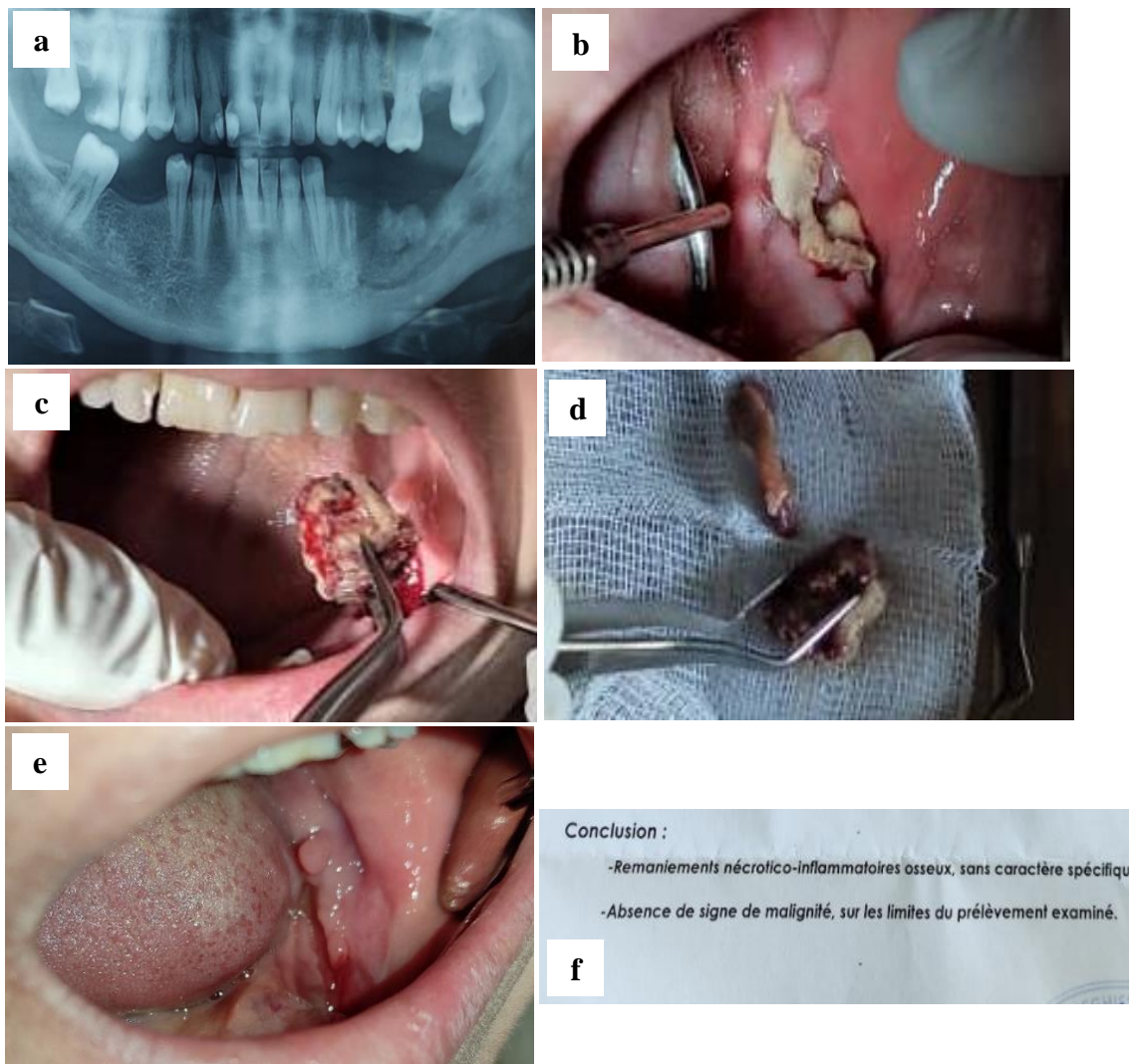


Figure 23: Traitement chirurgical conservateur d'une ONM mandibulaire

a) ONM mandibulaire stade 2, **b)** Panoramique objective un séquestre mandibulaire avec l'alvéole de la 34 non cicatrisée, **c)** séquestrectomie, **d)** séquestre, **e)** cicatrisation complète
f) examen histopathologique

5.2.2.1.1. Chirurgie guidée par fluorescence :

La chirurgie guidée par fluorescence ou CGF est une approche chirurgicale basée sur la photo dynamique qui exploite le principe de fluorescence durant la chirurgie. Dans la CGF, différents types de photo sensibilisateurs sont utilisés pour illuminer ou « mettre en lumière » les cellules anormales ou tissus malades. L'un des principaux avantages de cette approche est qu'elle permet au chirurgien la délimitation de l'os nécrotique. (Figure 24) [151]

Assaf et coll en 2014 ont mené une étude sur l'utilisation du VELscope®(Visual Enhanced Lesion Scope) pour les lésions d'ONM. Chaque patient a reçu de la doxycycline (100mg/jour pendant une semaine avant l'intervention) comme marqueur osseux de fluorescence. [152]

19 patients sur 20 n'ont montré aucune récurrence de l'ostéonécrose pendant un suivi de douze mois. [143] [144] [152]

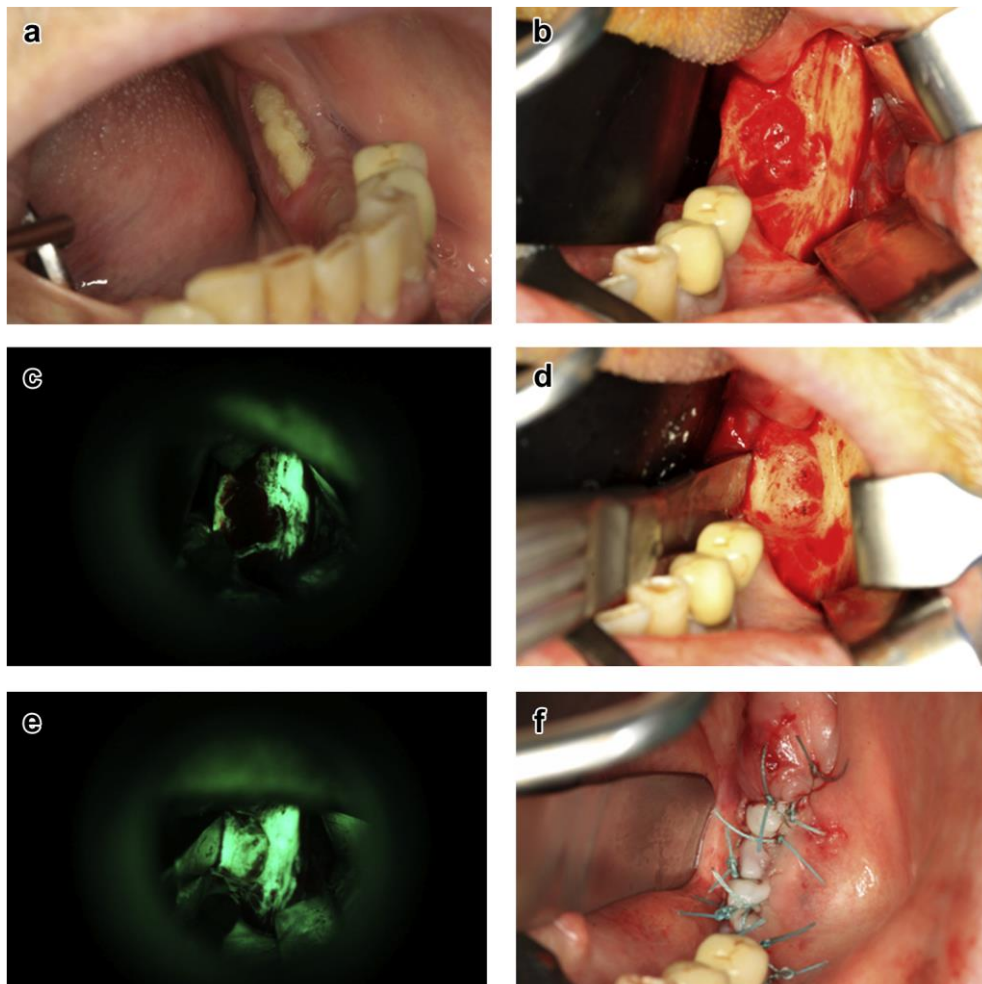


Figure 24: Traitement d'une ostéonécrose maxillaire induite par BPS par fluorescence.[135]

- (a) Lésion nécrotique induite par BPS dans le 3ème quadrant de la mandibule
- (b) Vue peropératoire après décollement de la partie atteinte
- (c) Les parties nécrotiques de l'os ne montrent aucune fluorescence, les parties saines montrent une fluorescence verte. (d) Aperçu après abrasion chirurgicale de l'os nécrosé.
- (d) Vue d'ensemble avec le dispositif VEL scope après résection chirurgicale montrant des os sains en vert, (f) Suture chirurgicale de la plaie.

5.2.2.1.2 La piézochirurgie :

La piézochirurgie repose sur l'utilisation d'un bistouri à ultrasons de haute puissance qui permet de couper le tissu dur tel que l'os. Pour cela, l'appareil génère un champ électrique de haute tension et de haute fréquence sinusoïdale pour faire vibrer les inserts à vitesse ultrasonique. La fréquence varie entre 28 et 36 kHz. (Figure 25)

En termes de protocole, le dispositif permet de réaliser plusieurs étapes : retirer l'os nécrotique, éliminer le séquestre osseux, régulariser les contours et spicules osseux avant la suture. [153]

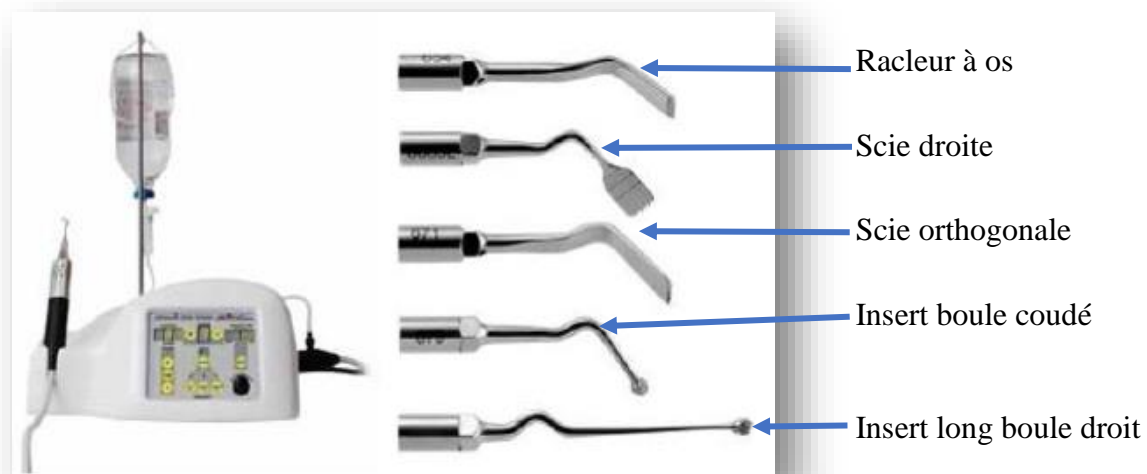


Figure 25: Dispositif de piézochirurgie et différents inserts utilisés [153]

De plus, après la résection du tissu nécrotique, les tissus ont été exposés à plusieurs minutes de cavitation, c'est-à-dire que les ultra-sons forment dans un liquide une dépression qui crée des bulles de gaz. Cette intervention a pour but d'éliminer les bactéries en suspensions. [154] [155]

5.2.2.2. Approche chirurgicale radicale (Résection partielle ou totale) :

Pour une résection partielle, l'éviction du tissu nécrotique suppose de conserver le bord basilaire de la mandibule. Alors que pour une résection totale, cela implique une rupture de la continuité de la mandibule ou du maxillaire. La résection partielle ou totale peut être suivie d'une chirurgie de reconstruction avec une maxiplaque ou un lambeau microvascularisé de fibula. Les lésions d'ONM qui ont nécessité cette approche étaient de stades différents mais avaient en commun d'être réfractaires aux autres approches thérapeutiques, lorsque l'ONM est extensive au maxillaire ou à la mandibule, avec des fistules cutanées et des fractures pathologiques. [136][145][72][156][157].

➤ Prise en charge des complications :

*Communication bucco-sinusienne :

La CBS peut être antérieure ou secondaire à l'ostéectomie. Dans les cas de nécroses maxillaires postérieures, la fermeture est nécessaire de façon quasi systématique. La reconstruction maxillaire peut être immédiate ou reportée.

* En cas de surinfection :

Si la surinfection est isolée, on réalisera une prescription d'une antibiothérapie prolongée et adaptée (d'après l'antibiogramme), d'un bain de bouche à la chlorhexidine, et d'un traitement médicamenteux anti-douleur. [135][158][159].

5.2.3 Les recommandations des différentes sociétés concernant la prise en charge de l'ONM des patients sous anti-résorptifs en fonction du stade :

Tableau 13: Les Recommandations de SFSCMFCO 2013 France : [72]

Stades de l'ONM induite par BP	Stratégies de traitement
À risque	Éducation du patient sur l'hygiène buccale - Suivi du patient
Stade 0	Approche conservatrice - Éducation du patient sur l'hygiène buccale - BDB chlorhexidine 0.12% 3 fois par jour - traitement analgésique et suivi du patient
Stade 1	Approche conservatrice - Éducation du patient sur l'hygiène buccale - BDB antiseptique et traitement analgésique - Si besoin : débridement superficiel des tissus mous et élimination du séquestre osseux sans exposer l'os sain avec suivi du patient
Stade 2	Approche conservatrice - BDB antiseptique, traitement analgésique et ATB - Si nécessaire, débridement superficiel des tissus mous et élimination du séquestre osseux sans exposer l'os sain - Échec traitement conservateur : approche chirurgicale avec résection de l'os nécrosé avec un suivi du patient
Stade 3	Approche chirurgicale - BDB antiseptique avant et après l'intervention - Traitement ATB et traitement analgésique - Retrait de l'os nécrosé par ostéotomie et régularisation des bords osseux

Tableau 14: Les stratégies de traitement de l'ONM selon l'AAOMS 2014 [73].

Stades de l'ONM induite par BP	Stratégies de traitement
À risque : Pas de nécrose osseuse apparente chez des patients traités ou ayant été traités par bisphosphonates oraux ou IV.	Pas de traitement indiqué Éducation du patient.
Stade 0 : Pas d'évidence clinique d'os nécrotique mais observations cliniques, remaniements radiographiques et symptômes non spécifiques.	Médication antidouleur et antibiotiques
Stade 1 : Os nécrotique exposé ou fistule provenant de l'os chez des patients asymptomatiques et sans infection mise en évidence.	Bain de bouche antibactérien, suivi clinique trimestriel et éducation du patient. Révision de l'indication des bisphosphonates à prolonger ou non.
Stade 2 : Os nécrotique exposé ou fistule provenant de l'os associé à une infection mise en évidence par des douleurs et érythèmes dans la région de l'os exposé avec ou sans drainage purulent.	Traitement symptomatique, antibiotiques en prise orale, bain de bouche antibactérien, anti douleur, débridement pour soulager l'irritation des tissus mous et contrôler l'infection.
Stade 3 : Os nécrotique exposé ou fistule provenant de l'os chez des patients avec présence de douleurs, infection et au moins un des critères suivants : nécrose et exposition au-delà de la région alvéolaire (bord inférieur et ramus à la mandibule, sinus et zygoma au maxillaire) aboutissant à une fracture, fistule extraorale, communication bucco-sinusienne ou bucco-nasale ou lyse osseuse s'étendant jusqu'au bord inférieur de la mandibule ou jusqu'au plancher sinusien.	Bain de bouche antibactérien, traitements antibiotiques et antalgiques, débridement chirurgical ou résection osseuse pour une réduction à plus long terme de l'infection et de la douleur.

Tableau 15: Recommandations de Japanese Allied Committee 2017 sur la prise en charge des ONM : [160]

Stades de l'ONM induite par BP	Stratégies de traitement*
À risque	Approche conservatrice - Maintenir la santé bucco-dentaire avec BDB
Stade 0	Approche conservatrice - Maintenir la santé bucco-dentaire - Utilisation BDB antibactérien - Nettoyage fistule/poche parodontale - Application topique ou injection d'ATB locaux
Stade 1	Approche conservatrice - Maintenir la santé bucco-dentaire - Utilisation BDB antibactérien - Nettoyage fistule/poche parodontale - Application topique ou injection d'ATB locaux - Élimination du séquestre osseux et envoi à l'histopathologie
Stade 2	Approche chirurgicale - Maintenir la santé bucco-dentaire - Combinaison de BDB et d'ATB - Cas difficile : combinaison d'ATB, ATB à long terme, administration continue ATB IV, - Élimination du séquestre osseux et envoi à l'histopathologie - Curetage des os nécrosés et ostéotomie - Extraction des dents dans l'os nécrosé
Stade 3	Approche chirurgicale - Maintenir la santé bucco dentaire - Combinaison de BDB antibactérien et d'ATB - Ablation du séquestre osseux sans exposer l'os sain, examinés par histopathologie, - Curetage complet des os nécrosés et ostéotomie, - Extraction des dents dans l'os nécrosé - Fermeture des plaies - Maintien de la nutrition (perfusions) - Résection marginale ou segmentaire des os nécrosés en expansion

Tableau 16: Recommandation SECOM Espagne 2021 sur la prise en charge de MRONJ. [161]

Stades de l'ONM induite par BP	Stratégies de traitement
À risque	- Éducation préventive des patients sur HBD
Stade 0	Analgésique et ATB
Stade 1	<p>Suivi clinique avec rinçages à la CHX 0,12% ou 0,2% pdt 15 jours</p> <ul style="list-style-type: none"> - Quantification de la zone exposée - Si possible, arrêter le traitement par antirésorptif en concertation avec médecin traitant - Contrôle à 15 jours si l'exposition osseuse s'élargit, passer au traitement de stade 2
Stade 2	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement symptomatique par ATB : Amoxicilline/acide clavulanique 2000/125 mg, pdt 15 jours. - BDB CHX à 0,12 % ou 0,2 % pdt 15 jours - Si possible, arrêter le traitement par antirésorptif en concertation avec médecin traitant - traitement avec AINS - Contrôle à un mois : si l'exposition osseuse s'élargit, passer au traitement de stade 3
Stade 3	<ul style="list-style-type: none"> - BDB CHX à 0,12 % ou 0,2 % pdt 15 jours - Si possible, arrêter le traitement par antirésorptif en concertation avec médecin traitant - traitement symptomatique par ATB : Amoxicilline/acide clavulanique pdt 15 jours. - traitement avec AINS - Élimination du séquestre osseux, extraction des dents dans l'os nécrosé, irrigation avec CHX et suture résorbable. - Contrôle à 15 jours et 1 mois : <ul style="list-style-type: none"> • Si la lésion s'élargit : nouvelle chirurgie conservatrice dans les cas graves. • En cas de fracture pathologique : curetage du tissu osseux nécrosé et plaque de reconstruction (pas de greffes). • Bord inférieur atteint : résection en bloc et plaque de reconstruction. • Fistule extra-orale : débridement pour éliminer l'os nécrosé

Recommandation de l'AAOMS 2022 sur la prise en charge de la MRONJ

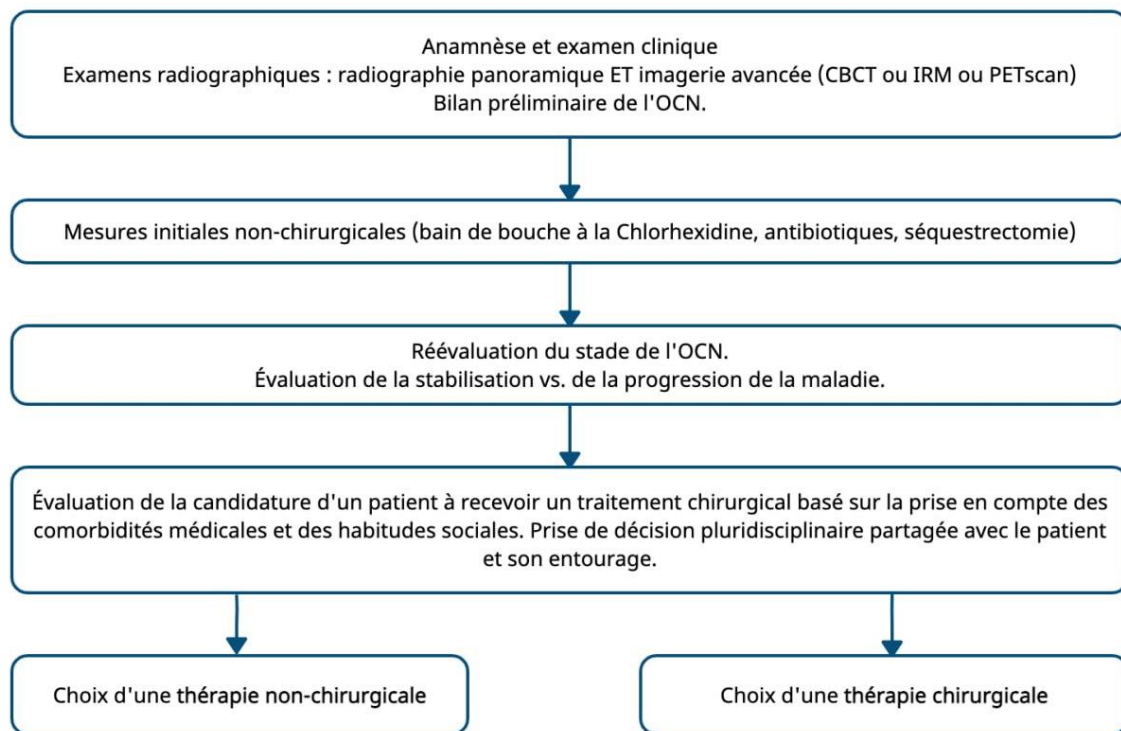


Figure 26: Organigramme guidant l'évaluation initiale des patients présentant une OCN selon les recommandations 2022 de l'AAOMS 2022.[68]

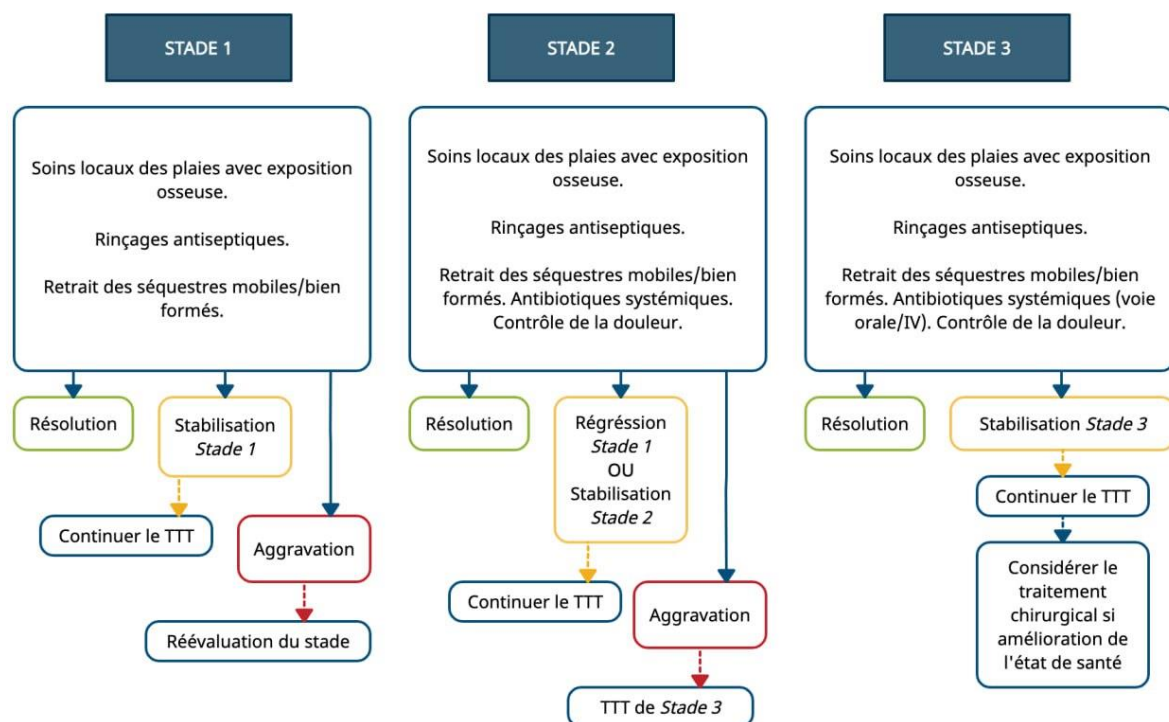


Figure 27: Organigramme guidant la prise en charge non-chirurgicale des patients présentant une OCN selon les recommandations 2022 de l'AAOMS.[68]

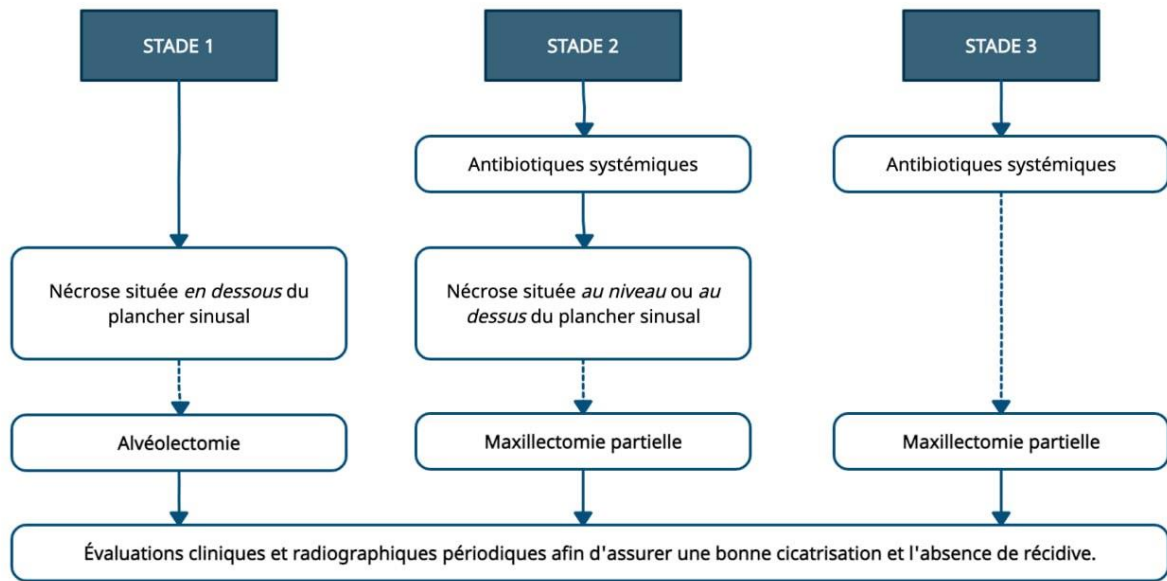


Figure 28 : Organigramme guidant la prise en charge chirurgicale des patients présentant une OCN au maxillaire selon les recommandations 2022 de l'AAOMS. [68]

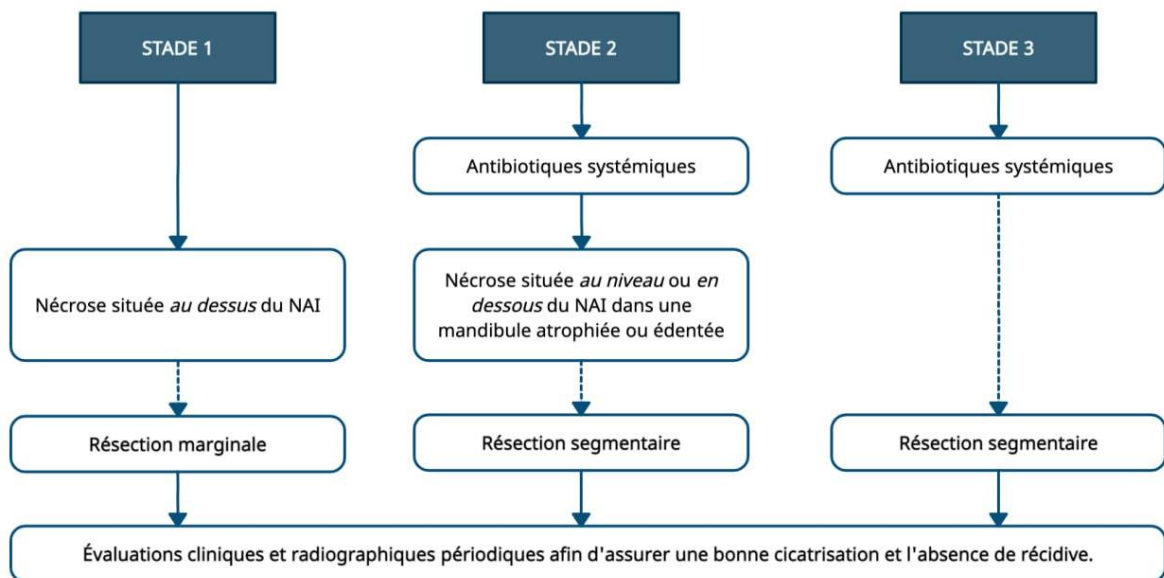


Figure 29: Organigramme guidant la prise en charge chirurgicale des patients présentant une OCN à la mandibule selon les recommandations de l'AAOMS 2022. [68]

5.2.4 Thérapies adjuvantes :

Elles sont utilisées en complément du traitement médical ou chirurgical, elles apportent des effets positifs tels que la stimulation de la prolifération cellulaire, aide à la cicatrisation muqueuse et par conséquent à la réduction de la douleur.

5.2.4.1. Ozone :

L'ozone (O₃) est un gaz naturellement produit par l'air atmosphérique, constitué de trois atomes d'oxygène. [162] [163].(figure 30)

Ses principales caractéristiques sont :

- Une action antimicrobienne, contre les bactéries aérobies et anaérobies (en particulier *Staphylococcus aureus*), les mycètes et les virus.
- Une stimulation du système circulatoire avec une augmentation de l'hémoglobine améliorant ainsi l'oxygénation des tissus.
- La modulation de la réponse des cellules immunitaires.
- Une action similaire aux cytokines.
- L'amélioration de la phagocytose et de la diapédèse des phagocytes [164], [165]. [166].

Du fait de ses propriétés antimicrobiennes et cicatrisantes, il a été étudié en préclinique et clinique comme adjuvant au traitement de l'ONM puisqu'il induit la réparation tissulaire en assainissant les lésions nécrotiques et en conduisant à la cicatrisation muqueuse. (Figure 31) [162][163]

En 2012, **Agrillo** et coll ont publié une étude portant sur 94 patients traités par bisphosphonates et ayant développé une ONM. Son protocole inclut une antisepsie locale à la chlorhexidine à 0,2%, un traitement médical associant antibiothérapie et antifongique, une séquestrectomie et une application d'ozone gazeux durant trois minutes, deux fois par semaines. Une cicatrisation complète des tissus mous a été observée chez 60% des patients et une réduction importante de la taille de la lésion chez 30% des patients [167].



Figure 30: Unité d'ozonothérapie. [168]



Figure 31 : Ozonothérapie. [168]

5.2.4.2. Oxygène hyperbare :

L'oxygénothérapie hyperbare est une modalité thérapeutique où le patient respire de l'oxygène pur (à 100 %) à l'intérieur d'une chambre dans laquelle la pression est supérieure à celle de la mer (atmosphère absolue ou ATA) en général de 1,5 à 3 ATA pendant au moins 90 minutes. (Figure 32)

L'OHB entraîne une augmentation de la minéralisation et de la densité osseuse, elle joue un rôle bactériostatique et bactéricide et favorise la cicatrisation de la muqueuse dont le potentiel réparateur est amoindri par l'action des BPS. [169].

Pour **Freiberger**, L'OHB s'accompagne d'une augmentation de la néo-formation osseuse et du remodelage osseux à travers la stimulation d'une puissante protéine recombinante ostéogénique : la rhBMP-2 (recombinant human bone morphogenetic protein-2) [170].

Marx a montré que l'OHB entraîne une angiogenèse dans le tissu osseux à partir de 8 séances d'OHB. Le taux de vascularisation des tissus augmente jusqu'à 20 séances, puis atteint un plateau. Au-delà de 20 séances, l'augmentation du nombre de séances n'impacte plus la densité de la vascularisation. [171][172]

Cependant selon **Beth-Tasdogan**, les preuves disponibles sont insuffisantes pour confirmer ou réfuter le bénéfice de l'OHB en tant que traitement complémentaire à la thérapie conventionnelle.[173].



Figure 32: Oxygénothérapie hyperbare [170].

5.2.4.3 Le laser :

Les lasers permettent une amélioration de la microcirculation des tissus par vasodilatation et stimulation de la croissance des capillaires. Cette technique assure une baisse de l'inflammation et de la douleur avec en plus un pouvoir bactéricide [174] [175]

En chirurgie orale, deux types de laser sont fréquemment retrouvés : le low level laser therapy (LLLT) (Nd: YAG) et le Er :YAG.

Le laser basse énergie, LLLT, permet de réduire significativement la douleur associée aux ostéonécroses, il semble plus efficace dans les stades précoces, notamment pour la formation osseuse, les cellules étant encore présentes. Il est utilisé en complément d'un traitement médical ou chirurgical, permettant une augmentation de la matrice inorganique et de l'index mitotique des ostéoblastes. (Figures 33 et 34). [176] [177].



Figure 33: Appareil du laser



Figure 34: Le laser faible intensité [176].

Certains auteurs appliquent le laser durant la chirurgie sur l'os et les tissus mous, trois fois par semaine pendant trois semaines, pendant une minute à une distance de 2 mm du site.

D'autres font cinq applications d'une minute à une distance de 1 à 2 mm une fois par semaine pendant deux mois. [178][179][180]. (Figure 35 et figure 36)



Figure 35: Elimination du séquestre osseux [181].

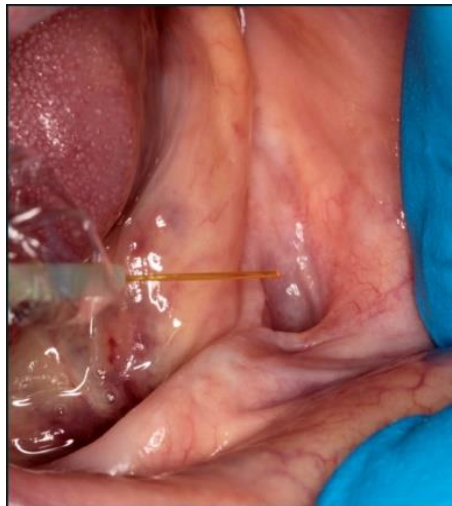


Figure 36: Dernière application de biostimulation laser : guérison complète de la muqueuse après 3 semaines [181].

Le laser Er : YAG, permet de réaliser l'ablation chirurgicale de l'os nécrosé par résection ou vaporisation des zones nécrotiques osseuses avec une irrigation à l'eau distillée. Il ne provoque pas de coagulation ou de carbonisation, ce qui permet de bien différencier les parties vascularisées de l'os des parties avasculaires. Il a une forte absorption par l'eau et l'hydroxyapatite, ce qui lui attribue une coupe précise avec une lésion minimale des tissus durs et mous adjacents, tout en produisant une surface d'ablation favorable à la fixation des cellules [182]. [183].(figure 37, figure 38).

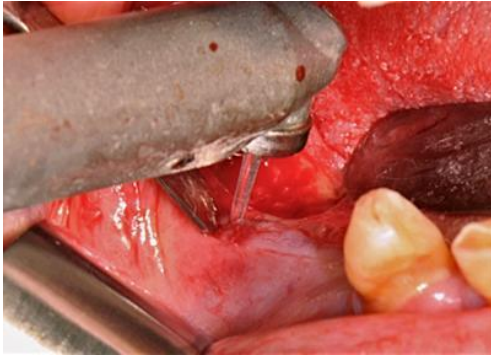


Figure 37: Apport du laser Er :YAG dans le traitement d'une ONM. [259]



Figure 38: Cicatrisation après un mois. [259]

5.2.4.4. PRP ET PRF :

5.2.4.4.1. Le Plasma riche en plaquettes (PRP) :

Il est défini par Dohan et coll (2005) par un concentré plaquettaire autologue, obtenu après centrifugation de sang prélevé sous anticoagulant. Il se caractérise par une modification biochimique du sang. [184]

Les études in vitro sur le PRP ont démontré la présence de nombreux facteurs de croissance impliqués dans la régénération tissulaire tels que le PDGF-AB, PDGF-BB (Platelet-Derived Growth Factor) et le TGF- β 1 (Transforming Growth Factor- β 1).

5.2.4.4.2. Le Plasma riche en fibrine (PRF) :

5.2.4.4.2.1. Définition :

Le PRF se définit comme un concentré plaquettaire permettant de rassembler en une seule membrane de fibrine, l'ensemble des constituants favorables à la cicatrisation présents dans un prélèvement sanguin. Le PRF correspond à un réseau tridimensionnel alliant un gel de fibrine à un sérum enrichi en cytokines plaquettaires et leucocytaires. Il reproduit une matrice cicatricielle sans recourir à une modification du sang (Dohan et coll 2005) [184].

5.2.4.4.2.2. Propriétés et mode d'action du PRF :

- ✓ Propriétés hémostatiques : le réseau fibrinaire du PRF lui permet de sceller les plaies et de favoriser l'hémostase.

- ✓ Propriétés anti-inflammatoires et immunitaires : la présence de leucocytes dans le PRF peut lui conférer des propriétés anti-infectieuses.
- ✓ Propriétés angiogéniques : l'action complémentaire de la matrice fibrinaire et des facteurs de croissance favorise l'angiogenèse au sein du caillot. Les concentrations en VEGF et en TGF beta facteurs essentiels à l'angiogenèse sont élevées dans le PRF.
- ✓ Propriétés favorisant la réparation tissulaire : de nombreuses études in vitro montrent que le PRF favorise la migration, la prolifération et la différenciation des cellules épithéliales, endothéliales, fibroblastiques, ostéoblastiques, et des cellules souches mésenchymateuses.

[185][186][187][188][189]

Plusieurs études ont montré des taux de succès intéressants pour la régénération osseuse ainsi que la cicatrisation muqueuse en utilisant des PRF.

Mozzati & Coll, ont développé en 2012, un protocole utilisant un gel de PRF pour traiter les ONM. Ils ont réalisé leur étude sur 32 patients traités par biphosphonates intraveineux (zolédronate et pamidronate) pour des pathologies cancéreuses. L'ensemble des patients étaient atteints d'une ONM de stade 2.

Le gel de PRF est placé sur l'os sain. Un lambeau muco-périosté est suturé berge à berge pour obtenir une fermeture primaire de la plaie. Aucune complication n'a été observée chez les 32 patients [190].(Figure 39)

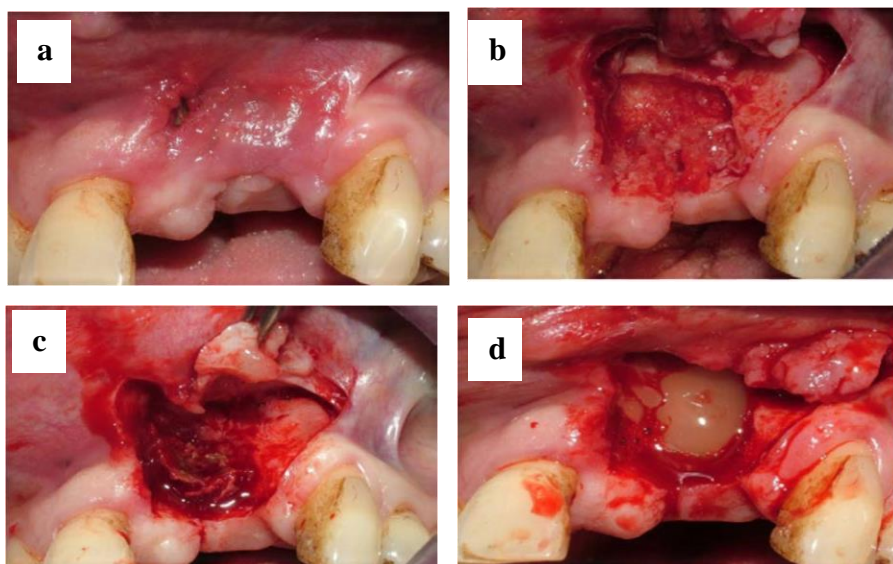


Figure 39: Etapes de mise en place du gel de PRGF [190].

- a) avant chirurgie, b) résection de l'os nécrosé,
- c) Décollement du lambeau,
- d) mise en place du gel de PRGF

Outre son utilisation dans le traitement de l'ONM, la membrane PRF semble réduire l'apparition de MRONJ et favoriser l'épithétisation, en accélérant la récupération chez les patients traités par bisphosphonates

De plus, la fibrine riche en plaquettes (PRF), en raison de sa forte représentation de leucocytes contenue à l'intérieur du réseau de fibrine, a pour rôle de vaincre l'infection qui survient chez les sites qui ont des processus de cicatrisation difficiles.[191][192]

Pour cette raison, il doit être considéré comme un matériau adapté aux dentistes en chirurgie buccale dans tous les cas où les patients présentent un risque élevé de développer des complications telles que l'ostéonécrose.[193]

5.2.4.5. TÉRIPARATIDE (HORMONE) :

Le tériparatide est une parathormone humaine recombinante. [194]

Le tériparatide augmente le nombre d'ostéoblastes et la formation osseuse par l'activation des ostéoblastes préexistants, entraîne la diminution de l'apoptose des ostéoblastes et l'augmentation de la différenciation de la lignée cellulaire. [195][196]

Son utilisation est contre indiquée dans les cancers métastatiques et reste limitée dans le temps du fait du risque d'ostéosarcome en cas d'exposition à long terme. [141].

5.2.4.6. Pentoxifylline et α -Tocophérol :

La pentoxifylline (PTX) : est un dérivé de méthylxanthine. Il s'agit d'un vasodilatateur artériel puissant qui permet à la fois une augmentation de la vascularisation périphérique au niveau du site d'ONM, mais également une diminution de la réaction inflammatoire ainsi qu'une amélioration de la cicatrisation muqueuse avec ré-épithélialisation du site [197].

L'alpha-tocophérol (α -TOCOPHÉROL) : est la forme la plus active de la vitamine E. Grâce à ses propriétés antioxydantes, il piège les radicaux libres générés pendant le stress oxydatif et protège les membranes cellulaires contre la peroxydation lipidique [198].

La pentoxifylline, est prescrite sous forme de comprimés pelliculés à libération prolongée de 400mg deux fois par jour, soit 800mg de pentoxifylline par jour.

L'alpha-tocophérol, est prescrite sous forme de capsules molles de 500mg deux fois par jour, soit 1g par jour. Dans certaines études 400mg d'alpha-tocophérol deux fois par jour sont prescrits, soit comme la pentoxifylline 800mg jour.

Une étude réalisée par **Kumar** en 2017 a montré qu'une bonne tolérance au traitement avec une amélioration des symptômes [199]. L'étude d'**Owosho** a montré qu'aucun effet secondaire du traitement n'a été enregistré, radiologiquement. Il a noté une néoformation osseuse à la place des anciennes lacunes radio-claires sur quatre patients [200].

6. IMPLANTOLOGIE ET BISPHOSPHONATES

Les implants dentaires et les traitements par bisphosphonates sont des thérapeutiques incontournables aujourd'hui. Le but principal est de savoir si les patients qui sont sous bisphosphonates par voie orale ou intraveineuse peuvent bénéficier d'un traitement implantaire.

Des interrogations concernent aussi les conséquences de la mise en place d'implants chez des patients traités par bisphosphonates par rapport au risque de développer une ostéochimionécrose des maxillaires associés aux bisphosphonates.

6.1. L'implantologie et le risque de survenue de l'ONM :

Selon les données actuelles, le traitement par bisphosphonates en intraveineuse est une contre-indication absolue à la mise en place d'implants dentaires.

Par contre, en ce qui concerne les bisphosphonates par voie orale, plusieurs avis s'opposent, Aucune recommandation ne contre-indique formellement la mise en place d'implants dentaires. Le risque peut être directement lié à l'acte chirurgical (l'ONM survient alors rapidement après la pose) mais la survenue d'une ONM peut aussi être une complication tardive spontanée plusieurs années après la pose implantaire.

Les données analysées sur le pronostic implantaire montrent que chez les patients traités par BPS oraux, des taux de succès implantaire comparables à ceux obtenus chez des patients non traités par BPS, sur de courtes périodes de suivi. Ces résultats favorables sont toutefois à interpréter avec prudence du fait des importantes limites méthodologiques des études. .[201]

6.2 Patients porteurs d'implants dentaires et candidats à un traitement par BPS :

Les recommandations sont identiques à celles des patients qui ne portent pas d'implants dentaires.

La présence d'implants déjà intégré dans l'os n'augmente pas le risque d'ostéonécrose, leur dépose n'est donc pas nécessaire. Le patient doit être informé qu'un suivi bucco-dentaire régulier (au minimum 2 fois par an) et des mesures d'hygiène rigoureuses sont indispensables pour détecter et traiter le plus tôt possible les pathologies bucco-dentaires.

6.3 Patient sous BPS oraux candidat à la pose d'implant :

- Le patient doit être informé des risques associés à la pose d'un implant : le risque de survenue d'une ONM peut être minimisé par un suivi bucco-dentaire périodique et des mesures d'hygiène rigoureuses ; cependant, il ne peut être complètement écarté. Ce risque augmente d'autant plus que la durée du traitement est supérieure à 2 ans.

- Avant de donner son consentement éclairé, le patient doit être informé des solutions thérapeutiques alternatives et des risques associés. Certaines recommandations suggèrent qu'une fiche de consentement éclairé doit être signée par le patient. [95]

6.4 Patient sous BPS en IV candidat à la pose d'implant :

La pose d'implants est une contre-indication absolue

Selon l'AAOMS, le traitement par bisphosphonates par voie intraveineuse est une contre-indication absolue à la mise en place d'implants dentaires. Le chirurgien-dentiste doit informer le patient des risques, des contre-indications et des autres alternatives thérapeutiques à la pose d'implants. Il doit bénéficier d'une information claire et précise qui sera consignée dans le dossier médical. Chez ces patients, il convient de maintenir une bonne hygiène bucco-dentaire, préconiser la réalisation des prothèses amovibles en alternative et de réaliser un suivi bucco-dentaire tous les 4 mois. Ce suivi doit se faire en collaboration avec l'oncologue. [202][203]

DEUXIEME PARTIE

ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE

1. Rappels :

Problématique :

Les ostéonécroses des maxillaires sont constatées chez des patients soignés pour des cancers du sein et des myélomes multiples. [16] Durie et coll en 2005 ont évalué l'ostéonécrose des maxillaires à 6,8 % chez des patients atteints de myélome multiples et à 4,4 % chez des femmes présentant un cancer du sein avec métastases osseuses. [17].

L'incidence des ONM est de 2.09% au niveau de sidi Bel Abes où plus que 90% des cas d'ONM sont survenues chez des femmes atteintes de cancer du sein.[18].

L'incidence des ONM est de 44 % au niveau du CHU de Constantine où 86% des cas d'ONM sont survenues chez des femmes atteintes de cancer du sein. [19].

L'évolution de cette ostéonécrose est désespérante et la meilleure prise en charge reste la prévention par l'information du patient, du praticien, une prophylaxie dentaire avant l'instauration du traitement et un suivi bucco-dentaire rigoureux tous les 4 mois. [20].

Vu la difficulté de la prise en charge des ONM et l'importance de la prévention primaire dans la prise en charge de cette pathologie, plusieurs questions méritent d'être posées :

- **Quel est l'état de santé bucco-dentaire des patientes atteintes du cancer du sein et candidates au traitement par aminobisphosphonates ?**
- **Quel est l'état de connaissance des patientes sur les effets secondaires des bisphosphonates sur la cavité buccale ?**

Les objectifs de l'étude :

-Objectif principal :

Déterminer les besoins en soins bucco -dentaires chez les patientes atteintes de cancer du sein et candidates au traitement par aminobisphosphonates.

-Objectifs secondaires :

- Décrire le profil épidémiologique de la population étudiée.
- Evaluer le niveau de sensibilisation des patientes sur les effets secondaires des bisphosphonates au niveau de la cavité buccale.
- Déterminer les patientes à risque de développer l'ostéonécrose maxillaire.
- Prévenir l'ONM chez la population d'étude.
- Proposer des protocoles de prise en charge.

MATERIEL

ET METHODES

2. MATERIEL ET METHODES :

2.1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude transversale descriptive à visée analytique réalisée chez les patientes candidates au traitement par des aminobisphosphonates sur une période de 03 ans allant de juin 2019 à juillet 2022.

2.2. Lieu d'étude

L'étude s'est déroulée au niveau du service d'oncologie médicale, au niveau du service de pathologie et chirurgie buccales et au niveau du service de parodontologie au CHU Annaba.

2.3. Population d'étude

Notre population d'étude est composée de malades de sexe féminin présentant un cancer du sein candidates à un traitement par aminobisphosphonates.

Le recrutement des patientes s'est déroulé au sein du service d'oncologie médicale et du service de pathologie et chirurgie buccales du centre hospitalo-universitaire de ANNABA.

2.3.1. Critères d'inclusion :

- Sexe** : féminin.
- Age** : entre 35 et 65 ans.
- Pathologie tumorale** : cancer du sein.
- Traitement** : patientes candidats aux aminobisphosphonates.
- Etat dentaire** : patientes dentées ou non.
- Comorbidité** : quel que soit l'état de santé sous-jacent.

2.3.2 Critères de non inclusion :

- Les patientes moins de 35 ans et plus de 65 ans.
- Les patientes candidates au traitement par les bisphosphonates non aminée.
- Les malades de sexe masculin.
- Les patients sous thérapie ciblée.
- Les patientes traitées par amino biphosphonates en dehors du cancer du sein.

2.3.3. Nombre de sujets nécessaires :

Dans la présente étude sur l'état de santé bucco-dentaire des patientes atteintes de cancer du sein et candidates au traitement par aminobisphosphonates, le nombre de sujets nécessaire est donné par la formule suivante :

$$N = \frac{Z^2 \times P \times Q}{I^2}$$

N = taille de l'échantillon = nombre de malades nécessaire pour l'étude.

P = fréquence de la maladie dans la population (dans une étude antérieure).

I = la précision

$$Q = 1 - P$$

Z = test de l'écart-réduit

Quand $\alpha = 5\%$ (α = risque d'erreur en appliquant le test statistique)

$$Z = 1.96 \approx 2$$

$$N = \frac{4 \times P \times Q}{I^2}$$

$$P = 51.9\% = 52\% = 0.52 \text{ [102]}$$

$$Q = 1 - 0.52 = 0.48$$

Nous avons choisi la précision $i = 9\% = 0.09$

$$N = \frac{4 \times 0.52 \times 0.48}{(0.09)^2} = \frac{0.9984}{(0.09)^2}$$

$N = 123$ malades (avec une marge de sécurité de 130 sujets à enquêter)

2.4. Collecte des données :

-Information et recueil du consentement verbal des patientes.

-Le recueil de données a été fait à partir d'un questionnaire (voir annexe 1) individuel pour chaque patiente lors de la consultation initiale. (Testé sur une pré-enquête et validé par le service d'épidémiologie CHU Annaba)

Le questionnaire comporte :

Le dossier médical :

Un dossier médical des malades a été fourni par le service d'oncologie de rattachement afin de relever :

- Age, sexe, profession.
- L'état général : maladie sous-jacente associée.
- Le type de cancer (date d'apparition, métastatique ou non).
- Le traitement antérieur (chirurgie, corticothérapie, radiothérapie, hormonothérapie et ou chimiothérapie).

- Les bisphosphonates prescrits : (le type, la dose, la voie d'administration, la date de la première dose et la durée prévue du traitement)

Le dossier dentaire :

Le dossier dentaire comporte :

- Les antécédents bucco-dentaire des patientes,
- Les éventuelles consultations chez le médecin dentiste avant le traitement anticancéreux.
- Une évaluation du degré de connaissances des patientes concernant les complications des aminobisphosphonates au niveau de la cavité buccale.

Examen bucco-dentaire :

- Evaluation de l'état de l'hygiène orale,
- Examen dentaire,
- Examen des muqueuses,
- Statut prothétique,
- Evaluation des besoins en soins bucco-dentaires.

2.5. Moyens :**2.5.1. Personnel :**

- Un épidémiologiste pour l'analyse des données de l'enquête ;
- Un technicien en informatique pour le traitement des données de l'enquête ;
- Personnel soignant.

2.5.2 Matériel nécessaires pour l'étude :*** Lors de l'enquête :**

- Plateau de consultation qui comporte : miroir, sonde et précelles jetables ;
- Abaisse langue ;
- Masque à usage unique ;
- Gants à usage unique ;
- Ecarteurs pour la prise des photos ;
- Appareil photo numérique.

*** Lors de la prise en charge des patientes :**

- Un fauteuil dentaire ;
- Détartreur ;
- Plateau de petite chirurgie, pour effectuer les avulsions dentaires, les alvéolectomies et les petites chirurgies ;
- Radiographies rétro alvéolaires ;
- Centrifugeuse ;

-Tubes pour prélèvement ;

-Seringues jetables.

2.6 Déroulement de l'étude :

2.6.1 Recrutement des patientes :

Le recrutement des patientes a été effectué au niveau du service d'oncologie médicale et au niveau du service de pathologie et chirurgie buccales CHU Annaba .

2.6.2. Le questionnaire :(Fiche d'examen clinique voir annexe 1)

Le recueil des données au cours de cette enquête épidémiologique a été effectué à l'aide d'un questionnaire constitué de trois parties principales intitulées comme suit :

- La première partie : « **questionnaire patientes** »
 - La seconde partie : « **questionnaire médecin traitant** »
 - La troisième partie : « **questionnaire examinateur** »
- La partie « **questionnaire patientes** » est basée uniquement sur la récolte de données auprès des patientes :
- Données générale : âge, profession, adresse et situation matrimoniale.
 - Antécédents médicaux et habitudes de vie.
 - Consultation dentaire avant le traitement anticancéreux.
 - Recours aux soins bucco-dentaires.
 - Etat de connaissances des patientes sur les effets secondaires des bisphosphonates sur la cavité buccale.
 - Fréquence du brossage dentaire.
- La seconde partie « **questionnaire médecin traitant** » (voir annexe 2) vise à récolter des précisions sur le cancer du sein à savoir :
- La date du diagnostic du cancer du sein, le type, le stade d'évolution et la présence ou non des métastases.
 - Traitement anticancéreux antérieur et ou en cours.
 - Les bisphosphonates prescrits : indication, dose, nombre de cures prévues par mois, la durée et la date prévue du traitement.
- La troisième partie « **questionnaire examinateur** » consacrée à l'évaluation de l'état de santé bucco-dentaire des patientes. Celle-ci a été réalisée au même lieu hospitalier de la prise en charge des malades ou au niveau du service de pathologie et chirurgie buccales CHU ANNABA.

Sur la fiche d'évaluation de la santé orale, nous avons procédé à l'examen oral pour l'identification clinique (avec ou sans l'évaluation radiologique) des foyers infectieux bucco-dentaires et des sites potentiels de survenue d'ostéonécrose de façon à éviter les séquelles après l'instauration du traitement.

L'examen exo-buccal : comprend la recherche de toute sources de douleur ou d'infection (tuméfaction, rougeur).

L'examen endo-buccal comprend :

- **Une évaluation de l'hygiène buccale :**

Le niveau d'hygiène bucco-dentaire est apprécié par la fréquence de brossage, la présence de plaque, de tartre et de rétention alimentaire au niveau des dents, des muqueuses et des prothèses amovibles.

- **Un examen des muqueuses :**

Nous avons mentionné la présence de sécheresse buccale, d'inflammation gingivale ou parodontale éventuelle et également la présence de pathologies muqueuses (stomatites, candidoses, aphtes, ...)

- **Evaluation de la sécheresse buccale :**

Par l'utilisation du test au sucre qui a consisté à chronométrer la durée nécessaire pour la fonte complète d'un morceau de sucre.

Un morceau de sucre placé sous la langue fond normalement en 3min.

C'est un test grossier de dépistage, il ne nécessite aucun matériel et est réalisable partout. Mais cette technique est semi-quantitative et elle ne mesure pas le flux salivaire de repos.

- **Un examen dentaire :**

L'indice CAO a été utilisé dans notre étude pour évaluer l'état de la denture

C : étant le nombre de dents cariées.

A : étant le nombre de dents absentes pour cause de carie.

O : étant le nombre de dents obturées définitivement.

L'indice CAO moyen c'est la moyenne qui résulte du nombre total des dents Cariées, absentes pour cause de carie et dents obturées définitivement d'une population donnée que l'on divise par le nombre de personnes examinées.

$$\text{Indice CAO} = \frac{\text{C total} + \text{A total} + \text{O total}}{\text{Nombre de personnes examinées}}$$

Le chiffre obtenu va nous permettre de mesurer le niveau d'atteinte carieuse d'une population donnée :

- Niveau très bas $0 < \text{l'indice CAO} < 1,1$
- Niveau bas $1,2 < \text{l'indice CAO} < 2,6$
- Niveau moyen $2,7 < \text{l'indice CAO} < 4,4$
- Niveau élevé $4,5 < \text{l'indice CAO} < 6,5$
- Niveau très élevé l'indice CAO est $> 6,5$
- **La mobilité dentaire :**
- La mobilité dentaire suivant l'indice de l'ARPA international :
 - Degré 1 : mobilité physiologique transversale, perceptible au doigt.
 - Degré 2 : mobilité transversale, visible à l'œil nu inférieure à 1 mm.
 - Degré 3 : mobilité transversale, visible à l'œil nu supérieure à 1 mm.
 - Degré 4: mobilité axiale.
- **Examen des prothèses dentaires :**

Vérification de la stabilité des prothèses, la recherche des aspérités pouvant blesser la muqueuse buccale ainsi la vérification de l'état des prothèses (propre ou non).
- **L'examen radiologique :**

L'acquisition d'un panoramique dentaire est utile pour identifier les pathologies (les dents incluses, kystes). Des retro alvéolaires ont été prises pour évaluer la présence de caries et vérifier la qualité des restaurations existantes.

Le recensement des soins à envisager :

- Les extractions dentaires à prévoir ;
- Les dents nécessitant un soin conservateur ;
- Les soins parodontaux nécessaires ;
- Le retrait des prothèses dentaires mal adaptées.

Cette évaluation bucco-dentaire a permis la révélation des facteurs de risque susceptibles d'augmenter le risque de complications buccales liées au traitement par aminobisphosphonates.

2.6.3 Protocole de la prévention primaire de l'ostéonécrose maxillaires :

La prévention de l'ONM chez les patientes de notre étude avant de commencer le traitement par aminobisphosphonates dépend de :

- l'état général des patientes,
- L'avis de l'oncologue,
- L'état bucco- dentaire.

Cette prévention comporte une éducation thérapeutique des patientes et un assainissement de la cavité buccale.

2.6.3.1 L'éducation thérapeutique des patientes :

Motivation à l'hygiène buccale :

- Un enseignement à l'hygiène orale et un apprentissage des gestes techniques pour effectuer un brossage 3 fois par jour a été réalisé chez les patientes.

-Lorsque les gencives sont enflammées, un nettoyage interdentaire, de préférence avec des brosses interdentaires, a été proposé aux patientes.

- Un dentifrice minéral a été recommandé et un dentifrice spécifique choisi en fonction des besoins de chaque patiente (dentifrice fluoré, désensibilisant et contenant des probiotiques).

-Si la patiente est porteuse de prothèse fixée, l'utilisation du fil dentaire permet l'insertion entre les éléments prothétiques et la dent, car les résidus alimentaires et la plaque dentaire peuvent facilement s'accumuler sous la prothèse et qui sont souvent difficile à éliminer par le brossage.

-Pour les patientes porteuses de prothèses amovibles, un nettoyage quotidien avec des brosses et des produits spécialisés a été recommandé.

Information des patientes

- Les patientes ont été informées sur le risque de développer l'ostéonécrose maxillaire suite au traitement par aminobisphosphonates.

- Les différentes manifestations cliniques de l'ONM ont été expliquées aux patientes. (Voir annexe 3) pour qu'elles puissent les reconnaître.

-Les patientes ont été informées de la nécessité de signaler aux médecin ou dentiste traitants toute mobilité dentaire, douleurs, œdème, ou inflammation de la muqueuse gingivale.

-Toutes les patientes ont été averties de l'importance de la conservation des dents et du rôle essentiel de l'hygiène bucco-dentaire dans l'élimination de la plaque dentaire.

-L'instauration de visites de contrôle (chaque 6 mois) chez le médecin dentiste ont été recommandées.

2.6.3.2 Modalité de prise en charge bucco-dentaire :

L'élimination des foyers infectieux étant une priorité, il est important de prendre en compte l'intervalle de temps, souvent court, avant le début du traitement par aminobisphosphonates afin d'établir notre plan de traitement et de programmer nos soins invasifs dans les meilleurs délais.

Les avulsions dentaires ont été programmées au moins 14 à 21 jours (délai de la cicatrisation muqueuse) avant le début du traitement par aminobisphosphonates pour s'assurer de la cicatrisation muqueuse complète.

La cicatrisation de la muqueuse doit être contrôlée cliniquement.

Les extractions dentaires ont été effectuées selon les directives suivantes :

- Extractions des dents cariées non restaurables, nécrosées, avec lésions péri apicales, n'ayant pas d'intérêt prothétique, provoquant un traumatisme de la muqueuse adjacente, dents de sagesse incluses avec des antécédents de péri coronarite et les dents en état de racine ;
- Avulsion de dents avec une mobilité dentaire marquée (grades 3-4) qui seront probablement extraites dans les 24 mois suivants ;
- Les avulsions sont pratiquées de manière atraumatique avec un plateau chirurgical adapté (extraction dentaire avec ou sans **PRF**) ;
- Correction des conditions parodontales traitables par la réalisation de traitements d'hygiène buccale superficiels et profonds avec un détartrage complet ;
- Evaluation de l'adaptation des prothèses amovibles afin de s'assurer qu'elles sont non iatrogènes ;
- La régularisation des épines irritatives ;
- Soins des caries dentaires.

Protocole des extractions dentaires sous PRF :

- Un détartrage systématique est réalisé avant chaque intervention ;
- Une prise de sang est réalisée dans un tube de 10 ml sans anticoagulant ;
- Le tube a été ensuite centrifugé à une vitesse de 2700 tours/min pendant 12 minutes ;
- Une fois la centrifugation terminée, le gel de PRF est immédiatement séparé du caillot d'hématies prêt à être incorporé dans l'alvéole d'extraction ;
- Extraction dentaire atraumatique et mise en place de la membrane PRF avec des sutures hermétiques sans tension ;
- Les patientes sont revus à J3 puis à J7 pour l'évaluation de la fermeture gingivale. (Figure 39)

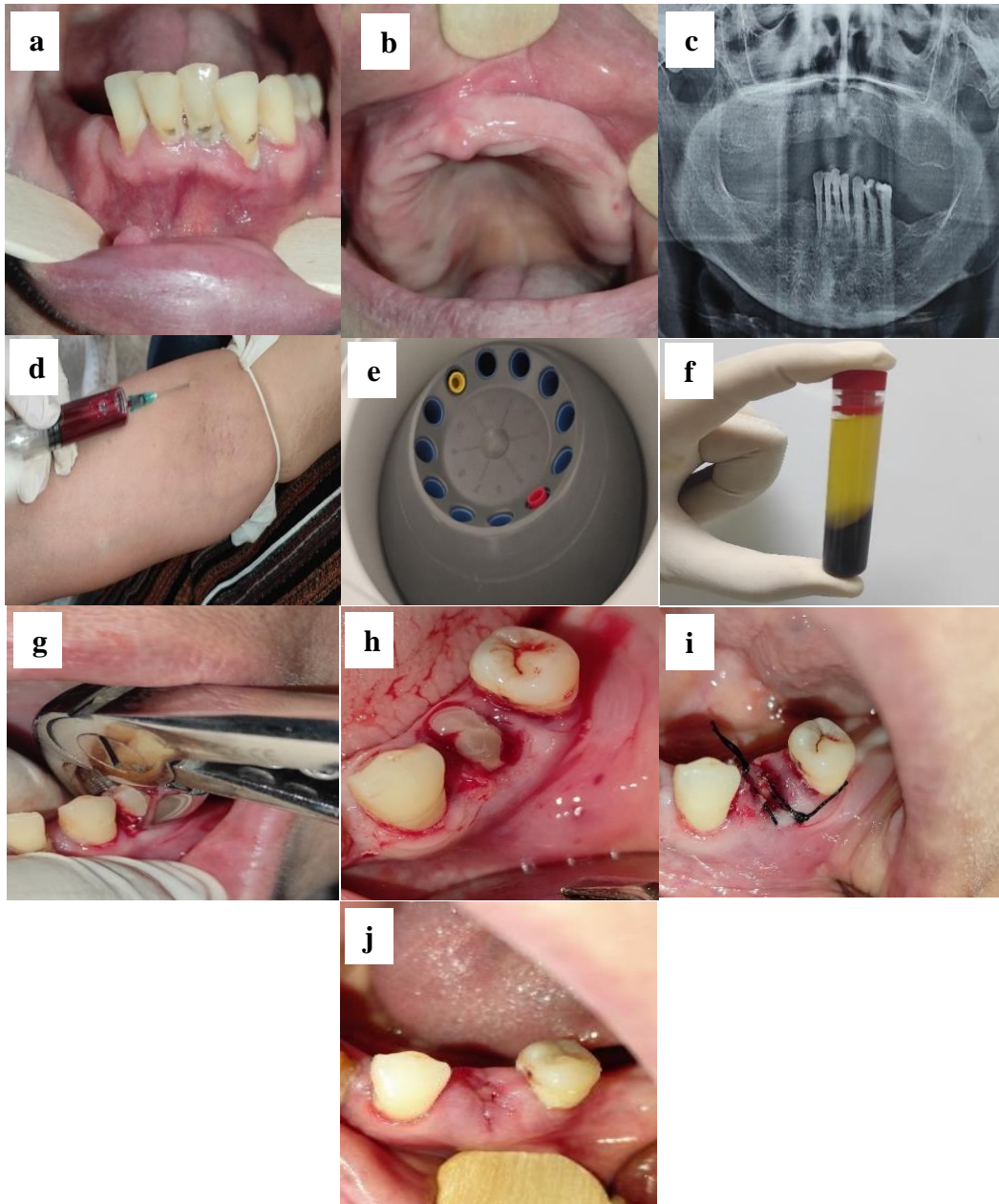


Figure 40: Illustration des étapes de la mise en place de la membrane PRF chez une patiente âgée de 58 ans qui présente un cancer du sein avec des métastases osseuses candidates au traitement par zometa.

a) état initial de la cavité buccale avec la présence d'une nécrose pulpaire au niveau de la 34, b) édentation maxillaire, c) panoramique dentaire qui montre un élargissement desmodontale en regard de la 34, d) prise de sang, e) mise en place du tube dans la centrifugeuse, f) le gel de PRF séparé du caillot d'hématies, g) extraction de la 34, h) mise en place de la membrane PRF, i) sutures hermétiques du site, j) : contrôle après une semaine.

Avec la collaboration du service de parodontologie CHU Annaba

2.7 Saisie et analyse des données : (Voir annexe 4, 5 et 6)

La saisie et l'analyse des données ont été réalisées au moyen des logiciels **Excel 2016**, **SPSS V.23**, **Epidata Analysis V2.2.0.164**, **Epi Info.3.5.3** et **MedCalc Version 18.11.6-64 bit**.

Les résultats sont exprimés en effectifs, pourcentages, moyennes, Ecart-Type, Médiane et IC à 95 % pour la moyenne.

-La distribution des variables est exprimée en :

- Fréquence et pourcentage pour les variables qualitatives.
- Moyenne, médiane, écart type et IC à 95 % à la moyenne, pour les valeurs quantitatives.

-Les tests statistiques utilisés pour la comparaison des différents sous-groupes sont :

•Le test du **Khi2** et le test de Fischer pour la comparaison de pourcentages (2 valeurs qualitatives).

•Le test de **Student** « test t », l'analyse de la variance (**ANOVA**) pour la comparaison de moyennes (variable quantitative et variable qualitative) en cas distribution normale, sinon le test de Mann-Whitney était utilisé (test non paramétrique).

-Le seuil de signification a été fixé dans tous les cas à 0,05.

2.8 Aspects éthiques :

Les données qui ont été utilisées au cours de cette étude ont été anonymisées lors de leur saisie. Pour cela cette étude transversale n'a pas nécessité de considérations ethniques particulières.

Toutes les patientes ont donné un consentement éclairé et verbal pour participer à cette étude.

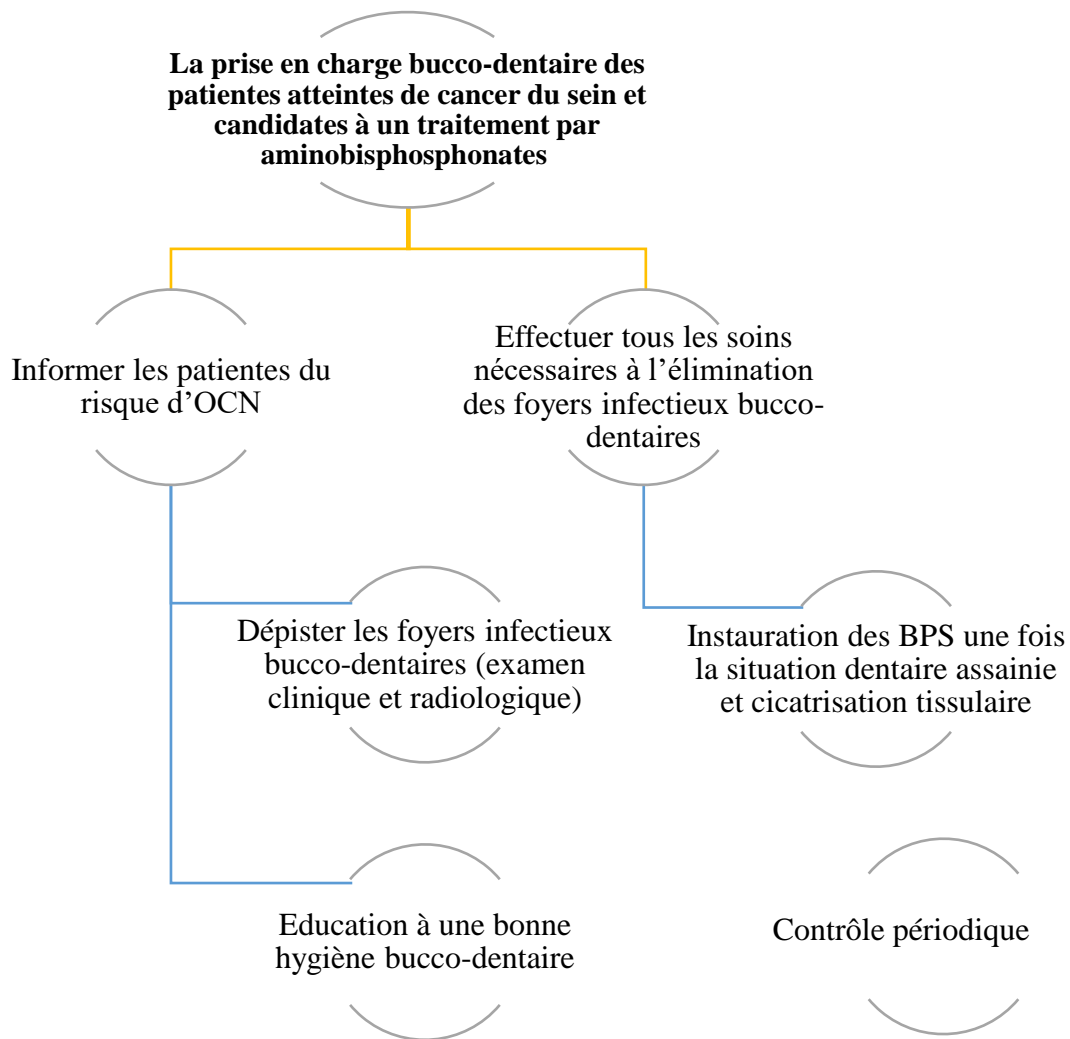


Figure 41: La prise en charge bucco-dentaire des patientes atteintes de cancer du sein et candidates à un traitement par aminobisphosphonates.

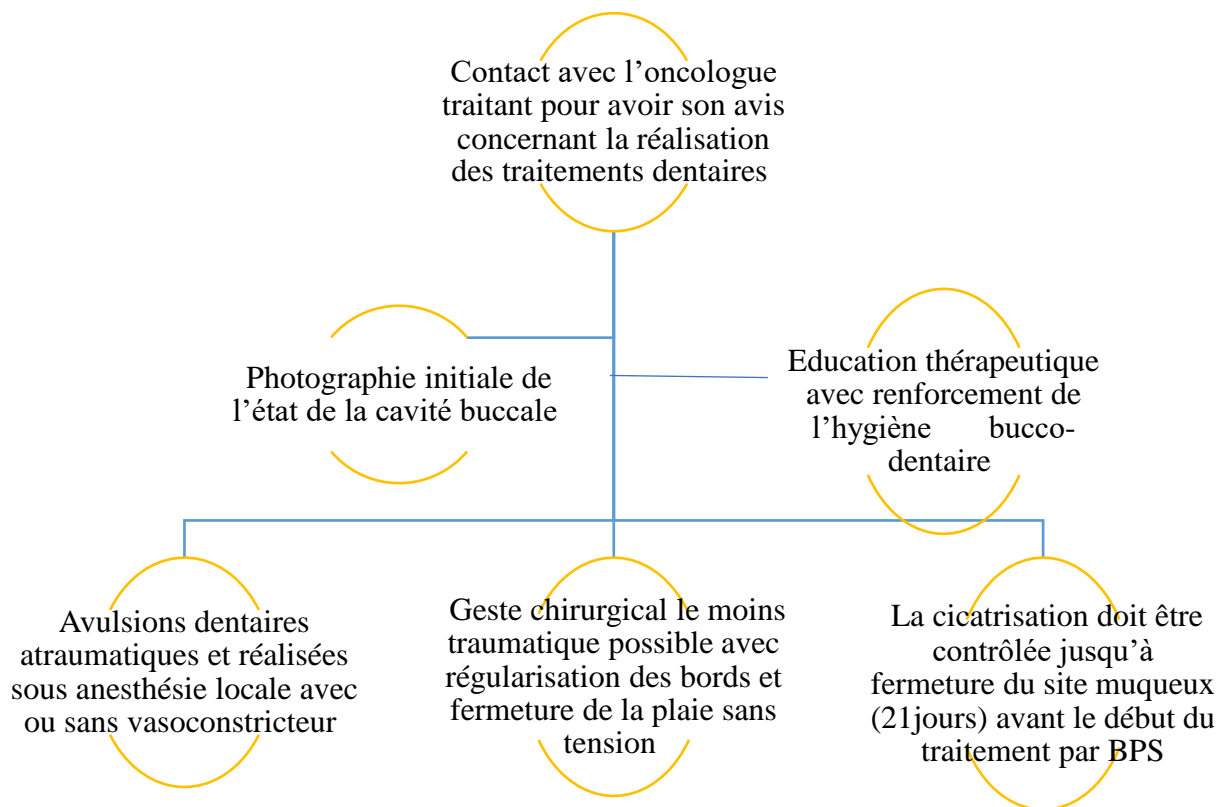


Figure 42: Algorithme des gestes invasifs effectués chez les patientes atteintes de cancer du sein avant le début du traitement par aminobisphosphonates.



Figure 43: Séquence de la prévention primaire effectuée chez les patientes atteintes du cancer du sein et candidates au traitement par aminobisphosphonates.

RESULTATS

3. RESULTATS :

3.1. Caractéristiques démographiques de la population étudiée :

3.1.1. Le lieu de la consultation :

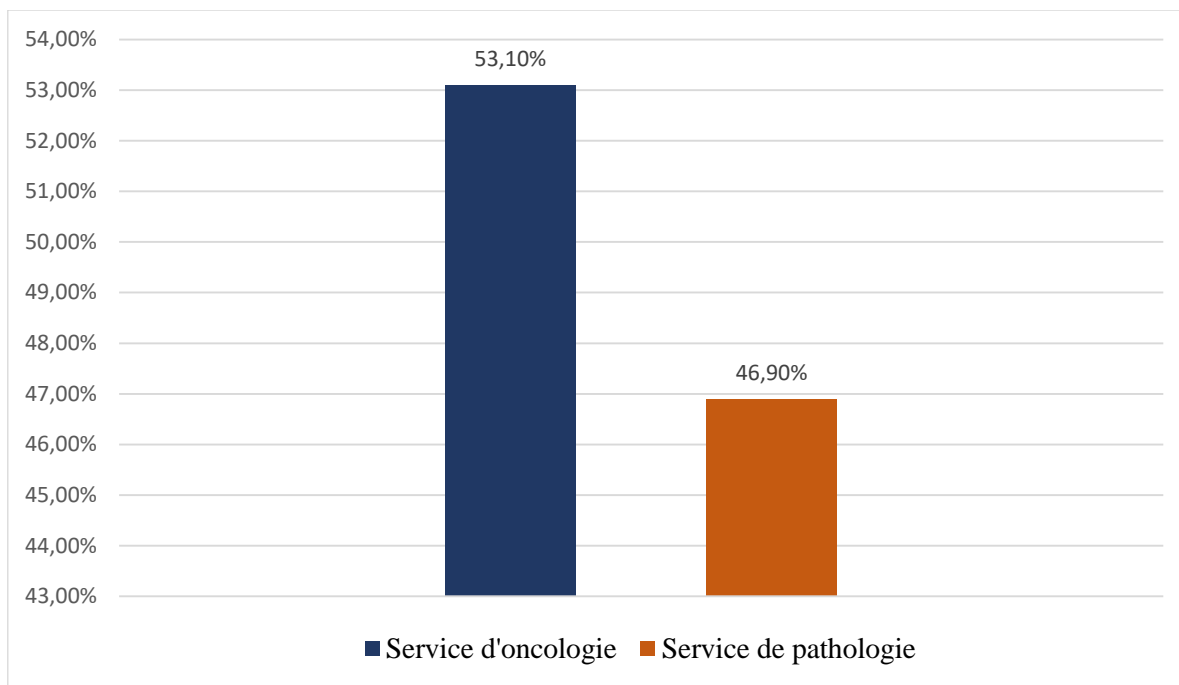


Figure 44: Répartition des patientes selon le lieu de consultation.

53% des patientes ont été consultées au niveau du service d'oncologie médicale CHU Annaba.
46,9 % des patientes ont été consultées au niveau du service de pathologie et chirurgie buccales CHU Annaba.

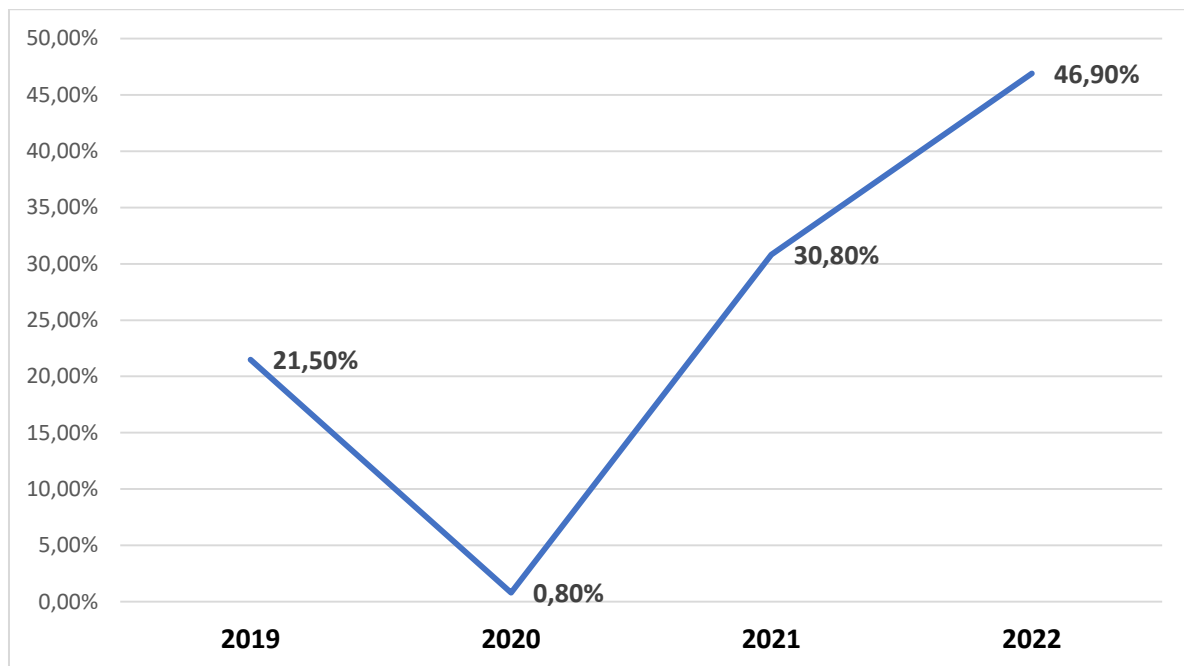
3.1.2 L'année de recrutement :

Figure 45: Répartition des patientes en fonction de l'année de recrutement.

Recrutement des patientes entre Juin 2019 et juillet 2022

3.1.3 L'âge :

Tableau 17: Répartition de la population en fonction de la tranche d'âge.

Tranches d'âge	Effectif	Pourcentage
35-44 ans	30	23.1%
45-54 ans	44	33.8%
55-65 ans	56	43.1%
Total	130	100.0%
Moyenne (Ecart type)	52.57 ±9.10	
Min.Max	35-65	
Médiane	52	

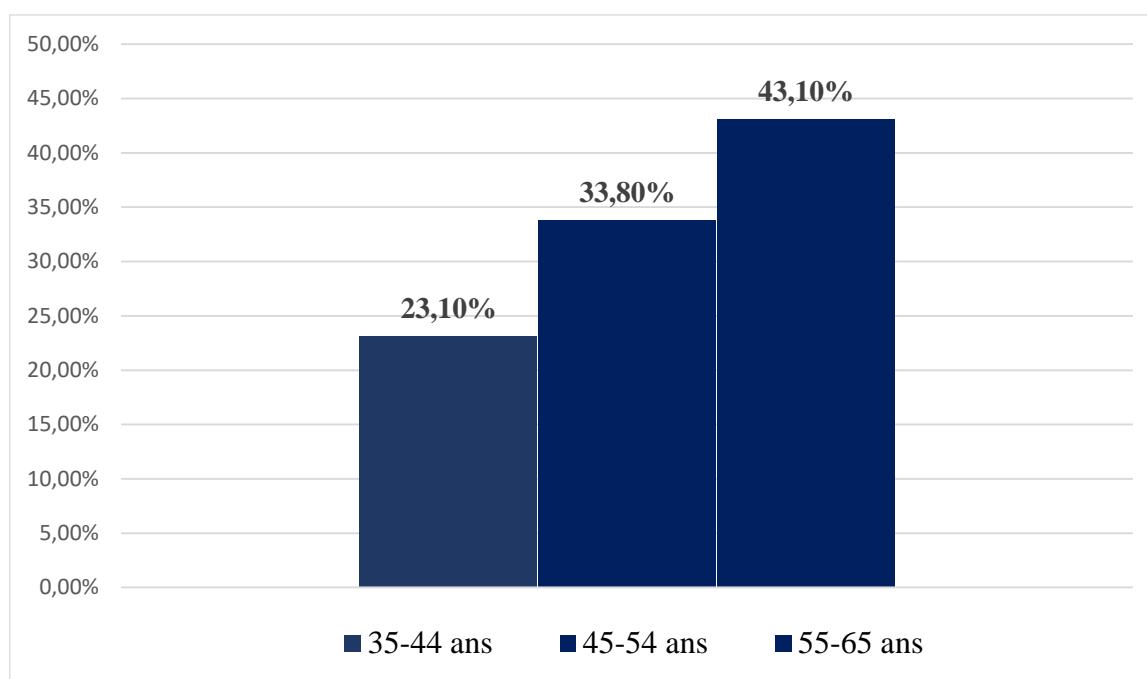


Figure 46: Répartition de la population en fonction de la tranche d'âge.

L'âge moyen de la population étudiée est de $52 \pm 9,10$ ans, avec des extrêmes de (35-65 ans).

Les patientes âgées de plus de 45 ans représentent 76 % des cas.

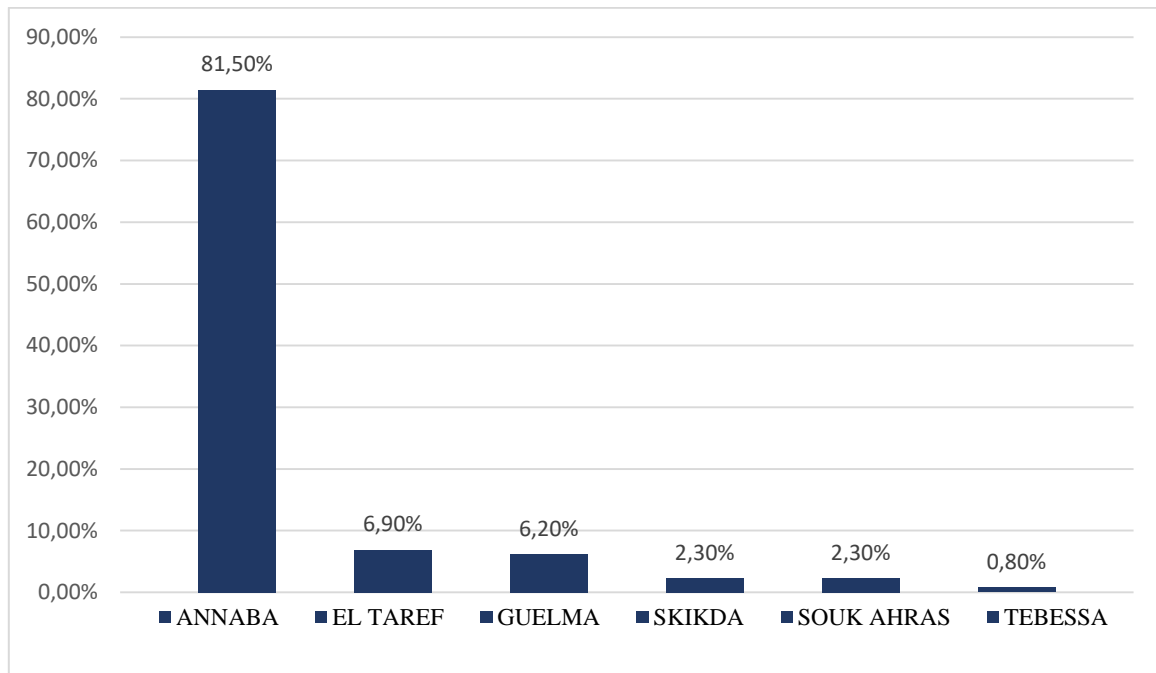
3.1.4 La résidence :

Figure 47: Répartition des patientes en fonction de la wilaya de résidence.

Les patientes résidentes à Annaba représentent 81 % des cas et le reste proviennent des autres wilayas de l'est algérien.

3.1.5 L'état matrimonial :

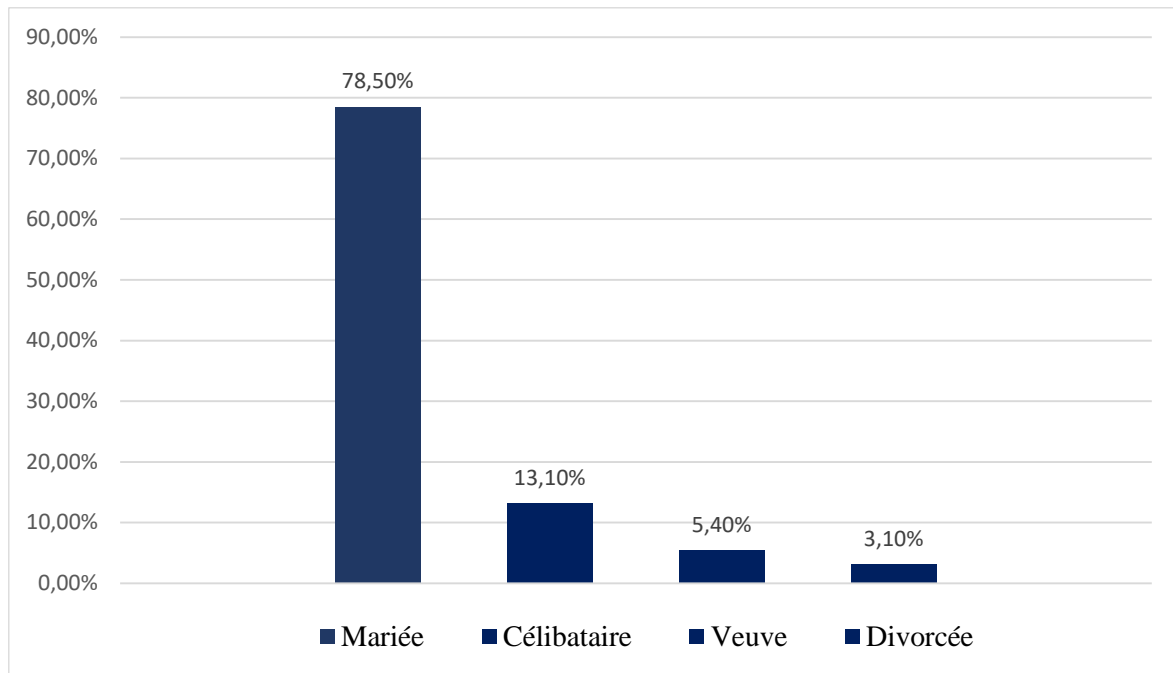


Figure 48: Répartition des patientes selon l'état matrimonial.

La proportion des patientes mariées est la plus grande. (78,5%)

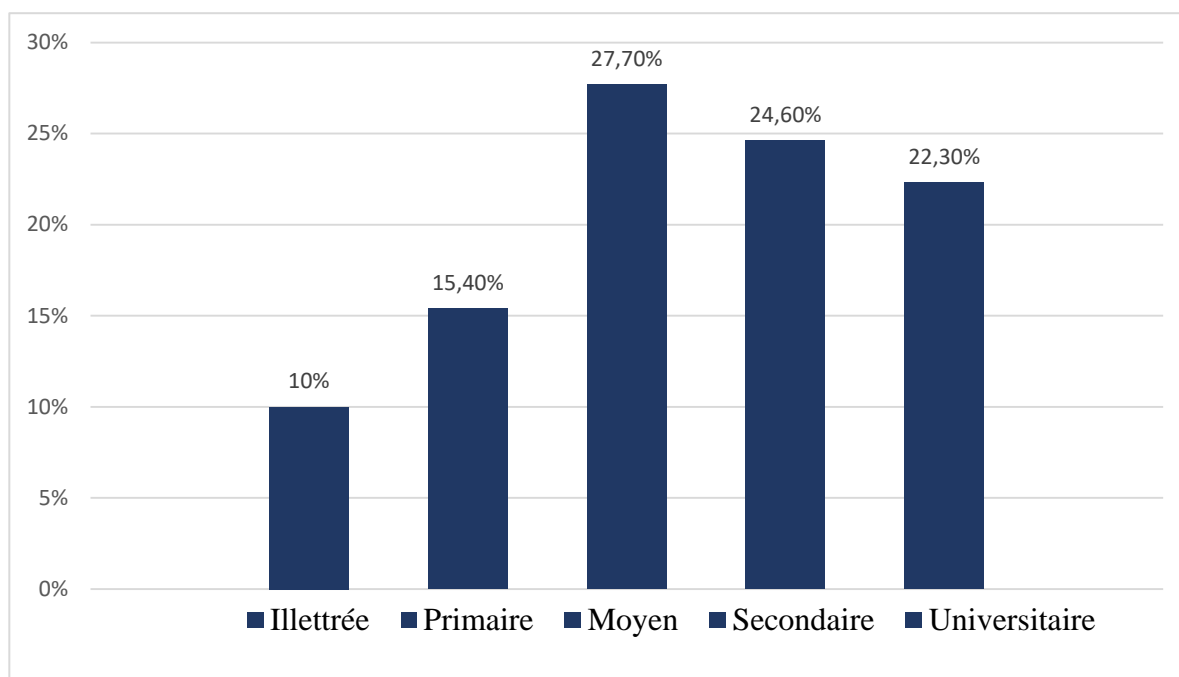
3.1.6 Le niveau d'instruction :

Figure 49: Répartition des patientes selon le niveau d'instruction.

27 % de la population étudiée à un niveau d'instruction moyen.

24% des patientes ont un niveau secondaire et 22% ont un niveau universitaire.

3.1.7 L'activité socioprofessionnelle :

Tableau 18 : Répartition des patientes en fonction de l'activité socioprofessionnelle.

Profession	Fréquence	Pourcentage
Oui	34	26.2%
Non	96	73.8%
Total	130	100.0%

Les femmes aux foyers représentent 73% des cas et 26 % des femmes occupent un poste de travail (administration, enseignement ...)

3.1.8 Le niveau socio-économique :

Tableau 19: Répartition des patientes en fonction du niveau socio-économique.

Niveau socio-économique	Fréquence	Pourcentage
Moyen	95	73.1%
Bon	22	16.9%
Mauvais	13	10.0%
Total	130	100.0%

Soixante-treize pour cent ont un niveau socio-économique moyen.

3.2. Description de la maladie cancéreuse :

3.2.1 L'année du diagnostic du cancer du sein :

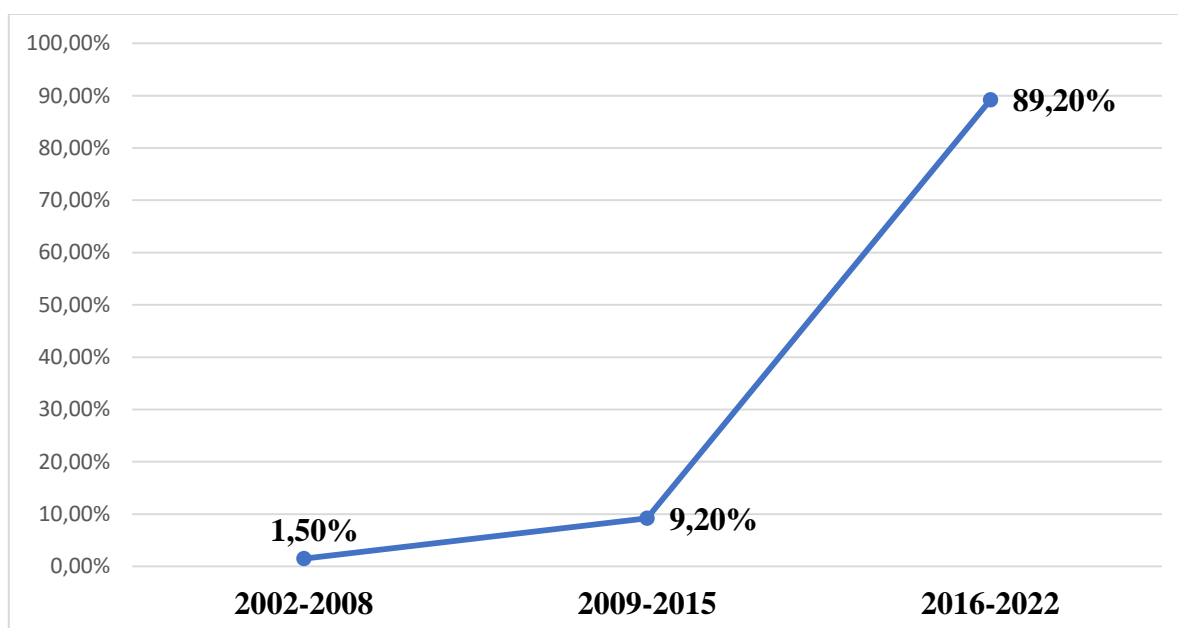


Figure 50: Répartition des patientes en fonction de l'année du diagnostic du cancer du sein.

La majorité des patientes a été diagnostiquée du cancer du sein entre 2016 et 2022.

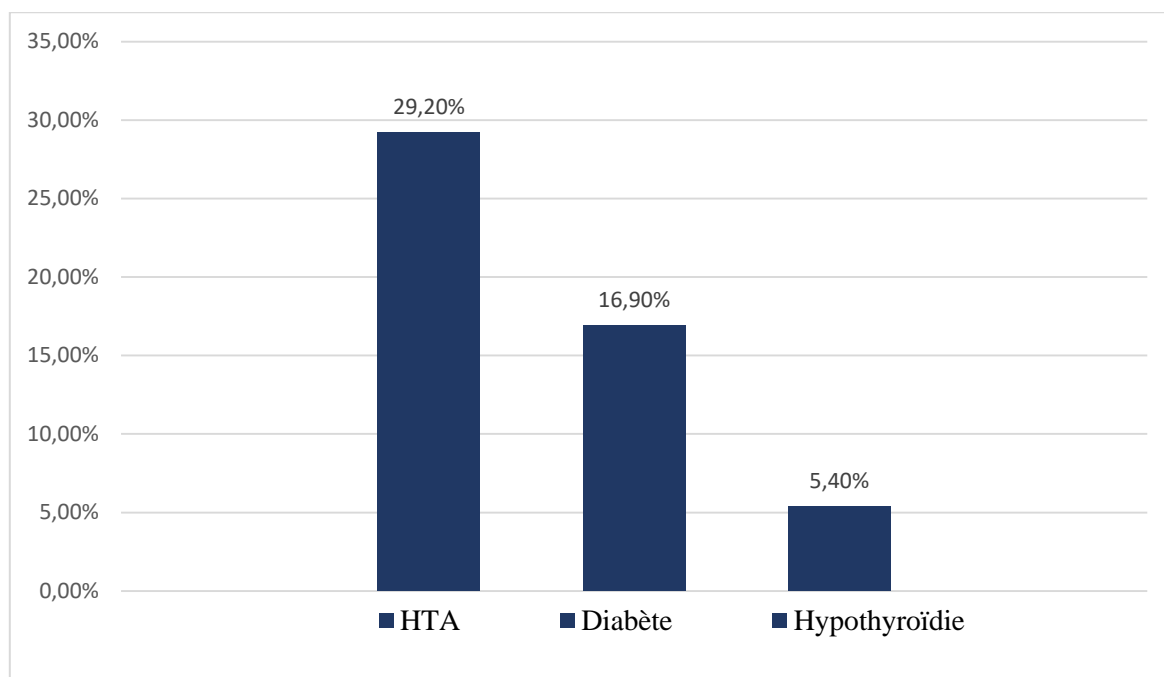
3.2.2 Présence de maladie co-morbide :

Figure 51: Répartition des patientes en fonction de la maladie co-morbide.

L'HTA représente 30 % des cas et le diabète 17 %.

L'hypothyroïdie représente 5% des cas.

3.2.3 Le stade d'évolution du cancer du sein :

Tableau 20 : Répartition des patientes en fonction du stade d'évolution du cancer du sein.

Stade d'évolution du cancer	Effectif	Pourcentage
Cancer débutant	10	7.7 %
Cancer avancé	94	72.3 %
Cancer récidivant	26	20.0 %
Total	130	100 %

72 % des patientes ont un cancer avancé

3.2.4 La présence de métastases :

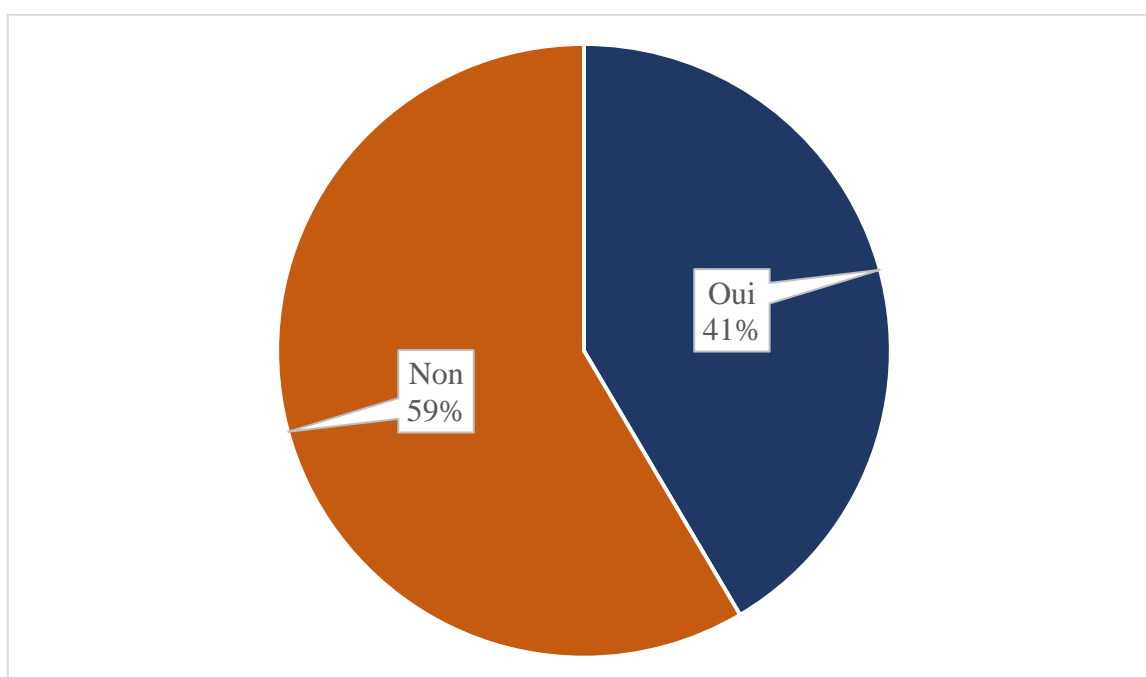


Figure 52: Répartition des patientes en fonction de la présence de métastases.

Les métastases sont trouvées chez 41% des patientes.

3.3 Prise en charge thérapeutique du cancer du sein :

3.3.1 Le traitement anti cancéreux :

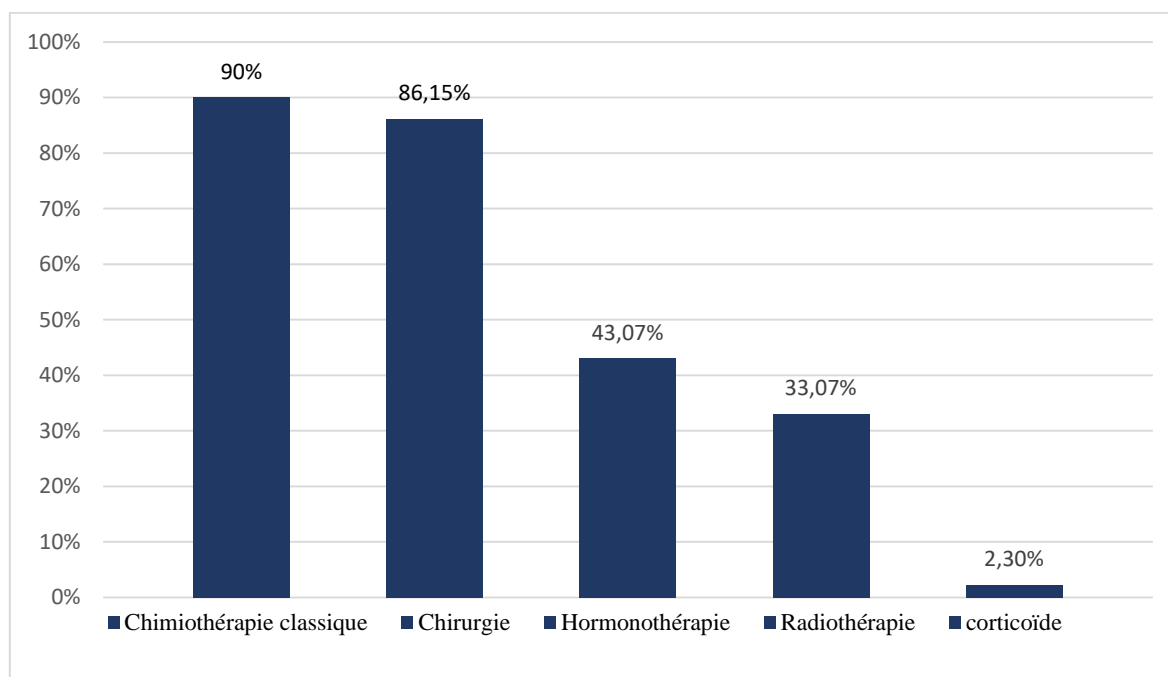


Figure 53: Répartition des patientes en fonction du traitement anti cancéreux antérieur.

La plupart des patientes ont bénéficié d'un traitement anticancéreux.

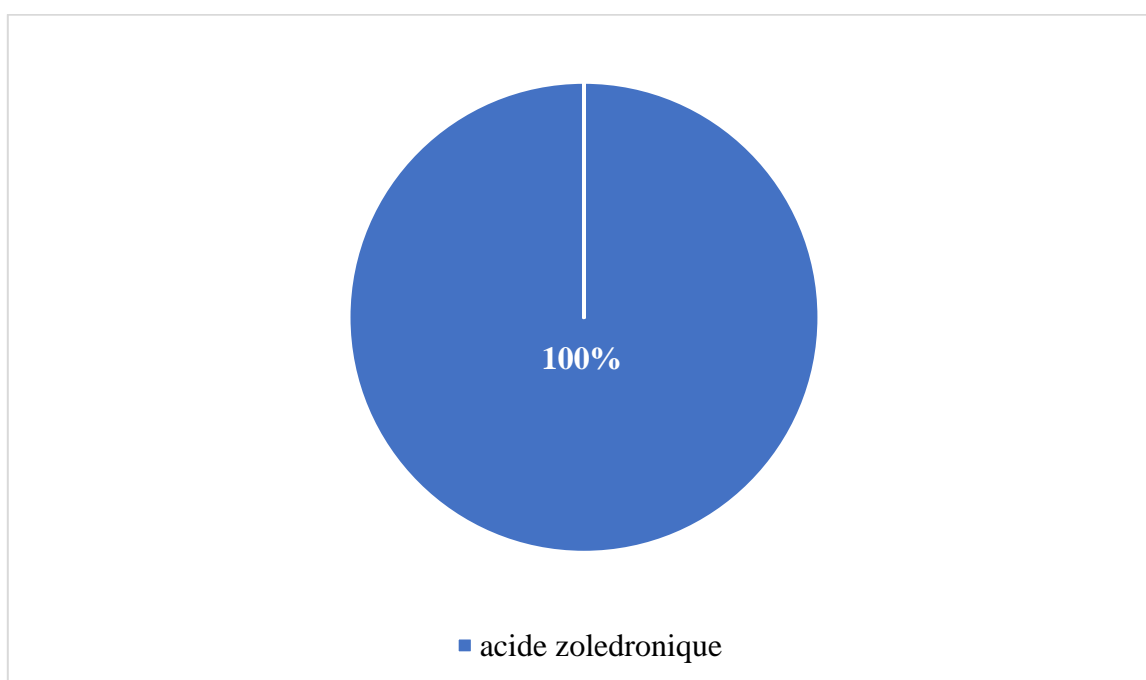
Tableau 21: Répartition des patientes en fonction du traitement anti cancéreux en cours.

Traitement en cours	Effectif	Pourcentage
Hormonothérapie	27	20.8%
Total	130	100%

20 % des patientes ont été sous hormonothérapie pendant l'étude.

3.3.2. La molécule prescrite :**Tableau 22 :** La molécule prescrite

La molécule prescrite	Effectif	Pourcentage
L'acide zolédronique	130	100%
Total	130	100%

**Figure 54:** La molécule prescrite.

Toutes les patientes sont candidates à l'acide zolédronique à raison de 4 mg.

3.3.3 Indications des aminobisphosphonates :

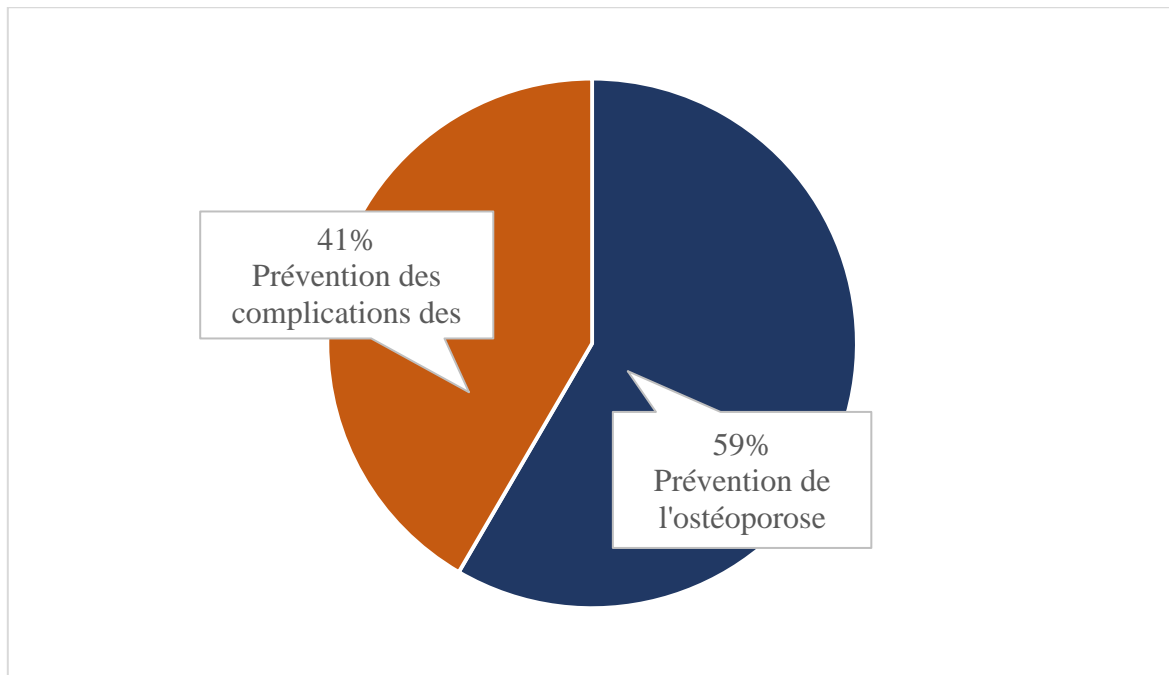


Figure 55: Répartition des patientes en fonction de l'indication des aminobisphosphonates.

Les aminobisphosphonates sont indiqués pour prévenir les complications des métastases osseuses dans 41% des cas.

3.3.4 La date prévue du traitement :

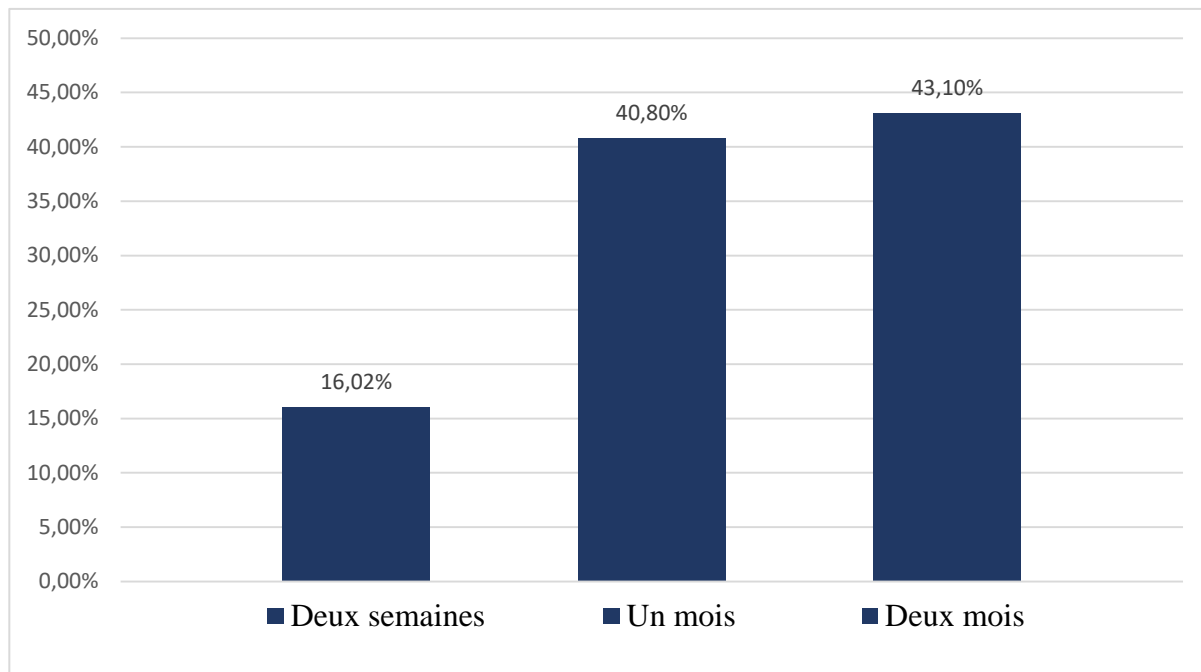


Figure 56: Répartition des patientes en fonction de la date prévue du traitement.

La date prévue de l'administration des aminobisphosphonates varie entre deux semaines et deux mois de la date de notre consultation.

3.3.5 Nombre de cures prévues :

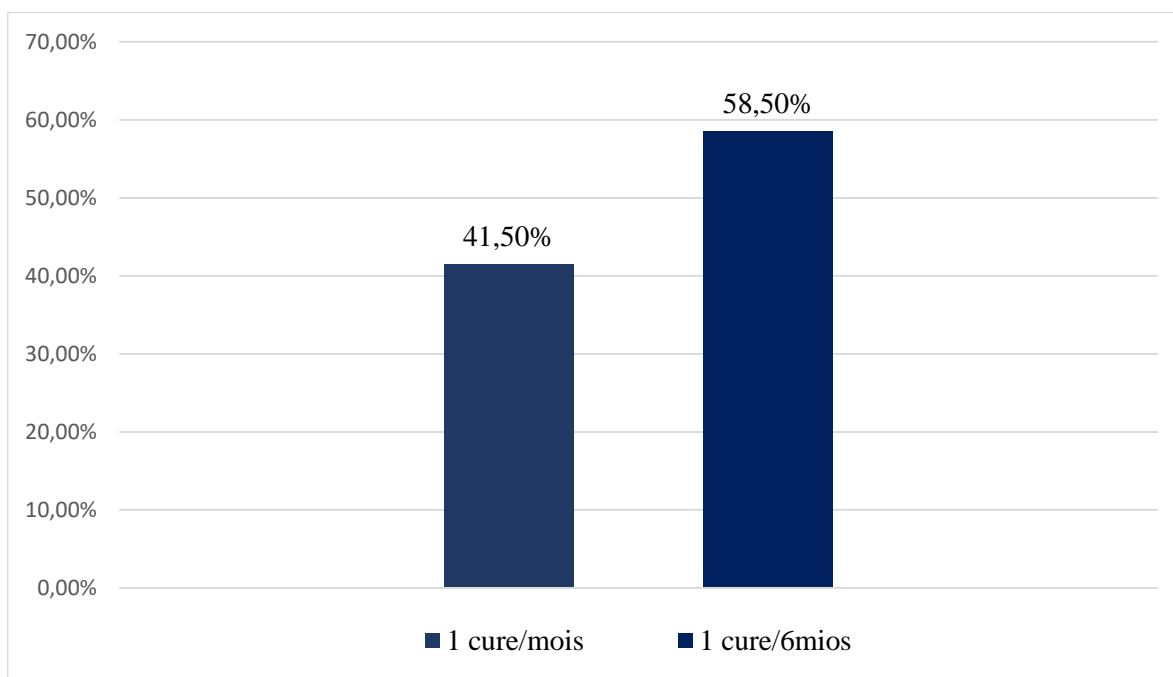


Figure 57: Répartition des patientes en fonction de nombre des cures prévues.

41,5% des patientes vont recevoir une cure chaque mois durant au minimum 24 mois.

58,5% des patientes vont recevoir 4 cures séparées par un intervalle de 6 mois.

3.4 Evaluation bucco-dentaire :

3.4.1 Données anamnestiques :

3.4.1.1 Consultation dentaire avant le traitement anti cancéreux :

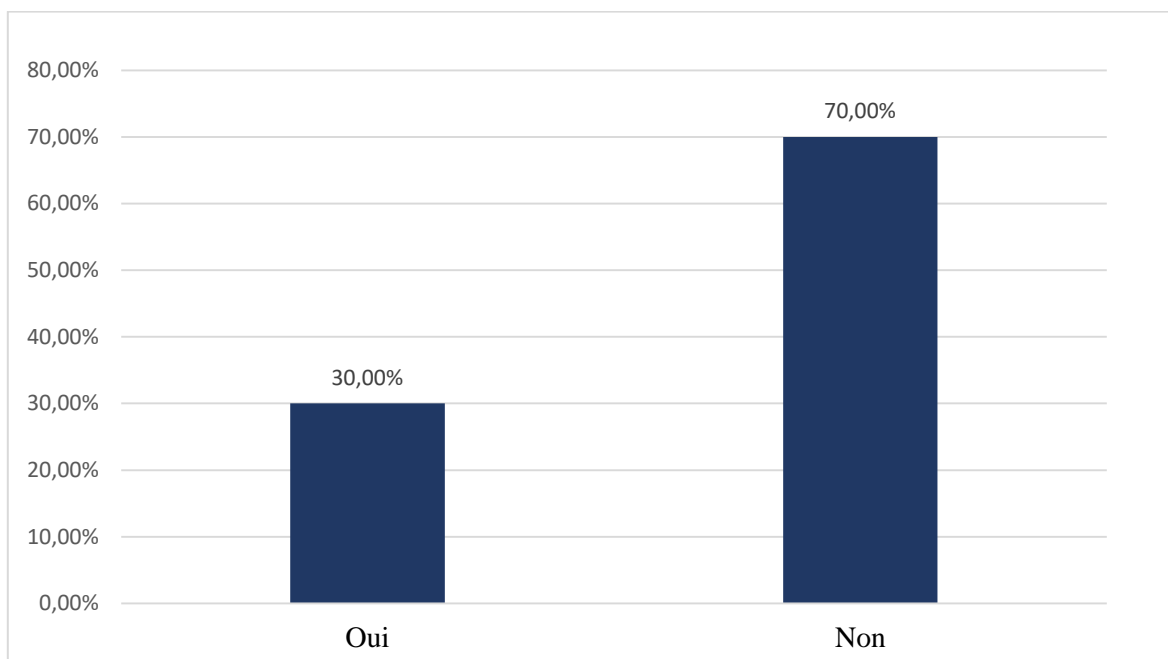


Figure 58: Répartition des patientes en fonction de la consultation dentaire avant le traitement anti cancéreux.

70 % des patientes n'ont pas consulté un médecin dentiste avant le traitement anti cancéreux.

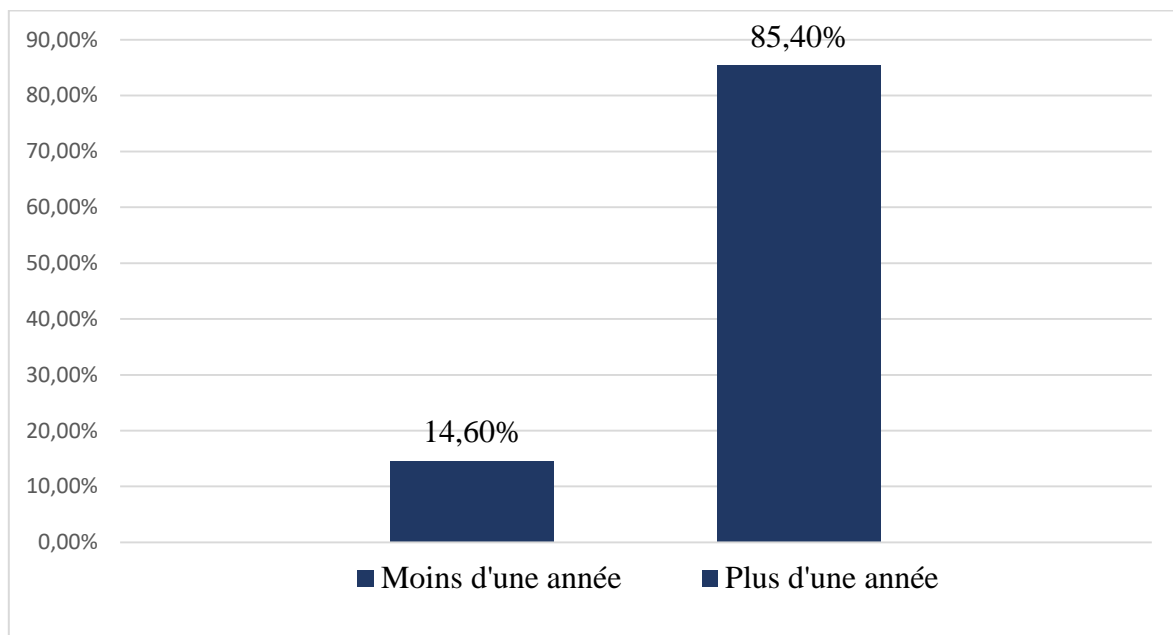
3.4.1.2 La date de la dernière consultation chez le médecin dentiste :

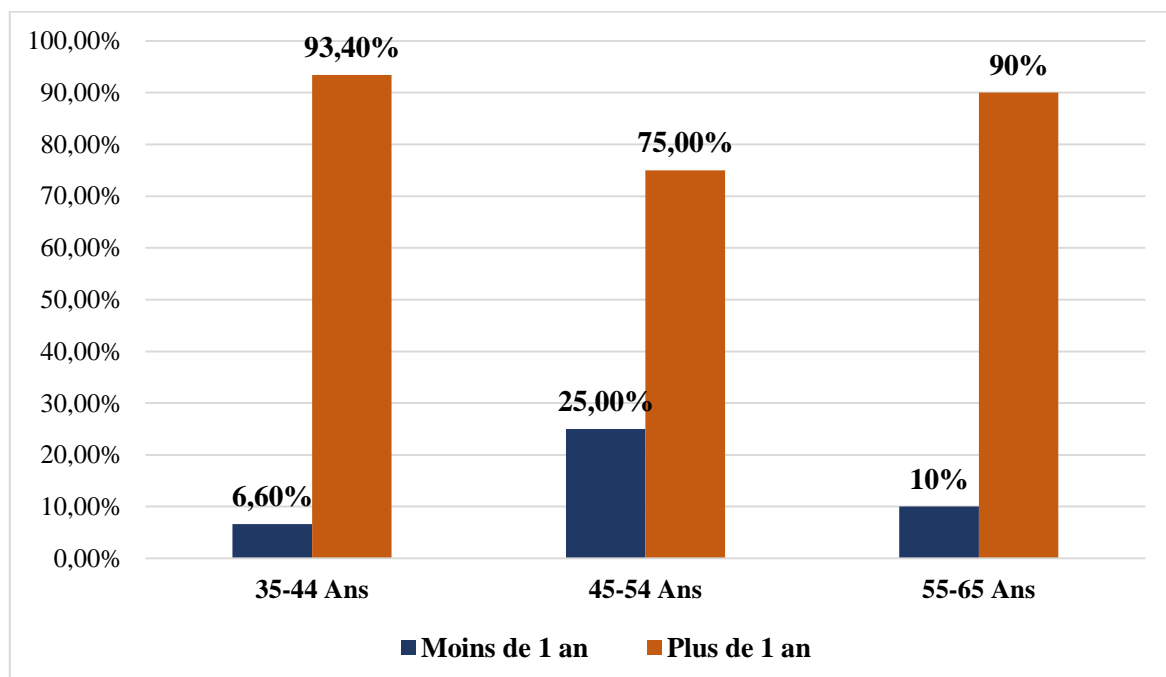
Figure 59: Répartition des patientes en fonction de la dernière consultation chez le médecin dentiste.

85 % des patientes n'ont pas consulté un médecin dentiste depuis plus de 12 mois.

3.4.1.2.1 La date de la dernière consultation dentaire en fonction de l'âge :

Tableau 23: Répartition des patientes selon l'âge et la date de la dernière consultation dentaire.

Tranches d'âge	Effectif	Moins de 12 mois		Plus de 12 mois		P
		Nombre	Pourcentage	Nombre	Pourcentage	
35-44 ans	30	2	6,60%	28	93,4%	0,006
45-54 ans	44	11	25%	33	75%	
54-65 ans	56	31	55%	25	65%	

**Figure 60:** Répartition des patientes selon l'âge et la date de la dernière consultation dentaire.

Dans 25 % des cas, les patientes âgées entre 45 et 54 ans ont consulté un médecin dentiste dans les douze mois passés.

Respectivement dans 10% et 6,6% des cas, les patientes âgées plus de 55 ans et moins de 45 ans ont consulté le médecin dentiste dans les douze mois passés .

P= 0,006. La différence statique est très significative.

3.4.1.2.2 Répartitions des patientes en fonction de la dernière consultation dentaire et la date du diagnostic du cancer du sein

Tableau 24: Répartition des patientes selon la dernière consultation dentaire et la date du diagnostic de cancer du sein.

Diagnostic du cancer du sein	Effectif	Moins de 12 mois		Plus de 12 mois		P
		Nombre	Pourcentage	Nombre	Pourcentage	
2002-2008	2	0	0%	2	100%	0,01
2009-2015	12	1	8,3%	11	91,7%	
2016-2022	116	18	15,5	98	84,5	

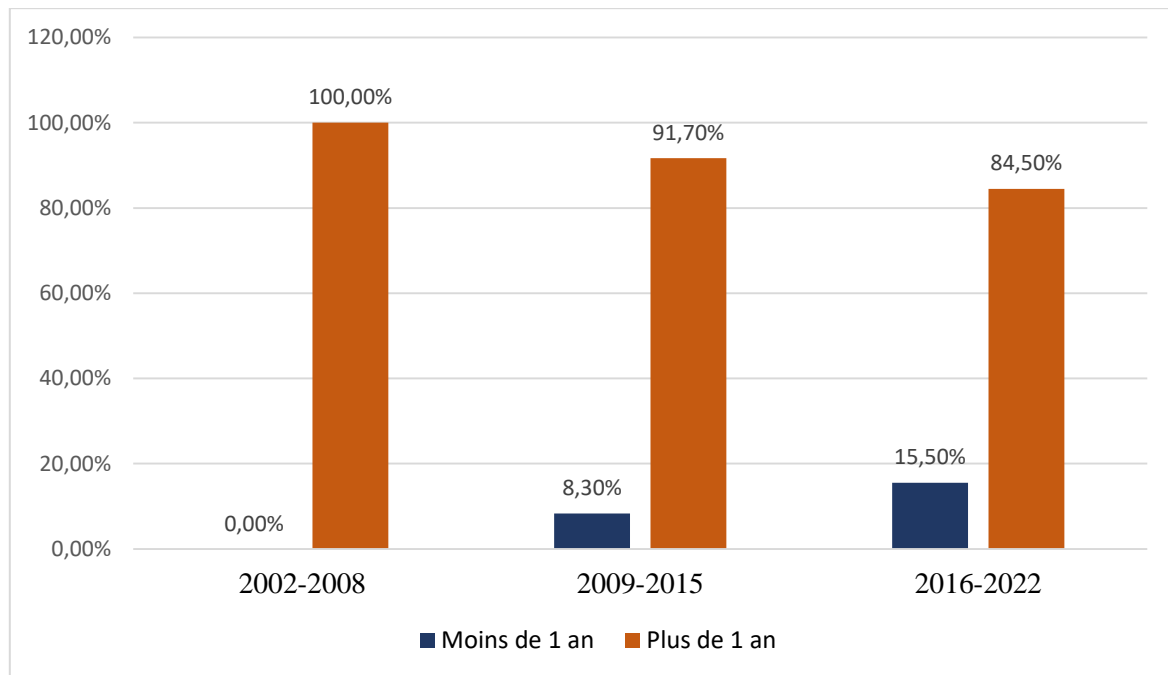


Figure 61: Répartition des patientes selon la dernière consultation dentaire et la date du diagnostic du cancer du sein.

La fréquence de la dernière visite chez le dentiste au cours des 12 derniers mois est à 0% quand le cancer du sein est diagnostiqué entre 2002-2008. Elle est à 8% pour le diagnostic entre 2009-2015.

Par contre pour le diagnostic effectué entre 2015-2022, elle est un peu augmentée à 15% et la différence est significative. $P=0,01$.

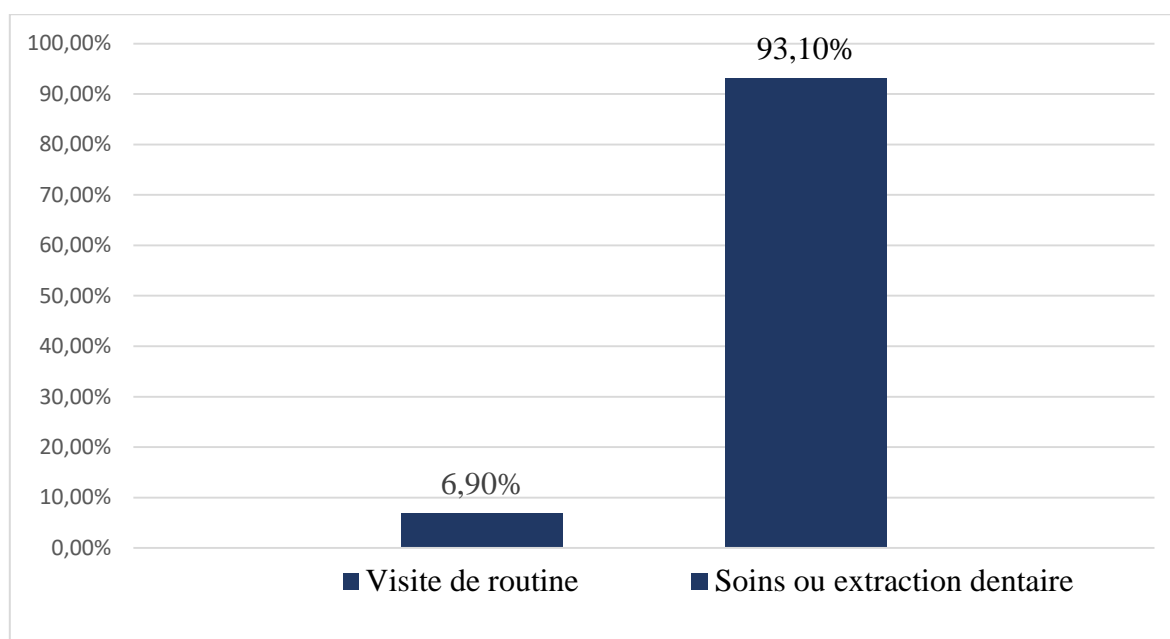
3.4.1.3 Motif de la dernière consultation dentaire :

Figure 62: Répartition des patientes selon le motif de la dernière consultation dentaire.

93% de la population d'étude a été chez le médecin dentiste pour un soin ou une extraction dentaire.

Les visites de routine sont de faible pourcentage.

3.4.1.4 Les habitudes toxiques :

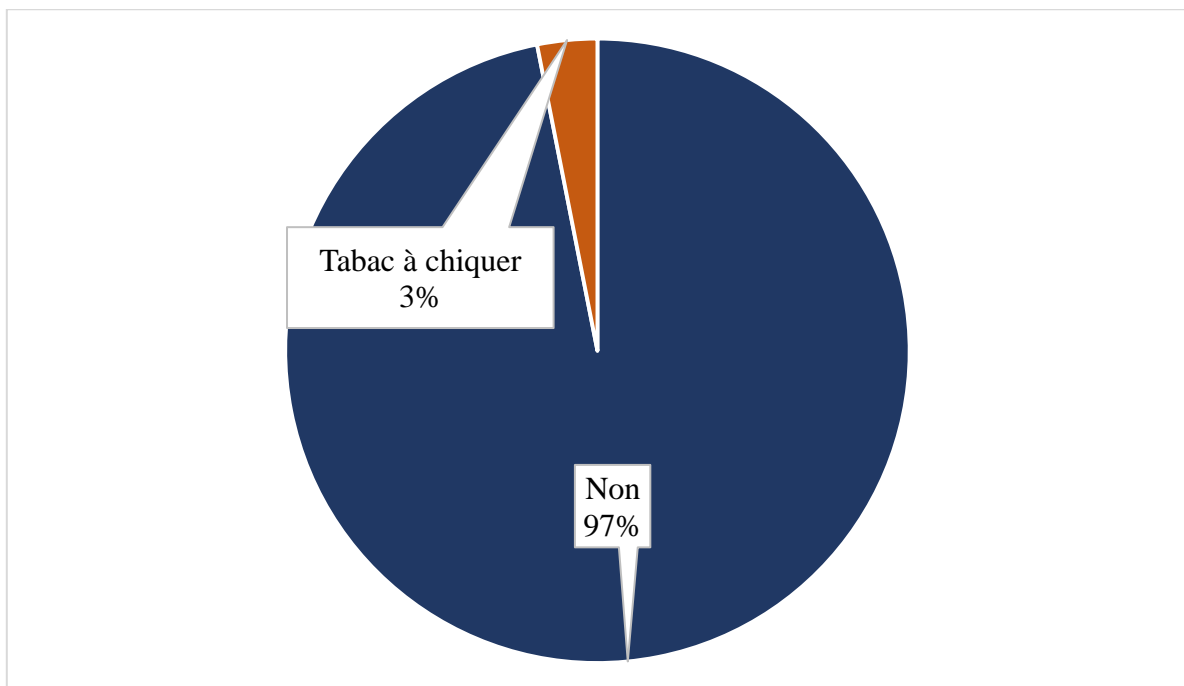


Figure 63: Répartition des patientes selon les habitudes toxiques.

La majorité des patientes soit 96% n'a jamais utilisé de tabac à chiquer.

Seul 3% consomme le tabac à chiquer.

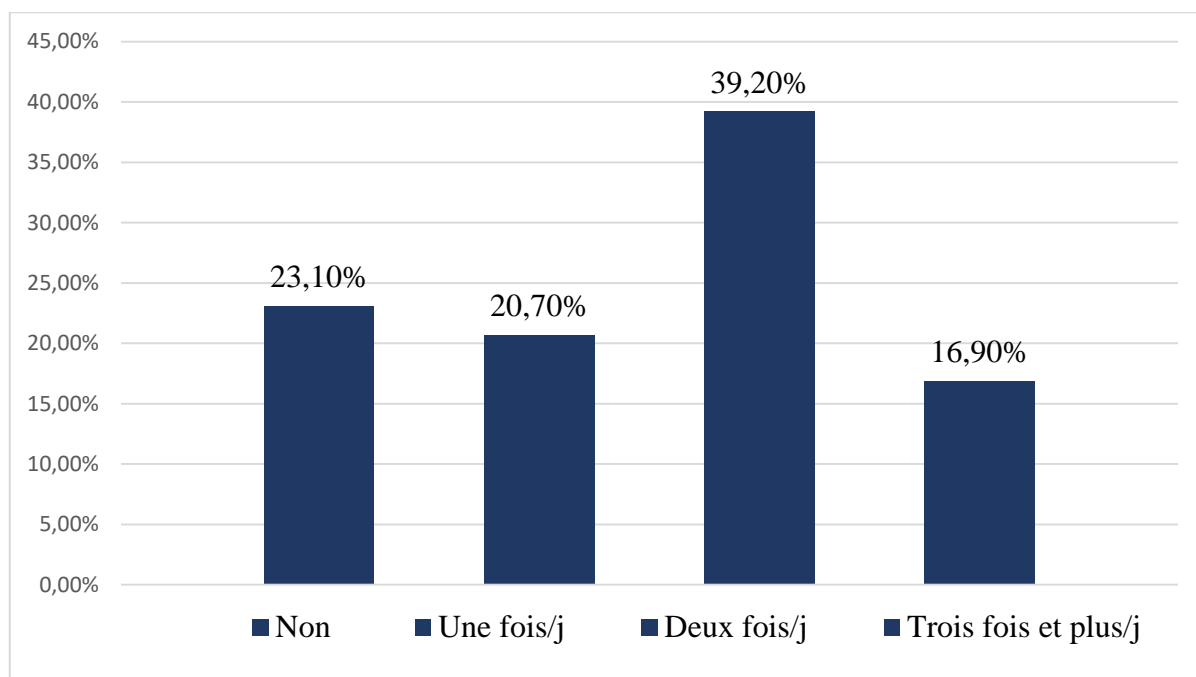
3.4.1.5 Brossage des dents et fréquence :

Figure 64: Répartition de la population étudiée selon la fréquence du brossage dentaire.

23% des patientes ne se brossaient pas les dents et 39% le faisaient deux fois par jour.

3.4.1.6 La connaissance de l'ostéonécrose maxillaire due aux BPS :

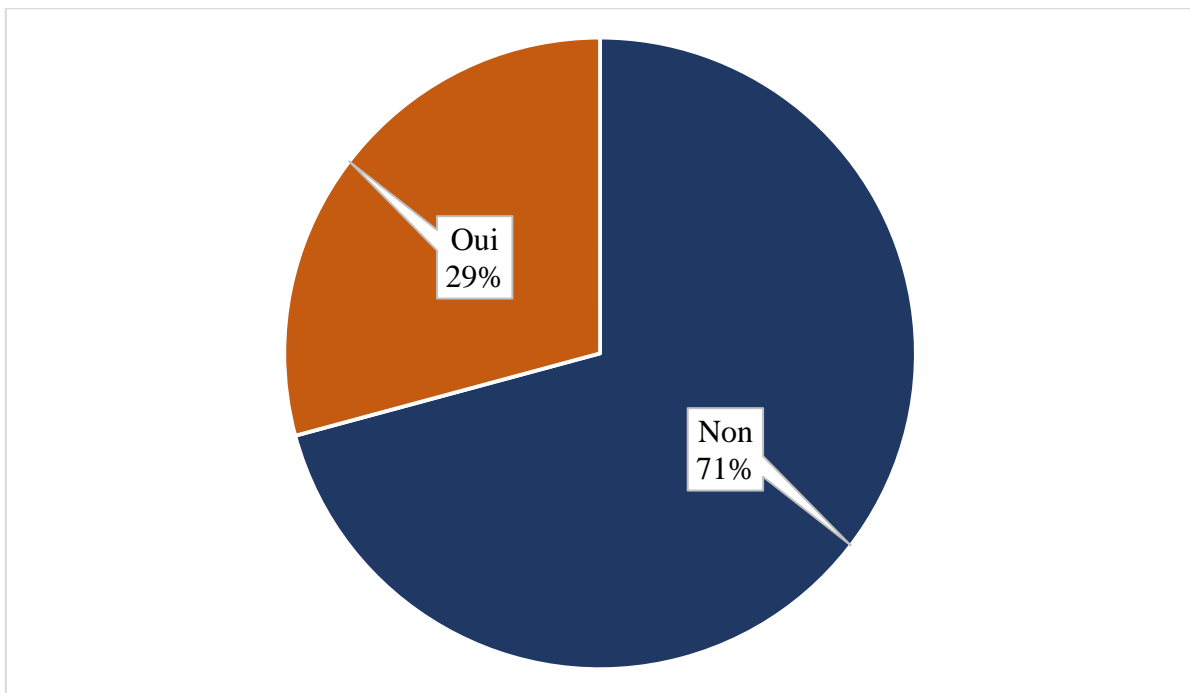


Figure 65: Répartition de la population en fonction de la connaissance de l'ONM due au traitement par BPS.

Dans 71% des cas, les patientes ne connaissent pas la relation entre le risque d'ONM et le traitement par BPS.

3.4.1.6.1 La connaissance de l'ostéonécrose maxillaire due aux BPS en fonction de l'âge :

Tableau 25 : Répartition des patientes selon l'âge et les connaissances de l'ONM.

Tranches d'âge	Effectif	Connaissance de l'ONM				P
		Oui		Non		
		Nombre	Pourcentage	Nombre	Pourcentage	
35-44 ans	30	11	36,6%	19	63,4%	0,22
45-54 ans	44	15	34%	29	66%	
54-65 ans	56	12	21,4%	44	79,6%	

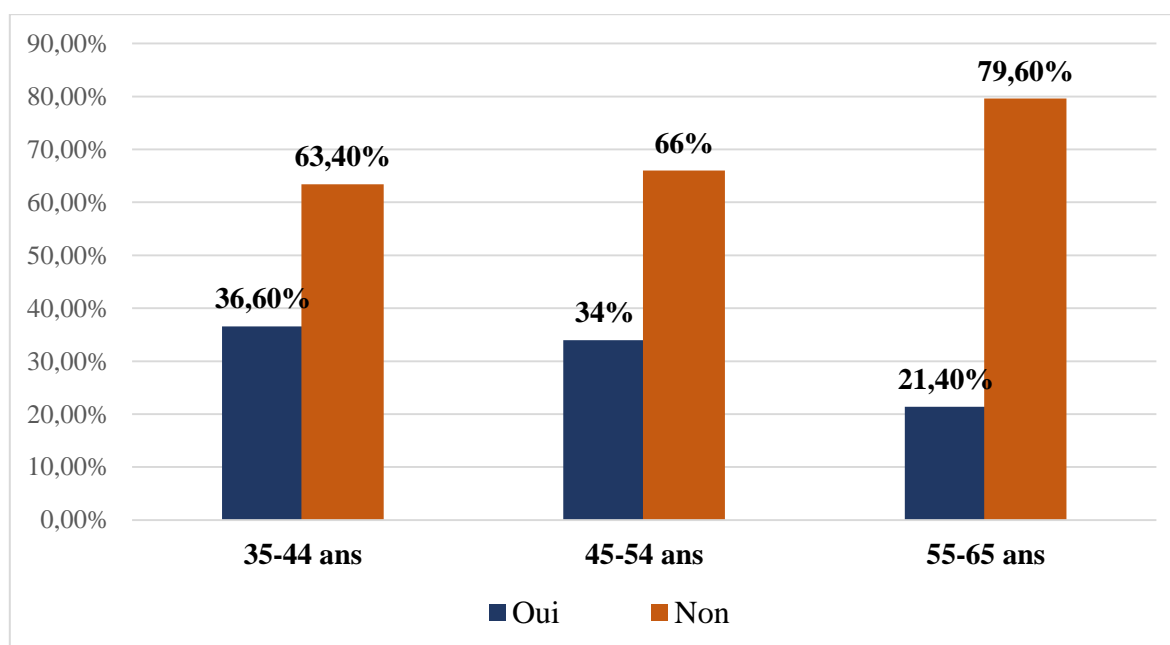


Figure 66: Répartition des patientes selon l'âge et les connaissances de l'ONM.

Aucune relation statistiquement significative n'a été trouvée entre l'âge et la connaissance de l'ONM. **P = 0.22.**

3.4.1.6.2 La connaissance de l'ostéonécrose maxillaire due aux BPS en fonction du niveau d'instruction :

Tableau 26 : Répartition des patientes selon les connaissances de l'ONM et le niveau d'instruction .

Niveau d'instruction	Effectif	Connaissance de l'ONM				P
		Oui		Non		
		Nombre	Pourcentage	Nombre	Pourcentage	
Illettrée	13	2	15,3%	11	84,7%	0,64
Primaire	20	5	25%	15	75 %	
Moyen	36	10	27,7%	26	72,3%	
Secondaire	32	12	37,5 %	20	62,5%	
Universitaire	29	9	31 %	20	69%	

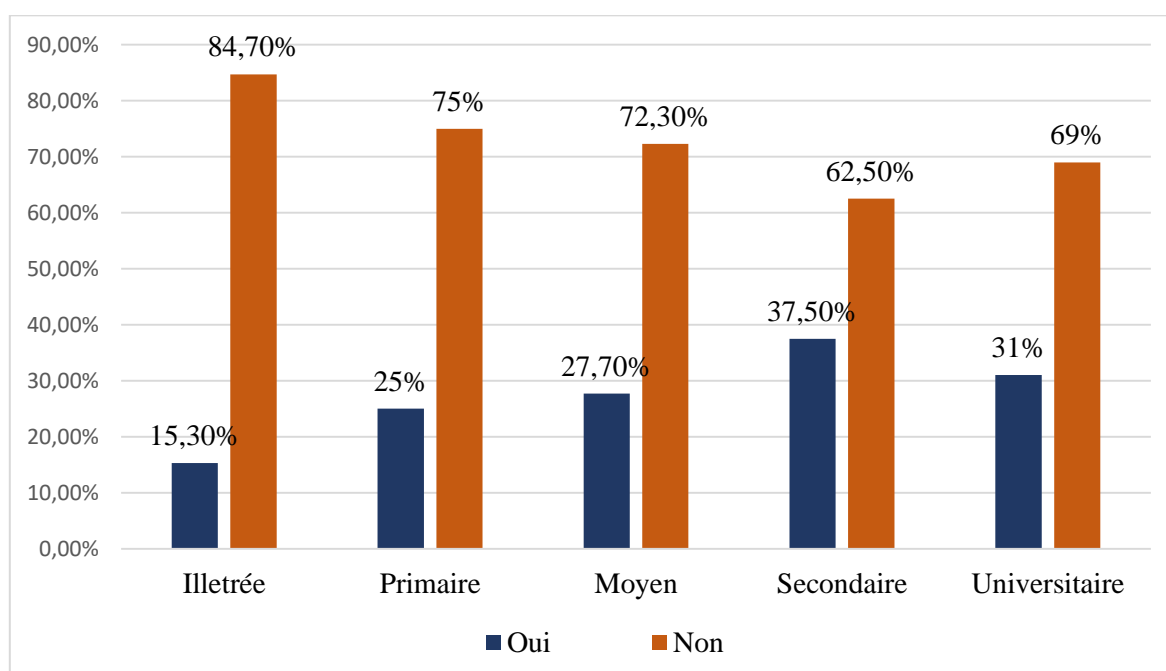


Figure 67: Répartition des patientes selon les connaissances de l'ONM et le niveau d'instruction.

Aucune différence significative n'a été trouvée entre la connaissance de l'ONM et le niveau d'instruction des patientes. $P = 0.64$.

3.4.2 Examen de la santé bucco-dentaire :

3.4.2.1 Hygiène bucco-dentaire :

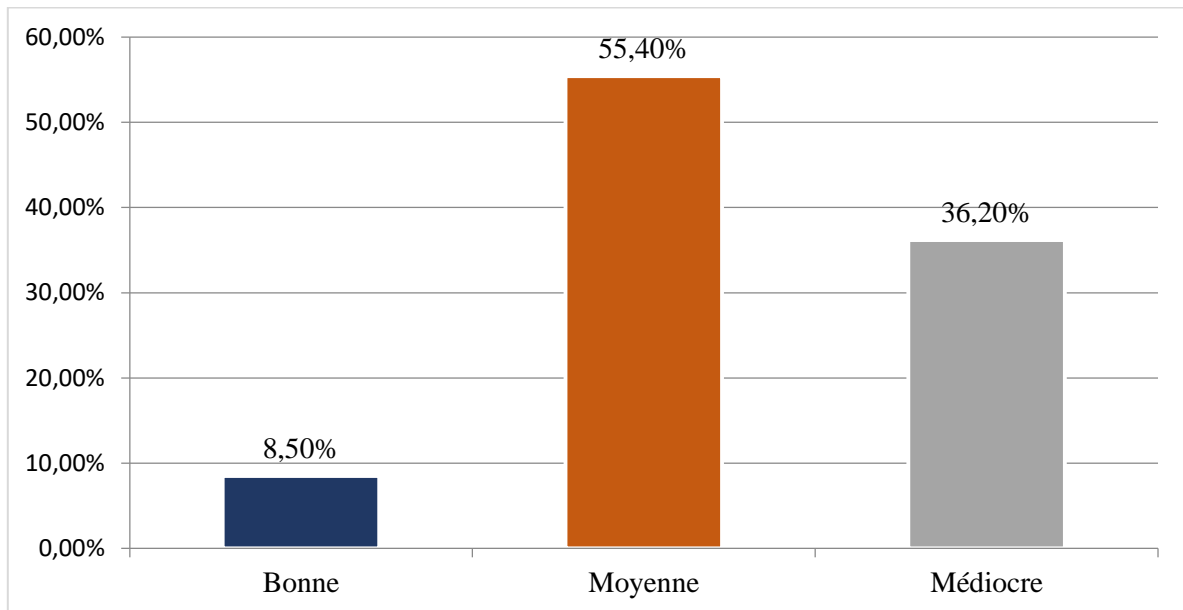


Figure 68: Répartition de la population étudiée selon l'hygiène buccale.

36 % de la population présentent une très mauvaise hygiène bucco-dentaire.

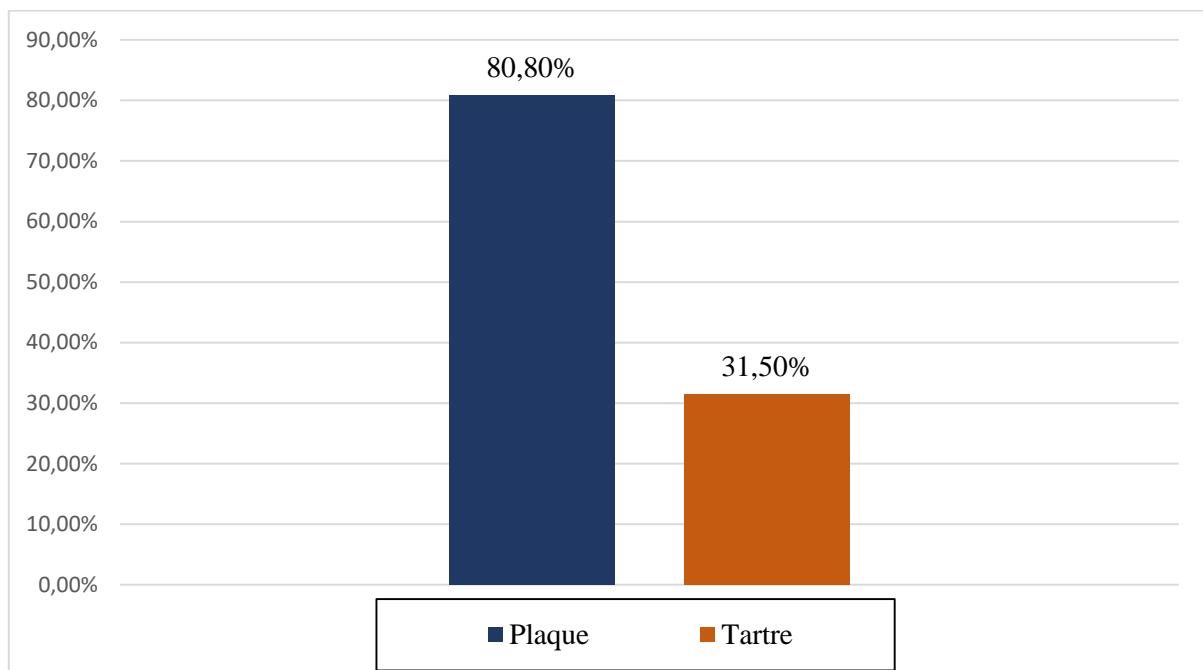
Présence de la plaque bactérienne et du tartre :

Figure 69: Présence de plaque dentaire et de tartre lors de l'examen endo buccal.

80% des patientes présentaient de la plaque dentaire.

31% des patientes présentaient du tartre qui recouvrait une partie des dents.

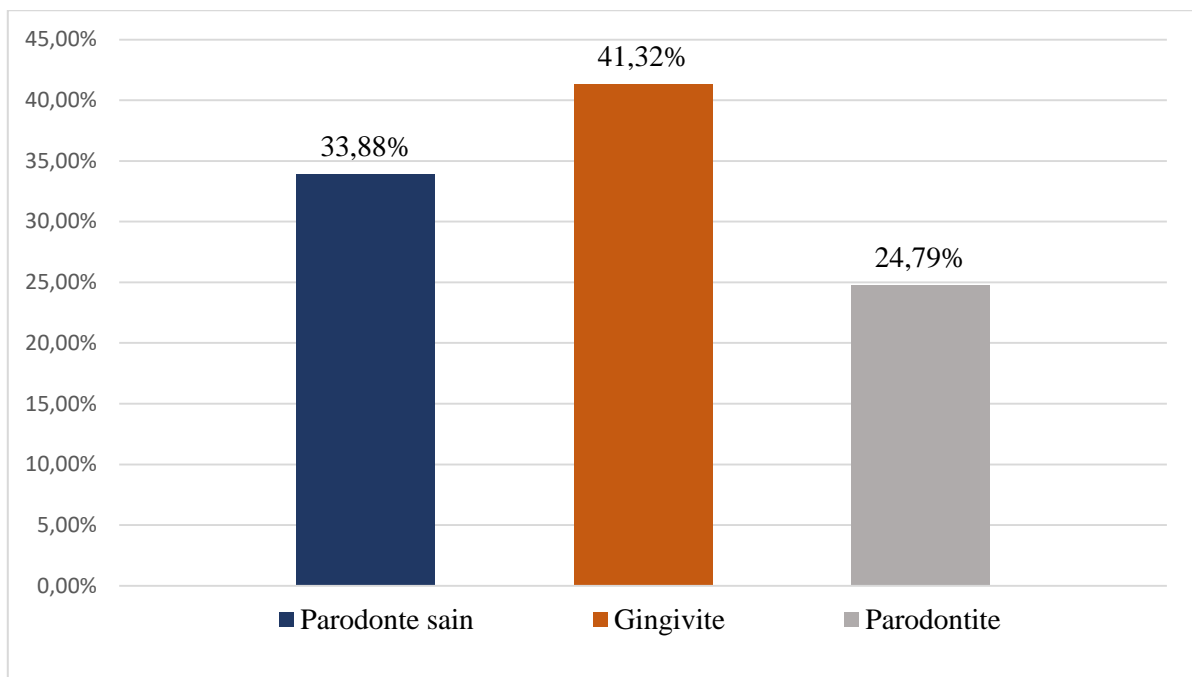
3.4.2.2 Etat du parodonte :

Figure 70: Prévalence des parodontopathies chez les patientes dentées.

Notre étude révèle une forte prévalence des maladies parodontales chez les patientes dentées. En effet, près de 2 patientes sur 3 présentent une pathologie parodontale (soit 66%).

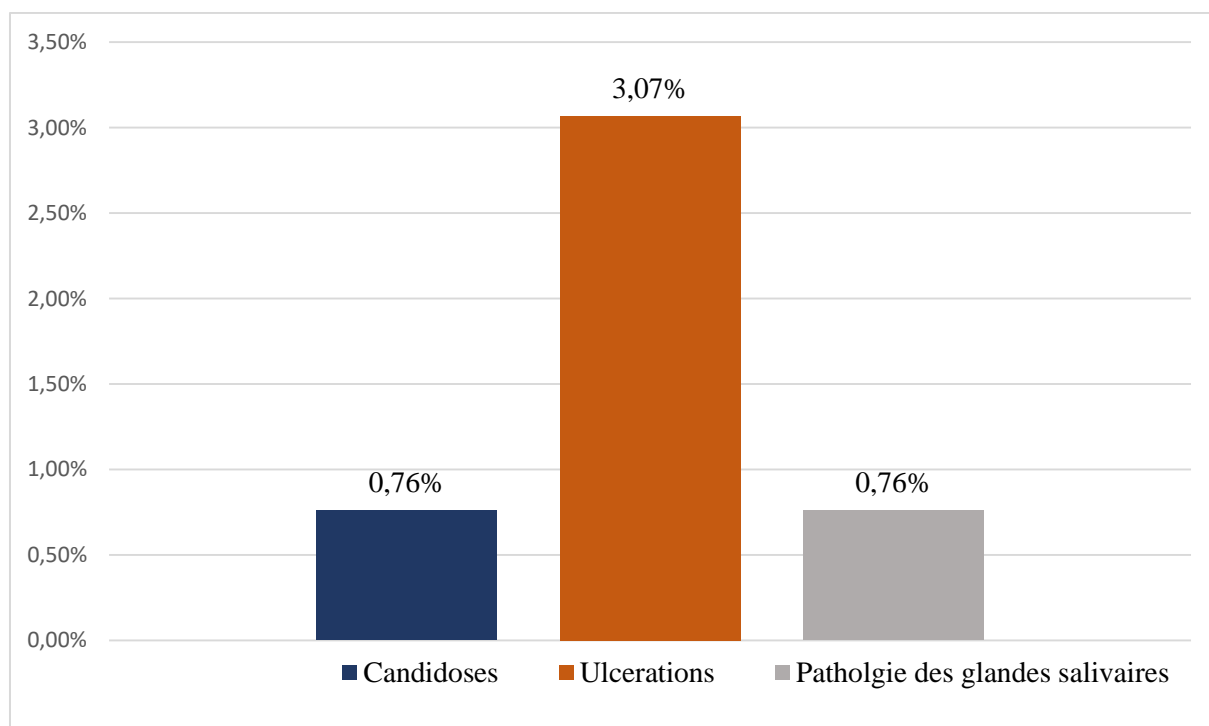
3.4.2.3 Lésions de la muqueuse orale :

Figure 71: Prévalence des lésions de la muqueuse orale.

Les lésions muqueuses sont très peu fréquentes chez les patientes de notre étude 4,61% des cas.

3.4.2.4 Prévalence de la sécheresse buccale :

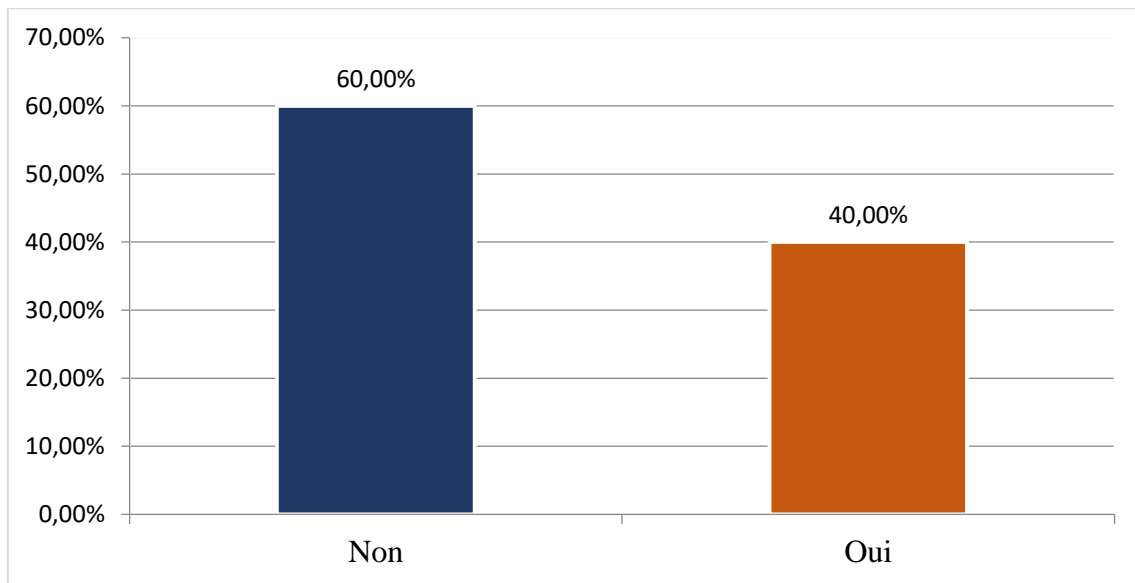


Figure 72: Prévalence de la sécheresse buccale

40 % des patientes présentaient une bouche sèche.

Répartition des patientes selon la sécheresse buccale et les antécédents de traitement anti cancéreux :

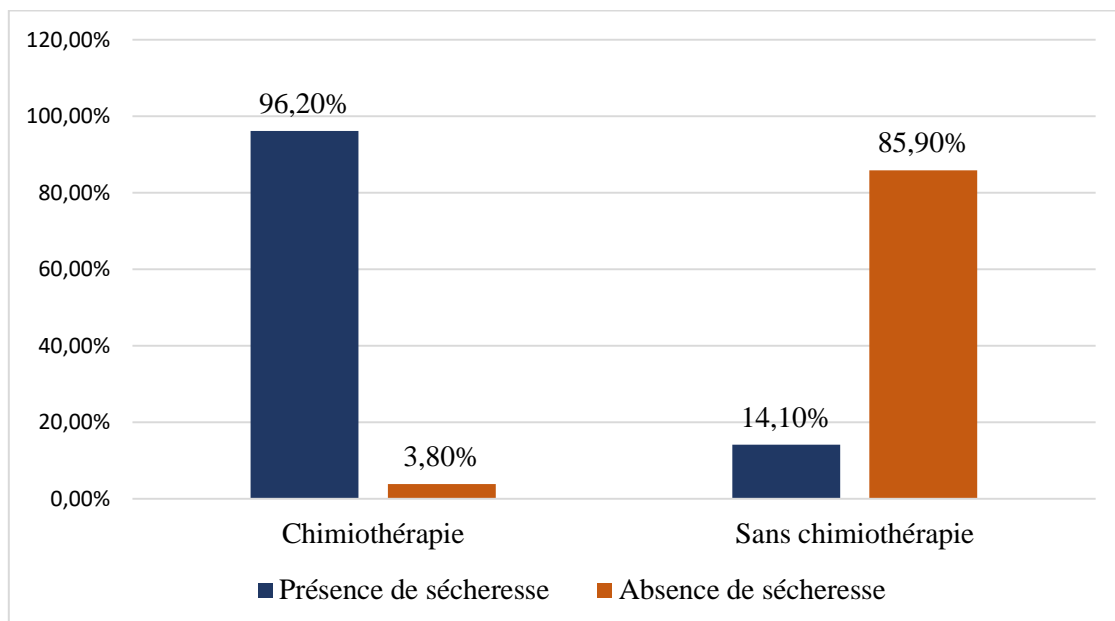


Figure 73: Répartition des patientes selon la sécheresse buccale et le traitement anti cancéreux.

96% des patientes qui présentent une sécheresse buccale ont bénéficié d'une chimiothérapie antérieure. $P=0,05$

3.4.2.5 Bilan dentaire :

3.4.2.5.1 Dents présentes et édentation :

Tableau 27 : Répartition des patientes selon la présence des dents.

Dents présentes	Effectif	Pourcentage
Patientes dentées	118	91,5%
Patientes édentées totale	12	8,5%
Total	130	100%

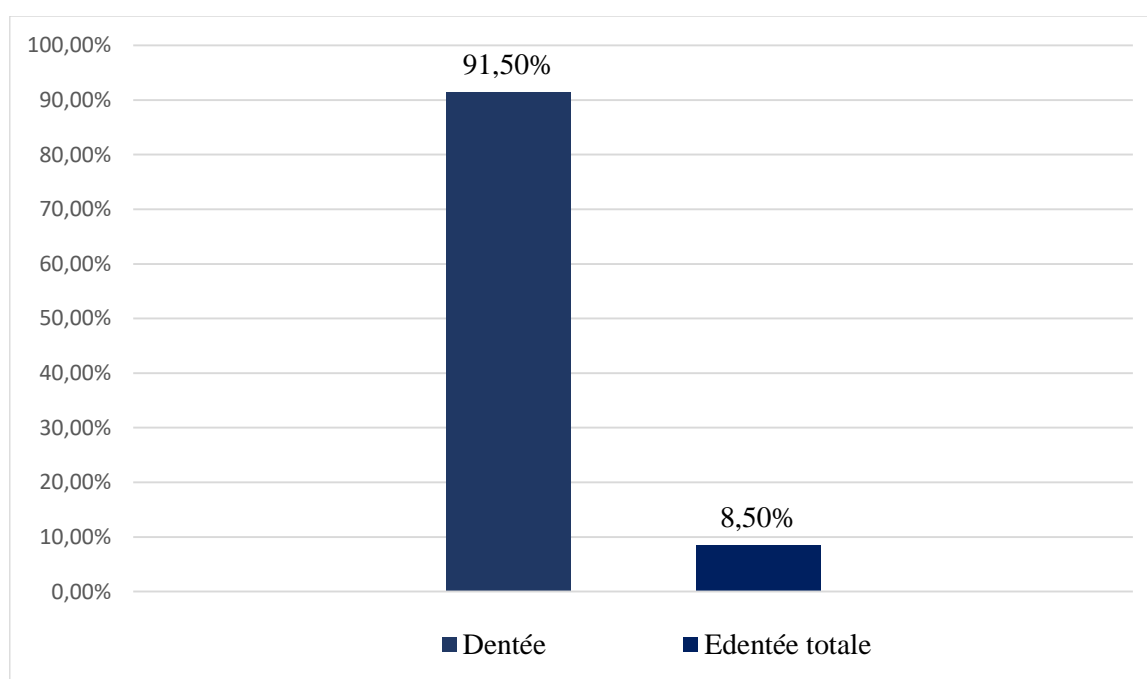


Figure 74: Répartition des patientes selon la présence des dents.

8 % des patientes présente une édentation totale.

3.4.2.5.2 Prévalence de la carie dentaire :

Tableau 28 : Prévalence de la carie dentaire chez la population étudiée.

Dents cariées	Effectif	Pourcentage
Oui	90	75.6%
Non	29	24,4%
Nombre de dents cariées		
1 à 4 dents	76	63.8%
5 à 9 dents	12	10.08%
10 dents et+	2	1.68%
Total	119	100%
Moyenne (Ecart type)	2.92 ± 2.23	
Min.-Max.	1-13	
Médiane	2	

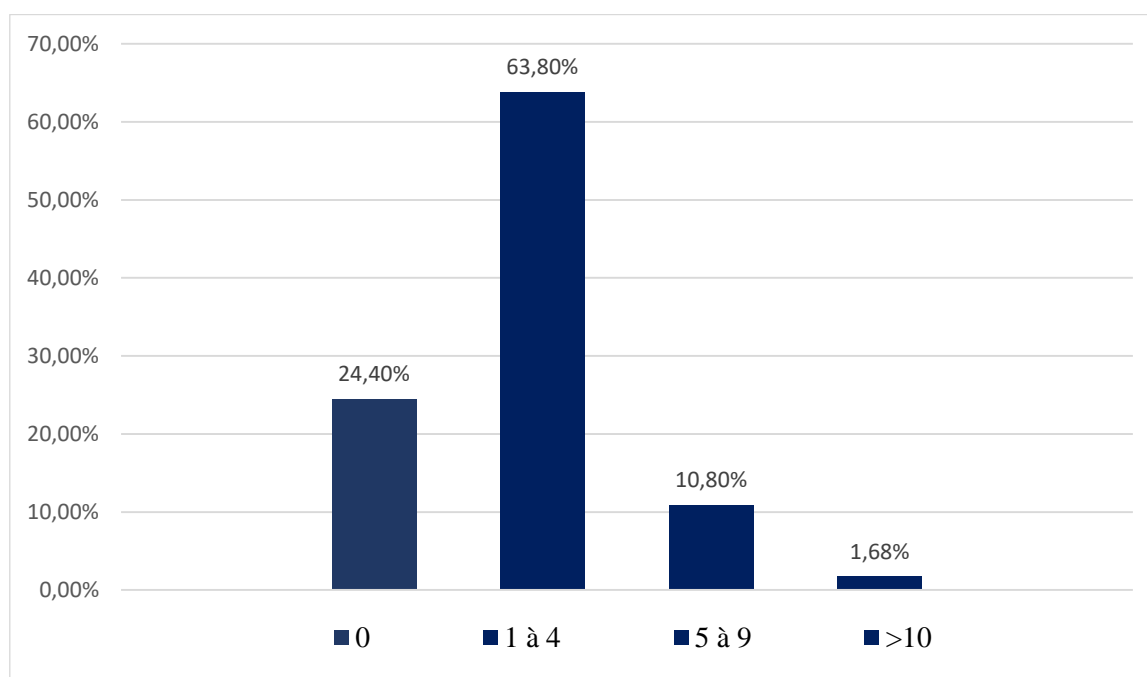


Figure 75 : Prévalence de la carie dentaire chez la population étudiée.

La carie dentaire touche 90 patientes soit une prévalence de 75,6 %.

63 % des patientes présentaient entre 1 à 4 dents cariées.

3.4.2.5.3 Prévalence des dents obturées :

Tableau 29 : Prévalence des dents obturées chez la population étudiée.

Nombre de dents obturées	Effectif	Pourcentage
Absence de dents obturées	65	54,6 %
Une dent	10	8.4%
Deux dents	30	25.2%
Trois dents et plus	14	11.76%
Moyenne (Ecart type)	0.8 ± 2.14	
Min-Max.	1-4	
Médiane	2	

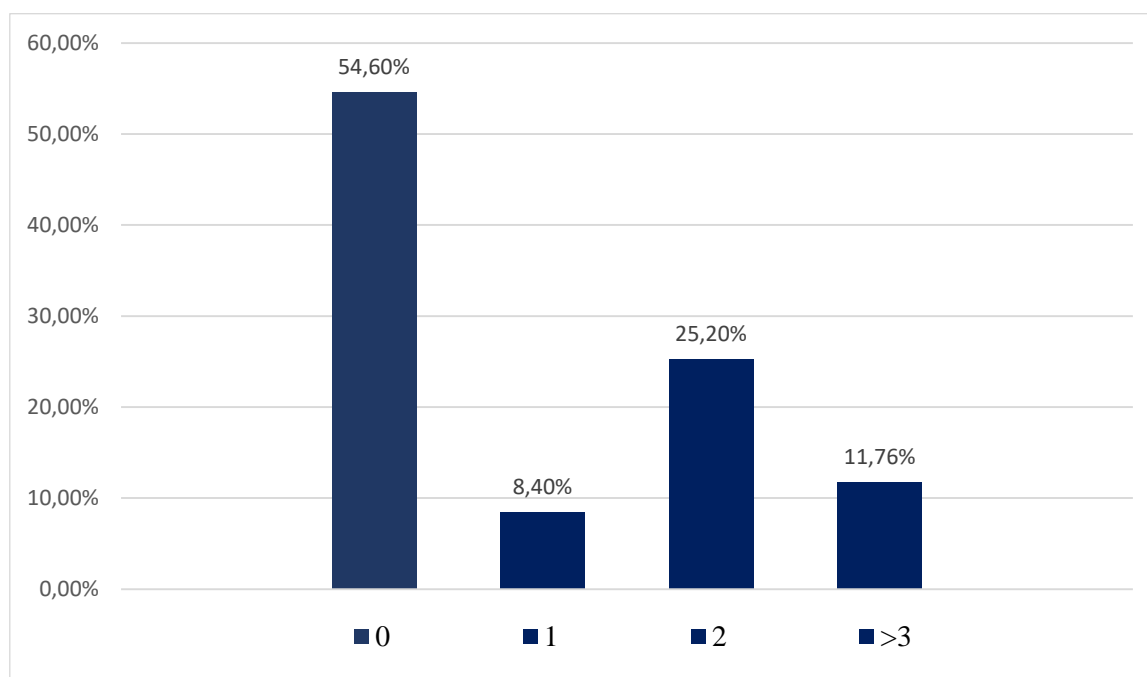


Figure 76: Prévalence des dents obturées chez la population étudiée.

Moins de la moitié des femmes consultées présentent des dents obturées (45,4%)

Un quart de la population étudiées présente deux dents obturées.

Tableau 30: Répartition des patientes selon la prévalence des dents obturées et le niveau socio-économique.

Niveau socio-économique	Total	Dents obturées				Valeur P
		Oui N=54		Non N= 65		
		N	%	N	%	
Bas	13	5	38,4%	8	61,6	0,04
Moyen	84	45	53,5%	39	46,5%	
Elevé	22	4	18%	18	82%	

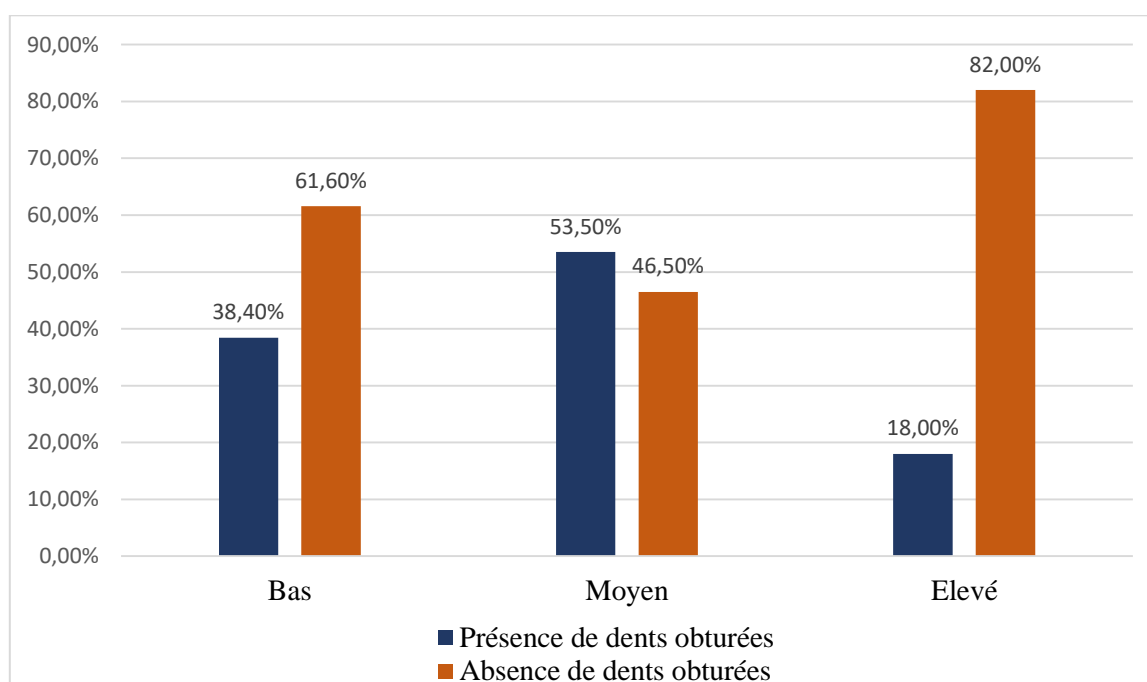


Figure 77 : Répartition des patientes selon la prévalence des dents obturées et le niveau socio-économique

Plus le niveau socioéconomique est élevé plus le nombre des dents obturées n'est pas important et la différence statistique est significative $P=0,04$

3.4.2.5.4 Prévalence des dents absentes :

Tableau 31: Prévalence des dents absentes.

Nombre de dents absentes	Effectif	Pourcentage
Pas de dent absente	12	9.2%
1 à 4 dents	38	29.2%
5 à 9 dents	31	23.8%
10 dents et+	49	37.7%
Moyenne (Ecart type)	8,8 ± 9,8	
Min-Max.	0-28	
Médiane	7	
Total	130	100%

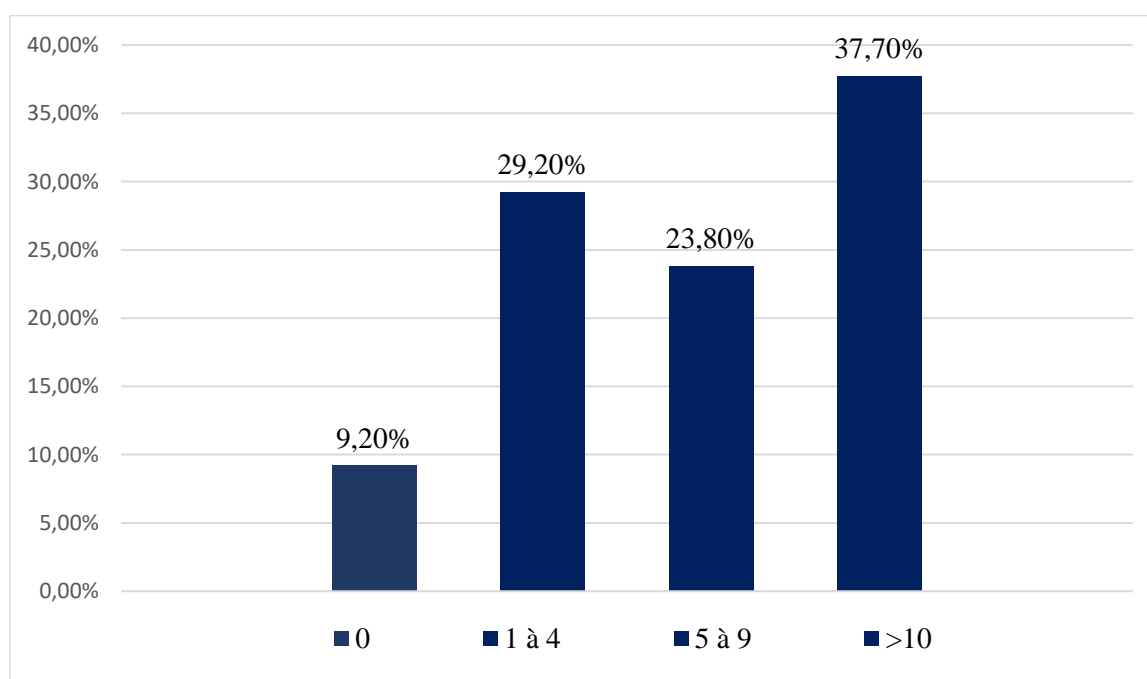
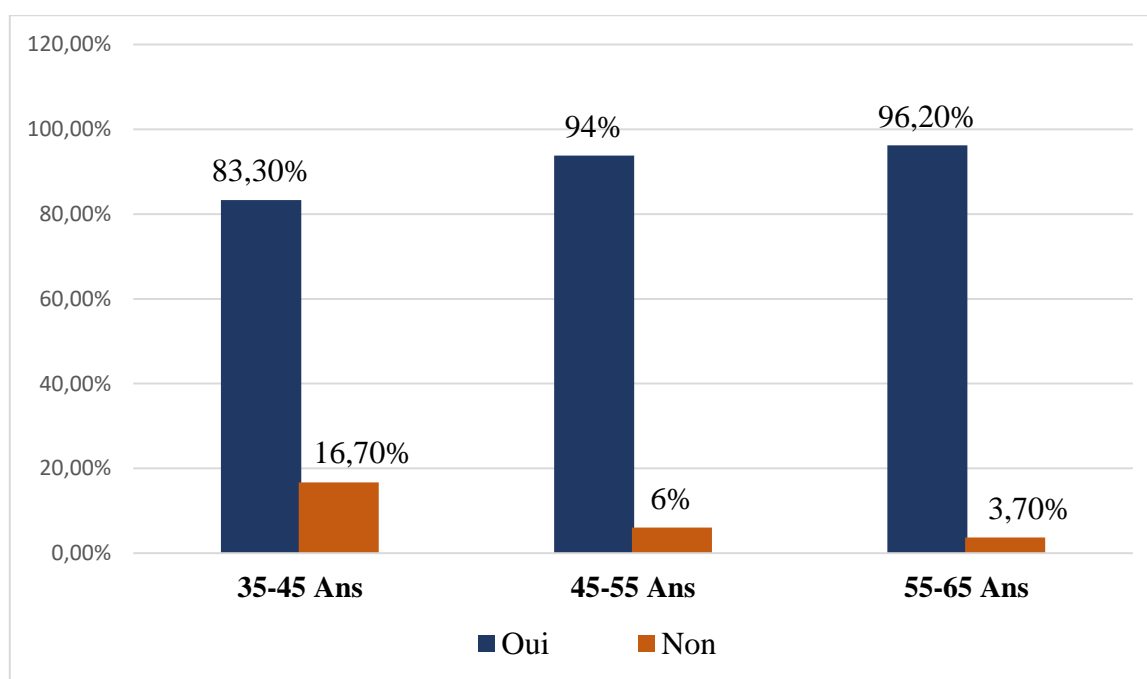


Figure 78: Prévalence des dents absentes.

La moyenne des dents absentes était de 9,8+- 8,8, une patiente sur 3 présente un èdentement sévère (37,7%).

Tableau 32: Prévalence des dents absentes selon l'âge.

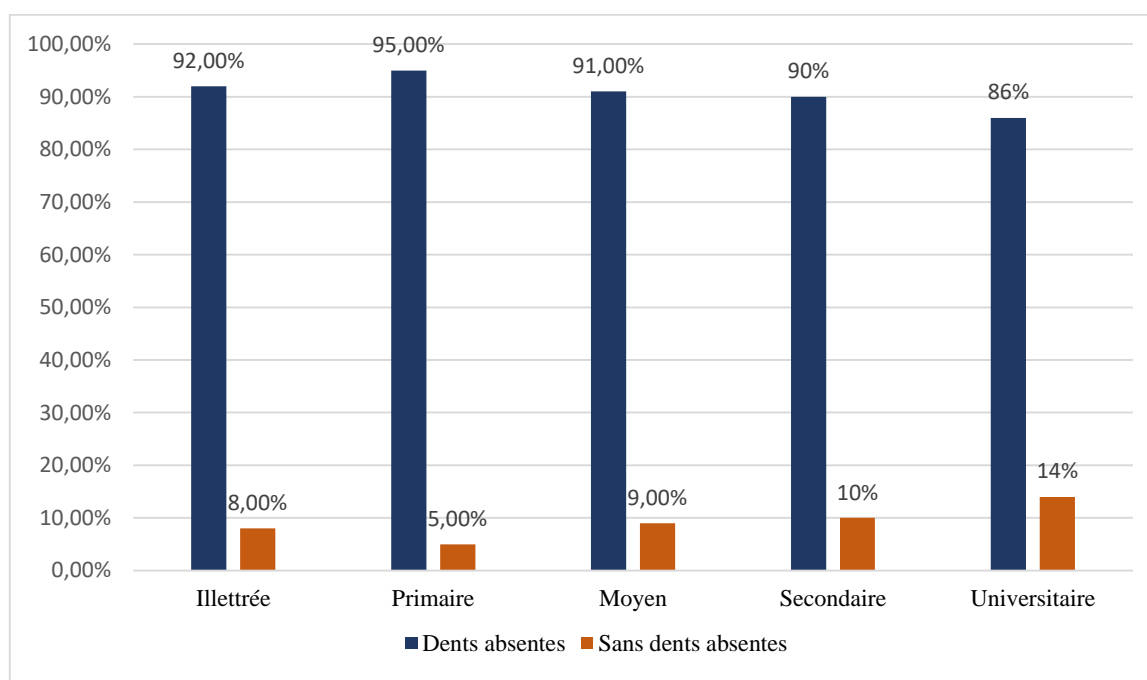
Age	Total	Dents absentes				P
		Oui		Non		
		N	%	N	%	
35-44 ans	30	25	83,3	5	16,7%	0.2377
45-54 ans	44	41	94%	3	6 %	
55-65 ans	56	52	96.2	4	3,7%	
Age moyen (ET) (ans)	52.57 ±9.10	52.86 ± 9.03		49.75 ±9.79		

**Figure 79:** Prévalence des dents absentes selon l'âge.

Avec l'âge le nombre des dents absentes devient de plus en plus important.

Tableau 33: Prévalence des dents absentes selon le niveau d'instruction.

Niveau d'instruction	Total	Dents absentes				P
		Oui n=118		Non n= 12		
		N	%	N	%	
Illettrée	13	12	92 %	1	8%	0.8748
Primaire	20	19	95 %	1	5 %	
Moyen	36	33	91%	3	9 %	
Secondaire	32	29	90 %	3	10 %	
Universitaire	29	25	86 %	4	14 %	

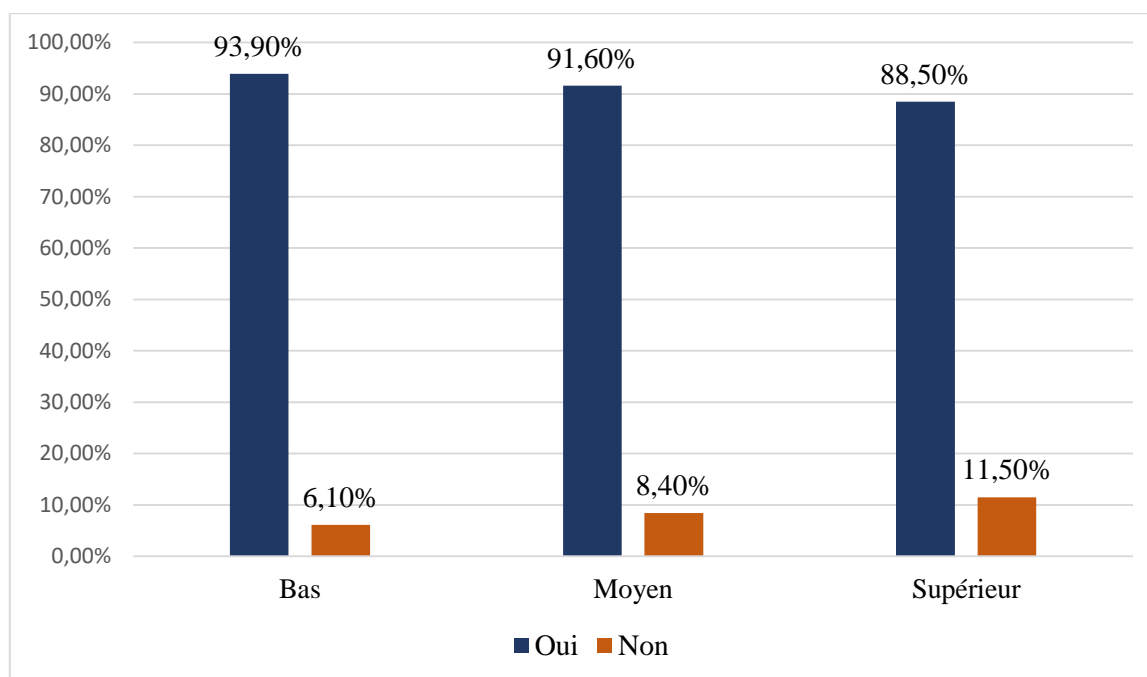
**Figure 80:** Prévalence des dents absentes selon le niveau d'instruction.

La prévalence des dents absentes est importante quel que soit le niveau d'instruction.

P est supérieur à 0,05 et la différence statique est non significative.

Tableau 34: Prévalence des dents absentes selon le niveau socio-économique.

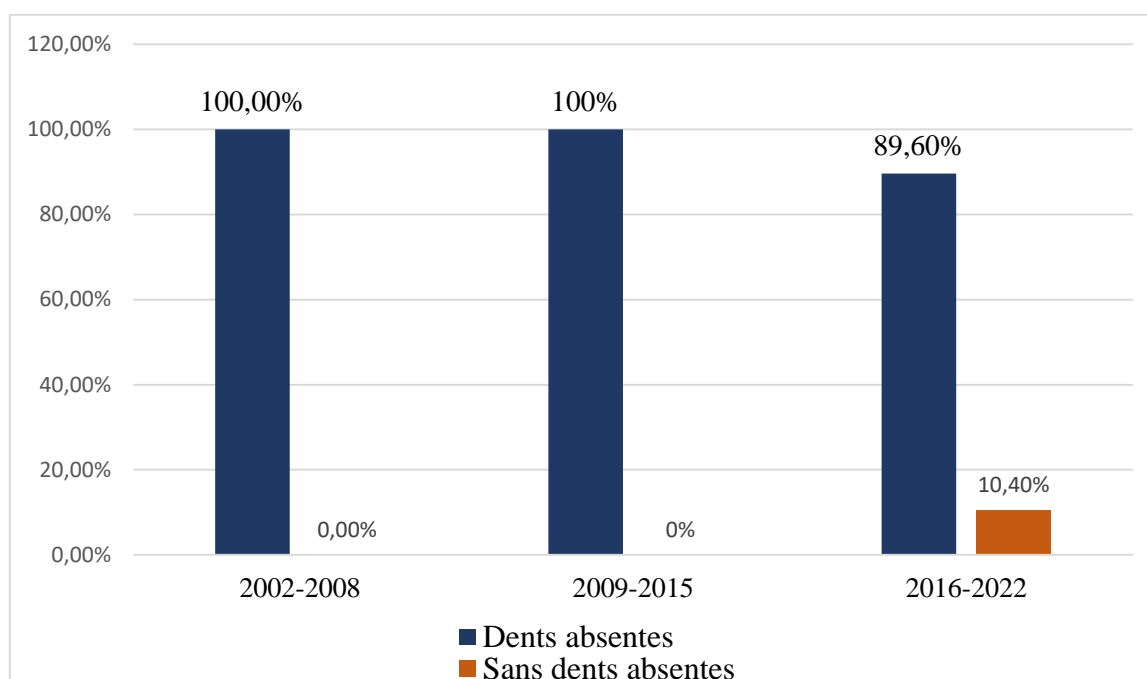
Niveau socio-économique	Total	Dents absentes		Non n= 12		Valeur P
		Oui n=118				
Bas	13	12	93,9%	1	6,1%	0.6712
Moyen	95	87	91,6%	8	8,4%	
Supérieur	22	19	88,5%	3	11,5%	

**Figure 81:** Prévalence des dents absentes selon le niveau socio-économique.

La prévalence des dents absentes est élevée quel que soit le niveau socio-économique.

Tableau 35 : Prévalence des dents absentes selon la date du diagnostic du cancer du sein.

Année de Diagnostic	Total	Dents absentes (Oui)		Dents absentes (Non)		Valeur p
		N	%	N	%	
2002-2008	2	2	100%	0	0.0	0.7654
2009-2015	12	12	100%	0	0.0	
2016-2022	116	104	89,6%	12	10,4%	

**Figure 82**: Prévalence des dents absentes selon la date du diagnostic du cancer du sein

Le nombre des dents absentes est important chez toutes les patientes quelque soit l'ancienneté du diagnostic du cancer du sein.

3.4.2.5.5 Indice CAO

Tableau 36: Moyenne de l'indice CAO :

	N	Minimum	Maximum	Moyenne	Ecart Type	IC à 95 %	Médiane
C	90	1.000	13.000	2.922	2.2347	2.454 à 3.390	2.000
A	118	1.000	28.000	8.807	9.827	9.209 à 12.384	8.000
O	54	1.000	4.000	0.81	2.148	1.927 à 2.369	2.000

L'indice CAO moyen est de 12.63 ± 8.16 , il est dominé par les absences avec une moyenne de plus 8 dents absentes par sujet.

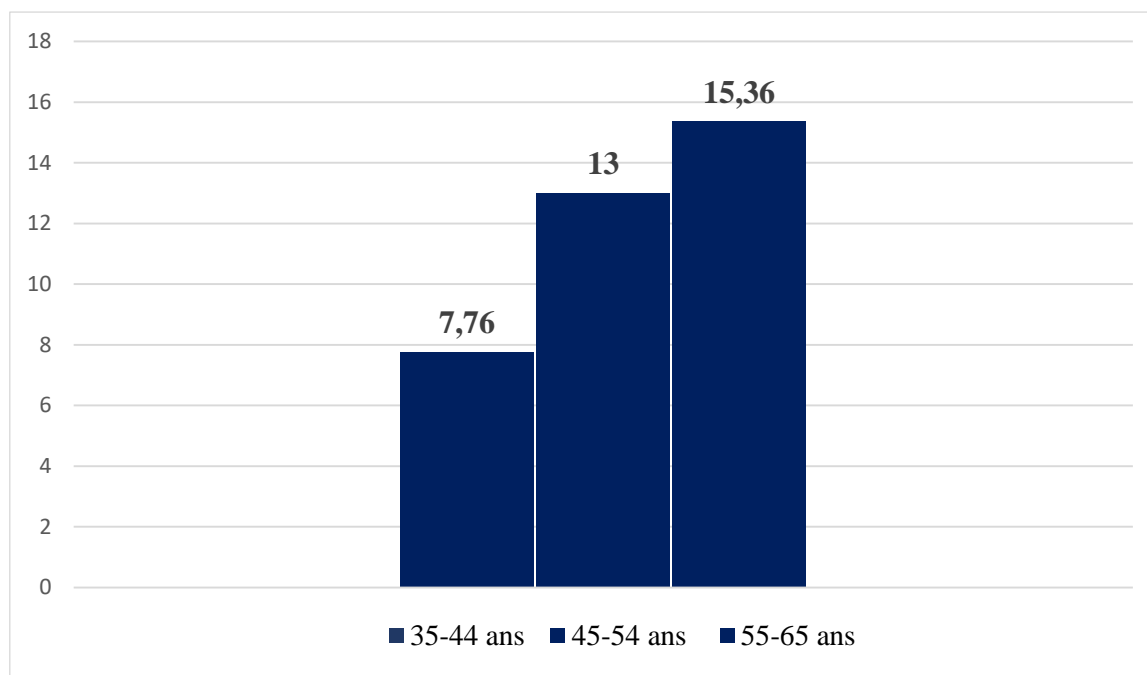
Tableau 37 : Répartition des patientes en fonction de l'indice CAO.

Indice CAO	Effectif	Pourcentage
<5 (très bas)	20	15.4%
5-9 (bas)	32	24.6%
9-14 (modéré)	32	24.6%
>14 (élevé)	46	35.4%
Total	130	100.0%

35 % des patientes présentaient un indice CAO élevé supérieur à 14.

Tableau 38: Répartition des patientes en fonction de l'âge et l'indice CAO :

Age	Effectif	CAO moyen	Valeur p
35-44 ans	30	7.76	P=0.001
45-54 ans	44	13.00	
55-65 ans	56	15.36	

**Figure 83:** Répartition des patientes en fonction de l'âge et l'indice CAO.

L'indice CAO moyen est augmenté avec l'âge surtout entre 55 et 65 ans et la différence est statistiquement significative $P= 0,001$

Tableau 39: La moyenne de l'indice CAO en fonction de la présence des métastases.

	Présence des métastases N=54	Absence des métastases N=76	Total N=130	Valeur p
CAO moyen	14.98 ± 8.67	10.96 ± 7.4	12.63 ± 8.16	0.0075
Médiane	13	9	10	

P=0,007

La différence statistique est très significative.

L'indice CAO moyen est augmenté chez les patientes qui présentent des métastases osseuses.

Tableau 40: Répartition des patientes selon l'indice CAO et la date de la dernière consultation dentaire.

Score CAO	Moins de 1 an N=19	Plus de 1 N=111	Total N=130	Valeur p
CAO moyen	8.21 ± 7.15	13.38 ± 8.11	12.63 ± 8.16	0.0055
Médiane	8	11	10	

L'indice CAO moyen est de 8.21 ± 7.15 pour les patientes qui ont consulté le médecin dentiste dans les 12 mois précédents et il est plus élevé chez celles qui n'ont pas consulté depuis plus d'un an (13.38 ± 8.11).

Cette différence est statistiquement significative. P =0,005.

Tableau 41 : Répartition des patientes selon l'indice CAO et la connaissance d'ONM.

Score CAO	Connaissance ONM		Total	Valeur p
	Oui N= 38	Non N= 92		
			130	0.3561
CAO moyen	13.13 ± 7.28	12.42 ± 8.53	12.63 ± 8.16	
Médiane	13	9	10	

L'indice CAO moyen est de 13.13 ± 7.28 pour les patientes qui connaissent l'ONM et il est de 12.42 ± 8.53 pour les patientes qui ne connaissent pas l'ONM, cette différence statistique n'est pas significative.

Tableau 42 : Répartition des patientes selon l'indice CAO et la consultation dentaire avant le traitement anti cancéreux.

Consultation dentaire avant le traitement anti- cancéreux	Oui N=39	Non N=91	Total n=130	Valeur p
	CAO moyen	13.71 ± 8.85		
Médiane	11	10	10	

P est supérieur à 0,05 et la différence statistique n'est pas significative.

Tableau 43 : Répartition des patientes selon l'indice CAO et le niveau d'instruction.

Niveau d'instruction	N	Moyenne	Ecart type	Médiane	Valeur P
Illettrée	13	18,0769	8,8361	16.0	0.0025
Primaire	20	12,5000	6,6054	10.0	
Moyen	36	14,1944	8,3626	12.0	
Secondaire	32	12,4687	8,0602	10.0	
Universitaire	29	8,5172	7,1095	6.0	

L'indice CAO chez les patientes présentant un niveau d'instruction élevé est diminué et la différence statistique est significative. $P=0,002$.

Tableau 44 : Répartition des patientes selon l'indice CAO et le niveau socio-économique.

Niveau socio-économique	N	Moyenne	Ecart type	Médiane	Valeur P
Bas	13	14,6970	7,9273	14.0	0.0130
Moyen	95	14,1944	8,3626	12.0	
Elevé	22	10,5902	7,8175	08.0	

L'indice CAO est augmenté chez les patientes qui présentent un niveau socio-économique bas et moyen.

La différence statistique est significative **$P=0,01$**

3.4.2.5.6. Mobilité dentaire :

Tableau 45 : Prévalence de la mobilité dentaire chez les patientes dentées.

Mobilité dentaire	Effectif	Pourcentage
Non	91	78.2%
Oui	28	21.8%
Nombre de dents mobiles		
1 dent	2	1,6 %
2 dents	2	1,6%
3 dents	4	3 ,36 %
4 et plus	20	16 ,8%
Total	119	100.0%

Moins d'un quart de la population étudiée présente des dents mobiles (21,8%)

16% de la population d'étude présente plus de 4 dents mobiles.

3.4.2.6 Bilan prothétique :

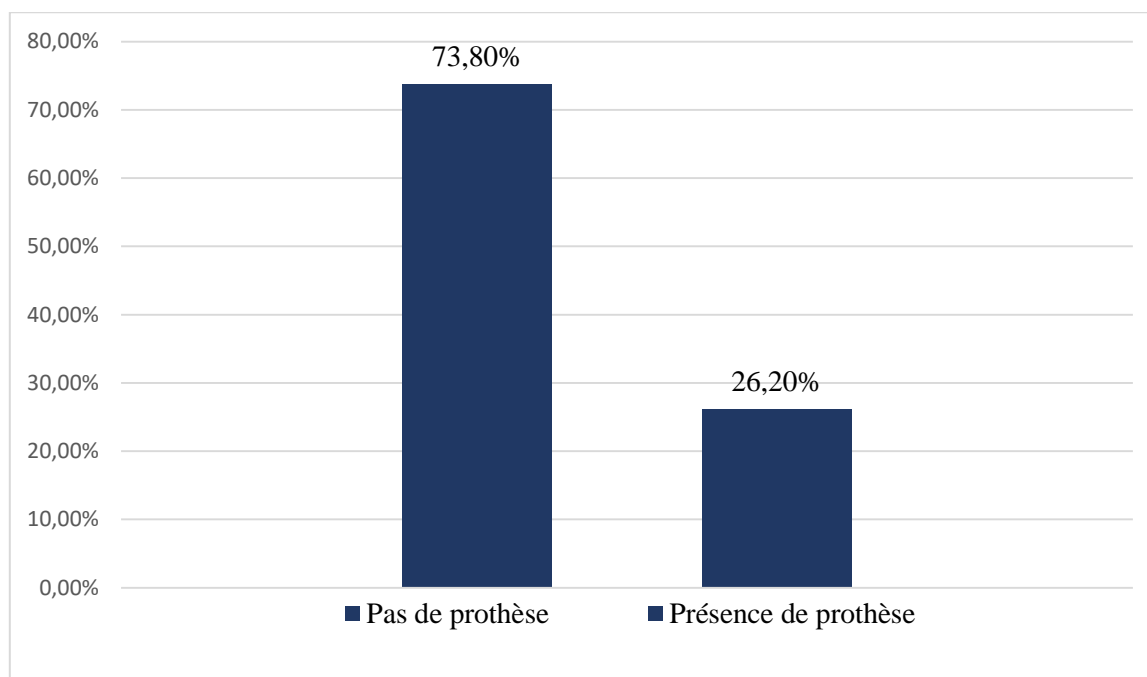


Figure 84: Le statut prothétique.

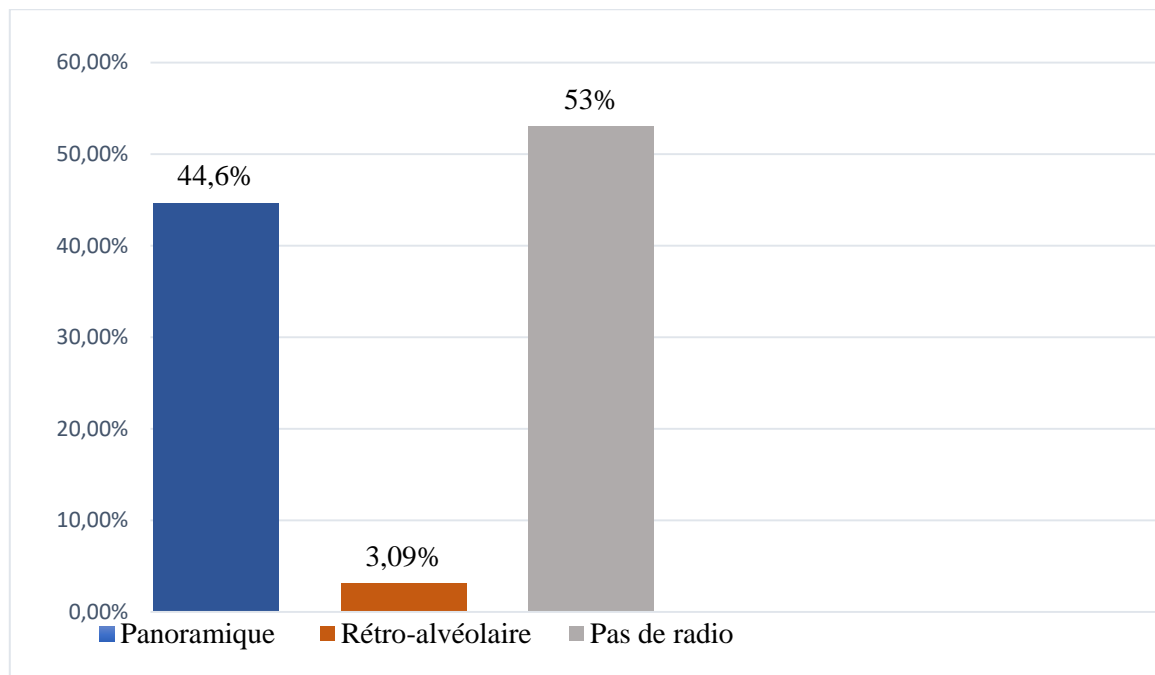
L'inventaire prothétique nous a permis de déterminer le statut prothétique de notre population d'étude.

La prévalence de la prothèse dentaire est de 26 %.

Tableau 46: Etat de la prothèse dentaire chez la population étudiée.

Etat de la prothèse	Effectif	Pourcentage
Propre	24	70,5 %
Non propre	10	29,4%
Adaptée	19	56%
Non adaptée	15	44%
Total	34	100%

29 % des prothèses sont mal entretenues et 44% des prothèses sont mal adaptées.

3.4.2.7 Bilan radiologique :**Figure 85:** Bilan radiologique

Moins de la moitié des femmes consultées ont réalisé l'examen radiologique (44%) dont la majorité sont des panoramiques dentaires.

3.4.3 Besoins réels en soins :

Tableau 47 : Prévalence des besoins en soins chez la population étudiée.

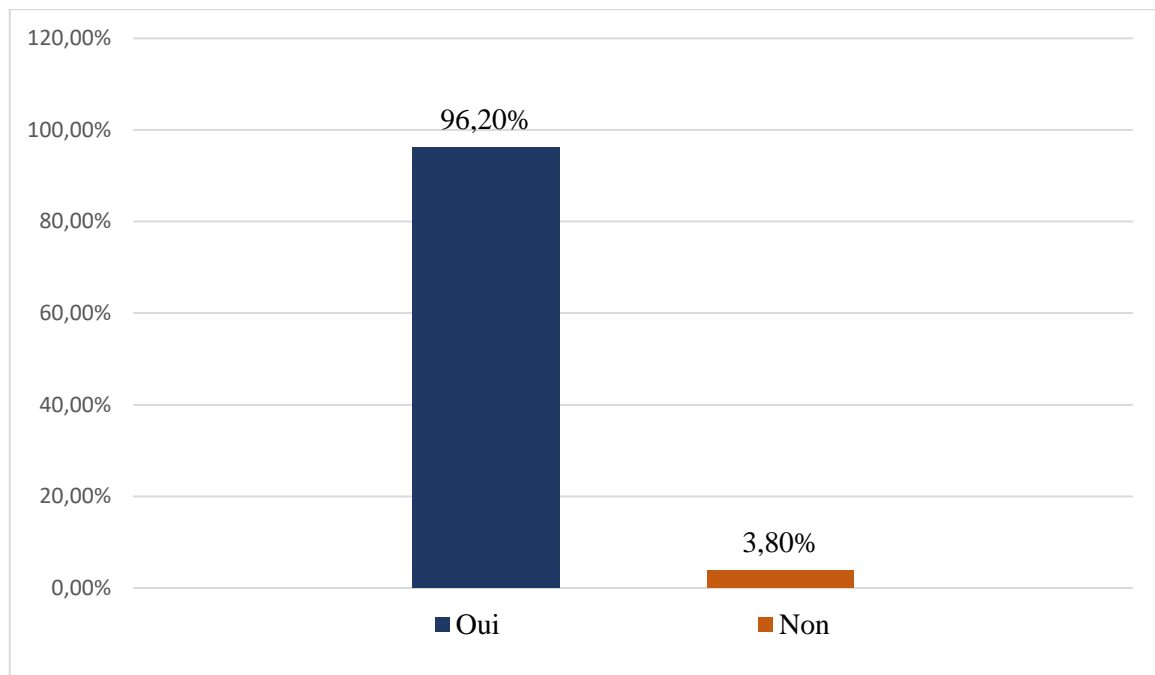


Figure 86: Prévalence des besoins en soins bucco-dentaires chez la population étudiée.

96 % des patientes nécessitent une intervention au niveau de la cavité buccale avant de commencer le traitement par BPS.

Tableau 48: Prévalence des besoins en soins selon l'âge.

Tranches d'âge	Besoins en soins			P Sup à 0,05
	Total	Effectif	Pourcentage	
35-44 ans	30	28	93,3%	
45-54 ans	44	43	97,7%	
55-65 ans	56	54	96,4%	

Les besoins en soins sont importants dans toutes les tranches d'âge.

Tableau 49 : Prévalence des besoins en soins selon la date du diagnostic du cancer du sein.

Année du diagnostic	Besoins en soins			P Sup à 0,05
	Total	Effectif	Pourcentage	
2002-2008	2	2	100 %	
2009-2015	12	12	100 %	
2016-2022	116	111	95,6%	

Les besoins en soins-bucco dentaires sont importants quel que soit l'année du diagnostic du cancer du sein.

Tableau 50 : Prévalence des besoins en soins selon le traitement anti cancéreux antérieur.

Traitement anti cancéreux	Besoins en soins			P
	Effectif	Total	Pourcentage	
Traitement antérieur	114	119	95%	Sup à 0,05
Pas de traitement antérieur	11	11	100 %	
Total	125	130	100%	

Chi2= 0,578 . P= 0,4472.

La différence statistique est non significative.

Tableau 51 : Prévalence des besoins en soins selon l'état de connaissances des ONM

Connaissance de l'ONM	Etat de connaissances			P
	Effectif	Total	Pourcentage	
Oui	37	38	97,3%	Sup à 0,05
Non	88	92	95,6 %	
Total	125	130	100.0%	

Chi2= 0.214 p= 0.64

La différence statistique est non significative.

Prévalence des besoins en soins selon la dernière consultation dentaire.**Tableau 52** : Prévalence des besoins en soins selon la date de la dernière consultation dentaire.

La dernière consultation dentaire	Besoins en soins			P
	Total	Effectif	Pourcentage	
Moins d'un an	19	18	94,7%	Sup à 0,05
Plus d'un an	111	107	96,3	
Total	130	125	100.0%	

Les besoins en soins sont importants quel que soit la dernière date de la consultation dentaire.

P= 0.7282

La différence est non significative

3.4.3.1 Besoins en soins conservateurs :

Tableau 53 : Prévalence des besoins en soins conservateurs et nombre de dents à soigner.

Dents à soigner	Effectif	Pourcentage
Aucun besoin en soins	68	57.15 %
Besoins en soins	51	42.85 %
1 à 4 dents	49	41.17 %
5 dents et plus	02	1.68 %
Moyenne (écart type)	2.29 ± 1.17	
Extrêmes	1-6	

42% des sujets nécessitent des soins conservateurs.

3.4.3.2 Besoins en soins parodontaux :

Tableau 54: Prévalence des besoins en soins parodontaux.

Besoin en soins parodontaux	Effectif	Pourcentage
Besoin en soins	80	67.2%
Aucun besoin	39	32.8%
Total	119	100%

65% des sujets ont besoin d'un traitement parodontal.

3.4.3.3 Besoins en soins chirurgicaux.

Tableau 55 : Prévalence des besoins en extractions dentaire chez les patientes dentées.

Nombre des dents à extraire	Effectif	Pourcentage
Aucun besoin	51	42.9 %
Besoins en extractions dentaires	68	57.9 %
1 à 4 dents	52	43.69 %
5 à 8 dents	13	10.9 %
9 dents et plus	03	02.5 %
Moyenne	3.42	
Ecart type	3.86	
Extrêmes	1-24	

58% des patientes ont besoin d'extractions dentaires.

En moyenne presque 3 dents sont à extraire par sujet.

3.4.3.4 Besoins en soins prothétiques :

Tableau 56 : Répartition des patientes selon les besoins prothétiques.

Besoins prothétiques	Effectif	Pourcentage %
Aucun besoin prothétique	60	46,2%
Besoins prothétiques	70	53.8%
Total	130	100%

70 sujets soit 46% ont des besoins en prothèse.

3.4.4 Prise en charge bucco-dentaire :

3.4.4.1 Modalité de prise en charge :

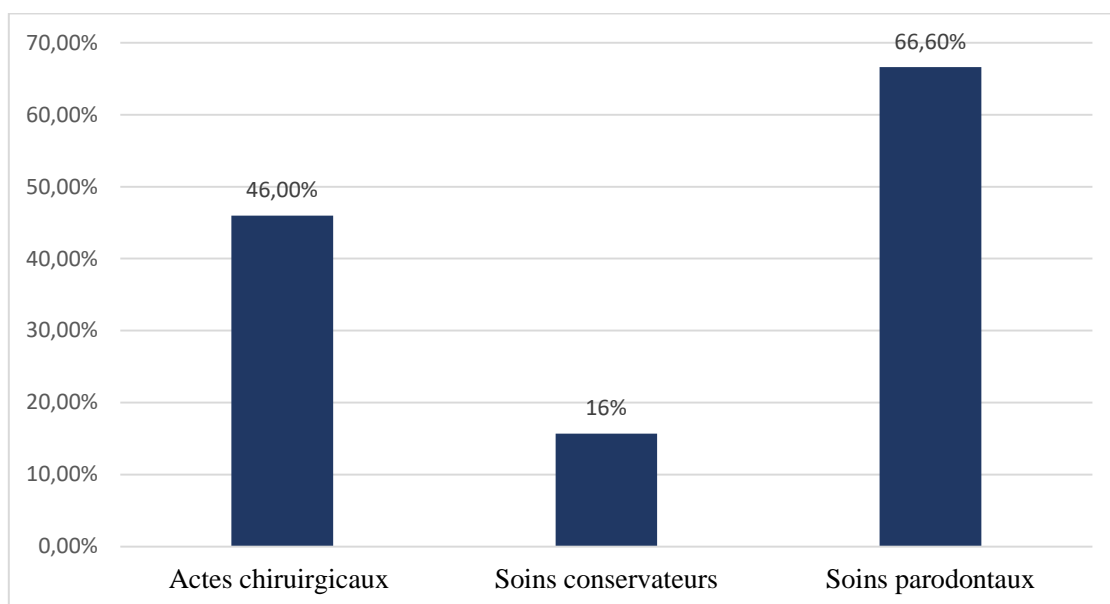


Figure 87: Modalité de prise en charge bucco-dentaire

66% de notre population d'étude ont bénéficié d'un traitement parodontal, 46 % ont bénéficié d'un traitement chirurgical et 16 % ont bénéficié d'un soin conservateur.

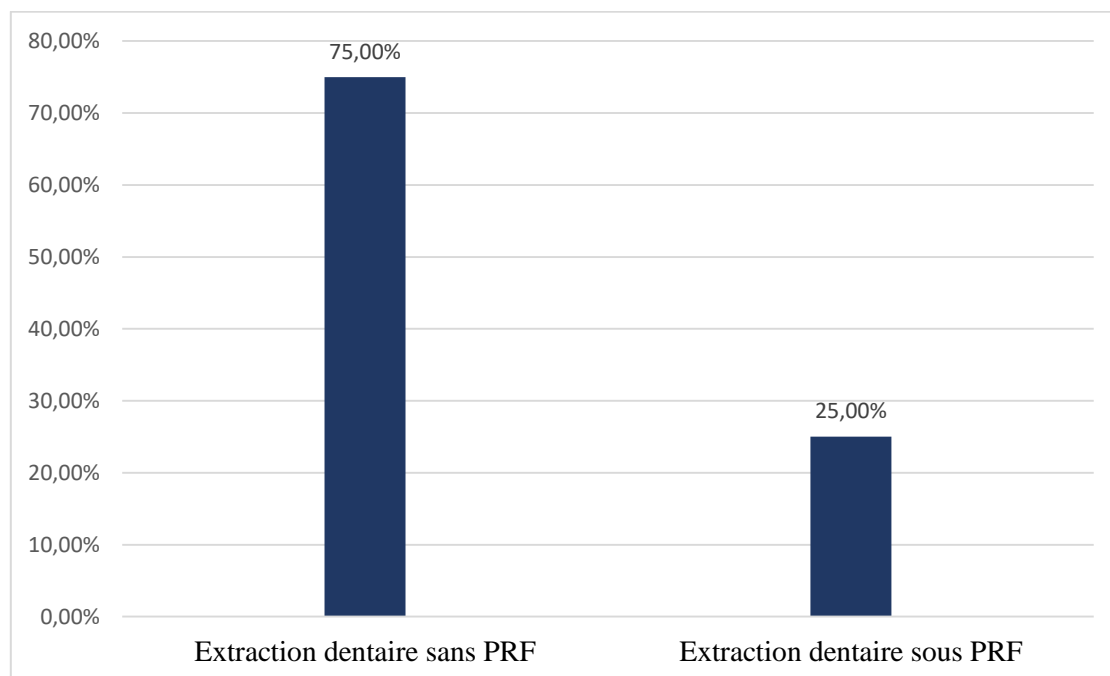


Figure 88: Extraction dentaire

25% des extractions dentaires ont été réalisées sous PRF avec une bonne cicatrisation muqueuse.

3.4.4.2 Suivis et contrôle des patientes :

Tableau 57 : Répartition des patientes selon la durée du suivi.

Suivi	Effectif	Pourcentage
6 Mois	50	38,4%
12 Mois	40	30,7 %
18 Mois	25	19,2%
24 Mois	15	11,5%
Total	130	100 %
Moyenne (ET)	13.65 ± 6.07	
Min-Max	6-24 mois	
IC à 95 %	11.70 à 15.593	

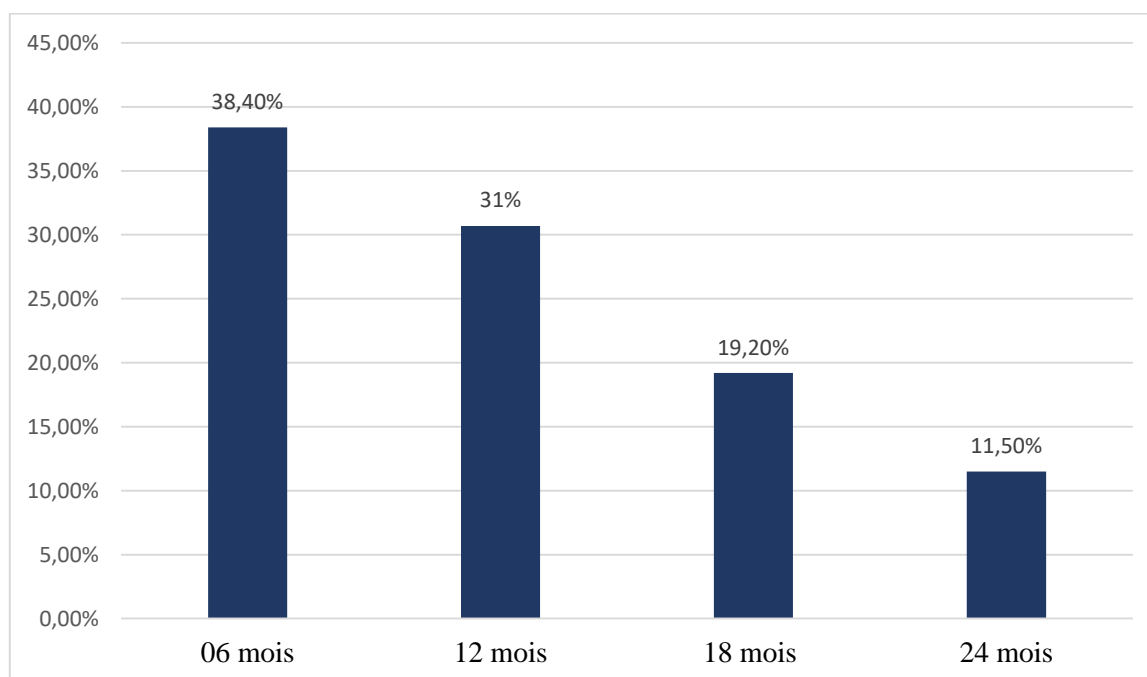


Figure 89: Répartition des patientes selon la durée du suivi.

Le contrôle des malades a été effectué entre 6 et 24 mois.

3.4.4.3 Incidence de l'ostéonécrose maxillaires chez les patientes après préparation bucco-dentaire :

Tableau 58 : Incidence de l'ONM après préparation bucco-dentaire initiale.

Incidence de l'ONM	Effectif	Pourcentage
Oui	3	2,30%
Non	127	97,7%
Total	130	100%

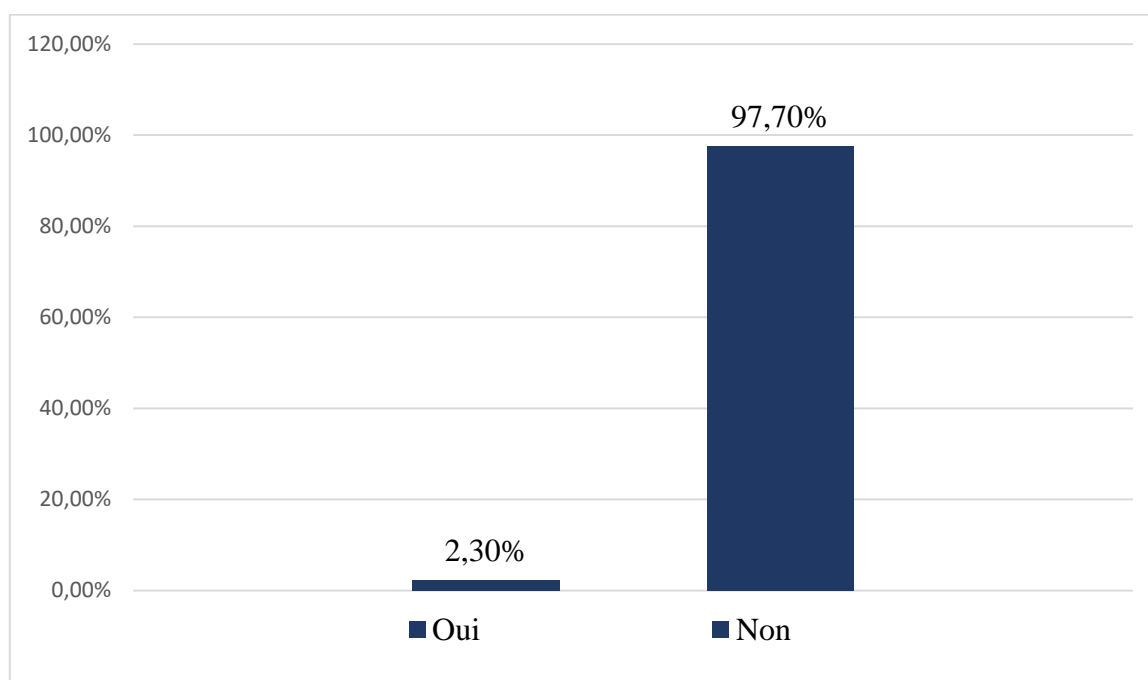


Figure 90: Répartition des patientes selon l'apparition de l'ONM.

L'incidence de l'ostéonécrose maxillaire était de 2,30%.

DISCUSSION

4. DISCUSSION :

Tout d'abord, avant de discuter les principaux résultats révélés par cette étude, il convient de rappeler les objectifs de recherches.

L'objectif de ce travail étant de dresser un état des lieux de la santé orale des femmes atteintes de cancer du sein et candidates aux traitements par aminobisphosphonates au niveau du CHU de Annaba, de prévenir l'apparition de l'ostéonécrose des maxillaires, de proposer des protocoles de prise en charge et des projets d'avenir pour améliorer la santé orale des patientes.

Pour répondre à cet objectif, nous avons choisi une étude descriptive qui s'est déroulée au sein des services de pathologie et chirurgie buccales et d'oncologie médicale durant une période de 36 mois.

Cette étude retient les patientes atteintes de cancer du sein et candidates au traitement par aminobisphosphonates. Une évaluation de l'état bucco-dentaire a été effectuée ainsi qu'une préparation initiale de la cavité buccale avec des séances de contrôles et de suivis.

4.1. Analyse générale :

4.1.1. Forces de l'étude :

Une des principales forces de ce travail est le fait que ce soit la première étude nationale qui s'intéresse à la santé bucco-dentaire des patientes atteintes du cancer du sein candidates au traitement par aminobisphosphonates.

Cette étude multicentrique nous a permis de travailler en collaboration avec les oncologues traitants, d'échanger des informations, de sensibiliser et d'informer les oncologues sur le risque de survenue de l'ONM. Nous avons ainsi discuté de l'importance de la remise en état de la cavité buccale avant d'initier le traitement par bisphosphonates.

Une préparation bucco-dentaire initiale permet de prévenir l'apparition de l'ostéonécrose des maxillaires et d'améliorer l'état de santé des patientes atteintes du cancer du sein afin d'éviter d'affaiblir, de modifier ou d'arrêter le traitement antirésorptif institué par l'oncologue.

Ceci confère à notre travail une contribution scientifique en proposant une approche de prise en charge des patientes avant de commencer le traitement par aminobisphosphonates.

Nos données peuvent être extrapolées pour recommander un protocole standard pour la prise en charge des patients cancéreux candidats aux traitements par BPS en Algérie.

Notre étude pourrait être utilisée comme donnée de référence pour d'autres études transversales et prospectives à grande échelle.

4.1.2. Limites de l'étude :

Cette étude comporte de nombreuses limites :

Il s'agit d'une étude transversale qui a inclus un nombre modéré de patientes, une étude à grande échelle avec des échantillons plus importants et un suivi plus long sont nécessaires pour étayer ces résultats.

Une partie de notre étude a été réalisée au niveau du service d'oncologie médicale. Par manque du fauteuil dentaire et du matériel dentaire nécessaire pour l'exploration des différentes lésions de la cavité buccale, nous avons limité la recherche clinique sans réaliser certaines étapes cliniques telles que : le sondage parodontal et le révélateur de plaque.

Durant la période de la crise covid en 2020, en dehors des urgences avérées et de situations particulières, l'accueil des patientes, la consultation et les soins dentaires courants ont été limités aux gestes d'urgence, d'autant plus que le service d'oncologie médicale était inaccessible.

A cette époque, nous étions en pleine étude et le recrutement des patientes était presque impossible, étant donné qu'il s'agissait de patientes immunodéprimées et qu'une contamination lors d'une consultation ou d'une extraction dentaire exposait les patientes à un risque fatal. De ce fait le nombre des patientes recrutées durant cette période était très limité.

4.1.3. Retombées pour la recherche :

Cette étude a permis de dresser un portrait détaillé de la santé bucco-dentaire des patientes atteintes du cancer du sein et candidates au traitement par aminobisphosphonates au niveau du CHU de Annaba.

A ce propos, les futures recherches peuvent poursuivre l'exploration dans ce sens pour enrichir la base de données sur l'état des lieux de la santé orale des patientes cancéreuses candidates au aminobisphosphonates . Il serait donc intéressant de refaire la même étude en augmentant le nombre des participantes afin d'accroître la validité externe de l'étude.

Nous recommandons aussi de mener une étude de cohorte prospective dans le but de déterminer l'évolution de l'état de santé orale des patients cancéreux (cancer du sein, myélome multiple, hypercalcémie maligne ..) candidats au bisphosphonates après avoir suivi des traitements préventifs et curatifs pour déterminer le nombre d'ONM apparus dans les deux groupes et de montrer le rôle de la prévention dans la diminution de l'apparition des complications liées au traitement.

4.2. A propos des résultats :

Dans le chapitre précédant, nous avons rapporté les résultats de notre étude. Ces résultats contribuent à l'atteinte des objectifs spécifiques de la thèse soit :

- 1) Déterminer les besoins en soins bucco -dentaires chez les patientes atteintes de cancer du sein et candidates au traitement par aminobisphosphonates.
- 2) Décrire le profil épidémiologique de la population étudiée.
- 3) Evaluer le niveau de sensibilisation des patientes sur les effets secondaires des bisphosphonates au niveau de la cavité buccale.
- 4) Prévenir l'apparition de l'ostéonécrose maxillaire chez les patientes atteintes de cancer du sein et candidates aux aminoBPS.

4.2.1 Analyse générale de la population étudiée :

Notre population est composée de 130 femmes atteintes de cancer du sein et candidates aux traitements par aminobisphosphonates.

Notre échantillon d'étude concorde avec des études retrouvées dans la littérature :

BA et coll 2021, au **Sénégal**, ont réalisé une enquête sur 80 patients dont 53 patientes soit 66,2%, présentaient un cancer du sein et elles sont candidates aux traitements par aminobisphosphonates. [204]

Ripamonti et coll 2008 , en **Italie**, ont mené une étude rétrospective sur un échantillon de 154 patients, dont le cancer du sein présentait 73%. Cette étude a décrit l'état bucco-dentaire des patients avant le début du traitement par aminobisphosphonates. [101]

Vandone et coll 2011, en **Italie**, ont réalisé une étude prospective portant sur 211 patients, dont 53% sont des femmes atteintes du cancer du sein, ces patientes ont subi une évaluation de l'état bucco-dentaire avant de commencer le traitement par l'acide zolédronique. [102]

Notre étude est multicentrique ,53% des patientes ont été consultées au niveau du service d'oncologie médicale CHU Annaba et 46,9% des patientes ont été consultées au niveau du service de pathologie et chirurgie buccales CHU Annaba.

Le recrutement des patientes s'est déroulé entre Juin 2019 et juillet 2022, durant l'année 2020 seulement 0,8% des patientes ont été consultées, du fait de la crise covid et l'accès très limité au service d'oncologie médicale CHU ANNABA qui a été recommandé durant cette période.

Les patientes résidentes à Annaba représentent 81 % des cas et le reste vient des autres wilayas de l'est algérien, ceci s'explique par l'installation des centres anti cancers dans la plupart des wilayas de l'est algérien.

Dans notre population 73% des patientes ont un niveau socio-économique moyen, les paramètres permettant de mesurer le niveau socio-économique d'une personne pouvant différer selon les habitudes et les conditions socio-économiques.

Les paramètres choisis pour apprécier le niveau socio-économique de nos patientes sont :

- Le revenu familial,
- Les conditions de vie rapportées par les patientes (type de logement, nombre de pièces nombre de personnes sous le même toit).

4.2.2 La pathologie primitive :

Notre population est composée de 130 patientes atteintes du cancer du sein.

Avec près de 1,7 million de nouveaux cas diagnostiqués chaque année à travers le monde, le cancer du sein constitue le cancer féminin le plus fréquent, c'est un problème majeur de santé publique.

Le rapport de l'organisation mondiale de la santé, paru en 2020, estime à près de 2,3 millions de femmes atteintes du cancer du sein et 685 000 décès par cancer du sein dans le monde.

Fin 2020, 7,8 millions de femmes en vie s'étaient vues diagnostiquer un cancer du sein au cours des cinq années passées, ce qui fait du cancer du sein, le cancer le plus courant à l'échelle du globe. [13]

En Algérie 65.000 nouveaux cas de cancer, tous types confondus, ont été recensés durant l'année 2021, dont 15.000 cas de cancer du sein, a indiqué à Alger, le président de la Société algérienne d'oncologie médicale, le professeur K. Bouzid .[205]

Selon les registres du service d'oncologie medicale d'annaba 2016-2018, 1234 cas de cancer du sein ont été admis au service d'oncologie du CLCC Annaba. [205]

Les patientes de notre population sont âgées de 35 ans et plus, dont la moyenne d'âge était de 52 ans +-9,10 avec des extrêmes de 35 et 65 ans.

Selon, les données du registre du cancer de la wilaya d'Annaba [2004-2014]. Le cancer du sein atteint un pic entre l'âge de 40-44 ans et se stabilise autour de 50 ans à des valeurs élevées.[205]

Selon l'étude de **BOULOUH** Annaba 2022, l'âge moyen de diagnostic du cancer du sein était de 47,33 ans, [206].

Selon le registre des cancers d'Alger (2017) : L'âge moyen des sujets atteints de cancer du sein était de 51.4 ± 12.5 ans avec une médiane de 50 ans. L'incidence du cancer du sein augmente notablement dès 35-39 ans et enregistre deux pics à 45-49 ans et 65-69 ans.

En Algérie l'âge moyen de survenue du cancer du sein est de 48 ans. [206]

Najjar dans son étude consacrée au cancer du sein dans le monde arabe en 2010 (Arabie saoudite, Bahrain, Qatar, Koweït, Émirats, Oman, Yémen, Iraq, Syrie, Jordanie, Liban, Egypte, Lybie, Algérie, Tunisie, Maroc et Soudan) a retrouvé que l'âge médian était de 45,4 ans.[207]

En France, **Fleurier** retrouve un âge moyen des patientes atteinte du cancer du sein de 53 ans. [208]

4.2.3 Antécédents pathologiques personnels :

Dans notre étude 30% des patientes présentent l'HTA et 17% présentent le diabète.

L'HTA est un problème clinique fréquent chez les patientes atteintes d'un cancer. Cela s'explique par sa prévalence déjà élevée dans la population générale, par l'amélioration de l'espérance de vie des patientes cancéreuse grâce aux progrès des thérapies anticancéreuse mais également par l'utilisation de traitements oncologiques qui sont parfois accompagnée d'une cardiotoxicité.

En effet, les liens existants entre diabète et le cancer du sein sont expliqués par des facteurs de risque commun (surpoids/ obésité, sédentarité), des modifications biologiques et l'impact de certains traitements antidiabétiques et antihormonaux. [208]

Une méta analyse publiée en 2012, révélait une augmentation significative du risque de cancer du sein chez les femmes diabétiques par rapport au non diabétiques, mais l'association entre le diabète et le risque de cancer du sein semblait limitée aux femmes ménopausées.[209]

4.2.4 Thérapeutique anti-cancéreuse antérieure :

Dans notre étude la plupart des patientes ont bénéficié d'un traitement anticancéreux, 90% des patientes ont été sous chimiothérapie classique et 43% sous hormonothérapie et 2.5% ont été sous corticoïdes.

Initialement, la chimiothérapie était réservée au traitement palliatif, en particulier des formes métastatiques. Aujourd'hui elle est très souvent utilisée dans des formes beaucoup moins avancées et de façon curative.

La chimiothérapie est utilisée chez 96% des patientes atteintes du cancer du sein.[210]

L'hormonothérapie constitue une étape incontournable dans la prise en charge des cancers du sein exprimant les récepteurs aux œstrogènes, en assurant une privation oestrogénique la plus complète possible.[211][212]

4.2.5 Les bisphosphonates prescrits :

4.2.5.1. Nature de la molécule :

Toutes les patientes sont candidate à l'acide zolédronique à raison de 4 mg.

L'étude de **Kohno** au Japan en 2004 a évalué l'efficacité du zolédronate à la dose de 4 mg toutes les 4 semaines versus placebo chez 228 patientes atteintes du cancer du sein. Les auteurs rapportent une réduction significative des événements osseux et une augmentation du délai d'apparition d'événement osseux sans impact sur la survie chez les patientes traitées par l'acide zolédronique.[213]

4.2.5.2 Indication des aminobisphosphonates :

Chez notre population d'étude les aminobisphosphonates sont indiqués pour prévenir les complications des métastases osseuses dans 41% des cas.

L'envahissement métastatique osseux du cancer du sein induit une ostéolyse due à une augmentation de l'activité des ostéoclastes stimulés par les cellules tumorales (cercle vicieux des métastases osseuses). Cette ostéolyse est la cause d'une morbidité importante, grave et invalidante, qui se manifeste par des fractures, des compressions nerveuses ou médullaires et des douleurs chroniques, qui impliquent le recours à des traitements palliatifs comme la radiothérapie ou la chirurgie et l'utilisation d'antalgiques majeurs. L'acide zolédronique, puissant inhibiteur de la résorption osseuse a trouvé naturellement son développement clinique initial dans ce type de situations. [214]

De nombreuses études ont évalué l'efficacité des bisphosphonates intraveineux dans la réduction de la morbidité osseuse du cancer du sein métastatique. Une méta-analyse de huit essais dans le cancer du sein avec métastases osseuses a montré une réduction de 17 % du risque d'événements osseux pour les patientes sous bisphosphonates intraveineux.[5]

Dans notre étude l'acide zolédronique est prescrit pour prévenir l'ostéoporose chez les femmes atteintes du cancer du sein dans 59% des cas.

L'acide zolédronique étant également capables de réduire la perte de densité minérale osseuse (DMO) induite par la déprivation androgénique ou oestrogénique. Certains agents hormonaux utilisés dans le traitement adjuvant du cancer du sein – tels les agonistes de la LH-RH et les inhibiteurs de l'aromatase sont susceptibles d'induire une ostéopénie.

L'acide zolédronique, du fait de son action anti ostéoclastique sur l'os sain ou envahi, a donc été évalué dans ce contexte d'hormonothérapie adjuvante par létrozole, en prévention de la perte de densité minérale osseuse induite par ce type d'hormonothérapie. [215]

4.2.5.3 Le début et la durée du traitement :

Pour notre population d'étude, la date prévue de l'administration des bisphosphonates varie entre deux semaines et deux mois de la date de notre consultation dentaire.

Le jour de notre passage 16% des patientes ont été programmées pour commencer le traitement par Zometa dans moins de deux semaines, cette durée est insuffisante pour effectuer une prise en charge bucco-dentaire dans les cas d'intervention chirurgicale invasive qui nécessitent d'attendre au moins 3 semaines après l'acte invasif pour assurer la guérison de la muqueuse et des alvéoles avant de commencer les BPS. [102]

D'autre part, les oncologues recommandent de commencer les bisphosphonates dès que les métastases osseuses sont diagnostiquées afin de retarder le premier SRE et de réduire les complications osseuses.[5]

Chez notre population d'étude, 41% des patientes vont recevoir une cure chaque mois durant au minimum 24 mois, et 58% des patientes vont recevoir 4 cures séparées par un intervalle de 6 mois.

La plupart des essais cliniques ont utilisé des bisphosphonates pour une durée de 2 ans.

Il y a un manque de consensus quant à la durée optimale du traitement.

L'ASCO recommande qu'une fois lancés, les bisphosphonates devraient être poursuivis jusqu'à ce qu'il y ait une baisse substantielle du statut de performance du patient [216].

4.2.6 Consultation régulière chez le médecin dentiste :

Dans notre étude, la majorité des patientes (70 %) n'ont pas consulté un médecin dentiste avant le traitement anti cancéreux et de ce fait la préparation bucco-dentaire n'a pas eu lieu.

De plus 85 % des patientes n'ont pas consulté un médecin dentiste depuis plus de 12 mois, par contre 93% de la population d'étude ont consulté le dentiste pour un soin ou une extraction dentaire et les visites de routine et de suivi étaient trop faibles soit 7 %.

Toutes ces données signifient que la plupart des patientes n'accordent pas d'importance aux consultations régulières chez le médecin dentiste et elles ne consultent que pour bénéficier d'un soin ou une extraction dentaire. Il se peut que ces femmes croient, à tort, qu'une visite de soins dentaires préventifs n'est pas nécessaire.

De ce fait les patientes ont besoin d'une sensibilisation sur l'importance du rôle du médecin dentiste dans les différentes phases du traitement anti cancéreux. (Avant, pendant et après).

Nos résultats sont inférieurs aux résultats obtenus des études cités ci-dessus :

Lima-Souza Ra et coll au Brésil 2018 ont mené une étude chez 65 patientes atteintes du cancer du sein et ils ont rapporté que seulement 27,7% des patients ont consulté le dentiste dans les 6 derniers mois. [217]

Lo-Fo-Wong et coll au Pays-Bas en 2013, dans une étude chez 746 patientes atteintes du cancer du sein ont estimé que 31,9% des patientes ont eu au moins un contact avec un dentiste au cours des 12 derniers mois. [218]

Van Poznak et coll en 2013 à Washington, ont révélé que 36 % des patients cancéreux sous acide zolédronique n'ont pas eu de consultation dentaire au cours des 12 derniers mois.[219]

Nous avons remarqué que le taux de visites annuelles chez le médecin dentiste pour les patientes âgées de 45 à 54 ans est augmenté (25%) par rapport aux patientes âgées de moins de 45 ans et plus de 54 ans (6,6% et 10% respectivement). $P= 0,006$, la différence statistique est très significative, par contre l'étude de **Lo-Fo-Wong et coll** a montré que les visites dentaires annuelles augmentent avec l'âge. [218]

Dans notre étude, la fréquence de la dernière visite chez le dentiste au cours des 12 derniers mois est à 0% quand le cancer du sein est diagnostiqué entre 2002-2008 et elle est à 8% pour le cancer diagnostiqué entre 2009-2015. Par contre pour le diagnostic établi entre 2015-2022 elle est un peu augmenté à 15% et la différence statistique est significative $P=0,01$.

Nos résultats ne concordent pas avec l'étude de **Lo-Fo-Wong et coll** qui ont trouvé que les patientes atteintes d'un cancer du sein consultent moins le médecin dentiste au cours des 15 premiers mois suivant le diagnostic et qu'environ une femme sur cinq atteintes du cancer du sein consulte son dentiste au moins une fois entre 3 et 6 mois après le diagnostic [218].

Ainsi **Taichman** et ses collègues ont rapporté une prévalence plus élevée de soins dentaires dans les 12 derniers mois chez les patientes américaines ayant survécues à un cancer du sein après une moyenne de dix ans (66 %).[220]

4.2.7. Degrés de sensibilisation des patientes sur le risque de survenue de l'ONM :

Dans notre étude 70% des patientes ne connaissent pas la relation entre le risque d'ONM et le traitement par BPS.

Ces résultats ont révélé qu'il y a une faible sensibilisation des patientes sur les effets secondaires des BPS sur la cavité buccale, de ce fait les patientes ignorent la présence d'un risque important de développer l'ONM, et elles ne connaissent pas les gestes bucco-dentaires contre indiqués pendant le traitement par BPS.

Les besoins en éducation sur les complications bucco-dentaires possibles liées au traitement par BPS sont nécessaires pour notre population, notamment en les informant sur l'importance de maintenir une santé bucco-dentaire optimale et sur les contre-indications des chirurgies dentoalvéolaires au cours du traitement par BPS, ainsi il est important de rappeler les différents signes clinique de l'ONM afin de pouvoir alerter l'oncologue ou le médecin dentiste traitant sur l'apparition du moindre symptôme buccale. (Voir annexe 3)

Nos résultats sont supérieurs par rapport à plusieurs études :

L'étude de **Lima-Souza Ra** et coll qui a révélé que seulement 9,2 % des patients sous BPS interrogés, connaissaient l'ONM.[217]

BA et coll qui ont rapporté qu'uniquement 12,5% des patients interrogés étaient informés du risque d'ONM liée aux BPS par le médecin prescripteur. [204]

Nos résultats concordent avec plusieurs études :

Migliorati et ses collègues en 2010 ont mené une observation portant sur 73 patients cancéreux sous BPS dont 82% ont déclaré qu'ils n'ont pas été informés des effets secondaires possibles des bisphosphonates. Les participants ont déclaré n'avoir aucune connaissance sur l'ONM et que le médecin traitant n'a pas demandé aux patientes d'informer le dentiste traitant sur l'éventuel traitement par BPS. [221]

Ferreira et coll au **Brésil** en 2018, ont révélé que 60% des patients ont déclaré qu'ils ne connaissent pas les risques de développement des MRONJ liées aux traitements par BPS. Les sujets ont également déclaré qu'ils ne connaissent pas les contre-indications de la chirurgie orale chez les patients ayant des antécédents de traitement antirésorptif ou antiangiogénique. [222]

Al Abdullateef et coll en **Arabie saoudite**, ont rapporté que sur les 68 patients étudiés, 66,12% ne connaissent pas l'ONM. De même, une étude menée par **Bauer SJ et coll** en 2012, a révélé que parmi les 56 sujets de l'étude, 76% ne connaissaient pas les MRONJ. [223]

Une autre étude menée par **Singh J et coll** en 2013 a également révélé que 86,7 % des personnes interrogées ont répondu de manière incorrecte à la question "Quels sont les effets secondaires des bisphosphonates au niveau de la cavité buccale ?" [223]

Dans notre étude aucune relation statistiquement significative n'a été trouvée entre l'âge des patientes et la connaissance de l'ONM ($P = 0,22$).

Ces résultats concordent avec l'étude de **Al Abdullateef et coll** qui a trouvé que la plupart des patients ne connaissent pas l'ostéonécrose maxillaires quel que soit l'âge. [223]

En ce qui concerne le niveau d'instruction et la connaissance de l'ONM, aucune différence statistique significative n'a été trouvée chez notre population ($P = 0,6$), par contre l'étude de **Al Abdullateef** a trouvé que les patients ayant fait des études supérieures étaient mieux informés sur l'ostéonécrose maxillaire due au BPS par rapport aux patients ayant fait des études secondaires (valeur $P = 0,001$) ainsi que l'étude de **Papanikolaou PN et coll**, qui a trouvé que 67% des patients qui connaissaient les effets secondaires des BPS sont universitaires.[223]

En général, les oncologues et les médecins dentistes traitants sont responsables de l'information des patients sur les effets secondaires des BPS sur la cavité buccale.

De nombreuses études chez les médecins dentistes ont révélé une méconnaissance des effets indésirables des BPS sur la cavité buccale et ces études ont suggéré de modifier le programme d'enseignement concernant les médicaments liés à la MRONJ (**Lopez-Jornet** et coll, 2010 **Alhussain** et coll, 2015, **El Osta** et coll, 2015, **Al-Mohaya** et coll, 2011, **Yoo** et coll 2010). [223]

De même une étude a été menée chez 100 médecins dentistes au niveau de la commune de Annaba (du 1^{ier} janvier 2021 jusqu'au 30 avril 2021) pour évaluer l'état de connaissance des médecins dentistes sur l'ostéonécrose maxillaire due aux bisphosphonates. Cette étude a révélé que 60% des médecins dentistes ne connaissent pas l'ostéonécrose des maxillaires due aux BPS. (Voir annexe 7)

4.2.8 Etat de santé bucco-dentaire :

4.2.8.1 Hygiène bucco-dentaire :

Dans notre étude, 36% des patientes présentaient une mauvaise hygiène bucco-dentaire, avec un besoin imminent d'une éducation et d'une motivation à l'hygiène bucco-dentaire, ainsi seulement 9% des patientes présentaient une bonne hygiène bucco-dentaire.

Le pourcentage des patientes qui se brossaient les dents ou les prothèses, une fois par jour, est faible soit 20% et 23% des patientes ne se brossaient pas les dents.

Ces résultats indiquent une mauvaise hygiène bucco-dentaire de nos patientes cancéreuses.

Les études concernant l'hygiène bucco-dentaire chez les patients cancéreux candidats aux BPS, s'intéressent principalement à la fréquence du brossage des dents.

Le résultat de l'étude de **BA et coll** a révélé que 38% des patients interrogés ne se brossaient pas les dents. [204]

Caldas et coll au Brazil ont révélé qu'environ 25 % des patients candidats aux traitements par BPS ont une hygiène bucco-dentaire régulière.[224]

Pour notre étude, le manque d'intérêt pour le brossage quotidien des dents et des prothèses, explique la prévalence de la plaque et du tartre chez la majorité des patientes.

Un mauvais niveau d'hygiène buccale est souvent considéré comme un facteur de risque favorisant le développement de l'ONM (**Woo** et coll., 2006 ; **Hess** et coll., 2008 ; **Silverman** et coll., 2009), ainsi il a été montré qu'un bon niveau d'hygiène buccale réduit de manière significative l'incidence des ONMBPS dans une population traitée par zolédronate IV en oncologie (hématologie) (**Ripamonti** et coll., 2009) [225].

Un enseignement aux pratiques d'hygiène bucco-dentaire est nécessaire pour les patientes de notre étude, qui consistent en un brossage biquotidien des dents avec du dentifrice et l'utilisation des adjuvants d'hygiène bucco-dentaire, tels que le fil interdentaire et le bain de bouche pour éliminer la plaque bactérienne et prévenir l'apparition des pathologies bucco-dentaires.

4.2.8.2 La sécheresse buccale :

La xérostomie est définie par certains auteurs comme une sensation subjective de bouche sèche, généralement associée à une diminution du flux salivaire, qui peut survenir pendant et après la chimiothérapie .[226]

Notre étude a permis de déterminer la prévalence de la xérostomie dans un échantillon de patientes atteinte de cancer du sein.

La prévalence globale de la xérostomie dans notre étude était de 40 %.

Cette xérostomie est retrouvée chez 96% des patientes qui ont bénéficié d'une chimiothérapie antérieure.

Certaines études ont trouvé une prévalence proche de notre résultat, d'autres ont enregistré une prévalence plus importante.

Pinto et coll en **2017** en **Inde**, dans une étude qui a inclus 52 femmes atteintes de cancer du sein, ayant les antécédents de chimiothérapie anticancéreuse, ont trouvé que 44,2% des participantes se sont plaintes de la xérostomie. [226]

Ali Khan et ses coll en **Arabie Saoudite** ont mené une étude entre janvier 2021 et juillet 2022 sur un échantillon de 200 femmes atteintes de cancer du sein, ils ont trouvé que 58% des patientes présentaient une xérostomie.[227]

Jardim et coll au **Brésil 2017**, dans une étude transversale impliquant 150 femmes atteintes de cancer du sein, ont trouvé une prévalence de 56,7% de xérostomie.[228]

Ceci corrobore d'autres travaux déjà réalisés pour renforcer l'idée que les agents chimiothérapeutiques ont une action importante sur les cellules de l'épithélium de la muqueuse buccale, contribuant ainsi à l'apparition de la xérostomie et d'autres manifestations buccales.[226]

En outre, il a été établi que la diminution du flux salivaire des patients cancéreux augmente leur risque d'infections buccales et les rend plus vulnérables aux caries dentaires.

Ces problèmes peuvent également affecter leur capacité à parler, à mâcher et à avaler, ce qui diminue leur qualité de vie. [229]

4.2.8.3 Le bilan dentaire :

4.2.8.3.1. Dents absentes :

La perte des dents est considérée comme un indicateur important de la santé bucco-dentaire d'une population.

Cette affection chronique est le résultat des maladies bucco-dentaires vécues tout au long de la vie, telles que les caries dentaires et les maladies parodontales ainsi que l'effet des traitements anti-cancéreux subis déjà par nos patientes.

Dans notre étude, nous avons noté que 8% de la population d'étude présente un édentement total, ainsi que la moyenne des dents absentes était de 8,8 \pm 9,8 ; une patiente sur 3 présente un édentement sévère (10 dents et plus) ; le fait d'avoir moins de 10 dents affecte de manière significative l'alimentation, entraînant soit la malnutrition, soit l'obésité. (Sheiham et coll 2001), ce qui va se répercuter sur l'état général des patientes qui est déjà altéré par le cancer du sein et la thérapeutique anti-cancéreuse.

Ce résultat est supérieur par rapport à l'étude pilote réalisée par Willershausen 2014 en Allemagne, sur un échantillon de 80 patientes atteintes du cancer du sein ayant les antécédents de traitement anti cancéreux (chimiothérapie et radiothérapie), qui a révélé que le nombre médian des dents absentes est de 3 dents [230], par contre notre résultat est inférieur par rapport à l'étude transversale de Jardim qui a trouvé que 42,7% des femmes atteintes de cancer de sein avaient plus de 13 dents absentes. [228]

Chez notre population d'étude, la prévalence des dents absentes est à 90 %. Ce résultat est similaire à l'étude de Amodio et al, qui a montré un nombre important des dents absentes dans une cohorte de 48 patientes atteintes d'un cancer du sein par rapport à 48 patientes témoins en bonne santé et appariés selon l'âge. [230]

Par contre notre prévalence des dents absentes est supérieure par rapport au résultat de plusieurs études, comme :

L'étude de Khan et coll qui a trouvé que 32,5% des patientes atteintes du cancer du sein présentent des dents absentes.[227]

L'étude de BA et coll a trouvé que 59,4% des patients cancéreux présentent des dents absentes. [204]

Chez notre population d'étude, aucune relation significative n'a été trouvée entre la prévalence des dents absentes et l'âge, ou bien entre la prévalence des dents absentes et le niveau d'instruction des patientes.

Par contre l'étude de Willershausen a trouvé que le nombre des dents absentes chez les femmes atteintes de cancer du sein ayant un niveau d'instruction faible est 1,98 fois plus élevé

que le nombre trouvé chez les femmes ayant un niveau d'instruction plus élevé, ainsi que le nombre des dents absentes qui augmente de 2,8 % chaque année avec l'âge.[230]

Dans notre étude, aucune association entre le temps écoulé depuis la date du diagnostic du cancer du sein et le nombre de dents absentes n'a été observée, notre résultat est identique à celui de l'étude **Willershausen**. [230]

Les patientes atteintes de cancer du sein présentaient un plus grand nombre de dents absentes. Selon **Taichman et coll**, le statut œstrogénique d'une femme module la santé des tissus mous de la cavité buccale, ainsi que la densité de l'os alvéolaire et la perte de dents.

Par conséquent, lorsque les femmes présentent des conditions caractérisées par une diminution de l'activité hormonale, comme la ménopause, ou reçoivent une chimiothérapie ou une immunothérapie, les risques de développer une gingivite et de perdre des dents sont considérablement accrus [231].

La chimiothérapie provoque en outre un déplacement bactérien et un déséquilibre de la flore buccale vers un profil bactérien plus complexe et plus nocif. Ces pathogènes plus virulents pourraient encore exacerber les processus bactériens en cours. [230]

Selon **Van Poznak**, les patients dont le nombre total des dents au début du traitement par BPS était supérieur à la médiane, présentaient un risque d'ONM à 3 ans de 2,4 %, contre 4,4% pour ceux dont le nombre total de dents était inférieur à la médiane.[219]

4.2.8.3.2 Prévalence des dents cariées :

La carie dentaire est un problème majeur de santé publique chez les patients cancéreux, surtout si la préparation bucco-dentaire n'a pas eu lieu avant le début du traitement anti-cancéreux.

Dans notre étude, nous avons constaté que la prévalence des caries dentaires est de 75,6 % et que la moyenne des dents cariées par sujet est de 2,92+₋2,23 et que 63 % des patientes présentaient entre 1 à 4 dents cariées. Cette prévalence est plus élevée par rapport à la prévalence observées dans plusieurs études précédentes menées par :

Khan en Arabie Saoudite, qui a trouvé une prévalence de dents cariées à 61% chez les patientes atteintes du cancer du sein, ainsi que 39% des patientes avaient plus d'une dent cariée.[227]

Ripamanti 2008 en Italie, a trouvé que l'incidence des caries dentaires chez les patients cancéreux candidats aux traitements par BPS était de 11%.[232]

Vandoun 2011, dans une étude transversale chez les patients cancéreux candidats au traitement par BPS, a trouvé que la prévalence de la carie était de 22%. [102]

Par contre notre prévalence est inférieure à celle retrouvée par **BA** au Sénégal (86%) chez les patients cancéreux candidats aux BPS. [204]

Ce résultat indique que la carie dentaire est une maladie fréquente chez les patientes atteintes du cancer du sein. En plus, les complications des caries dentaires peuvent accroître le besoin de chirurgie dentaire et le recours à la réalisation de prothèses dentaires, qui sont tous deux des facteurs de risque pour les MRONJ. [233]

4.2.8.3.3 Prévalence des dents obturées :

Dans notre étude, la prévalence des dents obturées était 45,4% et 25% de notre population présentaient deux (2) dents obturées.

Notre prévalence est proche de celle trouvée par **Khan** en Arabie Saoudite (49%) [227], par contre notre résultat est supérieur à celui de **Ba** au Sénégal qui a trouvé que l'incidence des dents obturées est à 8% [204]

Chez notre population d'étude, les patientes qui ont un niveau socio-économique faible n'ont pas effectué beaucoup de soins dentaires, ce résultat est similaire à l'étude de **Khan** qui a trouvé que les patients à faible revenu ont du mal à s'offrir des soins dentaires. [227]

Par conséquent, les professionnels de la santé devraient insister auprès des patientes cancéreuses dont le niveau socio-économique est faible, sur les avantages des soins bucco-dentaires de base et leur recommander ou les orienter vers des consultations dentaires spécialisées gratuites.

4.2.8.3.4 Indice CAO :

Dans notre étude, l'indice CAO est de 12,63, il est dominé par l'indice A (les dents absentes) 8,80 (70% de tout le CAO), suivi par l'indice C (dents cariées) 2,92 et en dernier l'indice O (dents obturées) 0,81.

Nos résultats sont inférieurs aux résultats de l'étude **BA**, qui a révélé un indice CAO de 21 [204] ainsi que l'étude de **Willershausen** qui a trouvé un indice CAO moyen de 19. [230]

Chez notre population, l'indice CAO semble augmenter avec l'âge, il est de 7,76 entre 35 et 45 ans, et de 13 chez les patientes âgées entre 45 et 55 ans, et de 15,36 entre 55 et 65 ans et la différence est statistiquement significative $P= 0,001$. Ce résultat concorde avec l'étude de **Willershausen** qui a trouvé que l'indice CAO augmente avec l'âge. [230] Ce résultat est compréhensible puisqu'il est corrélé avec l'indice (A) qui augmente avec l'âge.

L'indice CAO moyen chez notre population est augmenté chez les patientes qui présentent des métastases osseuses (13) par rapport aux patientes qui ne présentent pas de métastases (9).

Dans notre étude, l'indice CAO moyen est de 8.21 ± 7.15 pour les patientes qui ont consulté le médecin dentiste dans les 12 mois précédents, et il est plus élevé chez celles qui n'ont pas consulté depuis plus d'un an 13.38 ± 8.11 . Cette différence est statistiquement significative $P=0,005$. D'où vient la nécessité des visites régulières chez le médecin dentiste pour le maintien d'une bonne santé bucco-dentaire.

L'indice CAO semble augmenter chez les patientes qui présentent un niveau d'instruction faible, il était de 18 chez les patientes illettrées et de 8 chez les patientes universitaires et la différence statistique est significative $P = 0.0025$.

Le même résultat est trouvé dans l'étude de **Willershausen** qui a révélé que l'indice CAO est plus élevé chez les patientes qui présentent un niveau d'instruction faible.[230]

Les patientes de notre étude qui ont un niveau socio-économique faible présentent un indice CAO moyen de 14, par contre il est de 8 chez les patientes qui ont un niveau socio-économique élevé et la différence statistique est significative $P=0,01$.

Les patientes de notre étude sont candidates à une thérapie par BPS, et selon les études de **Krimmel [224]**, **Caldas 2021[224]** et **Van Poznak 2020 [219]**, il y a une forte corrélation entre l'indice CAO élevé et la survenue de l'ONM, de ce fait le traitement des caries et l'élimination des foyers infectieux bucco- dentaire est indispensable afin de prévenir la survenue de l'ONM.

4.2.8.4. La maladie parodontale :

Dans notre étude, les patientes dentées sont au nombre de 119 soit 91% de la population globale. La majorité de ces patientes présentent au moins une forme de maladie parodontale, 42% ont une gingivite, et 25% une parodontite. Ce résultat témoigne d'une mauvaise santé parodontale de ces patientes.

Ces résultats sont cohérents avec l'étude d'**Amodio** qui a montré des niveaux élevés de parodontites et de dents absentes dans une cohorte de 48 patientes atteintes d'un cancer du sein par rapport à 48 cas témoins en bonne santé. [234]

Ainsi, l'étude de **Willershausen** a montré que les patientes atteintes de cancer du sein avaient des valeurs de plaque dentaire plus élevées, des saignements gingivaux plus importants et une probabilité accrue de développer une gingivite.[230].

Nos résultats sont supérieurs par rapport à plusieurs études :

L'étude de **Taichman** a révélé que 17% des patientes atteintes de cancer du sein ont des parodontites.[231]

L'étude de **Ripamanti 2008** a trouvé que 8,44% des patients cancéreux candidats à un traitement par BPS ont une gingivite et que 7,79% présentent une parodontite sévère.[101].

En onco-hématologie, pour les patients traités par aminoBPS par voie intraveineuse, la présence de foyers parodontaux constitue un facteur de risque local augmentant l'incidence des ONMBPS (**Hoff et coll., 2008**) [224]. Ainsi, Il est également connu que l'infection parodontale peut augmenter le risque de développer une MRONJ de 4,5 fois.[224]

Depuis l'apparition de la première ostéonécrose maxillaire due au BPS en 2003, plusieurs auteurs ont identifié la maladie parodontale comme un facteur de risque favorisant le développement de l'ONM chez les patients traités par BPS citons :

Kos qui a trouvé dans son étude transversale, une association significative entre la MRONJ et les maladies parodontales. [224]

Reginald et coll au Canada 2015 qui ont rapporté que la parodontite est présente dans 71% à 84% des cas d'ONJ, suggérant qu'elle pourrait être un facteur de risque. [221]

Tsao et ses collègues qui ont mené une étude transversale comparant des patients cancéreux ayant des antécédents d'ONJ, après un traitement par bisphosphonates IV avec des témoins, cette recherche a montré une association de la parodontite avec l'ONM. [221]

Le comité consultatif de l'ADA recommande que les patients recevant un traitement antirésorptif et qui présentent une maladie parodontale chronique active, devraient recevoir des formes appropriées de thérapeutiques non chirurgicales, associées à une réévaluation de 4 à 6 semaines pour prévenir l'apparition de l'ONM.

D'une façon générale le mauvais état de santé bucco-dentaire peut être un facteur initiateur de la MRONJ. En effet, l'os nécrotique a pu être noté sur des zones d'infection dentaire où parodontale même en l'absence d'antécédents d'extraction dentaire. [224]

Le lien entre la maladie parodontale et le développement de la MRONJ a été largement démontré, et la propagation des bactéries par les poches parodontales est l'un des principaux mécanismes de transmission de l'infection dans l'os alvéolaire.

La présence de *Porphyromonas gingivalis* dans les poches parodontales, et les produits IgG favorisent probablement le développement de la MRONJ.

L'action concomitante de *P. gingivalis* et des produits IgG semble augmenter le remodelage osseux et produire simultanément des effets pro-inflammatoires, réduisant ainsi le processus de guérison du tissu parodontal et elle favorise ainsi le développement de la MRONJ.

Par conséquent, une parodontite sévère sera déterminante pour le mauvais pronostic des dents, pour lesquelles la seule solution est l'extraction dentaire. Cette dernière est déjà considérée comme un facteur déclenchant du développement de la MRONJ. [235]

Puisque la maladie parodontale est une maladie immuno-inflammatoire initiée par des micro-organismes, l'importance d'une hygiène bucco-dentaire optimale chez les patients à risque de de MRONJ doit être une priorité (**Mirza** et coll, et **Hamadeh** et coll, 2015). [223]

4.2.8.5. La prothèse amovible :

Dans notre population, 26% des patientes portent une prothèse dentaire amovible et plus que la moitié de ces prothèses ne sont pas adaptées.

Ce résultat est comparativement faible par rapport à l'observation de **BA** qui a trouvé que 32,5% des patients, présentaient des prothèses amovibles dont 30 % étaient bien adaptées. [204]

Nos résultats sont supérieurs par rapport à l'échantillon de **Bramati** qui a trouvé que 7,75 % de la population d'étude portaient une prothèse amovible [236]

Les patients porteurs de prothèses amovibles sont plus susceptibles de développer une ostéonécrose par rapport aux patients porteurs de prothèses partielles fixes et aux patients sans substitution de dents potentiellement gênantes. [237]

Selon **Van Poznak** et **Vahitsevanos**, les patients porteurs de prothèses amovibles sont deux fois plus susceptibles de présenter une ONJ que les patients sans prothèse amovible. [68] [219]

Le port des prothèses inadaptées est souvent associé à un risque accru d'ONM induite par BPS. En effet, outre le traumatisme prothétique pouvant être à l'origine d'une exposition osseuse, les BPS ont un effet délétère sur le renouvellement des cellules épithéliales et conjonctives de la muqueuse buccale ce qui pourrait favoriser les ulcérations traumatiques et les expositions osseuses [238]

4.2.8.6. Le bilan radiologique :

L'évaluation odonto-stomatologique que nous avons réalisé chez les patientes de notre population d'étude a permis d'identifier les patients présentant des pathologies bucco-dentaires et ou parodontales.

Le bilan radiologique a été effectué chez 47 % des patientes, il nous a permis le dépistage des dents présentant une pathologie endodontique chronique non révélée auparavant, l'évaluation des troisièmes molaires et l'évaluation de la gravité générale de la perte osseuse parodontale dans l'ensemble de la dentition.

Notre résultat corrobore avec l'étude de **Van Poznak** dont l'examen radiologique a été réalisé chez 55% des patients avant le début du traitement par BPS. [219]

4.2.8.7 Evaluation des besoins en soins bucco-dentaires :

Notre étude a mis en évidence des besoins importants en soins bucco-dentaires préventifs chez les patientes atteintes de cancer du sein et candidates au traitement par aminobisphosphonates.

L'évaluation bucco-dentaire réalisée chez les patientes de notre étude a révélé que 96 % des patientes avaient besoin d'une intervention au niveau de la cavité buccale avant de commencer le traitement par BPS y compris la motivation à l'hygiène buccale. Cela pourrait s'expliquer par le fait que seulement 30% des patientes avaient bénéficié d'une consultation odontologique et d'un assainissement oral avant de commencer le traitement anti cancéreux.

Ce pourcentage élevé est supérieur à celui de l'étude réalisé par **Ripamonti en Italie**, qui a trouvé que 64,2% des patients cancéreux n'ont pas eu besoin d'intervention bucco-dentaire et ont commencé immédiatement le traitement par BPS [101] ; ainsi que le résultat de l'étude de **Vandone et coll en Italie** qui a révélé que 51,9 % des patients cancéreux avaient besoin de soins dentaires préventifs avant de commencer le traitement par Bps. [102]

Les besoins en soins bucco-dentaires chez notre population d'étude sont importants quel que soit l'âge ou l'état de connaissances des ostéonécroses maxillaires, la différence statistique n'est pas significative. Ainsi les besoins en soins bucco-dentaires sont importants quel que soit l'année du diagnostic de cancer du sein. (Sans ou avec traitement anticancéreux antérieur)

Selon la date de la dernière consultation dentaire, les patientes qui n'ont pas consulté le médecin dentiste depuis plus d'une année avaient des besoins en soins bucco-dentaires plus importants par rapport aux patientes qui ont consulté dans les 12 mois précédents, d'où le rôle des visites dentaires régulières pour l'amélioration de l'état de santé bucco-dentaire surtout pour les patientes cancéreuses.

4.2.8.7.1 Besoins en soins parodontaux :

Notre étude a permis de mettre en évidence un important besoin en soins parodontaux chez les femmes atteintes de cancer du sein. Sur un total de 119 patientes dentées, 65% avaient besoin d'un traitement parodontal et plus de 90 patientes nécessitaient une motivation et une éducation à l'hygiène orale.

Ces résultats mettent en évidence la non motivation et la méconnaissance totale des mesures d'hygiène bucco-dentaire, plusieurs paramètres peuvent être incriminées, surtout la quasi absence des campagnes de sensibilisation et d'information des patientes.

Nos résultats sont inférieurs par rapport aux résultats de l'étude menée par **BA** qui a trouvé que 95% des patients cancéreux avaient besoin d'un traitement parodontal avant de commencer le traitement par BPS. [204]

Par contre les besoins en soins parodontaux de nos patientes sont plus importants par rapport aux résultats des études suivantes :

Ripamonti et coll en 2008 en Italie, ont révélé que 19% des patients candidats au traitement par aminobisphosphonates nécessitaient un traitement parodontal. [232]

Van Poznak et coll à Washington ont trouvé que 24% des patients qui ont subi un examen bucco-dentaire avant de commencer le traitement par BPS nécessitaient un assainissement parodontal. [219]

Caldas et coll en Allemagne ont trouvé que 50% de la population étudiée nécessitaient un traitement parodontal.[224]

4.2.8.7.2 Besoins en soins conservateurs :

Dans notre population d'étude, 42% des patientes avaient au moins une dent cariée à soigner. Ces résultats sont supérieurs aux études suivantes :

Ripamonti et coll **2009** ont révélé que 25,6% des patients ont eu besoin d'un soin conservateur. [102]

Ripamonti et coll **2008** ont trouvé que 7% des patients ont nécessité un soin conservateur. [232]

Ba et coll ont rapporté que 9% des patients avaient besoin de traitements conservateurs.[204]

4.2.8.7.3 Besoins en extractions dentaires (simples ou chirurgicales) :

Dans notre étude, les besoins en extractions dentaires sont très importants. En effet 58% des patientes ont besoins d'extractions dentaires, en moyenne presque 3 dents sont à extraire par patiente.

43% des patientes dentées avaient besoin d'extraire entre 1 et 4 dents pour le reste des patientes soit 12 %, avaient besoin d'extraire 5 dents et plus.

Notre résultat est inférieur par rapport au résultat de l'étude de **Vandone** et coll qui ont rapporté que 70,1 % des patients ont dû effectuer une ou plusieurs extractions dentaires afin d'atteindre une santé bucco-dentaire optimale. [102]

Nos résultats sont supérieurs aux résultats des auteurs suivants :

Ripamonti et coll qui ont révélé que l'avulsion d'une ou deux dents ou de fragments de racines était nécessaire chez 8% des patients cancéreux avant le début du traitement par BPS.[101]

Ba qui a trouvé que 9% des patients cancéreux ont nécessité des avulsions dentaires. [204]

Les extractions dentaires doivent être réalisées avant de commencer le traitement par BPS car tout acte de chirurgie buccale ayant une incidence osseuse, en particulier les extractions dentaires, favorise le développement d'une d'ONMBPS.

Cette corrélation est parfaitement démontrée dans la population traitée par aminoBPS en onco-hématologie (**Badros** et coll, 2006 ; **Hoff** et coll, 2008) où le risque est en moyenne multiplié par 7. [52]

4.2.8.8 Incidence de l'ONM après la préparation bucco-dentaire :

Notre population d'étude a bénéficié d'une sensibilisation sur les complications des BPS au niveau de la cavité buccale et les risques de survenu de l'ONM. Ainsi une préparation bucco-dentaire a été effectuée avant de commencer le traitement par BPS.

En effet, 46 % des patientes ont bénéficié des soins chirurgicaux, 15,7 % ont bénéficié de soins conservateurs et on a également réalisé un assainissement parodontal chez 66 % de notre population.

Un suivi de ces patientes a ensuite été réalisé (entre 6 mois et 24 mois), il nous a permis de constater l'apparition de trois cas d'ostéonécrose (2,30 %).

L'assainissement bucco-dentaire avant le début du traitement par BPS peut réduire de 77 % des cas d'ONM. [239]

Caldas a rapporté que l'application d'une évaluation et d'un traitement dentaires avant le traitement par bisphosphonates peut réduire le risque de MRONJ de 7 à 9 fois. [224]

De nombreuses études menées dans plusieurs départements de médecine buccale et chirurgie maxillo-faciale dans le monde ont démontré que le dépistage dentaire et le traitement des maladies bucco-dentaires peuvent réduire de manière significative l'occurrence de cet événement indésirable. (Tableau 59)

Tableau 59 : Etude de l'incidence de l'ONM à travers le monde chez les patients cancéreux sous BPS après préparation bucco-dentaire.

Auteurs	Pays	Année	Type d'étude	La population étudiée et cas d'ONM	Incidence
Ripamonti et al [101]	Italie	2009	Cohorte	2 / 154	1,29%
Dimopoulos et al [240]	Grèce	2009	Cohorte	6 / 90	6,66%
Mozzati et al [190]	Italie	2012	Cas témoin	0 / 91	00%
Vandone et al [241]	Italie	2012	Cohorte	5 / 129	3,87%
Bonacina[236]	Japan	2012	Prospective	0/282	0%
Bramati et al.[242]	Italie	2015	Cohorte	0 / 212	00%
Adepitan.[243]	USA	2015	Cohorte	8 /872	0,9 %.
Mucke et al [244]	Allemagne	2016	Randomisé	2 / 90	2,22%
Notre étude	Annaba Algérie	2023	Prospective	3 /130	2,30%

Ces études incluent des patients atteints de plusieurs types de cancer tels que le cancer du sein, du poumon, de la prostate et le myélome multiple.

La taille de l'échantillon des six études varie considérablement, l'étude de **Adepitan** et coll 2012 étant la plus grande avec 872 patients.[243]

Notre incidence est proche de celle trouvée par l'étude randomisée réalisée par **Mucke** et coll 2016 en Allemagne portant sur 90 patients sous Zolédronate, qui ont rapporté une incidence d'ONM de 2,22% après une durée de 6 ans. [244]

Notre incidence est supérieure à celle trouvée par Ripamonti qui a révélé que l'incidence d'ONM sous BPS était de 1,3 % après la préparation bucco-dentaire dont le suivi des malades était entre 1 et 3 ans.[101]

L'étude de **Dimopoulos** et coll, portant sur 90 patients, a montré que l'incidence de MRONJ chez les patients ayant reçu une préparation bucco-dentaire initiale était de 6,66 % avec un suivi des malades de 6 ans.[239]. Nos résultats sont inférieurs aux résultats obtenus dans cette étude.

Vandone a révélé sur un échantillon de 129 malades, une incidence d'ONM à 3,87% et le suivi des patients était de 47 mois.[239]. Notre résultat est inférieur à celui de cette étude et il peut être justifié par rapport à la durée de suivi de nos patientes (entre 6 et 24 mois) qui est très inférieur à cette étude.

Adepitan aux USA 2015 dans son étude cohorte de 872 patients a trouvé que l'incidence de MRONJ chez les patients qui ont reçu une préparation bucco-dentaire était de 0,9 % avec un suivi entre 10 et 147 mois. [243]

Mozzati en Italie 2012 n'a trouvé aucun cas d'ONM chez 91 patients sous BPS.[190]

Bramati et coll en 2015 n'ont trouvé aucun cas d'ONM chez les 212 patients qui ont bénéficié d'une préparation bucco-dentaire après un suivi de 5 ans. [236]

L'étude prospective de **Bonacina** et coll au **Japan 2012** n'a décrit aucune incidence d'ONJ. Cette étude a évalué une population globale de 282 patients avec un suivi de 18 mois. [236]

L'éducation thérapeutique réalisée chez nos patientes était bénéfique car on a remarqué l'amélioration de l'état de santé de la cavité buccale et la consultation précoce des patientes atteintes de l'ONM grâce à cette éducation thérapeutique.

Plusieurs auteurs partagent le même avis tels que :

Ruggiero et coll 2014 qui ont montré que la sensibilisation des patients peut réduire de manière significative l'incidence des ONM, en particulier si des mesures de santé bucco-dentaire sont prises en considération.

Sim et coll 2015 en Australie qui ont révélé dans leur étude une réduction significative de l'incidence de cas de MRONJ après avoir appliqué des mesures préventives incluant l'éducation des patients. [223]

La Verde et coll 2008 qui ont montré que le programme de surveillance qui incluait l'éducation des patients avait de meilleurs résultats en matière de MRONJ et a réduit les besoins de traitements agressifs.

Ainsi, tous les guides de pratiques cliniques mettent l'accent sur les mesures préventives qui commencent par la sensibilisation du patient par les prestataires de soins. (**Vandone** et al. **Adachi**, 2009, **Yamazaki** et al., et **Ascani** et al., 2014).[223]

La coopération du patient joue un rôle important dans la prévention de la MRONJ.

Ces patients doivent être éduqués et sensibilisés aux complications potentielles des BPS (**Mueller** 2009).[223]

Dans notre population d'étude, uniquement 12 % des patientes, ont bénéficié d'une préparation bucco-dentaire avec l'utilisation de la membrane PRF au moment des extractions dentaires. Ces patientes ont obtenu une meilleure cicatrisation à j7, qui a été contrôlée cliniquement et aucune patiente traitée par la membrane PRF n'a développé une ONM.

Nos résultats concordent avec les résultats de **Mozzati** qui dans son étude cas témoin en 2012 chez les patients cancéreux candidats au BPS a utilisé une fraction de PRGF dans l'alvéole et a ensuite placé une membrane composée d'une fraction plasmatique riche en facteurs de croissance entre le tissu osseux et le lambeau muqueux, uniquement le jour de l'extraction afin d'assurer une fermeture étanche du site d'extraction [190]. Cette stratégie préventive peut être efficace car en plus d'essayer d'éliminer et/ou de diminuer la composante bactérienne, elle tente également de favoriser la guérison de la plaie.

Toutefois, en raison du manque d'essais cliniques randomisés sur le sujet, il n'a pas été possible d'affirmer ou de réfuter un bénéfice de la PRGF pour la prévention de la MRONJ.[245]

L'incorporation de nouvelles modalités de traitement préventif doit être encouragée et étudiée, notamment pour les patients présentant un risque de développer une MRONJ. [246]

Des modes alternatifs de thérapie sont à l'étude en termes de traitement du cancer pour la prévention des événements liés au squelette (SRE).

Le dénosumab, un médicament de thérapie ciblée utilisé pour l'ostéoporose et les métastases osseuses, avec son absence de toxicité rénale, il a été comparé favorablement au zolédronate. Les immunothérapies, un domaine en pleine évolution, sont utilisées pour traiter les cancers métastatiques osseux. [247]

Une ostéonécrose de la mâchoire liée au dénosumab a été signalée de manière sporadique dans des essais cliniques récents sur des tumeurs solides avancées, l'incidence varie entre 0 à 4,6%. Ces modes de thérapie méritent des recherches plus approfondies. [141][239]

**RECOMMENDATIONS
ET PERSPECTIVES**

5. RECOMMANDATIONS ET PERSPECTIVES :

Au terme de cette étude qui nous a fourni des renseignements sur l'état de santé bucco-dentaire des patientes atteintes du cancer du sein et candidates aux traitements par BPS, nous avons tenté de favoriser l'émergence d'une politique spécifique dédiée à l'amélioration de l'état bucco-dentaire de ces patientes afin de prévenir l'apparition de l'ONM et améliorer leur qualité de vie.

Compte tenu des besoins accrus en soins bucco-dentaires chez les patientes de notre étude, il apparaît extrêmement important de mettre en place des recommandations.

5.1 Création d'une unité de médecine dentaire au sein du centre anti cancer :

A l'intention des autorités sanitaires de la wilaya de ANNABA, la création d'une unité de prise en charge bucco-dentaire des patients cancéreux dans le centre anti-cancéreux, s'avère indispensable et d'un grand intérêt pour promouvoir la santé bucco-dentaire des patientes atteintes du cancer du sein.

Une équipe de spécialistes en médecine dentaire et de médecins dentistes généralistes auront pour mission principale de réaliser une démarche diagnostique et thérapeutique pour l'ensemble des patients cancéreux candidats et ou en cours de traitement antirésorptif.

Le regroupement des praticiens au niveau d'une seule unité, permettra d'une part de réduire le déplacement des patients entre les structures dentaires et le centre anti cancer et d'autre part, faciliter et améliorer la qualité de leur prise en charge.

Les principales actions de cette unité sont :

- Assurer une consultation bucco-dentaire pour tous les patients cancéreux candidats aux traitements par BPS ;
- Identifier les patients à risque de développer une ONM ;
- Etablir un plan de prévention bucco-dentaire, à savoir :
 - Motivation à l'hygiène bucco-dentaire ;
 - Traitement parodontale ;
 - Soins dentaires ;
 - Extractions dentaires ;
 - Interventions chirurgicales.
 - Réalisation des prothèses dentaires
- Contrôle périodique et suivi bucco-dentaire des patients cancéreux, pendant et après la fin du traitement antirésorptif.

Les équipements nécessaires sont :

- Equipement standard d'un cabinet dentaire ;
- Si possible un panoramique dentaire.
- Application de nouvelles stratégies de prévention de l'ONM telles que :
 - Une centrifugeuse : l'utilisation du plasma riche en fibrine régule le processus inflammatoire et augmente l'angiogenèse. Ces propriétés peuvent accélérer le processus de cicatrisation muqueuse en cas d'extraction dentaire, avant ou pendant le traitement par BPS.

5.2 Proposer des actions à destination des oncologues :

- Sensibiliser les médecins oncologues sur le risque de survenue de l'ONM chez les patients traités par BPS, par des formations médicales continues et des ateliers qui peuvent être assurés à travers un site web.

- Imposer une consultation dentaire pour les patients candidats aux traitements par BPS, pour effectuer un bilan bucco-dentaire et des soins appropriés avant l'initiation du traitement par BPS.

- les oncologues doivent sensibiliser les patients sur le risque de survenue de l'ONM.

Il est impératif de souligner que la prévention bucco- dentaire n'est pas uniquement du domaine des médecins dentistes.

5.3 Proposer des actions à destination des médecins dentistes :

- Les médecins dentistes diplômés qui sont en exercice sont impliqués dans la prise en charge des patients cancéreux candidats ou sous traitement par BPS. Les formations continues et les programmes de développement professionnels continus sont d'une grande importance.

Les objectifs pédagogiques sont :

- Connaître les indications du traitement par BPS ;
- Connaître les effets secondaires du traitement par BPS au niveau de la cavité buccale ;
- Connaître les facteurs de risque de survenue de l'ONM ;
- Savoir identifier les patients à risque ;
- Connaître les différents signes cliniques de L'ONM
- Connaître les gestes contre indiqués chez les patients sous BPS

- Inclure la question sur la prise antérieure ou ultérieure des BPS ou un autre antirésorptif dans le questionnaire médical.
- Connaître les mesures préventives efficaces
- Le médecin dentiste doit assurer le dépistage bucco-dentaire des patients cancéreux candidats aux traitements par BPS et motiver les patients sur le rôle de maintenir une santé buccale optimale dans la prévention de l'apparition de l'ONM.
- Informatisation de la dentisterie par la création d'une chaîne en ligne ou bien un site web destiné aux médecins dentistes algériens pour faciliter de transmettre les informations et les actualités des recommandations et les protocoles publiées par les différentes organisations et les comités scientifiques tel que l'AAOMS, l'ADA, l'ASBMR, l'ANSM, la BDA, la CAOMS et la SFSCMFCO.

5.4 Proposer des actions à l'intention de la population :

La prise en charge thérapeutique des patientes atteintes du cancer du sein présente de nombreuses caractéristiques du fait de la gravité de la pathologie initiale et des conséquences du traitement anti cancéreux sur l'état général et ses répercussions au niveau de la cavité buccale.

La promotion et la maintenance de la bonne santé bucco-dentaire repose sur une série de mesures préventives et de recommandations à transmettre aux patientes atteintes du cancer du sein et candidates aux traitements par BPS.

5.4.1 Hygiène bucco-dentaire :

Le maintien d'une hygiène buccale rigoureuse par un brossage fréquent et l'utilisation des bains de bouche antiseptiques.

5.4.2 Education thérapeutique :

Les patientes atteintes du cancer du sein et candidates aux traitements par BPS doivent être informées qu'elles présentent un risque de survenu de l'ONM, ainsi elles doivent connaître les différents signes cliniques (Voir annexe 3), pour pouvoir alerter le médecin ou le dentiste traitant.

5.4.3 Visites régulière chez le médecin dentiste :

Une visite préventive chez le médecin dentiste est fondamentale avant de commencer le traitement par BPS pour faire un bilan bucco-dentaire préopératoire. Cela inclut un examen clinique et radiologique afin de dépister et traiter d'éventuels foyer infectieux.

Un assainissement bucco-dentaire est indispensable avant de commencer un traitement par BPS.

Des visites régulières bi annuelle chez le médecin dentiste sont recommandées aux patientes.

5.5 Améliorer la relation entre le médecin dentiste et l'oncologue :

- Proposer une fiche d'information (voir annexe 2) : les objectifs de cette fiche sont :
 - Améliorer le transfert des informations utiles et nécessaire aux médecins dentistes .
 - Garantir la sécurité et la continuité de la prise en charge à chaque étape du parcours des patients entre son médecin traitant et le médecin dentiste.
 - Connaître les spécificités de traitement pour chaque patient.
- La création d'une base de données médicales :la création d'une plateforme accessible par tous les médecins et médecins dentistes en Algérie. C'est ainsi que le médecin dentiste peut consulter les actes médicaux et chirurgicaux ainsi que les prescriptions médicales ayant été prescrites par l'oncologue ;
- Organisation des rencontres physiques entre les médecins dentistes et les oncologues, et intégré les médecins dentistes dans les RCP. (Réunion de concertation pluridisciplinaire).
- En fin l'apparition des ostéonécroses de la mâchoire liées au dénosumab qui a été signalé dans des essais cliniques récents sur des tumeurs solides avancées, mérite des recherches plus approfondies par les médecins dentistes et les oncologues.

Avant le début du traitement par aminobisphosphonates

1-Prise de contact avec le médecin traitant :

- Reconnaitre le stade d'évolution du cancer du sein et les traitements antérieurs
- Déterminer les modalités de traitement par aminobisphosphonates : la posologie, la durée du traitement et le date de la première cure.

2- Education thérapeutique des patientes :

- Information des patientes sur le risque d'ONM
- Education à une bonne hygiène bucco-dentaire
- Reconnaître les signes et symptômes d'ONM
- La nécessité de signaler à son dentiste ou à son oncologue, le moindre symptôme buccal.

3- Préparation bucco-dentaire :

- Bilan buccodentaire complet
- Réalisation d'un bilan radiologique
- Recherche et élimination de tous les foyers infectieux existants et potentiels
- Traitement des caries dentaires ;
- Assainissement parodontale et des péri-implantites
- Les dents non restaurables et celles dont le pronostic est mauvais doivent être extraites au minimum 3 semaines avant le début du traitement.

4- Control périodique :

- Chaque 4 à 6 mois
- En cas d'apparition d'un signe révélateur de l'ONM.

Pendant le traitement par aminobisphosphonates

- Maintien de la santé buccale
- Soins des dents
- Evaluation bucco- dentaire chaque 4 à 6 mois
- Traitement endodontique des dents atteintes d'une carie délabrante et sans mobilité pathologique
- Les interventions chirurgicales orales invasives sont contre-indiquées.
- Les extractions dentaires doivent être limitées aux dents non conservables (mobilité de stade 3 ou présence de foyer infectieux actif) sous le protocole suivant :
 - Contacter le médecin traitant pour évaluer le rapport bénéfice/risque du maintien ou de l'arrêt des bisphosphonates jusqu'à cicatrisation complète du site ;
 - Une antibioprofylaxie doit être débutée 3 jours avant et poursuivie jusqu'à cicatrisation complète ;
 - Utilisation de bain de bouche à base de chlorhexidine ;
 - Extraction dentaire sous anesthésie locale ou locorégionale sans vasoconstricteur.
 - La crête alvéolaire doit être régularisée et les berges suturées de façon hermétique.
 - Utilisation de la membrane PRF pour améliorer la cicatrisation.

Figure 91: Protocol de prise en charge bucco-dentaire des patientes atteintes de cancer du sein candidates au traitement par aminobisphosphonates.

CONCLUSION

CONCLUSION

La santé bucco-dentaire a des implications significatives sur la santé systémique globale, c'est une composante importante chez les patientes atteintes du cancer du sein.

Les complications découlant du traitement par BPS dans cette population de patients qui sont présentés principalement par l'ONM, peuvent avoir un impact sur la qualité de vie des patientes par la présence d'infections, de douleurs chroniques et la perte des dents pouvant générer une altération de la fonction, entraînant ainsi un préjudice fonctionnel avec le risque de dénutrition, un préjudice esthétique et parfois une altération de l'état général pouvant aboutir au décès du patient.

De ce fait, il est primordial de mettre la prévention au centre de la prise en charge des patientes.

Nous avons mené une enquête transversale descriptive ayant pour objectif principal de déterminer les besoins en soins oraux des patientes atteintes de cancer du sein et candidates au traitement par aminobisphosphonates au niveau du CHU de Annaba et secondairement évaluer le degré de sensibilisation des patientes sur les effets secondaires des BPS au niveau de la cavité buccale.

Nous avons examiné 130 patientes âgées entre 35 et 65 ans, au niveau de 2 services hospitalo-universitaire : Oncologie médicale et pathologie et chirurgie buccales.

L'enquête a été effectuée à l'aide d'un questionnaire et un examen clinique selon une fiche préétablie.

Le diabète a été trouvé chez 17% des patientes et l'HTA chez 30 % des cas. Toutes les patientes sont candidates au traitement par l'acide zolédronique, pour prévenir les complications des métastases osseuse (41%) ou pour prévenir l'ostéoporose (59%).

Les principaux résultats ont révélé que, notre échantillon de femmes atteintes de cancer du sein présentait un état bucco-dentaire altéré et que les besoins en soins sont très importants, 96% des patientes nécessitent une intervention au niveau de la cavité buccale.

En effet, 36 % des patientes présentent une mauvaise hygiène orale, avec un faible pourcentage qui se brossaient les dents au moins une fois par jour 39 %.

Les prévalences de la maladie parodontale et de la carie dentaire sont très importantes (66% et 75% respectivement) et l'indice CAO moyen était de 12 ± 8.16 .

Par ailleurs, le recours au médecin dentiste était pour la majorité des patientes conditionné par le besoin en extraction ou en soins dentaires, 85% des patientes n'ont pas consulté le médecin dentiste les 12 derniers mois.

CONCLUSION

Concernant la sensibilisation des patientes à propos des complications des BPS sur la cavité buccale n'était pas satisfaisante, uniquement 29 % des patientes connaissaient l'ONM.

Un assainissement de la cavité buccale a été effectué chez nos patientes par la réalisation du traitement parodontal nécessaire (66%), les soins dentaires (15%) et les extractions dentaires (46%) avec une éducation thérapeutique par l'enseignement à l'hygiène buccale et la sensibilisation des patientes sur le risque de survenue de l'ONM, un suivi périodique a été effectué chez nos patientes entre 6 et 24 mois et l'incidence de l'ONM était de 2,30 %.

Pour améliorer l'état de santé buccale et prévenir l'apparition de l'ONM chez les patientes atteintes du cancer du sein et candidates au traitement par BPS, on recommande :

- Une préparation bucco-dentaire initiale chez toutes les patientes avant de commencer le traitement par BPS
- Un suivi bucco-dentaire régulier
- Instauration des mesures d'hygiène rigoureuses
- La sensibilisation des patientes aux complications du traitement doit être une partie majeure de la prise en charge.
- L'intégration du médecin dentiste dans l'équipe multi-professionnelle en raison de l'importance de la détection précoce des problèmes bucco-dentaires. La qualité de vie des patientes atteintes de cancer s'en trouvera considérablement améliorée.

BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE :

1. **Briot K, Cortet B, Thomas T, et coll** . Actualisation des recommandations françaises du traitement médicamenteux de l'ostéoporose post-ménopausique.
Revue du rhumatisme 2018. Volume 85, Issue 5, Pages 428-440.
2. **Carrel JP, AbiNajm S, Lysitsa S et coll**. Phosphore et bisphosphonates: ou quand on oublie les leçons du passé !
Med Buccale Chir Buccale 2006. Vol 9 P1-8.
3. **Valachis A, Polyzos N, Coleman R et coll**. Adjuvant Therapy With Zoledronic Acid in Patients With Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis.
Oncologist.2013;18(4):353-361.
4. **Mundy GR**. Metastasis to bone: causes, consequences and therapeutic opportunities.
Nat Rev Cancer. 2002;2:584-593.
5. **Sami S, Bouzid K**. Traitement des métastases osseuses par bisphosphonates intraveineux et denosumab dans le cancer du sein.
Batna Journal of Medical Sciences 2019;6(1):18-21
6. **Abi Najm S, Lesclous P, Lombardi T et coll**. Ostéonécrose des maxillaires dues aux bisphosphonates.
Médecine Buccale Chirurgie Buccale 2008;14:63-84.
7. **Bansal H**. Medication-related osteonecrosis of the jaw: An update.
Natl J Maxillofac Surg 2022 ;13(1):5-10
8. **Bamias A, Kastritis E, Bamia C et coll**. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates : incidence and risk factors.
Journal of Clinical Oncologie 2005.vol 23 P 8580-7.
9. **Gering A, Grange L, Villier C et coll**. Les ostéonécroses de la machoire associées aux biphosphonates : synthèse bibliographique.
Thérapie 2007. Volume 62, Issue 1, Pages 49-54
10. **Malden N, Beltes C et Lopes V**. Dental extractions and bisphosphonates: the assessment, consent and the management, a proposed algorithm.
British Dental Journal 2009. 24;206(2):93-8
11. **Centre for Oral Health Strategy**. Guideline of Department of Health of Sydney, NSW Health. Prevention of Osteonecrosis of the Jaw (ONJ) in Patients on Bisphosphonate.
NSW Health 2010. P3-24.

BIBLIOGRAPHIE

- 12. Bocanegra-Pérez S, Vicente-Barrero M, Knezevic M, Castellano-Navarro JM, Rodríguez Bocanegra E, Rodríguez-Millares J et coll.** Use of platelet-rich plasma in the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw.
International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery 2012;41(11):1410-5.
- 13. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A et Bray F.** Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries.
Cancer Journal for Clinicians 2021;71(3):209-249.
- 14. Hugentobler M et Richterm H.** Proposition d'un algorithme de prise en charge médico-dentaire pour les patients traités par bisphosphonates.
Revue de Stomatologie et de Chirurgie Maxillo-faciale 2006 Volume 107, Issue 6, Pages 441-444.
- 15. Sabourin G.** Les bisphosphonates aussi contre le cancer du sein.
Pharmacovigilance 2016 vol 13 n° 1 page 71.
- 16. Campisi G, Di Fede O, Musciotto A et coll.** Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (brnj) run dental management designs and issues in diagnosis.
Annals of Oncology 2007 vol 18 P168–172.
- 17. Delibasi T, Altundag K, Kanlioglu Y.** Why osteonecrosis of the jaw after bisphosphonates treatment is more frequent in multiple myeloma than in solid tumors.
J Oral Maxillofac Surg 2006 ;64: P 995–996.
- 18. Machoo F Z.** La prévention de l'ostéonécrose des maxillaires due aux bisphosphonates dans la wilaya de sidi Bel-Abbés.
Thèse pour l'obtention de DESM CHU Sidi Bel-Abbés 2015.
- 19. Yakhlef S.** Ostéonécroses des maxillaires induites par les bisphosphonates -étude prospective.
Thèse pour l'obtention de DESM CHU Constantine 2022.
- 20. Strube N, Berthou et Princg.** Bisphosphonates et ostéonécrose des maxillaires. Rôle de l'odontologiste et conduite à tenir.
Information Dentaire 2007.num 23. Pages 1321-24.
- 21. Marieb E N and Hoehn K .**
Essentials of Human Anatomy & Physiology.2009. (9th édition). San Francisco.P 1035
- 22. Dessin original réalisé par Eric Walravens.**
<http://www.afblum.be/bioafb/cancsein/cancsein.htm> .Consulté le 22.12.2021

- 23. Martini F, Timmons H et Tallitsch R.**
Human Anatomy 2009. (6th Édition). P 625
- 24. Runbin P, Hansen JT.**
TNM Staging Atlas with Oncoanatomy 2012. (2nd Édition).
- 25. Tubiana M, Koscielny S.** Histoire naturelle des cancers humains et facteurs pronostiques. L'exemple du cancer du sein.
Bulletin du cancer 1987.Vol 74 P 43-57.
- 26. Tavassoli FA, Devilee P.** Tumors of the Breast and Female Genital Organs, WHO Classification of Tumors.
Pathology and Genetics 2012 volume IV. Lyon, France.
- 27. Gogola M, Vargo T., Rosen J.** Modelling breast cancer: one size does not fit all.
Nat Rev Cancer. 2007 ;7(9):659-72.
- 28. Talmadge J E, Fidler J I.** AACR centennial series: the biology of cancer metastasis: historical perspective.
Cancer Research 2010.Vol 70,P 5649-69.
- 29. Katsaounis D, Chaplain M, Sfakianakis N et coll.** Stochastic differential equation modelling of cancer cell migration and tissue invasion.
Journal of Mathematical Biology. 2023.15;87(1):8.
- 30. Weigelt B et Bissell M J.** Unraveling the micro environmental influences on the normal mammary gland and breast cancer.
Seminars Cancer Biology,2008, 18: p. 311-321
- 31. Isaiah J et Fidler I.** The pathogenesis of cancer metastasis: the 'seed and soil hypothesis revisited.
Nat Rev Cancer 2003 ;3(6)P:453-8.
- 32. Uehiro N, Horri R et coll.** Validation study of the UICC TNM classification of malignant tumors, seventh edition, in breast cancer.
Breast Cancer 2014 ;Num 21.P:748-53 .
- 33. Coustet B.** Le livre de sémiologie médicale -.6ème édition .2019.PP 213-215
- 34. Institut national du cancer.** Cancers du sein du diagnostic au suivi. France 2016.
Disponible sur : e-cancer.fr consulté le 28.01.2023.
- 35. Romieu G.** Bisphosphonates et métastases osseuses du cancer du sein : intérêt des formes injectables.
La Lettre du Cancérologue 2006- Vol. XV - n° 6.

BIBLIOGRAPHIE

- 36. Khalifa P.** Bisphosphonates : traitements de l'ostéoporose et du cancer du sein.
La Lettre du Sénologue • n° 58 Décembre 2012
- 37. Legrand K et Bouvard B.** Les bisphosphonates, nouveaux traitements curatifs des cancers.
Diabetes Nutrition & Metabolism 2018. Vol. XXII - n° 3-4 page 101.
- 38. Netter FH.** Atlas d'anatomie humaine 2012 .
- 39. Kamina P.** Anatomie clinique Tome 2 tête et cou ; 3ème édition. Paris : Maloine, 2006.
PP 51-69 .
- 40. Rouvière H, Delmas A.** Anatomie humaine Tome 1 tête et cou ; 15ème édition 2002
- 41. Monnet-Corti V et Roche-Poggi P.** Principes biologiques mis en jeu dans la cicatrisation osseuse.
Journal de parodontologie et d'implantologie orale 2005 ;25 :5-13.
- 42. Mark M.** Tissu osseux. Institut d'Embryologie Faculté de Médecine et Hôpital Universitaire de Strasbourg, Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire.
- 43. Poirier J, Catala M, André J M et coll .** Abrègè d'histologie 08/2006 (3ème édition) Maloine. P: 95-100.
- 44. Saffar J.** Alveolar bone and the alveolar process: the socket that is never stable. Periodontology 2000, Vol. 13, 1997, 76-90.
- 45. De Vernejoul PM.** Cellules osseuses et remodelage osseux. Médecine et sciences. 1993 ; n°9 vol 11 : 1192-203
- 46. Kierszenbaum A L.** livre d'histologie et biologie cellulaire : une introduction à l'anatomie pathologique. De boeck 2006. PP 148
- 47. Goldberg M.** Manuel d'Histologie et de biologie buccale Paris : Masson, 1989. PP 137-138 .
- 48. Toppets V, Pastoret V, Debehr V, et coll.** Morphologie, croissance et remaniement du tissu osseux.
Annales de Médecine Vétérinaire 2004 ; 148 : 1-13.
- 49. AbiNajm S, Tommaso L, et coll.** Ostéonécrose des maxillaires due aux bisphosphonates : mise au point.
Médecine buccale, chirurgie buccale 2008, 14(1), pp. 5-18.
- 50. Monnet-Corti V, Roche-Poggi.P.** Principes biologiques mis en jeu dans la cicatrisation osseuse.
J. Parodontol Implantol Orale, 2006, 25(1), pp. 5-13.

- 51. Radoi L, Folliguet M.** Santé buccodentaire et patients sous bisphosphonates. Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie Volume 10, Issue 60, Décembre 2010, Pages 243-247
- 52. Ruggiero S, Fantasia J et Carlson E .** Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw : background and guidelines for diagnosis, staging and treatment. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2006 ; 102 : 433-41.
- 53. Fleisch H.** Development of bisphosphonates. Breast Cancer Res 2002; 4 : 30-4.
- 54. Ganapathy N , Gokulnathan S, Maheswaran T, et coll.** Bisphosphonates: An update. Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences 2012; 4(Suppl 2): 410-413
- 55. Micheletti A M.** Bisphosphonates. Information dentaire 2005 ; 30 : 1793-6.
- 56. Schmidt A, Rutledge SJ, Endo N et coll.** Protein-tyrosine phosphatase activity regulates osteoclast formation and fonction : inhibition by alendronate. Proceedings of the National Academy of Sciences USA 1996; 93 : 3068-73.
- 57. Azuma Y, Sato H, Oue Y et coll.** Alendronate distributed on bone surfaces inhibits osteoclastic bone resorption in vitro and in experimental hypercalcemic models. Bone 1995 ; 16 : 235-45.
- 58. Murakami H, Takahashi N, Sasaki T et coll.** A possible mechanism of the specific action of bisphosphonates on osteoclasts : tiludronate preferentially affects polarized osteoclasts having a ruffled border. Bone 1995 ; 17 : 137-44.
- 59. Hughes DE, Wright KR, Yu HL et coll.** Bisphosphonates promote apoptosis in murine osteoclasts in vitro and in vivo. J Bone Miner Res 1995 ; 10 : 1478-87.
- 60. Russell R G, Xia Z, Dunford J E, Oppermann U et coll.** Bisphosphonates: an update on mechanisms of action and how these relate to clinical efficacy. Annals of the New York Academy of Science 2007 ;1117: 209-57.
- 61. David P, Nguyen H, Barbier H, Baron R.** Tiludronate is a potent and specific inhibitor of the osteoclast vacuolar H⁺ATPase. Bone 1995;17 : 152-78.

BIBLIOGRAPHIE

- 62. Delaisse J M, Eeckhout Y, Vaes G.** Bisphosphonates and bone resorption: effects on collagenase and lysosomal enzyme excretion.
Life Science 1985 ; 37 : 2291-6.
- 63. Papapoulos SE.** Bisphosphonates: how do they work?
Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism 2008;22(5):831-47.
- 64. Briot K, Cortet B, Thomas T, Audran M, Blain H, Breuil V et coll.** Actualisation 2012 des recommandations françaises du traitement médicamenteux de l'ostéoporose post ménopausique.
Rev Rhum 2012;79(3):264-74.
- 65. Seton M, Krane S M.** Use of zoledronic acid in the treatment of Paget's disease.
Therapeutics and clinical risk management 2007;3(5):913-8.
- 66. Meunier PJ.** Place des bisphosphonates dans le traitement de la maladie osseuse de Paget. Rev Rhum. 2003;70(8):658-61.
- 67. Gering A, Grange L, Villier C et coll.** Les ostéonécroses de la mâchoire associées aux bisphosphonates : synthèse bibliographique.
Thérapie 2007, vol 62 , pp. 49-54
- 68. Salvatore L, Ruggiero SL, Dodson TB, Aghaloo T, Carlson ER, Ward BB, Kademani D.** American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws—2022 Update.
- 69. l'AFSSAPS.** Recommandations sur la prise en charge bucco-dentaire des patients traités par biphosphonates. 2007.
- 70. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons** Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. J Oral Maxillofac Surg. 2007;65(3):369. 6-76.
- 71. Hellstein J, Adler R, Jacobsen P et coll.** Managing the care of patients receiving antiresorptive therapy for prevention and treatment of osteoporosis : recommendations from the American Dental Association Council on Scientific Affairs.
The journal of American dental association. 2011 Nov;142(11):1243-51
- 72. Société française de stomatologie et de chirurgie maxillofaciale et chirurgie orale.** Ostéonécrose des mâchoires en chirurgie oromaxillofaciale et traitements médicamenteux à risque (antirésorbeurs osseux, antiangiogéniques) Recommandations de Bonne pratique. juillet 2013

- 73. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J et coll.** American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw—2014 Update.
- 74. Saag KG, Petersen J, Brandi ML et coll:** Romosozumab or alendronate for fracture prevention in women with osteoporosis.
The new England journal of medicine 2017. NUM 377 P1417
- 75. Hallmer F, Andersson G, Gotrick B et coll.** Prevalence, initiating factor, and treatment outcome of medication-related osteonecrosis of the jaw-a 4-year prospective study.
Oral Surgery, Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology 2018 .Num 126:477-485.
- 76. Macherey S, Monsef I, Jahn F et coll.** Bisphosphonates for advanced prostate cancer.
Cochrane Database Systematic Reviews 2017;12: CD006250.
- 77. Raje N, Terpos E, Willenbacher W et coll.** Denosumab versus zoledronic acid in bone disease treatment of newly diagnosed multiple myeloma: An international, double-blind, doubledummy, randomised, controlled, phase 3 study. Lancet Oncology 2018.num19:370-381.
- 78. Yang YL, Xiang ZJ, Yang JH et coll.** The incidence and relative risk of adverse events in patients treated with bisphosphonate therapy for breast cancer: A systematic review and meta-analysis.
Therapeutic Advances in Medical Oncology 2019.vol:11.1-16.
- 79. Hallmer F, Bjarnadottir O, Per Malmstrom P et coll.** Incidence of and risk factors for medication-related osteonecrosis of the jaw in women with breast cancer with bone metastasis: a population-based study .
Oral Surgery, Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology 2020.num 130 P 252-257.
- 80. Ng TL, Tu MM, Ibrahim M F K et coll.** Long-term impact of bonemodifying agents for the treatment of bone metastases: A systematic review.
Support Care Cancer 2021 ;29(2):925-943.
- 81. Fehma T, Felsenberg B, Krimmel C et coll.** Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in breast cancer patients: Recommendations for prevention and treatment.
The Breast 2009.NUM 18 P 213–217 .
- 82. Lechner J, von Baehr V, Zimmermann B.** Osteonecrosis of the Jaw Beyond Bisphosphonates: Are There Any Unknown Local Risk Factors?
Clinical cosmetic & investigational dentistry. 2021; 19;(13):21-37

BIBLIOGRAPHIE

- 83. European Medicines Agency.** Bisphosphonates and osteonecrosis. 2009.
<http://www.emea.europa.eu>. consulté le 15.11.2022
- 84. Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR.** bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws.
Annals of Internal Medicine 2006 ;144(10):753-61
- 85. Magremanne M, Vervaet C, Dufrasne L et coll.** Bisphosphonates et ostéonécrose maxillo-mandibulaire.
Rev Stomatol Chir Maxillofac 2006 ; 107 : 423-8.
- 86. Veyrac G, Lebreton A, Jolliet P et coll.** Ostéonécroses de la mandibule et/ou du maxillaire associées à la prise de bisphosphonates.
La Lettre du Pharmacologue 2009- vol. 23 - n° 2 .P41-48
- 87. Rasmusson L et Abtahi J.** Bisphosphonate Associated Osteonecrosis of the Jaw: An Update on Pathophysiology, Risk Factors, and Treatment.
International Journal of Dentistry 2014, Article ID 471035, 9 pages
- 88. Badros A, Weikel D, Salama A et coll.** Osteonecrosis of the Jaw in Multiple Myeloma Patients: Clinical Features and Risk Factors.
Journal of Clinical Oncology 2006 ; 24 : P:945-52.
- 89. Otto S, Hafner S et Grötz KA.** The Role of Inferior Alveolar Nerve Involvement in Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw.
Journal of Oral Maxillofacial Surgery 2009 ; 67 : 589-92.
- 90. Magremanne M A, Vervaet C et coll.** Osteonecrose maxillo-mandibulaire et bisphosphonates. A propos d'un cas et revue de la littérature.
Revue médicale de Bruxelles, 2007, 28, 5, pp. 453-458.
- 91. Polymenidi I, Carballo S et Trombetti A.** Risque d'ostéonécrose des maxillaires avec l'utilisation des Bisphosphonates .
Revue Medical Suisse 2014 vol10 : p 1930-1934.
- 92. Pazianas M M P, Blumentals W A et coll.** A review of the literature on osteonecrosis of the jaw in patients with osteoporosis treated with oral bisphosphonates: prevalence, risk factors, and clinical characteristics.
Clinical therapeutics, 2007, 29, 8, pp. 1548-1558.
- 93. Kebir-quelin M.** Ostéonécrose et bisphosphonates .
Le fil dentaire 2007.N 150 ; 28,P 18-19.
- 94. Lesclous Ph, Abi Najm S, Samson J et coll.** Bisphosphonates et pratique bucco-dentaire.
Revue Odonto Stomatologie 2011 ;40 :173-191.

- 95. Bedogni A, Bettini G, Totola A, Saia G et Nocini PF.** Oral bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw after implant surgery: a case report and literature review.
J Oral Maxillofac Surg 2010; 7: 1662-1666.
- 96. Gunepin M, Derache F, Jaureguibery J-P, et coll.**
Ostéonécroses des maxillaires dues aux bisphosphonates administrés par voie intraveineuse : incidence et facteurs de risque.
Méd Buccale Chir Buccale. 2013 ;19(1) :21–31.
- 97. Marx RE, Cillo JE JR et Ulloa JJ.** Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis : risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention and treatment.
J Oral Maxillo fac Surg 2007; 65 :2397-410.
- 98. Marx RE, Sawatari Y, Fortin M et Broumand V.** Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment.
J Oral Maxillofac Surg 2005; 11: 1567-1575.
- 99. Di Fede O , Panzarella V ,Mauceri R et coll.** The Dental Management of Patients at Risk of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: New Paradigm of Primary Prevention.
BioMed Research International 2018. Article ID 2684924, 10 pages
- 100. AlRowis R, Aldawood A, AlOtaibi M et coll.** Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ): A Review of Pathophysiology, Risk Factors, Preventive Measures and Treatment Strategies.
Saudi Dental Journal 2022 Num 34, P 202–210
- 101. Ripamonti C I, Maniezzo M, Campa T et coll.** Decreased occurrence of osteonecrosis of the jaw after implementation of dental preventive measures in solid tumour patients with bone metastases treated with bisphosphonates. The experience of the National Cancer Institute of Milan.
Annals of Oncology.2009.num 20 P137–145.
- 102. Vandone A M, Donadio M, Mozzati M et col.** Impact of dental care in the prevention of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a single-center clinical experience.
Annals of Oncology 2012.Num 23: P193–200.

- 103. Rugani P, Walter C, Kirnbauer B et coll.** Prevalence of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw in Patients with Breast Cancer, Prostate Cancer, and Multiple Myeloma.
Journal of dentistry 2016. Num 4, P 32.
- 104. Caldas R J, Antunes S H, Rodini Pegoraro C O et coll.** Oral health condition in cancer patients under bisphosphonate therapy.
Supportive Care in Cancer. 2021. 29(12):7687-7694.
- 105. Khamaisi M, Regev E, Yarom N et coll.** Possible association between diabetes and bisphosphonate-related Jaw osteonecrosis.
J Clin Endocrinol Metab 2007; 92 : 1172-5.
- 106. Hoff AO, Toth B, HU Met coll.** Epidemiology and risk factors for osteonecrosis of the jaw in cancer patients.
Annals of the New York academy of sciences 2011 ;1218. P 47-54.
- 107. Hess L, Jeter J, Benham-Hutchins M et coll.** Factors associated with osteonecrosis of the jaw among bisphosphonate users.
American journal of medicine 2008 ; 121(6) P 475– 483.
- 108. Wessel JH, Dodson TB, Zavras A et coll.** Zoledronate, smoking, and obesity are strong risk factors for osteonecrosis of the jaw: a case control study.
Journal oral maxillofacial surgery . 2008; 66. P 625-32.
- 109. Facon T, Bensadoun RJ et Blanc JL.** Ostéonécrose des maxillaires et bisphosphonates en cancérologie.
Bulletin du Cancer, 2008, 95 : 413-418.
- 110. Robertson A, Kraenzlin M, Zeilhofer H et coll.** Ostéonécrose maxillaire due aux bisphosphonates. Recommandations diagnostiques et thérapeutiques.
Forum Med Suisse 2007; Vol. 7. : P :408-12.
- 111. Oliver R.** Bisphosphonates and oral surgery.
Oral Surgery 2009 (2) 56–63.
- 112. Salino S, Bodard AG, Timour Q et coll.** Osteoradionécrose et ostéonécrose des maxillaires aux bisphosphonates.
EMC Médecine Buccale 2010 : 1-11.
- 113. Orlandini F, Bossard D, Blanc G et coll.** Ostéonécrose de la mâchoire sous bisphosphonates : aspects radiologiques.
Journal de radiologie 2009 ; 90 : 199-205.

- 114. Stockmann P, Hinkmann FM, Lell MM et coll.** Panoramic radiograph, computed tomography or magnetic resonance imaging. Which imaging technique should be preferred in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw? A prospective clinical study.
Clinical Oral Investigations 2010 ; 14 : 311-7.
- 115. Berg B I, Mueller A , Augello M et coll .**Imaging in Patients with Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaws (MRONJ) .
Dentistry Journal. 2016, 4, 29; doi:10.3390/dj4030029 .
- 116. Kün-Darboisa J D et Fauvelc F .**Medication-related osteonecrosis and osteoradionecrosis of the jaws: Update and current management.
Morphologie 2021 (105) 170—187.
- 117. Berg B , Andreas A, Mueller F et coll.** Imaging in Patients with Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaws (MRONJ).
Journal of dentistry. 2016 Num 4, P 29.
- 118. Salvatore L, Ruggiero1, Thomas B et coll.** American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw-2009 Update.
Journal of Oral Maxillofac Surgery.2009 May;67. 2-12
- 119. Bedogni A, Fusco V, Agrillo A et coll.** Learning from experience. Proposal of a refined definition and staging system for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) .
Oral Diseases 2012.18(7):621–623.
- 120. Patel S, Choyee S, Uyanne J, et coll.** Non-exposed bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a critical assessment of current definition, \$staging, and treatment guidelines.
Oral Disease. 2012 ;18(7):625-632.
- 121. Vasconcelos S, Lemos A et Bandeira F.** Subclinical Oral Bisphosphonate-related Osteonecrosis of the Jaw: Systematic Review of the Literature and an Additional Case.
Journal of advances in medicine and medical research.2017;22(9):1-19.
- 122. Feller L, Wood NH, Khammissa RA, Chikte UM, Bouckaert M et Lemmer J.** Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw.
Journal of the south African Dental Association. 2011;66(1):30-2.

- 123. Mawardi H., Treister N., Richardson P.** et al. Sinus tracts--an early sign of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws ?
J. Oral Maxillofac. Surg., 2009, 67 : 593-601.
- 124. Melo MD et Obeid G.** Osteonecrosis of the jaw in patients with a history of receiving bisphosphonates therapy: strategies for prevention and early recognition.
The journal of the American dental association. 2005;136:1675-1681.
- 125. Ruggiero SL.** Emerging Concepts in the Management and Treatment of Osteonecrosis of the Jaw.
Atlas of oral and maxillofacial surgery clinics. 2013;25(1):11-20.
- 126. Lam DK, Sándor GK, Holmes HI, Evans AW et Clokie CM .**A review of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws and its management.
J Can Dent Assoc. 2007 Jun;73(5):417-22.
- 127. Savoldelli C, Le Page F, Santini J et coll.** Ostéonécrose maxillaire sous bisphosphonates et implants dentaires.
Stomatologie et Chirurgie Maxillo- facial 2007 ;108 P:555-558.
- 128. Dannemann C, Gratz KW et Zwahlen RA.** Ostéonécrose maxillaire associée aux bisphosphonates.
Revue Mensuel Suisse Odonto-stomatologie.2008. Vol. 118 N 2.P :119-123
- 129. Edwards B, Hellstein JW, Jacobsen PL et coll.** Updated recommendations for managing the care of patients receiving oral bisphosphonate therapy. An advisory statement from the american dental association council on scientific affairs.
Journal of American Dental Association . 2008;139(12) P:1674-7.
- 130. ANSM.** Recommandations sur la prise en charge bucco-dentaire des patients traités par bisphosphonates. 2014.
- 131. Savoldelli C, Le page F, Santini J et col.** Maxillar osteonecrosis associated with bisphosphonate treatment and dental implants.
Rev Stomatol Chir Maxillofac 2007; 108: 555-558.
- 132. Campisi G, Fedele S, Fusco V, Pizzo G, Di Fede O, Bedogni A.** Epidemiology, clinical manifestations, risk reduction and treatment strategies of jaw osteonecrosis in cancer patients exposed to antiresorptive agents.
Future Oncol 2014;10(2):257–75.

BIBLIOGRAPHIE

- 133. Bodem JP, Schaal C, Kargus S et coll.** Surgical management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw stages II and III.
Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. avr 2016;121(4):367-72.
- 134. Catherine J H, Lan R et Campana.** Comment traiter les ostéonécroses des mâchoires.
L'information dentaire num21/ 22. MAI 2021. Vol 103.P 60-66.
- 135. Abi Najm S, Lesclous P, Tommaso L et coll.** Ostéonécrose des maxillaires dues aux bisphosphonates (2^e partie): expérience genevoise.
Médecine Buccale Chir Buccale. 2008;14(2):63-84.
- 136. Vescovi P, Merigo E, Meleti M et coll.** Conservative Surgical Management of Stage I Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw.
International Journal of Dentistry. 2014; vol 2014:1- 8.
- 137. Khan AA, Morrison A, Hanley DA et coll.** Diagnosis and Management of Osteonecrosis of the Jaw: A Systematic Review and International Consensus.
Journal of bone and mineral research 2015;30(1):3- 23.
- 138. El-Rabbany M, Sgro A, Lam DK et coll.** Effectiveness of treatments for medication-related osteonecrosis of the jaw. A systematic review and meta-analysis.
Journal of American dental association. 2017;148(8):584-594.
- 139. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé.** Recommandations de Bonne Pratique - Prescription des antibiotiques en pratique bucco-dentaire. Juillet 2011 p. 75.
- 140. Lesclous P.** Prescription des antibiotiques en pratique bucco-dentaire.
Médecine Buccale Chir Buccale. 2011;17(4):334-346.
- 141. Dupic G, Collangettes D, Dillies A F et coll.** Ostéonécrose des maxillaires liée aux bisphosphonates et denosumab : épidémiologie, diagnostic et traitement.
Bulletin du Cancer (Paris). déc 2015;102(12):1010- 9.
- 142. Rodriguez-Lozano F, Oñate-Sanchez R.** Treatment of osteonecrosis of the jaw related to bisphosphonates and other antiresorptive agents.
Medicine Oral Pathology Oral Cirurgia Buccal. sept 2016;1(21):595- 600.
- 143. Pautke C, Bauer F, Otto S et coll.** Fluorescence-Guided Bone Resection in Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws: First Clinical Results of a Prospective Pilot Study.
J Oral Maxillofac Surg. 2011;69(1):84-91.

- 144. Otto S, Ristow O, Pache C et coll .** Fluorescence-guided surgery for the treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw: A prospective cohort study. *The journal of Cranio-Maxillofacial Surg.* 2016;44(8):1073-80.
- 145. Silva LF, Curra C, Munerato MS, Deantoni CC, Matsumoto MA, Cardoso CL, et coll.** Surgical management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: literature review. *Oral Maxillofac Surg.* mars 2016;20(1):9-17.
- 146. Spanou A, Lyritis G, Chronopoulos E et coll.** Management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a literature review. *Oral Disease.* 2015;21(8):927-36.
- 147. Magremanne M, Aubert C, Vervaeet C et col.** Ostéochimionécrose maxillo-mandibulaire et bisphosphonates. A propos d'un cas et revue de la littérature. *Revue de Medecine Bruxcel.* 2007;28:453-8
- 148. Ruggiero S, Gralow J, Marx RE et coll.** Practical guidelines for prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. *Journal of Oncology Practice* 2006;2(1):7-14.
- 149. Hugentobler M et Richter M.** Proposition d'un algorithme de prise en charge médico-dentaire pour les patients traités par bisphosphonates. *Revue de Stomatologie et Chirurgie Maxillofaciale* 2006;107:441-444.
- 150. Chappard D et Guillaume B.** Ostéonécrose de la mâchoire et chirurgie implantaire. Rapport et prévention thérapeutique. *Le Chirurgien Dentiste de France.* 2008 vol 78. P:45-52.
- 151. Nguyen QT et Tsien RY.** Chirurgie guidée par fluorescence avec navigation chirurgicale ;une approche d'avant-garde. *Nature Reviews Cancer .*2013;(9):653-62
- 152. Assaf AT, Zrnc TA, Riecke B, Wikner J, Zustin J, Friedrich RE, et coll.** Intraoperative efficiency of fluorescence imaging by Visually Enhanced Lesion Scope (VELscope®) in patients with bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery.* 2014; vol 42(5):e157-64.
- 153. Reside J, Everett E, Padilla R et coll.** In Vivo Assessment of Bone Healing following Piezotome® Ultrasonic Instrumentation: Bone Healing and Piezotome Instrumentation. *Clinical Implant Dentistry and Related Research.* 2015;17(2):384- 94.

- 154. Franco S, Miccoli S, Limongelli L et coll.** New Dimensional Staging of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw Allowing a Guided Surgical Treatment Protocol: Long-Term Follow-Up of 266 Lesions in Neoplastic and Osteoporotic Patients from the University of Bari.
International journal of dentistry. 2014, V 2014 .P 1-10.
- 155. Blus C, Szmukler-Moncler S, Giannelli G et coll.** Use of ultrasonic bone surgery (Piezosurgery) to surgically treat bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws (BRONJ). A case series report with at least 1 year of follow-up.
The open dentistry journal. 2013;7; P :94-101.
- 156. Sacco R, Sacco G, Acocella A et coll.** A systematic review of microsurgical reconstruction of the jaws using vascularized fibula flap technique in patients with bisphosphonate-related osteonecrosis.
Journal of applied oral science. 2011;19(4):293–300.
- 157. Pedrazzoli M, Autelitano L et Biglioli F.** Prevention of bisphosphonate-related mandibular fractures.
Acta Otorhinolaryngologica Italica. 2016;36(4):317-320.
- 158. Kallel A, Briki S, Feki J et coll.** L'ostéonécrose des maxillaires sous bipohosphonates: rapport de 15 cas et revue de la littérature.
Journal de la Société Tunisienne d' ORL. Juin 2015; Vol 33. P:34-8.
- 159. Ruggiero SL et Drew SJ.** Osteonecrosis of the jaws and bisphosphonate therapy.
Journal of dental research 2007;86(11):1013-1021.
- 160. Yoneda T, Hagino H, Sugimoto T et coll.** Antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw: the Japanese Allied Committee on Osteonecrosis of the Jaw.
Journal of Bone and Mineral Metabolism 2017, volulme 35, pages 6–19 (2017)
- 161. Pardo-Zamora G, Martínez Y, Moreno JA et coll.** Treatment of Stage 2 Medication-Induced Osteonecrosis of the Jaw: A Case Series.
International Journal of Environmental Research and Public Health. 2021 vol 24;18(3) :1018.
- 162. Ripamonti CI, Cislighi E, Mariani L et coll .** Efficacy and safety of medical ozone (O₃) delivered in oil suspension applications for the treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastases treated with bisphosphonates: preliminary results of a phase I–II study.
Oral Oncology. 2011;47(3):185-90.

BIBLIOGRAPHIE

- 163. Petrucci MT, Gallucci C, Agrillo A et col.** Role of ozone therapy in the treatment of osteonecrosis of the jaws in multiple myeloma patients. *Haematologica*. 2007;92(9):1289-90.
- 164. Dyas A, Boughton BJ, Das BC.** Ozone killing action against bacterial and fungal species ; microbiological testing of a domestic ozone generator. *Journal of clinical Pathology* 1983 ; 36 : 1102-1104.
- 165. Muller P, Guggenheim B, Shmidlin P.** Efficacy of gasiform ozone and photodynamic therapy on a multispecies oral biofilm in vitro. *European journal of oral sciences*. 2007 ; 115 : 77-80.
- 166. Agrillo A, Petrucci MT, Tedaldi M et coll.** New therapeutic protocol in the treatment of avascular necrosis of the jaws. *Journal of oral and maxillofacial surgery* 2006;17(6):1080–1083.
- 167. Agrillo A, Filiaci F, Ramieri V et al.** Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): 5 year experience in the treatment of 131 cases with ozone therapy. *European revue of medical and pharmacological sciences* 2012;16(12):1741-7.
- 168. Ripamonti CI, Maniezzo M, Boldini S et coll .** Efficacy and tolerability of medical ozone gas insufflations in patients with osteonecrosis of the jaw treated with bisphosphonates—Preliminary data. *Journal of Bone Oncology* . 2012;1(3):81- 7.
- 169. Ueng SW, Lee SS, Lin SS et coll .** Bone healing of tibia lengthening is enhanced by hyperbaric oxygen therapy: a study of bone mineral density and torsional strength on rabbits. *Journal Traumatologie* 1998;44:676-81.
- 170. Freiburger JJ.** Utility of hyperbaric oxygen in treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67(suppl 5):96-106.
- 171. Marx RE, Johnson RP, Kline SN.** Prevention of osteoradionecrosis: a randomized prospective clinical trial of hyperbaric oxygen versus penicillin. *The journal of the American dental association* . 1985;111:49-54.
- 172. Sutthavong S, Jansisyanont P, Boonyopastham N.** Oral health care in head and neck cancer. *Journal of medical association of thailand* .2005; 88 (suppl 3): S339-53.

BIBLIOGRAPHIE

- 173. Beth-Tasdogan NH, Mayer B, Hussein H et coll.** Interventions for managing medication-related osteonecrosis of the jaw.
Cochrane Database Syst Rev 2022 .12;7(7):CD012432.
- 174. Angiero F, Sannino C, Borloni R et coll.** Osteonecrosis of the jaws caused by bisphosphonates: evaluation of a new therapeutic approach using the Er:YAG laser.
Lasers in Medical Sciences . 2009 ; 24(6):849-56.
- 175. Robertson A, Kraenzlin Me, Zeilhofer Hf et coll.** Ostéonécrose maxillaire due aux bisphosphonates. Recommandations, diagnostiques et thérapeutiques.
Forum Med Suisse. 2007 ; 7 : 408 -412.
- 176. Vescovi P, Merigo E, Manfredi M et coll.** Nd: YAG laser biostimulation in the treatment of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw : clinical experience in 28 cases.
Photomedicine and laser Surgery. 2008 ; 26 (1) : 37-46.
- 177. Weber JBB, Camilotti RS, Ponte ME.** Efficacy of laser therapy in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): a systematic review.
Lasers in Medical Sciences. 2016;31(6):1261-72.
- 178. Porcaro G, Amosso E, Scarpella R et coll..** Doxycycline fluorescence-guided Er:YAG laser ablation combined with Nd:YAG/diode laser biostimulation for treating bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw.
Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2015;119(1): P6-12.
- 179. Momesso GAC, de Souza Batista FR, de Sousa CA et al.** Successful Use of Lower-Level Laser Therapy in the Treatment of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw.
Journal of Lasers in Medical Sciences. 2017;8(4):201-3.
- 180. Vescovi Parma P, Merigo E, Meleti M et coll.** Nd:YAG laser biostimulation of bisphosphonate-associated necrosis of the jawbone with and without surgical treatment.
British J Oral and Maxillofacial Surg. 2007 ; 45 (8) : 628–632.
- 181. Vescovi Parma P .**Utilisation des lasers pour une gestion mini-invasive des Ostéonécroses maxillaires et biphosphonates (BRONJ) la lettre de stomatologie.
<https://journal-stomato-implanto.com>. Consulté le 30.1.2023

- 182. Vescovi Parma P, Merigo E, Meleti M et coll.** Surgical Approach and Laser Applications in BRONJ Osteoporotic and Cancer Patients.
Journal of Osteoporosis. 2012; 2012:585434.
- 183. Vescovi Parma P, Meleti M, Merigo E et coll.** 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 Cir Bucal. 2013;18(4):e680-5
- 184. Dohan DM, Choukroun J, Diss A et coll.** Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part I: Technological concepts and evolution.
Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology. mars 2006;101(3):e37- 44.
- 185. Naik, B., P. Karunakar, M. Jayadev, et V. R Marshal.** « Role of platelet rich fibrin in wound healing: a critical review ».
Journal of conservative dentistry:2013, num 4: 284- 93.
- 186. Dohan Ehrenfest D M, De Peppo G M ,Doglioli P et Sammartino G.** « Slow release of growth factors and thrombospondin- in Choukroun's platelet-rich fibrin (PRF): a gold standard to achieve for all surgical platelet concentrates technologies ».
Growth factors 2009, no 1 .P: 63- 69 .
- 187. Clipet F, Tricot S, Alno N et coll.** In vitro effects of Choukroun's platelet-rich fibrin conditioned medium on 3 different cell lines implicated in dental implantology.
Implant Dentistry 2012, no 1 (21) 51-6.
- 188. Schär M O, Diaz-Romero J, Kohl S, Zumstein M A et Nesic D.** Platelet-rich concentrates differentially release growth factors and induce cell migration in vitro.
Clinical orthopedics and related research 2015;47 (5): 1635- 43.
- 189. Wu C L, Lee S S, Tsai C H et coll.** Platelet-rich fibrin increases cell attachment, proliferation and collagen-related protein expression of human osteoblasts.
Australian dental journal 2012;57 (2): 207- 12.
- 190. Mozzati M, Gallesio G, Arata V, Pol R et Scoletta M.** Platelet-rich therapies in the treatment of intravenous bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a report of 32 cases.
Oral Oncol. 2012;48(5):469-74.
- 191. Tartaroti N, Marques MM, Naclério-Homem M D et coll.** Antimicrobial photodynamic and photobiomodulation adjuvant therapies for prevention and treatment of medication-related osteonecrosis of the jaws: Case series and long-term follow-up.
Photodiagnosis and Photodynamic Therapy 2020, 29, 101651.

- 192. Miron RJ, Fujioka-Kobayashi M, Bishara M, Zhang Y, Hernandez M et Choukroun J.** Platelet-rich fibrin and soft tissue wound healing: A systematic review. *Tissue Eng. Part B Rev.* 2017, 23, 83–99
- 193. Scribante A, Ghizzoni M, Pellegrini M, Pulicari F et Spadari F.** Laser Devices and Autologous Platelet Concentrates in Prevention and Treatment of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws: A Systematic Review. *Medicina* 2023 ;59,P 972.
- 194. VIDAL .** Le Tériparatide.
- 195. Desmarais N.** Le tériparatide.
Québec Pharmacie vol. 52, no 8, septembre 2005 p 513.
- 196. Cappuzzo KA et Delafuente JC.** Teriparatide for severe osteoporosis. *Ann Pharmacother* 2004; 38(2) : 294-302.
- 197. Patel V, Gadiwalla Y, Sassoon I, Sproat C, Kwok J et McGurk M.** Use of pentoxifylline and tocopherol in the management of osteoradionecrosis. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2016;54(3):342-5.
- 198. Delanian S et Lefaix JL.** The radiation-induced fibroatrophic process : therapeutic perspective via the antioxidant pathway. *Radiother Oncol.* 2004 ; 73 : 119–131.
- 199. Kumar M, Roy BI, Dua MG et Mehta MS.** Role of Adjuvant Therapy in Osteoradionecrosis (Orn) and Bisphosphonate Induced Osteonecrosis of Jaw (Bronj). *International journal of pharmaceutical science invention.* 2017;6(5):19-22.
- 200. Owosho AA, Estilo CL, Huryn JM et Yom SK.** Pentoxifylline and tocopherol in the management of cancer patients with medication-related osteonecrosis of the jaw: an observational retrospective study of initial case series. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2016;122(4):455-9.
- 201. Salvodelli C, Le Page F, Santini J, Scortecchi G et Odin G.** Ostéonecrose maxillaire sous bisphosphonates et implants dentaires. *Rev Stom et Chir Maxillo Fac* 2007; 108 : 555-558.
- 202. Guazzo R, Sbricoli L, Ricci S, Bressan E, Piattelli A et Iaculli F.** Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw and Dental Implants Failures: A Systematic Review. *J Oral Implantol.* 2017 ;43(1):51–7.
- 203. Papadakis I, Spanou A et Kalyvas D.** Success rate and safety of dental implantology in patients treated with antiresorptive medication: A systematic review. *J Oral Implantol.* 2020 ;47(2):169–80.

BIBLIOGRAPHIE

- 204. Ba A, Kounta A, Gassama B, Kane M et coll.** Evaluation des besoins en soins bucco-dentaires des patients candidats à un traitement par bisphosphonates : résultats d'une étude prospective observationnelle.
Rev Col Odonto-Stomatol Afr Chir Maxillo-fac. 2021, Vol 28, N°4, pp.36-40.
- 205. Bouzbid N.** Profil immunohistochimique du cancer du sein de la femme dans la wilaya d'annaba. In: Journée FMC de la RCP Annaba, Algérie; 2021.
- 206. Boulouh I.** Cancer du sein chez la femme jeune d'âge inférieur à 40 ans : particularités clinique, anatomopathologique et thérapeutique.
Thèse pour l'obtention de DESM CHU Annaba 2022.
- 207. Najjar H et Easson A.** Age at diagnosis of breast cancer in Arab nations. International journal of Surgery. 2010;8(6):448-52.
- 208. Fleurier C, Pilloy G, Chas M et coll.** Cancer du sein chez les patientes de moins de 40 ans : présentation et caractéristiques évolutives.
Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie Volume 46, Issue 2, February 2018, Pages 105-111.
- 209. Boyle P, Bonio M, Koechlin A, Robertson C, Valentini F et col.** Diabetes and breast cancer risk: a meta-analysis.
British Journal of Cancer 2012 ; 23;107(9):1608-17.
- 210. Bonadona G, Veronesi U et Brambilla C.** Primary chemotherapy to avoid mastectomy in tumors with diameters of 3 centimeters or more.
Journal of the National Cancer Institute. 1990,82:1539-45
- 211. Pherson K, Steel C M et Dixon J M.** ABC of breast diseases: Breast cancer—epidemiology, risk factors, and genetics.
Medical journal breast cancer 2000 .volume 309 (7261):624-8
- 212. Burguin A, Diorio C et Durocher F.** Breast Cancer Treatments: Updates and New Challenges.
Journal of Personalized Medicine 2021 Aug; 11(8): 808.
- 213. Kohno N, Aogi K et coll.** Zoledronic acid significantly reduces skeletal complications compared with placebo in japanese women with bone metastases from breast cancer : a randomized placebo- controlled trial.
J Clin Oncol 2005; 23: 3314-21.
- 214. Mundy GR.** Metastasis to bone: causes, consequences and therapeutic opportunities.
Nat Rev Cancer. 2002;2:584-593.

BIBLIOGRAPHIE

- 215. Lin A, Park J, Melisko M et coll.** Zoledronic acid as adjuvant therapy for women with early stage breast cancer and occult tumor cells in bone marrow . Poster presented at: 30th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium; December 13-16, 2007; San Antonio, Texas. Abstract 510.
- 216. Van Poznak CH, Temin S, Yee GC et al.** American Society of Clinical Oncology executive summary of the clinical practice guideline update on the role of bonemodifying agents in metastatic breast cancer.
Journal of clinical oncology 2011; 29: 1221–1227.
- 217. Lima-Souza RA, Leonel ACLS, Duarte ALBP, Castro JFL, Carvalho EJA et coll.** Awareness of patients receiving bisphosphonates: a cross-sectional study. Brazilian oral research. 2022;36: e 0126
- 218. Lo-Fo-Wong D , Hanneke C.J.M, Neil K, Doris L et coll.** Don't forget the dentist: Dental care use and needs of women with breast cancer.
The Breast 29 (2016) 1-7
- 219. Van Poznak C H, Unger J M, Darke A K, Moinpour C et coll.** Association of Osteonecrosis of the Jaw With Zoledronic Acid Treatment for Bone Metastases in Patients With Cancer .
JAMA Oncol. 2021 Feb; 7(2): 1–9.
- 220. Taichman LS, Griggs JJ, Inglehart MR et coll.** Periodontal health, perceived oral health, and dental care utilization of breast cancer survivors.
J Public Health Dent 2015;75:148 P56.
- 221. Goodday R H.** Preventive Strategies for Patients at Risk of Medication-related Osteonecrosis of the Jaw.
Journal of oral-and-maxillofacial-surgery-clinics-of-north-America. 2015 Nov;27(4):527-36 .
- 222. Ferreira VHC, Kemp AT, Vendruscolo J, Sassi LM, Schussel JI et coll.** Antiresorptive medication in oncology: the clinical and dental profile of patients in a reference center.
J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg 2021;47:20-24.
- 223. Al Abdullateef A et Alhareky M S .** Awareness among patient at risk of developing Medication Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ) – A primary prevention strategy.
Saudi Pharmaceutical Journal 2020. Num 28 P 771–778.

BIBLIOGRAPHIE

- 224. Caldas J R, Antunes H S, Rodini Pegoraro C O et coll.** Oral health condition in cancer patients under bisphosphonate therapy.
Supportive Care in Cancer.2021;29(12):7687-7694
- 225. Saldanha S, Shenoy VK, Eachampati P, Uppal N et coll.** Dental implications of bisphosphonate-related osteonecrosis.
Gerodontology. 2012;29(3):177-87
- 226. Pinto VL, Fustinoni SM, Nazário ACP, Facina G et Elias S.** Prevalence of xerostomia in women during breast cancer chemotherapy.
Brazilian nursing journal.2020;73(Suppl 4)
- 227. Khan Z A, Prabhu N, Issrani R, Albulayhid, A A S et coll.** Oral Health-Related Quality of Life in Breast Cancer Patients in the Northern Region of Saudi Arabia.
Healthcare 2023, 11,1189.
- 228. Jardim LC, Flores PT, de Araújo Sensever F et coll.** Oral lesions and associated factors in breast cancer survivors.
Journal of Investigative and Clinical Dentistry. 2019; 10(4):e12447
- 229. Yenugadhati N, Albalawi A N, Qureshey A T, Qureshey T et coll.** Facteurs associés aux problèmes de santé bucco-dentaire dans un échantillon de patients saoudiens atteints de cancer.
Cancer management and Research 2018, 10, 1285-1293.
- 230. Willershausen I, Schmidtmann I, Azaripour A, Kledtke J, Willershausen B et Annette Hasenburg A .** Association entre la chimiothérapie du cancer du sein, la santé bucco-dentaire et les infections dentaires chroniques : une étude pilote .
The Society of The Nippon Dental University 2019
- 231. Taichman LS, Havens AM, Van Poznak CH et coll.** Potential implications of adjuvant endocrine therapy for the oral health of post- menopausal women with breast cancer.
Breast cancer research and treatment. 2013;137:23-32.
- 232. Ripamonti C I, Maniezzo T. Campa, E. Fagnoni1 et C. Brunelli.** Decreased occurrence of osteonecrosis of the jaw after implementation of dental preventive measures in solid tumour patients with bone metastases treated with bisphosphonates. The experience of the National Cancer Institute of Milan.
Annals of Oncology 2009.20: 137–145.

BIBLIOGRAPHIE

- 233. Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V et coll.** Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment.
J Oral Maxillofac Surg 2005; 63: 1567-75.
- 234. Alkan A, Cakmak O, Yilmaz S, Cebi T, Gurgan C et coll.** Relationship Between Psychological Factors and Oral Health Status and Behaviours.
Oral Health and Preventive Dentistry. 2015;13:331-9.
- 235. Di Fede O , Panzarella V, Rodolfo Mauceri R, Fusco V et coll.** The dental management of patients at risk of medication-related osteonecrosis of the jaw: new paradigm of primary prevention.
BioMed Research International 2018, Article ID 2684924, 10 pages
- 236. Bramati A, Girelli S, Farina G et coll.** Prospective, mono-institutional study of the impact of a systematic prevention program on incidence and outcome of osteonecrosis of the jaw in patients treated with bisphosphonates for bone metastases.
Journal of Bone and Mineral Metabolism .2015 ;33(1):119-24
- 237. Rugani P, Walter C, Kirnbauer B, Acham S et coll.** Prevalence of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw in Patients with Breast Cancer, Prostate Cancer, and Multiple Myeloma.
Dentistry journal 2016, 4, 32.
- 238. Saussez S., Filleul O et Loeb I.** Bisphosphonates et ostéonécrose maxillo-mandibulaire.
Rev. Stomatol. Chir. Maxillofac., 2008, 109 :367-373.
- 239. Karnaa H, Gonzaleza J, Radiaa H, Parish P , Encisoc R et coll.** Risk-reductive dental strategies for medication related osteonecrosis of the jaw among cancer patients: A systematic review with meta-analyses.
Oral Oncology 85 (2018) 15–23
- 240. Dimopoulos MA, Kastiris E, Bamia C, Melakopoulos I, Gika D, Roussou M et coll.** Reduction of osteonecrosis of the jaw (ONJ) after implementation of preventive measures in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid.
Ann Oncol 2009;20:117–20.
- 241. Vandone AM, Donadio M, Mozzati M, Ardine M, Polimeni MA, Beatrice S, et coll.** Impact of dental care in the prevention of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a single-center clinical experience.
Annals of Oncology 2012;23(1):193-200.

BIBLIOGRAPHIE

- 242. Bramati A, Girelli S, Farina G, Dazzani MC, Torri V, Moretti A et coll.** Prospective, mono-institutional study of the impact of a systematic prevention program on incidence and outcome of osteonecrosis of the jaw in patients treated with bisphosphonates for bone metastases.
Journal of Bone and Mineral Metabolism 2015;33:119–24.
- 243. Owosho AA, Yoong Liang S, Sax A Z et coll.** Medication-related osteonecrosis of the jaw, An update on the Memorial Sloan Kettering Cancer Center, experience and the role of Pre-medication Dental Evaluation in the prevention of MRONJ.
Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2018 May ; 125(5): 440–445.
- 244. Mucke T, Deppe H, Hein J, Wolff K-D, Mitchell DA, Kesting MR et coll.** Prevention of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in patients with prostate cancer treated with zoledronic acid – a prospective study over 6 years.
Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery 2016 ;44(10):1689-1693
- 245. Lopez-Jornet P, Sanchez Perez A, Mendes RA, Tobias A et coll.** Medication-related osteonecrosis of the jaw: is autologous platelet concentrate application effective for prevention and treatment? a systematic review.
J Cranio-Maxillofac Surg 2016;44:1067–72.
- 246. Pick E, Leuenberger N, Kuster I, Stutzmann N et coll.** Evaluation of preventive treatment protocols for patients under antiresorptive therapy undergoing tooth extraction at a swiss university clinic.
International Journal of Environmental Research and Public Health 2021;18, 9924.
- 247. Bendoukha M, Oukil M, Abderahmani S, Baghdad S, Belakehal SE, Bousseka S et Bouzouina F.** Nécrose des maxillaires liée aux médicaments : à propos de deux cas et revue de littérature.
Revue Médicale de l'HMRUO 2022, Volume 9 N°1.P 55-61

LISTE DES ANNEXES

LISTE DES ANNEXES

ANNEXE 1 : FICHE CLINIQUE

Centre Hospitalo-Universitaire de Annaba

Service de pathologie et chirurgie buccales

Fiche clinique n° :

Date :

Lieu de consultation :

1-CAC ANNABA

2-Service de pathologie et chirurgie buccales

1- Etat civil

Nom Prénom

Age :

Date de naissance :

Situation matrimoniale : 1-Célibataire 2-Mariée 3- Divorcée 4-Veuve

Enfants : 1.Oui 2-Non

Nombre d'enfants :

Adresse: 1-Annaba 2- Skikda 3- Guelma 4- El Taref 5- Souk Ahras 6-Tebessa 7- Autres

Précisez

N° Téléphone:

Niveau d'instruction : 1- Illettrée 2- Primaire 3 - Moyen 4- Secondaire 5-Universitaire

Activité Professionnelle : 1- Oui 2- Non

Si oui précisez :

Niveau Socio- Economique : 1- Mauvais 2- Moyen 3- Bon

Habitudes toxiques :

Tabac à fumer 1- Oui 2- Non

Tabac à chiquer 1- Oui 2- Non

2. Données anamnestiques :

2.1 Antécédents généraux :

LISTE DES ANNEXES

Nombre de cure : 1-Une seule 2- Plusieurs

Si plusieurs : 1-Chaque mois 2-Chaque 6 mois

Durée du traitement

La date prévue du traitement :

2.3 Antécédent bucco-dentaires

- Consultation dentaire avant le traitement anti cancéreux 1-Oui 2-Non

- Dernière consultation odonto-stomatologique :

1.Moins de 1 an 2. Plus de 1 an

Motif : 1. Visite de routine 2-Pour soin ou extraction

2.4 Etat de connaissance sur les BPS :

-Connaissance sur les complications des BPS sur la cavité buccale 1-Oui 2- Non

-Connaissance sur l'ostéonécrose des maxillaires 1-Oui 2-Non

2.5 Hygiène bucco-dentaire :

Brossage des dents : 1-Oui 2- Non

Fréquence de brossage par jour 1-une fois 2- deux fois 3-trois fois et plus

3. EXAMEN CLINIQUE :

3.1 EXAMEN EXOBUCCAL :

-Symétrie faciale : tuméfaction 1. Oui 2. Non

-Fistule cutanée : 1. Oui 2. Non

-ATM :

-Adénopathies :

3.2 EXAMEN ENDOBUCCAL :

Hygiène bucco-dentaire : 1-Bonne 2-Moyenne 3-Médiocre

Plaque dentaire : 1- Oui 2-Non

Tartre : 1- Oui 2-Non

Xérostomie 1- Oui 2-Non

LISTE DES ANNEXES

Formule dentaire :

18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28

48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38

Edentement total : 1- Oui 2- Non

Indice CAO =

Mobilité dentaire : 1-Oui 2-Non

Nombre de dents mobiles

Examen des muqueuses :

- Gingivite 1-Oui 2-Non
- Parodontite 1-Oui 2-Non
- Pathologie de la langue 1-Oui 2-Non
- Pathologie du palais 1-Oui 2-Non
- Pathologie de la joue 1-Oui 2-Non
- Pathologie des glandes salivaires 1-Oui 2-Non

Prothèses dentaires : 1-Oui 2-Non

Si oui

Propre 1-Oui 2-Non

Adaptée 1-Oui 2-Non

3.3 Examen radiologique :

Examen radiologique : 1-Oui 2-Non

- Radio panoramique 1-Oui 2-Non
- Retro alvéolaire 1-Oui 2-Non
- Cône beam 1-Oui 2-Non
- Scanner 1-Oui 2-Non

LISTE DES ANNEXES

3.4 Besoin en soin bucco-dentaire :

Soins chirurgicaux : 1-Oui 2-Non

Nombre d'extraction dentaire nécessaires :

Soins dentaires 1-Oui 2-Non

Nombre des dents nécessitant des soins conservateurs :

Soins parodontaux 1-Oui 2-Non

Besoin de restauration prothétique 1-Oui 2-Non

4. PRISE EN CHARGE BUCCO-DENTAIRE :

Prise en charge 1- Oui 2- Non

Si oui : Extraction dentaire 1-Oui 2-Non

Cicatrisation sous PRF 1-Oui 2-Non

Soins conservateurs 1-Oui 2-Non

Soins parodontaux 1-Oui 2-Non

Restauration prothétique 1-Oui 2-Non

5. SUIVI ET CONTROLE :

Durée de suivi :

Apparition de l'ONM : 1.Oui 2.Non

LISTE DES ANNEXES

ANNEXE 2 : FICHE INFO

A l'intention du médecin traitant

Identification du patient :

Nom :.....

Prénom :.....

Age :.....

Diagnostic :.....

Traitement ultérieur : Chirurgie :

Chimiothérapie :

Radiothérapie :

Traitement en cours :

Les aminobiphosphonates prescrits :

Indication :

- Prévention de l'ostéoporose

-Préventive des métastases

Date prévue du traitement :

La posologie :.....

La fréquence des cures :.....

La durée du traitement :.....

Date : / /

Signature et griffe du médecin traitant

ANNEXE 3


FICHE DE CONSEIL

La santé bucco-dentaire chez la femme atteinte de cancer du sein et candidate aux aminobisphosphonates

Consultation régulière chez le médecin dentiste

La méthode B.R.O.S.

B



Brossiez haut et bas séparément

R



Rouleau ou mouvement rotatif pour brosser dents et gencives du rose vers le blanc

O



Oblique : on incline la brosse à 45° sur la gencive

S



Suivez un trajet pour faire le tour de toutes les dents sans oublier le dessus

Consultez votre médecin dentiste

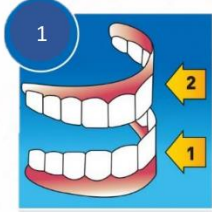
- Avant de commencer le traitement par BPS pour traiter toute pathologie au niveau de la cavité buccale
- En cas d'apparition d'un symptôme révélateur de l'ONM
- Régulièrement chaque 6 mois
- Déclarer au médecin dentiste les antécédents du traitement par BPS ou un autre antirésorptif

LES SIGNES CLINIQUES DE L'ONM

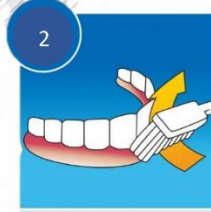


نصائح وإرشادات

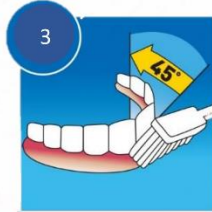
صحة الفم لدى النساء المصابات بسرطان الثدي والمقبلات على العلاج بالبيفوسفونات



1
غسل الأسنان
العلوية والسفلية كل
على حدة



2
ضع الفرشاة على
السطح وحركها
بطريقة دائرية إلى
الخارج



3
ضع الفرشاة بزاوية
45° ثم حرك الفرشاة
بطريقة دائرية للخارج



4
نظف الأسنان من
الداخل والخارج

استشارة طبيب الأسنان



استشر
طبيب
أسنانك



قبل البدء في العلاج بالبيفوسفونات
لمعالجة جميع أمراض الفم

عند ظهور الأعراض التي تكشف عن
نخر العظام

بانتظام كل 6 أشهر

قم بإبلاغ طبيب الأسنان عن خلفية
استخدام البيفوسفونات أو أي مضاد
آخر لتآكل العظام

أعراض مرض نخر العظام



نخر العظام مع وجود التهاب



نخر العظام بدون التهاب



التهاب اللثة



نخر عظمي كبير



الناسور الفموي



الناسور خارج الفم



عظم معزول بسبب النخر

LISTE DES ANNEXES

ANNEXE 4 : Saisie des données sous Microsoft Excel 2016



Copie de EXCEL cancer du sein n130 1avril.xls [Mode de compatibilité] - Excel (Échec de l'activation du produit)

Connexion

Fichier Accueil Insertion Mise en page Formules Données Révision Affichage Aide Rechercher des outils adaptés Partager

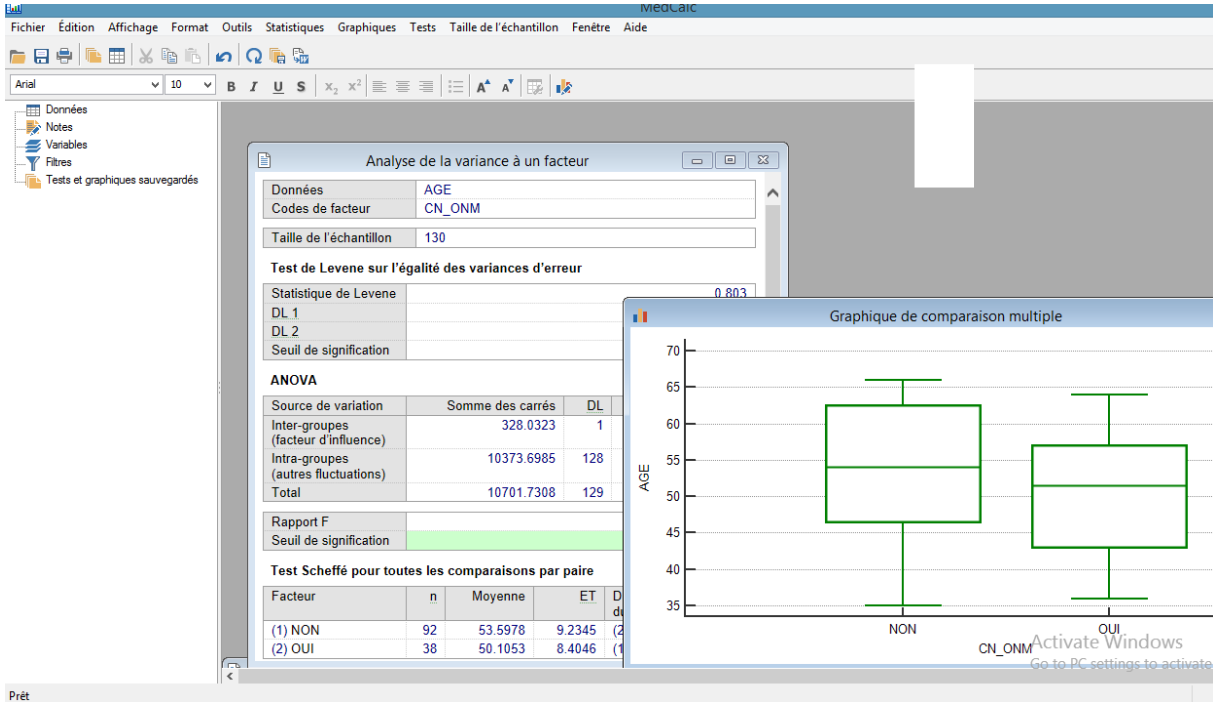
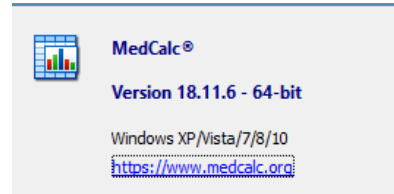
Calibri 10 A A Standard

Coller Presse-papiers Police Alignement Nombre Mise en forme conditionnelle Mettre sous forme de tableau Styles de cellules Insérer Supprimer Format Trier et filtrer Rechercher et sélectionner Édition

BN1 Hyg BUC

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	LI
1	ID	CAC	PATHO	CAC + Patho	MOIS	Anné_CONSLT	WILAYA	AUTRES	AGE	ClassAGE	Age2	DATE NCE	
2	1	OUI	OUI	Oui	5	2022	1	NON	60.00	55-65 ans	>=55 ans	1962	
3	2	OUI	OUI	Oui	6	2022	1	NON	64.00	55-65 ans	>=55 ans	1958	
4	3	OUI	OUI	Oui	7	2022	1	NON	65.00	65 ans et+	>=55 ans	1957	
5	4	OUI	OUI	Oui	6	2022	1	NON	52.00	45-55 ans	<55 ans	1970	
6	5	OUI	OUI	Oui	7	2022	4	NON	44.00	35-45 ans	<55 ans	1978	
7	6	OUI	OUI	Oui	7	2022	1	NON	48.00	45-55 ans	<55 ans	1974	
8	7	OUI	NON	Non	6	2022	1	NON	65.00	65 ans et+	>=55 ans	1957	
9	8	OUI	NON	Non	7	2022	1	NON	43.00	35-45 ans	<55 ans	1979	
10	9	OUI	NON	Non	7	2022	1	NON	61.00	55-65 ans	>=55 ans	1961	
11	10	NON	OUI	Non	5	2022	3	NON	65.00	65 ans et+	>=55 ans	1957	
12	11	OUI	NON	Non	4	2022	1	NON	50.00	45-55 ans	<55 ans	1972	
13	12	OUI	NON	Non	2	2022	1	NON	58.00	55-65 ans	>=55 ans	1964	
14	13	OUI	NON	Non	5	2022	1	NON	46.00	45-55 ans	<55 ans	1976	
15	14	OUI	NON	Non	11	2021	1	NON	61.00	55-65 ans	>=55 ans	1961	
16	15	OUI	NON	Non	6	2022	1	NON	65.00	65 ans et+	>=55 ans	1957	
17	16	OUI	NON	Non	1	2022	1	NON	65.00	65 ans et+	>=55 ans	1957	
18	17	OUI	NON	Non	4	2022	1	NON	63.00	55-65 ans	>=55 ans	1959	
19	18	OUI	OUI	Oui	6	2022	1	NON	36.00	35-45 ans	<55 ans	1986	
20	19	OUI	NON	Non	3	2022	1	NON	41.00	35-45 ans	<55 ans	1981	

ANNEXE 5: Analyse de données
1 sous : MedCalc 18.11.6-64bit



ANNEXE 6: Analyse de données 2

sous : EPI INFO 7.2.2.6



Epi Info 7.2.2.6 Analysis

File View Tools Help

Command Explorer

- Analysis Commands
 - Data
 - Read
 - Relate
 - Write (Export)
 - Merge
 - Delete File/Table
 - Delete Records
 - Undelete Records
 - Variables
 - Define
 - DefineGroup
 - Undefine
 - Assign
 - Recode
 - Display
 - Select/If
 - Select
 - Cancel Select
 - If
 - Sort
 - Cancel Sort
 - Statistics
 - List
 - Frequencies
 - Tables
 - Means
 - Summarize
 - Graph
 - Advanced Statistics
 - Linear Regression
 - Logistic Regression
 - Kaplan-Meier Survival
 - Cox Proportional Hazards
 - Complex Sample Frequencies
 - Complex Sample Tables
 - Complex Sample Means
 - Output
 - Header
 - Type

Output:output9.html

Previous Next Last History Open Bookmark Print Clear Output

FREQ Anné_CONSLT

ANNÉ_CONSLT	Frequency	Percent	Cum. Percent
2019	28	21.54%	21.54%
2020	1	0.77%	22.31%
2021	40	30.77%	53.08%
2022	61	46.92%	100.00%
Total	130	100.00%	100.00%

Exact 95% Conf Limits

2019 14.81% 29.60%

2020 0.02% 4.21%

Program Editor

File Edit Fonts

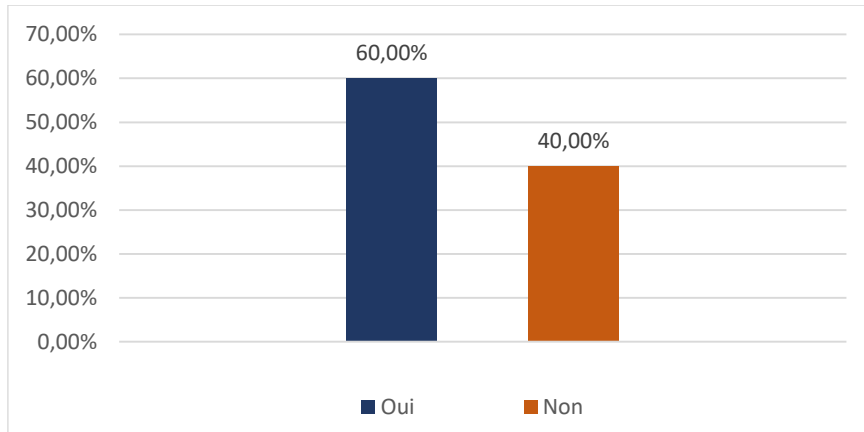
New Pgm Open Pgm Save Pgm Print... Run Commands

```

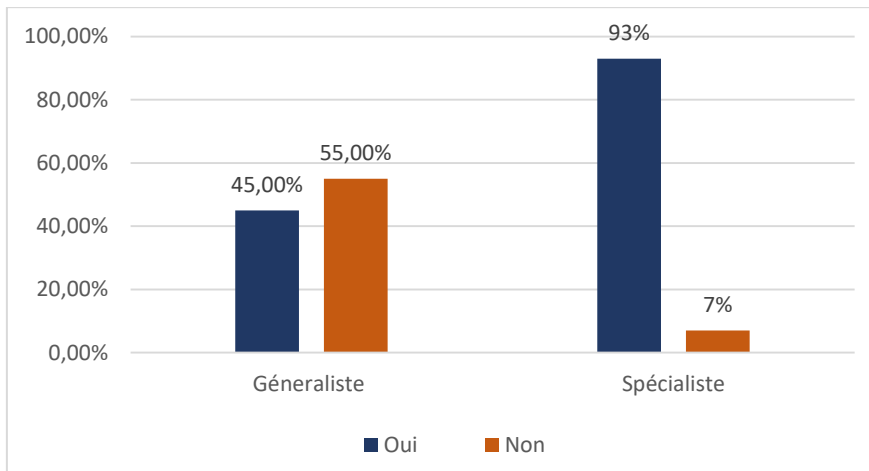
READ {E:\Dossier thésards\DR TAGUIA\Copie de EXCEL cancer du sein n130 lavril.xls}:{Principals}
FREQ Age2
FREQ Anné_CONSLT
    
```

A
G

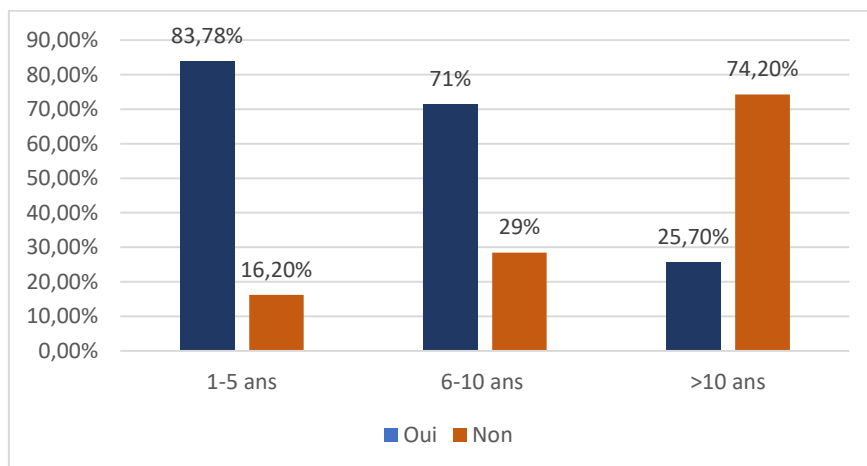
ANNEXE 7: Etude épidémiologique chez les médecins dentistes de la commune de ANNABA



Etat de connaissances de l'ONM par les médecins dentistes.



Etat de connaissances de l'ONM en fonction du grade.



Etat de connaissance de l'ONM en fonction de l'expérience.

ملخص

سرطان الثدي هو أول سرطان لدى النساء في الجزائر ويستخدم البيسفوسفونات على نطاق واسع في علاجه. على المدى الطويل، يمكن لهذا العلاج أن يسبب مضاعفات خطيرة وهي نخر عظم الفكين، والذي يمثل تحديات جديدة في مجال امراض وجراحة الفم وخاصة لدى المرضى المقبلين على علاجات الأمينوبوسفونات.

الأهداف: هدفنا الرئيسي هو تقييم احتياجات العناية بالفم لمرضى سرطان الثدي المقبلين للعلاج بالأمينوبوسفونات. تتمثل أهدافنا الثانوية في تقييم مستوى وعي المرضى بالآثار الجانبية للبيسفوسفونات المتمثلة في مرض نخر العظم، وتحديد المرضى المعرضين لخطر الإصابة بنخر الفكين. استخدام العلاجات الوقائية لمنع "ظهور نخر العظم وصياغة بروتوكولات فعالة لعلاج هذه الفئة قبل بدء الأمينوبوسفونات.

المواد و الطرق: قمنا بأجراء دراسة وصفية مقطعية على مستوى المركز الاستشفائي الجامعي بعنابة حيث تمت معاينة المرضى على مستوى مصلحة الأورام الطبية وعلى مستوى مصلحة أمراض و جراحة الفم المعطيات المتعلقة باللجوء الى العلاجات السنية، نظافة الفم والاطقم الصناعية ، وكذا البيانات المتعلقة بمدى معرفة المرضى للآثار الجانبية للبيسفوسفونات على مستوى الفم وتم اجراء تحليل وصفي باستخدام برنامج

Excel 2016 و Word 2016 و MedCalc الإصدار 64-18.11.6 و EPI INFO 7.2.2.6.

تمت معالجة امراض الفم و الاسنان مع القيام بفحوصات دورية.

النتائج: قمنا بفحص 130 مريضة بسرطان الثدي تتراوح أعمارهم بين 35 و 65 عامًا. 22٪ من المرضى ذوات تعليم جامعي و 73٪ لديهم مستوى اجتماعي واقتصادي متوسط .

يعاني 30٪ من المرضى من ارتفاع ضغط الدم، 17٪ يعانون من مرض السكري و 41 ٪ من المرضى يعانون من انتشار النقائل من الورم الأولي الى المناطق الأخرى من الجسم.

استفاد معظم المرضى من العلاج المضاد للسرطان. جميع المرضى مقبلون على العلاج بحمض الزوليدرونيك ، ويستخدم هذا الأخير لتفادي مضاعفات النقائل في 42٪ من الحالات .

نسبة زيارة طبيب الأسنان غير مرضية ؛ 85٪ من المرضى لم يستشيروا طبيب الأسنان في الاثني عشر شهرًا الأخيرة و 70٪ من المرضى ليس لديهم فكرة عن مرض نخر العظم الذي ينتج عن استخدام العلاج بالبيسفوسفونات.

كان انتشار امراض اللثة و تسوس الأسنان مهما جدا بنسبة 66٪ و 75٪ على التوالي..

بالإضافة إلى ذلك ، يحتاج 96٪ من المرضى إلى علاجات فموية ، بالإضافة إلى أن مرضانا استفادوا من عمليات علاج و قلع اسنان منها 12٪ عملية قلع الاسنان باستخدام البلازما الغنية بالفيرين ، تم إجراء متابعة دورية من 6 إلى 24 شهرًا ، بعد هذا التحضير الأولي لاحظنا ان نسبة ظهور نخر العظم هي 2.30٪ .

الخلاصة: أوضحت دراستنا ان النساء المصابات بسرطان الثدي المتقدمين على العلاج بالأمينوبوسفونات يعانون من سوء صحة الفم واحتياجات عالية لرعاية الفم و الاسنان .

لذا فإن الاستراتيجيات الوقائية والعلاجية الخاصة بهذه الفئة من المرضى ضرورية .

الكلمات المفتاحية: سرطان الثدي ، أمينوبوسفونات ، نخر العظم الفكي ، احتياجات العناية بالفم ، الوقاية ، وعي المريض

ABSTRACT

Breast cancer is the leading cancer among women in Algeria, presenting new challenges for odontostomatological care, especially in patients who are candidates for aminobisphosphonate therapy.

Breast cancer is the leading cancer among women in Algeria and bisphosphonates are widely used for therapeutic purposes. In the long term, these molecules can induce a serious complication ; osteonecrosis of jaw, which poses new challenges for odontostomatological care, especially in patients who are candidates for aminobisphosphonate therapy.

Objectives: Our primary objective is to describe the oral health care needs of breast cancer patients who are candidates for aminobisphosphonate therapy. Our secondary objectives were to assess patients' awareness of the oral cavity side effects of bisphosphonates, identify patients at risk of developing maxillary osteonecrosis, prevent the onset of osteonecrosis and determine management protocols before starting BPS therapy.

Methods: We conducted a descriptive cross-sectional study at Annaba University Hospital. Patients were seen in the medical oncology department and in the oral surgery department. Data were collected on health-care use, oral hygiene, knowledge of MRONJ, and oral and prosthetic status. Oral preparation was carried out, with periodic check-ups. The software used for data processing and analysis were: Excel 2016, Word 2016, MedCalc Version 18.11.6-64bit and EPI INFO 7.2.2.6.

Results: We examined 130 breast cancer patients aged between 35 and 65. 22% of patients were university graduates and 73% had an average socio-economic level. In general, 30% of patients suffered from hypertension and 17% from diabetes. Metastases were found in 41% of patients. Most patients have received anti-cancer treatment. All patients were candidates for zoledronic acid treatment, which was used to prevent complications from metastases in 42% of cases. Recourse to the dentist was unsatisfactory: 85% of patients had not consulted a dentist in the previous 12 months, and 70% of patients had no knowledge of maxillary osteonecrosis. The prevalence of periodontal disease was 66% and it was 75% for dental caries. Moreover, 96% of patients required oral care, and our patients benefited from oral preparation, 12% of whom underwent dental extractions under PRF. Periodic follow-up from 6 to 24 months was carried out, during which we noted that the incidence of MRONJ after this initial preparation was 2.30%.

Conclusion: Patients with breast cancer who are candidates for BPS treatment have poor oral health, and their care needs are considerable. Preventive and curative strategies specific to this population are therefore necessary.

Key words: breast cancer, aminobisphosphonates, osteonecrosis of jaw, oral care needs, prevention, patient awareness.

RESUME

Le cancer du sein est le premier cancer chez la femme en Algérie et les bisphosphonates sont largement utilisés dans un but thérapeutique. A long terme ces molécules peuvent induire une complication grave qui est l'ostéonécrose des maxillaires, ce qui représente de nouveaux défis de prise en charge odontostomatologique surtout chez les patientes candidates aux traitements par aminobisphosphonates.

Objectifs : Notre objectif principal est de décrire les besoins en soins bucco-dentaires chez les patientes atteintes de cancer du sein et candidates au traitement par aminobisphosphonates. Nos objectifs secondaires étant d'évaluer le niveau de sensibilisation des patientes sur les effets secondaire des bisphosphonates au niveau de la cavité buccale, identifier les patientes à risque de développer l'ostéonécrose maxillaire, prévenir l'apparition de l'ostéonécrose et déterminer les protocoles de prise en charge avant de commencer le traitement par BPS.

Méthodes : Nous avons réalisé une étude descriptive transversale au niveau du CHU de Annaba.

Les patientes ont été consultées au niveau du service d'oncologie médicale et au niveau du service de pathologie et chirurgie buccales.

Des données relatives aux habitudes de recours au soin, d'hygiène bucco-dentaire, l'état de connaissance de l'ONM, des données concernant l'état bucco-dentaire et prothétique ont été recueillies.

Une préparation bucco-dentaire a été effectuée avec des séances de contrôles périodiques. Les logiciels utilisés pour l'exploitation et l'analyse des données sont : Excel 2016, Word 2016, MedCalc Version 18.11.6-64bit et EPI INFO 7.2.2.6.

Résultats : Nous avons examiné 130 patientes atteintes du cancer du sein âgées entre 35 et 65 ans. 22 % des patientes sont universitaires et 73% ont un niveau socio-économique moyen.

Sur le plan général, 30% des patientes souffrent d'HTA et 17% de diabète. Les métastases sont trouvées chez 41 % des patientes.

La plupart des patientes ont bénéficié d'un traitement anti cancéreux. Toutes les patientes sont candidates au traitement par acide zolédronique, ce traitement est utilisé pour prévenir les complications des métastases dans 42% des cas.

Le recours au médecin dentiste n'est pas satisfaisant ;85% des patientes n'ont pas consulté le médecin dentiste les 12 derniers mois et 70% des patientes n'ont aucune notion sur l'ostéonécrose maxillaire.

La prévalence de la maladie parodontale est de 66 % et celle de la carie dentaire est de 75%.

Par ailleurs, 96% des patientes ont besoin d'un soin bucco-dentaire, de plus nos patientes ont bénéficié d'une préparation bucco-dentaire dont 12% sont des extractions dentaires sous PRF, un suivi périodique de 6 à 24 mois a été réalisé durant lequel nous avons remarqué que l'incidence de l'ONM après cette préparation initiale est de 2,30 %

Conclusion : Les patientes atteintes du cancer du sein et candidates au traitement par BPS, présentent un mauvais état bucco-dentaire et les besoins en soins sont importants.

Des stratégies préventives et curatives spécifiques à cette population sont donc nécessaires.

Mots clés : cancer du sein, aminobisphosphonates, ostéonécrose des maxillaires, besoins en soin bucco-dentaire, prévention, sensibilisation des patientes

RESUME

Evaluation de l'état bucco-dentaire des patientes atteintes du cancer du sein et candidates au traitement par aminobisphosphonates

Le cancer du sein est le premier cancer chez la femme en Algérie et les bisphosphonates sont largement utilisés dans un but thérapeutique. A long terme ces molécules peuvent induire une complication grave qui est l'ostéonécrose des maxillaires, ce qui représente de nouveaux défis de prise en charge odontostomatologique surtout chez les patientes candidates aux traitements par aminobisphosphonates.

Objectifs : Notre objectif principal est de décrire les besoins en soins bucco-dentaires chez les patientes atteintes de cancer du sein et candidates au traitement par aminobisphosphonates. Nos objectifs secondaires étant d'évaluer le niveau de sensibilisation des patientes sur les effets secondaire des bisphosphonates au niveau de la cavité buccale, identifier les patientes à risque de développer l'ostéonécrose maxillaire, prévenir l'apparition de l'ostéonécrose et déterminer les protocoles de prise en charge avant de commencer le traitement par BPS.

Méthodes : Nous avons réalisé une étude descriptive transversale au niveau du CHU de Annaba. Les patientes ont été consultées au niveau du service d'oncologie médicale et au niveau du service de pathologie et chirurgie buccales.

Des données relatives aux habitudes de recours au soins, d'hygiène bucco-dentaire, l'état de connaissance de l'ONM, des données concernant l'état bucco-dentaire et prothétique ont été recueillies.

Une préparation bucco-dentaire a été effectuée avec des séances de contrôles périodiques. Les logiciels utilisés pour l'exploitation et l'analyse des données sont : Excel 2016, Word 2016, MedCalc Version 18.11.6-64bit et EPI INFO 7.2.2.6.

Résultats : Nous avons examiné 130 patientes atteintes du cancer du sein âgées entre 35 et 65 ans. 22 % des patientes sont universitaires et 73% ont un niveau socio-économique moyen.

Sur le plan général, 30% des patientes souffrent d'HTA et 17% de diabète. Les métastases sont trouvées chez 41 % des patientes.

La plupart des patientes ont bénéficié d'un traitement anti cancéreux. Toutes les patientes sont candidates au traitement par acide zolédronique, ce traitement est utilisé pour prévenir les complications des métastases dans 42% des cas.

Le recours au médecin dentiste n'est pas satisfaisant ;85% des patientes n'ont pas consulté le médecin dentiste les 12 derniers mois et 70% des patientes n'ont aucune notion sur l'ostéonécrose maxillaire. La prévalence de la maladie parodontale est de 66 % et celle de la carie dentaire est de 75%.

Par ailleurs, 96% des patientes ont besoin d'un soin bucco-dentaire, de plus nos patientes ont bénéficié d'une préparation bucco-dentaire dont 12% sont des extractions dentaires sous PRF, un suivi périodique de 6 à 24 mois a été réalisé durant lequel nous avons remarqué que l'incidence de l'ONM après cette préparation initiale est de 2,30 %

Conclusion : Les patientes atteintes du cancer du sein et candidates au traitement par BPS, présentent un mauvais état bucco-dentaire et les besoins en soins sont importants.

Des stratégies préventives et curatives spécifiques à cette population sont donc nécessaires.

Mots clés : cancer du sein, aminobisphosphonates, ostéonécrose des maxillaires, besoins en soin bucco-dentaire, prévention, sensibilisation des patientes.

Auteur : Dr TAGUIA Meriem
Service de Pathologie et chirurgie buccales
CHU Annaba

Directrice de thèse : Pr SALAH MARS Razika
Service de Pathologie et chirurgie buccales
CHU Constantine

Annaba 2024