

UNIVERSITE DE STRASBOURG
FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE

Année 2022

N°61

THESE

Présentée pour le Diplôme d'Etat de Docteur en Chirurgie Dentaire
le 28/10/2022

par

Pierre KLIENKOFF
né le 04/01/1994 à VENDOME

Prise en charge bucco-dentaire des patients traités
par anticorps anti RANK-ligand pour une tumeur à cellules géantes :
étude rétrospective aux Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

Président : Professeur Olivier HUCK
Assesseurs : Professeur François CLAUSS
Professeur Jean-Emmanuel KURTZ
Docteur Fabien BORNERT

FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE DE STRASBOURG

Doyen : Professeur Florent MEYER

Doyens honoraires : Professeur Maurice LEIZE

Professeur Youssef HAIKEL

Professeur Corinne TADDEI-GROSS

Professeurs émérites : Professeur Henri TENENBAUM

Professeur Anne-Marie MUSSET

Responsable des Services Administratifs : Mme Marie-Renée MASSON

Professeurs des Universités

Vincent BALL	Ingénierie Chimique, Energétique - Génie des Procédés
Agnès BLOCH-ZUPAN	Sciences Biologiques
François CLAUSS	Odontologie Pédiatrique
Jean-Luc DAVIDEAU	Parodontologie
Youssef HAÏKEL	Odontologie Conservatrice - Endodontie
Olivier HUCK	Parodontologie
Sophie JUNG	Sciences Biologiques
Marie-Cécile MANIERE	Odontologie Pédiatrique
Florent MEYER	Sciences Biologiques
Maryline MINOUX	Odontologie Conservatrice - Endodontie
Damien OFFNER	Prévention - Epidémiologie - Economie de la Santé - Odontologie Légale
Corinne TADDEI-GROSS	Prothèses
Béatrice WALTER	Prothèses
Matthieu SCHMITTBUHL	Sciences Anatomiques et Physiologiques, Occlusodontiques - Biomatériaux - Biophysique - Radiologie

Délégation (Juin 2024)

Maîtres de Conférences

Youri ARNTZ	Biophysique moléculaire
Sophie BAHI-GROSS	Chirurgie Buccale - Pathologie et Thérapeutique - Anesthésiologie et Réanimation
Yves BOLENDER	Orthopédie Dento-Faciale
Fabien BORNERT	Chirurgie Buccale - Pathologie et Thérapeutique - Anesthésiologie et Réanimation
Claire EHLINGER	Odontologie Conservatrice - Endodontie
Olivier ETIENNE	Prothèses
Gabriel FERNANDEZ	Prévention - Epidémiologie - Economie de la Santé - Odontologie Légale
DE GRADO	
Florence FIORETTI	Odontologie Conservatrice - Endodontie
Catherine-Isabelle GROS	Sciences Anatomiques et Physiologiques - Biophysique - Radiologie
Nadia LADHARI	Sciences Anatomiques et Physiologiques, Occlusodontiques - Biomatériaux - Biophysique
<i>Disponibilité (Déc. 2022)</i>	
Davide MANCINO	Odontologie Conservatrice - Endodontie
Catherine PETIT	Parodontologie
François REITZER	Odontologie Conservatrice - Endodontie
Martine SOELL	Parodontologie
Marion STRUB	Odontologie Pédiatrique
Xavier VAN BELLINGHEN	Prothèses
Delphine WAGNER	Orthopédie Dento-Faciale
Etienne WALTMANN	Prothèses

Remerciements

Je souhaiterais tout d'abord remercier le Dr Fabien BORNERT pour sa confiance, son temps précieux et sa gentillesse dans l'encadrement de mon travail de thèse. Je souhaiterais également vous remercier en tant que responsable de ma formation d'interne, vous avez toujours su être disponible et pédagogue, et êtes un exemple de ce que la chirurgie orale peut offrir dans son exercice le plus complet.

Mes remerciements vont également à Monsieur le Professeur Olivier HUCK pour avoir accepté de présider ce jury de thèse, et pour votre disponibilité à mon égard. Merci au Professeur Jean-Emmanuel KURTZ d'avoir accepté de faire partie de mon jury, et pour votre disponibilité et votre collaboration à ce travail de thèse. Merci enfin au Professeur François CLAUSS d'avoir accepté de faire partie de mon jury.

Je tenais également à remercier l'ensemble des équipes médicales, paramédicales et pédagogiques que j'ai pu croiser tout au long de mon internat pour tout ce qu'ils auront su m'apporter. Je remercie mes co-internes pour leur soutien et leur humour, nous aurons affronté ces semestres toujours motivés, toujours dans la joie et la bonne humeur.

Je remercie ma famille, Maman, Papa, Stan, Alex, Marine, Clarisse, Laurent et mes grands-parents sans qui je n'aurai jamais réussi à aller au bout de ce long parcours dont j'ai toujours rêvé. Je vous aime. Mes remerciements se tournent aussi vers mes amies, Camille, Cloé, Fanny, Clara, Hélène et tous les autres que je les connaisse depuis la maternelle, la fac ou encore l'OSUM pour leur soutien indéfectible depuis toutes ces années.

Enfin, je remercie le petit homme qui est entré dans ma vie il y a un peu de plus de 5 ans maintenant. Tu es le soleil qui me permet d'avancer chaque jour. Flavian, je t'aime tout simplement.

UNIVERSITE DE STRASBOURG
FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE

Année 2022

N°61

THESE

Présentée pour le Diplôme d'Etat de Docteur en Chirurgie Dentaire
le 28/10/2022

par

Pierre KLIENKOFF
né le 04/01/1994 à VENDOME

Prise en charge bucco-dentaire des patients traités
par anticorps anti RANK-ligand pour une tumeur à cellules géantes :
étude rétrospective aux Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

Président : Professeur Olivier HUCK
Assesseurs : Professeur François CLAUSS
Professeur Jean-Emmanuel KURTZ
Docteur Fabien BORNERT

Table des matières :

Index des figures :.....7

Introduction :.....9

1. Tumeurs à cellules géantes des os 11

- 1.1. Définition 11
- 1.2. Biologie 13
- 1.3. Physiopathologie 14
 - 1.3.1. Généralités 14
 - 1.3.2. La voie RANK / RANK-L / OPG 15
- 1.4. Épidémiologie 16
- 1.5. Clinique 17
- 1.6. Histologie 18
 - 1.6.1. TCG de « forme classique » 18
 - 1.6.2. Remaniements dans une TCG conventionnelle 20
 - 1.6.3. Immunohistochimie 21
 - 1.6.3.1. Protéine mutée H3.3 G34 21
 - 1.6.3.2. P63 22
 - 1.6.4. TCG maligne 22
- 1.7. Radiologie 23
 - 1.7.1. Caractéristiques générales 23
 - 1.7.2. Radiographie simple 24
 - 1.7.3. TDM 25
 - 1.7.4. IRM 25
 - 1.7.5. Scintigraphie 26
 - 1.7.6. Angiographie (DSA) 26
 - 1.7.7. Classifications 27
 - 1.7.8. Recommandations 28
- 1.8. Diagnostic positif et différentiel 28
 - 1.8.1. Diagnostic positif 28
 - 1.8.2. Diagnostic différentiel 29
 - 1.8.3. Le granulome central à cellules géantes 30
- 1.9. Pronostic et suivi 31
 - 1.9.1. Récidives 31
 - 1.9.2. Métastases pulmonaires 32
 - 1.9.3. Transformation maligne 33
 - 1.9.4. Suivi 33

2. Traitement des TCG	34
2.1. Chirurgie	34
2.1.1. Principe	34
2.1.2. Récidive.....	36
2.2. Traitements non chirurgicaux.....	36
2.2.1. Embolisation	36
2.2.2. Radiothérapie	37
2.2.3. Denosumab.....	38
2.2.3.1. Histoire de la molécule.....	38
2.2.3.2. Pharmacologie.....	39
2.2.3.3. Mode d'action	40
2.2.3.4. Indications	41
2.2.3.5. TCG - Denosumab adjuvant.....	42
2.2.3.1. TCG - Denosumab néoadjuvant.....	46
2.2.3.2. Évaluation paraclinique de l'effet du denosumab.....	48
2.2.3.3. Effets secondaires	49
2.2.3.4. Récidive	50
2.2.1. ONM et denosumab.....	50
2.2.1.1. Définition et stades	51
2.2.1.2. Incidence	53
2.2.1.3. Facteurs de risque	53
2.2.1.4. Physiopathologie.....	55
2.2.1.5. Aspect radiologique.....	56
2.2.1.6. Biomarqueurs.....	56
2.2.1.7. Prévention de l'ONM.....	56
2.2.1.8. Management de l'ONM.....	59
2.2.1.9. La recherche	65
3. Étude clinique.....	67
3.1. Introduction.....	67
3.2. Matériel et méthode	69
3.3. Résultats	70
3.3.1. Denosumab.....	70
3.3.2. Prise en charge bucco-dentaire	72
3.3.3. Cas cliniques	72
3.4. Discussion	77
Conclusion :	81
Bibliographie :	83

Index des figures :

<i>Figure 1 : Classification OMS 2020 des tumeurs osseuses.</i>	11
<i>Figure 2 : Localisation des TCG sur le squelette d'après le traité EMC de Gouin et al. en 2012.</i>	12
<i>Figure 3 : Physiopathologie des tumeurs à cellules géantes.</i>	14
<i>Figure 4 : Illustration du système RANK – RANK-L - OPG.</i>	16
<i>Figure 5 : Coupe macroscopique d'une tumeur à cellules géantes.</i>	18
<i>Figure 6 : Aspects microscopiques des TCG.</i>	19
<i>Figure 7 : TCG maligne, images macro- et microscopiques.</i>	23
<i>Figure 8 : Différence tissu sain / tissu pathologique d'une TCG suivant 3 modalités d'imagerie (radiographie simple, scan et IRM).</i>	24
<i>Figure 9 : Aspects clinique et radiologique d'une TCG de la partie inf. du fémur avec traitement par curetage, fraisage et comblement par ciment et ostéosynthèse par plaque.</i>	35
<i>Figure 10 : Conditionnement du Prolia® 60 mg.</i>	39
<i>Figure 11 : Conditionnement du Xgeva® 120 mg.</i>	40
<i>Figure 12 : Mécanisme d'action du denosumab.</i>	41
<i>Figure 13 : Répartition des cohortes de l'étude de Chawla et al. 2019.</i>	44
<i>Figure 14 : Effets indésirables les plus courants dus au traitement par denosumab dans l'étude de Chawla et al. de 2019.</i>	49
<i>Figure 15 : Estimation du risque de survenue d'une ONM.</i>	54
<i>Figure 16 : Prévention primaire de l'ONM.</i>	57
<i>Figure 17 : Prévention secondaire de l'ONM.</i>	58
<i>Figure 18 : Evaluation initiale d'une ONM proposée par l'AAOMS.</i>	59
<i>Figure 19 : Thérapeutiques non chirurgicales de l'ONM.</i>	61
<i>Figure 20 : Thérapeutique chirurgicale de l'ONM - maxillaire.</i>	63
<i>Figure 21 : Thérapeutique chirurgicale de l'ONM - mandibule.</i>	63
<i>Figure 22 : Durée de traitement par denosumab avec répartition en 3 périodes</i>	71
<i>Figure 23 : Panoramique dentaire de la patiente du cas n°1 réalisé le 16/02/2021.</i>	73
<i>Figure 24 : Coupes axiales de deux CBCT réalisés en 2016 (A) et 2018 (B) chez la patiente du cas n°2 permettant de visualiser la reminéralisation en cours de la TCG sur l'image de droite.</i>	75

Figure 25 : Table des congés thérapeutiques (temps d'arrêt/temps de relance) observés dans l'étude, ainsi que le temps écoulé avant initiation du traitement par denosumab, en mois. 78

Introduction :

La tumeur à cellules géantes (TCG) est un néoplasme localement agressif et invasif. Elle survient majoritairement chez l'adulte jeune entre 20 et 40 ans en zone métaphysoépiphysaire des os longs, parfois au niveau des os plats, et moins de 1% des TCG surviennent dans la région de la tête et du cou. Plus rarement, on observe des cas de métastases bénignes au niveau pulmonaire [1], [2]. La prolifération tumorale est faite de cellules stromales mononuclées considérées comme le contingent tumoral, de cellules mononuclées précurseurs des ostéoclastes et de cellules géantes multinuclées « ostéoclastes-like » responsables de la destruction osseuse pouvant conduire jusqu'à la fracture [3].

Le traitement de première intention des TCG est chirurgical, consistant le plus souvent en un curetage extensif [4]. Depuis 2013 aux États-Unis et 2014 en France (et plus largement dans l'Union Européenne), il est possible de traiter les patients adultes et adolescents matures squelettiques atteints de TCG par denosumab, notamment lorsque la TCG est non résécable ou lorsque la résection est susceptible d'entraîner une morbidité sévère [5] [6].

De plus en plus d'études montrent ainsi un intérêt croissant du denosumab dans l'indication thérapeutique des TCG [7]–[9]. Étant donné le risque connu d'ostéochimionécrose des mâchoires associé au denosumab, un bilan bucco-dentaire est impératif avant son introduction [10].

Ce bilan bucco-dentaire et les éventuels traitements subséquents se font généralement dans des conditions difficiles puisque la découverte d'une TCG se fait le plus souvent de manière brutale, suite à une fracture notamment, ou bien face à une évolution rapide et très agressive : il faut débiter un traitement dans les meilleurs délais [4]. Toutes ces circonstances rendent ainsi compliqué l'orientation thérapeutique au niveau bucco-dentaire notamment si le patient présente un mauvais état bucco-dentaire initial. Il faut ainsi bien évaluer le rapport entre le risque d'ostéochimionécrose et le bénéfice attendu au niveau de la TCG.

La population présentant une TCG diffère grandement de celle rencontrée dans le cadre oncologique (atteints d'un cancer avec des métastases osseuses), étant donné le caractère bénin de leur maladie mais potentiellement très agressif, et une moyenne d'âge beaucoup plus jeune. Les patients atteints d'une TCG et devant bénéficier d'un traitement par denosumab semblent ainsi former un sous-groupe particulier au sein des patients traités par denosumab où aucune étude portant sur la prise en charge bucco-dentaire de ces patients n'a été réalisée jusque-là.

Cette thèse s'attachera à décrire les caractéristiques des TCG avec notamment le cas particulier des lésions à localisation maxillaire et préciser les différences entre TCG et le granulome à cellules géantes des mâchoires, réaliser une revue de littérature sur la prise en charge des TCG en orientant davantage le propos sur le rôle du denosumab en thérapie adjuvante ou néoadjuvante et, mener une étude rétrospective à partir de 2013 au CHU de Strasbourg sur la prise en charge bucco-dentaire des patients traités par denosumab pour une TCG.

L'objectif est ainsi de mieux connaître les TCG et la manière dont les soins bucco-dentaires sont actuellement réalisés chez les patients atteints de TCG et traités en particulier par denosumab. Le but final sera de proposer des protocoles de soins standardisés pour optimiser les soins bucco-dentaires tout en limitant au maximum le risque d'apparition d'une ostéochimionécrose.

1. Tumeurs à cellules géantes des os

1.1. Définition

Le tissu osseux peut être le siège de développement de tumeurs, dont certaines sont bénignes et d'autres malignes [11]. La tumeur osseuse à cellules géantes (TCG) n'est plus un néoplasme bénin selon la classification de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) de 2020, mais une tumeur mésenchymateuse rare définie comme intermédiaire, c'est à dire ni complètement bénigne ni totalement maligne, en raison de récurrences fréquentes (jusqu'à 65% pour un curetage chirurgical simple) et de possibles métastases pulmonaires qui sont assez rares (Figure 1) [12], [13], [14].

<p>Chondrogenic tumors</p> <p><i>Benign</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Subungual exostosis Bizarre parosteal osteochondromatous proliferation Periapical chondroma Enchondroma Osteochondroma Chondroblastoma NOS Chondromyxoid fibroma Osteofibrous dysplasia <p><i>Intermediate (locally aggressive)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Chondromatosis NOS Atypical cartilaginous tumor <p><i>Malignant</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Chondrosarcoma, grades 1 Chondrosarcoma, grades 2 Chondrosarcoma, grades 3 Periapical chondrosarcoma Clear cell chondrosarcoma Mesenchymal chondrosarcoma Dedifferentiated chondrosarcoma 	<p>Osteoclastic giant cell-rich tumors</p> <p><i>Benign</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Aneurysmal bone cyst Non-ossifying fibroma <p><i>Intermediate (locally aggressive, rarely metastasizing)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Giant cell tumor of bone NOS <p><i>Malignant</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Giant cell tumor of bone, malignant
<p>Osteogenic tumors</p> <p><i>Benign</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Osteoma NOS Osteoid osteoma NOS <p><i>Intermediate (locally aggressive)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Osteoblastoma NOS <p><i>Malignant</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Low-grade central osteosarcoma Osteosarcoma NOS <ul style="list-style-type: none"> Conventional osteosarcoma Telangiectatic osteosarcoma Small cell osteosarcoma Parosteal osteosarcoma Periapical osteosarcoma High-grade surface osteosarcoma Secondary osteosarcoma 	<p>Notochordal tumors</p> <p><i>Benign</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Benign notochordal cell tumor <p><i>Malignant</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Chordoma NOS Chondroid chordoma Poorly differentiated chordoma Dedifferentiated chordoma
<p>Fibrogenic tumors</p> <p><i>Intermediate (locally aggressive)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Desmoplastic fibroma <p><i>Malignant</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Fibrosarcoma NOS 	<p>Other mesenchymal tumors of bone</p> <p><i>Benign</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Chondromesenchymal hamartoma of chest wall Simple bone cyst Fibrous dysplasia Osteofibrous dysplasia Lipoma NOS Fibroma <p><i>Intermediate (locally aggressive)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Osteofibrous dysplasia-like adamantinoma Mesenchymoma NOS <p><i>Malignant</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Adamantinoma of long bones Dedifferentiated adamantinoma Leiomyosarcoma NOS Pleomorphic sarcoma, undifferentiated Bone metastases
<p>Vascular tumors of bone</p> <p><i>Benign</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Hemangioma NOS <p><i>Intermediate (locally aggressive)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Epithelioid hemangioma <p><i>Malignant</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Epithelioid hemangioendothelioma NOS Angiosarcoma 	<p>Hematopoietic neoplasms of bone</p> <ul style="list-style-type: none"> Plasmacytoma of bone Malignant lymphoma, non-Hodgkin, NOS Hodgkin disease NOS Diffuse large B-cell lymphoma NOS Follicular lymphoma NOS Marginal zone B-cell lymphoma NOS T-cell lymphoma NOS Anaplastic large cell lymphoma NOS Malignant lymphoma, lymphoblastic, NOS Burkitt lymphoma NOS Langerhans cell histiocytosis NOS Langerhans cell histiocytosis, disseminated Erdheim-Chester disease Rosai-Dorfman disease

NOS indicates not otherwise specified

Figure 1 : Classification OMS 2020 des tumeurs osseuses.

La TCG est une lésion localement agressive entraînant une destruction du tissu osseux, et peut entraîner une morbidité importante avec des atteintes articulaires dans la mesure où elle est généralement localisée dans la région métaphysoépiphysaire des os longs.

Rarement, la TCG peut subir une transformation sarcomateuse en une tumeur maligne qui peut être un ostéosarcome, un fibrosarcome ou un sarcome pléomorphe indifférencié. Cette tumeur maligne peut être considérée comme primaire ou secondaire, suivant qu'on ait la présence d'un contingent de sarcome de haut grade dans une TCG conventionnelle au moment de son premier diagnostic, ou que le processus malin survienne à distance sur le site d'une TCG précédemment traitée ; la plupart des TCG malignes sont secondaires et suivent généralement une radiothérapie [15].

Dans une revue de littérature sur des grandes séries, F. Gouin *et al.* dans l'EMC (encyclopédie médico-chirurgicale) de 2012 indiquent avoir retrouvé sur 1414 cas de TCG les localisations suivantes (Figure 2) [4] :

- 65% sont localisées au membre inférieur,
- 24 % au membre supérieur,
- 5% au rachis,
- 5% au pelvis,
- 1% d'autres localisations (crâne, côtes, sternum, clavicule).

A noter que l'atteinte concerne le genou dans plus de 50% des cas, car le fémur distal représente 27% des TCG, le tibia proximal 21% et la fibula proximale 4%. Pour ce qui est du rachis, le sacrum est la localisation préférentielle et représente 3,2% des TCG.

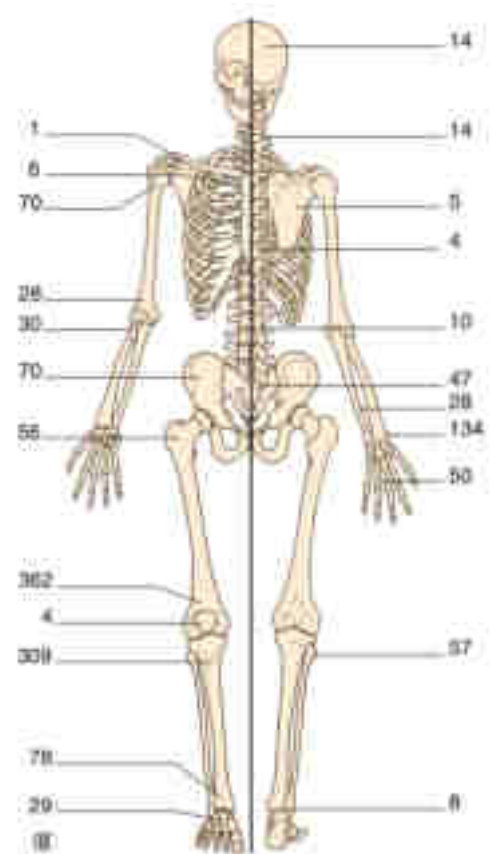


Figure 2 : Localisation des TCG sur le squelette d'après le traité EMC de Gouin *et al.* en 2012.

On retrouve dans la littérature d'autres localisations plus isolées telles que les ganglions lymphatiques (médiastin, para-aortique), les os, la peau et le sein [16].

Les mêmes auteurs soulignent par ailleurs que depuis quelques années les systèmes/protocoles de détection de ces métastases sont de plus en plus avancés, et que l'on retrouve de plus en plus d'équipes pluridisciplinaires formées et alertes quant au potentiel métastatique des TCG, facilitant leur découverte.

1.2. Biologie

Les TCG sont composées de trois types cellulaires [3] :

- Des cellules stromales, les seules cellules tumorales vraies ;
- Des cellules mononucléées, de lignée monocyttaire ;
- Des cellules géantes multinucléées de type ostéoclastique, de lignée monocyttaire également.

Les cellules stromales sont reconnues de longue date comme le composant néoplasique des TCG, notamment grâce à leur capacité à former des tumeurs chez la souris, ainsi que leur capacité à proliférer dans des systèmes de culture cellulaire [6].

Les cellules stromales présentes dans les TCG portent dans pratiquement 95 % des cas une mutation somatique du gène *H3F3A* qui code, avec le gène *H3F3B*, l'histone H3.3. Dans 95 % des cas il s'agit de la mutation Gly34Trp (ou G34W) [17]. En dehors de cette mutation, les TCG présentent peu d'altérations génomiques et sont diploïdes.

Les histones sont un type de protéine présent dans les chromosomes. Elles jouent un rôle dans le premier niveau de compaction de l'ADN (acide désoxyribonucléique), en agissant comme des bobines autour desquelles l'ADN s'enroule pour créer des unités structurales appelées nucléosomes. De plus, les histones jouent un rôle important dans la régulation des gènes et la réplication de l'ADN. Leur partie N-terminale est sujette à des modifications post-transcriptionnelles (méthylation, acétylation et phosphorylation) et contient des domaines de liaison pour des facteurs de régulation. Les mutations des histones touchent principalement le variant histone H3.3 dans un de ses acides aminés N-terminaux K27, K36 ou G34 [3].

Récemment, des études tentent d'expliquer le rôle oncogénique de la protéine mutée H3.3 G34 dans le but notamment de trouver de nouvelles pistes thérapeutiques. K. Sima *et al.* montrent par exemple que la mutation G34W est nécessaire pour conduire aux deux principales caractéristiques pathologiques des TCG : la destruction de l'os et le maintien des ostéoprogéniteurs proliférants [18].

1.3. Physiopathologie

1.3.1. Généralités

Les cellules stromales sont le grand architecte malin du processus aboutissant aux tumeurs à cellules géantes. En effet, on pense que ces cellules orchestrent le recrutement des cellules monocytes dans leur milieu et incitent à la production de cellules géantes multinucléées (*Figure 3*) [6]. Les cellules stromales produisent les protéines SDF-1 et MCP-1, qui recrutent des monocytes CD68-positifs. Le compartiment stromal produit également du VEGF (facteur de croissance de l'endothélium vasculaire), qui permet d'attirer les cellules CD68 exprimant VEGFR1. Par ailleurs, la production de VEGF par les cellules stromales des TCG est la raison probable pour laquelle certaines de ces tumeurs sont hypervascularisées.

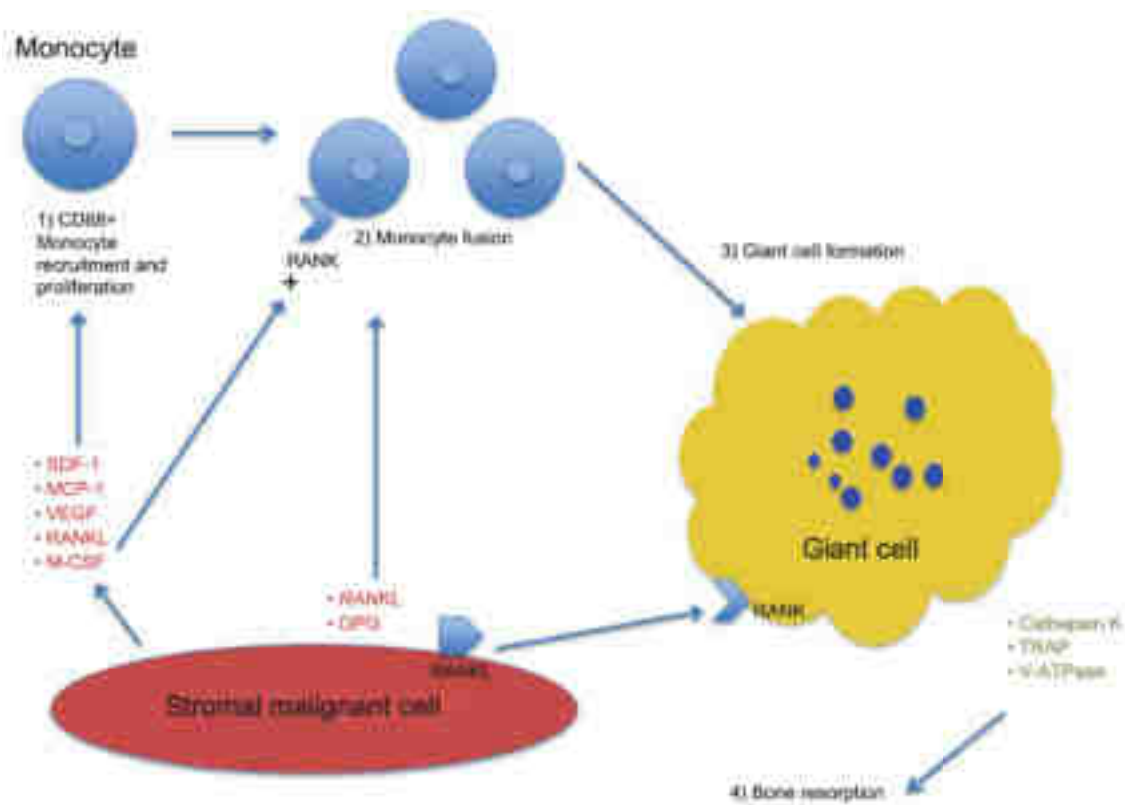


Figure 3 : Physiopathologie des tumeurs à cellules géantes.

La protéine RANK-L (pour « *receptor activator of nuclear factor- κ B ligand* ») est une protéine sécrétée par les cellules stromales immatures de type ostéoblaste, aidant non seulement au recrutement de précurseurs de monocytes, mais également à la formation de cellules géantes de type ostéoclaste.

Après recrutement, les précurseurs de monocytes sont amenés à exprimer RANK via le facteur de stimulation des colonies de macrophages (M-CSF) sécrété par le compartiment stromal. Les monocytes recrutés subissent également une prolifération et une différenciation en réponse au M-CSF.

Enfin, RANK-L conduit à la fusion cellulaire des monocytes recrutés, formant les cellules géantes multinucléées caractéristiques de cette maladie. Les cellules géantes résultantes se comportent physiologiquement comme des ostéoclastes. Elles expriment la cathepsine K et l'ATPase H⁺ vacuolaire, qui dégradent les composants organiques et hydroxyapatites de l'os, entraînant une ostéolyse osseuse.

Cependant, RANK et RANK-L ne sont pas de simples protagonistes de la physiopathologie de la tumeur à cellule géante, mais font partie d'un système jouant un rôle crucial dans le métabolisme osseux : la voie RANK – RANK-L – OPG.

1.3.2. La voie RANK / RANK-L / OPG

L'os est un organe en constant remodelage dont la quantité et la qualité sont maintenues par l'équilibre entre deux principaux types de cellules :

- les ostéoblastes, cellules jeunes à fort potentiel de synthèse osseuse, et les ostéocytes, cellules matures, qui dérivent toutes deux de précurseurs mésenchymateux de la moelle osseuse ;
- les ostéoclastes, véritables « résorbeurs » osseux dérivés de précurseurs hématopoïétiques.

Le tout est coordonné par la voie RANK / RANK-L / OPG (*Figure 4*) [19].

En effet, les ostéoblastes et les ostéocytes sécrètent un facteur soluble appelé RANK-L, une cytokine de la superfamille du TNF (facteur de nécrose tumorale) qui interagit ensuite avec le récepteur membranaire RANK, qui est exprimé à la surface des ostéoclastes et leurs

précurseurs, entraînant la migration, la différenciation et la fusion des cellules de la lignée ostéoclastique.

Cependant, pour réguler ce processus, les ostéoblastes et les ostéocytes produisent également un récepteur leurre pour RANK-L appelé OPG (pour ostéoprotégérine) qui empêche sa liaison à RANK, stoppant ainsi le cycle de résorption osseuse. Un équilibre de ce système est donc essentiel pour assurer un remodelage osseux efficace et suffisant [20], [21].

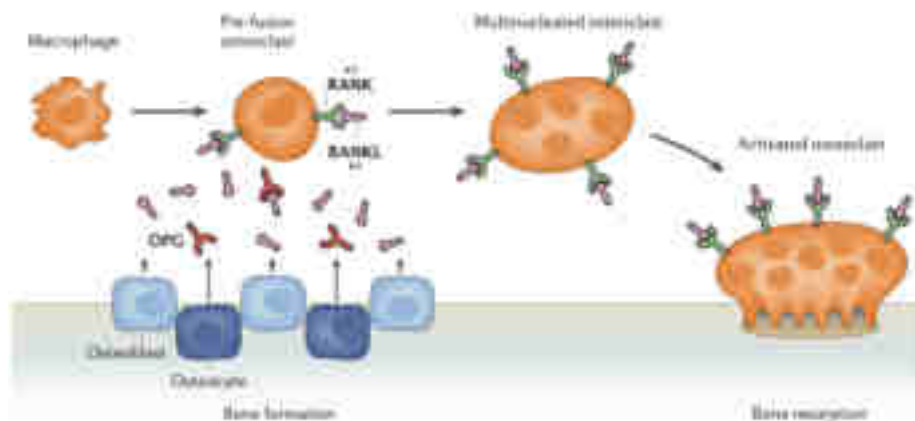


Figure 4 : Illustration du système RANK – RANK-L - OPG.

Dans la TCG, les cellules tumorales sécrètent des cytokines et des facteurs de croissance dérivés de la tumeur tels que l'interleukine (IL)-1 β , 6, 8, 11, 17, le facteur de stimulation des colonies de macrophages (M-CSF), le facteur de nécrose tumorale α (TNF- α), la protéine de libération de l'hormone parathyroïdienne (PTHrP) et la prostaglandine E (PGE2), agissant sur le système RANK-L/RANK [22][23]. Cela augmente l'expression de RANK-L et/ou diminue l'expression d'OPG, et la modification du rapport RANK-L/OPG entraîne une différenciation et une fonction accrues des ostéoclastes, ce qui augmente le taux de remodelage osseux, entraînant donc une lyse osseuse.

1.4. Épidémiologie

La TCG représente environ 5% de l'ensemble des tumeurs osseuses primitives et 15 à 20% des tumeurs osseuses bénignes, avec une incidence estimée à 1,2 à 1,7 cas pour un million de personnes par an. Selon ces estimations, le nombre attendu de nouveaux cas en France oscille entre 80 à 115 par an [4] [24].

Elle survient principalement entre la deuxième et la quatrième décennie (60% à 75%), et est très rare avant la fermeture des cartilages de croissance (moins de 2 % des cas). On observe une légère prédominance féminine, ainsi qu'une prévalence plus élevée (20 à 30 %) des populations chinoises et du sud de l'Inde, non expliquée à ce jour [25].

Dans de très rares cas (< 1 %), les TCG sont multiples. Les patients concernés sont plus jeunes, et présentent au final une topographie identique à celle des TCG conventionnelles.

D'après une récente revue de littérature [15], les TCG malignes représentent 4 % du total des TCG, réparties en :

- 1,6 % de TCG malignes primitives ;
- 2,4 % des TCP malignes secondaires.

1.5. Clinique

Dans la plupart des tumeurs osseuses on ne retrouve pas de symptôme spécifique, et la TCG ne fait pas exception. Dans la littérature, trois principaux facteurs de consultation aboutissant à la découverte d'une TCG [4] :

- Les douleurs : les patients ressentent généralement la douleur comme première manifestation, d'horaire mécanique et soulagée par le repos. On peut facilement expliquer ces douleurs du fait de la destruction osseuse induite par la pathologie entraînant une fragilité mécanique de l'os lorsque des contraintes lui sont appliquées, pouvant évoluer vers la fracture ;
- La fracture pathologique : révèle la TCG dans environ 15% des cas ;
- Un gonflement local aspécifique.

La durée des symptômes varie entre 2 et 6 mois et à ce moment-là, dans un tiers des cas, la taille de la tumeur dépasse 50 % du diamètre de l'os atteint, détruit l'os cortical et peut atteindre la région sous-chondrale [26].

Les TCG étant par ailleurs souvent à proximité des articulations, elles peuvent être responsables de raideurs articulaires ou d'épanchement dans les formes avancées.

Les atteintes rachidiennes sont associées à des lombalgies ou cervicalgies et peuvent entraîner des répercussions neurologiques.

1.6. Histologie

1.6.1. TCG de « forme classique »

Macroscopiquement, la TCG non remaniée a, à l'état frais, une consistance molle et est de couleur beige à rouge foncé, souvent hétérogène (*Figure 5*) [3].

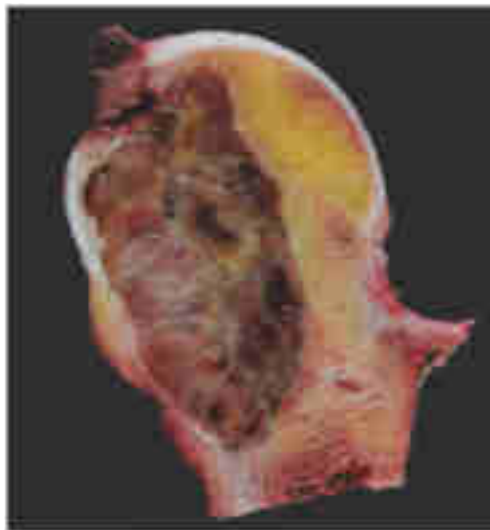


Figure 5 : Coupe macroscopique d'une tumeur à cellules géantes.

Microscopiquement, la TCG est facilement reconnaissable dans sa forme classique, sans remaniements (*Figure 6 a et b*) [3]. En effet, à faible grossissement, la tumeur présente une forte densité cellulaire, avec la présence de très nombreuses cellules géantes multinucléées de type ostéoclastique. Elles peuvent être de très grande taille, avec jusqu'à plus de 50 noyaux en leur sein. Elles sont bien étalées, de forme ovale.

À plus fort grossissement on retrouve entre les cellules géantes des cellules ovales à limite cytoplasmique floue, éosinophiles pâles. Elles sont dotées d'un noyau ovale à contours légèrement irrégulier, possèdent une membrane nucléaire bien visible à chromatine pâle et dotée d'un fin nucléole. Ce sont des caractéristiques nucléaires qu'elles partagent avec les cellules géantes.

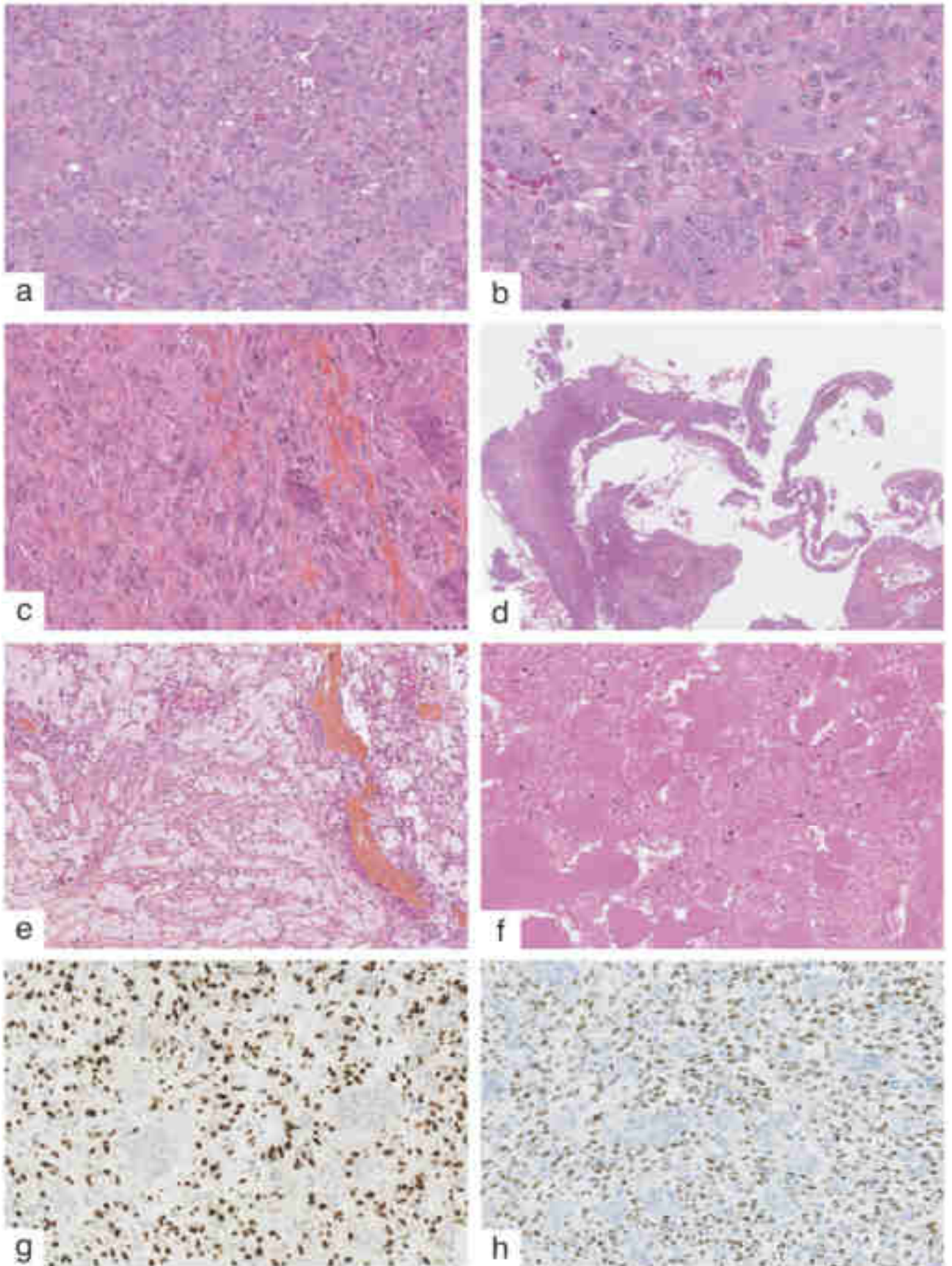


Figure 6 : Aspects microscopiques des TCG.

La forme classique de la TCG conventionnelle possède également la caractéristique d'avoir un fond lâche, dénué de fibre de collagène, expliquant la consistance molle de cette tumeur.

L'activité mitotique est inégale, pouvant atteindre jusqu'à 20 mitoses pour 10 champs à fort grossissement (11,5 mitoses/mm²), sans mitose de forme anormale. La présence de mitoses atypiques doit faire rechercher des arguments pour un sarcome riche en cellules géantes [4].

1.6.2. Remaniements dans une TCG conventionnelle

On retrouve assez fréquemment plusieurs types de remaniements pouvant se présenter dans une TCG dite conventionnelle :

- Les remaniements fibreux : macroscopiquement les fragments tumoraux sont plus fermes et plus blanchâtres, microscopiquement on retrouve de la fibrose en plages ou formant des cloisons (*Figure 6 c*).
- Les remaniements anévrismatiques : facilement visibles en IRM, mais pouvant être confondu avec le diagnostic de kyste anévrismal. Macroscopiquement, les tumeurs sont creusées de cavités remplies de sang, souvent nombreuses. Microscopiquement, il s'agit de pseudo-kystes, sans paroi propre (*Figure 6 d*).
- Les remaniements de type « histiocytofibrome bénin » : parfois très étendus, ils miment microscopiquement l'aspect d'un histiocytofibrome bénin et sont formés de cellules fusiformes d'allure fibroblastique (*Figure 6 e*). Macroscopiquement, des plages de macrophages spumeux rendent une couleur jaune pâle et confèrent une consistance molle.
- Les nécroses : des plages de nécrose ischémique avec aspect fantomatique des cellules tumorales et non tumorales sont fréquentes (*Figure 6 f*), ne marquant pas un signe de malignité.
- Les TCG avec matrice cartilagineuse (rare) : exceptionnellement, les TCG peuvent contenir des îlots cartilagineux bien différenciés, sans marquer non de signe de malignité.

1.6.3. Immunohistochimie

1.6.3.1. Protéine mutée H3.3 G34

La mutation G34W du gène *H3F3A* ou *B* codant pour l'histone H3.3 a été décrite pour la première fois dans la TCG par Behjati *et al.* en 2013, retrouvant une récurrence forte de cette mutation dans cette pathologie aboutissant à la synthèse d'une protéine mutée H3.3 G34 [27]. Une revue de la littérature récente de Noh et Park en 2018 conclue que, parmi les lésions à cellules géantes (TCG, chondroblastome, kyste osseux anévrisimal, granulome central à cellules géantes et l'ostéosarcome malin riche en cellules géantes), les mutations G34W ou G34L de *H3F3A* ou *B* sont retrouvées quasi exclusivement dans les tumeurs à cellules géantes avec entre 88,4 et 95,5 % de mutations retrouvées selon les études [28], les rendant de fait très utiles dans l'élaboration du diagnostic différentiel. Ces résultats ont été confirmés par une étude menée par un groupe d'experts français parue en 2017, retrouvant 85% de mutations H3F3 sur un échantillon de 125 tissus analysés [29].

Par ailleurs, des anticorps spécifiques des protéines mutées ont été développés depuis permettant un diagnostic de certitude avec une immunohistochimie simple. On utilise pour ce faire l'anticorps dirigé contre la protéine mutée la plus fréquente H3.3 G34W, le seul disponible en routine le plus souvent. La lecture de cette immunohistochimie est simple, le marquage nucléaire des cellules stromales étant généralement intense et sans bruit de fond (*Figure 6 g*) [3]. Ainsi, tandis qu'il était impossible de porter un diagnostic de certitude de TCG sur des microfragments avant la découverte de la mutation et la mise au point d'une immunohistochimie fiable, la disponibilité de l'anticorps anti-H3.3 G34W a été une révolution dans la prise en charge diagnostique des TCG.

Dès lors, devant une image radiologique évocatrice de TCG la microbiopsie est indiquée si possibilité de réaliser une immunohistochimie avec anticorps anti-H3.3 G34W :

- si positive, on peut affirmer formellement le diagnostic de TCG ;
- si négative, les diagnostics différentiels des lésions riches en cellules géantes doivent être explorés.

Toutefois, si positivité pour H3.3 G34W il y a, il n'est pas possible d'exclure totalement une TCG maligne dont le contingent malin n'aurait pas été inclus dans le prélèvement de la microbiopsie. Aussi, si une TCG se présente avec des critères radiologiques inquiétants tels une corticale mitée par exemple, une biopsie chirurgicale est toute indiquée dans un second temps même en l'absence de critère de malignité sur la microbiopsie.

1.6.3.2. P63

Dickson *et al.* ont montré en 2008 que les tumeurs à cellules géantes exprimaient la protéine tumorale P63. Selon eux, p63 pourrait faire un bon biomarqueur pour différencier la tumeur osseuse à cellules géantes du granulome central à cellules géantes et autres tumeurs riches en cellules géantes, du fait d'une expression variable suivant la lésion [30].

En 2014, un groupe français spécialisé dans les pathologies osseuses a montré qu'il existait une expression nucléaire intense de P63 dans plus de 50 % des cellules mononucléées dans la majorité des TCG [31]. Cela a permis, un temps, d'orienter le diagnostic mais sans certitude. Cet anticorps garde un intérêt dans les formes sans expression de H3.3 G34W. Le marquage est essentiellement observé dans la forme conventionnelle (*Figure 6 h*).

1.6.4. TCG maligne

Macroscopiquement et microscopiquement, les TCG malignes ont un aspect partiel ou total non spécifique de sarcome de haut grade. On peut le voir sur la *Figure 7*, tirée comme les deux précédentes figures, de l'article de 2022 de Larousserie *et al.* du Réseau de Référence en Pathologie des Sarcomes des tissus mous et des viscères (RRePS), présentant une TCG maligne de l'extrémité supérieure du fémur :

- a. macroscopie : tumeur charnue, blanchâtre centrée sur la tête fémorale. Flèche : fracture pathologique du col, astérisque : trajet de biopsie chirurgicale hémorragique dans le grand trochanter.
- b. HES × 400 : secteur épiphysaire minoritaire de TCG conventionnelle classique.

- c. HES × 400 : la majorité de la tumeur est composée de nappes denses de cellules globuleuses ou fusiformes indifférenciées avec atypies cytonucléaires marquées et activité mitotique élevée.

Au cours de la transformation maligne, les cellules tumorales conservent le plus souvent l'expression de la protéine mutée, mais pas toujours. C'est pourquoi, devant un ostéosarcome sans contingent de TCG identifié mais avec expression de la protéine mutée H3.3 G34, il faut fortement suspecter une TCG maligne primitive [1].

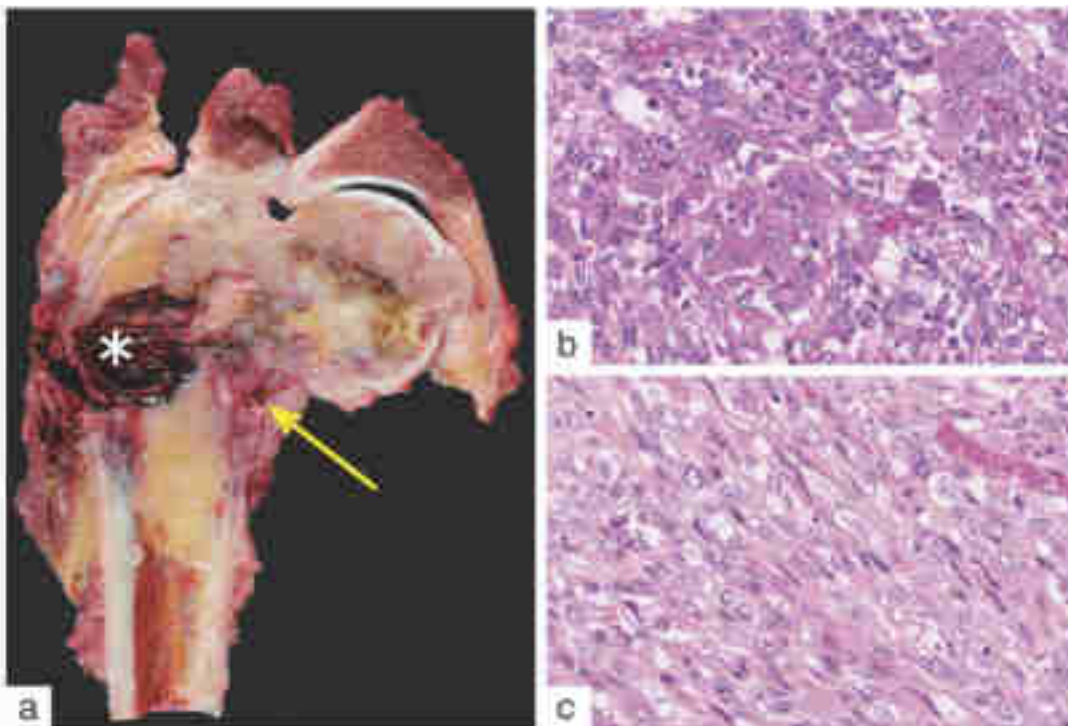


Figure 7 : TCG maligne, images macro- et microscopiques.

Il n'est pas toujours aisé de faire la différence entre TCG conventionnelle et TCG maligne, et même parfois impossible. Un critère important du caractère bénin d'une TCG est un index de prolifération bas et l'absence de marquage des cellules atypiques par l'anticorps anti-Ki-67 selon Fittall *et al.* [32].

1.7. Radiologie

1.7.1. Caractéristiques générales

Les caractéristiques radiographiques typiques des TCG montrent une lésion purement ostéolytique caractérisée par un amincissement de la corticale et un feston de

l'endoste ainsi qu'une limite bien définie non sclérotique. Elle est excentrée, s'étend jusqu'à l'os sous-chondral et survient chez les patients avec des physes fermées [33]. Une réaction périostée ou un triangle de Codman indique généralement une fracture pathologique [34].

Passons en revue les différents outils d'imagerie à notre disposition ainsi que leurs apports dans la prise en charge des TCG.

1.7.2. Radiographie simple

La radiographie permet le plus souvent d'évoquer le diagnostic. En effet, une ostéolyse pure, métaphysoépiphysaire, excentrée par rapport à l'axe de l'os et avec une corticale



Figure 8 : Différence tissu sain / tissu pathologique d'une TCG suivant 3 modalités d'imagerie (radiographie simple, scan et IRM).

soufflée dans les formes agressives fait rapidement penser à une TCG [4]. On note également des zones de transition avec l'os sain étroites, des trabéculations fréquentes, une absence de minéralisation matricielle ou de sclérose ainsi qu'une possible réaction périostée [33]. Sur la *Figure 8* tirée de l'article de Parmeggiani *et al.* [34], on visualise bien certaines de ces caractéristiques sur l'image (a) comparativement à un tissu osseux sain (d).

A noter que les contours normaux de l'os sont simplement déplacés vers les tissus mous du fait d'un équilibre entre l'action des cellules géantes de type ostéoclastique qui résorbent l'endoste et la néo-ostéogenèse périostée aboutissant à la formation d'une coque plus ou moins ossifiée responsable de tuméfaction clinique.

Enfin, les lésions malignes sont très souvent détectables sur la radiographie standard comme le soulignent Gaume *et al.* dans une publication de 2022 portant sur la valeur de la radiographie simple, du TDM et de l'IRM concernant le diagnostic de lésions malignes osseuses. Parmi un panel de cliniciens habitués à prendre en charge ce genre de pathologies, 70% en moyenne arrivent au diagnostic de malignité sur simple lecture rapide de la radiographie et 80% à la relecture [35].

1.7.3. TDM

Ces caractéristiques citées plus haut peuvent être évaluées plus efficacement par la tomodensitométrie (TDM) qui présente l'avantage d'une qualité d'image supérieure permettant de mieux définir les altérations corticales qui pourraient être invisibles sur les radiographies, ainsi que les fractures pathologiques et leur consolidation. Elle permet également une évaluation multiplanaire et en trois dimensions, utile en particulier pour des localisations mal visualisées sur la radiographie standard (bassin, vertèbres).

1.7.4. IRM

Sur l'imagerie par résonance magnétique (IRM) (*Figure 8 c et f*), les TCG sont caractérisées principalement par un signal faible/intermédiaire dans les images pondérées en T1, et un signal élevé dans les images pondérées en T2 qui peuvent être inhomogènes de manière variable en raison de la composante fibreuse, des

parties kystiques ainsi que du dépôt d'hémosidérine au sein de la tumeur. Les foyers d'hémosidérine représentent une hyper-accumulation de fer due à la phagocytose des érythrocytes extravasés à la fois des cellules stromales mononucléaires et des cellules géantes multinucléées.

L'administration intraveineuse de gadolinium laisse généralement voir un rehaussement hétérogène de la lésion, et permet la différenciation entre les composantes kystique ou hémorragique et solide, permettant un diagnostic différentiel avec un kyste osseux anévrisimal par exemple [34].

L'IRM est également la méthode de choix pour démontrer l'extension de la tumeur à l'articulation et aux tissus mous adjacents, et sert d'évaluation pré-biopsie pour identifier et délimiter le composant solide intralésionnel.

1.7.5. Scintigraphie

Sur la scintigraphie osseuse, la plupart des tumeurs à cellules géantes montrent une fixation accrue sur les images retardées, en particulier en périphérie, avec une photopénie centrale (« donut sign » ou signe du beignet). Une activité accrue du pool sanguin est également observée et peut être observée dans les os adjacents en raison d'une hyperémie régionale.

La scintigraphie peut permettre de révéler les exceptionnelles formes multifocales, mais n'a pas de réel intérêt dans le bilan diagnostique de la maladie. Elle peut également aider au diagnostic de la récurrence, bien que l'interprétation de l'examen soit difficile du fait d'éventuelles greffes osseuses ou produits de comblement mis en place lors de chirurgie.

1.7.6. Angiographie (DSA)

L'angiographie n'est que rarement pratiquée, par ex. dans le cadre d'une embolisation préopératoire, les tumeurs étant souvent hypervascularisées.

1.7.7. Classifications

Historiquement, le comportement biologique « intermédiaire » des TCG a posé le problème d'une bonne prise en charge diagnostique et thérapeutique ; ainsi, plusieurs systèmes de classification ont été proposés au fil des ans.

La classification d'Enneking en 1984 [36] était basée sur une combinaison de critères radiologiques et histologiques qui identifiaient quatre stades progressifs de la tumeur :

- 1^{er} stade, dit « latent » : lésion asymptomatique confinée à l'os ;
- 2^e stade, dit « actif » : lésion active à la scintigraphie osseuse associée à un amincissement de la corticale et à de fréquentes fractures spontanées ;
- 3^e stade, dit « agressif » : masse à croissance rapide, provoquant des érosions corticales et une possible infiltration des tissus mous adjacents et des métastases ;
- 4^e stade, dit « malin » : comportement agressif sarcomateux.

Un peu plus tard, en 1987, Campanacci *et al.* ont classé les TCG en 3 grades seulement selon leur aspect radiographique [37] :

- La lésion de grade 1 (latente) a une marge bien définie et une corticale intacte ;
- La lésion de grade 2 (active) a une marge relativement bien définie mais pas de rebord radio-opaque et le cortex est aminci et modérément élargi ;
- La lésion de grade 3 (agressive) a des bords indistincts et une destruction corticale.

Cependant, la signification pronostique de ces classifications n'est pas encore clairement établie, même si un taux de récurrence locale plus élevé dans les tumeurs de Campanacci de grade 3 (28,8%) a été observé par rapport aux tumeurs de grade 2 (6,8%) [34], [38].

D'autres auteurs tels Lun *et al.* en 2018 repris par Tsukamoto *et al.* en 2021 ont décidé de créer des scores spécifiques à certaines localisations, comme la région du genou, avec des critères plus nombreux et plus spécifiques permettant d'adopter une attitude thérapeutique adaptée (cf. annexe 1) [39], [40].

1.7.8. Recommandations

La « *Society of Skeletal Radiology* » américaine vient de publier des recommandations le 21 février 2022 [41] proposant des arbres décisionnels assez complets pour la prise en charge diagnostique des lésions osseuses solitaires de découverte fortuite au scanner et à l'IRM chez l'adulte (cf. annexe 2 et 3).

1.8. Diagnostic positif et différentiel

1.8.1. Diagnostic positif

Le diagnostic définitif de tumeur osseuse à cellules géantes repose sur une combinaison de caractéristiques radiologiques et pathologiques typiques. Les critères diagnostiques requis selon la classification OMS 2020 des tumeurs des tissus mous et des os (5ème édition) sont [12] :

- une tumeur osseuse ostéolytique circonscrite intéressant l'épiphyse ;
- une occurrence jugée habituelle chez une personne à maturité squelettique ;
- une preuve histologique de nombreuses cellules géantes ostéoclastiques non néoplasiques, des cellules mononuclées néoplasiques en moindre nombre et généralement sans atypie.

Le marqueur moléculaire suivant est souhaitable : mutation H3.3 G34.

Un article publié par Jager *et al.* en janvier 2022 insiste, tout comme celui de Larousserie *et al.* cité plus haut, sur l'utilité en pratique courante d'une biopsie au trocart qui s'avère être une méthode précise, plutôt simple et rapide, permettant d'avoir un élément diagnostique supplémentaire avant de décider du plan de traitement [42].

Les pathologistes du réseau de référence des tumeurs osseuses français (RESOS), dans un article de 2018 ayant pour sujet l'intérêt des biopsies dans le cadre du diagnostic histologique des tumeurs osseuses, classifient les TCG comme « *lésions pouvant être diagnostiquées sur biopsie percutanée mais nécessitant discussion préalable* » [43]. Pour eux, dans le cadre de suspicion d'une lésion riche en cellules géantes comme la TCG la biopsie percutanée pourra être tentée car en plus des aspects anatomopathologiques on pourra rechercher les mutations des histones H3F3A dans les tumeurs à cellules géantes. Ils mettent en garde sur la nécessité de

garder à l'esprit que l'échantillonnage lésionnel d'une biopsie percutanée ne permet pas d'écarter une forme maligne/dédifférenciée de TCG, comme on l'a vu plus haut, les critères de malignité n'étant souvent observés que de manière focale, dans certains territoires tumoraux seulement.

Ils rappellent également que « *le diagnostic en pathologie osseuse est « intégré », basé sur la clinique, l'imagerie, l'anatomopathologie, l'immunohistochimie et éventuellement la biologie moléculaire* » et insistent sur une prise en charge pluridisciplinaire au sein de centres de référence comportant notamment des RCP (réunion de concertation pluridisciplinaire) dites « sarcomes ».

1.8.2. Diagnostic différentiel

Il existe de nombreux diagnostics différentiels pour une lésion ostéolytique visible à l'imagerie [33] :

- le granulome central à cellules géantes ;
- le chondroblastome : épiphysaire, généralement chez des patients au squelette immature ;
- le fibrome non ossifiant : tranche d'âge généralement plus jeune ;
- le kyste osseux anévrysmal : tranche d'âge plus jeune, mais pouvant coexister avec une tumeur à cellules géantes ;
- la tumeur brune : dans le cadre d'une hyperparathyroïdie ;
- le chondrosarcome : tranche d'âge généralement plus élevée ;
- l'ostéosarcome ;
- le fibrome chondromyxoïde : métaphysaire, à marge sclérotique bien définie, aspect bulleux multiloculaire ;
- la pseudotumeur hémophilique ;
- les métastases et myélome multiple ;
- le kyste ganglionnaire intra-osseux ;
- le fibrome desmoplastique ;
- le défaut fibreux métaphysaire ;
- le sarcome osseux indifférencié.

Histologiquement, la liste se réduit du fait de la présence des cellules géantes dans seulement quelques lésions :

- Tumeur brune de l'hyperparathyroïdie ;
- Kyste osseux anévrisimal ;
- Chondroblastome ;
- Fibrome non ossifiant ;
- Granulome central à cellules géantes.

Et c'est sur cette dernière occurrence que nous allons nous attarder.

1.8.3. Le granulome central à cellules géantes

Selon la 4^e édition de la classification OMS des tumeurs de la tête et du cou publiée en 2017, le granulome central à cellules géantes (GCCG) est une lésion lytique des mâchoires touchant le sujet jeune (<30 ans), bénigne mais pouvant être localement agressive [44][45]. On le retrouverait également dans les petits os tubulaires de la main et du pied [46].

Certaines lésions osseuses des mâchoires peuvent mimer l'aspect d'un GCCG : le chérubisme (mutation du gène *SH3BP2*), la neurofibromatose de type 1 (mutation du gène *NF1*) et le syndrome de Noonan (mutation du gène *PTPN11*), mais ce sont les TCG qui partageant le plus de caractéristiques histopathologiques et radiologiques avec la GCCG [4].

Cliniquement, les deux tumeurs peuvent être localement agressives et responsables d'un gonflement local.

Sur le plan histopathologique, les GCCG et les TCG sont caractérisés par des cellules géantes proéminentes de type ostéoclaste dont la formation est induite par les cellules mésenchymateuses mononucléaires néoplasiques de type ostéoblaste. On retrouve également des cellules dites « cannibales » dans les deux lésions d'après Sarode *et al.* [47], même si en nombre plus importantes dans les TCG. Les cellules cannibales sont définies comme une grande cellule renfermant une cellule légèrement plus petite dans son cytoplasme, et font marque d'une tumeur agressive.

Sur le plan génétique, une étude menée par Peacock *et al.* en 2017 sur les lésions à cellules géantes des squelettes appendiculaire/axial et maxillo-facial montrent une expression génétique commune de protéines telles MMP-9, CTSK et TC1RG1 [48].

On retrouve cependant plusieurs distinctions, non exhaustives :

- Histologique : l'architecture du GCCG est souvent multinodulaire, ce qui n'est pas le cas des TCG, nodules faits de cellules mononucléées fusiformes sur un fond fibreux. Les nodules sont délimités par des cloisons fibreuses renfermant des néo travées osseuses réactionnelles autour de zones de suffusions hémorragiques [3].
- Génétique : la mutation H3F3A, qui est présente uniquement dans la TCG [46].
- Moléculaire : la protéine P63, exprimée fortement dans la TCG et pas dans la GCCG [49].

Cependant, la comparaison reste pertinente entre ces deux pathologies car ces lésions riches en cellules géantes partagent des propriétés qui les rendent susceptibles de bénéficier des mêmes thérapeutiques. En effet, on a vu que les cellules stromales néoplasiques de la TCG expriment des niveaux élevés de RANK-L qui est un membre clé de la voie de signalisation du remodelage osseux, or l'expression de RANK-L dans les GCCG a été démontrée également [50]. Ainsi, on le verra par la suite, depuis 2014 certaines TCG ont été traitées avec succès avec du denosumab, un anticorps monoclonal à haute affinité pour RANK-L, ce qui a ouvert la voie à la même thérapie pour les CGCG.

Une revue de littérature menée par Camarini et de Souza Tolentino en 2022 sur les GCCG et le denosumab incite les cliniciens à considérer cette molécule comme alternative non chirurgicale efficace et fiable devant faire partie de notre arsenal thérapeutique [51].

1.9. Pronostic et suivi

1.9.1. Récidives

La récurrence locale est fréquente et survient dans 0 à 65 % des tumeurs osseuses conventionnelles à cellules géantes, chiffre variant suivant les types de traitements engagés et l'agressivité de la TCG elle-même [14]. Par exemple, la résection en bloc

est associée à un taux de récurrence plus faible (4,7%) mais à une plus grande morbidité [52]. Nous reverrons plus tard dans ce travail les effets des traitements chirurgicaux et du denosumab sur les récurrences locales.

L'extension ou la localisation des tissus mous dans le sacrum ou la colonne vertébrale peut contribuer au risque accru de récurrence locale, ce qui peut s'expliquer par la nature localement agressive de la TCG et les défis techniques comme l'élimination complète de la tumeur et l'application d'adjuvants locaux à proximité de structures neurovasculaires d'intérêt majeures [53].

Les autres facteurs de récurrence locale sont encore peu connus aujourd'hui, mais des pistes de recherche sont en cours pour détecter les sujets à plus haut risque, avec l'imagerie notamment. Ainsi, He *et al.* ont évalué les caractéristiques d'imagerie préopératoire chez 22 patients présentant une récurrence de TCG après curetage intralésionnel [54]. Parmi les caractéristiques d'imagerie TDM et IRM préopératoires évaluées, le signe des « bords de pinceau », identifié par la présence de marges irrégulières pénétrantes avec un aspect de « pinceau » faisant saillie vers l'os sur une IRM, en particulier sur les images T1. Les patients avec un signe « bords de pinceau » (21/22) avaient un taux de récurrence locale significativement plus élevé (71,43 %) que les patients sans (21,88 %), et il a été identifié comme un facteur pronostique indépendant de récurrence locale ($p < 0,05$).

1.9.2. Métastases pulmonaires

Dans l'étude de Viswanathan *et al.*, les auteurs retrouvent une incidence de 5,1% de métastases pulmonaires chez 470 patients atteints de TCG entre 1987 et 2006 [55]. Une incidence se situant entre 1 et 9% est couramment retrouvée.

Les auteurs sont optimistes quant au pronostic des métastases pulmonaires, ne rapportant aucun décès direct dans leur étude lié aux métastases elles-mêmes, même si on retrouve des cas dans la littérature. Ils soulignent l'importance d'une détection précoce des métastases dans les TCG avec un suivi régulier à long terme et recommandent si possible des métastasectomies pour prévenir un dysfonctionnement pulmonaire progressif. Ils recommandent également de ne pas mettre en place de radiothérapie ou de chimiothérapie agressive.

Tsukamoto *et al.* préconisent la même attitude dans une étude plus récente [56], prônant l'observation comme une méthode sûre de première intention pour la prise en charge des patients atteints de métastases pulmonaires.

1.9.3. Transformation maligne

La TCG maligne est plutôt rare ; parmi 2315 patients atteints de TCG dans l'étude de Palmerini *et al.* parue en 2019, une incidence de 1,6 % pour les tumeurs malignes primaires et de 2,4 % pour les tumeurs malignes secondaires a été déterminée [15]. Bien que les données actuelles semblent confirmer que la plupart des tumeurs malignes secondaires surviennent après un traitement par radiothérapie, la majorité des grandes séries ne fournissent pas de données complètes sur le traitement, rendant difficile la détermination du risque de malignité secondaire. A noter que les tumeurs malignes primaires semblent être associées à de meilleurs pronostics que les tumeurs malignes secondaires.

1.9.4. Suivi

Le risque de récurrence locale élevé est dominant pendant les premières années. Un rythme de surveillance clinique et radiologique tous les 4 à 6 mois est recommandé pendant les trois premières années, puis tous les 6 mois à 1 an jusqu'à la dixième année.

2. Traitement des TCG

2.1. Chirurgie

2.1.1. Principe

La thérapie locale largement acceptée comme gold standard et la plus documentée dans les TCG est le curetage intralésionnel étendu, basé sur le principe d'une élimination soigneuse et complète du tissu tumoral par un curetage minutieux du lit tumoral avec différentes tailles de curettes osseuses et des fraises à grande vitesse. Il doit être agressif et complet pour limiter au maximum le résidu tumoral [4], [53], [57].

Un lavage copieux avec de l'eau oxygénée ou une solution saline à 0,9 % et l'utilisation d'adjuvants spécifiques tels que le phénol, l'azote liquide, la coagulation au plasma d'argon ou le polyméthacrylate de méthyle (PMMA) au moment de la chirurgie peuvent réduire le risque de récurrence locale, en participant à détruire les cellules ayant survécu au curetage.

Ce curetage est généralement suivi d'un comblement par cimentoplastie en PMMA, substituts osseux ou greffe osseuse. Le comblement de la cavité de curetage est préconisé par la plupart des auteurs, surtout pour des raisons mécaniques, bien que son utilité puisse être discutée et que certaines équipes ne comblent pas ces larges cavités. Une ostéosynthèse peut également être envisagée pour renforcer certaines zones de faiblesse.

Plusieurs matériaux sont utilisés [4] :

- L'autogreffe : matériau le « plus biologique » de par sa provenance autogène, possédant des capacités d'ostéo-induction et ostéo-conduction qui en font un matériau de comblement de très bonne qualité ; son usage est limité par le volume souvent important des TCG.
- L'allogreffe : si le volume de perte osseuse est trop important, on peut remplacer ou plutôt compléter l'autogreffe par une allogreffe spongieuse, disponible en quantité mais impliquant une moins bonne régénération osseuse.
- Les biomatériaux (type céramiques phosphocalciques) : sont d'indication rare et non validée du fait encore de la grande taille de ces lésions.

- Le ciment acrylique (polyméthylmétacrylate) : utilisé par de nombreux auteurs, il présente l'avantage de sa simplicité de mise en œuvre, son faible coût et sa stabilité mécanique (exemple sur la *Figure 9*, tirée de l'EMC de 2010). En outre, son rôle préventif sur les rechutes locales est avancé par les équipes qui l'utilisent. Le point faible du ciment est le devenir du cartilage et de la fonction articulaire dans les localisations où le curetage va au contact du cartilage articulaire. Certains limitent son indication aux curetages qui laissent une épaisseur d'os spongieux entre le ciment et le cartilage.

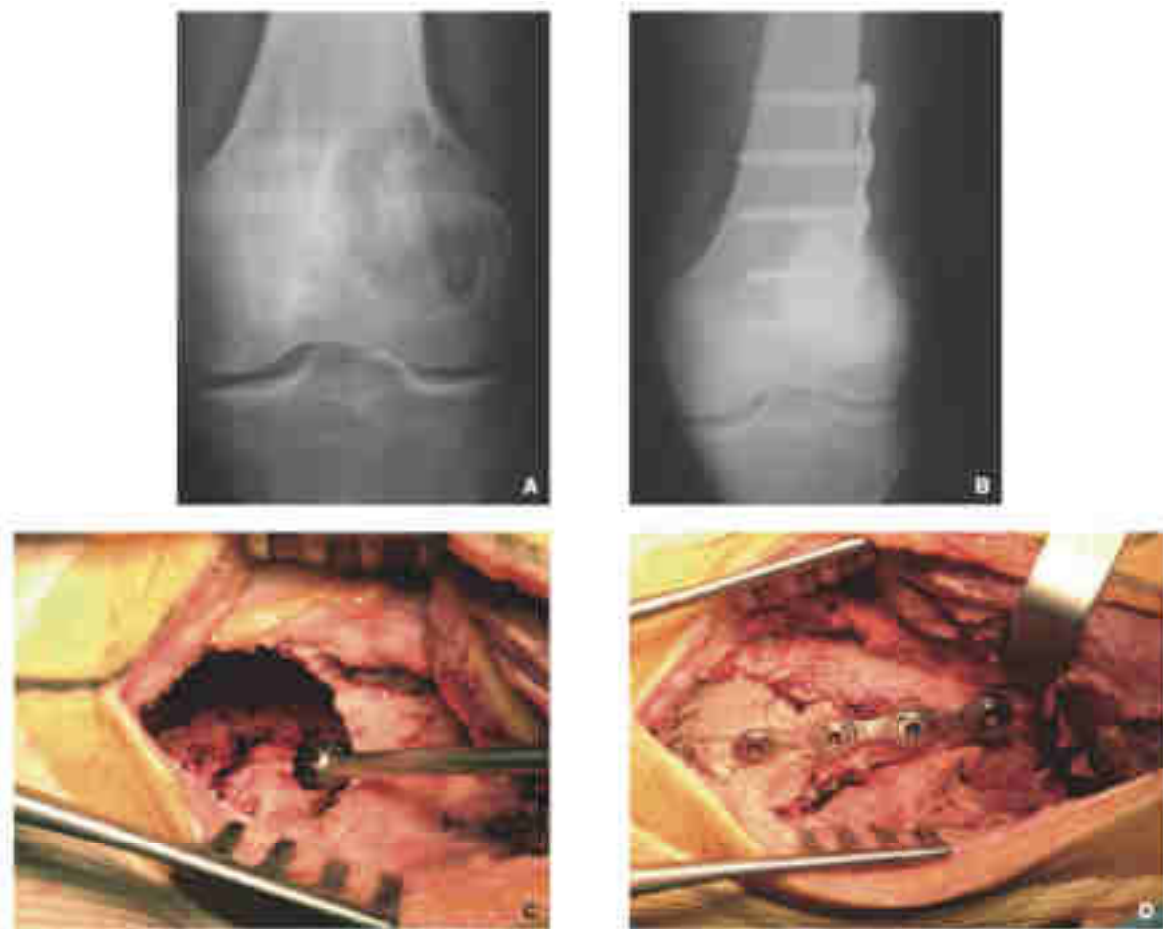


Figure 9 : Aspects clinique et radiologique d'une TCG de la partie inf. du fémur avec traitement par curetage, fraisage et comblement par ciment et ostéosynthèse par plaque.

L'étendue locale de la tumeur ou des contraintes anatomiques impliquent parfois, lorsque le sauvetage de l'articulation n'est pas réalisable, de réaliser une résection segmentaire suivie d'une reconstruction endoprothétique avec un implant modulaire ou spécifique au patient, d'une reconstruction biologique avec une greffe osseuse ou, dans de rares cas, d'une amputation du membre lorsque les conditions locales,

l'avancement de la tumeur ou la transformation maligne excluent la chirurgie conservatrice de membre. Pour les os considérés comme « inutiles » comme la fibula la résection en bloc est un choix chirurgical tout indiqué [53].

2.1.2. Récidive

Les taux de récurrence locale de la TCG varient considérablement selon la modalité de traitement initiale utilisée. Les récurrences de la maladie sont généralement observées dans les 2 ans, avec un taux de médian de 47% pour les curetages isolés [58].

Cependant, de nombreuses études ont été menées concernant d'éventuels traitements adjuvants pour réduire le risque de récurrence locale. L'utilisation d'une fraise à grande vitesse, de phénol ou d'azote liquide et de polyméthacrylate de méthyle pour prolonger le curetage peropératoire a amélioré l'efficacité locale et réduit le taux de récurrence entre 0 et 26 % suivant les séries. La combinaison de phénol et de PMMA a démontré une différence minime par rapport au PMMA seul. Les taux de récurrence après résection en bloc sont estimés entre 1 et 12 %.

En raison de l'anatomie complexe et de la proximité des structures neurovasculaires vitales, une élimination de la tumeur en totalité que ce soit par curetage étendu intralésionnel ou par résection est toujours une difficulté et est donc liée à un taux élevé de récurrence locale. Les méthodes chirurgicales peuvent être associées à une morbidité importante telle que des déficits neurovasculaires et des lésions des organes viscéraux. L'accent est mis sur le développement d'options thérapeutiques moins morbides, non chirurgicales ou en association avec la chirurgie.

2.2. Traitements non chirurgicaux

2.2.1. Embolisation

Pour les TCG à localisations sacrée ou pelvienne par exemple, la chirurgie a ses limites, en particulier pour les tumeurs non résécables ou récidivantes. He *et al.* ont réalisé une revue de la littérature concernant l'embolisation artérielle sélective (EAS), décrite comme une option de traitement dans plusieurs cas. 9 articles ont été inclus avec un total de 44 patients ayant bénéficié d'une ou plusieurs EAS. Sur une période de suivi d'environ 7 ans, le taux de contrôle local (pathologie maîtrisée, sans évolution

défavorable ou en évolution favorable) et le taux de survie globale étaient de 75 % et 81,8 % des patients respectivement. Leurs résultats tendent donc à montrer, sous réserve d'une indication réfléchie et bien posée, que l'EAS serait un traitement viable et efficace [59].

2.2.2. Radiothérapie

Comme énoncé plus avant, malgré les améliorations des techniques chirurgicales l'exérèse complète d'une TCG reste difficile sans déficits fonctionnels majeurs dans certaines régions anatomiques, en particulier le bassin, la colonne vertébrale et la base du crâne.

La radiothérapie fait partie de l'arsenal thérapeutique, soit comme traitement unique soit à la suite d'un geste chirurgical incomplet. Shi *et al.* dans leur étude de 2013 retrouvent sur un total de 34 patients traités pour une TCG par unique radiothérapie entre 1973 et 2008 des taux de survie à 5, 10 et 15 ans de 97%, 93% et 81% respectivement pour une dose reçue moyenne de 45 Gy [60].

Même si au cours des dernières décennies les techniques de radiothérapie ont beaucoup évolué, avec notamment le développement de la radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle avec des sources de mégavoltage et plus récemment la radiothérapie à modulation d'intensité, la radiothérapie doit rester réservée aux situations où aucune autre alternative n'est possible, surtout depuis l'apparition des thérapeutiques médicales telles le denosumab.

En plus de la transformation maligne, d'autres risques potentiels de morbidité musculosquelettique due aux rayonnements existent et sont non négligeables, telles les tumeurs malignes secondaires, le lymphœdème, l'atrophie musculaire et la diminution des mouvements articulaires.

2.2.3. Denosumab

2.2.3.1. Histoire de la molécule

Le système RANK/RANK-L/OPG, que nous avons introduit précédemment, a été découvert dans les années 90 et a inspiré nombre d'équipes à travers le monde à la recherche de nouvelles thérapies anti-ostéoclastiques notamment dans le cadre de cancers à métastases osseuses, la thérapeutique phare étant à l'époque les bisphosphonates (BP) [61].

En 2003, un essai clinique de phase I a testé la capacité thérapeutique de la modulation de RANK-L par une OPG-Fc recombinante (AMGN-007) et son effet sur la fonction des ostéoclastes [62]. L'OPG-Fc dans cet essai clinique de phase I s'est avérée être tout aussi efficace qu'un BP pour bloquer l'ostéolyse. Toutefois, l'OPG fonctionne également comme un récepteur leurre pour la cytokine TRAIL (TNF-related apoptosis inducing ligand), l'empêchant de se fixer à ses récepteurs de mort cellulaire DR4 et DR5 et protégeant donc les cellules d'une entrée en apoptose. Cette protéine recombinée pourrait donc potentiellement se comporter comme un facteur de survie pour les cellules tumorales, rendant son utilisation risquée [21]. Enfin, il ne pouvait être exclu que les patients développent des anticorps contre l'OPG-Fc au cours du traitement. C'est pourquoi, au vu de ces éléments, le développement de ce produit a été arrêté au profit d'un anticorps monoclonal totalement humanisé : le denosumab.

Le denosumab est une IgG2 humaine qui se fixe avec une très grande affinité à RANK-L afin d'inhiber spécifiquement son activité, mimant ainsi l'action de l'OPG.

Les premiers essais cliniques de phase I chez l'homme ont été menés par Body *et al.* en 2006 [63] et Yonemori *et al.* en 2008 [64] chez des patients atteints de myélomes multiples ou de métastases osseuses liées à un cancer du sein. Leurs études portaient notamment sur la sécurité, la pharmacocinétique et la pharmacodynamique de la molécule, et aucun problème majeur d'innocuité ou de toxicité limitant la dose n'a été relevé.

Les premières études de phase II suivirent, portant sur l'efficacité du denosumab, avec notamment Fizazi *et al.* en 2008, Lipton *et al.* en 2009 et Thomas *et al.* en 2010 [65]

[66] [67] ; cette dernière étude traitant de la thérapie par denosumab de patients atteints de tumeurs à cellules géantes. Toutes ces études concluent à une efficacité du denosumab dans la pathologie étudiée.

2.2.3.2. Pharmacologie

Le denosumab est un anticorps monoclonal humain commercialisé par la société AMGEN SAS, principe actif de deux spécialités pharmaceutiques commercialisées en France :

- Le Prolia® :

Cette spécialité a eu son autorisation de mise sur le marché (AMM) en mai 2010, dans l'indication de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes à risque élevé de fractures [68].

Le Prolia® se présente en flacon ou seringue préremplie de 60 mg de solution injectable, et est administré à raison d'une dose de 60 mg une fois tous les 6 mois injectée en sous-cutané dans la cuisse. Après l'administration, la concentration sérique maximale (6 µg/ml) est en moyenne atteinte en 10 jours, sa demi-vie sérique étant de 26 jours. Ainsi, 6 mois après la dernière injection, pour 53% des patients traités par Prolia® on ne retrouve plus aucune trace du principe actif dans le sang [69].



Figure 10 : Conditionnement du Prolia® 60 mg.

- Le Xgeva® :

Cette spécialité a eu son AMM en juillet 2011, dans l'indication prévention des complications osseuses (fractures pathologiques, irradiation osseuse, compression médullaire ou chirurgie osseuse) des tumeurs solides avec métastases osseuses [70]. Le Xgeva se présente en flacon de 120 mg de solution injectable, et est administré à raison d'une dose de 120 mg une fois toutes les quatre semaines – avec une dose supplémentaire à J8 et J15 dans certaines pathologies, dont la TCG – injectée en sous-cutané dans la cuisse. Après l'administration, la biodisponibilité a été évaluée à 62%. La stabilité de la concentration sérique est obtenue à six mois, avec une demi-vie moyenne de 28 jours [71].



Figure 11 : Conditionnement du Xgeva® 120 mg.

2.2.3.3. Mode d'action

On l'a vu, la voie RANK / RANK-L / OPG joue un rôle essentiel dans le contrôle du remodelage osseux et peut être « déséquilibrée » dans certaines pathologies osseuses comme la tumeur à cellules géantes.

Le denosumab, qui est un anticorps monoclonal dirigé contre la molécule RANK-L, empêche le ligand RANK-L produit par les cellules tumorales stromales de se fixer sur leur récepteur RANK sur les macrophages et les cellules géantes multinucléées, limitant la formation, la fonction et la survie des cellules géantes multinucléées de type ostéoclastique diminuant ainsi la résorption osseuse et interrompant la destruction osseuse induite par la pathologie Figure 12 [3].

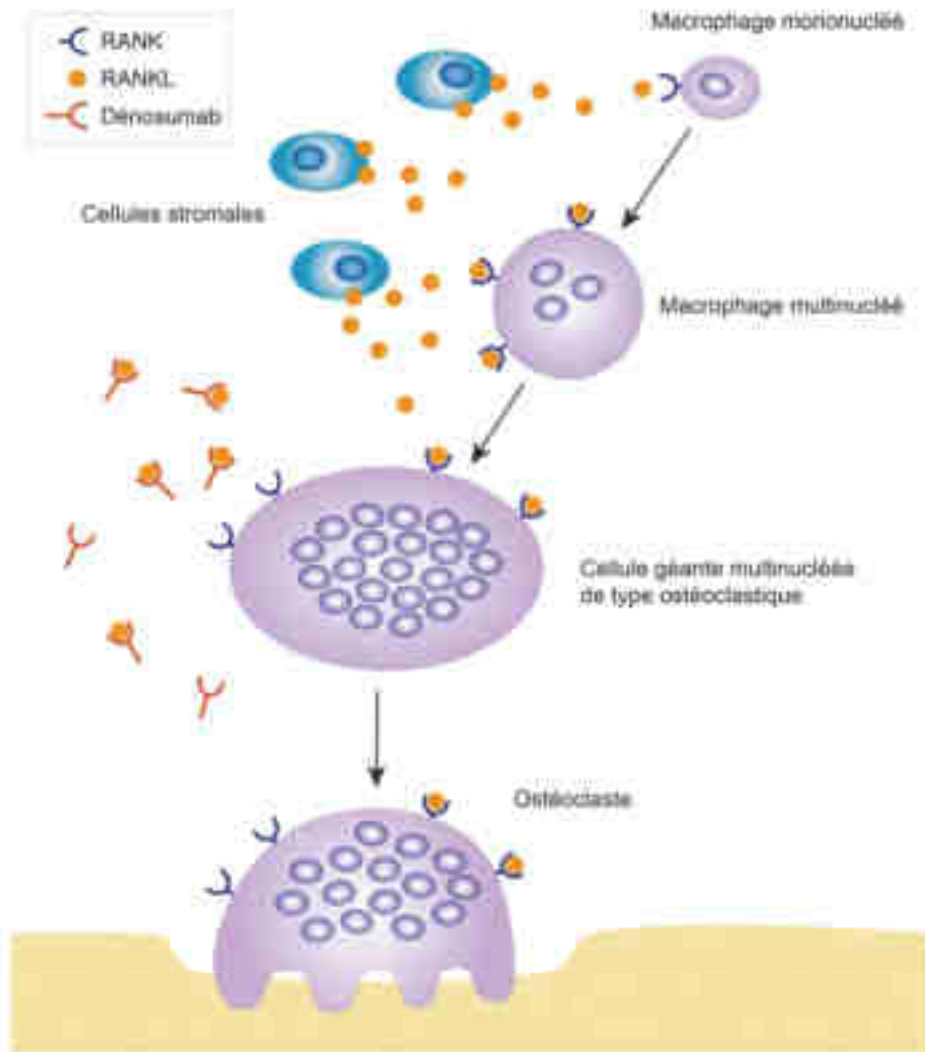


Figure 12 : Mécanisme d'action du denosumab.

2.2.3.4. Indications

Les indications retenues par la HAS et impliquant une prise en charge par la sécurité sociale n'ont pas beaucoup évolué par rapport à celles figurant sur l'autorisation de mise sur le marché vues plus haut :

- Pour le PROLIA® : traitement de deuxième intention en relais d'un traitement par BP chez les patientes atteintes d'ostéoporose post-ménopausique à risque élevé de fractures.
- Pour le XGEVA® : traitement de prévention des complications osseuses (fractures pathologiques, irradiation osseuse, compression médullaire ou chirurgie osseuse) chez des patients adultes atteints de tumeurs solides présentant des métastases osseuses.

Cependant, depuis septembre 2014 le XGEVA a bénéficié d'une extension d'indication concernant le traitement des adultes et des adolescents à maturité squelettique et atteints de tumeurs osseuses à cellules géantes non résécables ou pour lesquels la résection chirurgicale est susceptible d'entraîner une morbidité sévère [72].

2.2.3.5. TCG - Denosumab adjuvant

- Thomas *et al.* :

Pour rappel, la première étude de phase II portant sur l'usage du denosumab dans le cadre de patients atteints de tumeurs à cellules géantes a été publiée par Thomas *et al.* en 2010 [67].

Cette étude multicentrique portait sur 37 patients atteints de TCG récidivante ou non résécable, ayant reçu du denosumab en sous-cutané à dose de 120 mg par mois (tous les 28 jours), avec une dose de charge à J8 et J15 le premier mois. Aucune chirurgie n'a été réalisée durant le traitement.

Le critère d'évaluation principal de l'efficacité de la molécule étudiée était la proportion de patients présentant une réponse tumorale définie comme suit :

- 90 % ou plus d'élimination des cellules géantes par rapport à la valeur initiale après la quatrième dose de denosumab et avant la neuvième dose (entre les semaines 5 et 25) ;
- Élimination complète des cellules géantes dans les cas où les cellules géantes représentaient moins de 5 % des cellules tumorales à l'inclusion ;
- Absence de progression radiologique de la lésion cible à la semaine 25, évaluée par TDM ou IRM, dans les cas où l'histologie n'était pas disponible.

Les critères d'évaluation secondaires comprenaient la suppression des marqueurs du remodelage osseux, les événements indésirables et l'incidence de la formation d'anticorps anti-denosumab. L'évolution sur le plan clinique des patients a également été rapportée.

Les résultats de cette étude pilote ont montré que sur les 35 patients (2 patients n'avaient pas de données radiologiques ou histologiques exploitables), 30 ont réuni

les critères d'efficacité cités. Une amélioration sur le plan clinique, notamment sur la douleur et les céphalées, a été retrouvée. Les auteurs concluent ainsi à un réel intérêt thérapeutique du denosumab dans la prise en charge des TCG, notamment métastatiques, et ouvrent la voie à un usage néoadjuvant de la molécule.

Ils notent toutefois les limites de l'étude, à savoir la petitesse de l'échantillon, la durée de suivi jugée courte et le design d'étude comportant un seul groupe de patients.

- Chawla *et al.* (2013) :

Chawla *et al.* ont publié une mise à jour de l'étude en 2013, portant alors sur 282 patients [73]. Les patients éligibles étaient des adultes ou des adolescents matures squelettiques, pesant au moins 45 kg et présentant un diagnostic de TCG, un indice de performance Karnofsky de 50 % ou plus (cf. annexe 4) et un minimum d'un an de suivi.

Les patients ont été répartis en 3 cohortes, la 3^e reprenant notamment certains patients de l'étude de Thomas *et al.* [67]:

- Cohorte 1 : patients présentant une TCG non opérable ;
- Cohorte 2 : patients présentant une TCG opérable mais dont la chirurgie serait associée à une morbidité sévère ;
- Cohorte 3 : patient ayant été transférés d'une étude précédente sur l'utilisation du denosumab dans la TCG.

Les patients ont reçu 120 mg de denosumab par voie sous-cutanée une fois toutes les 4 semaines, avec des doses de charge (120 mg par voie sous-cutanée) administrées les jours 8 et 15 de l'étude aux patients des cohortes 1 et 2 (les patients de la cohorte 3 n'ont pas reçu de doses de charge).

Mais plutôt que de parler des résultats intermédiaires de cette étude, regardons plutôt directement les résultats définitifs de l'étude, publiés par Chawla *et al.* également, en 2019.

- Chawla *et al.* (2019) :

Les auteurs ont inclus au final dans cette étude multicentrique de phase II 532 patients, soit l'étude clinique portant sur la tumeur à cellules géantes ayant la population la plus large à ce jour. Les patients ont été recrutés sur 30 sites dans 12 pays différents, et le relevé de données s'est arrêté en février 2017 [74].

Les paramètres de l'étude sont les mêmes qu'évoqués plus haut dans l'étude intermédiaire publiée en 2013, avec une répartition en 3 cohortes (*Figure 13*).

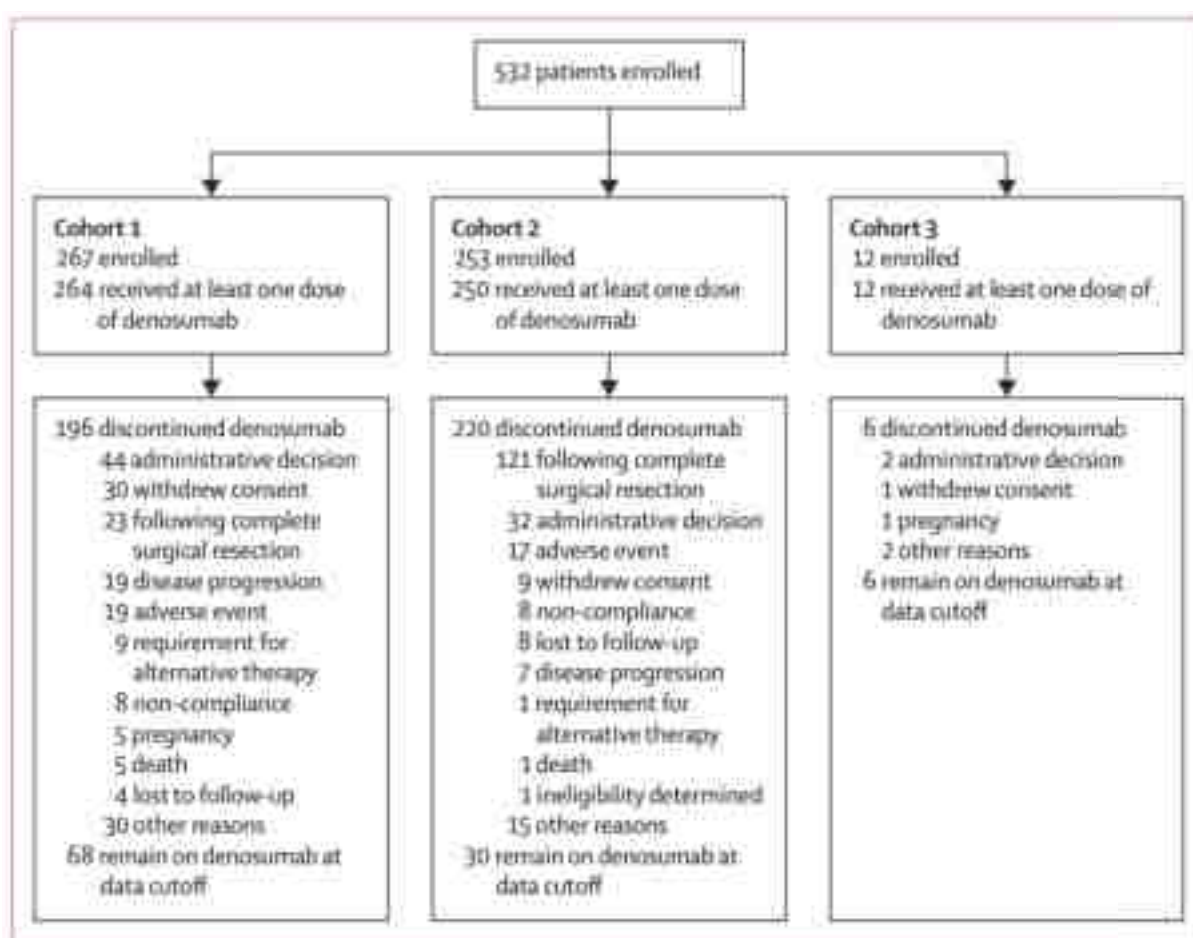


Figure 13 : Répartition des cohortes de l'étude de Chawla *et al.* 2019.

Le critère d'évaluation principal était cette fois de caractériser le profil d'innocuité du denosumab en termes de type, de fréquence et de gravité des événements indésirables pour chaque cohorte.

Les critères d'évaluation secondaires étaient :

- Le temps écoulé jusqu'à une potentielle progression de la maladie (cohorte 1) ;
- La proportion de patients sans chirurgie au 6^e mois (cohorte 2) ;
- La pharmacocinétique sérique du denosumab (chez les patients inclus dans une sous étude de pharmacocinétique) ;
- La réponse tumorale évaluée par l'investigateur ;
- Le temps écoulé jusqu'à progression ou récurrence de la maladie chez tous les patients ;
- Le temps jusqu'à la chirurgie (cohorte 2) ;
- Le temps jusqu'à la progression de la maladie après l'arrêt du denosumab ;
- Le temps jusqu'à la progression de la maladie ou la récurrence après la chirurgie du TCG (cohorte 2) ;
- Le délai de récurrence de la maladie pour les patients ayant une réponse clinique complète ;
- La proportion de patients qui ont pu subir une intervention chirurgicale moins morbide par rapport à l'intervention prévue au départ (cohorte 2) ;
- Le bénéfice clinique ;
- L'évolution du score de douleur par rapport au départ tel que mesuré par un questionnaire ;
- L'utilisation d'analgésiques.

A noter que les critères concernant la cohorte 2 et la chirurgie seront abordés dans la prochaine sous-partie.

Les résultats de l'étude retrouvent une population à majorité féminine de 33 ans en moyenne, ayant bénéficié de 32 doses de denosumab sur une durée de traitement de 32,3 mois. Le suivi s'est étendu sur 58,1 mois.

On peut retenir 3 résultats principaux dans cette étude :

- Chez les patients souffrant de douleurs modérées à sévères au début de l'étude (environ la moitié des patients), une réduction rapide de l'intensité douloureuse a été observée ainsi qu'une réduction de la consommation d'opioïdes forts. Ces résultats prolongent les résultats intermédiaires sur la douleur et l'utilisation d'analgésiques publiés par Martin-Broto *et al.* [75].

- Chez les patients atteints d'une tumeur non résécable (cohorte 1), étant considérés donc comme des cas non chirurgicaux au départ, le denosumab a permis de contrôler la maladie à long terme. En effet, seulement 11 % des patients ont eu une progression de la maladie pendant la période d'étude ; ce chiffre n'est pas synonyme d'échec du traitement par ailleurs car les patients concernés ont par exemple eu une progression relative de la tumeur sans retentissement clinique, ou encore développé des complications pulmonaires sans lien avec le traitement.
- Enfin, chez les patients atteints d'une tumeur résécable avec une chirurgie envisagée (cohorte 2), 90 des 245 patients (37%) n'ont au final pas été opérés devant une évolution favorable de la pathologie.

Pour conclure sur les résultats de cette étude, ainsi que sur les résultats retrouvés dans la littérature récente, l'efficacité du denosumab n'est plus à démontrer dans son rôle adjuvant dans le cadre de TCG non résécables chirurgicalement [40], [53], [58], [76].

2.2.3.1. TCG - Denosumab néoadjuvant

Actuellement, la recherche se tourne vers la thérapie néoadjuvante par denosumab dans la prise en charge des TCG. En effet, on l'a vu en partie dans l'étude précédente, certains patients atteints de TCG dites résécables et ayant bénéficié d'une thérapie par denosumab n'ont au final pas été opérés, montrant le chemin d'une autre façon d'utiliser cette molécule.

- Rutkowski *et al.* :

Rutkowski *et al.* ont réalisé en 2015 une étude basée sur la cohorte 2 de l'étude clinique de phase II vue plus haut. Celle-ci portait sur la « rétrogradation chirurgicale » des patients présentant une TCG résécable et traitée par denosumab néoadjuvant. Les chirurgies envisagées étaient considérées comme associées à une morbidité importante [77].

Les résultats de cette étude montrent que, au moment de la clôture des données et sur 222 patients au total :

- Pour 48% des patients, il n'a pas été nécessaire de recourir à une chirurgie, ces mêmes patients ayant continué à recevoir leur traitement mensuel de denosumab ;
- Pour 38% des patients, l'intervention chirurgicale subie a été moins invasive que prévu initialement.

Ces résultats étayent la conclusion selon laquelle le traitement par denosumab peut représenter une option réelle de traitement pour les patients atteints de TCG résécable afin de retarder une intervention chirurgicale, contrôler la maladie et sursoir à l'intervention, ou encore obtenir des résultats chirurgicaux similaires aux thérapeutiques chirurgicales exclusives mais avec des procédures dont la morbidité est moindre.

- Chawla *et al.* (2019) :

A la fin de cette étude de phase II, les résultats sont un peu moins forts, mais toujours en faveur d'un rôle positif du denosumab en thérapie néoadjuvante, avec :

- 90 patients sur 245 (37%) pour lesquels une intervention chirurgicale était planifiée n'en ont subi aucune ;
- 106 patients sur 245 (44%) ont subi une intervention à moindre morbidité ;

Les auteurs soulignent que, parmi les cas de TCG résécables, des questions restent encore ouvertes à l'étude concernant les tumeurs les plus susceptibles de bénéficier d'un traitement néoadjuvant, la durée optimale du traitement néoadjuvant, ou encore quelles tumeurs pourraient être éligibles à un traitement exclusif par denosumab.

- Urakawa *et al.* :

L'équipe d'Urakawa *et al.* tente actuellement de répondre à l'une de ces interrogations, à savoir la supériorité du denosumab en thérapie néoadjuvante quelle que soit la morbidité associée au geste chirurgical [78].

Cette étude de phase III, toujours en cours, a donné ses premiers résultats en avril 2022 sur une population de 18 patients. Les premières conclusions ne retrouvent pas de différence significative entre les 2 cohortes (cohorte A = chirurgie ; cohorte B =

chirurgie + denosumab néoadjuvant), même si on peut noter une légère tendance en faveur du groupe sous denosumab.

2.2.3.2. Évaluation paraclinique de l'effet du denosumab

- Histologie :

La réponse histologique de la tumeur au traitement par denosumab est observable suivant trois modalités [3] :

- Macroscopiquement : le tissu tumoral est blanc jaunâtre à orangé, blanchâtre et dur en périphérie, mou dans les territoires centraux non minéralisés.
- Microscopiquement : disparition quasi-complète des cellules géantes multinucléées de type ostéoclastique, sans effet notable sur la population de cellules mononucléées néoplasiques [79]. On observe une néo-ostéogenèse faite de longues travées souvent parallèles entre elles, mimant l'architecture d'un ostéosarcome de bas grade.
- Immunohistochimie : les cellules mononucléées, y compris celles au contact de l'os néoformé, sont tumorales et sont marquées par l'anticorps anti protéine H3.3 mutée.

- Radiologie :

Plusieurs systèmes de classification de la réponse tumorale à un traitement existent et sont utilisés dans le monde, dont notamment les critères « Response Evaluation Criteria in Solid Tumors » ou RECIST, l'« European Organisation for Research and Treatment of Cancer response » criteria ou critère « PET scan », et l'« Inverse Choi density/size » ou critère ICDS.

Une étude menée en 2018 par Engellau *et al.* a montré une supériorité d'évaluation par les critères ICDS et PET scan [80], étant plus à même de déterminer une réponse tumorale favorable notamment dans les stades précoces du traitement en observant l'arrêt puis la disparition des plages d'ostéolyse ainsi qu'une réossification et une densification osseuse plutôt qu'une réduction en taille de la lésion.

2.2.3.3. Effets secondaires

En reprenant l'étude clinique de Chawla *et al.* de 2019, on retrouve dans le tableau n°2 une liste assez exhaustive des effets indésirables pouvant survenir au cours du traitement par denosumab (*Figure 14*) [74], classés par fréquence de survenue.

	Cohort 1 (n=364)				Cohort 2 (n=250)				Cohort 3 (n=11)			
	Grades 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grades 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grades 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Arthralgia	32 (9%)	4 (2%)	1 (<1%)	0	76 (30%)	2 (<1%)	0	0	6 (55%)	0	0	0
Back pain	33 (9%)	4 (2%)	0	0	41 (16%)	2 (1%)	0	0	5 (45%)	0	0	0
Fatigue	29 (8%)	1 (<1%)	0	0	59 (24%)	0	0	0	2 (17%)	0	0	0
Headache	72 (20%)	3 (1%)	0	0	49 (20%)	2 (1%)	0	0	5 (45%)	0	0	0
Pain in extremity	70 (20%)	8 (2%)	0	0	55 (22%)	1 (1%)	0	0	2 (17%)	1 (8%)	0	0
Nausea	64 (18%)	0	0	0	48 (19%)	0	0	0	1 (8%)	0	0	0
Nasopharyngitis	50 (14%)	0	0	0	23 (9%)	2 (1%)	0	0	1 (8%)	0	0	0
Toothache	38 (11%)	1 (<1%)	0	0	22 (9%)	0	0	0	4 (33%)	0	0	0
Diarrhea	38 (11%)	0	0	0	18 (7%)	0	0	0	2 (17%)	0	0	0
Vomiting	36 (10%)	0	0	0	24 (10%)	0	0	0	4 (33%)	0	0	0
Fluoridemia	36 (10%)	0	0	0	30 (12%)	0	0	0	0	0	0	0
Constipation	35 (10%)	0	0	0	21 (8%)	0	0	0	0	0	0	0
Musculoskeletal pain	33 (9%)	0 (0%)	0	0	38 (15%)	1 (<1%)	0	0	4 (33%)	0	0	0
Cough	33 (9%)	0	0	0	15 (6%)	0	0	0	5 (42%)	0	0	0
Upper respiratory tract infection	30 (8%)	0	0	0	13 (5%)	0	0	0	4 (33%)	0	0	0
Peripheral edema	29 (8%)	0	0	0	13 (5%)	1 (<1%)	0	0	1 (8%)	0	0	0
Arthrosis	28 (8%)	0	0	0	14 (6%)	0	0	0	4 (33%)	0	0	0
Abdominal pain	27 (8%)	3 (1%)	0	0	15 (6%)	1 (<1%)	0	0	2 (17%)	0	0	0
Hypophosphataemia	22 (6%)	14 (5%)	0	0	14 (6%)	0 (0%)	0	0	2 (17%)	1 (8%)	1 (8%)	0
Anaemia	14 (5%)	5 (2%)	4 (2%)	0	5 (2%)	2 (<1%)	0	0	1 (8%)	0	0	0
Osteonecrosis of jaw	10 (4%)	12 (5%)	0	0	2 (<1%)	5 (2%)	0	0	0	0	0	0

Data are n (%). Shown are grade 1-2 adverse events occurring in at least 10% of patients in either cohort 1 or 2, and grade 3-5 adverse events occurring in at least 2% of patients in either cohort 1 or 2. Grade 1-2 adverse events occurring in at least 5% of all patients and all grade 3 or worse adverse events are shown in the appendix (p 7-20).

Table 2: Most frequent treatment-emergent adverse events by grade

Figure 14 : Effets indésirables les plus courants dus au traitement par denosumab dans l'étude de Chawla et al. de 2019..

On retrouve dans la littérature des résultats similaires, avec très souvent le trio douleurs osseuses/articulaires, fatigue et céphalées en tête.

L'ostéonécrose des mâchoires, d'incidence faible dans cette étude mais non négligeable, est un effet indésirable potentiellement grave pouvant survenir durant une exposition au denosumab et entrainer l'arrêt du traitement pour une durée indéterminée. Cette pathologie induite par certains traitements, nous allons le voir, est un réel challenge à l'heure actuelle pour les spécialistes de la sphère oro-faciale.

2.2.3.4. Récidive

Un des thèmes de recherche prolifique dans la littérature sur les TCG et le denosumab concerne son utilisation en néoadjuvant et le risque de récurrence. En effet, nombre d'auteurs retrouvent un risque de récurrence locale suite à l'utilisation de denosumab en thérapie néoadjuvante augmenté par rapport à la chirurgie seule avec des taux variant autour des 40% de récurrence, remettant ainsi en question le rapport bénéfice/risque de sa mise en œuvre [81]–[83].

Cependant, dans leur très récent article « *Updated concepts in treatment of giant cell tumor of bone* » paru en 2022, van der Heijden *et al.* expliquent cette récurrence locale accrue par un simple phénomène : le denosumab, par son activité antirésorption, modifie l'apparence macroscopiquement altérée de la TCG, rendant difficile la distinction entre la tumeur et l'os sain par le chirurgien. Un curetage complet est ainsi rendu difficile, laissant des cellules stromales néoplasiques résiduelles pouvant être à l'origine de récurrences [58]. Larousserie *et al.* parviennent à la même conclusion, d'un point de vue plus histologique [3].

De plus, les auteurs soulignent que la littérature citée plus haut statuant sur un plus haut taux de récurrence locale en cas d'emploi du denosumab en thérapie néoadjuvante manque de rigueur concernant l'absence de parallèle effectué entre récurrence locale et taille de la tumeur, le grade de Campanacci ou encore les faibles suivis dans le temps.

Finalement, toutes ces raisonnements ont amené les cliniciens non pas à remettre en cause l'utilisation du denosumab en néoadjuvant, mais plutôt à réduire le nombre de doses nécessaires avant la chirurgie. Un essai clinique multicentrique de phase III mené par Urakawa *et al.* est en cours à ce sujet (UMIN000029451), étudiant un usage néoadjuvant par 5 doses de denosumab uniquement.

2.2.1. ONM et denosumab

En 2012, un groupe de travail international sur l'ONM (pour OstéoNécrose des Mâchoires) s'est formé, réunissant des experts en science fondamentale et de plusieurs spécialités médicales, dentaires et chirurgicales ainsi que les représentants de nombreuses sociétés savantes à travers le monde. Ce groupe de travail a formulé neuf questions clés concernant l'ONM, que nous allons étudier ici [84].

2.2.1.1. Définition et stades

Initialement décrites par Marx en 2003 chez des patients traités par BP, les MRONJ, pour « Medication Related OsteoNecrosis of the Jaw » en anglais, ou ONM en français (sous-entendue médicamenteuse), sont des nécroses osseuses des mâchoires définies par l'association américaine des chirurgiens oraux et maxillo-faciaux (AAOMS) en 2022 comme survenant chez des patients [85], [86] :

- recevant ou ayant reçu un traitement inhibiteur de la résorption osseuse seul ou en association avec un anti-angiogénique ou un immunomodulateur ;
- présentant une exposition osseuse directe ou via une fistule intra-orale ou extra-orale dans la région maxillo-faciale, persistant ou ayant persisté pendant plus de 8 semaines ;
- ne présentant aucun antécédent de radiothérapie ou de métastases dans la zone de survenue de la nécrose.

Le premier cas rapporté dans la littérature d'ostéonécrose des mâchoires lié à la prise de denosumab a été publié par Aghaloo *et al.* en 2010 [87].

Ces ostéonécroses peuvent être décrites selon leur localisation (maxillaire, mandibule, antérieur, postérieur etc.), leur étendue, leur nombre, leur contexte de survenue (spontanée ou provoquée) ... devant toutes ces variables, l'AAOMS a créé une classification en 2014 avec 3 stades initialement, évoluant rapidement vers 4 stades avec le rajout du stade 0. Cette classification a été revue et complétée en 2022, avec toujours 4 stades dont les définitions ont été enrichies [88][86] :

- Le stade 0 : pas d'exposition osseuse, mais signes cliniques et radiologiques non spécifiques tels :
 - Symptômes : douleur dentaire non expliquée par une cause odontogène, douleur osseuse sourde dans la mâchoire pouvant irradier vers la région de l'articulation temporo-mandibulaire, douleur sinusale pouvant être associée à une inflammation et à un épaississement de la paroi du sinus maxillaire, fonctionnement de l'appareil neurosensoriel altéré.
 - Clinique : perte des dents non expliquée par la maladie parodontale, tuméfaction intra ou extra-orale.
 - Radiologie : perte ou résorption osseuse alvéolaire non attribuable à une maladie parodontale chronique, modifications vers un os sclérotique à

motif trabéculaire et absence d'ostéogenèse suite à une avulsion dentaire, régions d'ostéosclérose impliquant l'os alvéolaire et/ou l'os basilaire environnant, épaissement/obscurcissement du ligament parodontal (épaississement de la lamina dura, sclérose et diminution de la taille de l'espace du ligament parodontal).

- Le stade 1 : os nécrotique exposé en bouche ou fistule laissant sonder jusqu'au contact osseux, asymptomatique et sans signe d'infection et/ou inflammation (ces patients peuvent également présenter les éléments radiologiques mentionnés pour le stade 0, localisés dans la région de l'os alvéolaire).
- Le stade 2 : os nécrotique exposé en bouche ou fistule laissant sonder jusqu'au contact osseux, symptomatique avec signes d'infection et/ou inflammation (ces patients peuvent également présenter les éléments radiologiques mentionnés pour le stade 0, localisés dans la région de l'os alvéolaire).
- Le stade 3 : os nécrotique exposé en bouche ou fistule laissant sonder jusqu'au contact osseux, symptomatique avec signes d'infection et présentant minimum un des éléments suivants :
 - Os nécrotique exposé s'étendant au-delà de la région de l'os alvéolaire (c'est-à-dire bord inférieur et ramus à la mandibule, sinus maxillaire et zygoma au le maxillaire) ;
 - Fracture pathologique ;
 - Fistule extra-orale ;
 - Communication bucco-sinusienne / bucco-nasale ;
 - Ostéolyse s'étendant jusqu'au bord inférieur de la mandibule ou du plancher sinusal.

Cette classification décrit ainsi des situations avec des signes cliniques non spécifiques (stade 0), des situations d'exposition osseuse sans douleur (stade 1), puis avec des symptômes cliniques (stade 2) voire une atteinte des structures adjacentes (stade 3). L'inconvénient majeur de la classification de 2014 était qu'elle ne mettait pas en parallèle de thérapeutique en fonction des stades de l'ONM, c'est pourquoi dans leur article de 2022 l'AAOMS propose plusieurs arbres décisionnels concernant la prise en charge thérapeutique des patients à risque d'ONM que nous étudierons dans une partie dédiée [89].

2.2.1.2. Incidence

On retrouve dans la littérature une incidence similaire entre ONM dues au BP et dues au denosumab, de l'ordre de 0 à 20 % selon les études pour les traitements de pathologies malignes avec 5% comme taux le plus souvent retrouvé, et <0,1% dans les indications bénignes, ce qui en fait un évènement très rare dans le deuxième cas [89]. Dans le cadre des tumeurs à cellules géantes, l'incidence retrouvée varie entre 0,7 et 5%, taux similaires aux traitements des pathologies malignes [86].

Le risque d'ONM augmenterait selon la durée d'exposition au traitement antirésorptif. En effet, Bone *et al.* retrouvent dans leur étude chez des patients traités par denosumab dans une indication de pathologie bénigne une incidence de 0,04 % à 3 ans, 0,06 % à 5 ans et 0,44 % à 10 ans, soit une multiplication par 10 du risque [90]. Stopeck *et al.* retrouvent eux, dans le cadre d'un traitement par denosumab dans une indication de pathologie maligne une multiplication du risque par 5 à 3 ans avec une incidence à 4,6% [91].

2.2.1.3. Facteurs de risque

Plusieurs facteurs de risque de survenue d'une ONM ont été identifiés au fil des années, retrouvant principalement des [92] :

- Facteurs liés au médicament :
 - La puissance et la dose du traitement : le risque augmente en fonction de la dose et de la puissance de la molécule utilisée ;
 - La durée du traitement : plus les années passent plus le risque augmente en ce qui concerne les BP, le denosumab lui a une demi-vie osseuse d'en moyenne 28 jours à dose de 120mg /4 semaines et 26 jours à dose de 60mg / 6 mois, alors qu'elle est d'en moyenne 10 ans pour les BP ;
- Facteurs locaux :
 - Procédure chirurgicale dentoalvéolaire
 - Structures anatomiques (tori mandibulaires ou palatin, crêtes édentées, mandibule > maxillaire)
 - Conditions pathologiques concomitantes (parodontie, granulome périapical, infection)

- Port de prothèses dentaires
- Mauvaise hygiène buccale
- Facteurs généraux :
 - Immunodépression induite par des pathologies ou traitements : immunosuppresseurs dont corticoïdes, méthotrexate, biothérapie (anti-TNF) ;
 - État pathologique particulier : insuffisance rénale, diabète, anémie ;
 - Prise concomitante d'anti-angiogéniques ;
 - Tabac.

On retrouve sur le marché d'autres traitements antirésorbeurs osseux, ou bien même stimulant l'ostéogenèse tels certains traitements hormonaux (hormone parathyroïdienne ou dérivé-PTH/tériparatide), mais d'aucun n'est associé à un risque accru d'ONM.

En ce qui concerne les risques locaux, 75 à 86 % des ONM sont diagnostiquées dans un contexte de post-avulsion, même si le lien de cause à effet n'est pas établi dans 100% des cas, l'avulsion pouvant rendre visible un os nécrotique sous-jacent déjà présent souvent à l'origine de l'avulsion de la dent en lien avec une mobilité dentaire.

Au vu des éléments décrits précédemment, Lescaille *et al.* ont adapté un arbre décisionnel créé par Nicolatou-Galitis *et al.*, permettant au clinicien d'estimer rapidement si son patient est à risque faible ou élevé d'ONM (Figure 15) [89], [92].

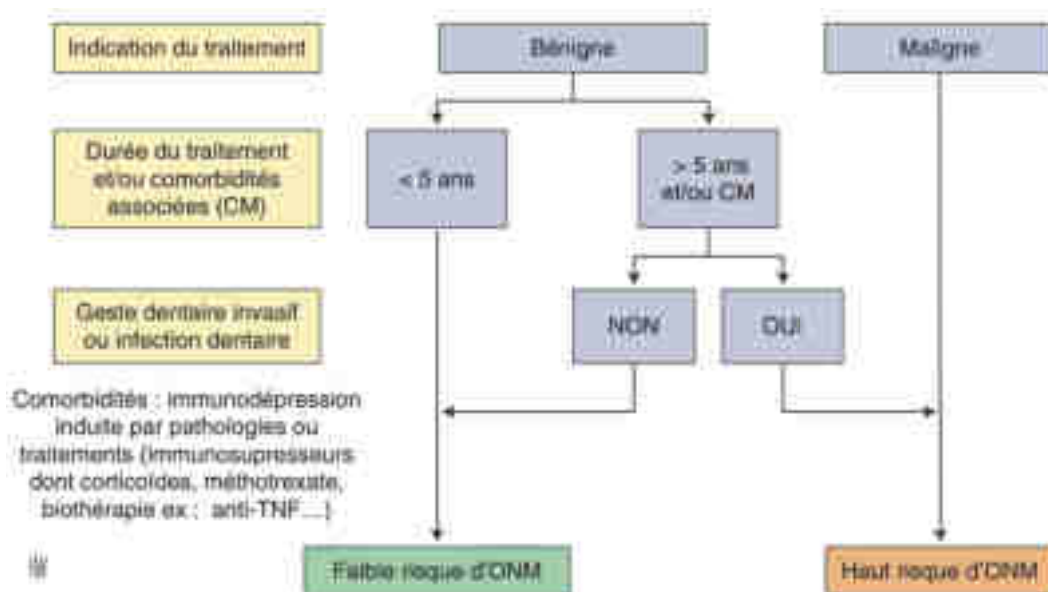


Figure 15 : Estimation du risque de survenue d'une ONM.

2.2.1.4. Physiopathologie

Autant les facteurs de risques de développement d'une ONM sont à présent en grande partie connus et étiquetés, autant la physiopathologie de cette nécrose osseuse est encore non complètement élucidée.

Plusieurs éléments convergent cependant dans la littérature comme pouvant expliquer ce phénomène [84], [86], [93] :

- Le caractère unique des os des mâchoires : la mandibule est un os riche en calcium pouvant ainsi absorber une plus grande quantité de bisphosphonates que les os longs, et contenant plus de collagène. C'est un os en constant remodelage disposant d'une structure flexible et d'une certaine résilience pour supporter la présence des organes dentaires. Ces dents constituent une porte d'entrée vers l'os pour les micro-organismes et autres agents inflammatoires, situation que l'on ne trouve dans aucun autre emplacement anatomique.
- Remodelage osseux : le rapport ostéoblastes/ostéoclastes dans le remodelage osseux est altéré, réduisant la résorption et le renouvellement osseux, entraînant ainsi une accumulation d'os non renouvelé et hyperminéralisé. On note également des changements dans le microenvironnement du périoste ne pouvant plus fournir une nutrition suffisante aux mâchoires.
- Infection/inflammation : des bactéries ont été retrouvées dans des échantillons biopsiés d'os nécrotique prélevés sur des patients atteints d'ONM, mais étaient-elles présentes avant sa survenue ? Toujours est-il que le phénomène infection, par des réactions inflammatoires locales, va participer à perturber le remodelage osseux, notamment via la voie RANK/RANK-L. La présence de cytokines dans les sites d'ONM est documentée, et les expérimentations animales sont en faveur d'un rôle de l'inflammation.
- Vascularisation : les BP sont connus pour avoir des propriétés anti-angiogéniques, contrairement au denosumab, propriétés qui favoriseraient une nécrose d'origine vasculaire par défaut de cicatrisation du tissu osseux.
- Génétique : on retrouve des associations entre la présence d'un ou plusieurs polymorphismes nucléotidiques (PN) et l'apparition d'ONM. La majorité des PN sont situés dans des régions de gènes associés au remodelage osseux, au collagène ou à certaines maladies osseuses métaboliques. Certains gènes

codant pour le cytochrome P2C8 ou le VEGF pourraient constituer une prédisposition à l'ONM [94].

2.2.1.5. Aspect radiologique

Radiologiquement, à l'aide de radiographies rétro-alvéolaires, de panoramique dentaire et d'une imagerie 3D de type CBCT plus précise, on visualise le plus souvent un os inhomogène d'aspect mixte présentant des zones radioclares ou au contraire très denses, ou encore des lésions à type de séquestre osseux ou des réactions périostées qui témoignent d'une inflammation osseuse. On peut également suspecter une ONM face à un défaut d'ossification d'un site d'avulsion dentaire ou un trajet fistuleux intra-osseux.

L'imagerie est utile, voire indispensable dans le diagnostic de l'ONM (comme c'est particulièrement le cas chez les patients de stade 0) et son suivi, notamment afin d'évaluer la cicatrisation osseuse après prise en charge.

2.2.1.6. Biomarqueurs

La recherche d'un biomarqueur pouvant prédire la survenue ou la gravité d'une ONM n'a pas mis en évidence d'élément notable, le CTX a un temps été évoqué sans que la littérature ne penche jamais en faveur de son utilité réelle. De même pour le VEGF et la PTH [95].

2.2.1.7. Prévention de l'ONM

- Prévention primaire

Les BP et le denosumab sont à l'heure actuelle des molécules très utilisées, et il est important de comprendre que ces traitements sont essentiels dans la prise en charge des patients, que ce soit dans une indication maligne mais également bénigne. En effet, l'ostéoporose par exemple est une pathologie pouvant engager le pronostic vital du patient. Selon le rapport de la DREES (Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques) en 2016, toutes causes confondues, 23,5 % des patients de 55 ans ou plus décèdent dans l'année qui suit une fracture de l'extrémité supérieure du fémur [96].

Devant l'utilité de ces traitements, quelle que soit l'indication, mais également devant le risque d'ostéonécrose des mâchoires, lourde de conséquence, des recommandations de bonne pratique ont été éditées, dont celle révisée de l'AAOMS de 2022, ainsi que celles de Lescaille *et al.* de 2019 dans leur traité EMC (Figure 16).

Avant tout traitement par antirésorptif osseux, tous les auteurs s'accordent sur la nécessité d'une consultation auprès d'un spécialiste de la sphère oro-faciale (chirurgien oral et/ou chirurgien-dentiste principalement) avec une prise en charge variable en fonction du risque. Si le risque est faible pas d'urgence, même s'il est préférable de réaliser les soins qui le peuvent avant l'instauration du traitement par denosumab. Si le patient est à haut risque, tout geste devra être entrepris rapidement et les indications d'avulsion dentaires seront assez radicales devant la nécessité d'instauration du denosumab dans des délais courts, tout en respectant un délai de cicatrisation muqueuse d'au minimum 15 jours.

L'information du patient est également primordiale, de par la nécessité d'un suivi régulier (au minimum une fois par an) et du maintien d'une bonne hygiène orale. Des documents mis à disposition par la SFCO et à destination des patients sont disponibles sur internet, dont un renseignant sur les ONM (cf. annexe 5).

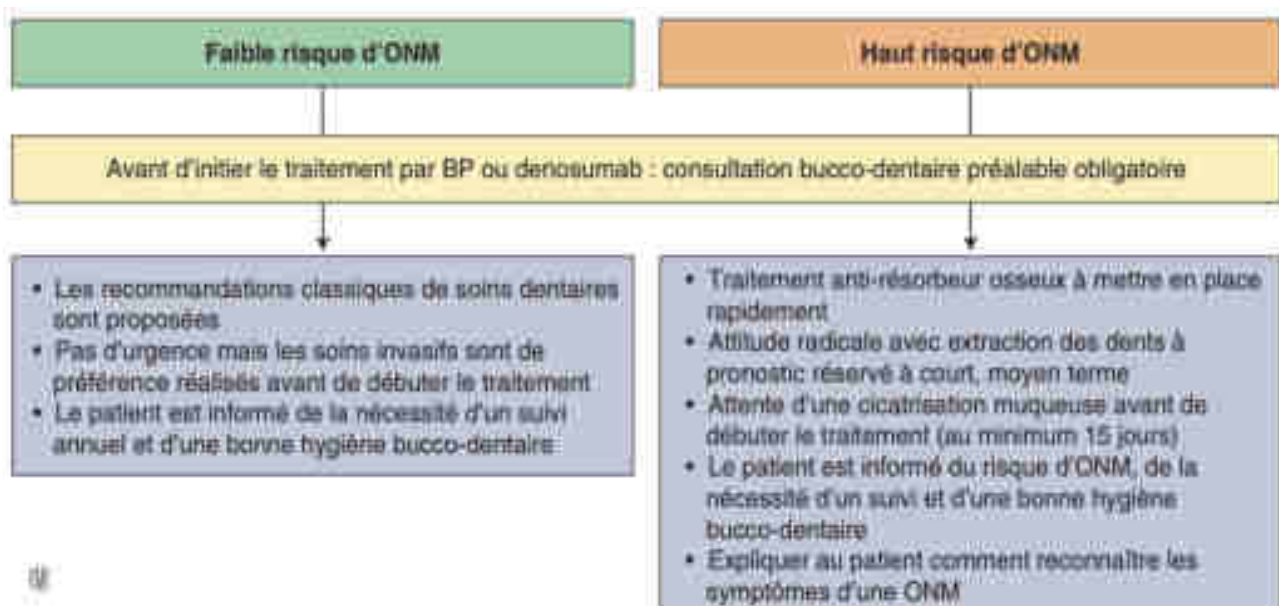


Figure 16 : Prévention primaire de l'ONM.

L'ANSM a également publié en 2015 une lettre aux professionnels de santé, ajoutant une nouvelle contre-indication à la prescription du Xgeva® chez les patients présentant des lésions non cicatrisées résultant d'une chirurgie bucco-dentaire avec obligation pour le prescripteur de fournir au patient une plaquette d'information (cf. annexe 6).

- Prévention secondaire

Une autre partie de la prévention va s'étendre pendant le traitement par antirésorbeur osseux, car une fois le patient exposé au traitement les actions menées de manière à prévenir l'apparition d'ONM lors de la prévention primaire doivent se poursuivre dans cette population à risque.

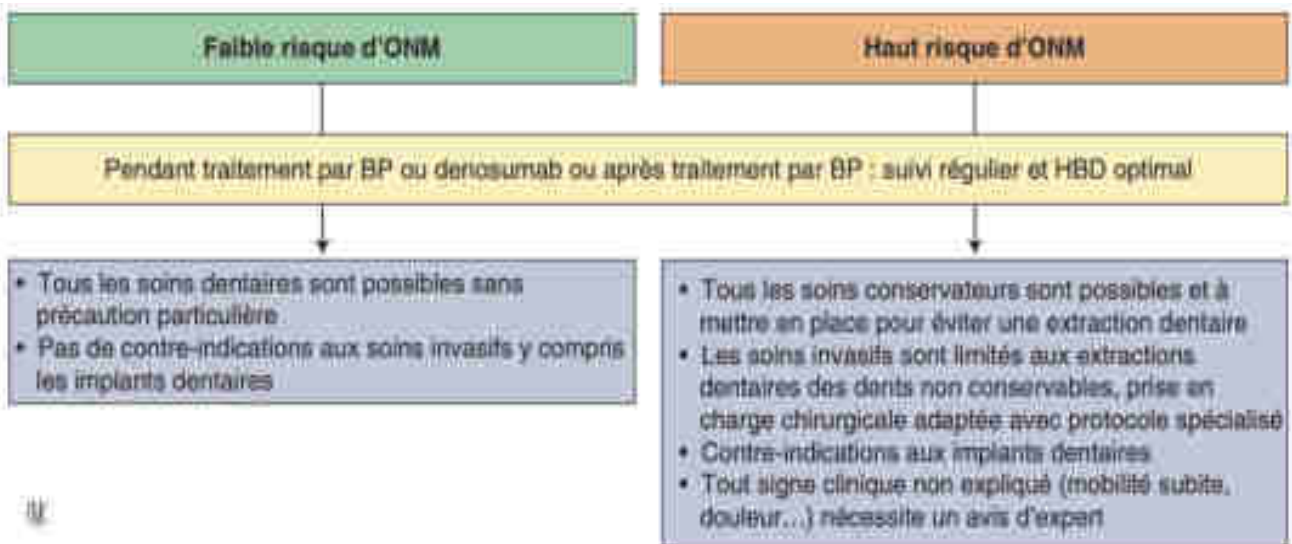


Figure 17 : Prévention secondaire de l'ONM.

Tous les soins conservateurs peuvent être entrepris au cours du traitement, quel que soit le risque d'ONM. Les soins dits « invasifs » tels que les avulsions dentaires ou les poses d'implant par exemple sont possibles sans précaution particulière à faible risque, mais sont soit à réaliser en toute prudence avec des protocoles de soins adaptés, soit contre-indiqués lorsque le risque d'ONM est haut (Figure 17).

Ces protocoles de soins consistent en des gestes atraumatiques, une fermeture bord à bord des sites opératoires, une antibiothérapie en pré et post-opératoire, une bonne hygiène orale supplémentée par des bains de bouche.

2.2.1.8. Management de l'ONM

- Choix de la thérapeutique

Avant de débiter la prise en charge d'une ONM, qu'elle soit chirurgicale ou non, l'AAOMS a créé un outil sous forme d'organigramme permettant de d'orienter la prise en charge (*Figure 18*) [86].

Devant un patient présentant une suspicion d'ostéonécrose, les auteurs proposent dans un premier temps d'en définir le stade « préliminaire », à l'aide de l'histoire de la maladie et d'un examen clinique et radiologique bien mené (panoramique dentaire et imagerie en 3 dimensions type CBCT, scan ou IRM).

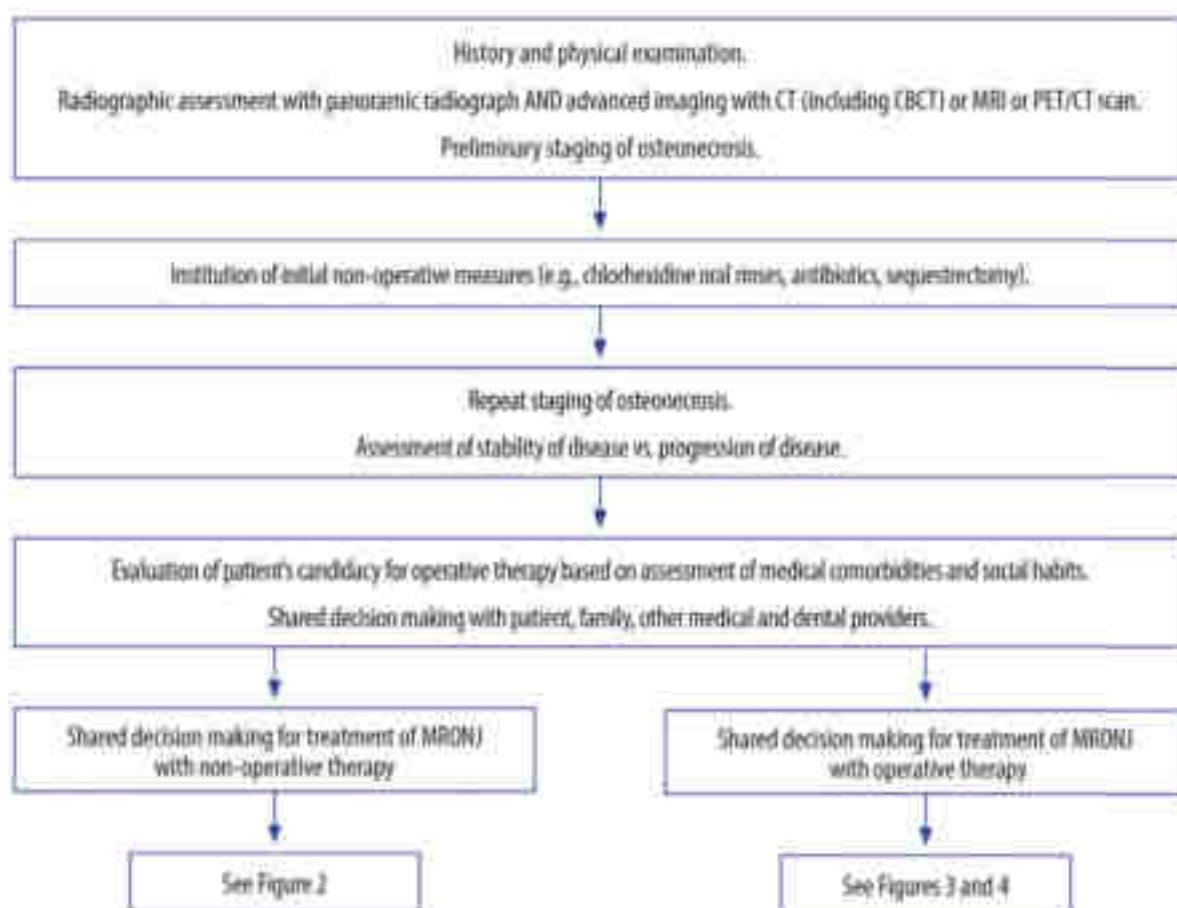


Figure 18 : Evaluation initiale d'une ONM proposée par l'AAOMS.

Vient alors la première phase du traitement via des mesures non chirurgicales, comme la mise en place de bain de bouche, la prescription d'une antibiothérapie et éventuellement une séquestrectomie. Cette première phase correspond en quelque

sorte à la « phase désinfiltrante » du protocole PENTOCLO utilisé lors des ostéoradionécroses (ORN), permettant un nettoyage initial du site d'ONM et une réduction de la charge infectieuse, ainsi que le retrait d'éventuels séquestres osseux entravant une cicatrisation muqueuse et pouvant causer des irritations chroniques [97].

Ensuite, le stade de l'ONM est à nouveau évalué en apportant la notion d'une stabilité ou d'une progression de la nécrose.

Puis, une décision collégiale est prise en concertation avec tous les acteurs de soins liés à la prise en charge, ainsi que le patient et sa famille, afin de déterminer si la prise en charge sera ou non chirurgicale en fonction des comorbidités notamment.

- Thérapeutique non chirurgicale

Cette thérapeutique est, en effet, particulièrement indiquée chez les patients aux comorbidités empêchant une chirurgie jugée invasive. Les deux objectifs principaux sont de guérir – ou du moins stabiliser – l'ONM et d'améliorer la qualité de vie du patient. Cela passe par une éducation thérapeutique renforcée du patient, une antalgie adaptée et efficace, une prise en charge psycho-sociologique et le contrôle de toute surinfection afin de faciliter une éventuelle séquestrectomie « à la pincette ». La thérapeutique non chirurgicale est décrite suivant 3 stades, excluant le stade 0 (*Figure 19*) [86] :

- Au stade 1, de simples soins sur la plaie muqueuse avec exposition osseuse à l'aide de bains bouche à la chlorhexidine, ainsi qu'une hygiène bucco-dentaire efficace peuvent permettre un bon contrôle du biofilm et une guérison après retrait d'un éventuel séquestre.
- Au stade 2, les patients commencent généralement à avoir des difficultés dans la réalisation des soins locaux, et des signes d'infection/inflammation sont présents, nécessitant la mise en place d'une antibiothérapie ainsi que d'une antalgie adaptée.
- Au stade 3, l'antibiothérapie pourra être administrée en intra-veineux, avec prélèvements bactériologiques pour adaptation suivant la flore impliquée.

A chaque stade, trois possibilités :

- Soit la guérison, impliquant un arrêt de la thérapeutique et la mise en place d'un suivi rapproché ;
- Soit la stabilité, impliquant la poursuite de la thérapeutique ;
- Soit la progression, impliquant souvent de réévaluer le stade de l'ONM et adapter la prise en charge en fonction.

Les auteurs suggèrent également, devant un patient présentant une ONM de stade 3 sous thérapie non chirurgicale et jugée en progression, d'envisager une prise en charge chirurgicale.

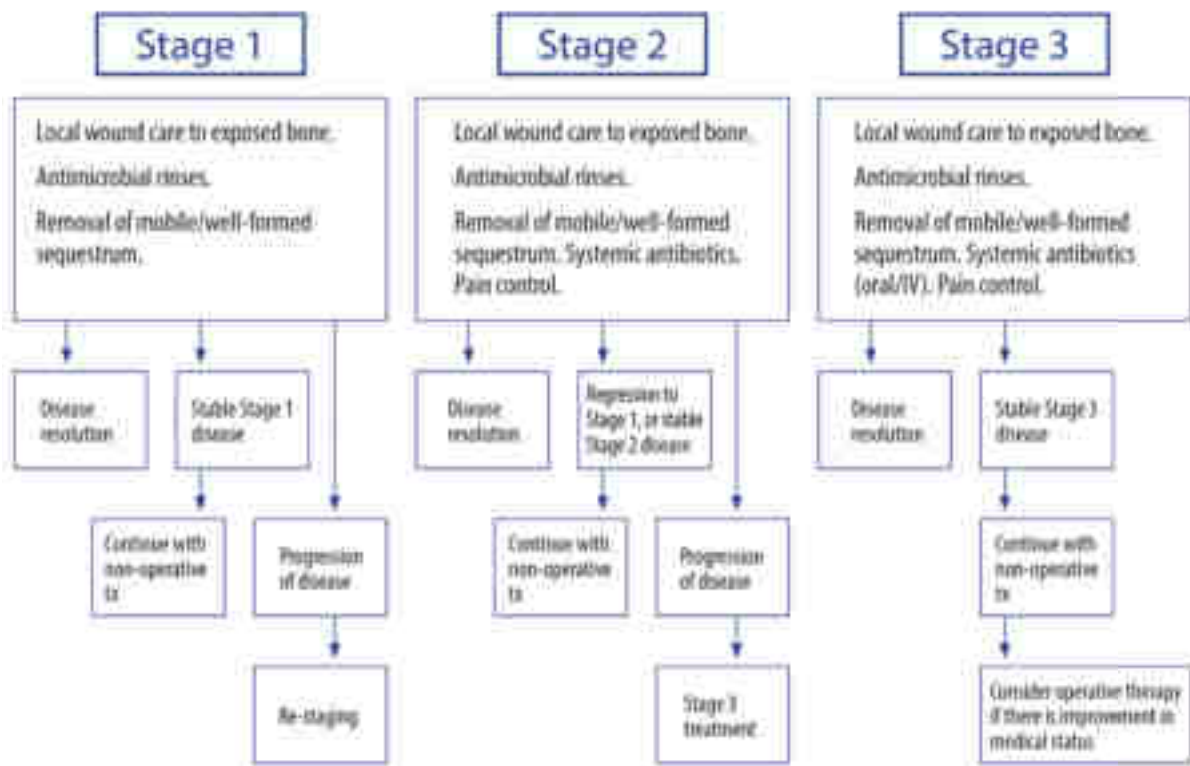


Figure 19 : Thérapeutiques non chirurgicales de l'ONM.

Il existe peu de preuves suggérant que l'utilisation de thérapies complémentaires, telles que l'oxygénothérapie hyperbare ou l'ozonothérapie, soient réellement utiles et efficaces dans la prise en charge des ONM. En effet, aucune étude de grande envergure ou d'essai contrôlé n'ont encore démontré l'efficacité des traitements susmentionnés constate l'AAOMS.

L'utilisation de la vitamine E et de la pentoxifylline, prescrites initialement dans la prise en charge des ORN, n'a été rapportée que dans quelques études de cas d'ONM. Un essai clinique est en cours, initié par l'université de Washington, concernant l'intérêt de ces deux molécules dans la prise en charge de l'ONM (identifiant ClinicalTrials : NCT0304077).

Le tériparatide, l'un des rares agents anabolisants osseux utilisés pour le traitement de l'ostéoporose, s'est également révélé prometteur en tant que traitement d'appoint de l'ONM chez les patients ostéoporotiques [98].

- Thérapeutique chirurgicale

La chirurgie est de plus en plus décrite dans la littérature comme l'option thérapeutique de choix, avec des taux de succès élevés et des résultats non atteignables avec une simple thérapeutique non chirurgicale dans certains cas [93].

En effet, la séquestrectomie n'est pas systématiquement spontanée, même si les conditions sont favorables. Ainsi, une intervention chirurgicale précoce peut être mise en place de façon la plus atraumatique possible afin d'accélérer la cicatrisation. Deux tableaux possibles suivant la localisation :

- Localisation mandibulaire (*Figure 21*) :
 - Au stade 1 : si le nerf alvéolaire inférieur (NAI) n'est pas atteint, une résection osseuse non interromptrice est envisagée.
 - Au stade 2 : une résection interromptrice sous antibiothérapie curative est envisagée devant une ONM englobant le NAI, ou se situant en dessous, dans un contexte de mandibule édentée ou atrophiée.
 - Au stade 3 : une résection interromptrice sous antibiothérapie curative est envisagée, sans condition.
- Localisation maxillaire (*Figure 20*) : idem localisation mandibulaire, sauf que le sinus sert alors de repère plutôt que le NAI, pour orienter ou non vers une maxillectomie partielle ou une simple résection osseuse alvéolaire.

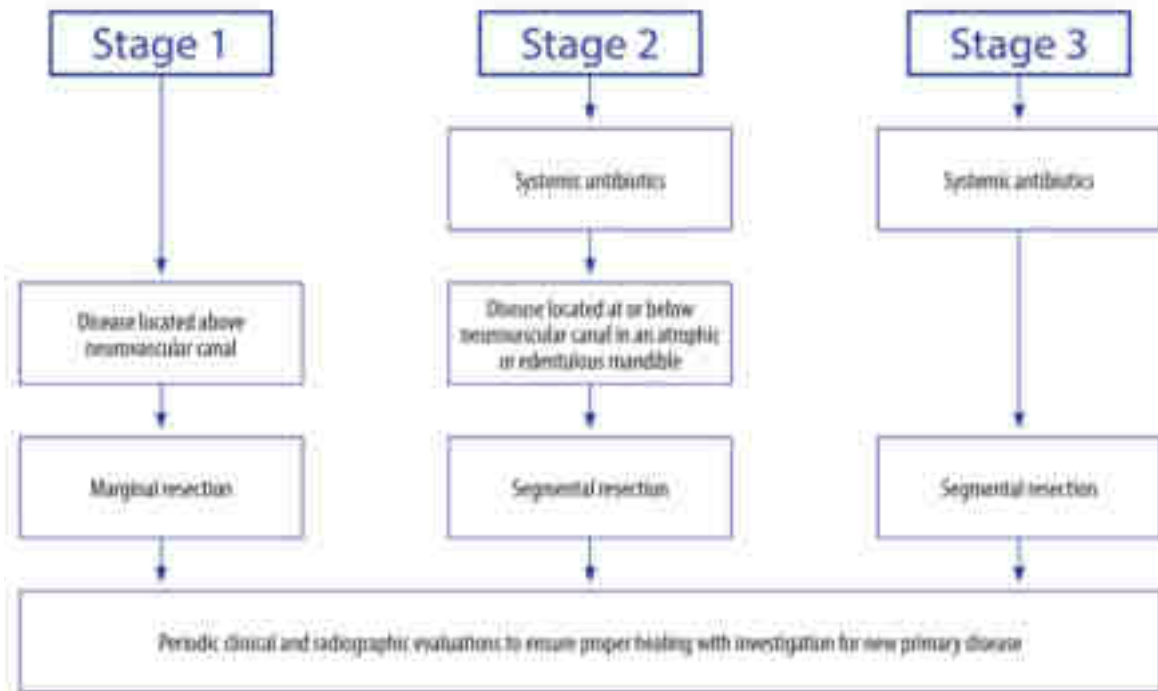


Figure 21 : Thérapeutique chirurgicale de l'ONM - mandibule.

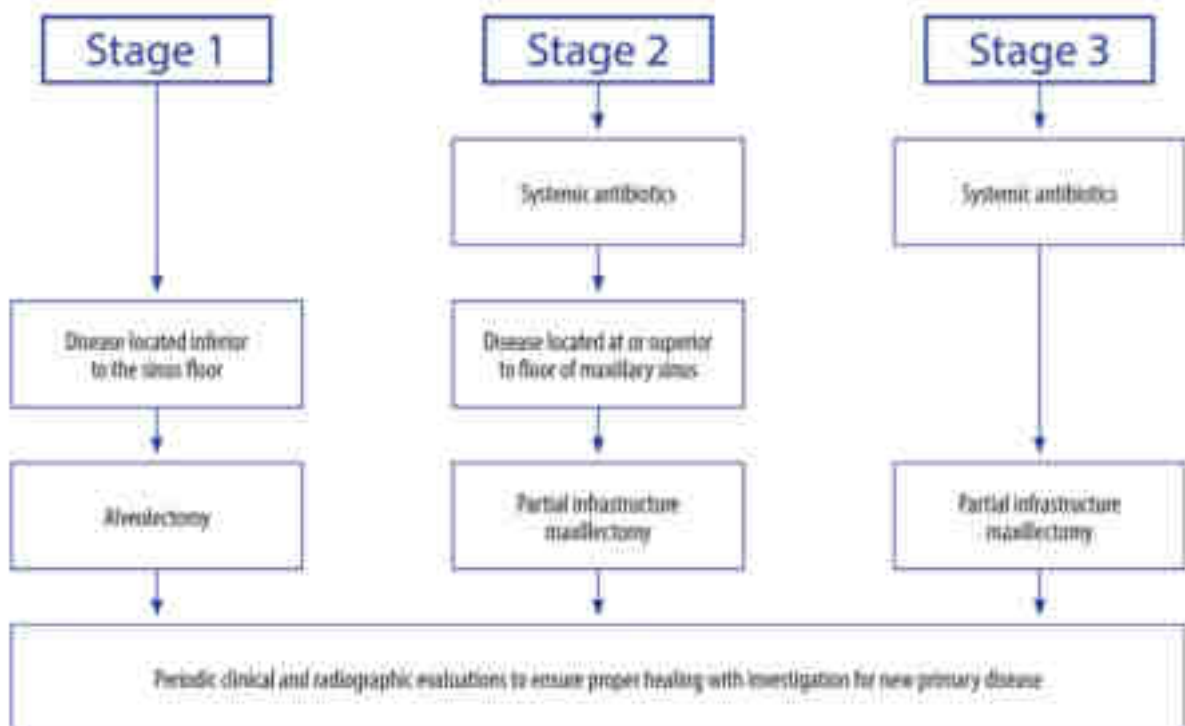


Figure 20 : Thérapeutique chirurgicale de l'ONM - maxillaire.

Ces résections chirurgicales, interruptrices ou non, ont fait preuve de longue date dans la littérature de leur efficacité pour éliminer un foyer de nécrose [99]–[101]. Le principe est de retirer l'intégralité de l'os nécrotique jusqu'à des limites osseuses qui saignent

macroscopiquement. Les auteurs soulignent l'importance du rôle de « dental specialist » dans la prise en charge chirurgicale, ce qu'on pourrait assimiler aux chirurgiens oraux en France, retrouvant de meilleurs taux de succès dans la prise en charge que la population de dentistes non spécialistes [93].

- Congé thérapeutique

Un arrêt du traitement antirésorptif pour une durée plus ou moins déterminée est décrit dans la littérature afin de permettre le plus souvent de mener une thérapeutique chirurgicale sans risque d'aggraver localement l'ONM déjà présente via un facteur traumatique iatrogène [84].

Pour les BP, qui ont une demi-vie osseuse longue et dont la quantité et le risque d'ONM croissent au fur et à mesure des années de traitement, l'intérêt d'un congé thérapeutique est très discuté dans la littérature avec une absence flagrante de preuve en faveur ou en défaveur et sans protocole précis à mettre en place. Dans le cas des BP c'est plutôt une augmentation de l'intervalle entre deux doses qui est étudiée, par l'équipe de Yang et Yu notamment, en augmentant de 4 à 12 semaines l'intervalle entre deux administrations [102]. Pour l'instant peu d'effets concernant l'ONM sont constatés même si la « désescalade » du traitement par antirésorbeur semble prometteuse sur d'autres points.

Pour le denosumab, le guide de pratique clinique de la Société Européenne d'Oncologie Médicale (ESMO) recommande une extrême prudence lors de l'arrêt du denosumab chez les patients atteints d'un cancer métastatique observant un effet rebond sur la résorption osseuse pouvant augmenter le risque de fracture vertébrales ou fémorales [103], [104]. Dans une revue de littérature de 2020, Tsourdi *et al.* insistent également sur cet effet rebond et conseillent, si arrêt du denosumab plus de 6 mois, de mettre en place un relais par bisphosphonate.

Cependant, comme le souligne l'AAOMS, si l'on concentre le « congé thérapeutique » sur une période optimale allant du 3^e ou 4^e mois après la dernière dose avec réintroduction 6 à 8 semaines après la chirurgie, il semblerait qu'il n'y ait pas de surrisque de fractures tout en prévenant la survenue d'ONM iatrogène [86]. Une étude de Campisi *et al.* de 2021 va dans le même sens proposant, si acte chirurgical il y a,

de le réaliser entre 5 et 7 mois après la dernière dose [105]. Ces études ne concernent cependant que le Prolia®, pour l'Xgeva® il n'y a que les recommandations italiennes de 2020 qui le mentionnent, avec une proposition d'arrêt minimum 3 semaines avant une procédure chirurgicale et la réintroduction 4 à 6 semaines après [106].

On retrouve également la notion de « désescalade » du denosumab, comme dans l'article de Jiang *et al.* de 2022, avec une augmentation de l'intervalle entre 2 doses de Xgeva® dans le traitement de TCG de 4 à 12 semaines. Malgré la faible puissance de l'étude et une absence de significativité concernant la survenue d'ONM, l'étude se veut encourageante concernant un contrôle satisfaisant voire supérieur de la TCG à 5 ans, une toxicité moindre et donc moins d'effets indésirables supposés [107].

2.2.1.9. La recherche

L'AAOMS statue que l'ONM constitue une pathologie complexe à l'étiologie multifactorielle, nécessitant à l'avenir la mise en place d'études à grande échelle et/ou à type d'essais cliniques, car les pistes d'avancées sont nombreuses et les pratiques variées sans appuis solides pour l'instant. En regardant la littérature plusieurs pistes semblent se dégager, que l'on peut regrouper selon les 3 axes de prévention :

- Prévention primaire :

Il faudra à l'avenir mieux comprendre les facteurs de risque de survenue de cette pathologie ainsi que la pharmacologie des molécules impliquées (denosumab, BP, anti-angiogéniques, immunomodulateurs) et leurs interactions afin de diminuer son incidence par une meilleure anticipation desdits risques.

L'AAOMS propose de redéfinir de risque d'exposition aux antirésorbeurs en le définissant comme non plus comme augmentant simplement avec les années, mais en quantifiant une charge de dose cumulée en mg équivalent de BP/années d'exposition par exemple, ce qui serait plus polyvalent [86].

Plusieurs auteurs avancent également la notion de réduction des doses d'antirésorbeurs sur les traitements au long court, avec l'idée d'une personnalisation du protocole de doses en fonction du patient et de ses caractéristiques propres [108].

- Prévention secondaire :

La découverte de biomarqueurs permettant d'identifier une ONM à un stade précoce et ainsi faciliter sa prise en charge serait une réelle avancée pour la prise en charge des ostéonécroses médicamenteuses, mais la littérature est jusqu'ici infructueuse. Une revue systématique menée en 2019 par Lorenzo-Pouso *et al.* montre l'absence de preuve suffisante dans la littérature prouvant l'efficacité d'un biomarqueur en particulier, même si les pistes explorées sont multiples dont certaines protéines salivaires [95] ;

- Prévention tertiaire :

Cela concerne surtout les traitements non chirurgicaux, avec l'idée de proposer une prise en charge de l'ONM qui permette au patient d'avoir moins de séquelles, d'incapacités, de récidence et donc une qualité de vie améliorée. L'étude clinique concernant la vitamine E et de la pentoxifylline citée plus haut est un bon exemple, car associée au clodronate ces molécules ont permis d'améliorer considérablement la prise en charge des patients atteints d'ORN en limitant le recours à des chirurgies parfois très invalidantes [97], [109].

3. Étude clinique

3.1. Introduction

La tumeur à cellules géantes (TCG) est définie selon la classification de l'OMS de 2020 comme une tumeur mésenchymateuse rare de grade intermédiaire, c'est à dire ni complètement bénigne ni totalement maligne, au potentiel de récurrence élevé et métastatique rare [12]. Elle survient majoritairement chez l'adulte jeune entre 20 et 40 ans, en zone métaphysoépiphysaire des os longs, et moins de 1% des TCG surviennent dans la région de la tête et du cou [1], [4]. Elles sont composées de cellules stromales mononucléées, de cellules mononucléées précurseurs des ostéoclastes et de cellules multinucléées « ostéoclastes-like » responsables de la destruction osseuse pouvant conduire jusqu'à la fracture. Les cellules stromales présentes dans les TCG portent dans pratiquement 95 % des cas une mutation somatique du gène *H3F3A* qui code – avec le gène *H3F3B* – l'histone H3.3, dont la détection en pratique courante est très utile à l'établissement du diagnostic de certitude de la TCG [3].

Le traitement historique et de première intention des TCG est chirurgical, consistant le plus souvent en un curetage extensif avec comblement par cimentoplastie en PMMA, substituts osseux ou greffe osseuse [40], [58]. Mais, dans les années 90, le système RANK/RANK-L/OPG a suscité l'intérêt de nombreuses équipes à travers le monde à la recherche de nouvelles thérapies anti-ostéoclastiques notamment dans le cadre de cancers à métastases osseuses, la thérapeutique non chirurgicale phare étant à l'époque les bisphosphonates (BP) [61]. C'est ainsi que fut découvert le denosumab, une IgG2 humaine se fixant avec une très grande affinité à RANK-L afin d'inhiber spécifiquement son activité limitant ainsi la formation, la fonction et la survie des cellules géantes multinucléées de type ostéoclastique, entraînant une diminution de la résorption osseuse et un arrêt de la destruction osseuse induite par la pathologie.

Les premiers essais cliniques de phase I concernant l'utilisation du denosumab chez l'homme ont été menés par Body *et al.* en 2006 et Yonemori *et al.* en 2008, chez des patients atteints de myélomes multiples ou de métastases osseuses liées à un cancer du sein [63], [64]. Les premières études de phase II suivirent rapidement, avec notamment Thomas *et al.* en 2010 et leur étude portant sur la prise en charge de patients atteints de tumeurs à cellules géantes avec du denosumab, apportant la

preuve de son efficacité [67]. Ainsi depuis 2013 aux États-Unis et 2014 dans l'Union Européenne, il est possible de traiter les patients adultes et adolescents matures squelettiques atteints de TCG par denosumab, notamment lorsque la TCG est non résécable ou lorsque la résection est susceptible d'entraîner une morbidité sévère. De plus en plus d'études montrent un intérêt croissant du denosumab dans l'indication thérapeutique des TCG, que ce soit en thérapie adjuvante ou néoadjuvante [74], [110]–[112].

Cependant, il existe un risque non négligeable d'ostéochimionécrose des maxillaires associé au denosumab impliquant de réaliser un bilan bucco-dentaire avant son introduction [86], [106], [113]. Ce bilan bucco-dentaire et les éventuels traitements subséquents se font dans une population jeune qui diffère grandement de celle rencontrée dans le cadre oncologique, généralement dans des conditions difficiles puisque la découverte d'une TCG se fait le plus souvent de manière brutale suite à une fracture notamment, ou bien face à une évolution rapide et très agressive. Les patients atteints d'une TCG et devant bénéficier d'un traitement par denosumab forment ainsi un sous-groupe particulier au sein des patients traités par denosumab où très peu d'études portant sur la prise en charge bucco-dentaire n'ont été réalisées jusque-là.

Afin d'étudier cette population particulière, nous proposons de réaliser une étude sur la prise en charge bucco-dentaire des patients traités par denosumab pour une TCG depuis 2013 au sein du Centre Hospitalier Régional Universitaire (CHRU) de Strasbourg, en réalisant notamment un statut de l'état bucco-dentaire de patients atteints de TCG avant et après traitement par denosumab, et tenter de déterminer un taux d'incidence de l'ostéonécrose dans cette population.

3.2. Matériel et méthode

Une étude rétrospective monocentrique a été menée au sein du Centre Hospitalier Universitaire de Strasbourg s'étendant de 2013 à 2022. Tous les patients ayant été diagnostiqués comme atteints de tumeur à cellules géantes des os et traités par denosumab en thérapie adjuvante ou néoadjuvante au sein de notre structure, et ayant eu un suivi bucco-dentaire auprès de notre service de chirurgie orale ou du chirurgien-dentiste traitant du patient ont été recensés. Les critères d'inclusion comprenaient également des données de santé disponibles, à savoir : résultats anatomopathologiques, radiographies, prise en charge chirurgicale et médicale de la pathologie, comorbidités (tabac, diabète notamment) suivi bucco-dentaire, données socio-démographiques. Les critères d'exclusion étaient la non disponibilité des données de santé, particulièrement le suivi bucco-dentaire des patients suivis hors du CHRU, ainsi qu'un diagnostic de TCG incertain.

Les patients ont tous reçu du denosumab à visée néoadjuvante ou adjuvante à dose de 120 mg par mois avec dose de charge à J7, J15 et J28 ainsi qu'une supplémentation vitamino-calcique. Ils ont tous également bénéficié d'une chirurgie, qu'elle ait été prévue ou non initialement, intervenant à différents moments de la thérapie par denosumab suivant les patients. Le denosumab a été suspendu en cas de survenue d'un effet indésirable grave, notamment en cas de nécessité de soins dentaires invasifs et si nécessité d'une chirurgie ou si le patient était jugé en rémission complète en ayant cumulé au moins 18 mois de thérapie.

Les critères d'évaluation d'une ostéochimionécrose étaient basés sur la classification revisitée de l'AAOMS de 2022 en 4 stades [86]. L'évaluation de l'état de santé bucco-dentaire des patients avant et après traitement par denosumab a été mesurée principalement grâce à l'indice CAOD mesurant le nombre de dents cariées, absentes à cause d'un processus carieux ou obturées, ayant pour valeur maximale 28.

Le comité d'éthique local a été saisi pour cette étude et a donné son approbation. Tous les patients ont donné leur accord oral, et ont reçu chacun un formulaire de non opposition à l'utilisation de leurs données de santé dans le cadre de cette étude.

3.3. Résultats

Au total 21 patients avec le diagnostic de tumeur osseuse à cellules géantes ont été retrouvés en croisant la base de données d'anatomopathologie et celle du service d'oncologie du CHRU. Sur ces 21 patients, décision a été prise de proposer un traitement par denosumab à 13 d'entre eux, dont seulement 10 ont pu être inclus dans l'étude car un patient n'avait pas encore débuté son traitement par denosumab, un autre a bénéficié d'une décision collégiale d'arrêt des soins pour d'autres raisons que sa TCG et un autre a été perdu de vue avant le début du traitement.

Sur ces 10 patients on retrouve 7 femmes pour 3 hommes, d'un âge moyen de 48,1 ans et dont la moitié d'entre eux a des antécédents de consommation de tabac. Les localisations des TCG sont variées : 2 localisées au sacrum, 2 au fémur, 1 au tibia, 1 au pouce, 1 au niveau de l'hallux, 1 au niveau de l'os temporal, 1 au niveau du sinus sphénoïdal et 1 à la mandibule.

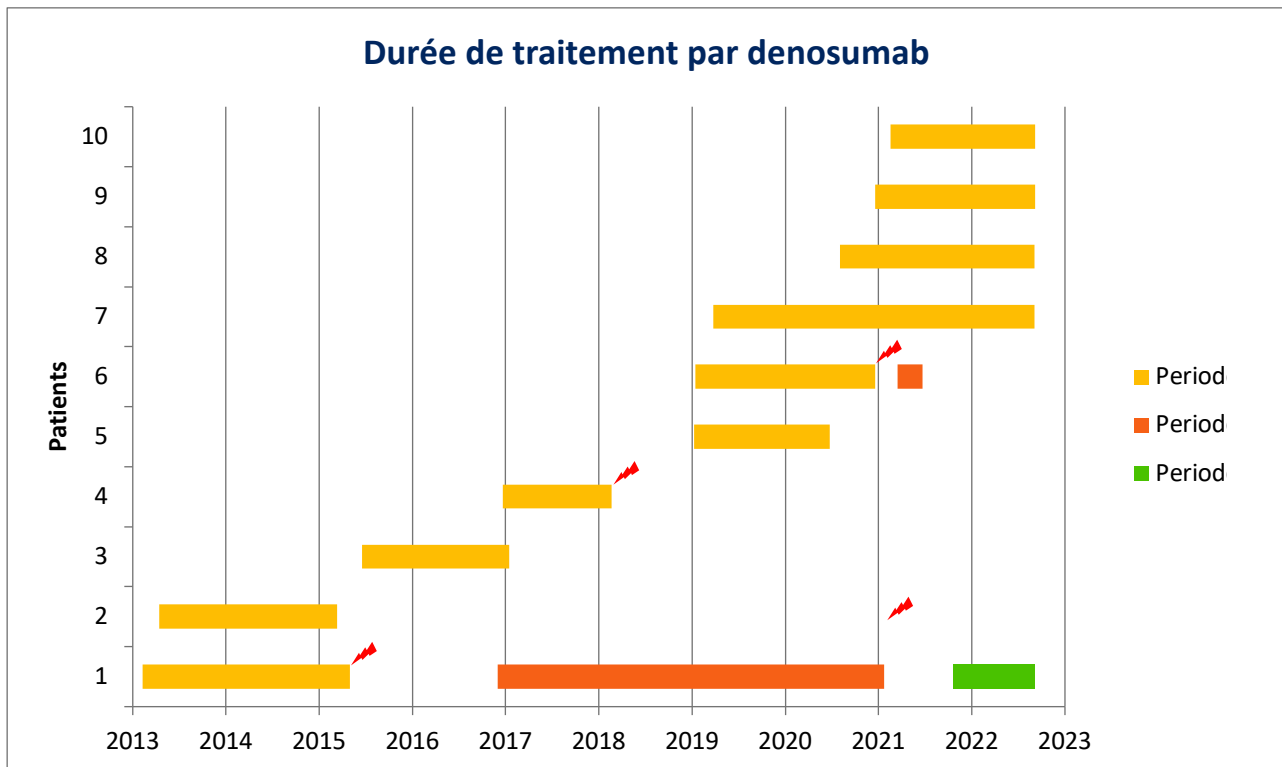
3.3.1. Denosumab

Le temps moyen d'exposition des 10 patients de l'étude au denosumab est de 29 mois, avec une médiane à 21 mois (de 14 à 85 mois). Les premiers traitements ont été mis en place en 2013 puis se sont échelonnés comme indiqué sur la *Figure 22* jusqu'à la date de fin de recueil des données le 01/09/2022. 5 patients sont actuellement sous denosumab avec une moyenne d'exposition de 38 mois (patients 1 et 7 à 10), et 5 ont arrêté leur traitement et sont actuellement en rémission de leur TCG avec une moyenne d'exposition de 19 mois (patients 2 à 6). Le suivi moyen des patients à partir de la première prise de denosumab jusqu'à la date de fin de l'étude est de 57 mois, soit 4,75 années.

Le graphique (*Figure 22*) est découpé en 3 périodes :

- La période 1 correspond à la durée du traitement par denosumab initial dont ont bénéficié les 10 patients, que le traitement ait été interrompu ou soit toujours en cours ;
- La période 2 correspond à la durée de la 1^{ère} relance du traitement par denosumab chez des patients ayant bénéficié d'un arrêt puis d'une réintroduction du traitement par denosumab (patients 1 et 6) ;

- La période 3 correspond à la durée de la 2^e relance du traitement par denosumab chez des patients ayant bénéficié d'un nouvel arrêt puis d'une nouvelle réintroduction du traitement par denosumab (patient 1).



-Période 1 : traitement initial par denosumab.

-Période 2 : 1^{ère} relance du traitement par denosumab.

-Période 3 : 2^e relance du traitement par denosumab.

Sur les 10 patients de l'étude, 9 d'entre eux ont débuté le denosumab après avoir bénéficié d'une ou plusieurs chirurgies de résection tumorale et 1 patient a débuté d'emblée le denosumab car la chirurgie était jugée trop délétère, mais a finalement été opéré au bout de 14 mois devant des infections dentaires chroniques au contact de sa TCG à localisation mandibulaire (patient 4 – éclair rouge sur le graphique). Un autre patient a déclaré deux événements indésirables d'origine dentaire ayant nécessité chacun une suspension de la thérapie à cause d'une infection puis d'une ostéochimionécrose (patient 1), et 5 patients ont connu au moins une récurrence dont 1 après arrêt du denosumab devant une probable rémission ayant nécessité une reprise de la thérapie (courte) puis une chirurgie (patient 6).

3.3.2. Prise en charge bucco-dentaire

Sur les 10 patients de l'étude, tous sauf le patient 1 ont bénéficié d'un examen bucco-dentaire avant initiation du traitement par denosumab. L'indice CAOD moyen (dents cariées, absentes ou obturées) des patients à l'inclusion était de 9,8 et 3 patients ont nécessité de différer le début des injections de Xgeva devant la nécessité d'avulsions dentaires préventives (dents de sagesse du patient 2) ou curatives (dents cariées et infectées (patients 5 et 6), avec des délais de 3 mois pour les patients 2 et 5, et 1,5 mois pour le patient 6. Quatre patients présentaient une parodontopathie chronique légère de stade 1 à 2, grade B à C suivant la lyse osseuse et la consommation de tabac [114].

Durant le traitement par antirésorptif osseux, tous les patients ont bénéficié d'un suivi annuel ou semestriel auprès d'un dentiste avec réalisation des soins courants non invasifs, et 4 d'entre eux ont nécessité une prise en charge spécialisée auprès du service de chirurgie orale pour différents motifs :

- Patient 1 : avulsions dentaires au cours du traitement par denosumab et prise en charge d'une ostéochimionécrose ;
- Patient 4 : TCG à localisation mandibulaire dont la chirurgie d'exérèse + avulsion dentaire ont été réalisées dans le service ;
- Patient 5 : suivi spécialisé après réalisation d'une avulsion avant initiation du traitement par denosumab ;
- Patient 6 : suivi spécialisé après réalisation d'avulsions avant initiation du traitement par denosumab.

En fin d'étude, l'indice CAOD a légèrement augmenté à 9,9 en moyenne, et le statut parodontal n'a pas évolué. Nous l'avons vu plus haut, deux patients ont présenté des complications d'origine bucco-dentaire, à savoir une infection dentaire et plus tard une ostéochimionécrose (patient 1) et une infection dentaire au contact de la TCG à localisation mandibulaire (patient 4) ; détaillons ces deux cas en particulier.

3.3.3. Cas cliniques

- Cas n°1 :

Il s'agit d'une patiente de 47 ans avec pour comorbidité principale une consommation de tabac active. Le diagnostic de tumeur à cellule géante à localisation sacrée a été

posé le 19/06/2012 via une biopsie par ponction réalisée en radiologie interventionnelle.

Le traitement par denosumab a débuté le 08/02/2013 devant une récurrence locale post-chirurgicale de la lésion. Un premier arrêt du traitement antirésorptif a été décidé en mai 2015 suite à des douleurs dentaires sur multiples foyers infectieux bucco-dentaires. Aucun soin n'a été initié auprès du chirurgien-dentiste traitant par la patiente, c'est pourquoi elle a été redirigée vers notre service pour accélérer la prise en charge.

Le bilan initial a révélé une lésion carieuse sur la dent numéro 38 avec présence d'une lésion radioclaire péri-apicale nécessitant son avulsion qui a été réalisée le 11/10/2016, soit 17 mois après l'interruption du denosumab. Devant la bonne cicatrisation du site le traitement a pu être réintroduit 2 mois plus tard.

Survient ensuite un nouvel épisode de douleurs dentaires en janvier 2021, entraînant une deuxième suspension du traitement. Sont retrouvées des infections sur les dents 11, 21 et 22 à type de kystes radiculaires apicaux, ainsi qu'une lésion carieuse sur la dent 16 qui est cliniquement mobile et entourée d'une gencive inflammatoire laissant découvrir un séquestre osseux : une OCN de stade 2 AAOMS est diagnostiquée. On visualise également un épaissement du ligament radiologiquement (*Figure 23*).



Figure 23 : Panoramique dentaire de la patiente du cas n°1 réalisé le 16/02/2021.

Après un premier rendez-vous manqué, une intervention chirurgicale est finalement programmée le 08/04/2021 après 3 mois d'arrêt du denosumab avec avulsion de la dent 16, résection apicale des dents 11, 21 et 22 avec retraitement par voie rétrograde et exérèse/curetage des lésions kystiques apicales ainsi qu'un curetage parodontal complet sous anesthésie locale. Concernant l'OCN une séquestrectomie est réalisée avec curetage soigneux et fraisage de l'os nécrotique et fermeture primaire de la plaie par suture simple.

Après des contrôles rapprochés à 15 jours, 2 mois et 4 mois, la cicatrisation clinique et radiologique est jugée compatible avec la reprise du traitement par denosumab, qui est repris le 19/10/2021.

Depuis lors la patiente n'a plus présenté d'événement bucco-dentaire indésirable, l'OCN n'a pas récidivé et le suivi sera réalisé chez son chirurgien-dentiste traitant. Les explications de tout signe devant la faire reconsulter dans notre service lui ont été communiquées, et l'équipe de cancérologie est formée et alerte à ce sujet au besoin.

- Cas n°2 :

Il s'agit d'une patiente de 57 ans avec comorbidité alcoolo-tabagique qui a consulté son chirurgien-dentiste en routine le 18/02/2016. Ce dernier a réalisé un cliché radiologique dans l'intention de contrôler notamment la dent 46 traitée endodontiquement et présentant une LIPOE (lésion inflammatoire péri-apicale d'origine endodontique) connue et stable dans le temps. Ce cliché a révélé de façon fortuite une volumineuse lésion radio-claire située à l'apex des dents 46 et 47 qui n'était pas présente 2 ans auparavant.

La patiente a alors été adressée dans notre service de chirurgie orale, où un CBCT (Cone Beam Computed Tomography) a été réalisé, retrouvant une volumineuse lésion radio-claire uniloculaire siégeant dans le corps mandibulaire droit en secteur 46-47 entraînant des amincissements majeurs des corticales osseuses en regard, ainsi qu'un bombement et un effacement de la corticale osseuse linguale. Devant ces images et le contexte alcoolo-tabagique de la patiente, une IRM de contrôle est demandée et retrouve un envahissement des tissus mous du plancher buccal suspect de malignité.

La patiente bénéficie alors de multiples biopsies réalisées au cours d'une panendoscopie par nos confrères ORL, retenant le diagnostic de tumeur à cellule géante mandibulaire le 21/10/2016. L'immunomarquage P63 est positif dans plus de 50% des cellules mononuclées, mais aucune mutation H3F3A ou H3F3B ne sont détectées. Après avis auprès du groupe français de pathologie osseuse, le diagnostic de tumeur à cellule géante est confirmé.

Un traitement médical par injection de denosumab 120mg (Xgeva®) est alors discuté et mis en place à partir du 20/12/2016, la chirurgie étant exclue car trop jugée trop à risque (fracture mandibulaire ou section du nerf alvéolaire inférieur notamment). Le traitement va durer 14 mois au total avec un suivi radio-clinique encourageant notant une absence de symptômes et une reminéralisation complète de la corticale linguale mandibulaire (*Figure 24*).

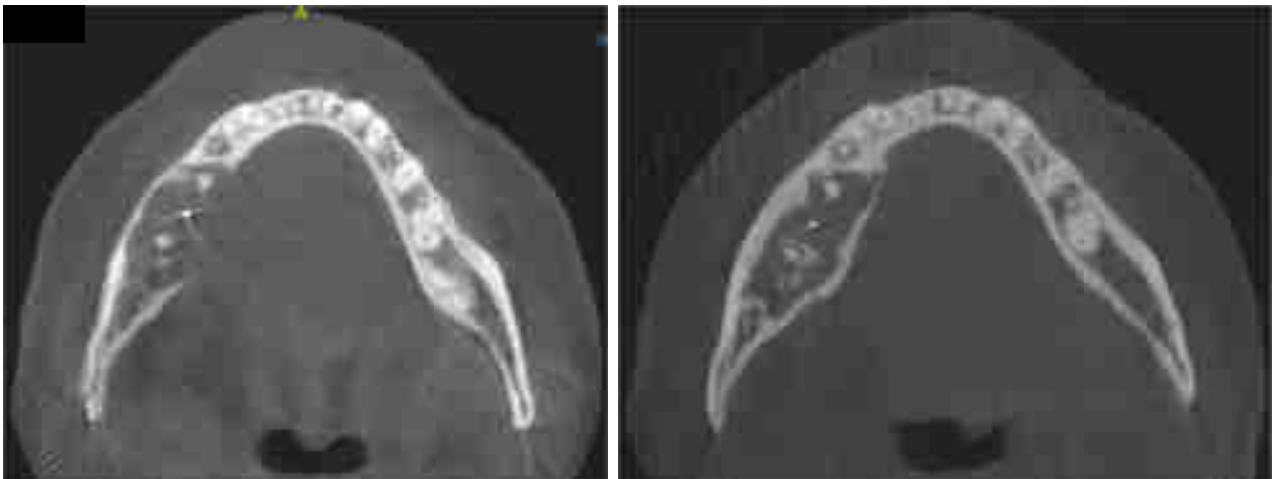


Figure 24 : Coupes axiales de deux CBCT réalisés en 2016 (A) et 2018 (B) chez la patiente du cas n°2 permettant de visualiser la reminéralisation en cours de la TCG sur l'image de droite.

Des douleurs dentaires finissent par réapparaître, une infection localisée à la dent 46 est retrouvée avec issue de pus via le sulcus de la dent. Radiologiquement, un contact direct de la TCG avec le phénomène infectieux est mis en évidence. Décision est donc prise d'avulser la dent 46, de réaliser la résection apicale des apex de 47 et de réaliser dans le même temps l'exérèse de la tumeur à cellule géante résiduelle. La chirurgie a eu lieu le 20/04/2018, 2 mois après avoir suspendu le traitement antirésorptif.

L'analyse anatomopathologique a retrouvé une prolifération ressemblant à un histiocytofibrome bénin, décrit dans la littérature comme aspect possible d'une TCG après traitement par denosumab [3].

Depuis la patiente est en complète rémission de sa TCG et le traitement par Xgeva® n'a pas été réintroduit. Sur le plan bucco-dentaire, l'avulsion de la dent 47 a finalement été indiquée ultérieurement et réalisée, sans complications.

3.4. Discussion

Le traitement chirurgical des TCG est une entreprise complexe qui comporte son lot de risques anatomiques, notamment dans des localisations au sacrum, à la colonne vertébrale ou au squelette crânio-facial associé à un taux de récurrence non négligeable allant de 0 à 65% suivant les traitements [14], [115]. Depuis l'étude de phase 2 de Thomas *et al.* parue en 2010 sur l'utilisation du denosumab dans un groupe de patients atteints de TCG, puis de son autorisation sur le marché américain en 2013 puis européen en 2014, cette molécule aura permis d'améliorer significativement la prise en charge de nombreux patients que ce soit en thérapie adjuvante ou néoadjuvante [67], [116].

Cependant, depuis la parution de l'étude d'Aghaloo *et al.* en 2010, le denosumab est connu pour provoquer des ostéochimionécroses des os des mâchoires, effet indésirable grave tant par sa prise en charge généralement chirurgicale et potentiellement invasive, que du fait de la nécessité de surseoir au traitement le temps de sa résolution [87]. Dans notre étude un seul patient a présenté une nécrose osseuse induite par son traitement antirésorptif sur les 10 patients inclus, soit une incidence de 10% au cours d'une période de suivi moyenne de 57 mois. On retrouve dans la littérature une incidence de l'OCN dans les patients atteints de TCG entre 0,7 et 5% dans les grandes séries, incidence qui se rapproche de celle de développer une OCN dans le cadre de pathologies malignes qui est comprise entre 0 et 6,9% [74], [86], [117]. Concernant notre étude, le cas d'OCN est survenu chez une patiente fumeuse mais surtout peu compliant en termes d'assiduité aux rendez-vous, spécifiquement lorsqu'il était question de sa santé bucco-dentaire, ce qui n'a pas facilité la prise en charge et a pu contribuer à la manifestation d'une nécrose osseuse. C'est également la seule patiente qui n'a pas trace dans son dossier d'une consultation initiale auprès d'un chirurgien-dentiste avec remise en état bucco-dentaire avant la mise en place du traitement, ce qui souligne à nouveau l'importance d'une approche préventive des OCN. On peut citer les travaux de Dimopoulos *et al.* en 2009 qui rapportent 3 à 4 fois moins d'ONM lorsque les informations sont faites avant l'initiation du traitement (26,3 % contre 6,7 %), ainsi que ceux de Bonanica *et al.* en 2011, qui retrouvent 10 % d'ONM chez les patients ayant déjà eu du zolédronate auparavant, contre 0 % dans le groupe le recevant pour la première fois. L'article de Vandone et

a/. en 2012 va également en ce sens en rapportant qu'un suivi dentaire régulier et une information complète permettent une diminution de 3 % du risque d'ONM (2,8 % contre 5,5 %) [118]–[120].

Ce qui est intéressant également dans cette étude c'est la gestion de ce qu'on appelle dans la littérature un « *drug holiday* », ce que l'on pourrait traduire par « congé thérapeutique » en français, consistant en un arrêt ou une suspension temporaire préconisé par un professionnel de santé de la prise d'un traitement par un patient durant un certaine période car bénéfique pour sa santé. En l'occurrence il s'agit ici d'un congé thérapeutique concernant le denosumab qui va être stoppé pour cause d'événements indésirables bucco-dentaires, ainsi que sa reprise éventuelle après résolution. Ces données sont reprises dans le tableau ci-dessous, en élargissant un peu cette notion de congé thérapeutique en prenant en compte également le délai (en mois) avant la première prise de denosumab chez les patients présentant à l'inclusion un état bucco-dentaire incompatible avec la mise en place du traitement antirésorbeur (*Figure 25*). Le temps d'initiation correspond donc au temps qu'il a fallu avant mise en place du traitement par denosumab du fait de soins dentaires à réaliser ; le temps d'arrêt marque la durée qu'il aura fallu entre l'arrêt d'un traitement en cours pour cause de soins bucco-dentaires à réaliser et la réalisation de ces soins ou bien lors d'une surveillance de la TCG ; enfin, le temps de relance correspond au temps qu'il a fallu après des soins bucco-dentaires pour redémarrer la thérapie par denosumab.

	Temps d'initiation	Temps d'arrêt	Temps de relance
Patient 1	/	17	1,7
		2,5	6
Patient 2	3	/	/
Patient 4	/	2	/
Patient 5	3	/	/
Patient 6	1,5	/	/
Moyenne	2,5	7,2	3,9

Figure 25 : Table des congés thérapeutiques (temps d'arrêt/temps de relance) observés dans l'étude, ainsi que le temps écoulé avant initiation du traitement par denosumab, en mois.

Si on étudie ces valeurs en regroupant les temps d'initiation et de relance car correspondant tous deux à la durée en mois à respecter avant une prise de

denosumab, on retrouve une valeur moyenne de 3 mois. Le temps d'arrêt moyen lui est de 7,2 mois, mais si on enlève le premier temps d'arrêt du patient 1 qui est exagéré du fait de la non compliance du patient à se prendre en charge rapidement, la valeur moyenne du temps d'arrêt est de 2,25 mois. Si on regarde dans la littérature, quelques études ou recommandations s'intéressent au concept de « congé thérapeutique », mais la plupart se concentrent sur les bisphosphonates ou le denosumab à dose de 60mg ou Prolia® qui est injecté tous les 6 mois pour le traitement de l'ostéoporose, y compris la très récente mise à jour de ses recommandations concernant les ONM (ostéonécrose des maxillaires induites par les médicaments) publiée par l'association américaine de chirurgie orale et maxillo-faciale en mai 2022 [86], [105], [121]. Seule la recommandation italienne de 2020 propose, en cas de prise de Xgeva® à des fins oncologiques, de respecter au minimum 3 semaines d'arrêt de la molécule avant un geste de chirurgie et 4 à 6 semaines après [106]. Cependant 3 semaines d'arrêt peut sembler insuffisant étant donné la demi-vie du Xgeva® qui est estimée entre 25 et 32 jours, toujours selon la même étude.

Au regard des données de l'étude et de la littérature, il apparaît raisonnable de proposer un délai de 2 à 3 mois d'arrêt du denosumab avant et après une chirurgie buccale invasive de façon à minimiser le risque de survenue d'une OCN en se référant à la demi-vie relativement courte de la molécule, sans interrompre trop longtemps la thérapie en raison du risque de générer un effet rebond comme décrit par Tsourdi *et al.* en 2020 dans une autre indication qu'est l'ostéoporose mais dont le principe est transposable aux TCG, avec une progression de la maladie et ses risques inhérents dont la fracture [122]. Il ne faut pas oublier les autres mesures de prophylaxie déjà connues et très largement pratiquées, comme une couverture antibiotique adaptée, des bains de bouche à la chlorhexidine ou encore des gestes chirurgicaux permettant une cicatrisation optimale et des fermetures de plaie de première intention [123].

Le cas de TCG mandibulaire de l'étude est également intéressant tant par la rareté de cette localisation que par sa prise en charge. En effet, la décision initiale était de traiter la lésion uniquement par denosumab (approche néoadjuvante) et toutes les imageries à 14 mois étaient en faveur d'une efficacité de la molécule, avec une reminéralisation osseuse en cours. Sans survenue d'un événement indésirable de type infectieux ayant orienté l'équipe vers une chirurgie d'exérèse, combien de temps aurait-il fallu

poursuivre le traitement avant de potentiellement l'arrêter ? Cette question Palmerini *et al.* se la sont également posée dans leur article paru en 2017 sur des patients traités par denosumab dans le cadre de TCG [124]. Dans leur série de 97 patients, 10 d'entre eux ont arrêté leur traitement par denosumab pour diverses raisons après en moyenne 3 ans de thérapie, et seulement 4 ont récidivé dans les 5 ans. Les auteurs concluent à la possibilité d'un arrêt de la thérapie avec un suivi renforcé les premières années, et soulignent également la possibilité d'un allongement de l'intervalle entre les injections. Ce dernier point a fait l'objet de publications très récentes de la part de Nakata *et al.* et Jiang *et al.*, qui retrouvent des données encourageantes dans leurs séries respectives de 37 et 9 patients traités par denosumab dans le cadre de TCG avec « désescalade » du traitement [107], [125].

Les limitations principales de notre étude sont le faible échantillon d'individus recrutés, du fait de la rareté relative de cette pathologie et du recrutement monocentrique, ainsi que le design rétrospectif ne permettant pas de conclure significativement sur les données présentées. Néanmoins, aucune étude comparable n'a été réalisée jusque-là.

En conclusion, un suivi bucco-dentaire bien mené des patients atteints de TCG et traités par denosumab paraît indispensable pour se prémunir au maximum de l'apparition d'une éventuelle ostéonécrose des mâchoires, et sera à poursuivre tout au long de la thérapie et auprès d'un service spécialisé en chirurgie orale si besoin. Il est nécessaire également d'impliquer les patients, en leur expliquant notamment les effets indésirables que comportent leur traitement ainsi que l'importance de maintenir une bonne santé bucco-dentaire. Enfin, des études cliniques prospectives à plus large échelle et plus long terme sont nécessaires pour apporter des réponses significatives à ces questions, le denosumab faisant maintenant partie intégrante de l'arsenal thérapeutique de la tumeur à cellules géantes.

Conclusion :

Depuis l'arrivée du denosumab sur le marché, bon nombre de pathologies à caractère bénin comme malin ont vu leur arsenal thérapeutique enrichi de cette molécule. En effet, de l'ostéoporose aux cancers métastatiques en passant par les tumeurs à cellules géantes, le denosumab n'a eu de cesse de prouver son efficacité au fil des publications et des années. Cependant, sa prescription n'est pas sans conséquence avec de potentiels effets indésirables graves comme l'apparition d'ostéochimionécroses des mâchoires.

Dans ce travail nous nous sommes penchés sur une catégorie de patients atteints de TCG et traités par denosumab, et avons pu voir l'efficacité de cette molécule tant dans son rôle adjuvant que néoadjuvant. Sa prescription, encadrée par des équipes spécialisées, constitue un réel apport dans la prise en charge de ces patients. Une piste de recherche serait de trouver des éléments génétiques, biologiques et/ou radiologiques nous permettant de déterminer des profils de TCG ayant un potentiel d'agressivité augmenté avec risque métastatique et/ou de récurrence, permettant aux équipes de soins d'ajuster au mieux leur prise en charge qu'elle soit chirurgicale, médicale ou médico-chirurgicale. Palmerini *et al.* ont publié un article en juin 2022 identifiant certains biomarqueurs qui pourraient aider à anticiper le comportement des TCG [126].

Nous pouvons souligner l'importance, au tout début de la démarche diagnostic, d'une équipe d'anatomopathologie spécialisée dans les lésions osseuses. Beaucoup de diagnostics différentiels existent, et la distinction entre deux lésions peut être difficile à déterminer surtout en l'absence de marqueurs spécifiques tels que la mutation H3F3A très largement utilisée en routine actuellement. Deux patients de notre étude ont nécessité une relecture des lames d'histologie par le groupe français de référence des pathologies osseuses « RESOS », marquant de fait leur rôle indispensable à l'établissement du diagnostic initial dont va découler ensuite toute la prise en charge.

Nous avons également essayé au cours de ce travail de décrire la prise en charge bucco-dentaire dans cette population spécifique, notamment les conditions d'apparition de ces événements de nécrose osseuse ainsi que celles permettant de

s'en prémunir. Des recommandations simples de prophylaxie à celle plus complexe de « congé thérapeutique » que nous avons mise en avant dans notre étude, avec 2 à 3 mois d'arrêt minimum de la thérapie antirésorption avant et après toute chirurgie bucco-dentaire, nombre d'outils sont dorénavant décrits dans la littérature comme ayant fait leur preuve ou comme piste de recherche prometteuse concernant le denosumab et la prévention du risque d'OCN.

Enfin, concernant la gestion même de ces nécroses induites, deux pistes de recherche sont actuellement à l'étude afin d'optimiser la thérapeutique chirurgicale : 1. l'utilisation de PRF (*platelet-rich fibrin*), un concentré fibrine riche en plaquettes dont l'utilisation permettrait d'accélérer la cicatrisation, d'assurer une fermeture plus étanche de la plaie opératoire et de réduire les douleurs post-opératoires, et 2. l'utilisation de membrane amniotique humaine, prétendant aux mêmes effets sur la cicatrisation avec des propriétés supplémentaires anti-infectieuses, mais dont le coût et la difficulté de manipulation peuvent constituer un frein à sa mise en place pratique [127]–[130].

Ce travail permet ainsi de mettre en perspective la place des spécialistes de la sphère orale dans la prise en charge des patients atteintes de TCG. Les recommandations et les observations faites dans notre étude rétrospective incitent à une attitude prudente et coordonnée avec le médecin prescripteur de l'antirésorbeur et le dentiste traitant vis-à-vis du risque d'ostéonécrose. Ce risque de complication est réel, néanmoins, l'expérience clinique et les connaissances sur les TCG et la parfaite maîtrise de leurs traitements amènent à relativiser ce risque et à prendre en charge nos patients avec confiance.



SIGNATURE DES CONCLUSIONS

Thèse en vue du Diplôme d'Etat de Docteur en Chirurgie Dentaire

Nom - prénom de l'impétrant : KLIENKOFF Pierre

Titre de la thèse : Prise en charge bucco-dentaire des patients traités par anticorps anti RANK-ligand pour une tumeur à cellules géantes - étude rétrospective aux Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

Directeur de thèse : Docteur Fabien BORNERT

VU

Strasbourg, le 28/09/2022

Le Président du Jury:

Professeur O. HUCK

VU

Strasbourg, le 29/09/2022

Le Doyen de la Faculté
de Chirurgie Dentaire de Strasbourg

Professeur F. MEYER

Bibliographie :

- [1] S. P. Chawla, A. Singh, et N. Chawla, « Giant-cell tumor of bone: treatment options and role of denosumab », *BTT*, p. 69, juill. 2015, doi: 10.2147/BTT.S57359.
- [2] P. J. Brooks, M. Glogauer, et C. A. McCulloch, « An Overview of the Derivation and Function of Multinucleated Giant Cells and Their Role in Pathologic Processes », *The American Journal of Pathology*, vol. 189, n° 6, p. 1145-1158, juin 2019, doi: 10.1016/j.ajpath.2019.02.006.
- [3] F. Larousserie, V. Audard, R. Burns, et G. de Pinieux, « La tumeur à cellules géantes des os en 2022 », *Annales de Pathologie*, vol. 42, n° 3, p. 214-226, avr. 2022, doi: 10.1016/j.annpat.2022.03.004.
- [4] F. Gouin, G. Odri, R. Revert, M.-F. Heymann, et F. Rédini, « Tumeurs à cellules géantes des os », *EMC - Appareil locomoteur*, vol. 7, n° 1, p. 1-13, janv. 2012, doi: 10.1016/S0246-0521(12)57231-1.
- [5] H. A. S. Haute Autorité de Santé, « PROLIA (denosumab) », Saint-Denis La Plaine, Avis sur les Médicaments, 2014. [En ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1792852/fr/prolia-denosumab
- [6] S. P. Chawla, A. Singh, et N. Chawla, « Giant-cell tumor of bone: treatment options and role of denosumab », *BTT*, p. 69, juill. 2015, doi: 10.2147/BTT.S57359.
- [7] E. Palmerini, E. L. Staals, L. B. Jones, D. M. Donati, A. Longhi, et R. L. Randall, « Role of (Neo)adjuvant Denosumab for Giant Cell Tumor of Bone », *Curr. Treat. Options in Oncol.*, vol. 21, n° 8, p. 68, août 2020, doi: 10.1007/s11864-020-00766-4.
- [8] A. Lipplaa, S. Dijkstra, et H. Gelderblom, « Challenges of denosumab in giant cell tumor of bone, and other giant cell-rich tumors of bone », *Current Opinion in Oncology*, vol. 31, n° 4, p. 329-335, juill. 2019, doi: 10.1097/CCO.0000000000000529.
- [9] M. G. Agarwal, M. K. Gundavda, R. Gupta, et R. Reddy, « Does Denosumab Change the Giant Cell Tumor Treatment Strategy? Lessons Learned From Early Experience », *Clin Orthop Relat Res*, vol. 476, n° 9, p. 1773-1782, sept. 2018, doi: 10.1007/s11999.0000000000000243.
- [10] P. Labouret et S. Danten, « Lettre aux professionnels de santé : Denosumab (XGEVA) et risque d'ostéonécrose de la mâchoire : ajout d'une nouvelle contre-indication et remise d'une carte d'information patient. », *Laboratoire AMGEN*, juin 2015.
- [11] Collège Français des Enseignants en Rhumatologie (CoFER), « Item 307 Tumeurs des os primitives et secondaires - Rhumatologie », in *Collège français des enseignants en*

rhumatologie, ELSEVIER-MASSON., 2020, p. 584.

- [12] W. C. of T. E. Board, *WHO classification of tumours. Soft tissue and bone tumours*, International Agency for Research on Cancer., vol. 3. Lyon, 2020. [En ligne]. Disponible sur: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/Soft-Tissue-And-Bone-Tumours-2020>
- [13] J. H. Choi et J. Y. Ro, « The 2020 WHO Classification of Tumors of Bone: An Updated Review », *Advances in Anatomic Pathology*, vol. 28, n° 3, p. 119-138, mai 2021, doi: 10.1097/PAP.000000000000293.
- [14] L. van der Heijden *et al.*, « The Clinical Approach Toward Giant Cell Tumor of Bone », *Oncologist*, vol. 19, n° 5, p. 550-561, mai 2014, doi: 10.1634/theoncologist.2013-0432.
- [15] E. Palmerini, P. Picci, P. Reichardt, et G. Downey, « Malignancy in Giant Cell Tumor of Bone: A Review of the Literature », *Technol Cancer Res Treat*, vol. 18, p. 153303381984000, janv. 2019, doi: 10.1177/1533033819840000.
- [16] S. Viswanathan et N. A. Jambhekar, « Metastatic Giant Cell Tumor of Bone: Are There Associated Factors and Best Treatment Modalities? », *Clinical Orthopaedics & Related Research*, vol. 468, n° 3, p. 827-833, mars 2010, doi: 10.1007/s11999-009-0966-8.
- [17] S. Behjati *et al.*, « Distinct H3F3A and H3F3B driver mutations define chondroblastoma and giant cell tumor of bone », *Nat Genet*, vol. 45, n° 12, p. 1479-1482, déc. 2013, doi: 10.1038/ng.2814.
- [18] S. Khazaei *et al.*, « H3.3 G34W Promotes Growth and Impedes Differentiation of Osteoblast-Like Mesenchymal Progenitors in Giant Cell Tumor of Bone », *Cancer Discovery*, vol. 10, n° 12, p. 1968-1987, déc. 2020, doi: 10.1158/2159-8290.CD-20-0461.
- [19] J. B. Richards, H.-F. Zheng, et T. D. Spector, « Genetics of osteoporosis from genome-wide association studies: advances and challenges », *Nat Rev Genet*, vol. 13, n° 8, p. 576-588, août 2012, doi: 10.1038/nrg3228.
- [20] N. Takegahara, H. Kim, et Y. Choi, « RANKL biology », *Bone*, vol. 159, p. 116353, juin 2022, doi: 10.1016/j.bone.2022.116353.
- [21] P. Clézardin, « Rôle de la triade RANK/RANKL/ostéoprotégérine (OPG) dans les cancers primitifs et secondaires de l'os: aspects physiopathologiques et implications cliniques », *Bulletin du Cancer*, vol. 98, n° 7, p. 837-846, juill. 2011, doi: 10.1684/bdc.2011.1398.
- [22] R. W. Cowan, G. Singh, et M. Ghert, « PTHrP increases RANKL expression by stromal cells from giant cell tumor of bone », *J. Orthop. Res.*, vol. 30, n° 6, p. 877-884, juin 2012, doi: 10.1002/jor.22020.

- [23] P.-F. Wu, J. Tang, et K. Li, « RANK pathway in giant cell tumor of bone: pathogenesis and therapeutic aspects », *Tumor Biol.*, vol. 36, n° 2, p. 495-501, févr. 2015, doi: 10.1007/s13277-015-3094-y.
- [24] J. A. Regezi, « Odontogenic Cysts, Odontogenic Tumors, Fibrous, and Giant Cell Lesions of the Jaws », *Mod Pathol*, vol. 15, n° 3, p. 331-341, mars 2002, doi: 10.1038/modpathol.3880527.
- [25] A. F. Mavrogenis, V. G. Igoumenou, P. D. Megaloikonomos, G. N. Panagopoulos, P. J. Papagelopoulos, et P. N. Soucacos, « Giant cell tumor of bone revisited », *SICOT-J*, vol. 3, p. 54, 2017, doi: 10.1051/sicotj/2017041.
- [26] M. Szendrői, « GIANT-CELL TUMOUR OF BONE », *The Journal of Bone and Joint Surgery. British volume*, vol. 86-B, n° 1, p. 5-12, janv. 2004, doi: 10.1302/0301-620X.86B1.14053.
- [27] S. Behjati *et al.*, « Distinct H3F3A and H3F3B driver mutations define chondroblastoma and giant cell tumor of bone », *Nat Genet*, vol. 45, n° 12, p. 1479-1482, déc. 2013, doi: 10.1038/ng.2814.
- [28] B.-J. Noh et Y.-K. Park, « Giant cell tumor of bone: updated molecular pathogenesis and tumor biology », *Human Pathology*, vol. 81, p. 1-8, nov. 2018, doi: 10.1016/j.humpath.2018.06.017.
- [29] T. Kervarrec *et al.*, « H3F3 mutation status of giant cell tumors of the bone, chondroblastomas and their mimics: a combined high resolution melting and pyrosequencing approach », *Mod Pathol*, vol. 30, n° 3, p. 393-406, mars 2017, doi: 10.1038/modpathol.2016.212.
- [30] B. C. Dickson *et al.*, « Giant cell tumor of bone express p63 », *Mod Pathol*, vol. 21, n° 4, p. 369-375, avr. 2008, doi: 10.1038/modpathol.2008.29.
- [31] A. Maues De Paula *et al.*, « A diagnosis of giant cell-rich tumour of bone is supported by p63 immunohistochemistry, when more than 50 % of cells is stained », *Virchows Arch*, vol. 465, n° 4, p. 487-494, oct. 2014, doi: 10.1007/s00428-014-1637-z.
- [32] M. W. Fittall *et al.*, « Drivers underpinning the malignant transformation of giant cell tumour of bone », *J Pathol*, vol. 252, n° 4, p. 433-440, déc. 2020, doi: 10.1002/path.5537.
- [33] B. Amini, « Giant cell tumor of bone | Radiology Reference Article | Radiopaedia.org », *Radiopaedia*. <https://radiopaedia.org/articles/giant-cell-tumour-of-bone?lang=us> (consulté le 3 juillet 2022).
- [34] A. Parmeggiani, M. Miceli, C. Errani, et G. Facchini, « State of the Art and New Concepts in Giant Cell Tumor of Bone: Imaging Features and Tumor Characteristics »,

Cancers, vol. 13, n° 24, p. 6298, déc. 2021, doi: 10.3390/cancers13246298.

[35] M. Gaume, S. Chevret, R. Campagna, F. Larousserie, et D. Biau, « The appropriate and sequential value of standard radiograph, computed tomography and magnetic resonance imaging to characterize a bone tumor », *Sci Rep*, vol. 12, n° 1, p. 6196, déc. 2022, doi: 10.1038/s41598-022-10218-8.

[36] W. F. Enneking, S. S. Spanier, et M. A. Goodman, « A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma », *Clin Orthop Relat Res*, n° 153, p. 106-120, déc. 1980.

[37] M. Campanacci, N. Baldini, S. Boriani, et A. Sudanese, « Giant-cell tumor of bone. », *JBJS*, vol. 69, n° 1, p. 106-114, janv. 1987.

[38] Y. He, J. Zhang, et X. Ding, « Prognosis of local recurrence in giant cell tumour of bone: what can we do? », *Radiol med*, vol. 122, n° 7, p. 505-519, juill. 2017, doi: 10.1007/s11547-017-0746-6.

[39] D.-X. Lun *et al.*, « Development and proposal of a scoring system for giant cell tumour of the bone around the knee », *Int Orthop*, vol. 42, n° 1, p. 203-213, janv. 2018, doi: 10.1007/s00264-017-3664-2.

[40] S. Tsukamoto, A. F. Mavrogenis, A. Kido, et C. Errani, « Current Concepts in the Treatment of Giant Cell Tumors of Bone », *Cancers*, vol. 13, n° 15, p. 3647, juill. 2021, doi: 10.3390/cancers13153647.

[41] C. Y. Chang *et al.*, « Society of Skeletal Radiology– white paper. Guidelines for the diagnostic management of incidental solitary bone lesions on CT and MRI in adults: bone reporting and data system (Bone-RADS) », *Skeletal Radiol*, vol. 51, n° 9, p. 1743-1764, sept. 2022, doi: 10.1007/s00256-022-04022-8.

[42] L. Jager, D. N. Johnson, M. Sukhanova, L. Streich, A. R. Chapa, et B. A. Alexiev, « Diagnosis of giant cell-rich bone tumors on core needle biopsy: A practical approach », *Pathology - Research and Practice*, vol. 231, p. 153777, mars 2022, doi: 10.1016/j.prp.2022.153777.

[43] C. Galant *et al.*, « Diagnostic histologique des tumeurs osseuses : biopsie chirurgicale ou biopsie percutanée ? Recommandations des pathologistes du réseau de référence des tumeurs osseuses (RESOS) », *Bulletin du Cancer*, vol. 105, n° 4, p. 368-374, avr. 2018, doi: 10.1016/j.bulcan.2017.11.018.

[44] E.-N. AK, C. JKC, G. JR, T. T, et S. PJ, *WHO Classification of Head and Neck Tumours*. Consulté le: 3 juillet 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/WHO-Classification-Of-Head-And-Neck-Tumours-2017>

- [45] D. Sizaret, M. Tallegas, et G. de Pinieux, « Granulome central à cellules géantes des maxillaires bilatéral dans le cadre d'un syndrome de Noonan : à propos d'un cas avec mise au point sur les lésions osseuses riches en cellules géantes des maxillaires », *Annales de Pathologie*, vol. 42, n° 3, p. 259-263, avr. 2022, doi: 10.1016/j.annpat.2022.01.003.
- [46] N. Presneau *et al.*, « Diagnostic value of *H3F3A* mutations in giant cell tumour of bone compared to osteoclast-rich mimics: Diagnostic value of *H3F3A* mutations in giant cell tumour of bone », *J Path: Clin Res*, vol. 1, n° 2, p. 113-123, avr. 2015, doi: 10.1002/cjp2.13.
- [47] G. S. Sarode *et al.*, « Cellular cannibalism in giant cells of central giant cell granuloma of jaw bones and giant cell tumors of long bones », *J Invest Clin Dent*, vol. 8, n° 2, p. e12214, mai 2017, doi: 10.1111/jicd.12214.
- [48] Z. S. Peacock *et al.*, « Genetic Analysis of Giant Cell Lesions of the Maxillofacial and Axial/Appendicular Skeletons », *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, vol. 75, n° 2, p. 298-308, févr. 2017, doi: 10.1016/j.joms.2016.07.014.
- [49] S. R. Nagar, S. Bansal, K. Jashnani, A. Sinha, et R. S. Desai, « A Comparative Analysis of p63 Expression in Giant Cell Tumour (GCT), Central Giant Cell Granuloma (CGCG) and Peripheral Giant Cell Granuloma (PGCG) », *Head and Neck Pathol*, vol. 14, n° 3, p. 733-741, sept. 2020, doi: 10.1007/s12105-019-01118-x.
- [50] S. I. Tobón-Arroyave *et al.*, « Immunohistochemical expression of RANK, GRalpha and CTR in central giant cell granuloma of the jaws », *Oral Oncol*, vol. 41, n° 5, p. 480-488, mai 2005, doi: 10.1016/j.oraloncology.2004.11.006.
- [51] C. Camarini et E. de Souza Tolentino, « Non-surgical treatment as an alternative for the management of central giant cell granuloma: a systematic review », *Clin Oral Invest*, vol. 26, n° 2, p. 2111-2132, févr. 2022, doi: 10.1007/s00784-021-04193-z.
- [52] K. Jamshidi, A. Karimi, et A. Mirzaei, « Epidemiologic Characteristics, Clinical Behavior, and Outcome of the Giant Cell Tumor of the Bone: A Retrospective Single-center Study », *NUMBER*, vol. 7, n° 6, p. 7, 2019.
- [53] A. M. Borkowska, A. Szumera-Ciećkiewicz, B. Szostakowski, A. Pieńkowski, et P. L. Rutkowski, « Denosumab in Giant Cell Tumor of Bone: Multidisciplinary Medical Management Based on Pathophysiological Mechanisms and Real-World Evidence », *Cancers*, vol. 14, n° 9, p. 2290, mai 2022, doi: 10.3390/cancers14092290.
- [54] Y. He *et al.*, « Magnetic resonance feature of “paintbrush borders” sign as a novel way to predict recurrence of giant cell tumor of bone after curettage: a pilot study », *J Int Med Res*, vol. 46, n° 2, p. 710-722, févr. 2018, doi: 10.1177/0300060517720345.
- [55] Seethalakshmi Viswanathan et N. A. Jambhekar, « Metastatic Giant Cell Tumor of

Bone: Are There Associated Factors and Best Treatment Modalities? », *Clin Orthop Relat Res*, vol. 468, n° 3, p. 827-833, mars 2010, doi: 10.1007/s11999-009-0966-8.

[56] S. Tsukamoto *et al.*, « Outcome of lung metastases due to bone giant cell tumor initially managed with observation », *J Orthop Surg Res*, vol. 15, n° 1, p. 510, déc. 2020, doi: 10.1186/s13018-020-02038-1.

[57] D. T. Miles, R. T. Voskuil, W. Dale, J. L. Mayerson, et T. J. Scharschmidt, « Integration of denosumab therapy in the management of giant cell tumors of bone », *Journal of Orthopaedics*, vol. 22, p. 38-47, nov. 2020, doi: 10.1016/j.jor.2020.03.020.

[58] L. van der Heijden, A. Lipplaa, K. van Langevelde, J. V. M. G. Bovée, M. A. J. van de Sande, et H. Gelderblom, « Updated concepts in treatment of giant cell tumor of bone », *Current Opinion in Oncology*, vol. 34, n° 4, p. 371-378, juill. 2022, doi: 10.1097/CCO.0000000000000852.

[59] S. He *et al.*, « Selective Arterial Embolization for the Treatment of Sacral and Pelvic Giant Cell Tumor: A Systematic Review », *Orthop Surg*, vol. 9, n° 2, p. 139-144, mai 2017, doi: 10.1111/os.12336.

[60] W. Shi *et al.*, « Radiotherapy in the Management of Giant Cell Tumor of Bone », *American Journal of Clinical Oncology*, vol. 36, n° 5, p. 505-508, oct. 2013, doi: 10.1097/COC.0b013e3182568fb6.

[61] D. Castellano, J. M. Sepulveda, I. García-Escobar, A. Rodriguez-Antolín, A. Sundlöf, et H. Cortes-Funes, « The Role of RANK-Ligand Inhibition in Cancer: The Story of Denosumab », *The Oncologist*, vol. 16, n° 2, p. 136-145, févr. 2011, doi: 10.1634/theoncologist.2010-0154.

[62] J.-J. Body *et al.*, « A phase I study of AMGN-0007, a recombinant osteoprotegerin construct, in patients with multiple myeloma or breast carcinoma related bone metastases », *Cancer*, vol. 97, n° 3 Suppl, p. 887-892, févr. 2003, doi: 10.1002/cncr.11138.

[63] J.-J. Body *et al.*, « A study of the biological receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand inhibitor, denosumab, in patients with multiple myeloma or bone metastases from breast cancer. », *Clinical Cancer Research*, vol. 12, n° 4, p. 1221-1228, févr. 2006, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-05-1933.

[64] K. Yonemori *et al.*, « Phase 1 trial of denosumab safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics in Japanese women with breast cancer-related bone metastases », *Cancer Sci*, vol. 99, n° 6, p. 1237-1242, juin 2008, doi: 10.1111/j.1349-7006.2008.00803.x.

[65] A. Lipton *et al.*, « Extended Efficacy and Safety of Denosumab in Breast Cancer Patients with Bone Metastases Not Receiving Prior Bisphosphonate Therapy », *Clinical Cancer*

Research, vol. 14, n° 20, p. 6690-6696, oct. 2008, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-07-5234.

[66] K. Fizazi *et al.*, « Randomized Phase II Trial of Denosumab in Patients With Bone Metastases From Prostate Cancer, Breast Cancer, or Other Neoplasms After Intravenous Bisphosphonates », *JCO*, vol. 27, n° 10, p. 1564-1571, avr. 2009, doi: 10.1200/JCO.2008.19.2146.

[67] D. Thomas *et al.*, « Denosumab in patients with giant-cell tumour of bone: an open-label, phase 2 study », *The Lancet Oncology*, vol. 11, n° 3, p. 275-280, mars 2010, doi: 10.1016/S1470-2045(10)70010-3.

[68] H. A. S. Haute Autorité de Santé, « PROLIA (denosumab) », Saint-Denis La Plaine, Avis sur les Médicaments, 2011. [En ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1172413/en/prolia

[69] « prolia-epar-product-information_fr.pdf ». Consulté le: 24 juillet 2022. [En ligne]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/prolia-epar-product-information_fr.pdf

[70] H. A. S. Haute Autorité de Santé, « XGEVA (denosumab) », Saint-Denis La Plaine, Avis sur les Médicaments, 2012. [En ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1245643/en/xgeva-denosumab

[71] « xgeva-epar-product-information_fr.pdf ». Consulté le: 24 juillet 2022. [En ligne]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xgeva-epar-product-information_fr.pdf

[72] H. A. S. Haute Autorité de Santé, « XGEVA (denosumab), anticorps monoclonal », Saint-Denis La Plaine, Avis sur les Médicaments, 2015. [En ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2046978/fr/xgeva-denosumab-anticorps-monoclonal

[73] S. Chawla *et al.*, « Safety and efficacy of denosumab for adults and skeletally mature adolescents with giant cell tumour of bone: interim analysis of an open-label, parallel-group, phase 2 study », *The Lancet Oncology*, vol. 14, n° 9, p. 901-908, août 2013, doi: 10.1016/S1470-2045(13)70277-8.

[74] S. Chawla *et al.*, « Denosumab in patients with giant-cell tumour of bone: a multicentre, open-label, phase 2 study », *The Lancet Oncology*, vol. 20, n° 12, p. 1719-1729, déc. 2019, doi: 10.1016/S1470-2045(19)30663-1.

[75] J. Martin-Broto *et al.*, « Effects of denosumab on pain and analgesic use in giant cell tumor of bone: Interim results from a phase II study », *Acta Oncologica*, vol. 53, n° 9, p. 1173-1179, sept. 2014, doi: 10.3109/0284186X.2014.910313.

[76] T. Ueda *et al.*, « Objective tumor response to denosumab in patients with giant cell

tumor of bone: a multicenter phase II trial », *Annals of Oncology*, vol. 26, n° 10, p. 2149-2154, oct. 2015, doi: 10.1093/annonc/mdv307.

[77] P. Rutkowski *et al.*, « Surgical Downstaging in an Open-Label Phase II Trial of Denosumab in Patients with Giant Cell Tumor of Bone », *Ann Surg Oncol*, vol. 22, n° 9, p. 2860-2868, sept. 2015, doi: 10.1245/s10434-015-4634-9.

[78] H. Urakawa *et al.*, « A randomized phase III trial of denosumab before curettage for giant cell tumor of bone. JCOG1610 », *Japanese Journal of Clinical Oncology*, p. hyac071, avr. 2022, doi: 10.1093/jjco/hyac071.

[79] M. Treffel *et al.*, « Denosumab-treated Giant Cell Tumors of Bone: A Clinicopathologic Analysis of 35 Cases From the French Group of Bone Pathology », *American Journal of Surgical Pathology*, vol. 44, n° 1, p. 1-10, janv. 2020, doi: 10.1097/PAS.0000000000001388.

[80] J. Engellau *et al.*, « Assessment of denosumab treatment effects and imaging response in patients with giant cell tumor of bone », *World J Surg Onc*, vol. 16, n° 1, p. 191, déc. 2018, doi: 10.1186/s12957-018-1478-3.

[81] X. Chen, H. Li, S. Zhu, Y. Wang, et W. Qian, « Pre-operative denosumab is associated with higher risk of local recurrence in giant cell tumor of bone: a systematic review and meta-analysis », *BMC Musculoskelet Disord*, vol. 21, n° 1, p. 256, déc. 2020, doi: 10.1186/s12891-020-03294-2.

[82] K. Sano *et al.*, « Preoperative denosumab treatment with curettage may be a risk factor for recurrence of giant cell tumor of bone », *J Orthop Surg (Hong Kong)*, vol. 28, n° 2, p. 230949902092978, janv. 2020, doi: 10.1177/2309499020929786.

[83] Y. Zhao, Z. Cai, X. Tang, Z. Du, Y. Yang, et W. Guo, « Preoperative Denosumab may increase the Risk of Local Recurrence of Giant-cell Tumor of Bone Treated with Curettage: A Systematic Review and Meta-analysis », *J Cancer*, vol. 12, n° 2, p. 508-517, janv. 2021, doi: 10.7150/jca.50575.

[84] A. A. Khan *et al.*, « Diagnosis and Management of Osteonecrosis of the Jaw: A Systematic Review and International Consensus: OSTEONECROSIS OF THE JAW: REPORT FROM THE INTERNATIONAL ONJ TASK FORCE », *J Bone Miner Res*, vol. 30, n° 1, p. 3-23, janv. 2015, doi: 10.1002/jbmr.2405.

[85] R. E. Marx, « Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic », *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, vol. 61, n° 9, p. 1115-1117, sept. 2003, doi: 10.1016/S0278-2391(03)00720-1.

[86] S. L. Ruggiero, T. B. Dodson, T. Aghaloo, E. R. Carlson, B. B. Ward, et D. Kademani, « American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' Position Paper on Medication-

Related Osteonecrosis of the Jaws—2022 Update », *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, vol. 80, n° 5, p. 920-943, mai 2022, doi: 10.1016/j.joms.2022.02.008.

[87] T. L. Aghaloo, A. L. Felsenfeld, et S. Tetradis, « Osteonecrosis of the Jaw in a Patient on Denosumab », *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, vol. 68, n° 5, p. 959-963, mai 2010, doi: 10.1016/j.joms.2009.10.010.

[88] S. L. Ruggiero *et al.*, « American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw—2014 Update », *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, vol. 72, n° 10, p. 1938-1956, oct. 2014, doi: 10.1016/j.joms.2014.04.031.

[89] G. Lescaille, « Conduite à tenir face à un patient traité par des inhibiteurs de la résorption osseuse à risque d'ostéonécrose des mâchoires », p. 5.

[90] H. G. Bone *et al.*, « 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension », *Lancet Diabetes Endocrinol*, vol. 5, n° 7, p. 513-523, juill. 2017, doi: 10.1016/S2213-8587(17)30138-9.

[91] A. T. Stopeck *et al.*, « Safety of long-term denosumab therapy: results from the open label extension phase of two phase 3 studies in patients with metastatic breast and prostate cancer », *Support Care Cancer*, vol. 24, n° 1, p. 447-455, janv. 2016, doi: 10.1007/s00520-015-2904-5.

[92] O. Nicolatou-Galitis *et al.*, « Medication-related osteonecrosis of the jaw: definition and best practice for prevention, diagnosis, and treatment », *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, vol. 127, n° 2, p. 117-135, févr. 2019, doi: 10.1016/j.oooo.2018.09.008.

[93] L. He, X. Sun, Z. Liu, Y. Qiu, et Y. Niu, « Pathogenesis and multidisciplinary management of medication-related osteonecrosis of the jaw », *Int J Oral Sci*, vol. 12, n° 1, p. 30, déc. 2020, doi: 10.1038/s41368-020-00093-2.

[94] Z. Guo, W. Cui, L. Que, C. Li, X. Tang, et J. Liu, « Pharmacogenetics of medication-related osteonecrosis of the jaw: a systematic review and meta-analysis », *Int J Oral Maxillofac Surg*, vol. 49, n° 3, p. 298-309, mars 2020, doi: 10.1016/j.ijom.2019.07.016.

[95] A. I. Lorenzo-Pouso, M. Pérez-Sayáns, S. González-Palanca, C. Chamorro-Petronacci, J. Bagán, et A. García-García, « Biomarkers to predict the onset of biphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: A systematic review », *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, vol. 24, n° 1, p. e26-e36, janv. 2019, doi: 10.4317/medoral.22763.

[96] « Quel risque de décès un an après une fracture du col du fémur ?.pdf ». Consulté le: 7

août 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/sites/default/files/2020-08/er948.pdf>

- [97] L. Robard, M.-Y. Louis, D. Blanchard, E. Babin, et S. Delanian, « Traitement médical des ostéoradionécroses mandibulaires par PENTOCLO : résultats préliminaires », *Annales françaises d'Oto-rhino-laryngologie et de Pathologie Cervico-faciale*, vol. 131, n° 6, p. 321-327, déc. 2014, doi: 10.1016/j.aforl.2014.05.005.
- [98] Y. Zushi, K. Takaoka, J. Tamaoka, M. Ueta, K. Noguchi, et H. Kishimoto, « Treatment with teriparatide for advanced bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw around dental implants: a case report », *Int J Implant Dent*, vol. 3, p. 11, mars 2017, doi: 10.1186/s40729-017-0074-6.
- [99] E. R. Carlson et J. D. Basile, « The Role of Surgical Resection in the Management of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws », *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, vol. 67, n° 5, Supplement, p. 85-95, mai 2009, doi: 10.1016/j.joms.2009.01.006.
- [100] D. C. Stanton et E. Balasanian, « Outcome of Surgical Management of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws: Review of 33 Surgical Cases », *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, vol. 67, n° 5, p. 943-950, mai 2009, doi: 10.1016/j.joms.2008.12.057.
- [101] M. C. Adornato, I. Morcos, et J. Rozanski, « The treatment of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws with bone resection and autologous platelet-derived growth factors », *The Journal of the American Dental Association*, vol. 138, n° 7, p. 971-977, juill. 2007, doi: 10.14219/jada.archive.2007.0294.
- [102] M. Yang et X. Yu, « Management of bone metastasis with intravenous bisphosphonates in breast cancer: a systematic review and meta-analysis of dosing frequency », *Support Care Cancer*, vol. 28, n° 6, p. 2533-2540, juin 2020, doi: 10.1007/s00520-020-05355-7.
- [103] R. Coleman *et al.*, « Bone health in cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines », *Annals of Oncology*, vol. 31, n° 12, p. 1650-1663, déc. 2020, doi: 10.1016/j.annonc.2020.07.019.
- [104] V. Nasca *et al.*, « Rechallenge of denosumab in advanced giant cell tumor of the bone after atypical femur fracture: A case report and review of literature », *Front. Oncol.*, vol. 12, p. 953149, juill. 2022, doi: 10.3389/fonc.2022.953149.
- [105] G. Campisi, R. Mauceri, F. Bertoldo, V. Fusco, et A. Bedogni, « A pragmatic window of opportunity to minimise the risk of MRONJ development in individuals with osteoporosis on Denosumab therapy: a hypothesis », *Head Face Med*, vol. 17, n° 1, p. 25, déc. 2021, doi: 10.1186/s13005-021-00280-4.
- [106] G. Campisi *et al.*, « Medication-Related Osteonecrosis of Jaws (MRONJ) Prevention

and Diagnosis: Italian Consensus Update 2020 », *IJERPH*, vol. 17, n° 16, p. 5998, août 2020, doi: 10.3390/ijerph17165998.

[107] C. Y. Jiang, L. Zhao, S. M. Schuetze, et R. Chugh, « Giant Cell Tumor of Bone: Effect of Longer Dosing Intervals of Denosumab on Tumor Control and Bone-related Complications », *The Oncologist*, vol. 27, n° 7, p. 595-599, juill. 2022, doi: 10.1093/oncolo/oyac066.

[108] T. D. Rachner, R. Coleman, P. Hadji, et L. C. Hofbauer, « Individualized Bone-Protective Management in Long-Term Cancer Survivors With Bone Metastases », *Journal of Bone and Mineral Research*, vol. 36, n° 10, p. 1906-1913, 2021, doi: 10.1002/jbmr.4391.

[109] S. Delanian, C. Chatel, R. Porcher, J. Depondt, et J.-L. Lefaix, « Complete Restoration of Refractory Mandibular Osteoradionecrosis by Prolonged Treatment with a Pentoxifylline-Tocopherol-Clodronate Combination (PENTOCLO): A Phase II Trial », *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics*, vol. 80, n° 3, p. 832-839, juill. 2011, doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.03.029.

[110] G. Luengo-Alonso, M. Mellado-Romero, S. Shemesh, L. Ramos-Pascua, et J. Pretell-Mazzini, « Denosumab treatment for giant-cell tumor of bone: a systematic review of the literature », *Arch Orthop Trauma Surg*, vol. 139, n° 10, p. 1339-1349, oct. 2019, doi: 10.1007/s00402-019-03167-x.

[111] E. Palmerini, E. L. Staals, L. B. Jones, D. M. Donati, A. Longhi, et R. L. Randall, « Role of (Neo)adjuvant Denosumab for Giant Cell Tumor of Bone », *Curr. Treat. Options in Oncol.*, vol. 21, n° 8, p. 68, août 2020, doi: 10.1007/s11864-020-00766-4.

[112] A. Puri, A. Gulia, P. Hegde, V. Verma, et B. Rekhi, « ITS ROLE AND RESULTS IN OPERABLE CASES OF GIANT CELL TUMOUR OF BONE », vol. 101, n° 2, p. 8, 2019.

[113] « Reco-chirurgie-oromaxillofaciale-et-médicaments-antirésorbeurs...VF-juillet-2013.pdf ». Consulté le: 6 août 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://sfscmfco.fr/sfs/wp-content/uploads/2012/12/Reco-chirurgie-oromaxillofaciale-et-m%C3%A9dicaments-antir%C3%A9sorbeurs...VF-juillet-2013.pdf>

[114] P. N. Papapanou *et al.*, « Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions », *Journal of Periodontology*, vol. 89, n° S1, p. S173-S182, 2018, doi: 10.1002/JPER.17-0721.

[115] C. Martin, « Giant Cell Tumor of the Sacrum and Spine: Series of 23 Cases and a Review of the Literature », p. 7.

[116] A. M. Borkowska, A. Szumera-Ciećkiewicz, B. Szostakowski, A. Pieńkowski, et P. L.

Rutkowski, « Denosumab in Giant Cell Tumor of Bone: Multidisciplinary Medical Management Based on Pathophysiological Mechanisms and Real-World Evidence », *Cancers*, vol. 14, n° 9, p. 2290, mai 2022, doi: 10.3390/cancers14092290.

[117] P. Rutkowski *et al.*, « Denosumab treatment of inoperable or locally advanced giant cell tumor of bone – Multicenter analysis outside clinical trial », *European Journal of Surgical Oncology*, vol. 44, n° 9, p. 1384-1390, sept. 2018, doi: 10.1016/j.ejso.2018.03.020.

[118] M. A. Dimopoulos *et al.*, « Reduction of osteonecrosis of the jaw (ONJ) after implementation of preventive measures in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid », *Annals of Oncology*, vol. 20, n° 1, p. 117-120, janv. 2009, doi: 10.1093/annonc/mdn554.

[119] « Preventive Strategies and Clinical Implications for Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw: A Review of 282 Patients | jcda ». <https://jcda.ca/article/b147> (consulté le 28 septembre 2022).

[120] A. M. Vandone *et al.*, « Impact of dental care in the prevention of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a single-center clinical experience », *Annals of Oncology*, vol. 23, n° 1, p. 193-200, janv. 2012, doi: 10.1093/annonc/mdr039.

[121] C. Ottesen, M. Schiodt, et K. Gotfredsen, « Efficacy of a high-dose antiresorptive drug holiday to reduce the risk of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ): A systematic review », *Heliyon*, vol. 6, n° 4, p. e03795, avr. 2020, doi: 10.1016/j.heliyon.2020.e03795.

[122] E. Tsourdi *et al.*, « Fracture Risk and Management of Discontinuation of Denosumab Therapy: A Systematic Review and Position Statement by ECTS », *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, vol. 106, n° 1, p. 264-281, janv. 2021, doi: 10.1210/clinem/dgaa756.

[123] A. Matsumoto, M. Sasaki, R. Schmelzeisen, Y. Oyama, Y. Mori, et P. J. Voss, « Primary wound closure after tooth extraction for prevention of medication-related osteonecrosis of the jaw in patients under denosumab », *Clin Oral Invest*, vol. 21, n° 1, p. 127-134, janv. 2017, doi: 10.1007/s00784-016-1762-y.

[124] E. Palmerini *et al.*, « Denosumab in advanced/unresectable giant-cell tumour of bone (GCTB): For how long? », *European Journal of Cancer*, vol. 76, p. 118-124, mai 2017, doi: 10.1016/j.ejca.2017.01.028.

[125] E. Nakata *et al.*, « Efficacy and safety of de-escalation of denosumab for giant cell tumor of the bone », In Review, preprint, mars 2022. doi: 10.21203/rs.3.rs-1424471/v1.

[126] E. Palmerini *et al.*, « Bone Turnover Marker (BTM) Changes after Denosumab in Giant

Cell Tumors of Bone (GCTB): A Phase II Trial Correlative Study », *Cancers*, vol. 14, n° 12, p. 2863, juin 2022, doi: 10.3390/cancers14122863.

[127] S. Odet *et al.*, « Tips and Tricks and Clinical Outcome of Cryopreserved Human Amniotic Membrane Application for the Management of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ): A Pilot Study », *Front. Bioeng. Biotechnol.*, vol. 10, p. 936074, juill. 2022, doi: 10.3389/fbioe.2022.936074.

[128] M. Ragazzo, M. Val, G. Montagner, D. Trojan, S. Fusetti, et L. Guarda Nardini, « Human amniotic membrane: an improvement in the treatment of Medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ)? A case–control study », *Cell Tissue Bank*, vol. 23, n° 1, p. 129-141, mars 2022, doi: 10.1007/s10561-021-09922-y.

[129] C. Fernando de Almeida Barros Mourão *et al.*, « The use of Platelet-rich Fibrin in the management of medication-related osteonecrosis of the jaw: A case series », *Journal of Stomatology, Oral and Maxillofacial Surgery*, vol. 121, n° 1, p. 84-89, févr. 2020, doi: 10.1016/j.jormas.2019.02.011.

[130] J. Zelinka, J. Blahak, V. Perina, R. Pacasova, J. Treglerova, et O. Bulik, « The use of platelet-rich fibrin in the surgical treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw: 40 patients prospective study », *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, vol. 165, n° 3, p. 322-327, sept. 2021, doi: 10.5507/bp.2020.023.

Annexes :

<i>Annexe 1 : Score des TCG des genoux et décision chirurgicale associée</i>	<i>98</i>
<i>Annexe 2 : Arbre décisionnel : scanner</i>	<i>99</i>
<i>Annexe 3 : Arbre décisionnel : IRM.....</i>	<i>100</i>
<i>Annexe 4 : Indice de Karnofsky.....</i>	<i>101</i>
<i>Annexe 5 : Information patient SFCO – antirésorbeurs osseux.....</i>	<i>102</i>
<i>Annexe 6 : Plaquette d'information denosumab</i>	<i>104</i>
<i>Annexe 7 : Avis du comité d'éthique du CHRU de Strasbourg.....</i>	<i>105</i>

Annexe 1 : Score des TCG des genoux et décision chirurgicale associée

Table 1. Scoring system for giant cell tumors of the bone around the knee proposed by Lun et al. [66].

Parameters	Score
Pathological fracture	
No fracture	0
Simple fracture	2
Complicated fracture	3
Cortical bone destruction	
No destruction	0
Thinned but intact bone cortex	2
Penetration of bone cortex	3
Tumor size	
Small size (<50 mm ³)	1
Moderate size (50–100 mm ³)	2
Large size (>100 mm ³)	3
Damaged subchondral bone and articular cartilage involvement	
Subchondral bone damaged	1
Articular cartilage involvement without penetration	2
Penetration of articular cartilage	3

Table 2. Classification for giant cell tumors using the scoring system and surgical decision making proposed by Lun et al. [66].

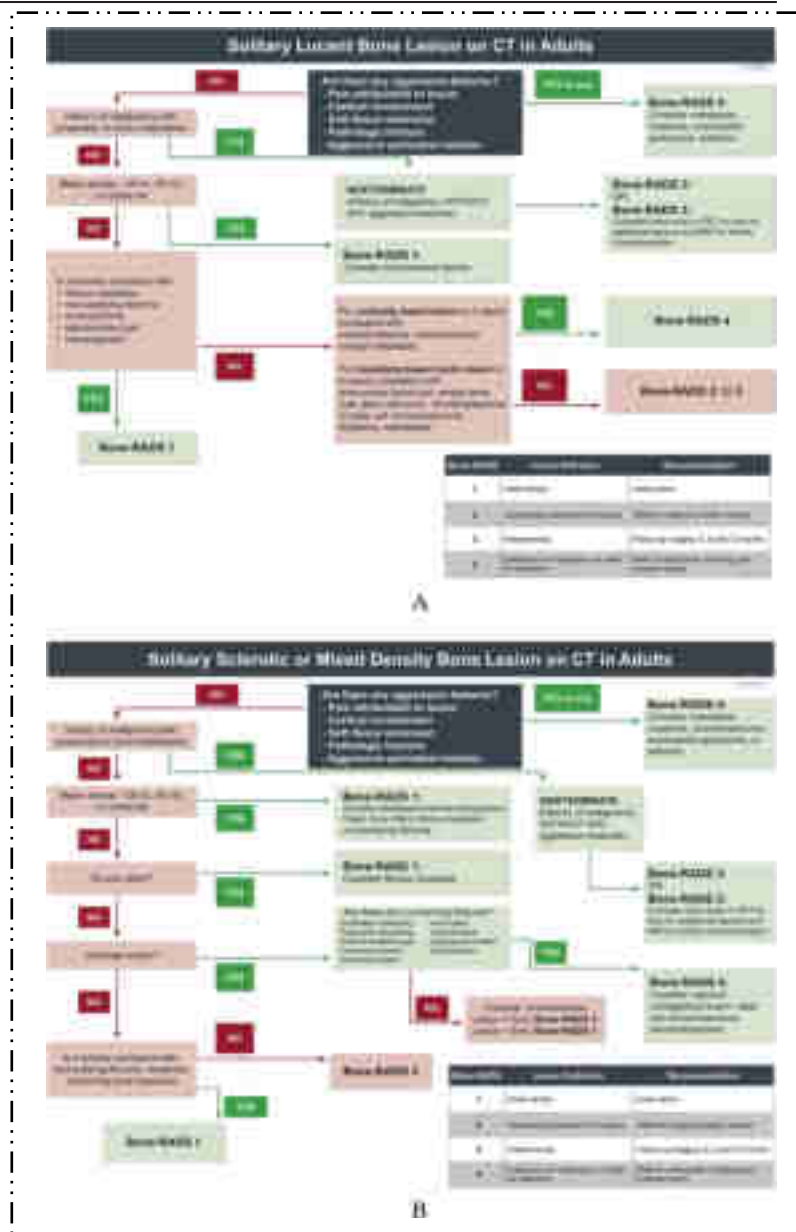
Total Scores	Surgical Decision Making
2–4	Intralesional curettage
5–9	Intralesional curettage with internal fixation
10–12	En bloc resection and reconstruction with a prosthesis or allograft

Source : article [40].

Annexe 2 : Arbre décisionnel : scanner

Skeletal Radiology

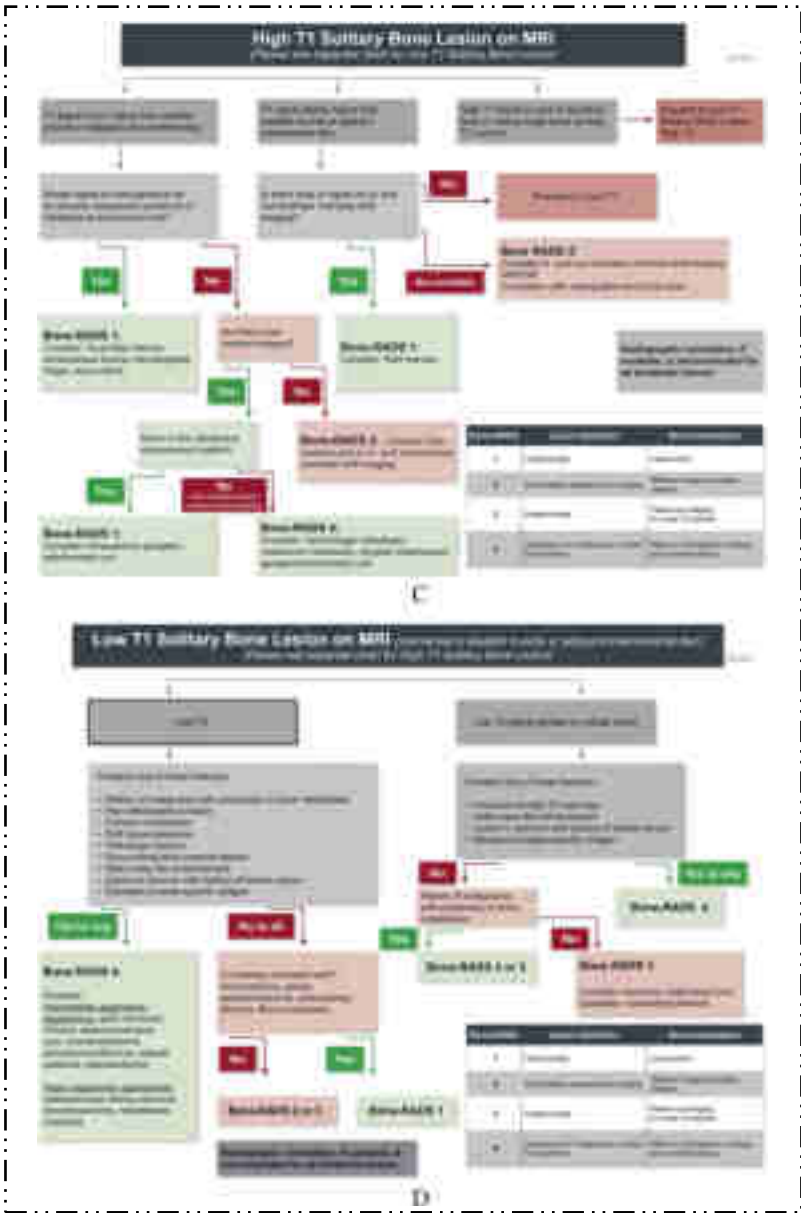
Fig. 1 Flowcharts for evaluating: **A** solitary lucent bone lesions on CT, **B** solitary sclerotic and mixed density bone lesions on CT, **C** High T1 solitary bone lesion on MRI, and **D** low T1 solitary bone lesion on MRI



Source : article [41].

Annexe 3 : Arbre décisionnel : IRM

Fig. 1 (continued)



Source : article [41].

Annexe 4 : Indice de Karnofsky



INDEX DE KARNOFSKY

Définition	%	Critères
Capable de mener une activité normale et de travailler ; pas besoin de soins particuliers	100	Normal ; pas de plaintes ; pas d'évidence de maladie
	90	Capable d'une activité normale ; signes ou symptômes mineurs en relation avec la maladie
	80	Activité normale avec effort ; signes ou symptômes de la maladie
Incapable de travailler ; capable de vivre à domicile et de subvenir à la plupart de ses besoins	70	Capacité de subvenir à ses besoins ; incapable d'avoir une activité normale et professionnelle active
	60	Requiert une assistance occasionnelle mais est capable de subvenir à la plupart de ses besoins
	50	Requiert une assistance et des soins médicaux fréquents
Incapable de subvenir à ses besoins ; requiert un équivalent de soins institutionnels ou hospitaliers	40	Invalide ; requiert des soins et une assistance importants
	30	Sévèrement invalide ; hospitalisation indiquée bien que le décès ne soit pas imminent
	20	Extrêmement malade ; hospitalisation nécessaire ; traitement actif de soutien nécessaire
	10	Mourant ; mort imminente
	0	Décédé

Karnofsky D. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. Columbia University Press, New-York 1949 :191-205

Source :
https://www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/soins_palliatifs_professionnels/documents/karnofsky.pdf



Société Française de Chirurgie Orale

Information Médicale : Prise en charge des patients sous antirésorbants osseux

Vous allez recevoir un traitement par antirésorptif osseux

ou

Vous êtes traité par antirésorptifs osseux et devez bénéficier d'une intervention chirurgicale orale (par ex. une avulsion dentaire)

ou

Vous avez été exposé à ce type de traitement

Il est important dans ce contexte que vous ayez connaissance des recommandations afin de réduire le risque de survenue d'une nécrose de l'os de la mâchoire (ONM).

- Le risque de survenue d'une ONM est faible mais ne doit pas être sous-estimé. Toutefois, il peut être augmenté selon l'indication, le type et la durée du médicament prescrit mais aussi par un état bucco-dentaire altéré. Certains problèmes médicaux ou la prise de médicament(s) associé(s) peuvent accentuer le risque de survenue d'ONM.
- Pour réduire ce risque, une consultation odontologique est recommandée avant de débiter le traitement par antirésorptifs osseux (médicaments prescrits dans le cadre du traitement de l'ostéoporose ou de pathologies cancéreuses).
- Pendant le traitement par antirésorptifs osseux, Il vous faut préserver un bon état bucco-dentaire. Le maintien à vie de cette hygiène bucco-dentaire rigoureuse est indispensable.

Le risque de survenue d'une ONM est quasiment inexistant pour la plupart des soins dentaires courants : détartrage, soins de caries, dévitalisation, réalisation de couronnes ou de prothèses dentaires.

Il peut être toutefois augmenté par une chirurgie orale. C'est pourquoi, votre praticien respectera un protocole adapté pour minimiser ce risque. Après l'acte chirurgical, un suivi est indispensable afin de vérifier la cicatrisation de la zone opérée.

- La surveillance bucco-dentaire est annuelle ou semestrielle selon l'avis du praticien. La nécessité d'un suivi à long terme est liée au fait que le risque de survenue d'une ONM persiste longtemps même après l'arrêt d'un traitement par bisphosphonate.
- Vous devez contacter votre Chirurgien Dentiste ou votre Médecin en présence des signes suivants : dent mobile, inflammation, saignement gingival, mauvaise odeur dans la bouche, impression d'épine osseuse.

Dans le cadre de la consultation, il vous a été exposé, les risques et les effets secondaires inhérents à l'acte opératoire en relation avec votre traitement.

Annexe 6 : Plaquette d'information denosumab

Carte patient XGEVA®

Cette carte patient contient des informations de sécurité importantes dont vous devez avoir connaissance avant et pendant votre traitement par denosumab (XGEVA®). Elle vous servira aussi à avertir les professionnels de santé, notamment votre dentiste, infirmier(e) et médecin traitant, que vous êtes traités par XGEVA®.

Votre médecin spécialiste vous a prescrit des injections de denosumab (XGEVA®) pour aider à prévenir les complications osseuses (comme les fractures) résultant de métastases osseuses ou de cancer des os.

Un effet indésirable appelé **ostéonécrose de la mâchoire (ONM)** (altération des os de la mâchoire) a été fréquemment rapporté (il peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10) chez les patients recevant XGEVA® dans le traitement d'affections liées au cancer.

L'ONM peut aussi apparaître après l'arrêt du traitement, avec une majorité des cas se déclarant dans les 5 mois après la dernière dose administrée.

Il est important d'essayer de prévenir l'apparition de l'ONM car c'est une affection qui peut être douloureuse et difficile à traiter. Afin de réduire le risque de développer une ONM, voici quelques précautions à prendre :

Avant de commencer le traitement :

- Evaluer avec votre médecin si un examen dentaire est recommandé avant d'initier le traitement par denosumab (XGEVA®). Vous devez en particulier l'informer si vous avez un traitement dentaire en cours ou subi une chirurgie dentaire récemment.
- Prévenez votre médecin / infirmier / dentiste (professionnel de santé) de toutes affections au niveau de votre bouche ou de vos dents.

Les patients subissant une chirurgie dentaire (par exemple une extraction dentaire), ne recevant pas de soins dentaires réguliers, ayant une affection des gencives, étant fumeurs, et ayant différents types de traitements contre le cancer (radiothérapie, chimiothérapie, corticoïdes...) ont un **risque plus élevé de développer une ONM.**

Pendant le traitement :

- Vous devez maintenir une bonne hygiène bucco-dentaire et faire des bilans dentaires réguliers. Si vous portez des prothèses dentaires, vous devez vous assurer qu'elles sont bien ajustées.
- Si vous êtes en cours de traitement dentaire ou si vous avez prévu une intervention de chirurgie dentaire (par exemple une extraction dentaire), informez votre médecin de votre traitement dentaire et dites à votre dentiste que vous êtes traité par denosumab (XGEVA®).
- Veuillez contacter immédiatement votre médecin et votre dentiste si vous présentez un problème au niveau de votre bouche ou de vos dents, comme une mobilité dentaire (déchaussement d'une dent), des douleurs ou un gonflement, un ulcère non-cicatrisé ou un écoulement, car cela pourrait être le signe d'une ONM.

Pour plus d'information, concernant notamment les **autres effets indésirables** susceptibles de survenir lors d'un traitement par XGEVA®, **veuillez lire attentivement la notice** de votre médicament.

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité.

« Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans la notice d'information. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. www.ansm.sante.fr. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.»

Pour plus d'information,
veuillez lire la notice de votre médicament.

AMGEN
Oncologie

Arcs de Seine - 20, quai du Point du Jour - CS 10096
92650 Boulogne Billancourt
Tél : 01 70 28 90 00. Fax : 01 70 28 90 99.
Information médicale et pharmacovigilance : Tél : 0 969 363 363.

FR-NP-162x-06-15-108371

Source : <https://www.amgen.fr/~/media/Themes/CorporateAffairs/Amgen-fr/Amgen-fr/images/0.0%20Home/Products/pdf/carte-patient-xgeva.pdf>

COMITE D'ETHIQUE

des Facultés de Médecine, d'Odontologie,
de Pharmacie, des Ecoles d'Infirmières, de
Kinésithérapie, de Maïeutique et des Hôpitaux

Strasbourg, le 31 août 2022

Dr Bornert et Dr Klienkoff

HUS

Jean SIBILIA
Doyen

Affaire suivie par
Anne-Marie KASPROWICZ
NHC
Tél. : (33) 03 69 55 08 79
Anne-marie.medina@chru-
strasbourg.fr

Référence : CE-2022-106

Chers collègues

Horaires d'ouverture :
- du lundi au vendredi
de 08h00 à 12h00
de 13h00 à 16h00

Le comité d'éthique vous remercie d'avoir soumis l'étude non interventionnelle intitulée
« **DENO: Prise en charge buccodentaire des patients traités par anticorps anti-RANKL pour une tumeur à cellules géantes : étude rétrospective aux Hôpitaux Universitaires de Strasbourg** »

Après en avoir délibéré, le comité d'éthique émet un avis favorable à cette étude et nous restons à votre disposition pour les aspects éthiques et réglementaires.

Pr François Clauss

Faculté de médecine
Secrétariat Général
4, rue Kirschleger
F-67085 Strasbourg Cedex
Tél : (33) 03 68 85 34 98
Fax : (33) 03 68 85 34 24
www-unistra.fr
medecine@adm-ulp.u-strasbg.fr



KLIENKOFF (Pierre) - Prise en charge bucco-dentaire des patients traités par anticorps anti RANK-ligand pour une tumeur à cellules géantes : étude rétrospective aux Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

(Thèse : 3^{ème} cycle Sci. odontol. : Strasbourg : 2022 ; N°61)

N°43.22.22.61

Résumé :

La tumeur à cellules géantes (TCG) est un néoplasme localement agressif. Le traitement de première intention d'une TCG est chirurgical, mais depuis 2014 il est possible de traiter médicalement cette pathologie par denosumab, un anticorps monoclonal bloquant la résorption osseuse qui est également indiqué pour inhiber la progression des métastases osseuses de multiples cancers. Étant donné le risque connu d'ostéochimionécrose des mâchoires associé au denosumab, un bilan bucco-dentaire est impératif avant son introduction afin de prévenir la réalisation de soins invasifs ultérieurs et notamment des extractions dentaires. La population présentant une TCG diffère grandement de celle rencontrée dans le cadre oncologique, étant donné le caractère bénin de leur maladie mais potentiellement très agressif, et une moyenne d'âge beaucoup plus jeune, formant ainsi un sous-groupe particulier au sein des patients traités par denosumab. Cette étude rétrospective monocentrique menée aux Hôpitaux Universitaires de Strasbourg a permis de mettre en perspective la place des spécialistes de la sphère orale dans la prise en charge des patients atteints de TCG, les recommandations et les observations faites dans notre étude rétrospective incitent à une attitude prudente et coordonnée avec le médecin prescripteur de l'antirésorbeur et le dentiste traitant vis-à-vis du risque d'ostéonécrose et la mise en place de « congés thérapeutiques » notamment pour réaliser des soins bucco-dentaires invasifs en toute sécurité pour les patients.

Rubrique de classement :

Pathologie orale

Mots clés :

Tumeur à cellules géantes ; denosumab ; ostéochimionécrose ; maxillaires ; médecine bucco-dentaire.

MeSH :

Giant cell tumor ; denosumab ; osteonecrosis ; jaw diseases ; oral medicine.

Jury :

Président : Professeur Olivier HUCK

Assesseurs : Professeur François CLAUSS

Professeur Jean-Emmanuel KURTZ

Docteur Fabien BORNERT

Coordonnées de l'auteur :

Adresse postale :

Pierre KLIENKOFF

32 rue du Fossé RIEPBERG

67100 STRASBOURG

Adresse de messagerie : pierre.klien koff@gmail.com