



Article Original

Effet du Tériparatide sur la Résolution de l'Ostéonécrose des Mâchoires Induite par l'Administration de l'Alendronate chez le Rat Wistar

Effect of teriparatide on the resolution of alendronate-induced osteonecrosis of the jaw in wistar rats

Ntep Ntep David Bienvenu¹, Bola Siafa Antoine², Mballa Amougou Jean Claude³, Nnanga Nga Emmanuel⁴, Nko'o Amvene Samuel⁵, Bengondo Messanga Charles¹

RÉSUMÉ

⁽¹⁾Département de chirurgie orale, maxillo-faciale et parodontologie, Faculté de médecine et des sciences biomédicales, Yaoundé, Cameroun

⁽²⁾Département d'ophtalmologie, d'orl et de stomatologie, Faculté de médecine et des sciences biomédicales, Yaoundé, Cameroun

⁽³⁾Département d'imagerie médicale de l'université de Douala, Cameroun

⁽⁴⁾Département de pharmacie galénique et législation pharmaceutique, Faculté de médecine et des sciences biomédicales, Yaoundé, Cameroun

⁽⁵⁾Département d'imagerie médicale et de radiologie, Faculté de Médecine et des Sciences Biomédicales, Yaoundé, Cameroun

Auteur correspondant

Ntep Ntep David Bienvenu
Email : ntep.david@yahoo.com

Mots clés : Tériparatide - Rats Wistar – Alendronate - Ostéonécrose de la mâchoire

Key words: Teriparatide - Wistar rats – Alendronate - Osteonecrosis of the jaw

Introduction. Il s'agissait d'analyser les effets du tériparatide sur l'ostéonécrose de la mâchoire liée à l'alendronate chez les rats. **Matériaux et méthodes.** Il s'agissait d'une étude préclinique de rats mâles *wistar*, menée sur une durée de 6 mois à l'animalerie de la Faculté de Médecine et des Sciences biomédicale de Yaoundé. Les rats sélectionnés ont reçu *per os* de l'alendronate à 0,1 mg/kg /semaine pendant 8 semaines. A la 8^{ème} semaine, les rats atteints d'une ostéonécrose des mâchoires de stade 2 et 3 ont été inclus et répartis en groupes 1 et 2 (tériparatide en sous cutanée à 10 et 20 µg/kg 2 fois par semaine pendant 8 semaines) et groupe 3 (sérum physiologique en sous cutanée). À la 16^{ème} semaine, en plus d'un contrôle clinique, les rats ont été sacrifiés et les mâchoires ont été insérées dans la résine polyacrylique pour une tomодensitométrie. **Résultats.** 44 rats ont été inclus et répartis aléatoirement en 3 groupes soit 30 dans le groupe 1 et 2 et 14 dans le groupe 3. Au cours de la 16^{ème} semaine expérimentale 12 rats du groupe 1 avec un stade 2 et 3 d'ONM ont présenté une amélioration clinique de la maladie du stade 2 au stade 1. Dans le groupe témoin, seulement 3 rats ont montré une progression du stade 3 vers le stade 2. **Conclusion.** Le tériparatide administré en intermittence pourrait être un traitement efficace dans la résolution de l'ostéonécrose des mâchoires.

ABSTRACT

Introduction. The aim of the study was to investigate the effects of teriparatide on alendronate-related osteonecrosis of the jaw in rats. **Materials and methods.** This was a preclinical study of male wistar rats, conducted over a period of 6 months at the animal house of the Faculty of Medicine and Biomedical Sciences, Yaounde. The selected rats received alendronate 0.1 mg/kg/week for 8 weeks. At week 8, rats with stage 2 and 3 osteonecrosis of the jaws were included and divided into groups 1 and 2 (subcutaneous teriparatide at 10 and 20 µg/kg twice a week for 8 weeks) and group 3 (subcutaneous saline). At week 16, in addition to a clinical check-up, the rats were sacrificed and the jaws were inserted into the polyacrylic resin for a CT scan. **Results.** 44 rats were included and randomly divided into 3 groups: 30 in group 1 and 2 and 14 in group 3. During the 16th experimental week 12 rats in group 1 with stage 2 and 3 ONM showed clinical improvement of the disease from stage 2 to stage 1. In the control group only 3 rats showed progression from stage 3 to stage 2. **Conclusion.** Teriparatide administered intermittently may be an effective treatment for the resolution of osteonecrosis of the jaws.

INTRODUCTION

Plusieurs rapports de cas font état de l'administration intermittente de l'hormone parathyroïdienne (PTH) à faible dose pour le traitement de l'ostéonécrose de la mâchoire (ONM). Cependant, il existe peu de données factuelles concernant l'efficacité du traitement par tériparatide (séquence active de la parathormone humaine endogène) ainsi que sa posologie et sa durée optimale dans la prise en charge de l'ONM. Dans la plupart des études animales sur l'ONM, la dose de tériparatide était basée sur des schémas posologiques (20-200 µg/kg/jour) issus de la littérature orthopédique évaluant les greffes osseuses et les fractures[4–6]. En raison des limites de l'étude de l'ONM et de son traitement chez l'homme, et à cause des puissants effets ostéonaboliques du tériparatide chez le rat,

l'utilisation de ce modèle animal pour l'étude de l'ONM a suscité notre intérêt.

Notre étude préclinique, randomisée et contrôlée, a donc été conçue pour évaluer les effets de différentes doses et durées de tériparatide sur l'ONM chez les rats mâles Wistar.

MATERIELS ET METHODES

Il s'agissait d'une étude préclinique en simple aveugle de cohorte de rats mâles (*Rattus norvegicus albinus*). L'étude s'est étalée de Mars 2022 à Aout 2022, soit une durée de 6 mois à l'animalerie de la Faculté de Médecine et des Sciences Biomédicales de Yaoundé.

Les procédures expérimentales ont été approuvées par le Comité d'éthique de la Faculté de Médecine et des Sciences

Biomédicales de Yaoundé et menées selon les principes directeurs des procédures expérimentales figurant dans la déclaration d'Helsinki de l'Association médicale mondiale. Les rats, (âge moyen de 12 semaines) et de poids corporel \geq à 230 g ont été logés à une température et une humidité standard et avec un cycle lumière/obscurité de 12 heures. La nourriture et l'eau filtrée ont été livrées autant que possible. Le poids corporel a été mesuré de façon hebdomadaire.

Conception expérimentale et procédures chirurgicales

Après 2 semaines d'acclimatation, un scanner corps entier fut réalisé au préalable à tous les rats afin d'exclure une potentielle lésion des mâchoires. Ensuite, tous les rats ont reçu par gavage, de l'alendronate à raison de (0,1 mg / kg) 01 fois /semaine pendant 8 semaines.

Quatre semaines après l'administration de l'alendronate, les premières molaires maxillaires et mandibulaires gauches de chaque rat ont été extraites sous anesthésie générale (100 mg/kg de kétamine 10 %), 8mg/kg de Diazépam et 0,4 mg/kg d'Atropine).[7,8]. L'animal était placé en dorsal décubitus, la cavité buccale étant maintenue ouverte au moyens d'écarteurs. La dent était retirée à l'aide d'un davier approprié et l'alvéole post-extractionnelle. Après l'intervention chirurgicale, tous les animaux ont reçu une dose quotidienne de 25 mg/kg d'ampicilline et de 0,075 mg / kg de Tramadol pendant trois jours.

Le temps de chaque intervention chirurgicale était enregistré.

Huit semaines après l'administration d'alendronate un observateur aveugle à l'étude effectuait un examen oral et exobuccal minutieux afin de rechercher d'éventuels signes d'une ostéonécrose des mâchoires de stade 2 et 3 selon Ruggiero et al.,[9].

Ensuite, Les animaux inclus ont été répartis aléatoirement en trois groupes en fonction de la prise ou non de tériparatide.

- Groupe 1 : recevait en s/c 10 μ g/kg/ 2 fois / semaine de tériparatide pendant 8 semaines
- Groupe 2 : recevait en s/c 20 μ g/kg/ 2 fois / semaine de tériparatide pendant 8 semaines
- Groupe 3 (contrôle) : recevait 40 μ l /kg /2 fois / semaine de sérum physiologique pendant 8 semaines en sous-cutané

Une semaine après la dernière injection de solution saline et de tériparatide, les rats ont été sacrifiés en utilisant une injection IP de 200 mg/kg de kétamine (10 %).

Après l'euthanasie, les rats ont été examinés pour détecter la présence ou non d'une fistule intrabuccale ou extrabuccale, d'une exposition osseuse et d'une fracture pathologique. Le stade post-traitement de la maladie pour chaque rat a également été enregistré.

Puis, les mâchoires des rats sacrifiés ont été collectées, fixées dans de la résine polyacrylique. Elles ont alors été scannées comme le montre la figure 1. Les images de projection des données brutes ont été reconstruites et analysées à l'aide du logiciel DENTASCAN

Une zone circulaire de taille prédéfinie (0,001 à 0,002) a été sélectionnée comme région d'intérêt dans les images bidimensionnelles de l'alvéole post-extractionnelle de chaque rat. Le niveau de coupes variait de 0,625 à 1 mm. Les régions trabéculaires et corticales ont été définies avec quatre fantômes à l'aide d'un volume d'histogramme en en fixant une valeur seuil de 690 mg et 1452 mg HA / cm³.

La Densité minérale osseuse corticale et trabéculaire volumétrique (DMOv ; mg HA/cm³), de la zone post-extractionnelle a été mesurée sur des coupes axiales, coronales et sagittales.

■ Pour l'os trabéculaire on utilisait :

ROI 1 : entre la trabécule inférieure et la trabécule médiane ; ROI 2 : entre la trabécule médiane et la trabécule supérieure ; ROI 3 : entre la trabécule supérieure et le bord crestal de l'os mandibulaire.

■ Pour l'os cortical on utilisait :

ROI 1 : correspondait à la région médiane de la corticale externe mandibulaire ; ROI 2 correspondait à la région médiane de la corticale linguale mandibulaire ; ROI 3 : correspondait à la région médiane de la corticale basale mandibulaire.

Le résumé de cette procédure expérimentale est indiqué sur la figure2.

Analyse statistique des données

Les tests de Friedman, d'ANOVA à sens unique ont été utilisés pour comparer les médianes et moyennes respectivement. Un test du chi carré a été utilisé pour comparer les fréquences. Le seuil de signification a été fixé à 0,05

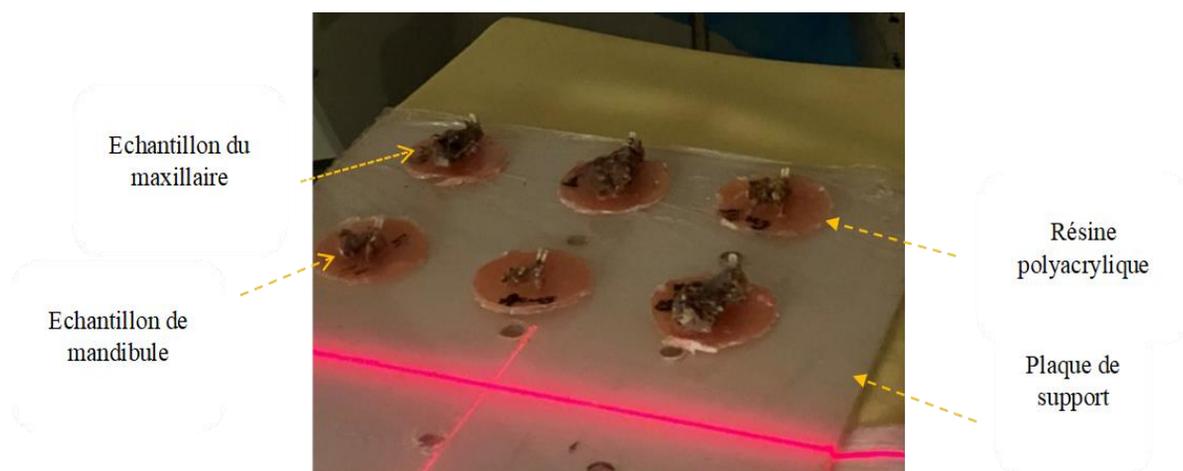


Figure 1 : Dispositif mis en place pour la réalisation d'un DENTASCAN des échantillons de mâchoires fixés dans la résine polyacrylique

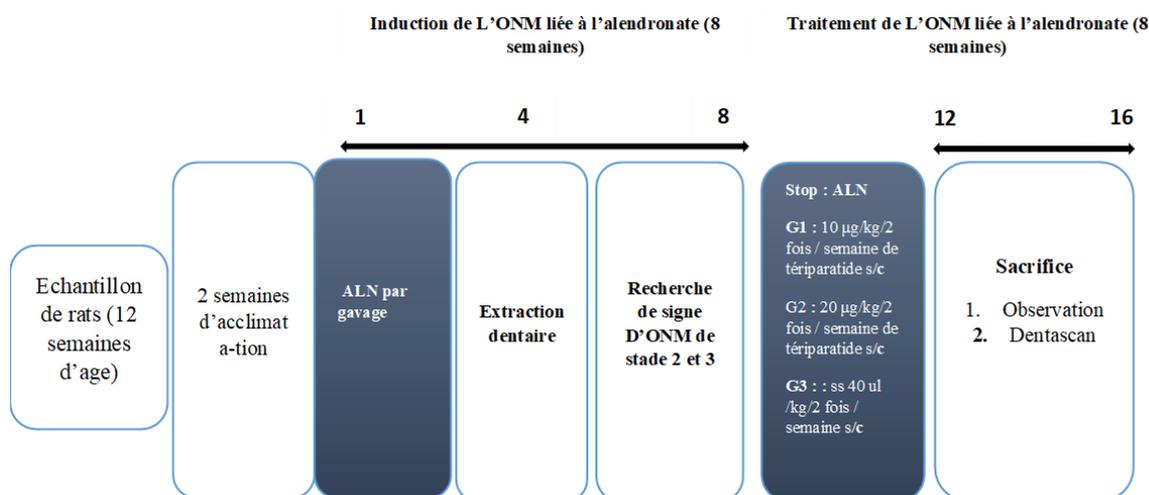


Figure 2 : Résumé de la procédure expérimentale de traitement de l'ONM liée à l'alendronate
SS : sérum salé ; ALN : alendronate;

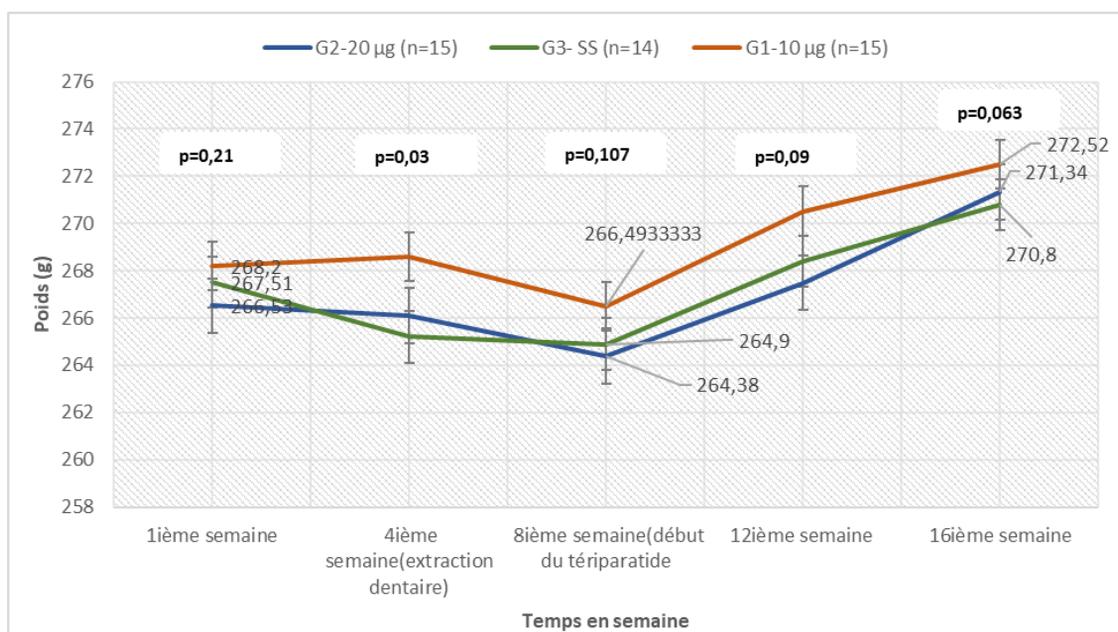


Figure 3 : Evolution du poids moyen des rats entre la 1^{ère} et la 16^{ème} semaine de l'étude

Tableau I: Répartition des lésions ostéonécrotiques de stade 2 et 3 entre les groupes à l'étude huit semaines après l'administration d'alendronate

Stade de l'ostéonécrose des mâchoires	G1-10 µg		G2-20 µg		G3-SS		P value
	N	%	N	%	N	%	
Stade 2	7	46,6	8	53,4	8	57,1	0,28
Stade 3	8	53,4	7	46,6	6	42,9	0,14
Total	15	100	15	100	14	100	

Tableau II: Comparaison de l'amélioration clinique de l'ONM entre les groupes expérimentaux et le groupe témoin (8^{ème} - 12^{ème} semaine)

Variables	Amélioration clinique					Chi-2 (p-value)	OR (95% IC)	
	Entre la huitième et la douzième semaine				Total			
	Oui		Non					
G1-10 µg	n	%	n	%	n	%	10,827 (< 0,001) ^{βa}	NS
G2-20 µg	6	40	9	60	15	100	> 10,827 (< 0,001) ^{γβ}	NS
G3-SS	15	100	0	0	15	100	5,62 (0,016) ^{αγ}	0,1 [0,977 - 1,51]

Tableau III : Comparaison de l'amélioration clinique entre les groupes de rats traités au tériparatide et le groupe contrôle (12^{ème}- 16^{ème} semaine)

Variables	Amélioration clinique				Total		Chi-2 (p-value)	OR (95% IC)
	Entre la douzième et la seizième semaine							
	Oui	Non	Oui	Non	n	%		
G1-10 µg	12	80	3	20	15	100	3,33 (0,1) ^{ab}	NS
G2-20 µg	15	100	0	0	15	100	18,9 (< 0,001) ^{γβ}	NS
G3-SS	3	21,4	11	78,6	14	100	9,94 (< 0,01) ^{α γ}	0,06 [0,38 - 1,71]

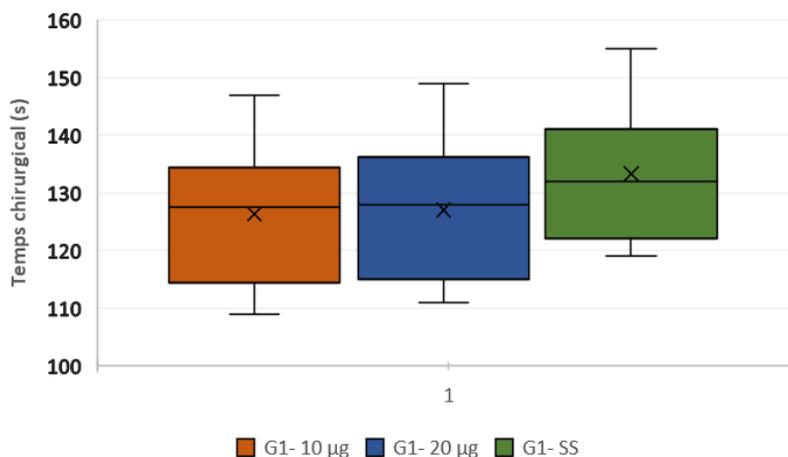


Figure 4 : Répartition du temps chirurgical entre les groupes d'étude

RESULTATS

Caractéristiques des rats inclus dans l'étude

Les mesures de la première à la huitième semaine en passant par la quatrième semaine, ont montré une diminution du poids corporel moyen des rats de tous les groupes. En revanche, une augmentation des valeurs moyennes du poids corporel des rats à l'étude a été observée de la huitième jusqu'à la fin de l'expérimentation comme illustré dans la figure 3.

Globalement, les animaux ont bien toléré les procédures expérimentales. 51 rats ont été observés entre la première et la huitième semaine d'administration de l'alendronate, quarante et quatre rats ont été inclus, car ils présentaient des lésions de stades 2 et 3. (voir tableau I)

Sept d'entre eux ont été exclus ; soit deux rats pour décès avant la huitième semaine, un rat pour une diminution de plus de 10% de son poids corporel de départ et quatre rats pour absence de lésions de stade 2 et 3.

Effets de l'administration de tériparatide à 10 et 20 µg sur la réparation des lésions ostéonécrotiques des mâchoires de stade 2 et 3, induite par l'alendronate chez le rat.

Entre la 8^{ème} et la 12^{ème} semaine

Sur les 30 rats des groupes expérimentaux, 21 soit (70 %) ont montré une amélioration clinique (15 et 6 rats dans le groupe 2 et 1 respectivement). Pour les 14 rats du groupe témoin, aucun n'a présenté un progrès des signes de

nécroses à la douzième semaine comme le montre le tableau II.

Entre la 12^{ème} et la 16^{ème} semaine

Au cours de la seizième semaine de traitement au tériparatide à 10 µg, 12 rats avec un stade 2 et 3 d'ONM ont présenté une amélioration clinique de la maladie vers le stade II et I. Dans le groupe témoin, 3 rats soit 21,4 % ont montré une progression du stade 3 vers le stade 2 et 11 rats soit 78,6 % ont montré un état stationnaire. (Voir tableau III)

Effets de l'administration de tériparatide à 10 et 20 µg sur la densité minérale osseuse volumétrique corticale des mâchoires des rats exposés à l'alendronate

Après huit semaines de traitement au tériparatide en sous cutanée, la figure 6 montre que les deux régimes avaient des DMOv corticales plus élevés de 1,7 à 1,8 fois par rapport au groupe témoin.

Le test de Friedman a montré une différence significative entre les deux régimes de traitement au tériparatide concernant les DMOv corticales.

Les images suivantes correspondent à des reconstructions obtenues au Dentascan. Elles présentent des valeurs élevées concernant du degré de minéralisation pour l'os corticale à la seizième semaine expérimentale des groupes de rats traités au tériparatide 10 µg et 20 µg comparativement aux tars témoins.

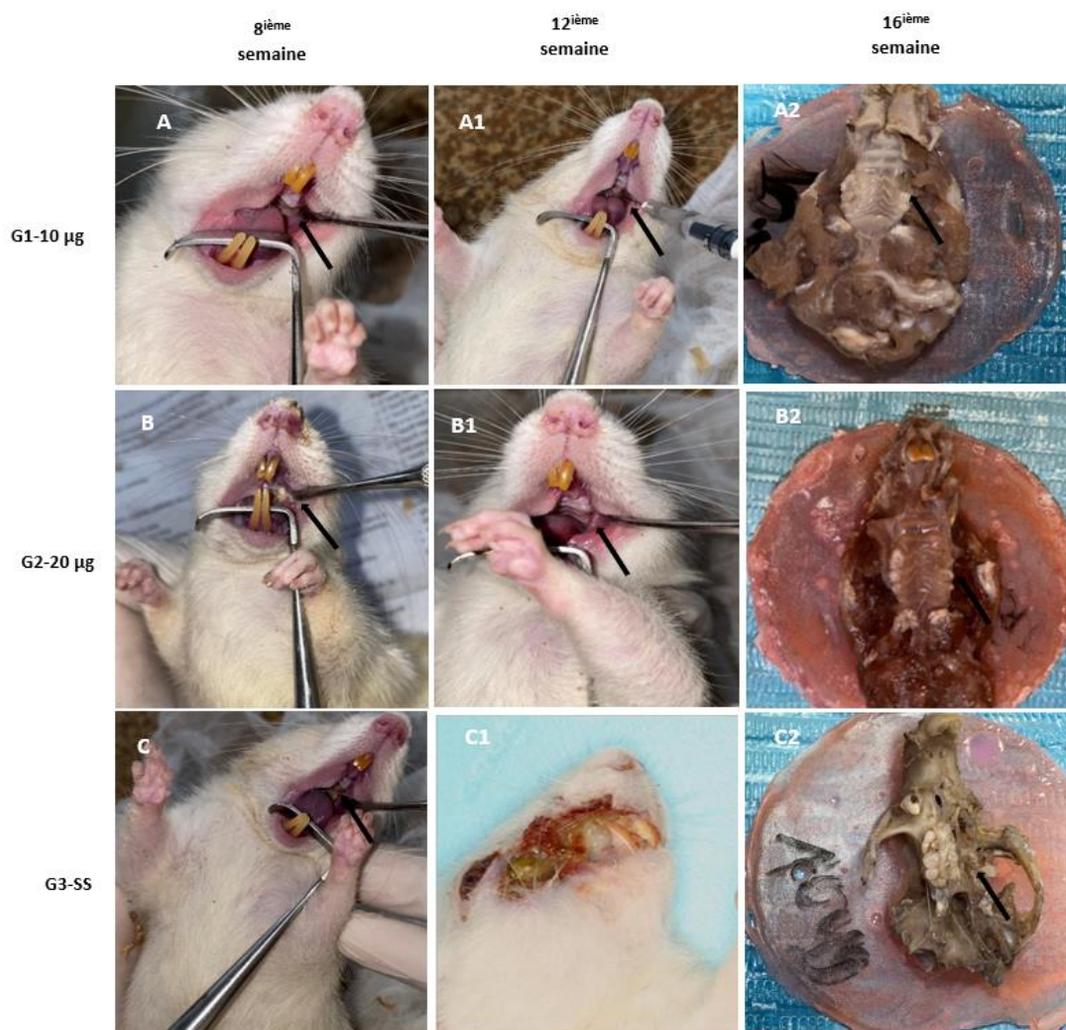


Figure 5 : Photographies représentatives de l'évolution clinique des lésions ostéonécrotiques après traitement au téraparatide dans les groupes tests en comparaison au groupe contrôle

A, B, C : vue endobuccale des lésions ostéonécrotiques de stade 2 après huit semaines d'exposition à l'alendronate dans les groupes d'étude. A1 : muqueuse palatine décollée, exposant une alvéole nécrosée laissant suinter du pus à la 12^{ème} semaine dans le groupe traité à la téraparatide à 10µg. B1 : vue endobuccale de la muqueuse palatine décollée sans signe de nécrose osseuse apparente dans la zone post-extractionnelle de la première molaire gauche. (12^{ème} semaine dans le groupe traité à la téraparatide à 20µg). C1 : vue exobuccale montrant une nécrose osseuse du maxillaire et de la mandibule s'étendant vers les lèvres et la région infrorbitaire dans le groupe témoin. (12^{ème} semaine). A2, B2 : vue macroscopique de mâchoires fixées dans la résine polyacrylique présentant des muqueuses exposées, dépourvues de nécrose et une muqueuse cicatrisée au site post-extractionnelle de la première molaire gauche respectivement dans le G1 et le G2. (16^{ème} semaine). C2 : nécrose, perte de substance importante au maxillaire chez les rats du groupe témoin (vue macroscopique à la 16^{ème} semaine). SG1-1 : rats appartenant au sous-groupe/ avulsion dentaire à la mandibule ; SG1-2 : rats appartenant au sous-groupe/ avulsion dentaire au maxillaire ; SG1-3 : rats appartenant au sous-groupe/ exempt d'avulsion dentaire mais chirurgie au fémur

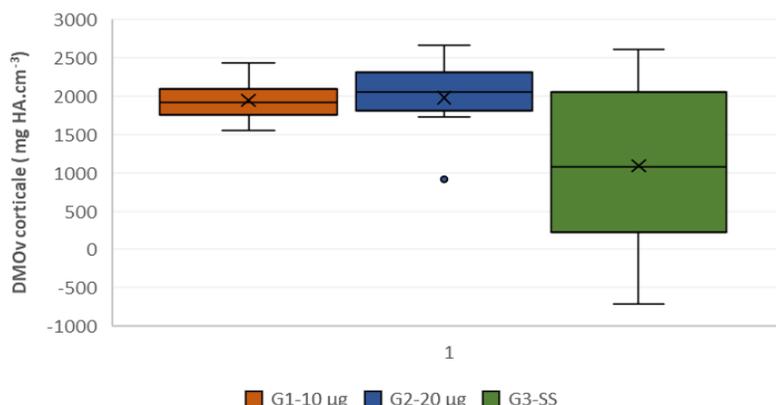


Figure 6 : Boxplot des valeurs observées des DMOVs entre les groupes rats de l'étude. Les DMOVs étaient plus hautes chez les rats traités à 10 et 20 µg comparées au témoin

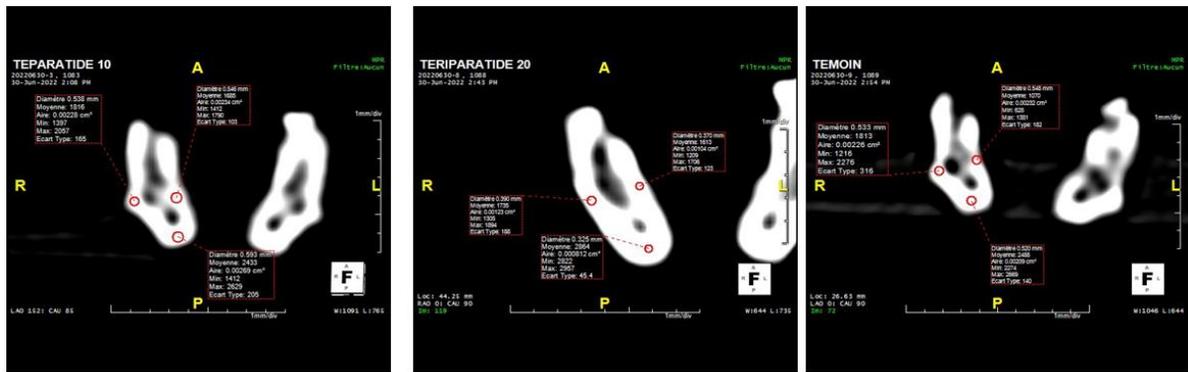


Figure 7 : Tomodensitométrie représentative en coupe coronale des DMOVs corticales de l'alvéole d'extraction de la première molaire chez les rats wistar traités au téraparatide 10 µg et 20 µg en comparaison au témoin après exposition à l'alendronate pendant 8 semaines

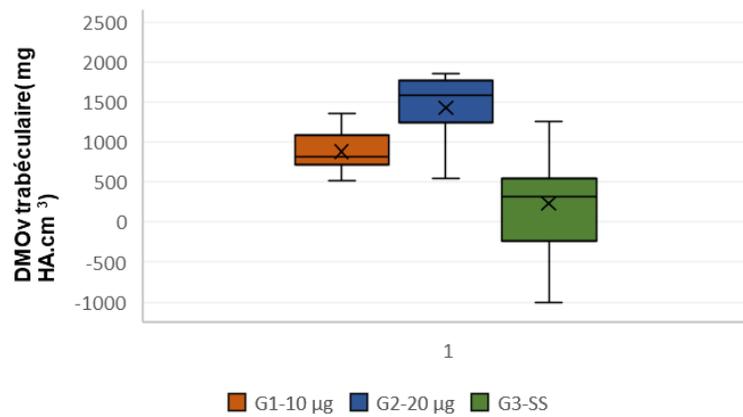


Figure 8 : Répartition des DMOVs entre les groupes de rats traités par le téraparatide en comparaison au groupe témoin

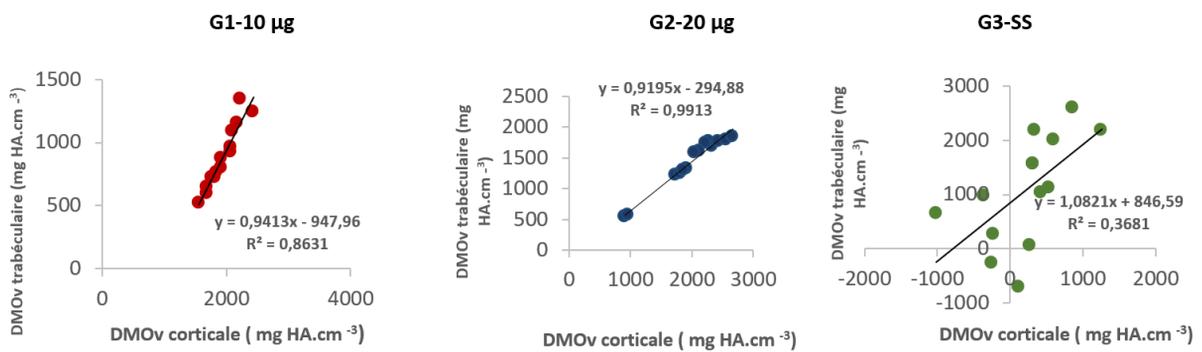


Figure 9 : Corrélations observées entre la DMOv corticale et trabéculaire après 8 semaines de traitement au téraparatide

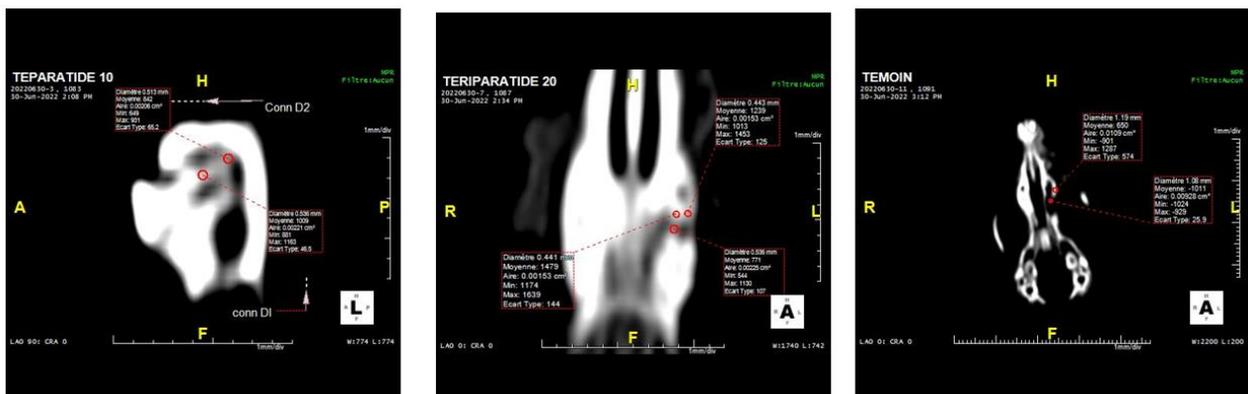


Figure 10 : Tomodensitométrie en coupes sagittales obliques et axiale des DMOVs trabéculaires des alvéoles post-extractionnelles de la première molaire mandibulaire dans le groupe 1 et les premières molaires maxillaires dans les groupes 1 et 2

Effets de l'administration de téraparatide à 10 et 20 µg sur la densité minérale osseuse trabéculaire volumétrique des mâchoires des rats exposés à l'alendronate

Les valeurs moyennes des densités minérales osseuses trabéculaires étaient plus élevées dans les groupes de rats traités au téraparatide à 20 µg et 10 µg ($1495 \pm 474,4$ mg HA/cm³ ; $881 \pm 240,8$ mg HA/cm³) respectivement que dans le groupe témoin ($228,64 \pm 561,01$ mg HA /cm³). (Voir figure 8)

Le test de Friedman a montré que les 3 groupes examinés différaient significativement ($p=0,012$). L'analyse post hoc de Tukey a montré que les densités des G1 et G2 différaient significativement ($p < 0,01$)

La figure 9 montre qu'à l'échelle texturale, le DMOv trabéculaire était corrélée de manière positive et significative ($p < 0,0001$) avec la microdureté osseuse dans l'os cortical dans les groupes d'étude. Ces corrélations sont hautement significatives mais présentent des dispersions importantes dans le groupe témoin.

La figure suivante présente des valeurs élevées de DMOVs trabéculaires dans les régions d'intérêts des groupes de rats traités par une injection quotidienne de téraparatide à 10 µg et 20 µg. Pourtant, dans le groupe témoin les DMOVs se rapprochent des valeurs négatives proche des zones de déminéralisation osseuse.

DISCUSSION

La nécrose osseuse préexistante associée à l'extraction et à l'alendronate chez le rat est inversée par l'administration intermittente de téraparatide.

Dans la première phase de cette étude, l'administration de l'alendronate et l'extraction dentaire ont été réalisées pour induire une ONM chez les rats. La dose d'alendronate utilisée (0,1 mg/kg 01 fois/semaine correspondait à près de la moitié de la dose clinique (soit 40 mg/mois) utilisée chez les patients ostéoporotiques [10].

Dans la deuxième phase de l'étude, nous avons étudié les effets des différentes doses et durées de traitement au téraparatide sur les lésions ostéonécrotiques de stade 2 et 3 induite par l'alendronate chez le rat. Au préalable, nous avons considéré que les doses de 10 et 20 µg/kg de téraparatide deux fois par semaine étaient, moyennes et élevées sur la base de la dose recommandée chez l'homme (Forsteo (PTH 1-34) et approuvée par la FDA est de 20 µg/jour) et de l'administration de PTH 1-34 chez le rat (5 µg/kg de PTH 1-34 chez les rats entraînent une augmentation de trois fois la dose de Forsteo)[11]. Nous avons donc constaté qu'à ces doses, l'effet était dose-dépendante car, nous avons obtenu un taux de réussite total de 40 et 100 % pour les animaux traités à 10µg et 20 µg de téraparatide à la 12ième semaine.

Dans une étude réalisée par Dayisoylu et al., 30 µg/kg/jour de téraparatide et le même volume de solution saline pendant 8 semaines ont été administrés à des rats recevant un traitement au zolédronate et une extraction dentaire [12]. Il a été constaté que 22 % des rats traités par téraparatide et 66 % des rats traités par solution saline ont développé une ONM, ce qui est en accord avec les résultats de notre étude. Cependant, il faut souligner que dans notre étude les doses de téraparatide étaient largement inférieures, soit une

différence de 80µg par semaine. Ce qui laisse penser que l'administration intermittente à faible dose de téraparatide obéit aux processus de stimulation naturelle de la parathormone[13]. En effet, il a été démontré que la perfusion continue de fortes doses de PTH a des effets cataboliques, alors que son administration intermittente à faible dose est anabolique pour formation osseuse [14,15]. Jusqu'à présent, le ou les mécanismes cellulaires responsables de l'anabolisme de la PTH dans l'os périoste sont restés inconnus. Néanmoins, plusieurs sources de données indiquent que les actions anabolisantes de cette hormone impliquent des effets directs sur la lignée des ostéoblastes et des effets indirects via la régulation de certains facteurs de croissance sélectionnés, qui sont liés au squelette (par exemple, l'IGF-I) et des antagonistes des facteurs de croissance tels que la sclérostine [16].

Le téraparatide améliore la densité minérale osseuse volumétrique des rats présentant une ONM de stade 2 et 3 induite par l'alendronate

Dans cette étude, les analyses par tomодensitométrie ont montré des valeurs supérieures pour le DMOv corticales et trabéculaires dans les groupes de rats traités aux deux régimes intermittents de téraparatide par rapport au groupe témoin. En outre, on observait également une différence importante entre les groupes de rats traités aux doses intermittentes de 20 µg et 10 µg de $33 \pm 270,5$ mgHA.cm⁻³ et $614 \pm 188,48$ mgHA.cm⁻³ dans le compartiment corticale et trabéculaire respectivement (p_1 et $p_2=$). Cela montre qu'au-delà des corrélations positives entre les deux paramètres, ces derniers mesurent des entités osseuses différentes et que la DMOv corticale peut s'avérer un paramètre utile pour l'évaluation des effets du traitement au téraparatide en plus de la DMOv trabéculaire. L'ampleur des changements observés de la DMOv trabéculaire chez les rats traités au téraparatide concorde avec d'autres études.

Dans une étude menée par Ersan et al. (2013), 30 µg/kg/jour de téraparatide et le même volume de solution physiologique ont été administrés pendant 8 semaines à des rats recevant un traitement au zolédronate et une extraction dentaire [17]. D'après l'analyse microscannographique, la densité minérale osseuse dans l'alvéole d'extraction était plus faible dans le groupe exposé au zolédronate que dans le groupe exposé à la fois au zolédronate et au téraparatide soit $791,38 \pm 22,79$ mgHA.cm⁻³ et $835,53 \pm 35,33$ mgHA.cm⁻³ respectivement. Par contre, malgré l'administration de téraparatide à 20 µg/kg/2 fois/semaine, nos valeurs étaient de loin supérieures à celles de la présente étude.

CONCLUSION

Cliniquement, nos résultats donnent à penser qu'à une dose de 20 µg/kg 2 fois/semaine, le téraparatide a des effets bénéfiques sur la résolution des lésions ostéonécrotiques de stade 2 et 3 induites par l'alendronate chez le rat wistar. En outre, la dose de 10 µg/kg 2 fois/semaine de téraparatide, il faut une durée de 8 semaines pour avoir des résultats comparables.

Sur le plan tomодensitométrique, les DMOv corticales et trabéculaires dans les groupes de rats traités aux deux régimes intermittents de téraparatide étaient

significativement supérieures aux rats témoins. De plus, on a observé une différence considérable entre les groupes de rats traités aux doses intermittentes de 20 µg et 10 µg de 33 ± 270,5 mgHA.cm

Contribution des auteurs

Le Dr Ntep Ntep David Bienvenue a contribué à la conception du protocole, à la réalisation des expériences sur les rats, à l'analyse des résultats et à la rédaction de l'article. Dr Mballa Amougou Jean Claude et Professeur Nko'o Amvene Samuel ont permis l'analyse scanographique des échantillons de mâchoires.

Les Professeurs Bengondo Messanga Charles, Nnanga Nga Emmanuel et Dr Bola Siafa Antoine ont collaboré à la conception du protocole et à la finition de la rédaction de l'article.

Conflits d'intérêts

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêts.

RÉFÉRENCES

- Kim SS, Jeong SP, Park BS, Kim IR. Melatonin Attenuates RANKL-Induced Osteoclastogenesis via Inhibition of Atp6v0d2 and DC-STAMP through MAPK and NFATc1 Signaling Pathways. *Molecules*. MDPI; 2022;27.
- Kim J-Y, Song HC, Jee H-G. Refractory healing after surgical therapy of osteonecrosis of the jaw: associated risk factors in aged patients. *Clin Interv Aging*. 2019;14:797–804.
- Rubin MR, Bilezikian JP. The anabolic effects of parathyroid hormone therapy. *Clinics in Geriatric Medicine*. 2003;19:415–32.
- Peichl P, Holzer LA, Maier R, Holzer G. Parathyroid hormone 1-84 accelerates fracture-healing in pubic bones of elderly osteoporotic women. *J Bone Joint Surg Am*. 2011;93:1583–7.
- Ejersted C, Andreassen TT, Oxlund H, Jørgensen PH, Bak B, Häggblad J, et al. Human parathyroid hormone (1-34) and (1-84) increase the mechanical strength and thickness of cortical bone in rats. *J Bone Miner Res*. 1993;8:1097–101.
- Lawrence JP, Ennis F, White AP, Magit D, Polzhofer G, Drespe I, et al. Effect of daily parathyroid hormone (1–34) on lumbar fusion in a rat model. *The Spine Journal*. Elsevier; 2006;6:385–90.
- Bazin J-E, Constantin J-M, Gindre G. Article spécial Laboratory animal anaesthesia: influence of anaesthetic protocols on experimental models. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*. 2004;23:811–8.
- Barba-Recreo P, Burgueño M, Del Castillo Pardo de Vera JL, García-Arranz M, Yébenes L. Zoledronic acid – Related osteonecrosis of the jaws. Experimental model with dental extractions in rats. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. Elsevier Ltd; 2013;42:744–50.
- Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, et al. American association of oral and maxillofacial surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw - 2014 update. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons; 2014;72:1938–56.
- Bagger LW, Hansen PKD, Schwarz P, Nielsen BR. Republished: Severe hypophosphataemia following oral bisphosphonate treatment in a patient with osteoporosis. *Drug and Therapeutics Bulletin*. 2021;59.
- Çamili Y, Malkoç S, Taşlıdere A, İleri Z, Guler OC. Effects of teriparatide on bone formation in rats with experimentally induced premaxillary expansion. *Dental Press Journal of Orthodontics*. SciELO Brasil; 2022;27.
- Dayisoğlu EH, Şenel FÇ, Üngör C, Tosun E, Çankaya M, Ersöz S, et al. The effects of adjunctive parathyroid hormone injection on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: an animal study. *International journal of oral and maxillofacial surgery*. *Int J Oral Maxillofac Surg*; 2013;42:1475–80.
- Goltzman D. Physiology of Parathyroid Hormone. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2018;47:743–58.
- Hock JM, Gera I. Effects of continuous and intermittent administration and inhibition of resorption on the anabolic response of bone to parathyroid hormone. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. *J Bone Miner Res*; 1992;7:65–72.
- Deal C. The use of intermittent human parathyroid hormone as a treatment for osteoporosis. *Curr Rheumatol Rep*. 2004;6:49–58.
- Dempster D, Compston J, Drezner M, Glorieux F, Kanis J, Malluche H. Standardized nomenclature, symbols, and units for bone histomorphometry: a 2012 update of the report of the ASBMR Histomorphometry Nomenclature Committee. *J Bone Miner Res*. 2013;28.
- Dayisoğlu EH, Şenel FÇ, Üngör C, Tosun E, Çankaya M, Ersöz S, et al. The effects of adjunctive parathyroid hormone injection on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: an animal study. *International journal of oral and maxillofacial surgery*. *Int J Oral Maxillofac Surg*; 2013; 42:1475–80.