HAL
open science

Intérêt de la scintigraphie osseuse dans la prise en charge des ostéonécroses des maxillaires liées aux bisphosphonates

Kevimy Agossa

To cite this version:

Kevimy Agossa. Intérêt de la scintigraphie osseuse dans la prise en charge des ostéonécroses des maxillaires liées aux bisphosphonates. Autre [q-bio.OT]. 2012. dumas-00712469

HAL Id: dumas-00712469

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00712469v1

Submitted on 27 Jun 2012

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

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

université de bretagne occidentale

THÈSE POUR L'OBTENTION DU DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Année : 2012

Thèse N° : 29008

présentée par

Kevimy AGOSSA

Né le 16/12/1987 à Cotonou (BENIN)

Préparée à l'UFR d'odontologie de BREST

Intérêt de la scintigraphie osseuse dans la prise en charge des ostéonécroses des maxillaires liées aux bisphosphonates

Thèse soutenue le 27 Avril 2012
devant le jury composé de :

Jacques-Olivier PERS
PU-PH, Odontologie *(Président)*

Reza ARBAB-CHIRANI
MCU-PH, Odontologie (Assesseur)

Sylvie BOISRAME-GASTRIN
MCU-PH, Odontologie *(Directeur)*

Solene QUERELLOU
MCU-PH, Médecine Nucléaire *(Invité)*

Jérémy SANTUCCI
AHU-PH, Odontologie *(Directeur)*

UNIVERSITÉ DE BRETAGNE OCCIDENTALE

-=-=-=-=-=-=-=-=-

PRESIDENT	**Monsieur Pascal OLIVARD**
DIRECTEUR GENERAL DES SERVICES	**Monsieur Stéphane CHARPENTIER**

CORPS PROFESSORAL DE L'U.F.R. D'ODONTOLOGIE DE BREST

Année Universitaire 2011-2012

-=-=-=-=-=-=-=-=-=-

DOYEN

Monsieur Alain ZERILLI

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

57-02 Chirurgie Buccale et Pathologique	Monsieur François PREDINE-HUG
57-03 Sciences Biologiques	Monsieur Jacques-Olivier PERS
58-02 Prothèse	Monsieur Gérard DERRIEN

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS

56-01 Pédodontie	Monsieur Hervé FORAY
56-01 Pédodontie	Madame Frédérique d'ARBONNEAU
56-03 Prévention Epidémiologie	Monsieur Alain ZERILLI
56-03 Prévention Epidémiologie	Monsieur Bertrand PIVER
57-01 Parodontologie	Monsieur Guy LE TOUX
57-02 Chirurgie Buccale et Pathologique	Madame Sylvie BOISRAME-GASTRIN
57-02 Chirurgie buccale et Pathologique	Monsieur Michel LEGENS
57-03 Sciences Biologiques	Mademoiselle Laëtitia LE POTTIER
58-01 Odontologie Conservatrice	Monsieur Reza ARBAB CHIRANI
58-01 Odontologie Conservatrice	Madame Valérie CHEVALIER-HERISSET
58-02 Prothèse	Monsieur Vincent JARDEL
58-02 Prothèse	Madame Elisabeth LEIZE-ZAL
58-03 Sciences anatomiques et physiologiques, occlusodontiques, biomatériaux, biophysique et radiologie	Madame Céline BODERE
58-03 Sciences anatomiques et physiologiques, occlusodontiques, biomatériaux, biophysique et radiologie	Monsieur Brice CHAUVEL

ASSISTANTS

57-01 Parodontologie	Mademoiselle Valérie NAGOT
57-01 Parodontologie	Monsieur Jérémy SANTUCCI
57-02 Chirurgie Buccale et Pathologique	Mademoiselle Julie LELIEVRE
58-01 Odontologie Conservatrice	Mademoiselle Emilie THIEBAUT
58-01 Odontologie Conservatrice	Monsieur Mathieu ARMBRUSTER
58-02 Prothèse	Monsieur Bassem HIJAZI
58-02 Prothèse	Monsieur Gabriel SCOLAN

ASSISTANTS ASSOCIES

56-02 Orthopédie Dento Faciale	Monsieur Yann CHOQUIN
57-03 Sciences Biologiques	Monsieur Pierre POCHARD

Je certifie sur l'honneur ne pas avoir repris pour mon propre compte des propos, des citations, des illustrations déjà publiées.

BREST, le 27 Avril 2012.

Kevimy AGOSSA

A notre Président du Jury,

Monsieur le professeur Jacques-Olivier PERS

Professeur des Universités, U.F.R. d'Odontologie, Brest
Praticien Hospitalier

Vous nous avez fait le grand honneur d'accepter la Présidence de notre Jury.
Soyez assuré de tout notre respect et de notre gratitude pour l'enseignement que vous nous avez accordé.
Que ce travail en soit le témoignage.

A notre Jury,

Madame le Docteur Sylvie BOISRAME-GASTRIN

Maître de Conférences des Universités, U.F.R. d'Odontologie, Brest
Praticien Hospitalier

Nous vous remercions d'avoir fort aimablement accepté de diriger ce travail.
Nous rendons hommage à votre énergie à votre disponibilité et à votre grande implication dans la formation des étudiants et des internes.
Que ce travail soit le témoignage de notre gratitude.

A notre Jury,

Monsieur le Docteur Jérémy SANTUCCI

Assistant des Universités, U.F.R. d'Odontologie, Brest
Praticien Hospitalier

C'est un honneur que d'avoir collaboré avec vous à l'élaboration de ce travail.
Nous rendons hommage à vos grandes qualités humaines, d'enseignement et à votre implication exceptionnelle dans la vie hospitalo-universitaire.
Nous vous devons une très large part de notre formation clinique d'interne et garderons précieusement en mémoire vos conseils.
Veuillez trouver ici l'expression de notre grande admiration, de notre profond respect et de notre amitié.

A notre Jury,

Madame le Docteur Solene QUERELLOU

Maître de Conférences des Universités, U.F.R. Médecine, Brest
Praticien Hospitalier du service de Médecine Nucléaire

Nous vous remercions d'avoir bien voulu siéger dans notre jury.
Nous avons pu maintes fois apprécier vos qualités didactiques et la pertinence de vos avis dans un domaine qui ne nous était pas familier.
Nous vous sommes reconnaissants de vos nombreux apports qui ont grandement contribué à enrichir ce travail.
Veuillez trouver ici l'expression de notre gratitude.

A notre Jury,

Monsieur le Docteur Reza ARBAB-CHIRANI

Maître de Conférences des Universités, U.F.R. d'Odontologie, Brest
Praticien Hospitalier
Chef du service d'Odontologie

Nous vous remercions d'avoir accepté de juger ce travail.
Nous rendons hommage à votre implication remarquable à la tête du service d'Odontologie.
Nous avons su apprécier votre disponibilité et vos qualités d'écoute tout particulièrement pour les internes.
Que ce travail soit le témoignage de notre profond respect.

A.M.D.G

A ma Famille…*Nec pluribus impar*

A mon père, *Bonaventure*, mon premier modèle
A ma mère, *Pulchérie*, mon premier amour
A mes frères, *Wilgis* et *Gilcar* mes deux repères et à leurs familles
A ma filleule, *Eva*

A mes Maîtres…*Labor omnia vincit*

Les enseignants de la Faculté de Médecine Henri Warembourg de Lille et de la Faculté de Chirurgie Dentaire de Lille
Mme Josiane D. veuillez trouver ici l'expression de ma gratitude pour votre enseignement, de mon admiration et de mon profond respect

Aux Amis, aux camarades et aux belles rencontres
de Annecy, Lille, Brest et d'ailleurs...*Vae soli*
« *Malheur à l'Homme seul ; s'il tombe, il n'a pas de second pour le relever…»*
Pour toutes les fois où grâce à vous je n'ai pas été seul…

Claude Pascale et Julie Q.

Geneviève L.; Estelle F.; Cecilia O.; Sonia W.; Yvette et Michel D.; Aurélie C.; Aïfale B.; Audrey T.; Rita-ly B.; Carole D.; Christian et Estelle A.; Kevin et Marie Laure T.; Alain T.; Cédric N.; Albert N.; Aurélien N. et tous les autres…

Christelle G. et sa famille; Patricia K.; Aurélie H.; Gloria D. et Lucie B.; Francis G. Harold L. Morgane L. José A. et Justin A.; NDDP; Sébastien B.; et tous les autres…

A mes collègues de travail

PLAN

INTRODUCTION

CHAPITRE 1. BASES PHYSIQUES DE L'IMAGERIE FONCTIONNELLE

1.1. Radioactivité

1.1.1. Principe

1.1.2. Principaux rayonnements et caractéristiques

1.1.2.1. Emission Alpha

1.1.2.2. Emission Bêta

1.1.2.3. Emission Gamma

1.2. Interactions des photons avec la matière

1.2.1. Effet photoélectrique

1.2.2. Diffusion cohérente (Rayleigh)

1.2.3. Diffusion incohérente (Compton)

1.2.4. Formation de paires

1.3. Radiopharmaceutiques

1.3.1. Radionucléides

1.3.2. Vecteurs

1.3.3. Traceurs osseux

1.3.3.1. Critères de choix

1.3.3.2. Différents types de traceurs

1.3.3.2.1. Cations

1.3.3.2.2. Anions

1.3.3.2.3. Dérivés technétiés

1.4. Capteurs ou systèmes de détection

1.4.1. Principe de détection

1.4.2. Différents systèmes de détection

1.4.3. Détecteur à scintillation

1.4.3.1. Principe
1.4.3.2. Gamma caméra

1.5. Techniques d'imagerie fonctionnelle
1.5.1. Principe de la médecine nucléaire
1.5.2. Principe de la tomographie par émission de positons

CHAPITRE 2. OSTEONECROSE LIEE AUX BISPHOSPHONATES

2.1. Généralités
2.1.1. Bisphosphonates
2.1.1.1. Molécules actuelles : Structure chimique et notion de puissance
2.1.1.2. Pharmacologie
2.1.1.3. Pharmacocinétique
2.1.1.4. Principales indications
2.1.2. Ostéonécrose liée aux bisphosphonates
2.1.2.1. Définitions
2.1.2.2. Epidémiologie
2.1.2.3. Approches étiopathogéniques
2.1.2.4. Approches thérapeutiques

2.2. Problématique de la prise en charge de l'ostéonécrose liée aux bisphosphonates
2.2.1. Echec des marqueurs biochimiques
2.2.1.1. Principe
2.2.1.2. Technique de mesure
2.2.1.3. Variabilité et fiabilité
2.2.2. Insuffisances des techniques de radiologie
2.2.2.1. Orthopantomographie et radiographie rétro alvéolaire
2.2.2.2. Imagerie sectionnelle

CHAPITRE 3. INTERET DE LA SCINTIGRAPHIE OSSEUSE DANS LA PRISE EN CHARGE DES OSTEONECROSES DES MAXILLAIRES

3.1. Introduction : Imagerie fonctionnelle : de multiples applications

3.2. Scintigraphie osseuse

3.2.1. Déroulement de l'examen et acquisitions

3.2.2. Description des clichés

3.2.2.1. Image normale

3.2.2.2. Image anormale

3.2.2.3. Difficultés et pièges d'interprétation

3.2.3. Avantages et inconvénients de la technique

3.2.3.1. Sensibilité

3.2.3.2. Spécificité

3.2.3.3. Fiabilité

3.2.3.4. Coût

3.2.3.5. Dosimétrie

3.3. Applications

3.3.1. Dépistage précoce et évaluation du risque

3.3.2. Diagnostique différentiel

3.3.3. Planification chirurgicale : Intérêt du couplage

3.3.4. Suivi lésionnel et évaluation de traitement

3.4. Tomographie à émission de positons : de bonnes perspectives

3.4.1. Traceurs : le FNa et les autres

CONCLUSION

ANNEXES

INTRODUCTION

Bene diagnoscitur bene curatur. Nul ne saurait contester l'évidence et le bon sens de cet adage célèbre qui mériterait sans aucun doute sa place au fronton de nos écoles de Médecine. Tout au plus, les plus érudits d'entre nous pourraient ils regretter la simplicité, si ce n'est la banalité du propos, familiers que nous sommes des tournures savantes, sibyllines voire alambiquées des locutions latines. Pourtant, en ces quelques mots c'est la base même du raisonnement médical que l'on traduit. En effet, le diagnostic - du grec διάγνωση : *à travers la connaissance des signes* - est le point de départ de la décision et du geste thérapeutiques dont une large part de la réussite lui est due. Aujourd'hui avec l'évolution des technologies au service de la séméiologie, le clinicien peut, dépassant les signes accessibles à son examen direct, rechercher les arguments du diagnostic dans les manifestations les plus discrètes de la maladie. Mieux, il est capable dans certaines situations d'estimer le risque de survenue d'une pathologie chez un individu non encore malade. Cette course à la précocité se justifie notamment pour des affections graves, invalidantes, mal connues ou mal traitées c'est-à-dire lorsque la prévention est essentielle.

C'est à l'une de ces affections que se consacre ce travail. Décrite il y a moins d'une décennie pour la première fois, l'Ostéonécrose des Maxillaires liée aux Bisphosphonates - ONMBP ou BRONJ- suscite à ce jour un intérêt qui ne s'est jamais démenti. Ces dernières années, les publications d'épidémiologistes, de cliniciens et de chercheurs se sont accumulées dans la littérature. Tous ont cherché à jeter un éclairage nouveau sur cette énigme physiopathologique et nosographique qu'est l'ONMBP. La plupart des parutions concernent des ostéonécroses maxillaires associées à l'administration intraveineuse de bisphosphonates lors d'ostéolyses d'origine tumorale. Le facteur le plus couramment incriminé est la chirurgie buccale intempestive chez ces patients. Plus récemment, des cas d'ostéonécroses en relation avec des bisphosphonates *per os* pour le traitement ou la prévention de fractures osseuses lors d'ostéoporose manifeste ont également été rapportés. Sur le plan thérapeutique, la prise en charge de ces ostéonécroses maxillaires se révèle difficile. Les récidives sont fréquentes et la maladie peut même progresser. Face à ce bilan mitigé, seules les mesures de prévention aujourd'hui largement diffusées, semblent à même de faire reculer l'incidence de la maladie. Toutefois la question de l'ostéonécrose avérée subsiste.

Récemment, l'idée a germé que l'ostéonécrose « clinique » serait le résultat final de mécanismes précoces « infra cliniques » plus que le fait d'une iatrogénicité chirurgicale. Loin d'être un pis-aller, cette hypothèse laisse entrevoir qu'une meilleure compréhension du

fonctionnement du métabolisme osseux du patient sous bisphosphonates pourrait être la clef du problème. Elle permettrait une meilleure définition du niveau de risque et, *in fine* une amélioration de la prise en charge. Dans cette perspective, quelques travaux évoquent l'intérêt des techniques - justement nommées - d'imagerie *fonctionnelle*. En effet, ce mode d'exploration physiopathologique *in vivo* s'est imposé depuis quelques décennies dans de nombreux domaines de la médecine, installant la médecine nucléaire au carrefour du diagnostic de diverses pathologies. La scintigraphie osseuse, un des premiers examens développés en imagerie nucléaire a prouvé sa capacité à dépister précocement les anomalies morphologiques et métaboliques du squelette.

Dans ce travail, il s'agit outre les rappels fondamentaux jugés nécessaires à la compréhension de l'ensemble, de formuler les questions actuelles que se pose le praticien face à une ONMBP supposée, avérée, ou un patient sous bisphosphonates. Ensuite nous essaierons d'apporter sinon une réponse irréfutable du moins des éléments de réponse à la question suivante : *Comment l'imagerie fonctionnelle en général et la scintigraphie osseuse en particulier peuvent elles améliorer la prise en charge de nos patients sous bisphosphonates ?*

Ce faisant, peut être aurons nous paraphrasé le vieil adage en osant penser :

Melioratum diagnoscitur, Optimum curatur est.

CHAPITRE 1. BASES PHYSIQUES DE L'IMAGERIE FONCTIONNELLE

1.1. Radioactivité

1.1.1 Principe

La radioactivité est un phénomène physique naturel dont la découverte remonte à 1896. Ce sont les travaux de Henri Becquerel confirmés par ceux de Marie Curie respectivement sur l'uranium et le radium qui ont mis en évidence cette propriété. La radioactivité est la capacité qu'ont certains éléments naturels (dits éléments pères) de se transformer spontanément en émettant un rayonnement complexe qui peut être électromagnétique ou corpusculaire. On parle de désintégration radioactive. Cette réaction aboutit à la formation d'un élément (dit élément fils) pouvant être lui même radioactif (BRICARD et BENOIT, 1975).

L'origine de ce phénomène se trouve dans la structure nucléaire de l'atome, élément constitutif de la matière. Le noyau d'un atome est constitué d'un nombre A de nucléons répartis en un nombre Z de protons (particules chargées positivement) égal au nombre d'électrons (particules de charge négative) et de A-Z neutrons. La cohésion du noyau est assurée par des forces intrinsèques non électriques qui s'exercent sur les nucléons (protons et neutrons). Ceci leur confère une certaine énergie de liaison W qu'il faudrait dépenser pour séparer complétement les nucléons. Les trois paramètres A, Z et W définissent un type de noyau et donc d'atome : on parle de nuclide (Fig. : 1.1.).

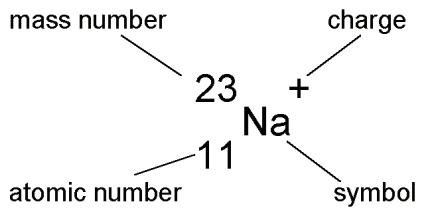


Fig. : 1.1. Nuclide du Sodium *(Internet)*

L'énergie de liaison par nucléon W/A n'est qu'une moyenne théorique. En réalité, l'énergie globale se répartit de façon inégale entre les nucléons et cette répartition évolue au cours du temps. Il y a autant de répartitions possibles de W que d'arrangements énergétiques au sein du noyau. Certains sont dits stables c'est à dire compatibles avec la cohésion du noyau

et d'autres instables et conduisant immédiatement à la désintégration du noyau. Lorsque tous les arrangements possibles du noyau sont stables, l'atome correspondant est stable et persiste. Dans le cas contraire il est voué à se désintégrer à un moment donné lorsque, au gré des réarrangements, il passe par une répartition instable : c'est l'origine de la radioactivité (DUTREIX et coll., 1972).

Le rayonnement radioactif diminue spontanément avec le temps : C'est la décroissance radioactive qui suit une loi exponentielle décroissante. On définit la période (T) ou demi-vie d'un élément radioactif comme étant le temps au bout duquel il a perdu la moitié de son activité (Fig. : 1.2.).

Fig. : 1.2. Décroissance d'un élément radioactif

Les isotopes radioactifs naturels datent de la formation de la terre. La plupart ont d'ailleurs disparu et il ne reste plus que ceux qui ont une décroissance particulièrement lente c'est-à-dire une période très longue de l'ordre du milliard d'années. Ils constituent les trois premiers termes des séries radioactives naturelles, soit $^{232}{}_{90}Th$ (Thorium ; période 13,9. 10^9 années), $^{238}{}_{92}U$ (Uranium 238 ; période 4,51.10^9 années), $^{235}{}_{92}U$ (Uranium 235 ; période 7,13.10^8années). Leur désintégration produit d'autres éléments radioactifs de période plus courte qui après des réactions successives aboutissent finalement à des isotopes stables du plomb. Le nombre des éléments naturels radioactifs identifiés à ce jour est de l'ordre de quarante, les plus actifs ont un numéro atomique supérieur à quatre vingt (BRICARD et BENOIT, 1975).

Selon les modifications subies par le noyau lors de sa désintégration, on distingue plusieurs types de radioactivités.

1.1.2. Principaux rayonnements et caractéristiques

On présente classiquement trois principaux types de rayonnements correspondant à l'émission de particules de natures différentes. Ce sont les rayonnements Alpha (α), Beta (β) et Gamma (γ).

1.1.2.1. Emission Alpha

La désintégration α concerne les noyaux lourds présentant un excès de protons (A>200). Elle correspond à l'émission d'un noyau d'hélium ($^{4}_{2}He$) ou particule alpha composée de deux protons et de deux neutrons. Le noyau fils possède un nombre de masse et de charge inférieurs à celui du noyau père de quatre et deux unités (Fig. : 1.3.). Les hélions sont des particules lourdes et fortement énergétiques. En traversant la matière elles interagissent principalement avec le cortège électronique des atomes du milieu traversé, entraînant une excitation ou une ionisation sur leur parcours. Leur pénétration est faible. Ils sont arrêtés par une feuille de papier ou quelques centimètres d'air (DUTREIX et coll., 1972 ; BRICARD et BENOIT, 1975 ; ABGRAL, 2011).

Fig. : 1.3. Emission Alpha (ABGRAL, 2011)

1.1.2.2. Emission Bêta

Les particules β sont des particules légères, chargées positivement ou négativement et fortement énergétiques émises à une vitesse voisine de celle de la lumière. La pénétration est plus importante que celle des particules α, le faisceau peut traverser plusieurs millimètres d'aluminium. L'interaction avec la matière produit une excitation, une ionisation ou une annihilation. On distingue les particules β^{+} et β^{-}.

Les particules β^{-} sont des électrons ($^{0}_{-1}e$ ou e^{-}). Le noyau fils a le même nombre de masse que le noyau père et un nombre de charge supérieur d'une unité. L'électron ne préexiste pas dans le noyau. Il provient de la transformation d'un neutron. (DUTREIX et coll., 1972 ; BRICARD et BENOIT, 1975 ; ABGRAL, 2011) (Fig. : 1.4.) :

Fig. : 1.4. Emission Bêta^{-} (ABGRAL, 2011)

Les particules β^{+} sont des positons ($^{0}_{+1}e$ ou e^{+}). Le noyau fils a le même nombre de

masse que le noyau père et un nombre de charge inférieur d'une unité. Le positon résulte de la transformation d'un proton (Fig. : 1.5.). Il interagit avec un électron de la matière lors d'une réaction dite d'annihilation aboutissant à la production de deux photons γ (DUTREIX et coll., 1972 ; BRICARD et BENOIT, 1975 ; ABGRAL, 2011).

Fig. : 1.4. Emission Bêta^{+} (ABGRAL, 2011)

1.1.2.3. Emission Gamma

Les rayons γ sont des ondes électromagnétiques comme la lumière visible ou les rayons X. D'ailleurs il n'y a guère de différence entre les rayons X et le rayonnement γ si ce n'est leur origine (les rayons γ sont issus du noyau et les rayons X du cortège électronique). Ils sont produits lors du passage du noyau d'un état excité et donc instable caractérisé par un surplus d'énergie à un état stable dit fondamental (Fig. : 1.6.). L'émission γ fait souvent suite à une désintégration α ou β. Le rayonnement γ est constitué de photons qui sont des particules sans aucune masse ni charge et fortement énergétiques. Le facteur de pénétration du photon est très élevé, il faut plusieurs centimètres de béton pour l'arrêter. Cette propriété permet son utilisation en imagerie. Il n'y a aucune modification du nombre de masse ni du nombre de charge suite à l'émission γ. (DUTREIX et coll., 1972 ; BRICARD et BENOIT, 1975 ; ABGRAL, 2011).

Fig. : 1.6. Emission Gamma (ABGRAL, 2011)

En traversant la matière, les photons provoquent différents types d'interactions.

1.2. Interactions des photons avec la matière

Lorsqu'un faisceau traverse un milieu matériel le nombre de photons récupérés à la sortie est inférieur à celui du rayonnement incident : c'est l'atténuation. Ce phénomène est dû à l'interaction d'un certain nombre de photons avec la matière principalement les électrons des atomes du milieu.

Lors d'une interaction entre un photon et un électron, l'énergie du photon est transmise (totalement ou partiellement) à l'électron qui est projeté avec une énergie cinétique qui s'épuisera progressivement au décours d'excitations et d'ionisations successives.

L'origine de l'interaction réside dans les forces qui s'exercent entre le champ électromagnétique associé au photon et le champ électrique de l'électron. L'image d'un choc entre corpuscules matériels permet la compréhension du phénomène. On distingue trois grands types d'interactions, l'effet photoélectrique, les diffusions et la formation de paires (DUTREIX et coll., 1972 ; BRICARD et BENOIT, 1975 ; NAJEAN, 1990 ; ABGRAL, 2011).

1.2.1. Effet photoélectrique

Il survient lorsque la totalité de l'énergie du photon est cédée à l'atome. Ce surplus d'énergie est transféré à un électron qui est expulsé du cortège électronique avec une énergie cinétique dont la valeur est la différence entre l'énergie du photon et l'énergie de liaison de l'électron. L'effet photoélectrique ne peut avoir lieu avec un électron d'une couche donnée que si l'énergie du photon est supérieure ou égale à l'énergie de liaison de cette dernière. En réalité, il se produit lorsque l'énergie de liaison est la plus proche de l'énergie du photon.

L'ionisation sur la couche à laquelle appartenait l'électron est suivie d'un réarrangement avec production de photons dits de fluorescence, ce qui permet le retour à l'état d'équilibre. On peut aussi observer suite à un effet photoélectrique interne, l'émission d'électrons secondaires ou électrons Auger (DUTREIX et coll., 1972 ; BRICARD et BENOIT, 1975 ; NAJEAN, 1990 ; ABGRAL, 2011) (Fig. : 1.7.).

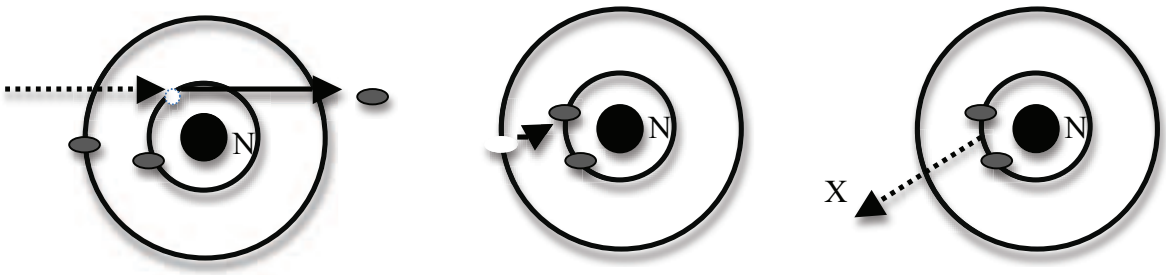


Fig. : 1.7. Effet photoélectrique, réarrangement électronique, émission d'un photon X ou d'un électron Auger (ABGRAL, 2011)

La probabilité de survenue de l'effet photoélectrique est maximale pour une énergie du photon incident égale à quelques kilos électronvolts (keV) (BRICARD et BENOIT, 1975)

(Fig. : 1.8.).

Fig. : 1.8. Probabilité de survenue des différents types d'interactions du photon en fonction de son énergie (ABGRAL, 2011)

L'effet photoélectrique est le type d'interaction que l'on cherche à privilégier en imagerie, la totalité de l'énergie du photon étant absorbée dans le milieu elle est facilement quantifiable.

1.2.2. Diffusions cohérente (Rayleigh)

Ce phénomène est relativement mineur. Le photon incident absorbé par l'atome est réémis avec la même énergie dans une direction quelconque. On assimile cette interaction à un simple changement de direction du photon incident. La quantité d'énergie transmise à l'atome ne permet ni excitation ni ionisation (BRICARD et BENOIT, 1975 ; ABGRAL, 2011) (Fig. : 1.9.).

Fig. : 1.9. Diffusion Rayleigh, déviation du photon sans excitation ni ionisation (ABGRAL, 2011)

1.2.3 Diffusion incohérente (Compton)

Elle est responsable du flou et d'imprécisions importantes en imagerie radiologique et isotopique. Le photon incident interagit avec un électron en lui cédant une partie variable de son énergie. Ce dernier est projeté en avant avec une énergie cinétique fournie par le photon et le reste de l'énergie est emportée par un autre photon diffusé selon la loi de conservation de l'énergie. L'interaction est également soumise à la loi de conservation de la quantité de mouvement ce qui implique une relation entre les différentes énergies de l'électron Compton, du photon diffusé et les angles auxquels ils sont émis selon la formule de Compton (DUTREIX et coll., 1972 ; BRICARD et BENOIT, 1975 ; ABGRAL, 2011)
(Fig. : 1.10. et 1.11.) :

$$E = \frac{E_0}{1 + \frac{E0}{m_e c^2}(1 - \cos\Theta)} \qquad \textit{pour } \Theta = 0° \; E_{max} = E0 \; ; \textit{pour } \Theta = 180° \quad E_{min} = \frac{E_0}{1 + \frac{2E_0}{m_e c^2}}$$

Fig. : 1.10. Formule de Compton (ABGRAL, 2011)

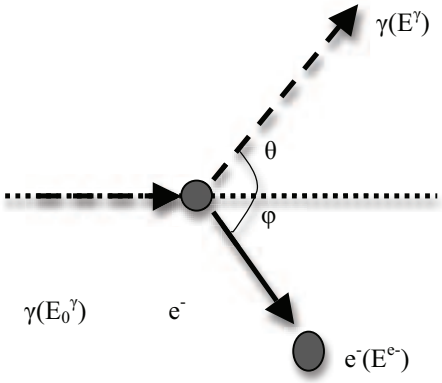


Fig. : 1.11. Effet Compton (ABGRAL, 2011) ; Fig. : 1.12. Probabilité de survenue des différents types d'interactions du photon en fonction de son énergie (ABGRAL, 2011)

L'effet Compton fait apparaître qu'un photon incident ne peut transférer toute son énergie à une particule isolée, il y a donc toujours un photon diffusé dont l'énergie est comprise entre celle du photon incident (diffusion cohérente) et une valeur minimale. Dans le dernier cas, le photon diffusé est renvoyé « vers l'arrière ».

L'énergie de l'électron Compton est comprise entre zéro (dans la configuration d'un choc dit tangentiel) et une valeur maximale (choc frontal).

L'effet Compton concerne les photons de quelques centaines de keV (Fig. : 1.12.). Il peut se produire sur toutes les couches électroniques mais l'énergie de liaison de l'électron est négligeable devant celle du photon incident sauf pour les électrons des couches internes d'atomes de numéro atomique élevé. Lorsque le photon est très énergétique, la quasi totalité de son énergie est transmise à l'électron sous forme d'énergie cinétique qui est finalement absorbée dans le milieu. Si le photon est faiblement énergétique on assiste à un phénomène

similaire à une diffusion Rayleigh. En effet la majeure partie de l'énergie est emportée par le photon diffusé, l'interaction est proche d'un simple changement de direction du photon incident (DUTREIX et coll., 1972 ; BRICARD et BENOIT, 1975).

L'effet Compton a une implication directe en radioprotection, il permet de comprendre qu'une irradiation est possible même en dehors d'un faisceau parallèle de photons du fait de la diffusion. Ceci justifie des précautions adaptées notamment pour le personnel soignant et les femmes enceintes (SERET, 2008).

1.2.4. Formation de paires

Il s'agit de deux phénomènes distincts et inter dépendants : la matérialisation et l'annihilation.

En effet, dans le champ électrique intense qui règne autour d'un noyau, le photon peut se transformer et produire deux électrons de charges opposées : c'est la matérialisation. Une énergie de deux fois 0,51 MeV correspondant à leur masse est nécessaire à la création des deux électrons. De ce fait, la formation de paire ne concerne que les photons de haute énergie (supérieure à 1,022 MeV). L'excédent est cédé sous forme d'énergie cinétique (BRICARD et BENOIT, 1975).

Le positon subit comme l'électron une perte d'énergie au cours de ses interactions successives avec le milieu. Lorsque son énergie cinétique devient quasi nulle, il s'associe avec un électron négatif du milieu, ce phénomène donne naissance à deux photons γ dotés d'une énergie de 0,511 MeV chacun et émis dans deux directions opposées : c'est l'annihilation (Fig. : 1.13.). La distance entre le lieu d'apparition du positon et celui de son annihilation varie selon les émetteurs de positons. C'est un des facteurs déterminants de la résolution de l'imagerie par Tomographie à Emission de Positon (de l'ordre de quelques millimètres).

La probabilité de survenue de la formation de paires suit une courbe croissante dont le seuil énergétique est de 1,022 MeV (BRICARD et BENOIT, 1975) (Fig. : 1.14.).

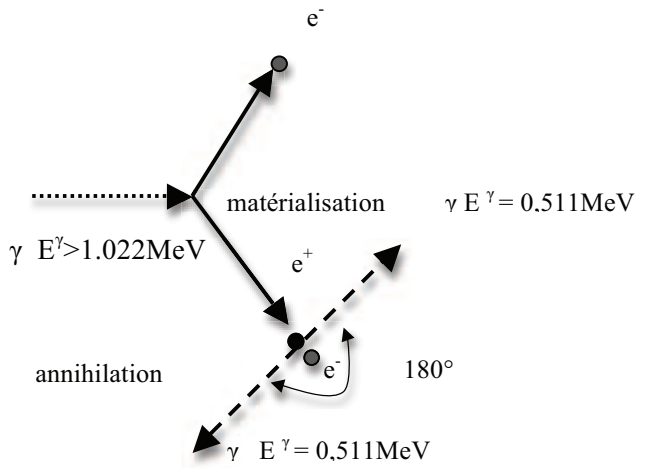


Fig. : 1.13. Formation de paires (ABGRAL, 2011) ; Fig. : 1.14. Probabilité de survenue des différents types d'interactions du photon en fonction de son énergie (ABGRAL, 2011)

Les différents types d'interactions entre les photons et la matière ont lieu en permanence lors du phénomène d'atténuation quel que soit le milieu atténuant (air, corps humain ou système de détection du rayonnement). Ils vont influer sur la qualité de l'image en imagerie conventionnelle ou nucléaire.

1.3 Radiopharmaceutiques

On appelle radiopharmaceutique ou radio-traceur, tout produit radioactif utilisé en médecine nucléaire dans un but diagnostique (imagerie nucléaire) ou thérapeutique (radiothérapie interne). Il s'agit donc d'un médicament selon les termes de la définition de l'article L511-1 du code de la santé publique.

Le radiopharmaceutique contient obligatoirement un radionucléide c'est-à-dire un isotope radioactif associé ou non à un vecteur.

Lorsqu'il est destiné à des fins d'imagerie, on choisit un isotope radioactif émettant des rayonnements ayant un fort pouvoir pénétrant c'est-à-dire un émetteur γ ou β. En effet une atténuation des rayons en superficie de l'objet à étudier rendrait difficile voire impossible son exploration.

Dans le cadre d'une utilisation thérapeutique on utilise des émetteurs de particules ayant un Transfert d'Energie Linéique (TEL) élevé (BLANC-BEGUIN, 2011) c'est-à-dire un dépôt d'énergie important sur un parcours réduit. Le dépôt d'énergie doit être suffisant afin de détruire la cible choisie et le parcours limité pour garantir une action localisée. Ceci évite une irradiation non désirée d'autres régions du corps du patient et protège l'entourage des radiations ionisantes émises. Les isotopes les plus utilisés sont les émetteurs β ou (moins souvent) α.

Un médicament radiopharmaceutique est spécifique de l'organe, du tissu voire de la cellule à explorer ou à traiter. On parle de ciblage. Ceci est assuré soit par les propriétés intrinsèques du radionucléide soit par celles du vecteur.

Dans les services de médecine nucléaire il existe des radiopharmaceutiques prêts à l'emploi et des préparations radiopharmaceutiques réalisées à partir de trousses, de précurseurs ou de générateurs (BLANC-BEGUIN, 2011).

1.3.1. Radionucléides

On désigne sous ce terme générique les isotopes radioactifs pouvant être retrouvés dans un radiopharmaceutique. On distingue les radionucléides naturels et artificiels:

- Radionucléides naturels

Ils sont retrouvés à l'état naturel sous différentes formes (solide, gaz, etc...) Il existe des radionucléides naturels dits primordiaux et des radionucléides naturels induits.

  - Radionucléides naturels primordiaux

Ils étaient présents lors de la formation de la terre. Ils sont caractérisés par une demi-vie particulièrement longue de l'ordre du milliard d'années ce qui explique leur persistance à ce jour. Certains sont des noyaux dits légers du fait de leur nombre réduit de nucléons : c'est le cas du potassium retrouvé sous forme gazeuse ^{40}K (T= $1,3.10^9$ ans). D'autres sont des noyaux lourds généralement extraits de minerais naturels : c'est le cas de l'uranium. Ils sont classés en quatre grandes familles telles que décrites dans le tableau suivant (BRICARD et BENOIT, 1975 ; NAJEAN, 1990) (fig15).

Famille	Thorium	Neptunium	Uranium 238	Uranium 235
Chef de file	^{232}Th	^{237}Np	^{238}U	^{235}U
Période (ans)	$1,41.10^{10}$	$2.25.10^{6}$	$4,5.10^{9}$	$7,13.10^{8}$
Nucléides gazeux	^{220}Rn		^{222}Rn	^{219}Rn
Nucléides intermédiaires	11	13	18	13
Nucléide terminal stable	^{208}Pb	^{209}Bi	^{206}Pb	^{207}Pb

Fig. : 1.15. Familles radioactives

- Radionucléides naturels induits

Ils sont produits en continu par l'action des rayonnements du cosmos sur les atomes de l'atmosphère. Leur période est beaucoup plus courte. C'est le cas du tritium ($^{3}_{1}H$), isotope de l'hydrogène (T= 12,6 ans) et du carbone 14 ($^{14}_{6}C$) (T= 5770 ans) tous deux issus du bombardement d'atomes d'azote par un faisceau de neutrons (BRICARD et BENOIT, 1975 ; NAJEAN, 1990) (Fig. : 1.16.).

Fig. : 1.16. Equation de la formation des isotopes du carbone 14 et de l'hydrogène (BRICARD et BENOIT, 1975)

- Radionucléides artificiels

Ils sont issus de réactions nucléaires provoquées dont les principales dont la fission nucléaire, l'activation neutronique et le bombardement de noyaux cibles par des particules chargées accélérées ou non (BRICARD et BENOIT, 1975 ; NAJEAN, 1990 ; BLANC-BEGUIN , 2011) (Fig.1.17.).

Fig. : 1.17. Modes de production d'isotopes radioactifs artificiels (BLANC-BEGUIN, 2011)

- Fission nucléaire

Cette réaction nucléaire a été décrite en 1938 par les scientifiques allemands Otto Hähn et Fritz Strassmann. Le procédé consiste à bombarder un noyau lourd instable avec un faisceau neutronique afin de le séparer en nucléides plus petits. C'est une réaction en chaîne qui libère des quantités colossales d'énergie. La bombe atomique en est l'application la plus tristement célèbre. La production d'énergie dans les centrales nucléaires se fait également à partir de ce phénomène (Fig.1.18.).

Fig. : 1.18. Fission Nucléaire (BLANC-BEGUIN, 2011)

L'inconvénient majeur de cette technique est le faible rendement en termes de radionucléides et le caractère aléatoire des produits de réaction obtenus. En effet la fission nucléaire procède de nombreuses réactions aléatoires et de probabilités diverses. On obtient *in fine* un mélange hétérogène de radionucléides dont la purification est malaisée.

- Activation neutronique

Cette réaction consiste à créer un isotope d'un noyau parent en le bombardant de neutrons selon la réaction suivante (Fig. : 1.19.) :

Fig. : 1.19. Activation neutronique (BLANC-BEGUIN, 2011)

Le rendement du procédé est élevé, mais l'élément fils produit étant un isotope du noyau père, leur séparation chimique est impossible.

- Bombardement de particules chargées

Il consiste à projeter sur une cible choisie, des particules chargées accélérées. L'énergie du projectile doit être suffisante afin de passer la barrière électrostatique du noyau des atomes constituant la cible. Cette réaction a une activité spécifique élevée et la séparation des éléments père et fils est aisée.

La réaction a lieu dans un cyclotron. C'est une enceinte formée de deux cavités en forme de demi cylindre appelées dés. Un dispositif émetteur de particules chargées est placé au centre. Le tout est soumis à un vide poussé, à un champ électrique appliqué dans l'espace entre les deux dés et à un champ magnétique perpendiculaire à la vitesse. Lorsqu'un proton ou un ion est émis au centre du dispositif, il décrit une série de demi-cercles de rayon croissant à une vitesse grandissante sous l'effet de la tension accélératrice appliquée entre les dés. Lorsque la vitesse atteinte est suffisante, le faisceau de particules est projeté vers la cible (BLANC-BEGUIN, 2011). (Fig. : 1.20 et 1.21.)

Fig. : 1.20. Schéma d'un cyclotron (BLANC-BEGUIN, 2011) ; Fig. : 1.21. Maquette du cyclotron ARRONAX *(Internet)*

Le ^{18}F, isotope utilisé pour le marquage du désoxyglucose en Tomographie à Emission de Positons (TEP) est produit à l'aide d'un cyclotron.

Les énergies et les intensités nécessaires pour un usage médical sont faibles par rapport aux exigences en physique nucléaire. Ceci permet de réduire considérablement la taille de la machine ; on parle de « baby cyclotron ». En 2010, il y avait en Europe 205 cyclotrons à usage médical total ou partiel la majorité ayant une énergie limitée à la production de Fluor 18. L'un des plus importants est ARRONAX® (Accélérateur pour la Recherche en Radiochimie et Oncologie de Nantes Atlantique) (cyclotron-nantes.fr) capable d'accélérer des protons, des deutons, des particules alpha et de produire des radioisotopes innovants pour la recherche en médecine nucléaire.

- Générateur

C'est un dispositif contenant un radionucléide de longue demi vie à partir duquel on obtient un radionucléide de courte demie vie généralement par élution. Il est très utilisé du fait de son coût réduit et de sa simplicité.

Le ^{99m}Tc, isotope le plus utilisé en médecine nucléaire est produit à partir d'un générateur. Ce dernier comprend du molybdène 99, élément père en adsorption sur une colonne d'alumine, élément pour lequel il possède une forte affinité. Un réservoir contenant une solution de chlorure de sodium à 0,9% permet de réaliser l'élution de la colonne d'alumine. Le produit d'élution est récupéré dans un flacon contenant une solution bactériostatique (SERET, 2008) (Fig. : 1.22.).

Fig. : 1.22. Schéma d'un générateur de ^{99m}Tc *(Internet)*

1.3.2. Vecteurs

Le vecteur est une molécule non radioactive spécifique, possédant une grande affinité pour un tissu, un organe, et qui une fois liée à un radionucléide est capable de l'y conduire.

Il existe de nombreux types de vecteurs (BLANC-BEGUIN, 2011) :

- Molécules synthétiques spécifiques du tissu cible : c'est le cas des bisphosphonates ou diphosphonates, présentant une forte affinité pour le tissu osseux.

- Glucose : utilisé pour visualiser les régions de forte consommation d'énergie.

- Anticorps spécifiques d'un antigène : c'est le cas du CD22 exprimé à la surface des lymphocytes B.

- Protéine spécifique d'un récepteur : le cas du pentétréotide (analogue synthétique de la somatostatine) et des récepteurs à la somatostatine.

- Dérivés sanguins ou cellules du patient (albumine, cellules sanguines).

Le vecteur est lié au radionucléide par une réaction de marquage. Il en existe deux principales : la fixation et la chélation ou complexation.

La fixation concerne les dérivés halogénés comme l'iode 123 et le fluor 18 (^{18}F). Il s'agit d'une réaction de fixation au ligand par une liaison covalente simple. Dans le cas du fluoro desoxy glucose marqué au fluor (^{18}F-FDG), il s'agit de supprimer le radical hydroxyle en position 2 d'une molécule de tétra-acétyle-mannose-triflate et de le remplacer par le ^{18}F, les autres radicaux étant protégés pour éviter leur entrée en réaction. La manœuvre dure environ une heure (BLANC-BEGUIN, 2011) (Fig. : 1.23.).

Fig. : 1.23. Molécule de tétra-acétyle-mannose triflate, de FDG et de ^{18F}-FDG (BLANC-BEGUIN, 2011)

La chélation ou complexation concerne l'indium 111 ou le Technétium 99 métastable (^{99m}Tc) par exemple. C'est une réaction plus complexe que la précédente où des liaisons multiples entre le marqueur et le ligand sont possibles (Fig. : 1.24. complexe ^{99m}Tc-HMPAO).

Fig. : 1.24. Complexe chélaté ^{99m}Tc-HMPAO *(Internet)*

1.3.3. Traceurs osseux

Les traceurs osseux sont des préparations radioactives possédant une affinité particulière pour le tissu osseux. Il s'agit soit d'isotopes d'ions que l'on retrouve dans la phase minérale de l'os soit de molécules synthétiques. Utilisés en scintigraphie ou en tomographie à émission de positons, ils permettent une exploration du squelette, à la recherche d'anomalies morphologiques et/ou de fonctionnement. Au cours du temps on en a

développé de nombreux. Le choix se fait en fonction des caractéristiques physiques du radionucléide, du vecteur ou de critères biologiques (BERNARD, 2011).

1.3.3.1. Critères de choix

- Caractéristiques physiques

- Type de radionucléide (β^+, β^-, γ) et son énergie : ce paramètre conditionne le choix de la technique d'imagerie (scintigraphie mono photonique, tomographie à émission de positons), la pénétration du rayonnement et l'importance de l'irradiation.

- Période physique (T) : plus elle est courte moindre sera l'irradiation, elle doit cependant être suffisante afin de couvrir la durée de l'examen et de garantir des images de qualité.

- Dosimétrie : elle fait intervenir à la fois la nature et l'énergie du rayonnement, le type d'organes concernés par l'examen et la vitesse d'élimination du produit.

- Critères biologiques

- Affinité pour l'os : elle est évaluée en pourcentage entre la quantité de traceur injectée et la quantité fixée au tissu osseux. Sa valeur doit être élevée afin de garantir sur les clichés une représentation morpho fonctionnelle du squelette la plus fidèle possible.

- Clairance plasmatique et urinaire : elle permet d'évaluer la biodisponibilité du traceur et son élimination. Une élimination rapide limite l'irradiation ; on parle de période biologique. On définit une période effective T_e dépendant de la période physique T_p du radio élément et la période biologique T_b du composé marqué selon la relation : $1/T_e=1/T_p+1/T_b$.

- Stabilité du traceur in vivo : il dépend généralement de la qualité du marquage.

- Rapport de fixation os pathologique/os sain : il définit le pouvoir discriminant de l'examen et sa spécificité.

1.3.3.2. Différents types de traceurs

La matrice osseuse est formée principalement de collagène et de minéraux, en majorité le calcium et le phosphore. Dans la recherche de traceurs osseux on s'est donc logiquement tourné vers ces deux ions. Leurs inconvénients notamment en termes de caractéristiques physiques ont favorisé l'utilisation de nouvelles molécules telles que les dérivés technétiés et fluorés (BERNARD, 2011).

1.3.3.2.1. Cations

Ce sont les isotopes du calcium : le ^{45}Ca, émetteur β^- strict de période T = 165 jours, s'élimine par voie digestive et urinaire. Le ^{47}Ca émet des photons γ de 1,3 MeV, 830 et 480 KeV ; sa période est de 45 jours. Ces éléments ont servi à l'étude du métabolisme phosphocalcique mais leur période trop longue et les énergies trop élevées des particules émises ont limité leurs applications.

Des isotopes du strontium ont été utilisés : ce sont le ^{85}Sr (T = 65 jours, γ = 512 KeV), le ^{87m}Sr (T = 2,8 heures, γ = 388 KeV) et le ^{89}Sr (T = 50,6 jours, émetteur β-). Ce dernier est toujours utilisé pour le traitement des métastases osseuses. Les isotopes du strontium ont été délaissés à partir des années 1970 avec l'arrivée des dérivés technétiés.

1.3.3.2.2. Anions

On retrouve le phosphore (^{32}P T = 14,3 jours, émetteur β- strict) utilisé en thérapie, les isotopes du baryum (^{131}Ba T = 11,5 jours, émetteur γ multiple ; ^{133m}Ba T = 1,2 jours, γ = 268 KeV), du gallium (^{67}Ga T = 78 heures, émetteur γ multiple ; ^{58}Ga T = 1,13 heures, γ = 511 KeV), le dysprosium (^{157}Dy T = 8,1 heures, γ = 326 KeV).

Le fluor 18, (^{18}F T = 110 minutes, émetteur β+) est utilisé en tomographie à émission de positons où il est couplé au fluorure de sodium (FNa). Sa commercialisation est plus récente même si le ^{18}F était déjà connu et proposé depuis 1962. Le ^{18}F-FNa est souvent considéré comme le traceur « idéal » du fait de sa fixation rapide et avide sur l'os (50% dès le premier passage), largement supérieure aux dérivés technétiés. Le mécanisme de fixation consiste en une substitution du groupement hydroxyle (-OH) par le fluor avec formation de cristaux de fluoroapatite. Sa clairance plasmatique est élevée ce qui permet la réalisation des

clichés peu de temps après l'injection. L'élimination se fait à 20% par voie urinaire. L'AMM en France concerne notamment la recherche de métastases osseuses des cancers de la prostate, du poumon et du sein. Il présente un intérêt certain dans les études osseuses quantitatives du métabolisme osseux et le suivi de nouveaux traitements de l'ostéoporose. Toutefois le coût de production est non négligeable, la période courte du radioélément exclut un stockage de longue durée et la nature physique de l'élément (émetteur β+) impose l'utilisation de capteurs spécifiques (BLAKE et coll., 2001).

1.3.3.2.3. Dérivés technétiés

Leur arrivée a constitué une avancée majeure dans la recherche des traceurs osseux. Ce furent tout d'abord en 1971 les polyphosphates et les pyrophosphates marqués au technétium 99 métastable (^{99m}Tc T = 6H, γ = 140 KeV). Ces complexes phosphatés linéaires (P-O-P), inhibent le dépôt de sels de calcium et stabilisent l'hydroxyapatite. Leur inconvénient majeur est l'hydrolyse in vivo par les phosphatases ce qui nuit à la stabilité du traceur. Ensuite vinrent les diphoshonates (Ethane 1-hydroxy, 1-diphosphonate [EHDP] ; Méthylène diphosphonate [MDP] ; Hydroxy méthylène diphosphonate [HMDP] ; Dicarboxypropane diphosphonate [DPD]) caractérisés par leur chaîne P-C-P résistante a l'action des phosphatases. La fixation au tissu osseux varie selon les molécules : 30% pour le MDP, 40 à 50% pour le HMDP. La fraction excédentaire est éliminée dans les urines en quelques heures (BLAKE et coll., 2011). Le technétium 99m est le radioélément le plus utilisé en imagerie diagnostique. Sa période est assez courte pour minimiser l'irradiation et assez longue pour permettre la réalisation des clichés. L'énergie du photon émis est optimale pour la détection, par les cristaux d'iodure de sodium de la gamma caméra. Il est produit sur place dans les services à partir d'un générateur. On le récupère par élution sous forme de pertechnétate de sodium (TcO_4^- Na^+) qui forme avec les diphosphonates un complexe stable.

1.4. Capteurs ou systèmes de détection

1.4.1. Principe de détection

La détection des rayonnements ionisants est une étape incontournable quelque soit la technique d'imagerie utilisée. Malheureusement, aucun de nos sens n'est capable de déceler la présence de ces rayons. La détection repose donc sur l'exploitation des résultats des

interactions des particules ionisantes avec la matière à travers deux phénomènes majeurs : l'excitation et l'ionisation. Lors de ces réactions, la particule ionisante cède au milieu de l'énergie. C'est cette énergie qui en permet la détection. Ainsi, le principe de la détection repose sur trois fondamentaux :

- la présence de particules ionisantes (photons, électrons)
- l'interaction de ces particules avec le milieu du détecteur
- la libération d'une énergie décelable lors de cette interaction

Le détecteur est un capteur de rayonnements où ont lieu des interactions. Il permet de transformer l'énergie cédée au milieu en un signal qui renseigne sur le lieu, la durée, le type de l'interaction, le nombre de particules émises suite à l'interaction, la nature et la vitesse de la particule incidente. Il est important de distinguer la détection de la mesure du signal. Cette dernière est plus complexe à réaliser même si la grande majorité des détecteurs actuels intègrent un système de mesure (NAJEAN, 1990 ; MARCHANDISE ET COLL. 2006).

L'appareil de détection est formé de quatre parties :

- le capteur : c'est le milieu où ont lieu l'interaction et la déperdition d'énergie qui lui est associée
- l'amplificateur : ce dispositif permet l'amplification du signal
- le système de traitement du signal : c'est un système électronique. Il analyse le signal en lui appliquant des algorithmes mathématiques
- l'affichage : c'est un moniteur qui présente les caractéristiques du signal sous forme de valeurs ou de courbes (ABGRAL, 2011).

1.4.2. Différents systèmes de détection

Il en existe de très nombreux :

- les détecteurs mettant en jeu l'ionisation des gaz
- les détecteurs à scintillation ou gamma caméras
- les détecteurs semi conducteurs

- les détecteurs thermo ou photo luminescents
- les détecteurs mettant en jeu l'impression de films photographiques
- d'autres types de détecteurs comme les dosimètres chimiques, par résonance paramagnétique etc. (MARCHANDISE, 2006)

Les principales caractéristiques d'un détecteur sont (QUERELLOU, 2011) :

- L'efficacité de détection ou la sensibilité : c'est le rapport entre le nombre de particules reçues et le nombre de particules détectées (efficacité intrinsèque du détecteur). Elle est variable et dépend de la nature et de l'énergie des particules considérées.

- La résolution énergétique et la résolution spatiale : c'est la plus petite différence d'énergie et la plus petite distance pouvant être détectée dans le milieu

- Le temps mort : c'est le plus petit intervalle séparant deux interactions considérées comme distinctes et comptabilisées comme telles par le capteur. Il dépend du type de capteur et de l'électronique associée. Plus il est court plus le taux de comptage est élevé. Le taux de comptage moyen des gamma caméras actuelles est de 10^8 événements par seconde.

- Le mouvement propre : c'est le taux de comptage en l'absence de toute source de rayonnements ionisants. il est induit par le bruit de fond de l'électronique et le bruit de fond naturel (radiations cosmiques, radioactivité ambiante).

- Les caractéristiques géométriques : il s'agit de la forme, la taille du détecteur, de la surface sensible et de sa directivité.

1.4.3. Détecteurs à scintillation

1.4.3.1. Principe

Certains capteurs sont capables d'émettre des photons de fluorescence (lumière visible) sous l'effet des rayonnements ionisants : ce sont les cristaux scintillants. Ces émissions sont le résultat de la désexcitation des atomes du milieu suite aux ionisations et

excitations successives induites par le passage des particules dans le milieu. Le détecteur le plus utilisé en imagerie nucléaire est un solide inorganique : le cristal d'iodure de sodium dopé au thallium NaI (Tl). Il présente les caractéristiques suivantes (QUERELLOU, 2011) :

- rendement lumineux élevé
- résolution énergétique assez élevée
- linéarité de la réponse en énergie de quelques KeV à 10 MeV ce qui correspond à l'énergie des photons de la plupart des traceurs utilisés en pratique courante
- fabrication aisée et peu coûteuse de cristaux de grandes dimensions.

Au sein du cristal, le photon incident cède la totalité (effet photoélectrique) ou une partie de son énergie (effet Compton). Dans le deuxième cas, le photon est dévié dans le milieu.

1.4.3.2. Gamma caméra

La gamma caméra permet la détection des photons gamma émis par un élément radioactif dans l'organisme. Elle donne une image de la répartition spatiale du traceur (scintigraphie). (SERET, 2008). Elle est formée de plusieurs unités (Fig. : 1.25.) :

- tête de détection ou détecteur : elles sont généralement au nombre de deux ou de trois sur les appareils de dernière génération. Elles peuvent se déplacer le long du patient.
- statif : c'est un système de potences qui supporte les têtes de détection.
- lit d'examen : il est positionné entre les têtes de détection.
- électronique : assure le traitement du signal et est connecté à un système d'affichage.

Fig. : 1.25. Gamma caméra (deux têtes de détection) *(Internet)*

Le détecteur comprend :

- le collimateur : c'est une plaque de plomb ou de tungstène percée de trous cylindriques ou coniques selon un axe défini. Il définit un champ de vision en protégeant le cristal des rayons parasites et sélectionne la direction des photons

incidents. On choisit généralement de favoriser la direction perpendiculaire au grand axe du cristal. Les photons arrivant dans une autre direction sont théoriquement absorbés dans les cloisons séparant les trous (septa). Selon l'axe du trou par rapport à la surface du cristal on distingue plusieurs types de collimateurs (parallèle, convergent, divergent, sténopé). Le choix du collimateur se fait aussi en fonction de ses caractéristiques propres (géométrie, sensibilité, résolution etc.) et de celles de la particule à détecter (Fig. : 1.26.).

Fig. : 1.26. Schémas de collimateurs parallèles (a) ; divergent (b) ; sténopé (c) *(Internet)*

- le cristal scintillant : il s'agit d'un cristal transparent d'iodure de sodium de forme rectangulaire auquel on ajoute du thallium en petite quantité pour en améliorer les performances : on parle de cristal dopé au thallium. Les dimensions de la plaque sont de 50 x 40 centimètres. L'épaisseur varie entre 3/8″ et 1/2″ (1″ = 2,54 centimètres). En moyenne elle est de l'ordre d'une dizaine de millimètres (Fig. : 1.27.). Elle est directement corrélée à la sensibilité et inversement proportionnelle à la résolution. le rôle du cristal est d'atténuer les rayonnements ionisants et de convertir l'énergie perdue par les photons incidents en scintillations lumineuses d'où le terme de scintigraphie.

Fig. : 1.27. Caractéristiques de différents cristaux scintillants (QUERELLOU, 2011)

- les photomultiplicateurs : ils se présentent sous forme de tubes (Fig. : 1.28.) dont le nombre varie de 61 à 95. Ils transforment le signal lumineux émis dans le cristal en impulsion électrique et l'amplifient. Le facteur d'amplification est de l'ordre de 10^6. Ils comprennent une photocathode (qui transforme les photons en électrons), des dynodes (qui multiplient les électrons) et une anode (qui accueille les électrons et les transforme en signal électrique).

Fig. : 1.28. Schéma d'un photomultiplicateur

- l'électronique associée : il s'agit d'un circuit électronique de positionnement dont le rôle est de déterminer les coordonnées du lieu d'interaction dans le cristal.

1.5. Techniques d'imagerie fonctionnelle

1.5.1. Principe de la médecine nucléaire

La médecine nucléaire utilise des éléments radioactifs en source non scellée qui sont administrés au patient à des fins diagnostiques (imagerie fonctionnelle) ou thérapeutiques (radiothérapie interne) (SERET, 2008).

En imagerie on utilise des rayonnements, caractérisés par un fort pouvoir de pénétration (émetteurs gamma) leur permettant de traverser les tissus du corps humain. Les isotopes radioactifs (seuls ou couplés à un vecteur), sont administrés au patient par voie veineuse le plus souvent. Ils se fixent progressivement dans des sites d'élection définis par l'affinité naturelle du traceur. Après un temps variable de latence nécessaire à la fixation de la quasi totalité du traceur, le patient est placé sous une gamma caméra (Fig. : 1.29.). Les photons émis sont ensuite collectés par le détecteur. Les signaux détectés servent à établir une image cartographique de la région étudiée selon la répartition de l'isotope au sein de celle ci (NAJEAN, 1990 ; ZIMMERMAN, 2006). On obtient une image qui sert à étudier les particularités morphologiques des organes, à analyser une fonction ou à diagnostiquer un processus pathologique.

En thérapeutique, on utilise l'effet destructeur du rayonnement (surtout β^-) sur les cellules l'ayant concentré. Le radio élément peut s'intégrer dans la chaîne métabolique du processus pathologique à traiter (irathérapie à ^{131}I) ou être injecté à proximité du processus pathologique (synoviorthèse isotopique à ^{90}Y, ^{186}Rh ou ^{169}Er).

Fig. : 1.29. Principe de fonctionnement d'une gamma caméra
(PAYCHA et RICHARD, 2001)

1.5.2. Principe de la tomographie à émission de positons

La tomographie à émission de positons (TEP, PET) est un examen d'imagerie nucléaire qui mesure la répartition spatiale d'une molécule marquée avec un émetteur de positons (émetteur β^+). La détection et la mesure sont assurées par un ensemble de capteurs disposés en couronne autour du patient (ZIMMERMANN, 2006 ; SERET, 2008).
Lors de leur désintégration, les isotopes utilisés émettent un électron positif ou positron. Ce dernier ne peut exister à l'état libre. Il va interagir avec le milieu sur un parcours variable de quelques millimètres appelé libre parcours moyen du positon. Ce libre parcours varie en fonction de l'isotope. C'est lui qui définit la résolution de l'image en TEP. Au cours de ces collisions successives le positon perd son énergie cinétique. Une fois au repos, il s'associe avec un électron du milieu. L'interaction entre les deux particules aboutit à la disparition du positon et de l'électron (annihilation) et à la création de deux photons gamma d'énergie égale à 511 KeV émis selon deux directions opposées (BASU et coll., 2011).
La TEP ne détecte pas le positon mais les deux photons émis suivant une ligne de coïncidence qui détermine le lieu de l'annihilation (Fig. : 1.30.).

Fig. : 1.30. Schéma en coupe transversale d'une couronne de détecteurs en TEP *(Internet)*

Les clichés en TEP sont de résolution supérieure à ceux obtenus par scintigraphie au ^{99m}Tc-BP. Ceci est du en partie au traceur (18F-FNa en scintigraphie osseuse) mais essentiellement à la technique. En effet, l'utilisation d'un collimateur est scintigraphie réduit considérablement la surface disponible du détecteur et le rendement du système. En TEP la collimation spatio temporelle et énergétique est assurée par l'électronique. La surface disponible pour la détection étant augmentée (couronne de détecteurs), l'efficacité du système est accrue. Toutefois il persiste une limite infranchissable de résolution spatiale définie par le libre parcours moyen du positon entre sa production et son annihilation. Cette distance est de l'ordre d'un demi millimètre (environ 0,6 mm) pour le ^{18}F. Sur des prototypes en centre de recherche, on annonce des résolutions d'image inférieures à 2mm. En clinique, la résolution spatiale est de l'ordre de 7 à 10 mm (DE DREUILLE et coll., 2002).

CHAPITRE 2. OSTEONECROSE LIEE AUX BISPHOSPHONATES

2.1. Généralités

La première synthèse des bisphosphonates date de 1865. Ils ont initialement servi en plomberie et dans les industries du textile et de l'huile du fait de leur capacité à inhiber le dépôt de carbonate de calcium et à protéger de la corrosion. Leurs propriétés in vivo en termes de prévention des calcifications des tissus mous notamment des parois vasculaires ont justifié leur introduction en médecine. Les premières applications thérapeutiques concernent des affections calcifiantes comme la calcinose ou la myosite ossifiante. Plus tard les bisphosphonates ont servi dans le traitement de pathologies de l'os comme la maladie de Paget du fait de leur capacité à en inhiber la résorption. Cette propriété justifie encore aujourd'hui une part importante de l'utilisation des bisphosphonates en rhumatologie et en oncologie : pathologies ostéo dégénératives à composante auto-immune, traitement de métastases osseuses et prévention de fractures pathologiques. Les amino-bisphosphonates de deuxième et troisième génération notamment l'acide zolédronique inhibent puissamment l'angiogenèse d'où leur rôle adjuvant dans le traitement de processus tumoraux évolutifs.

Il a fallu attendre 2003, et la publication d'une série de cas par MARX pour que soit introduite la notion d'ostéochimionécrose liée aux bisphosphonates. Il s'agissait essentiellement de patients traités par l'acide zolédronique pour des métastases osseuses de tumeurs solides. C'est le début d'une longue série de travaux et de publications qui ont tenté tant d'améliorer la connaissance de la pharmacologie de ces molécules que d'expliquer le mécanisme de survenue de cet effet indésirable majeur.

2.1.1. Bisphosphonates

2.1.1.1. Molécules actuelles : Structure chimique et notion de puissance

Les bisphosphonates sont des analogues synthétiques du pyrophosphate. Le pyrophosphate est un polyphosphate naturel (Fig. : 2.1.). Il entre dans la composition des acides nucléiques et joue un rôle essentiel dans les réactions bioénergétiques et la calcification des os et des dents. In vitro, il possède des propriétés inhibitrices de la calcification.

Cependant l'application en clinique est difficile car il est rapidement hydrolysé par la pyrophosphatase.

Les bisphosphonates sont caractérisés par une liaison phosphonate de type P-C-P (liaison phosphore-carbone-phosphore). La substitution de l'atome d'oxygène par l'atome de carbone rend la liaison résistante à l'hydrolyse enzymatique. (Fig. : 1.31.).

Fig. : 2.1. Structure moléculaire du pyrophosphate (a) et des bisphosphonates (b).

L'axe P-C-P autorise une multitude de variations des deux chaînes latérales situées sur l'atome de carbone. Ainsi, les différents bisphosphonates sont obtenus par modification des radicaux R1 et R2.

La liaison P-C-P ainsi que la chaîne latérale R1 sont responsables de la forte affinité des BP pour l'hydroxyapatite. Cette affinité de liaison augmente avec la présence d'un groupe hydroxyle sur la chaîne R1.

La chaîne latérale R2 confère à la molécule son pouvoir d'inhibition de la résorption osseuse : on parle de puissance (Fig. : 2.2.). Cette dernière est définie par rapport à celle de l'étidronate choisi comme référence.

L'adjonction d'un groupe amine ou imine sur la chaîne R2 accroît la puissance de la molécule : on parle d'amino bisphosphonates.

- une fonction amine secondaire portée par une chaîne alkyle confère une puissance 10 à 100 fois supérieure à l'étidronate : c'est le cas du pamidronate (Aredia®).
- une fonction amine tertiaire multiplie par 100 à 1000 l'efficacité de l'étidronate : c'est le cas de l'alendronate (Fosamax®).
- un hétérocycle azoté entraîne une inhibition de la résorption 10000 fois supérieure à l'étidronate, d'où l'efficacité du zolédronate (Zometa®).

Fig.: 2.2 Relation structure-activité (archives research and therapy, 2006).

Selon leur structure chimique, les bisphosphonates sont classés par génération (Tableau.2.1):

- Première génération : elle ne contient pas d'atome d'azote. Elle comprend l'étidronate (Didronel®), le tiludronate (Skelid®) et le clodronate (Bonefos®, Ostec®, Clastoban®, Lytos®).

- Seconde génération : elle est divisée en deux parties : la première partie, représentée par le pamidronate (Aredia®, Ostepan®) et l'alendronate (Fosamax®), comprend une amine secondaire dans sa structure, la deuxième partie est constituée d'une molécule contenant une amine tertiaire, l'ibandronate (Bonviva®, Bondronat®).
- Troisième génération : mise sur le marché au début du XXI siècle, est caractérisée par une chaîne latérale hétérocyclique azotée. Le risédronate (Actonel®) contient un seul atome d'azote dans son cycle alors que le zolédronate (Zométa®, Aclasta®) en contient deux.

Génération	**Molécules**	**Chaînes latérales**	**Puissance anti-résorptive**
1ère	*Etidronate* *Clodronate*	Non aminées	1
2ème	*Pamidronate* *Alendronate*	Amine	1000
2ème bis	*Ibandronate*	Amine + Méthyl	300
3ème	*Zolédronate* *Risédronate*	Amine tertiaire cyclique	10000

Tableau.2.1. Générations de bisphosphonates et puissance (GREEN, 1994).

2.1.1.2. Pharmacologie

Les BPs utilisés en thérapeutique ont des propriétés pharmacologiques communes : ce sont des inhibiteurs de la résorption osseuse. Ils ont aussi des propriétés anti-inflammatoires, un effet anti-tumoral propre et, pour certains, une activité anti-angiogénique.

- Effet anti résorptif

Au niveau tissulaire, l'action de tous les BPs est similaire. Ils entraînent une modification du turn-over osseux grâce à une diminution de la résorption. Les BPs possèdent une double efficacité :

- sur le plan qualitatif, ils évitent les altérations de la micro-architecture en diminuant la quantité de travées osseuses disjointes.

- sur le plan quantitatif, ils empêchent la diminution de la masse osseuse, entraînant même un gain transitoire du fait du maintien de l'ostéoformation.

Les BPs de première génération sont capables d'induire une ostéomalacie car les concentrations qui inhibent la résorption ostéoclasique sont proches de celles qui inhibent la minéralisation. Cela entraîne un retard de minéralisation de la matrice nouvellement formée et une accumulation du tissu ostéoïde (THOMAS, 2003).

Au niveau cellulaire, l'effet antirésorptif des BPs s'exerce directement sur les ostéoclastes et indirectement, via les ostéoblastes. L'hypothèse initiale d'une action physico-chimique sur la dissolution osseuse n'est, plus d'actualité. Les mécanismes actuellement décrits sont (RODAN et FLEISCH, 1996) :

- inhibition du recrutement des ostéoclastes et de leur différenciation,
- inhibition de l'activité des ostéoclastes,
- diminution de la durée de vie des ostéoclastes.

L'action des BPs sur les ostéoclastes consiste en : (Fig. : 2.3.)

- une inhibition de la formation des ostéoclastes,
- une sécrétion de facteurs inhibiteurs de la résorption osseuse,
- une inhibition de la sécrétion de facteurs stimulant l'activité ostéoclasique.

Fig. : 2.3. Effet antirésorptif des BPs au niveau cellulaire (FLEISCH, 1998).

- Effet anti-inflammatoire

Les BPs exercent un effet modulateur sur les cellules immunitaires, notamment les macrophages et les polynucléaires neutrophiles. Ceci influencerait la production de cytokines pro et anti-inflammatoires. Bien que les données ne soient pas consensuelles, plusieurs études décrivent un effet positif des BPs sur l'évolution des rhumatismes inflammatoires chroniques, laissant penser que les indications cliniques de ces molécules pourraient s'étendre prochainement (CORRADO et coll., 2007).

Les études montrent également que les BPs modulent les processus angiogéniques observés dans l'inflammation grâce à l'inhibition directe de la prolifération des cellules endothéliales, des facteurs de croissance endothéliaux et des métallo-protéases matricielles (HAMMA-KOUTBALI et coll., 2003).

Enfin, au cours des études menées sur l'effet anti-inflammatoire des BPs, MUEHLEMAN et coll. (2002), découvrent que le clodronate combat la diminution des protéoglycanes articulaires dans l'arthrite à collagène, ce qui laisse envisager un rôle chondroprotecteur.

- Effet anti-angiogénique

Le zolédronate et le pamidronate ont une activité sur la néo-vascularisation en inhibant la formation des tubes capillaires et la prolifération des cellules endothéliales dont ils provoquent l'apoptose.

- in vitro, l'acide zolédronique inhibe la prolifération des cellules endothéliales humaines (WOOD et coll., 2002), via le Facteur de Croissance des Fibroblastes (ßFGF) et le Facteur Endothélial de Croissance Vasculaire (VEGF). Il module également l'adhésion et la migration des cellules endothéliales.
- FOURNIER et coll. 2002, ont montré que les BPs ont un effet anti-angiogénique in vivo en induisant l'apoptose des cellules endothéliales.

L'action anti-angiogénique est une des hypothèses avancées dans la survenue de l'ostéonécrose des maxillaires.

- Effet anti-tumoral

Plusieurs études montrent que les cellules tumorales sont une cible potentielle des BPs. En effet, les cellules des lignées humaines de carcinomes mammaire et prostatique

adhèrent fortement à la matrice osseuse minéralisée (VAN DER FLUIJM et coll., 1996 ; BOISSIER et coll., 1997). Le prétraitement de lamelles d'os cortical avec différents BPs, inhibe in vitro cette adhésion. Cette inhibition survient à des doses relativement élevées mais compatibles avec la clinique. Il existe une corrélation positive entre l'effet anti-tumoral et la puissance de la molécule (BOISSIER et coll., 1997). Le prétraitement des cellules avec les BPs inhibe également l'invasion et la prolifération tumorale selon un schéma dose-dépendant (BOISSIER et coll., 2000 ; SHIPMAN et coll., 1997 ; DERENNE et coll., 1999 ; APARICIO et coll., 1998 ; JAGDEV et coll., 2001).

Une étude multicentrique de phase II est actuellement en cours sur ce sujet (INSERM U1033). Elle a pour but de légitimer l'utilisation du Zometa® en tant que thérapeutique adjuvante en oncologie. En effet, les preuves de la capacité de cette molécule à agir positivement (par des voies directes et/ou indirectes) sur le devenir de différentes tumeurs semblent de plus en plus solides.

2.1.1.3. Pharmacocinétique

- Absorption

L'absorption digestive des BPs est lente. Le poids moléculaire élevé (249 pour l'alendronate à 206 pour l'étidronate) limite la pénétration à travers l'épithélium intestinal. Cette propriété est également attribuée d'une part à leur faible lipophilie qui entrave le passage à travers la membrane des cellules épithéliales et d'autre part, à leurs charges négatives à pH physiologique. Ces dernières gênent les transports para-cellulaires, les bordures ciliaires étant également chargées négativement.

Leur absorption orale est dose-dépendante, mais peut être réduite par la présence d'aliments ou de boissons riches en calcium, magnésium ou en fer. Ceci a conduit les laboratoires à développer d'autres formes d'administration, telles que les injections sous-cutanées ou intramusculaires. Mais les irritations, douleurs, voire nécroses tissulaires relevées au point d'injection rendent impossible leur usage quotidien.

Le mode d'utilisation permettant la meilleure absorption reste donc la voie intraveineuse.

- Biodisponibilité

La biodisponibilité des BPs est limitée lorsqu'ils sont administrés par voie orale. Elle est estimée à 0,3 % pour le pamidronate, 0,7 % pour l'alendronate et de 3 à 7 % pour l'étidronate (LIN, 1996). Elle est encore plus réduite en cas de prise simultanée de calcium, celui-ci formant avec les BPs des complexes insolubles. Le jus d'orange et le café diminuent également l'absorption par des mécanismes encore inconnus.
La prise en intraveineuse permet d'obtenir une biodisponibilité de plus de 50 % pour l'incorporation dans la matrice osseuse (LIN, 1996).

- Distribution tissulaire

Le rein est l'unique organe d'excrétion des BPs, ce qui explique qu'on les y retrouve en grande quantité. La concentration dans les autres tissus décline rapidement dans le temps parallèlement à la concentration plasmatique. En cas d'injections très concentrées, l'accumulation dans les tissus non minéralisés tels que le foie et les poumons est possible (LIN, 1996).

- Fixation osseuse des BPs

Les BPs se lient préférentiellement à l'os, mais cette distribution n'est pas homogène. En effet, ces molécules se fixent en particulier sur les structures osseuses qui ont un fort « turn-over », c'est-à-dire sur l'os trabéculaire. Seuls les cristaux d'hydroxyapatite des sites de résorption sont accessibles aux BPs circulants. D'autres facteurs comme la vascularisation et le volume osseux contribuent à cette distribution inégalitaire. La demi-vie plasmatique des BPs est courte, de l'ordre de une à quelques heures, car une grande partie est rapidement captée par le squelette et le reste éliminé par le rein. La demi-vie osseuse, par contre, est très longue, environ un an pouvant aller jusqu'à dix ans pour certains d'entre eux. La rémanence de ces produits est liée à la stabilité de la liaison P-C-P (MEUNIER, 2001). Dans le tissu osseux, le rapport entre l'excrétion et la résorption locale des BPs conditionne leur état de concentration intra-osseux. Les concentrations osseuses cumulées, sur des traitements au long cours, sont inconnues. Elles ne sont relâchées que lorsque l'os est résorbé (ROGERS, 2007).

La scintigraphie permet de mettre en évidence les mécanismes de fixation osseuse des BPs. En ce sens, des études pharmacologiques utilisant des BPs thérapeutiques marqués se

révèlent intéressantes (PAYCHA et coll., 2002). En effet, l'analogie de structure entre les deux familles de BPs implique une analogie de distribution et de fixation osseuse. Ce mécanisme demeure mal compris. Plusieurs théories, sont avancées:

- fixation sur la phase organique (collagène immature) de l'os : cette approche ancienne est de plus en plus contestée. Elle suppose une fixation des BPs technétiés sur le collagène immature formé par les ostéoblastes.
- fixation sur la phase minérale (cristaux d'hydroxyapatite) de l'os : C'est l'hypothèse la plus décrite. Il s'agit d'un échange, sur le front de minéralisation, de molécules de phosphate entre les cristaux d'hydroxyapatite ($Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$) en formation et les groupements phosphonates des BPs.
- fixation cellulaire après internalisation (ostéoclastes et ostéoblastes) : On suppose que les BPs se fixeraient directement au niveau des cellules osseuses et en particulier sur les ostéoclastes.

- Demi-vie

La demi-vie osseuse de ces molécules est très longue. Elles ne sont libérées que lorsque l'os, auquel elles sont liées, est lui-même résorbé. Ainsi, on pense qu'elles demeurent actives 5 à 10 ans après leur administration (NYMAN et coll., 2003).

- Excrétion

Les BPs sont éliminés par le rein pour 50 % de la dose administrée. Leur posologie doit donc être réduite en cas d'insuffisance rénale (MEUNIER, 2001) (Fig. : 2.4.).

Fig. : 2.4. Adaptation de la posologie du ZOMETA® en fonction de la clairance de la créatinine (d'après le DICTIONNAIRE VIDAL®, 2007).

2.1.1.4. Principales indications thérapeutiques

- Traitement de l'hypercalcémie induite par des tumeurs

L'hypercalcémie est une complication métabolique très fréquente des affections malignes : elle affecte jusqu'à 30% des malades atteints de cancer (poumon, sein, atteintes hématologiques). Le traitement consiste d'une part, à réhydrater le patient en 24 à 48 heures

avec du sérum physiologique, en suivant la diurèse et l'ionogramme et, d'autre part, à administrer après réhydratation un BP pour bloquer la lyse osseuse (HARVEY, 1995).
Le traitement de référence est l'injection, unique, d'acide zolédronique de 4mg en perfusion intraveineuse lente de 15 minutes (MAJOR et coll., 2001).

- Myélome multiple

(Anciennement connu sous le nom de maladie de KAHLER)

Depuis les années 1990, les études ont démontré l'efficacité (supérieure au placebo) des BPs oraux ou intraveineux en prévention ou en traitement des complications osseuses dans le myélome multiple. Si le choix du BP reste discuté, il existe désormais un consensus sur leur prescription (en association avec la chimiothérapie) dès le diagnostic de myélome multiple symptomatique (LAHTINEN et coll., 1992 ; Mc CLOSKEY et coll., 1998).

- Métastases osseuses de tumeurs solides

Les BPs sont prescrits en prévention des complications de métastases osseuses notamment du cancer de la prostate et du sein. Leur utilisation concerne tous les types de métastases osseuses, que celles-ci soient ostéolytiques ou ostéocondensantes (DURAND et GOLDWASSER, 2005). La prescription des BPs est faite en complément du traitement anti cancéreux classique. Elle nécessite une adaptation à la fonction rénale, une surveillance de la calcémie et une bonne hydratation. La toxicité rénale est en lien avec la dose, la durée de perfusion et la durée totale cumulative administrée (CHANG et coll., 2003).
Les BPs réduiraient de 46% le risque d'hypercalcémie, 31% le risque de fracture vertébrale, 35% le risque de fracture non vertébrale, 33% le recours à la radiothérapie antalgique par rapport au placebo (ROSS et coll., 2003).
Même si de nombreuses études le suggèrent, il n'y pas de consensus sur le bénéfice lié a la prise de BPs pour la survie globale de patients atteints de cancers. Les BPs correspondent donc à des médicaments palliatifs à visée symptomatique.

- Maladie de PAGET et dysplasie fibreuse des os

Les BPs constituent depuis très longtemps le traitement principal de la maladie de Paget. Ils sont utilisés, soit par voie orale soit par voie parentérale dans les formes graves, pour

améliorer la morphologie osseuse et réduire les douleurs. Ils permettent en outre, un comblement partiel des foyers ostéolytiques et un épaississement des corticales (ABI NAJM et coll., 2008) :

-L'étidronate (Didronel®) est le médicament le plus ancien utilisé. Sa posologie est de 5 à 10 mg/kg/jour pendant une période de six mois. Il est ensuite arrêté, car les BPs ont un effet rémanent. Il réduit d'environ 40 à 50% l'activité de la maladie. Chez 20% des patients, la rémission va durer plus de quatre ans. Une résistance peut cependant apparaître lors des cures ultérieures.

-Le tiludronate (Skelid®) est prescrit en cas de rechute. Il est administré par voie orale à la dose de 400 mg/kg/jour pendant trois mois. Il réduit l'activité de l'affection de 60%, et la normalise même dans 30% des cas. Son efficacité n'est pas diminuée par un traitement préalable à l'étidronate. Elle peut se prolonger 18 mois après l'arrêt du traitement.

-Le pamidronate (Aredia®) est utilisé dans les cas graves ou résistants aux autres BPs. Il est administré par voie parentérale, à la dose de 60 à 180mg par cure selon l'activité de la maladie. Il réduit de 50 à 70% l'activité de l'os pagétique et peut la normaliser. La rémission est en moyenne supérieure à un an. Il permet de contrôler une situation menaçante.

-D'autres BPs sont efficaces pour traiter la maladie de Paget, comme le risédronate (Actonel®) et le zolédronate (Aclasta®).

- Ostéoporose

L'ostéoporose est reconnue en France comme un problème de santé publique. Deux types d'ostéoporose sont différenciés : l'ostéoporose liée à l'âge et l'ostéoporose secondaire à certaines pathologies et à certains traitements

Les BPs et les associations comprenant un BP utilisés dans le traitement de l'ostéoporose sont résumés dans l'encadré suivant (Fig. : 2.5.) :

Fig. : 2.5. BP et associations administrés pour le traitement de l'ostéoporose (HAS, 2006).

L'acide zolédronique déjà utilisé sous le nom de Zometa® en onco-hématologie est désormais proposé sous le nom d'Aclasta® dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique, chez les femmes à risque élevé de fracture. Dans cette indication, il est administré une fois par an à la dose de 5 mg en perfusion IV lente de 15 minutes (HAS, 2008).

Le rapport efficacité/effets indésirables de l'acide zolédronique dans la prévention des fractures ostéoporotiques est important. Le service médical rendu (SMR) par l'Aclasta® est majeur (HAS, 2008).

L'efficacité de l'acide zolédronique a été établie dans l'étude clinique HORIZON (BLACK et coll., 2007). Chez 7736 femmes de 65 à 89 ans ayant une ostéoporose post-ménopausique et traitées pendant 3 ans, L'acide zolédronique s'est montré supérieur au placebo pour la réduction du risque de fracture vertébrale et de fracture de la hanche. La commission de transparence de la HAS regrette l'absence d'études comparant l'efficacité de l'acide zolédronique à celle des autres traitements anti-ostéoporotiques disponibles. L'autre grande inconnue concerne la durée optimale de traitement. Les patientes sont donc de fait soumises à des doses cumulées considérables d'où l'exposition d'une population croissante à un risque grandissant de BRONJ.

Le SMR par le Bonviva® et le Didronel® a récemment été réévalué à la baisse. (HAS, 2010). Parallèlement, sur avis de la commission de transparence du 11 mai 2011, l'intérêt clinique du Protelos® (ralénate de strontium) des laboratoires SERVIER est jugé modéré. Ce traitement anti-ostéoporotique est désormais limité aux patientes présentant une allergie ou une intolérance aux BPs et n'ayant pas de facteur de risque thrombo-embolique et veineux (HAS, 2011). On peut craindre que ces récents avis de la HAS entraînent une recrudescence de la prescription de bisphosphonates de 3e génération type Aclasta® pour le traitement de l'ostéoporose post ménopausique. Le corollaire serait une augmentation considérable de la population à risque d'ostéonécrose des maxillaires.

- L'ostéogénèse imparfaite sévère chez l'enfant

Elle est communément appelée « maladie des os de verre ». Il en existe quatre formes cliniques plus ou moins sévères, qui sont toutes liées à une mutation du gène codant pour la formation principalement du collagène de type I.

Il n'existe pas à ce jour de traitement curatif pour cette maladie. En 2002, GLORIEUX et coll., prouvent l'efficacité de l'administration cyclique intraveineuse du pamidronate (Aredia®) pour réduire la résorption osseuse, le risque de fracture et l'augmentation de la densité osseuse. En l'absence de traitement curatif, les BPs améliorent la qualité de vie de ces jeunes patients en réduisant la symptomatologie et la survenue des événements osseux.

- La polyarthrite rhumatoïde et l'arthrose

Les effets anti-inflammatoire et chondro-protecteur des BPs chez l'animal constituent le fondement théorique de leur administration dans le cadre de la polyarthrite rhumatoïde et de l'arthrose. Néanmoins les études restent contradictoires (CORRADO et coll., 2007) sur le sujet et l'indication des BPs se fait au cas par cas.

2.1.2. Ostéonécrose liée aux bisphosphonates

2.1.2.1. Définitions

Un débat sémantique a accompagné la publication des premières séries d'ostéonécroses des maxillaires traduisant la difficulté à classer cette pathologie de description récente.

Dans un premier temps on a parlé d'ostéonécrose aseptique (MARX, 2003 ; BAGAN et coll., 2006 ; CARTER et coll., 2005).

Plus tard, MARX la qualifiera d'ostéopétrose chimiquement induite.

Pour HELLSTEIN et MAREK, (2005), c'est une ostéochimionécrose, ou une ostéomyélite, voire une deuxième nécrose phosphorée, dite « bis phossy-jaw ».

La plupart s'accorderont finalement sur l'ostéonécrose de la mâchoire liée aux bisphosphonates (RUGGIERO et coll., 2004 ; MIGLIORATI et coll., 2005 ; PURCELL et BOYD, 2005). Ainsi un nouveau terme, en analogie avec l'ostéoradionécrose, apparaît alors dans la littérature : « ostéochimionécrose » (OCN).

En 2005, MARX fournit une définition plus précise : l'ostéonécrose des maxillaires correspond à une exposition osseuse persistant au-delà de huit semaines chez un patient faisant l'objet ou ayant fait l'objet d'un traitement par BPs et en l'absence d'antécédent de radiothérapie cervico-faciale.

Une ostéonécrose des maxillaires due à un BP est définie selon l'AFSSAPS en 2007 par les 4 caractéristiques suivantes :

- Traitement antérieur ou en cours par BPs.

- Lésion de la muqueuse au niveau de la région maxillo-faciale mettant à nu l'os nécrosé, et persistant depuis plus de 8 semaines.

- Absence d'antécédent de radiothérapie dans la région maxillaire.

- Absence de localisation métastatique au niveau de la zone d'ostéonécrose des maxillaires.

2.1.2.2. Epidémiologie

Il n'existe pas de données précises et fiables en ce qui concerne la prévalence de l'ostéochimionécrose.

En mai 2005, NOVARTIS avançait le chiffre de 475 cas d'ostéonécrose associée à la prise de BPs, dans le monde dont 14 en Suisse. Cette estimation semble clairement sous évaluée puisque 14 cas ont été répertoriés dans le seul service de Chirurgie maxillo-faciale de l'université de Zurich (DANNEMAN et coll.2006).

Une étude menée à Houston en 2005, rapporte que l'incidence globale de survenue des ostéonécroses des maxillaires, chez des patients traités par BPs en IV serait de 1,3 % (UEBELHART et RIZZOLI, 2006). Toutefois, les auteurs ne tiennent pas compte de paramètres tels que la molécule, la dose cumulée et la pathologie initiale qui de toute évidence impactent les statistiques.

Une étude rétrospective réalisée par WALTER et coll., de 2000 à 2005 sur 163 patients traités pour une nécrose osseuse d'origine non déterminée a donné les résultats suivants : 10 % de ces patients étaient atteints d'une ostéonécrose après traitement par BPs. Si aucun cas d'ostéochimionécrose n'a été détecté en 2000 et 2001, leur nombre n'a cessé de croître au cours des années suivantes, dépassant celui de l'ostéoradionécrose en 2004 et toutes les autres nécroses en 2005. La durée moyenne entre le début du traitement et le diagnostic est comprise

entre 1 et 5 ans. Ces résultats sont à corréler avec la commercialisation en Allemagne du pamidronate et du zolédronate respectivement en 1999 et 2001.

Le sex ratio est de trois femmes pour un homme (WOO ; HELLSTEIN et KALMAR, 2006). Il serait justifié par les indications thérapeutiques des bisphosphonates qui intéressent une forte population de femmes (ostéoporose post-ménopausique, métastases osseuses de cancer du sein etc.) ou encore par leur espérance de vie. Les indications thérapeutiques de ces molécules pourraient également expliquer l'âge moyen de survenue estimé au delà de 60 ans (ZAVRAS et SHAO, 2006)

Le siège des lésions se situe préférentiellement au maxillaire inférieur 60% contre 30% au maxillaire (FRESCO, 2006). Ceci tient probablement de l'étiopathogénie de la nécrose notamment le facteur vasculaire.

Selon plusieurs auteurs (WANG et coll. 2003 ; WOO et coll. 2006), les patients traités pour un myélome multiple ou un cancer du sein sont les plus exposés. Les prévalences respectives de 9,9% et 2,9% sont avancées (BAMIAS et coll. 2005 ; DELIBASI et coll. 2006). Il est aujourd'hui admis que des paramètres comme la molécule utilisée, le mode d'administration et la durée du traitement expliquent ces statistiques. Le risque relatif est significativement plus élevé avec l'acide zolédronique qu'avec le pamidronate. Il est clairement supérieur quelque soit la molécule si l'administration se fait par voie veineuse (DURIE et coll., 2005 ; DIMOPOULOS et coll. 2006 ; ZERVAS et coll. 2006).
On utilise aujourd'hui la notion de dose cumulée pour évaluer le risque d'ostéonécrose. La dose cumulée représente la dose totale des BPs administrée avant l'apparition de l'ostéonécrose. Le risque est non seulement plus important pour les patients ayant reçu du zolédronate par voie intraveineuse, mais il augmente encore en fonction de la durée du traitement et de la fréquence d'administration (NYMAN et coll. 2003 ; CARREL et coll. 2006).

Le délai d'apparition de la nécrose après mise en place de la thérapeutique est variable selon la molécule. En moyenne, 18 à 27,5 mois après instauration d'un traitement continu par voie intraveineuse pour le zolédronate et 20,5 mois à 72 mois pour le pamidronate (DURIE et coll., 2005 ; ZERVAS et coll., 2006).

2.1.2.3. Approches étiopathogéniques

A ce jour, le mécanisme étiopathogénique n'est pas clairement élucidé, plusieurs hypothèses sont avancées. Les plus consensuelles sont celles de l'hypovascularisation et de l'hypocellularité.

- Théorie de l'hypovascularisation

Pour certains auteurs, l'ostéonécrose serait la conséquence d'un déficit de vascularisation secondaire à une minéralisation excessive. L'hypovascularisation diminue le potentiel de défense et de cicatrisation de l'os ce qui le rendrait plus vulnérable aux phénomènes infectieux. De plus, les propriétés anti angiogéniques des bisphosphonates de 3e génération viendraient majorer l'altération de la vascularisation osseuse et l'ischémie du tissu (WALTER et coll., 2006). Le degré d'ischémie est corrélé à la dose cumulée, ce qui expliquerait le temps moyen de latence de survenue de l'ostéonécrose (MARX et coll., 2005). La mandibule est plus atteinte en raison de sa vascularisation centromédullaire et distale.
Les cas de nécrose décrits sous anti-VEGF Bevacizumab (Avastin®) confortent cette hypothèse. Ils viennent confirmer le fait que l'inhibition de l'angiogenèse suffirait à provoquer une ostéonécrose (ESTILO et coll., 2008).

- Théorie de l'hypocellularité

Le remodelage par apposition /résorption est essentiel dans le maintien de l'homéostasie osseuse. En altérant l'activité des ostéoclastes, les bisphosphonates nuisent à la « vitalité » de l'os ce qui réduirait sa capacité de cicatrisation (CARTER, 2005).

- Théorie des microtraumatismes

L'hypocellularité précédemment évoquée serait à l'origine d'une fragilité accrue de l'os face aux microtraumatismes induits par la fonction (ABI NAJM, 2008). L'ostéonécrose serait due à une réponse tissulaire inadaptée face aux micro-traumas (CARTER 2005). Cette hypothèse a l'intérêt de justifier la localisation quasi exclusive des ostéonécroses liées aux bisphosphonates au niveau des maxillaires.

- Théorie infectieuse

Cette théorie soutient que les pathogènes buccaux seraient responsables de la nécrose. Ils se grefferaient sur les foyers en empruntant les voies de propagation d'une infection parodontale, péri apicale (CARELL et coll. 2006 ; NAVEAU, 2006), ou en exploitant la fragilité de la barrière représentée par la muqueuse buccale (MARX, 2005). Cette hypothèse a l'intérêt d'expliquer la présence de pathogènes de la flore orale sur des sites de nécrose. Mais malheureusement il n'est pas possible d'affirmer avec certitude si la contamination est antérieure ou non à la nécrose.

- Théorie de la toxicité sur la muqueuse buccale

Elle postule que l'effet cytotoxique avéré des bisphosphonates sur la muqueuse buccale entraînerait une exposition osseuse, point de départ d'un processus d'infection, puis de nécrose. (RUHIN et coll., 2006).

2.1.2.4. Approches thérapeutiques

Actuellement, il n'existe pas suffisamment de concordances scientifiques pour justifier un modèle type de prise en charge (ABI NAJM, 2008). Les mesures préventives sont privilégiées. L'empirisme et le contexte clinique orientent la prise en charge.

- Mesures à visée préventive

Avant le traitement par amino-BPs (per os ou par voie intraveineuse).

Une bonne coordination entre le médecin prescripteur et le chirurgien-dentiste permet d'éviter à cette étape toute perte de chances. Il convient de prendre les mesures suivantes :

- Effectuer un bilan bucco-dentaire avant la prescription de tout amino-BP (CARTER et coll., 2005 ; MERIGO et coll., 2005 ; WALTER et coll., 2006 ; WOOLTORN, 2005 ; WUTZL et coll., 2006, ABI NAJM, 2008).

  Ce bilan comporte un examen soigneux :

  - de la denture : tests de vitalité, tests à la percussion,
  - du parodonte : sondage, indice de plaque, indice de saignement, évaluation des mobilités dentaires,
  - des restaurations coronaires : étanchéité, pérennité, respect des points de contacts et de l'espace biologique,
  - des prothèses amovibles : stabilité, rétention et non iatrogénicité pour la muqueuse,
  - des prothèses fixées : pérennité des supports de bridge, joint dento-prothétique, respect de l'espace biologique et accès à l'hygiène.

  Un bilan radiologique composé d'un orthopantomogramme et de clichés rétro alvéolaires est nécessaire.

- Eliminer les foyers infectieux afin de prévenir tout geste invasif pendant le traitement. Les critères à appliquer sont similaires à ceux recommandés avant un traitement par radiothérapie de la face et du cou (HELLSTEIN et MAREK, 2005 ; MELO et OBEID, 2005 ; MIGLIORATI et coll., 2005) :

  - les lésions carieuses sans atteinte pulpaire sont soignées sans risque.
  - les thérapeutiques endodontiques doivent être mises en œuvre avant le traitement, elles ne nécessitent pas d'antibiothérapie même sur les dents nécrosées (SARATHY et coll., 2005).
  - les restaurations coronaires doivent être étanches et pérennes.
  - les prothèses amovibles sont contrôlées et éventuellement rebasées pour éviter les blessures.
  - l'inflammation parodontale doit être contrôlée (détartrage/surfaçage) et une hygiène parfaite doit être maintenue.

- les dents en désinclusion, non restaurables, atteintes de lésions péri-apicale ou d'une maladie parodontale avancée ou réfractaire aux traitements habituels doivent être extraites.
- pour les actes invasifs (chirurgie, extractions), la chimiothérapie doit être différée afin d'obtenir une cicatrisation suffisante. Et lorsque cela est possible, il est préférable d'attendre que la cicatrisation osseuse soit aussi terminée (MARX et coll., 2005).
- l'abstention thérapeutique est recommandée pour les dents incluses asymptomatiques (MARX et coll., 2005).
- si le traitement n'est pas invasif, les BPs peuvent être débutés immédiatement (MARX et coll., 2005).

Il est préférable que les mesures préventives soient réalisées de façon à permettre une cicatrisation suffisante avant le début du traitement par BP. Si cela n'est pas possible, certains estiment que le risque au niveau osseux n'est pas immédiat mais différé à trois mois environ (WOO et coll. 2006).

Pendant le traitement par les amino Bps,

Les mesures à prendre sont similaires à celles préconisées pour prévenir les ostéites post-radiques chez les patients ayant bénéficié d'une radiothérapie cervico-faciale (AMERICAN DENTAL ASSOCIATION DIVISION OF SCIENCE, 2006) :

- Contrôler soigneusement l'état bucco dentaire lors de visites au moins trimestrielles. Une radio panoramique est recommandée une fois par an.
- Dépister et traiter les foyers infectieux par des gestes les moins invasifs possibles.
- Si elles sont indispensables, les avulsions seront précédées d'une antibioprophylaxie une heure avant le geste et suivies d'une antibiothérapie jusqu'à cicatrisation muqueuse complète sauf pour les BPs per os (AFSSAPS 2011)
- Autant que possible l'herméticité des alvéoles est assurée et les épines osseuses sont enlevées.
- Il existe une contre-indication absolue à la mise en place d'implants dentaires sous bisphosphonates par voie veineuse (MARX et coll., 2005). Elle est nuancée dans le cas de bisphosphonates par voie orale. Les implants en place ne sont pas déposés même s'ils courent un risque de perte secondaire de l'ostéointégration (SAMSON et coll., 2008).

- les anesthésies locales ou locorégionales sont réalisées sans vaso-constricteurs.
- les soins dentaires non invasifs peuvent être réalisés sans précaution particulière (AMERICAN ASSOCIATION COUNCIL ON SCIENTIFIC AFFAIRS, 2006).

Après le traitement par amino Bps,

Le même principe de prévention prévaut comme pendant le traitement. En effet les données sur l'évolution du risque relatif dans le temps sont maigres. On considère que la persistance de l'effet des BPs s'étale sur de nombreuses années.

- Mesures à visée curative

Il faut différencier les cas en fonction de l'indication de prescription. En onco-hématologie lorsque l'espérance de vie est relativement faible (3 à 5 ans), l'attitude thérapeutique est essentiellement palliative : l'objectif est alors de limiter les douleurs et la gêne fonctionnelle. Chez les patients atteints d'affections bénignes, il semble légitime d'avoir une attitude à visée curative avec pour objectif une réhabilitation buccale pérenne.

- Traitement conservateur

Les bases du traitement conservateur reposent d'une part sur la théorie infectieuse de l'ostéochimionécrose (OCN) et d'autre part sur la prévention des complications liées à la chirurgie.

On préconise chez l'adulte, l'association Amoxicilline et Métronidazole à raison de 2 grammes (g) d'Amoxicilline par jour, en deux prises et de 1500 milligrammes (mg) de métronidazole par jour en eux ou trois prises, jusqu'à amendement des signes infectieux locaux.

En cas d'allergie aux β-lactamines chez l'adulte, la clindamycine sera prescrite à raison de 1200 mg par jour, en deux prises, jusqu'à amendement des signes infectieux locaux (AFSSAPS 2011). Toutefois, comme le reconnaissent les experts, la littérature ne permet pas de dégager un protocole validé de prescription antibiotique. On peut s'attendre à une évolution des pratiques dans les prochaines années.

L'utilisation d'antiseptiques topiques en irrigation locale (Povidone-iodée, peroxyde d'hydrogène, Chlorhexidine à 0,12 %) est également largement décrite. Elle contribuerait à limiter le processus infectieux et l'extension osseuse (MARX et coll., 2005).

- Traitement chirurgical et thérapeutiques associées

Le traitement chirurgical consiste en l'élimination de l'os nécrotique, l'avulsion des dents situées à proximité de la zone d'exposition et la fermeture muqueuse la plus étanche possible. Le geste chirurgical intéresse l'os alvéolaire voire l'os basal. Il aboutit parfois à des pertes de substances particulièrement mutilantes (résection interruptrice à la mandibule, maxillectomie etc.). Une chirurgie reconstructrice peut être proposée. L'utilisation de plaques d'ostéosynthèse est décrite pour contenir et immobiliser des fragments mandibulaires (Fig. : 2.6.).

L'usage de concentrés plaquettaires (PRP) semble apporter une amélioration de la cicatrisation (LEE et coll., 2007).

Fig. : 2.6. Ostéonécrose extensive avec fracture spontanée traitée par une contention rigide (plaque d'ostéosynthèse) (MADRID et coll., 2007).

Plusieurs thérapeutiques associées sont décrites en complément de la chirurgie.

- Le traitement vasodilatateur par *pentoxyphilline* et *vitamine E*, bien que théoriquement bénéfique, donne des résultats mitigés (VAUTHIER et RHEINFELDEN, 2006).
- L'utilisation de l'oxygénothérapie hyperbare préconisée par certains spécialistes (LUGASSY et coll., 2004) ne semble pas être bénéfique sur l'évolution de l'OCN. Ainsi cette solution, qui pose des difficultés notamment logistiques est aujourd'hui tombée en désuétude (MARKIEWICK et coll., 2005). Quelques inconditionnels continuent à en défendre le bien fondé, prônant le rapprochement avec l'ostéoradionécrose (ORN) (FREIBERGER, 2009) mais l'écho fait à cette proposition est faible.
- Un traitement par laser YAG de basse énergie (125W, 15Hz, 5 applications de 60 secondes) a été utilisé par VESCOVI et coll., (2007) dans le but de stimuler l'os exposé. Cette thérapie prometteuse possède plusieurs avantages. En effet, in vitro et in vivo, le laser YAG favorise la prolifération des cellules dans les sites en cours de cicatrisation. Il stimule également la prolifération des capillaires et des ostéoblastes. Le laser YAG est utilisé sur les surfaces osseuses exposées, en complément des traitements conventionnels : débridement et

antibiothérapie. Les auteurs obtiennent des résultats prometteurs, avec une cicatrisation complète et/ou une diminution de la symptomatologie.

Le traitement chirurgical est sujet à controverses. Certains auteurs privilégient les traitements conservateurs en première intention, réservant la chirurgie aux ostéonécroses réfractaires (protocole de MARX et coll., 2005 et recommandations de l'AFSSAPS, 2006) ou encore aux patients symptomatiques avec de larges zones d'expositions osseuses (FICARRA et coll., 2005 ; MIGLIORATI et coll., 2005). D'autres considèrent que cette attitude aboutit à une progression de la nécrose osseuse. En effet la surinfection à partir du milieu buccal est systématique et impossible à contrôler. De plus, l'os nécrotique est insensible aux antibiotiques (SAMSON et coll., 2008).

2.2. Problématique de la prise en charge de l'ostéonécrose liée aux bisphosphonates

La prise en charge de l'ostéonécrose liée aux BPs est un défi constant pour de nombreux spécialistes cliniciens et scientifiques. La littérature foisonne d'avis divers plus ou moins étayés sur le diagnostic et les orientations thérapeutiques. La primauté des mesures de prévention constitue un des rares points de ralliement.

Les définitions mêmes de l'ostéonécrose pourraient faire l'objet de critiques. En effet, pour Marx (2005) et beaucoup d'autres, il s'agit d'une exposition osseuse persistant au delà de huit semaines. Ce critère clinique est également repris dans les définitions de l'AFSSAPS et de l'AAOMS (American Association of Oral and Maxillo facial Surgeons). Au vu des connaissances actuelles de la physiopathologie osseuse, il est possible d'affirmer que l'exposition osseuse (même réduite) est une étape « tardive » du processus de nécrose. En effet, les nécroses, dans leur stade initial sont infra cliniques. De plus, certaines d'entre elles évoluent sous une muqueuse de recouvrement d'allure saine (Fig. : 2.7. ; 2.8. ; 2.9.).

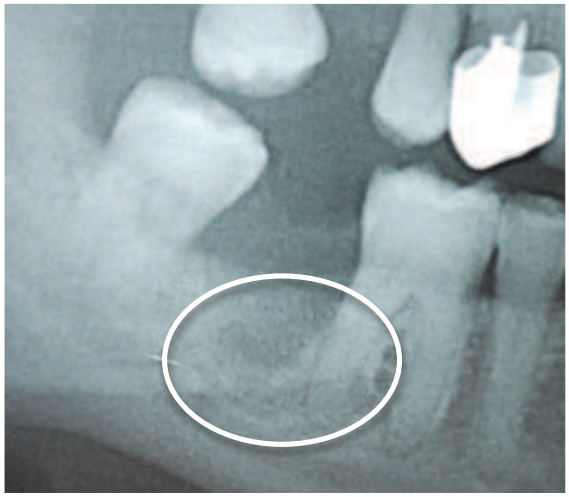


Fig. : 2.7. Ostéonécrose sur site implantaire ayant entraîné une perte de l'ostéointégration et de l'implant. Noter l'allure saine de la muqueuse de recouvrement. (Dr J.SANTUCCI)

Fig. : 2.8. Noter sur la radiographie panoramique la radio clarté s'étendant jusqu'à la racine distale de la première molaire mandibulaire droite (46). (Dr J.SANTUCCI)

Fig. : 2.9. Cicatrisation muqueuse en cours dix jours après le curetage chirurgical du foyer de nécrose et l'avulsion de 36. (Dr J.SANTUCCI)

Parallèlement, certains facteurs de risques décrits sont discutables. En effet, la chirurgie est encore considérée par beaucoup comme le *primum movens* qui déclenche et/ou exacerbe la nécrose. Cette assertion est sujette à caution, étant donné les éléments étiopathogéniques cités plus haut et les nombreux cas de nécrose spontanée rapportés.

Ainsi, même si la politique de prévention en cours a fait ses preuves (RIPAMONTI et coll. 2007), la stratégie actuelle de prise en charge de la nécrose avérée est encore inadaptée. Elle consiste à confiner la chirurgie aux cas de très mauvais pronostic voire à la bannir de l'arsenal thérapeutique courant. Cette attitude attentiste n'est pas justifiée. Pire, elle pourrait se révéler dangereuse en exposant le patient à un risque plus élevé de progression de la nécrose. En effet, un foyer de nécrose non traité est un facteur infectieux non contrôlé, difficilement accessible à une quelconque antibiothérapie (SAMSON et coll., 2008 ; REID I. 2007 ; KENNETH et coll., 2010). De plus, la thérapeutique chirurgicale semble donner des résultats encourageants. De récentes études montrent une nette efficacité de l'option chirurgicale par rapport à la thérapeutique médicale (46,3 à 89% de cicatrisation contre 17,3 à 17,6% respectivement). L'utilisation d'adjuvants comme le laser Er :YAG améliorerait sensiblement la cicatrisation (VESCOVI et coll., 2010 ; BEDOGNI et COLL., 2O11 ; MIGLIORATI et coll., 2011).

Face aux limites de la définition séméiologique de cette pathologie, et de la prise en charge qui s'ensuit, une autre « caractérisation » de la nécrose liée aux bisphosphonates s'est avérée nécessaire ; ceci afin de permettre l'évaluation du risque, la prise en charge précoce, la planification de la chirurgie voire le pronostic post chirurgical. La recherche a porté sur deux grands domaines:

- Les marqueurs biochimiques de la nécrose osseuse
- Les critères radiologiques de la nécrose

2.2.1. Echec des marqueurs biochimiques

2.2.1.1. Principe

Le turnover ou remodelage est un processus fondamental et permanent au niveau des os du squelette. C'est un critère de vitalité osseuse. Il implique schématiquement deux protagonistes : les ostéoclastes en charge de la résorption osseuse et les ostéoblastes acteurs de l'ostéoformation.

Les ostéoclastes actifs sécrètent un mélange d'acides et de protéases qui vont dégrader entre autres les fibres de collagène de la phase organique de l'os.

Ainsi, les marqueurs biochimiques de résorption qui se sont logiquement imposés sont les produits de dégradation du collagène. On retrouve d'une part des acides aminés libres

(hydroxyproline, hydroxylysine, pyrdinoline) et d'autre part des fragments plus larges (télopeptides N et C terminaux). Ces derniers sont mesurables grâce à des tests commercialisés sous le nom de « N-terminal (NTX) » et « C-terminal (CTX) ». D'autres marqueurs de résorption ont pu être proposés. Il s'agit d'enzymes sécrétées par les ostéoclastes comme les phosphatases acides, la cathepsine K (SEIBEL et coll., 2002) ou de l'hormone parathyroïdienne (POTTS, 2005).

La phase de résorption est suivie du recrutement d'ostéoblastes à la périphérie de la lacune de Howship. Ces derniers vont sécréter une matrice ostéoïde dans la cavité de résorption qui sera minéralisée dans un deuxième temps.

Ainsi, les marqueurs biochimiques de formation osseuse sont les produits de synthèse ostéoblastiques : pro peptides amino (N)- et carboxy (C)- terminaux du collagène, ostéocalcine, phosphatases alcalines (SEIBEL et coll., 2002).

Les différents marqueurs biochimiques du turnover osseux (résorption/formation) sont représentés dans le schéma ci après (Fig. : 2.10.)

Fig. : 2.10. Schéma des marqueurs du remodelage osseux (résorption/formation) (SEIBEL et coll. 2002)

2.2.1.2. Techniques de mesure

Les marqueurs biochimiques sont relargués dans la circulation pendant le processus de remodelage. La majorité d'entre eux sont métabolisés au niveau du foie. Quelques-uns passent par le rein et sont excrétés dans l'urine. Le taux de ces marqueurs est donc accessible au dosage sanguin, plasmatique ou urinaire. Le choix de la modalité d'étude de ces marqueurs a fait l'objet d'une revue de littérature récente (SEIBEL, 2005). Les techniques proposées vont de la chromatographie liquide ou de masse aux tests immunologiques de toute sorte. Ce sont ces derniers qui servent aujourd'hui dans la majorité des cas. La variabilité intra et inter opérateur d'une technique prise individuellement est acceptable (inférieure à 10%). Par contre les écarts relevés entre les différentes techniques de mesure du même marqueur sont beaucoup plus conséquents. Ceci pose le problème de l'étalonnage des mesures et rend difficile la comparaison des méthodes entre elles

(CREMERS et FAROOKI, 2011). Il faut également considérer le coût et l'accessibilité de ces examens qui freinent un peu plus leur utilisation en pratique quotidienne.

2.2.1.3. Variabilité et fiabilité

Le taux sérique et urinaire des marqueurs du remodelage osseux est sujet à d'énormes variations (jusqu'à 40 voire 50%). Cette variabilité s'explique par une erreur analytique ou une multitude de facteurs biologiques : stade de croissance, âge, sexe et masse corporelle, origine ethnique et géographique, grossesse et allaitement, jeûne et habitudes diététiques, cycles menstruels, saisonniers et circadiens, antécédent de trauma osseux ou pathologie métabolique osseuse, insuffisance rénale ou hépatique (HANNON et EASTELL, 2000). Bien que certains biais -notamment le cycle circadien et la diète- puissent être évités, la plupart des autres paramètres ne sont pas maîtrisables.

En 2007, Marx et son équipe ont proposé une classification du niveau de risque de développement de l'ostéonécrose basé sur le taux sérique de CTX. Ils considèrent qu'un taux inférieur à 100pg/mL équivaut à un risque maximum, justifiant l'arrêt du traitement jusqu'à obtention d'un taux compatible avec un risque acceptable (supérieur à 150 pg/mL). Le CTX aurait, selon ces auteurs, l'avantage d'être l'un des marqueurs de résorption les plus stables, moins sujet que le NTX aux cycles biologiques. De plus son dosage sérique serait moins aléatoire que le dosage urinaire. Ce raisonnement est hautement critiquable.

Premièrement des erreurs méthodologiques entachent les résultats de Marx. En effet son étude a été réalisée sans groupe témoin. Il n'est donc pas possible de comparer les taux de CTX des patients dits à haut risque avec ceux de patients ne bénéficiant pas de traitement anti résorptif ni ceux de patients traités n'ayant pas présenté de nécrose. La part du traitement dans la diminution du taux de CTX n'est pas évaluable. En effet, il a été montré que la plupart des patients sous alendronate pendant 3ans ont un taux de CTX inférieur à 100pg/mL. Ceci s'explique par le fait que les bisphosphonates et le CTX sont respectivement inhibiteurs et marqueur de l'ostéoclasie. La chute brutale du CTX chez un patient sous bisphosphonates est un signe de l'efficacité globale du traitement et non un facteur de risque local (CREMERS et FAROOKI, 2011 ; ROSEN et coll., 2000 ; FINK et coll.2000).

D'autre part le postulat de Marx implique que l'inhibition de la résorption suffirait à produire la nécrose : ceci n'est pas prouvé. Aujourd'hui, le schéma étiopathogénique avancé est plurifactoriel. Il implique la cicatrisation muqueuse, l'angiogenèse, les traumatismes osseux, la pathogénicité bactérienne et l'hypocellularité.

Parallèlement, il n'y a pas de relation prouvée entre le taux de CTX et la sévérité des lésions ni le pronostic de cicatrisation après chirurgie (YONG DAE KWON et coll., 2009 ; ANDREW et coll., 2009 ; LEE CY 2010).

Enfin, le choix du CTX lui même est discutable. En effet ce fragment protéinique est un produit de dégradation du collagène de type I, certes majoritaire dans la phase organique de l'os mais retrouvé également dans de nombreux autres tissus.

Il a été suggéré que les marqueurs de l'ostéoformation notamment l'ostéocalcine seraient plus prédictifs que le CTX (marqueur de résorption). Les résultats sont peu contributifs et la polémique demeure (LEHRER et coll., 2009 ; YONG DAE KWON et coll., 2009).

En conclusion, il n'y a aujourd'hui pas de place pour les marqueurs biochimiques du remodelage (résorption et apposition) ni dans le monitoring chirurgical des ostéonécroses ni dans la prédiction ou le pronostic de cette affection. Ils reflètent une activité métabolique globale. Ils sont logiquement influencés par la prise d'un traitement antirésorptif, mais ne sauraient rendre compte d'une situation locale au niveau des maxillaires (CREMERS et FAROOKI, 2011 ; DON-WAUCHOPE et COLE 2009 ; BAIM et MILLER 2009).

2.2.2. Insuffisances des techniques de radiologie

Les définitions actuelles de l'ostéonécrose liée aux BPs et de l'ostéoradionécrose font appel à l'anamnèse et au tableau clinique (AFFSSAPS, AAOMS). Les caractéristiques radiologiques ne sont pas évoquées. Cette approche est évidemment restrictive. En effet l'exposition osseuse est inconstante. De plus, lors du curetage de foyers de nécrose, le séquestre osseux s'étend généralement au-delà de la déhiscence muqueuse. Dans ce contexte, les examens complémentaires ont un rôle important à jouer. De nombreuses études ont tenté d'établir des critères radiologiques fiables et reproductibles pour la classification, le dépistage précoce des lésions, et la planification chirurgicale. Toutes les techniques conventionnelles d'imagerie morphologique ont été successivement mises à contribution. Les résultats obtenus sont globalement en deçà du bénéfice attendu.

2.2.1.2. Orthopantomographie (ou orthopantomogramme) et radiographie rétro alvéolaire

Le panoramique dentaire (orthopantomographie) est une coupe tomographique épaisse globalement coronale. D'acquisition facile, elle donne une vue globale de l'état des dents et des maxillaires, des articulations temporo-mandibulaires et des cavités aériques (sinus maxillaire, et fosses nasales). De nombreux auteurs se sont attelés à la caractérisation de la nécrose osseuse à partir d'un cliché panoramique. Les critères les plus communément retrouvés sont :

- Dans les stades dits précoces : un élargissement ligamentaire, un épaississement de la lamina dura et une sclérose osseuse (NOOPUR RAJE et coll., 2008 ; STOCKMANN et coll.2010 ; HUTCHINSON et coll., 2010 ; KENNETH et coll., 2010).
- Après chirurgie : la persistance d'alvéoles post extractionnelles (TREISTER et coll., 2009 ; STOCKMANN et coll.2010).
- Dans les stades avancés : une séquestration, des images de surfaces irrégulières diffuses d'aspect cotonneux, des images ostéolytiques, de rupture de corticale et de fractures pathologiques (NOOPUR RAJE et coll., 2008 ; TREISTER et coll., 2009 ; STOCKMANN et coll.2010).

Les limites de l'utilisation de la radiographie panoramique dans la prise en charge des nécroses des maxillaires sont de deux ordres. D'une part les limites liées au choix des critères d'analyse, d'autre part celles inhérentes à la technique.

- Choix des critères radiographiques

- L'élargissement ligamentaire et l'épaississement de la lamina dura sont classiquement observés lors de processus inflammatoires d'origine dentaire et ou parodontale (desmodontite, lésions inflammatoires péri radiculaires d'origine endodontique, parodontite etc.).

- HIKITA et coll. montrent en 2009 que l'administration de bisphosphonates après extraction chez le rat entraîne un retard de cicatrisation alvéolaire. Les mesures histomorphométriques de FAVIA et coll. le confirment. Elles montrent une augmentation de dépôt de tissu ostéoïde et une diminution de la résorption même sur des sites non nécrotiques. Il est donc probable que la persistance d'alvéoles déshabitées soit le simple fait du traitement et non un signe précoce de nécrose.

- l'ostéosclérose largement décrite est rencontrée dans de nombreux processus inflammatoires. De plus elle se retrouve à la fois dans les stades dits précoces et avancés de nécrose. Ce n'est donc pas un critère de classification fiable (HUTCHINSON et coll., 2010). De plus, on pense que l'ostéosclérose est le fruit d'une minéralisation sans résorption au même titre que la persistance d'alvéoles post extractionnelles (TREISTER et coll., 2009).

- les autres critères décrits (fractures secondaires, séquestration, plages ostéolytiques etc.) interviennent dans les phases tardives des nécroses et d'autres pathologies osseuses (ostéomyélite, tumeurs osseuses). Ce sont des conséquences non spécifiques de la pathologie.

- Technique d'imagerie

La radiographie panoramique est un examen de faible résolution (CORDOLIANI 2005). Il n'est pas possible d'en tirer des informations anatomiques de grande précision. Les modifications de l'architecture osseuse ne sont radiologiquement visibles qu'à partir d'une variation de la charge calcique d'environ 30%. Elles peuvent également être masquées en l'absence d'atteinte des corticales linguales et vestibulaires (TREISTER et coll., 2009). De ce fait le risque de faux négatifs est important (Fig. : 2.11. ; 2.12 ; 2.13.). STOCKMANN et coll. parlent d'une mauvaise « détectabilité » (rapport du nombre de cas dépistés sur le nombre de cas avérés).

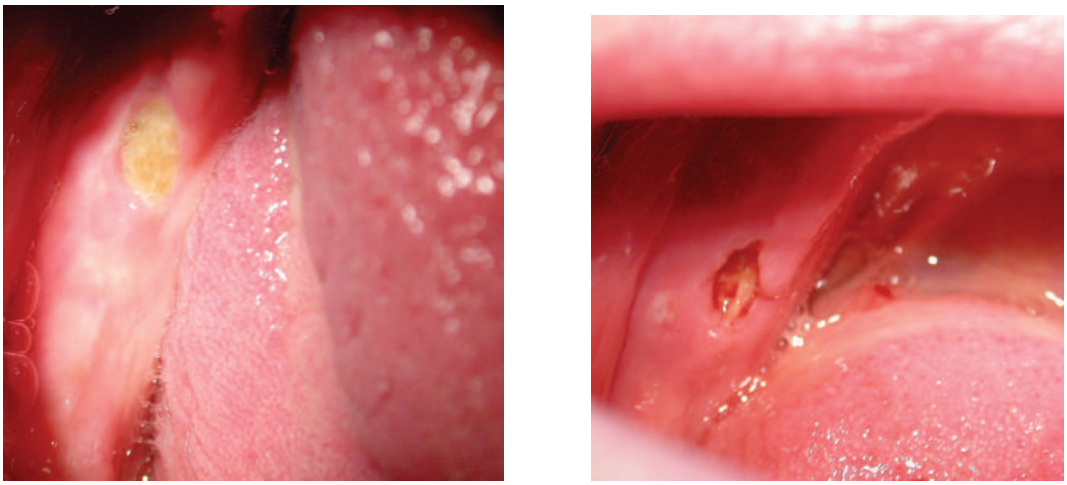


Fig. : 2.11. Ostéonécroses mandibulaires avérées gauche et droite chez une édentée complète. (Dr S.BOISRAME-GASTRIN)

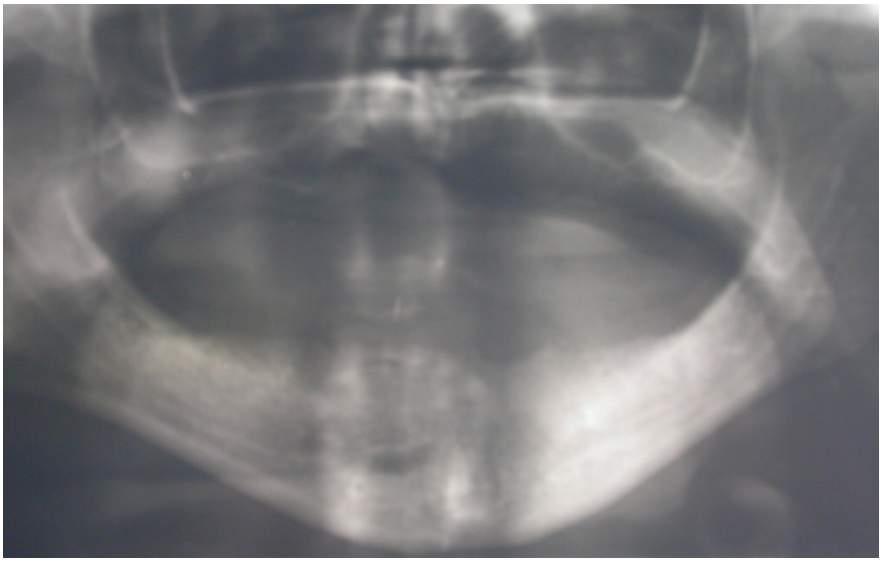


Fig. : 2.12. Absence de signes radiologiques sur le panoramique
(Dr S.BOISRAME-GASTRIN)

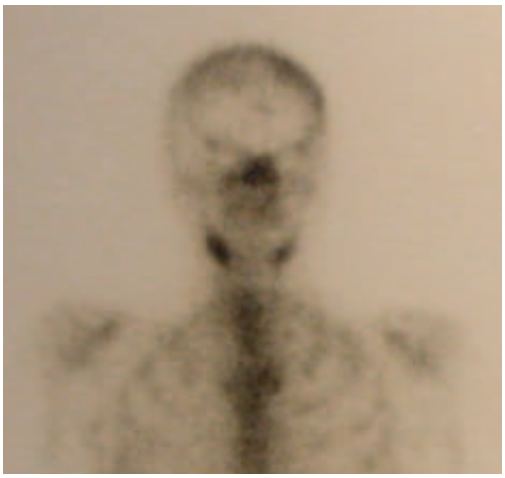


Fig. : 2.13. Hyperfixations mandibulaires à la scintigraphie chez la même patiente.
(Dr S.QUERELLOU)

La planification chirurgicale est difficile. Ceci est dû aux déformations du cliché rendant l'analyse métrique impossible (STOCKMANN et coll., 2010). Des auteurs comme BIANCHI (2007) ont également montré que la radiographie panoramique sous estimait nettement l'étendue des lésions. Sur 11 séquestres de petite taille en orthopantomographie, 6 sont étendus en imagerie sectionnelle. 7 séquestres de taille réduite et 2 séquestres étendus au scanner sont invisibles sur un panoramique.

Enfin, il existe des artefacts quasi systématiques sur les clichés panoramiques : imprécisions de la région antérieure et goniaque du fait de la superposition des voies aériennes. Ces images viennent limiter encore un peu plus l'utilisation de

l'orthopantomographie dans le dépistage et le monitoring chirurgical de nécroses osseuses maxillaires.

La radiographie rétro alvéolaire est une projection sur un cliché de taille réduite (en moyenne 20 à 30 mm / 30 à 40 mm) permettant une étude précise d'une dent et de son environnement adjacent (parodonte, région péri apicale). La résolution de l'image obtenue est meilleure qu'en orthopantomographie.

Les caractéristiques radiologiques de la nécrose en incidence rétro alvéolaire sont semblables à celles retrouvées en orthopantomographie. Ainsi, outre la taille réduite du capteur rétro alvéolaire, et les artefacts spécifiques du panoramique, ces deux examens sont sujets aux mêmes critiques quant à leur utilisation dans le dépistage et la prise en charge des nécroses osseuses maxillaires.

Il est toutefois intéressant de noter les travaux d'une équipe japonaise qui a proposé une application originale du cliché rétro alvéolaire. TAKAISHI et coll. (2010) ont réalisé dans une étude pilote sur six patients des « mesures de densité osseuse » à partir de clichés rétro alvéolaires numérisés et calibrés. Les densités sont estimées à partir de la différence de contraste entre des zones d'intérêt préalablement définies sur l'image. Les résultats de cette étude suggèrent que l'augmentation de la densité de l'os alvéolaire pourrait être un facteur prédictif de nécrose. Cette particularité serait également retrouvée dans les cas de nécrose post radique. Les arguments qui s'opposent à cette technique sont le manque de reproductibilité intra et inter opérateur et l'absence de spécificité du critère choisi.

2.2.2.2. Imagerie Sectionnelle

Différentes techniques d'imagerie sectionnelles ont été mises à contribution. Il s'agit de la tomodensitométrie (scanner), l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et la tomographie volumique à faisceau conique (cone beam). L'avantage évident de ces modalités d'acquisition est de permettre l'exploration en trois dimensions avec une résolution et une qualité d'image très élevées (STOCKMANN et coll. 2010 ; TREISTER et coll. 2010).

Le scanner est un examen de bonne sensibilité, permettant une délimitation du foyer de nécrose (BIANCHI et coll. 2007) et le dépistage de fractures et de séquestrations (NOOPUR RAJE et coll. 2008). Le scanner aurait la meilleure « détectabilité » de toutes les techniques d'imagerie selon une étude comparative récente (STOCKMANN et coll. 2010).

Les images de nécrose en imagerie sont caractérisées par une altération de l'os trabéculaire dans les stades avancés avec une réaction inflammatoire intense du périoste. La formation de tissu ostéoïde dans le sinus maxillaire au contact de la membrane de Schneider et des communications bucco sinusiennes sont également décrites (BIANCHI et coll. 2007).

Toutefois, les caractéristiques de la nécrose notamment dans les stades précoces manquent de spécificité. En effet, l'ostéosclérose très souvent rapportée est le signe d'un processus réactionnel d'étiologie variable (NOOPUR RAJE et coll. 2008 ; TREISTER et coll., 2009). D'autre part, il n'y aurait pas de corrélation entre l'image radiologique et la sévérité de la lésion. Dans les cas de lésions purulentes, on ne peut pas exclure avec le scanner le diagnostic différentiel de métastases osseuses (TREISTER et coll., 2009). Malgré la bonne corrélation entre l'étendue lésionnelle et l'imagerie pré opératoire, il n'est pas rare de réaliser in situ des marges d'exérèse plus larges. Certains auteurs rapportent que les lésions pourraient être jusqu'à deux fois plus étendues en per opératoire que sur le scanner (STOCKMANN et coll. 2010).

L'IRM est généralement utilisée dans l'exploration des tissus mous mais il possède une bonne sensibilité dans le dépistage des nécroses de la hanche (BELTRAN et OPSHA, 2005). Quelques auteurs ont essayé d'exploiter cet examen dans le diagnostic des nécroses des maxillaires.

- STOCKMANN et coll. (2010) avancent une corrélation entre un hypo signal en saturation T1 et T2 et une ostéonécrose avec exposition osseuse. D'autre part, un hyper signal en T2 suggérerait un œdème inflammatoire dans des territoires de nécrose toujours recouverts de muqueuse. Dans cette étude, on attribue à l'IRM une bonne « détectabilité » légèrement inférieure au scanner mais la corrélation avec la topographie des lésions en per opératoire est mauvaise.
- BEDOGNI et coll. (2008) ont réalisé une comparaison entre les images de lésions en radiologie et les résultats de coupes d'histopathologie. Ils distinguent également deux grands types de lésions osseuses en IRM.

  Les lésions osseuses exposées caractérisées par un hypo signal en saturation T1 et T2. Ce hypo signal est dû à une faible teneur en eau des zones de nécrose du fait de la mauvaise vascularisation et de l'hypocellularité de la région.

  Les lésions osseuses non exposées caractérisées par un hypo signal T1 et un hyper signal T2. L'hyper signal est dû à une forte teneur en eau du fait de l'œdème

inflammatoire de la muqueuse de recouvrement du foyer de nécrose.

Dans les cas de nécroses extensives, les deux types d'images coexistent ; l'hyper signal étant limité à la périphérie du foyer.

- NOOPUR RAJE et coll. (2008) évoquent également la possibilité de visualiser un éventuel œdème lié à l'inflammation autour des sites de nécrose. Toutefois, ces auteurs estiment que l' IRM a un apport limité dans la localisation des foyers de nécrose.

L'utilisation de l'IRM dans la prise en charge des nécroses maxillaires liées au bisphosphonates reste au stade de sujet de recherche. Cet examen particulièrement utile dans l'exploration de tissus mous se révèle peu contributif en pathologie osseuse des maxillaires. Les rares travaux qui y sont consacrés se basent sur des populations réduites de l'ordre de la vingtaine. La caractérisation du foyer de nécrose en IRM (zone exposée/non exposée, inflammation) est tardive et non spécifique. Les dimensions radiologiques de la lésion ne semblent pas corrélées à la situation in situ. De ce fait, les applications de cet examen dans cette indication sont sinon inexistantes du moins très limitées.

Déjà très utilisée en implantologie, la tomographie volumique à faisceau conique (cone beam) est de description récente dans la prise en charge des ostéonécroses des maxillaires. En résumé, le cone beam partage les avantages et les inconvénients du scanner. Sa spécificité tient à la résolution spatiale élevée et à l'irradiation faible. En effet les doses en cône beam sont 1,5 à 12 fois inférieures à celles délivrées lors d'un scanner selon les caractéristiques de l'appareil notamment la taille du champ d'exploration (TREISTER et coll., 2009 ; NATHANIEL et coll., 2010 ; HAS *rapport d'évaluation technologique* 2009).

En conclusion, le bilan radiologique dans la prise en charge des nécroses maxillaires liées aux bisphosphonates est très mitigé. En réalité, l'apport réel des techniques de radiographie n'est pas certain avant :

- l'apparition de signes cliniques (exposition osseuse)
- la persistance (ou l'aggravation) de ceux ci malgré la mise en place d'une antibiothérapie.
- la suspicion de fractures pathologiques ou de métastases osseuses coexistant avec un foyer de nécrose, (NATHANIEL et coll. 2009).

La planification chirurgicale reste difficile du fait de la sous estimation quasi

systématique des dimensions du foyer de nécrose quelle que soit la modalité d'acquisition choisie -radiographie standard ou imagerie sectionnelle- (TREISTER et coll., 2009 ; STOCKMANN et coll. 2010).

L'utilisation de règles empiriques (saignement) comme seuls critères de viabilité lors du curetage de foyers de nécrose n'est pas non plus acceptable. PAUTKE et coll. (2010) ont montré que les limites d'os nécrotique sur les coupes histologiques s'étendaient bien au delà. Ainsi, le sous traitement engendré augmente le risque de récidive.

Face aux insuffisances des approches morphologiques strictes et biochimiques dans la prise en charge des ostéonécroses liées aux bisphosphonates, il est nécessaire de développer des techniques alternatives. En ce sens l'imagerie fonctionnelle notamment la scintigraphie osseuse est prometteuse.

CHAPITRE 3. INTERET DE LA SCINTIGRAPHIE OSSEUSE DANS LA PRISE EN CHARGE DES OSTEONECROSES DES MAXILLAIRES

3.1. Introduction : Imagerie fonctionnelle : de multiples applications

Domaine d'exploration diagnostique récent et en rapide évolution, l'imagerie fonctionnelle a profondément modifié le statut de la médecine nucléaire depuis quelques décennies. Les trois grands moteurs de cette évolution ont été d'une part l'amélioration des équipements d'imagerie avec les progrès de l'informatique et de l'industrie, l'éclosion de nouveaux traceurs radiochimiques plus spécifiques et les succès de la recherche clinique.

Aujourd'hui, il n'est pas de spécialité médicale qui ne possède dans son arsenal une technique d'imagerie fonctionnelle. Sans céder à la tentation d'une énumération fastidieuse et forcément incomplète des indications médicales de l'imagerie nucléaire par spécialités, il reste intéressant d'en illustrer les applications à travers trois items à savoir : le diagnostic, la préparation chirurgicale et le suivi de pathologies chroniques.

L'aide au diagnostic est l'un des objectifs premiers de l'imagerie en général et de l'imagerie fonctionnelle en particulier. Elle est sollicitée pour « débrouiller » des tableaux cliniques confus. C'est le cas par exemple des douleurs osseuses radiologiquement inexpliquées ou des suspicions d'infarctus du myocarde en présence de données électrocardiographiques et enzymologiques douteuses (RUBINSTEIN et coll., 2000). En pneumologie, par exemple, le clinicien s'en sert pour exclure en cas de doute une embolie pulmonaire. Le bénéfice est réel quand on sait qu'aux Etats-Unis par exemple, il y aurait environ 630.000 cas d'embolie pulmonaire par an dont 200.000 décès, 60% d'entre eux étant dus à une absence de diagnostic (RUBINSTEIN et coll. 2000). En neurologie et en oncologie, l'imagerie nucléaire a clairement marqué un tournant décisif, améliorant le diagnostic et la précision du bilan d'extension des tumeurs avec l'avènement de la corrélation anatomo-fonctionnelle.

On a également recours à l'imagerie fonctionnelle en amont de gestes chirurgicaux afin d'en préciser le contexte anatomique, fonctionnel et pathologique, de limiter la iatrogénicité ou d'émettre un pronostic. C'est ainsi que la scintigraphie permet entre autres d'évaluer la viabilité tissulaire avant une pneumectomie, ou le risque de progression d'une insuffisance cardiaque (RUBINSTEIN et coll. 2000).

Enfin, la médecine nucléaire a investi le domaine du suivi lésionnel et de l'évaluation des thérapeutiques. On peut par exemple calculer la masse calcique d'un individu, déterminer son risque fracturaire et juger ainsi de l'efficacité d'un traitement ostéoconservateur. En cardiologie, c'est une alternative non invasive à la coronarographie dans le suivi des pontages. On estime que 20% des coronarographies aux Etats-Unis pourraient être évitées par une scintigraphie myocardique préalable. On a également volontiers recours à la scintigraphie en infectiologie dans le cadre du suivi d'infections sur matériels prothétiques (RUBINSTEIN et coll. 2000).

A l'évidence, les techniques de médecine nucléaire en général et la scintigraphie en particulier sont largement utilisées en médecine. Elles ont fait leurs preuves, devenant même parfois des références. C'est le cas dans de nombreuses pathologies osseuses. La transposition évidente au sujet de l'ostéonécrose liée aux bisphosphonates s'inscrit dans cette logique. Il s'agit de montrer la pertinence de ces techniques d'exploration, notamment la scintigraphie au ^{99m}Tc-BP dans le diagnostic précoce, la planification chirurgicale et le suivi des foyers de nécrose maxillaires.

3.2. Scintigraphie osseuse au 99mTc

3.2.1. Déroulement de l'examen

Le schéma type de l'examen varie peu en fonction des protocoles et des opérateurs. On distingue classiquement les phases de préparation, d'administration, de latence et d'acquisition.

- Préparation

Le patient doit se débarrasser de tout objet métallique afin d'éviter d'éventuels artefacts mais il est inutile de se déshabiller. L'examen n'étant ni douloureux, ni toxique et ne provoquant aucune allergie, il est inutile de modifier les traitements en cours. Aucune préparation particulière à type de jeûne n'est requise pas plus qu'une hospitalisation ou une anesthésie générale. Le patient devra se soumettre à une hydratation raisonnable (environ un litre d'eau en deux heures) afin de favoriser l'élimination du traceur par excrétion urinaire. Après l'examen, une alimentation normale et les activités habituelles sont autorisées.

L'interruption de l'allaitement est parfois requise. La femme enceinte est dispensée de ce type d'examen. Les effets de l'irradiation interne sur l'embryon et le fœtus sont encore mal connus. Par précaution on réalisera donc l'examen dans les dix jours suivant le début de la ménorrhée. On conseille aux patients, à l'issue de l'examen, d'éviter le contact avec les femmes enceintes et les jeunes enfants pendant une période de 24 à 48 heures environ. (NAJEAN, 1990 ; SERET 2008)

- Administration

Elle se fait par voie intraveineuse, classiquement au pli du coude. Les règles d'antisepsie sont celles appliquées pour toute injection. Chez l'adulte, l'activité injectée est comprise entre 555 et 740 MBq (15 à 20 mCi) conduisant à une irradiation modeste de l'ordre de 12,5 µGy/MBq pour le squelette ; 5,4 µGy/MBq pour la moelle osseuse et 2,7 µGy/MBq pour le corps entier (NAJEAN, 1990).
L'injection par voie intraveineuse directe conduit facilement à une injection para-veineuse. Celle ci peut gêner, parfois considérablement l'interprétation des images et est une source importante d'irradiation locale (NAJEAN, 1990 ; ZIMMERMAN, 2006).

- Latence

C'est le temps nécessaire au passage du marqueur du compartiment vasculaire au compartiment osseux. Le maximum de fixation du traceur est obtenu au bout de 2 à 3 heures environ. Cette période est mise à profit par le patient afin de d'effectuer une hydratation et des mictions répétées, ceci pour éviter les interruptions intempestives de la phase d'acquisition (NAJEAN, 1990 ; Fiche d'information, 2005 ; ZIMMERMAN, 2006).

- Acquisition

Pendant cette étape, le patient est immobile, en position assise ou allongée selon le type d'acquisition. Les têtes de détection de la gamma caméra se déplacent autour du patient. Les mouvements de ce dernier, les postures vicieuses ou antalgiques génèrent un flou et nuisent à la symétrie de l'image. La durée de cette phase peut varier de 15 à 45 minutes selon le mode d'acquisition (NAJEAN, 1990 ; Fiche d'information, 2005 ; ZIMMERMAN, 2006).

On décrit plusieurs types d'acquisition selon le mouvement décrit par le statif,

l'utilisation d'un ou de plusieurs isotopes et les modalités d'imagerie employées.

- Mouvement du statif

S'il est rectiligne, on parle d'une acquisition planaire. L'acquisition peut être limitée à une région anatomique (extrémité céphalique, thorax, abdomen, membres). Dans ce cas le déplacement de la gamma caméra est géré manuellement par l'opérateur. C'est une acquisition champs séparés. On peut programmer automatiquement un mouvement de translation cranio caudale : c'est l'acquisition corps entier.

Lorsque le mouvement décrit autour du patient par les têtes de détection est circulaire, c'est une acquisition tomographique ou Tomographie à Emission Mono Photonique (TEMP ou SPECT). On obtient un nombre fini de projections de la région anatomique explorée. Cette technique est très utile en scintigraphie cardiaque ou pulmonaire.

- Isotope

En scintigraphie osseuse on utilise le plus souvent un seul isotope : le ^{99m}Tc couplé aux bisphosphonates. La technique en double isotope est utile pour visualiser deux processus pathologiques distincts sur une même image (pathologie osseuse, pathologie tumorale). On peut utiliser une échelle de gris ou associer une couleur différente à chaque isotope.

- Modalité d'imagerie

La localisation précise des hyperfixations en scintigraphie est parfois difficile du fait du manque de références anatomiques. En effet, seules les structures fixant le traceur sont visualisables. Les examens radiologiques comme la tomodensitométrie ou l'imagerie par résonance magnétique fournissent quant à eux des informations anatomiques de qualité. Ces deux images sont donc complémentaires. Quand elles sont fusionnées elles permettent d'exploiter au mieux l'apport des deux types d'imagerie. C'est la multi modalité ou corrélation anatomo fonctionnelle (Fig. : 3.1.).

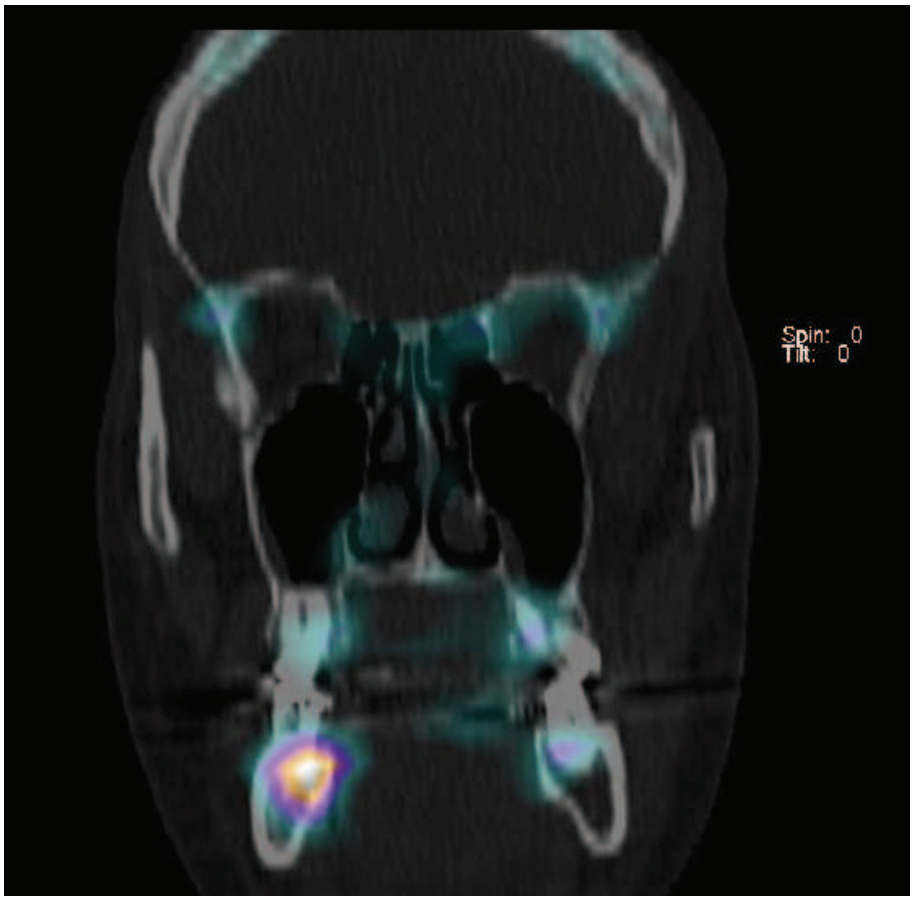


Fig. : 3.1. Couplage scintigraphie/tomodensitométrie coupe coronale : le repérage anatomique de l'hyperfixation est facilité. (Dr S.QUERELLOU)

3.2.2. Description des clichés

L'image scintigraphique est une transcription bidimensionnelle de la répartition tridimensionnelle du traceur au niveau du squelette. Elle traduit la grande affinité des bisphosphonates pour les sels de calcium amorphes. C'est une vision macroscopique « de la vie de l'os » du point de vue de la vascularisation locale et de l'ostéogénèse physiologique et pathologique (NAJEAN ; 1990).

3.2.2.1. Image normale

Un certain nombre de critères de normalité doivent être retrouvés sur une scintigraphie osseuse (NAJEAN, 1990 ; PAYCHA et RICHARD, 2001).

- Principe de symétrie. Le premier critère de normalité en imagerie ostéoarticulaire correspond au principe de symétrie, et la scintigraphie osseuse ne déroge pas à cette règle : les aspects scintigraphiques des hémi squelettes droit et gauche sont les images miroirs l'un de l'autre. Toutefois, ce critère n'est pas toujours nécessaire : un ou plusieurs foyers d'hyperfixation asymétrique peuvent être visibles physiologiquement.

- Principe d'uniformité. La répartition de la fixation du traceur doit normalement être relativement uniforme sur l'ensemble du squelette. Ce principe d'uniformité est évidemment modulé selon les pièces osseuses ou les articulations : les régions anatomiques soumises aux plus fortes contraintes font l'objet d'un taux de renouvellement accru, reflété par une fixation localement augmentée. Il peut s'agir de zones portantes comme les articulations sacro-iliaques, de zones d'attaches de groupes musculaires antagonistes, comme les articulations scapulo-humérales ou de régions à turn over élevé comme les maxillaires.

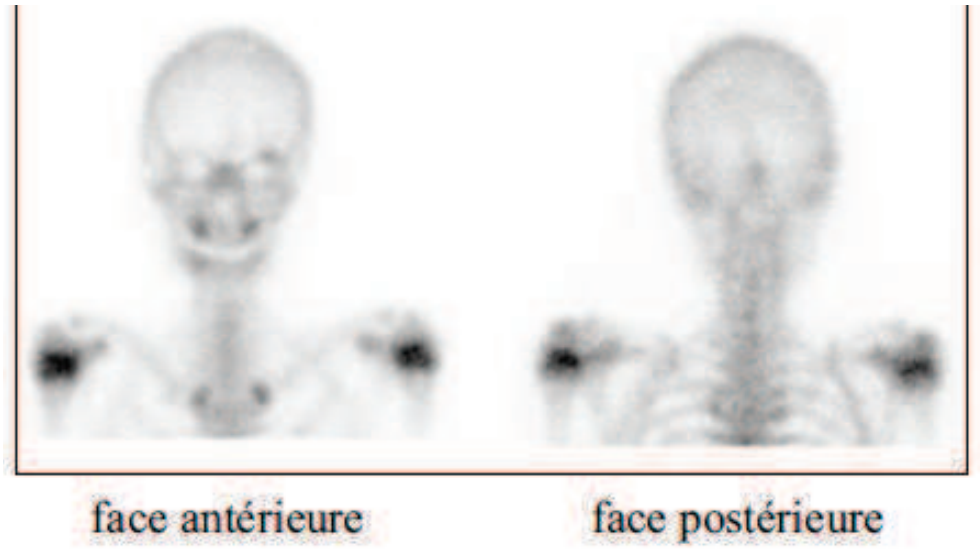
Chez l'adulte, les acquisitions corps entier tardives (à la 3e heure) montrent des régions d'hyperfixation du fait de leur activité physiologique et/ou de leur plus grande proximité du système de détection. C'est le cas du massif facial, du sternum, des épines iliaques antéro supérieures en vue de face. La vessie présente généralement une nette hyperfixation en dépit des mictions répétées qui précèdent la phase d'acquisition. En incidence postérieure, on observe le rachis, les omoplates, les sacro iliaques, les calcanéums et les reins (Fig. : 3.2.).

Fig. : 3.2. Scintigraphie (au 99mTc-BP) corps entier, vues faces antérieure et postérieure (Dr S.QUERELLOU)

Les clichés régionaux pratiqués selon la technique champs séparés permettent une étude plus fine de la fixation du radio pharmaceutique.

Sur les clichés céphaliques, les maxillaires, l'arcade zygomatique, le complexe ethmoïde/os du nez, la voûte et la base du crâne sont identifiables.

A l'étage thoracique, on observe dans 10% des cas une asymétrie de fixation en faveur des articulations du membre supérieur « dominant » notamment chez les travailleurs de force (NAJEAN, 1990 ; PAYCHA et RICHARD, 2001). La vue antérieure montre le sternum, les articulations sterno claviculaires et acromio claviculaires et le grill costal. La vue postérieure individualise les vertèbres dorsales, et les omoplates (Fig. : 3.3).



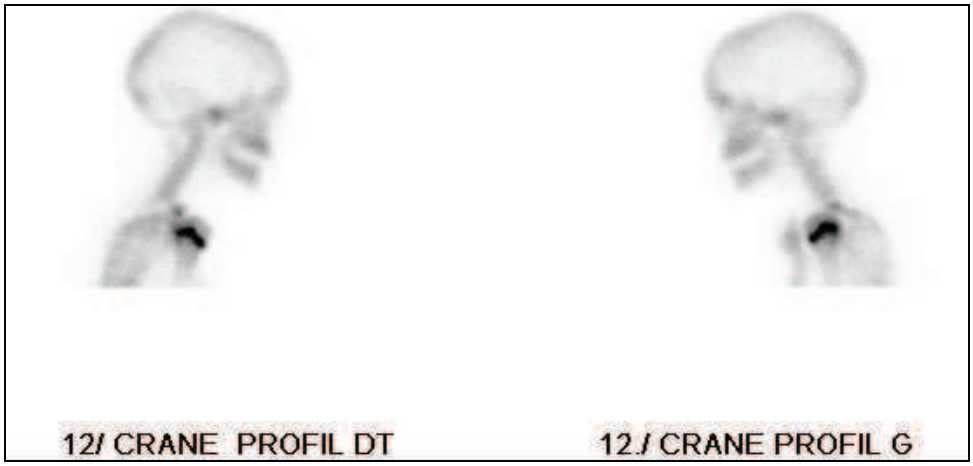


Fig. : 3.3. Scintigraphies (au 99mTc-BP) de l'étage céphalique et thoracique (partiel) en incidences antérieures postérieures et de profil gauche et droit. (Dr S.QUERELLOU)

Chez l'enfant et l'adolescent, la scintigraphie se distingue par l'hyperfixation résultant de l'hyperactivité des métaphyses fertiles (Fig. : 3.4.).

Fig. : 3.4. Scintigraphie corps entier en incidences antérieure et postérieure chez un sujet jeune (enfant ou adolescent): noter l'hyperfixation des métaphyses fertiles.

(*Internet* image du Dr. M.DECOUSUS CHU Saint Etienne)

Chez les patients âgés, la fixation globale est diminuée en raison de l'ostéopénie physiologique.

En post partum il est normal d'observer une hyperfixation des sacro iliaques et de la région pubienne. Une fixation diffuse de la voûte crânienne est à considérer comme une variante de la normale assez fréquente chez la femme.

3.2.2.2. Image anormale

Toute pathologie qui entraîne une modification du métabolisme de l'os entraîne également une modification de la fixation du traceur. Les symptômes élémentaires sont l'hyperfixation (ou foyer chaud) (Fig. : 3.5.) et plus rarement l'hypofixation (ou lacune).

Fig. : 3.5. Hyperfixation des maxillaires à droite *(flèche)*. Noter l'insuffisance des repères anatomiques en scintigraphie seule rendant difficile la localisation précise du foyer suspect (Dr S.QUERELLOU)

L'hyperfixation peut être localisée s'il s'agit d'une anomalie focale (fracture, métastase) ou diffuse (ostéopathie métabolique). Lorsque l'activité ostéoblastique est diminuée et/ou l'activité ostéoclasique majorée, l'aspect scintigraphique consiste en une hypofixation : c'est le cas, des séquelles de radiothérapie ou des métastases purement lytiques. Si les anomalies de fixation, en particulier les foyers hyperfixants, sont facilement décelables, l'étiologie est plus difficile à déterminer. Les anomalies en scintigraphie au cours de pathologies osseuses dépendent de l'importance relative de la vascularisation locale et du degré d'ostéogenèse réactionnelle ou lésionnelle. Pour l'interprétation, on s'intéresse à des paramètres tels que l'intensité de la fixation, son homogénéité, la topographie, le nombre et la forme des foyers. Tout ceci est analysé en fonction du contexte clinique (NAJEAN, 1990 ; PAYCHA et RICHARD, 2001).

- Le nombre, la forme et la topographie des foyers de fixation. A titre d'exemple, des

foyers multiples arrondis situés à distance des articulations peuvent correspondre à des métastases (Fig. : 3.6.). Des fixations en plages asymétriques au niveau du crâne du rachis et du bassin sont évocatrices d'une maladie de Paget

Fig. : 3.6. Hyperfixations maxillaires et autres fixations squelettiques *(évocatrices de métastases osseuses)* chez un patient suivi pour un cancer de la prostate.
(Dr S.QUERELLOU)

- Les contours : ils sont globalement nets dans le cas de métastases et plutôt flous et diffus dans le cas de processus inflammatoire et/ou infectieux chroniques.

- L'intensité de la captation : elle dépend de paramètres techniques comme la dose injectée mais aussi de la vascularisation du site et de l'importance du phénomène réactionnel. On la décrit volontiers très intense dans le cas de tumeurs ou de

métastases osseuses ; nette à modeste dans le cas d'ostéomyélites, d'ostéonécroses ou d'arthrites rhumatismales ; inférieure à la normale par interruption de la vascularisation et ou insuffisance quantitative de l'ostéogenèse dans les nécroses traumatiques, infectieuses, les infarctus osseux drépanocytaires etc. Dans certains cas, la fixation lésionnelle est masquée par la réaction péri lésionnelle (NAJEAN ; 1990).

Sur une scintigraphie corps entier normale, on ne décèle pas de foyers d'hyperfixation au niveau des maxillaires. Le sternum, lorsqu'il est normal présente une fixation intermédiaire qui sert de référence dans l'échelle des hyperfixations des maxillaires selon 0'Ryan. (O'RYAN 2009) Les « lésions » scintigraphiques y sont gradées en trois niveaux comme suit (Fig. : 3.7. ; 3.8.):

Score 0 : Pas de foyer d'hyperfixation visible

Score 1 : Présence d'une hyperfixation modérée et équivalente à celle du sternum

Score 2 : Présence d'une hyperfixation intense et supérieure à celle du sternum

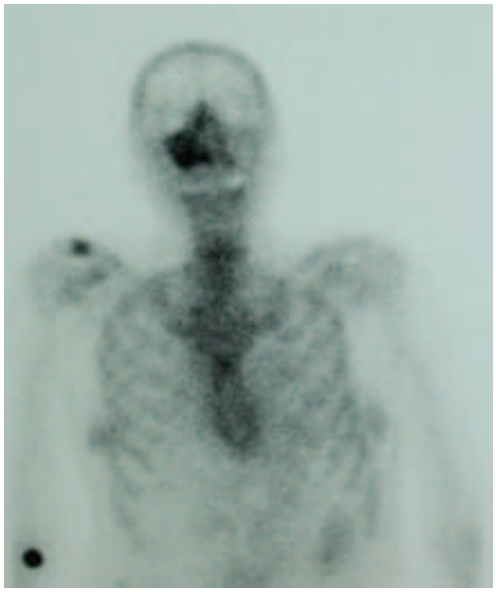


Fig. : 3.7. Hyperfixation mandibulaire gauche d'intensité modérée, équivalente à celle du sternum *(score 1)*. (Dr S.QUERELLOU)

Fig. : 3.8. Hyperfixation maxillaire droite très intense, supérieure à celle du sternum *(score 2)*.

(Dr S.QUERELLOU)

Pour les mêmes auteurs, l'intensité de la captation serait corrélée au stade de nécrose et au caractère plus ou moins extensif de celle ci.

3.2.2.3. Difficultés et pièges d'interprétation

- L'injection non strictement intraveineuse peut être responsable d'un foyer chaud (hot spot) au point d'administration en cas d'extravasation d'une petite quantité du radiopharmaceutique (Fig. : 3.9).

Fig. : 3.9. Noter l'hyperfixation arrondie au niveau du carpe droit, probablement due à une injection para veineuse et la trainée de fixation entre les cuisses probablement due à une souillure des vêtements par de l'urine (Dr S.QUERELLOU)

- Une souillure de la peau ou des vêtements par les urines ou le produit lui même peut

également entraîner l'apparition d'images anormales à ne pas prendre pour des foyers de fixation pathologique (Fig. : 3.9) ; toutefois la survenue de ce type d'artefact est de plus en plus rare.

- Une asymétrie de position, en diminuant d'un côté la distance entre le patient et le détecteur va créer une hyperfixation latéralisée du même côté. De plus les éventuels mouvements du patient génèrent un flou sur l'image.

- Les thérapeutiques peuvent induire des variations de l'image. La chirurgie entraîne soit une hypofixation d'intensité variable en cas d'exérèse ou une hyperfixation ponctuelle sur des sites de biopsie. La radiothérapie est responsable d'une diminution de la fixation à l'os et à la lésion. La chimiothérapie utilisant des complexes phosphatés est également responsable d'une diminution de la fixation osseuse. C'est probablement un mécanisme analogue qui explique la compétition entre les bisphosphonates thérapeutiques et les bisphosphonates marqués, une des raisons possibles de faux négatif. La vitamine D_3 entraîne une diminution de la fixation osseuse et une augmentation de la radioactivité sanguine (NAJEAN, 1990).

- Certaines anomalies de fixation ne correspondent pas à du tissu osseux. C'est le cas de calcifications des tissus mous, d'hématomes etc. (NAJEAN, 1990)

3.2.3. Avantages et inconvénients de la technique

3.2.3.1. Sensibilité

La sensibilité est l'un des critères de validité intrinsèque d'un test ou d'un examen. Elle désigne la capacité de ce dernier à donner un résultat positif lorsque la maladie est présente (KOHLER, 2005). C'est la fréquence des tests positifs dans la population malade, en d'autres termes le pourcentage de patients porteurs d'ostéonécrose des maxillaires et présentant une anomalie de fixation sur leur cliché scintigraphique dans la région concernée.

La valeur diagnostique de la scintigraphie en général et de la scintigraphie osseuse en particulier est essentiellement due à sa forte sensibilité qui autorise un diagnostic précoce. Il est difficile de quantifier précisément cette sensibilité dans le cas d'ostéonécroses des maxillaires. En effet l'exploitation de l'examen dans cette indication est encore marginale. On

comprend toutefois sans peine que cette propriété est due à la dimension « fonctionnelle » de l'examen qui révèle des altérations métaboliques alors que leurs traductions morphologiques sont encore mineures voire inaccessibles à l'examen clinique. C'est ainsi que la scintigraphie est devenue incontournable dans le bilan d'extension des cancers ostéophiles. La sensibilité de détection y est, selon les auteurs, de l'ordre de 91 à 100%. La précession par rapport au bilan radiographique varie de 3 à 18 mois voire 3 ans pour certaines localisations secondaires prostatiques notamment (NAJEAN, 1990).

La difficulté à évaluer la sensibilité de la scintigraphie dans le cas des nécroses osseuses tient également en partie du fait que sa définition est encore polémique. Tour à tour ostéopétrose, ostéomyélite ou ostéonécrose aseptique, sa caractérisation précise suscite le débat. On peut toutefois noter que la sensibilité de l'épreuve scintigraphique pour la détection de l'ostéomyélite est supérieure à 90%. La précession de la scintigraphie par rapport à la radiographie dans le cas de nécroses osseuses aseptiques est quant à elle estimée entre quelques semaines et quelques mois (NAJEAN, 1990).

3.2.3.2. Spécificité

Second critère de validité intrinsèque d'un examen, elle désigne la capacité de celui ci à donner un résultat négatif lorsque la maladie n'est pas présente (KOHLER, 2005). C'est la fréquence de tests négatifs dans la population saine, en d'autres termes le pourcentage de patients non porteurs d'ostéonécrose et ne présentant pas d'anomalie de fixation sur leur cliché scintigraphique dans la région concernée.

La spécificité de la scintigraphie osseuse pour les ostéonécroses maxillaires seule est vraisemblablement assez faible. En effet, cet examen rend compte de modifications métaboliques qui peuvent intervenir indifféremment dans des processus pathologiques de natures diverses (inflammatoire, traumatique, cicatriciel, tumoral, infectieux). La cavité buccale étant le siège fréquent de certains mécanismes réactionnels d'origine dentaire et/ou parodontale, le risque de faux positifs est réel. Il existe toutefois des moyens d'améliorer ce paramètre notamment en interprétant le cliché à la lueur d'autres données d'imagerie comme la tomodensitométrie. Le développement de traceurs plus discriminants est également une piste intéressante.

3.2.3.3. Fiabilité

Le défaut de spécificité constitue la principale limite de la scintigraphie. Ainsi une hyperfixation des maxillaires chez un patient sous bisphosphonates peut être un artefact (ethmoïde), une réponse à un traumatisme, à un processus inflammatoire (infection apicale, maladie parodontale) ou beaucoup plus rarement la localisation primitive ou secondaire d'une tumeur. Sur une cohorte de 35 patients, O'Ryan retrouve environ 16 % de faux positifs (O'RYAN, 2009).

Par ailleurs, on peut constater une absence de fixation sur des scintigraphies pratiquées chez des patients atteints d'ostéonécroses avérées. Ces lésions dites froides seraient assez fréquentes et concerneraient environ 15 % des patients atteints (O'RYAN, 2009). Les raisons évoquées sont liées au principe même de la technique et à la pharmacodynamie des bisphosphonates. Selon le type d'os ou la région concernée (os très corticalisé, reliefs et exostoses sur les maxillaires), l'activité métabolique déjà réduite peut être un frein au dépistage d'un foyer de nécrose sous jacent. D'autre part, les bisphosphonates marqués au ^{99m}Tc atteignent les structures osseuses par voie sanguine. L'hypovascularisation relative de certaines régions des maxillaires pourrait expliquer l'absence de captation (Fig. : 3.10. à 3.15.).

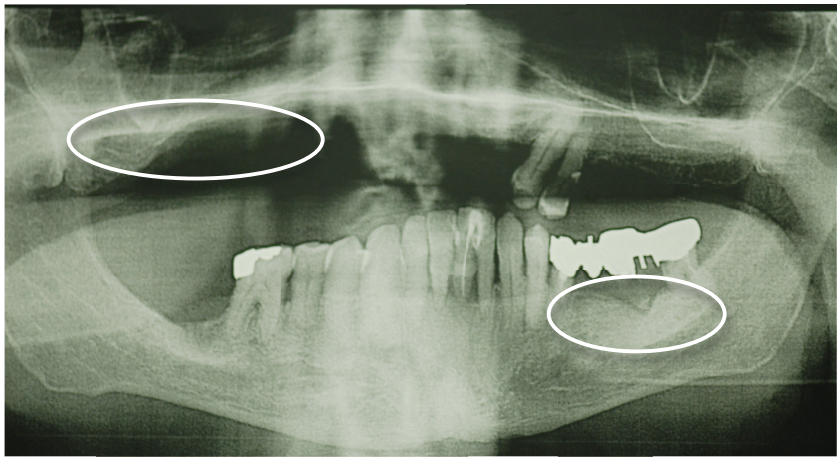


Fig. : 3.10. A droite : perte de substance consécutive au curetage d'un foyer de BRONJ. A gauche : ostéosclérose diffuse correspondant à un 2e foyer de BRONJ (Dr J.SANTUCCI)

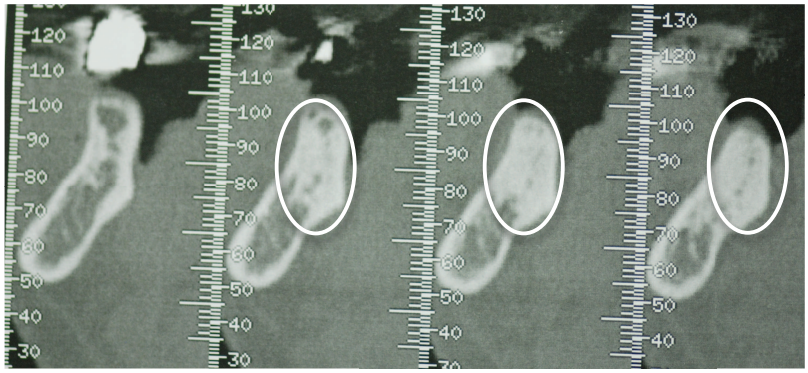


Fig. : 3.11. TDM : Ostéosclérose diffuse du foyer de BRONJ mandibulaire (Dr J.SANTUCCI)

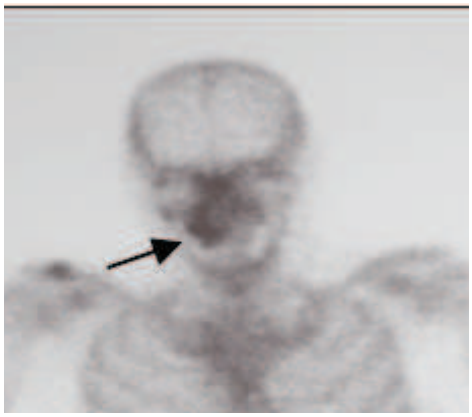


Fig. : 3.12. Hyperfixation maxillaire absence de fixation mandibulaire : faux négatif à la mandibule (Dr S.QUERELLOU)

Fig. : 3.13. Radio clarté lacunaire sur site de 36 (Dr J.SANTUCCI) Fig. : 3.14. Exposition osseuse (Dr J.SANTUCCI)

Fig. : 3.15. Absence de fixation franche du foyer de nécrose : faux négatif (Dr S.QUERELLOU)

De plus, en raison de leur forte affinité pour l'hydroxyapatite de la matrice osseuse, il semblerait que les bisphosphonates à visée thérapeutique concurrencent la fixation des bisphosphonates radio-marqués. Ceci expliquerait qu'une diminution de la fixation osseuse du ^{99m}Tc-MDP ou du ^{99m}Tc-HMDP ait été rapportée chez des patients traités par bisphosphonates (MURPHY et coll., 1997 ; PAYCHA et RICHARD, 2001 ; TJALMA et coll. 2001 ;).

Toutefois, il ne faudrait pas se limiter aux seuls critères de sensibilité et de spécificité pour évaluer l'intérêt de la scintigraphie osseuse dans la prise en charge des ostéonécroses maxillaires.

D'une part ces critères sont difficilement appliqués *stricto sensu* en pratique. En effet la démarche du clinicien est inverse. Elle consiste à estimer face au résultat positif ou négatif de l'examen la probabilité pour que le patient soit porteur ou pas de la pathologie. La réponse à ce problème fait intervenir les notions de valeurs prédictives positive (VPP) et négative du test (VPN). Ces valeurs, sont certes liées la validité intrinsèque de l'examen, mais également à la prévalence de l'affection dans la population considérée. A ce jour, la prévalence de l'ostéonécrose liée aux bisphosphonates est encore controversée. Les valeurs avancées sont globalement faibles ce qui tend à augmenter la valeur prédictive négative de la scintigraphie, l'érigeant en examen d'exclusion.

D'autre part, la sensibilité et la spécificité d'un examen se calculent par rapport à une population de référence, dont on sait qu'elle est porteuse ou pas de la maladie, la présence ou l'absence de la maladie ayant été établie par un test de référence. A ce jour, il n'y a pas de test de référence en matière de diagnostic ni de prédiction des ostéonécroses maxillaires liées aux bisphosphonates. Les marqueurs biochimiques et les examens radiologiques ayant révélé de nombreuses limites. Le diagnostic repose sur un confluent de signes cliniques vraisemblablement tardifs (Fig. :3.16. et 3.17.)

Fig. : 3.16. Discrète exposition osseuse au niveau de la ligne mylo-hyoïdienne droite chez un patient sous BPs (Dr S.BOISRAME-GASTRIN)

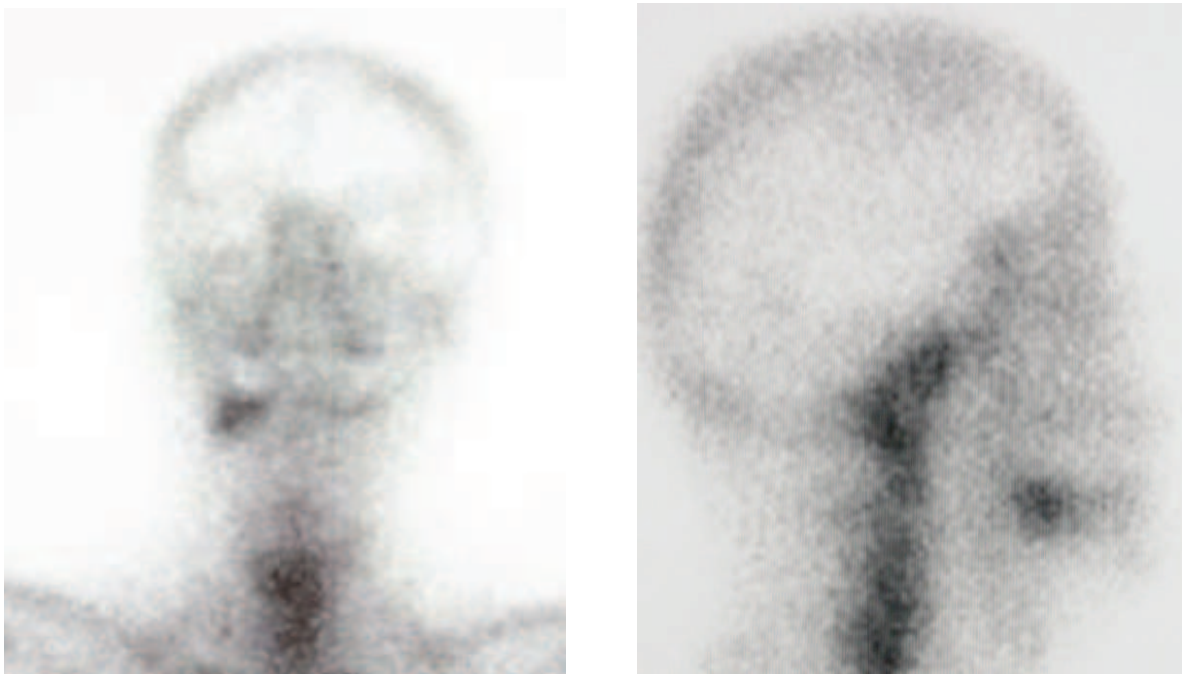


Fig. : 3.17. Noter la volumineuse hyperfixation chez le même patient en rapport avec le foyer de nécrose « cliniquement précoce ». (Dr S.QUERELLOU)

L'intérêt de la scintigraphie serait justement de s'intégrer à cette sémiologie, pour renforcer et enrichir la caractérisation de l'ostéonécrose notamment dans les stades précoces. Comme pour tout examen complémentaire, les résultats sont à pondérer selon le contexte

clinique.

3.2.3.4. Coût

On pourrait penser que le coût des examens de médecine nucléaire soit un frein à leur vulgarisation dans le cadre de la prise en charge d'ostéonécroses maxillaires. Ces examens ont en effet un coût supérieur à celui des examens radiologiques conventionnels. Toutefois cet obstacle est vite surmonté quand on sait que la scintigraphie osseuse fait déjà partie du suivi standard des patients porteurs de métastases osseuses des cancers du sein ou de la prostate qui constituent justement la grande part de la population bénéficiant de bisphosphonates par voie intraveineuse. Cet examen trouve également son utilité dans l'évaluation de thérapeutiques du métabolisme osseux ce qui constitue un autre des volets majeurs des patients traités par bisphosphonates. Il s'agit donc clairement de l'optimisation d'un examen déjà existant qui pourrait se révéler précieux de par les indications qu'il apporte au spécialiste de la sphère orale. Dans les rares cas qui pourraient prêter à conflit, la balance bénéfice/risque reste le critère de décision le plus consensuel.

Examen	Tarif en €
Scintigraphie osseuse planaire en temps tardifs	180
Scintigraphie + tomographie tdm associée	315
scinti planaire seule en temps précoces et tardifs	270
panoramique dentaire	21,28
radio thorax	21,28

Tableau.3.1 : Quelques tarifs (NGAP, 2012)

3.2.3.5. Dosimétrie

Comme tout examen utilisant les rayonnements ionisants, les explorations diagnostiques en médecine nucléaire sont soumises aux principes de Justification, d'Optimisation et de Limitation. Il est donc impératif d'évaluer les doses délivrées au patient afin d'en estimer les effets.

L'irradiation du patient en scintigraphie n'est pas dépendante du nombre de clichés ou de leurs incidences. Elle est fonction de la dose administrée au patient, du traceur choisi (affinité du vecteur et type de rayonnement émis). La scintigraphie osseuse est plus irradiante que les scintigraphies rénales ou pulmonaires par exemple mais la dose efficace reste modeste. Elle est équivalente à celle d'une irradiation naturelle annuelle et largement inférieure à celle d'un scanner du thorax ou de l'abdomen.

Lorsque l'acquisition est multi modale, il faut ajouter à la l'irradiation due à la scintigraphie, celle liée à la tomodensitométrie. Selon les paramètres techniques et les protocoles, cette dernière est estimée entre 1,5 mSv et 2 mSv. La dose efficace délivrée au patient en est substantiellement augmentée mais reste globalement en deçà de l'irradiation d'un scanner de l'abdomen standard. Il existe également des variations liées à l'énergie des photons émis et donc aux propriétés du marqueur : les photons gamma émis lors de la désintégration du technétium 99m ont une énergie de 140 KeV tandis que ceux émis lors de l'annihilation ont une énergie voisine de 510 KeV. L'activité totale injectée au patient pour obtenir une image exploitable varie légèrement selon les protocoles. Elle est généralement exprimée en dose/poids.

Tableau.3.2. : Doses effectives comparées d'examens de radiologie et de médecine nucléaire (HÄNSCHEID et al).

	Activité injectée (MBq/Kg)	**Dose efficace (mSv)**
^{99}mTc-BP	10	5
^{18}F-FNa	4	6,7

Tableau.3.3. : Dosimétrie comparée de la scintigraphie osseuse au ^{99m}Tc-BP et de la TEP au ^{18}F-FNa *(Internet).*

3.3. Applications

3.3.1. Dépistage précoce et évaluation du risque

La grande sensibilité de cet examen permet de détecter les ostéonécroses au stade initial alors que les signes cliniques sont encore absents. En effet, il existe une hyperfixation précoce chez 66 % des patients qui vont développer une ostéonécrose (LO et coll. 2010). Dans cette indication, les données de la scintigraphie sont plus précoces que celles de la radiographie conventionnelle, le délai pouvant aller jusqu'à plusieurs mois (O'RYAN, 2009 ; DORE et FILIPPI, 2009).

D'autre part, la scintigraphie pourrait servir dans le cadre d'une « évaluation de terrain ». En effet, certains auteurs (ABI NAJM, 2008) ont montré que les actes de chirurgie buccale ne constitueraient pas le facteur déclenchant mais plutôt l'élément révélateur du processus d'ostéonécrose sous-jacent. On pourrait donc consulter la scintigraphie osseuse quand elle existe, en préalable à tout acte de chirurgie buccale. Ceci contribuerait à établir un profil de patient à risque majoré et justifierait une attitude conservatrice voire l'abstention si le contexte le permet. (Fig. : 3.18. ; 3.19. et 3.20.)

Fig. : 3.18. Ostéonécrose dite provoquée, apparue après une avulsion pratiquée chez un patient sous BPs (acide zolédronique). (Dr S.BOISRAME-GASTRIN)

Fig. : 3.19. Sur la radiographie panoramique réalisée après l'apparition du foyer clinique d'ostéonécrose, noter la discrétion de l'image lésionnelle en radiographie conventionnelle. (Dr S.BOISRAME-GASTRIN)

Fig. : 3.20. Noter l'hyperfixation déjà présente dans le secteur maxillaire droit sur ce cliché scintigraphique réalisé dans le cadre du suivi du patient plusieurs mois avant l'avulsion (évaluation du risque) (Dr S.QUERELLOU)

3.3.2. Diagnostic différentiel

L'hyperostéoblastose est une réponse quasi systématique de l'os à tout processus lésionnel et l'hyperfixation du ^{99m}Tc-BP qu'elle entraîne manque de spécificité : on parle d'« amblyopie étiologique ». La question du diagnostic différentiel est donc essentielle face à une hyperfixation pathologique. Chez les patients porteurs de métastases osseuses de tumeurs solides et d'un myélome multiple on sait que les localisations maxillaires sont rares mais possibles (BEDOGNI, 2007). Des travaux récents (CATALANO et coll., 2007) ont élargi le champ d'application de la scintigraphie. L'utilisation de marqueurs dits oncotropiques comme le méthoxy-isobutyl-isonitrile (MIBI) est décrite comme permettant une fixation différentielle entre foyers tumoraux et foyers de nécrose. Le MIBI est un marqueur spécifique des mitochondries. Il est utilisé notamment en neuro-cancérologie pour mettre en évidence les régions où la production d'énergie (activité ATPasique) est anormalement intense, c'est-à-dire le tissu tumoral. Ainsi, chez un patient sous bisphosphonates, l'absence de fixation sur une scintigraphie au MIBI et la fixation concomitante sur une scintigraphie au ^{99m}Tc confirme le diagnostic d'ostéonécrose. Cette

approche pourrait éviter l'inconfort d'une biopsie osseuse en première intention, d'autant plus que la cicatrisation osseuse est ralentie chez ces patients.

3.3.3. Planification chirurgicale : Intérêt du couplage

Il est possible d'améliorer de façon significative la lisibilité et la précision de l'imagerie fonctionnelle. En ce sens, le couplage de la tomographie à émission mono photonique à la tomodensitométrie, est une avancée remarquable. Avec les machines hybrides de type TEMP/TDM, on obtient une image tridimensionnelle des maxillaires, permettant une véritable corrélation anatomo fonctionnelle (DORE et FILIPPI, 2009) : il est alors possible de visualiser l'activité métabolique sur des coupes tomodensitométriques dont les données anatomiques sont de bonne qualité. Les scanners utilisés sont peu irradiants (Low Dose) ce qui est un avantage supplémentaire. L'application évidente de cette technologie est la détermination des marges d'exérèse d'un foyer d'ostéonécrose. Aujourd'hui encore les limites du curetage sont fixées de façon empirique (saignement) et systématiquement sous évaluées (TREISTER et coll., 2009 ; STOCKMANN et coll. 2010 ; PAUTKE, 2010). Le couplage TEMP/TDM pourrait se révéler précieux dans cette indication (Fig. : 3.21. ; 3.22. ; 3.23.).

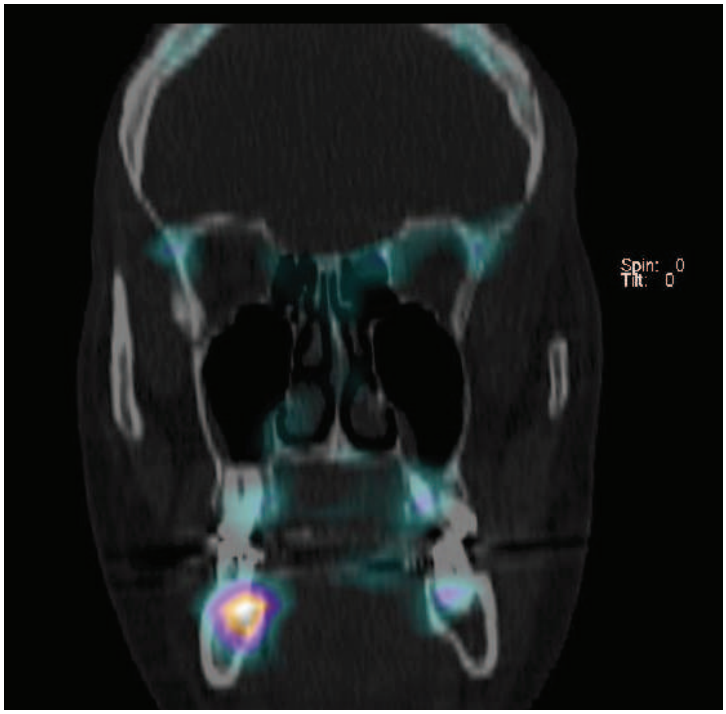


Fig. : 3.21. Couplage TEMP/TDM : Vue coronale (Dr S.QUERELLOU)

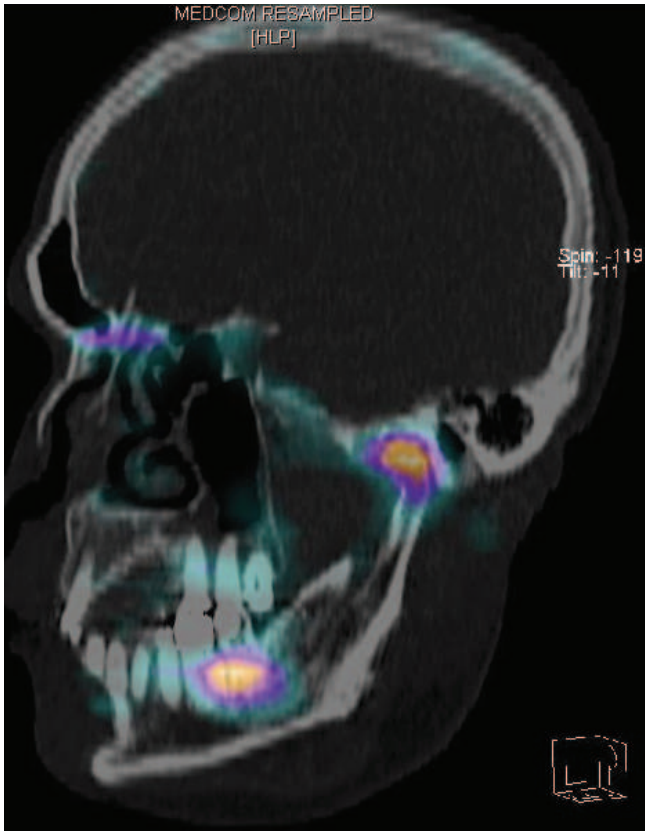


Fig. : 3.22. Couplage TEMP/TDM : Vue sagittale. L'hyperfixation condylienne est probablement due au remodelage osseux lié aux fortes contraintes de friction dans cette région (Dr S.QUERELLOU)

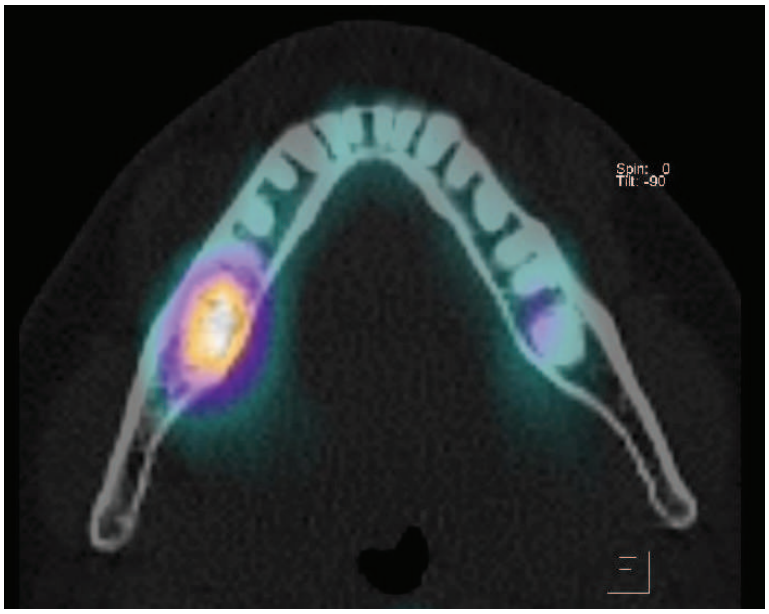


Fig. : 3.23. Couplage TEMP/TDM : Vue Transversale. Noter la fixation mandibulaire droite intense (Dr S.QUERELLOU)

3.3.4. Suivi lésionnel et évaluation de traitement

Le suivi d'un foyer d'ostéonécrose traité chirurgicalement ou non est une problématique non encore résolue. On se contente généralement de la fermeture de l'effraction muqueuse qui tient lieu de critère de guérison. Il est pourtant évident que le processus pathologique peut continuer à évoluer à bas bruit et qu'une récidive tardive reste possible. Les résultats de la conférence de consensus en thérapeutique anti infectieuse de 1991 (SPILF, 1991) suggèrent que la rémission d'un foyer de nécrose ne peut être affirmée sur la seule base d'un critère clinique mais résulte d'un confluent d'arguments cliniques et complémentaires (radiologiques). Il semble logique d'envisager que le suivi de l'intensité de fixation d'un foyer de nécrose soit un argument supplémentaire en faveur de sa cicatrisation ou de sa rémission. Cette application est proche de celle qui est faite en cancérologie où on apprécie l'efficacité thérapeutique à travers la régression plus ou moins rapide de l'hyperfixation après radio ou chimiothérapie en association avec l'imagerie morphologique. Lors de l'interprétation, il faut néanmoins tenir compte de l'hyperfixation non suspecte du lit chirurgical du fait de la cicatrisation de ce dernier (NAJEAN, 1990). Il faut également reconnaître que lors de la surveillance sous traitement (antibiotique) de foyers d'ostéomyélite par exemple, la scintigraphie aux bisphosphonates marqués fait preuve d'une certaine inertie. L'hyperfixation peut persister pendant plusieurs semaines après la stérilisation du foyer. De ce fait, certains auteurs ont conseillé des scintigraphies au citrate de gallium 67 (^{67}Ga), dont la normalisation de fixation après stérilisation du foyer est plus rapide (NAJEAN, 1990). A cause de la forte irradiation engendrée par ce type d'examen, il n'est quasiment plus réalisé aujourd'hui. On lui préfère la TEP au ^{18}F-FDG.

3.4. Tomographie à émission de positons : de bonnes perspectives

La Tomographie par émission de positon (TEP, PET ou PETSCAN) est une modalité d'imagerie médicale qui mesure la répartition tridimensionnelle d'une molécule marquée par un émetteur de positons le plus souvent le ^{18}F. La TEP répond comme la scintigraphie à la définition des examens de médecine nucléaire. Elle partage avec la scintigraphie des similitudes quant au mode d'administration intraveineux des isotopes radioactifs. La détection des rayonnements émis se fait grâce à une couronne de détecteurs disposés tout autour du patient (Fig. : 3.24. ; 3.25.)

Fig. : 3.24. Machine hybride TEP/TDM *(Internet : http://tpe-pet-scan.e-monsite.com)*

Fig. : 3.25. Schéma en coupe transversale d'une couronne de détecteurs en TEP *(Internet)*

3.4.1 Traceurs : le FNa et les autres

Les isotopes utilisés en TEP ont une demi-vie relativement courte. C'est le cas du Fluorure de Sodium marqué au fluor 18 (^{18}F FNa) de période T= 110 mn produit en une étape par un cyclotron. Traceur osseux introduit dans les années 60 il est délaissé une décennie plus tard au profit des dérivés technétiés (GRANT et coll., 2008). Les principales raisons de cet abandon étaient l'énergie trop élevée des particules émises : 510 KeV pour des systèmes de détection (Gamma caméra) optimisés à 140 KeV et le défi logistique de l'approvisionnement du fait de la demi-vie brève. Le ^{18}F FNa est réintroduit avec l'avènement de la TEP et obtient en 2010 une Autorisation de Mise sur le Marché en France pour la recherche de métastases osseuses de cancers du sein, de la prostate et du poumon. Il est également utilisé dans des études quantitatives pour mesurer le métabolisme osseux (évaluation de traitements contre l'ostéoporose et suivi post traumatique par exemple) (COOK et FOGELMAN, 2001 ; COOK, 2010). Ce traceur présente une fixation à l'os deux fois supérieure à celle du ^{99m}Tc. Le mécanisme consiste en une substitution du groupement hydroxyle (OH) par le fluor avec formation de fluoroapatite. Comme pour le ^{99m}Tc l'imprégnation du ^{18}F FNa est le reflet du remodelage osseux et de la vascularisation. Son élimination est très rapide : à une heure de distance de l'injection, il ne reste que 10% de la dose injectée (4MBq/Kg en moyenne) dans le sang (COOK et FOGELMAN, 2001). Du fait de sa faible liaison aux protéines plasmatiques le temps de latence avant réalisation des clichés est court : de l'ordre d'une heure. L'accumulation du traceur est globalement homogène et symétrique sur le squelette avec une prépondérance sur le squelette axial et les zones péri articulaires (Fig. : 3.26.)

Fig. : 3.26. TEP au ^{18}F-FNa acquisition corps entier incidences antérieure et postérieure (Dr S.QUERELLOU)

Les conditions de réalisation de l'examen sont très proches de celles d'une scintigraphie osseuse au ^{99m}Tc.

Les quelques rares études pilotes existantes (WILDE et coll., 2009) concluent à la supériorité (en terme de sensibilité) de la TEP au ^{18}F FNa par rapport à la scintigraphie au ^{99m}Tc dans le dépistage de foyers de nécrose maxillaires. Toutefois, il n'y a pas de données fiables quant à la spécificité de ce traceur dans cette indication.

L'autre avantage est la résolution des clichés obtenus et la possibilité du couplage à la tomodensitométrie dont l'usage est aujourd'hui courant notamment en cancérologie (EVEN-SAPHIR et coll. 2007) (Fig. : 3.27.).

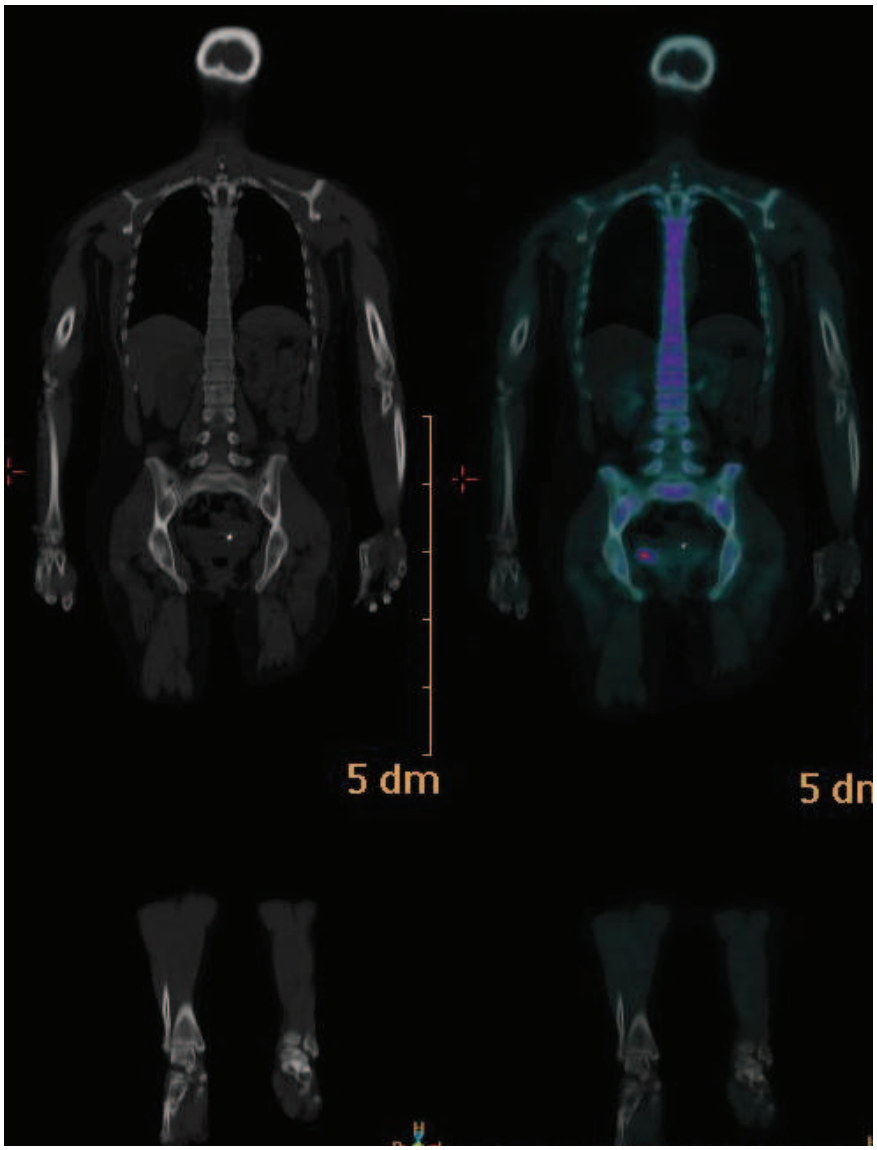


Fig. : 3.27. Cliché TDM et TEP/TDM : la confrontation des deux modalités d'imagerie permet la détection et la localisation d'un foyer d'hyperfixation au niveau du bassin (Dr S.QUERELLOU)

Il est possible en TEP de quantifier l'intensité de la captation. L'indice le plus répandu est le Standardized Uptake Value (SUV). Il rend plus fiable la comparaison des clichés dans le temps et pourrait servir d'indicateur pronostique. Les limites évidentes sont la disponibilité d'une caméra TEP et le coût du traceur estimé à 300 à 450€ (N.G.A.P).

WILDE et coll. ont également expérimenté l'utilisation de fluoro désoxyglucose

marqué au fluor 18 (^{18}F FDG). Ce traceur possède de nombreuses AMM en cancérologie. Il permet de mettre en évidence le tissu tumoral, siège d'une intense consommation de glucose.

On estime que ce traceur est capable de se fixer sur des foyers infectieux ou inflammatoires du fait de la forte consommation glucidique des cellules de l'inflammation qui y sont présentes. Ainsi on pourrait évaluer le caractère évolutif d'un foyer de nécrose maxillaire selon l'intensité de fixation de la TEP au FDG. Les auteurs (WILDE et coll., 2009) avancent une augmentation de la fixation de 125 à 579% par rapport à la normale avec une médiane de 245,6% et une valeur seuil fixée à 125%. Toutefois, les résultats obtenus avec le FDG sont plus inconstants que ceux du FNa et la faiblesse de l'échantillon rend nécessaire des travaux complémentaires. De plus le manque de spécificité du mécanisme de fixation fait craindre un intérêt clinique mineur.

Enfin, d'autres traceurs comme la fluoro choline marquée au fluor 18 (^{18}F FCH) sont utilisés dans le dépistage de métastases osseuse de cancers de la prostate avec des résultats équivalents voire supérieurs au FNa (BEHESHTI et coll. 2008). Il pourrait être intéressant d'évaluer leur intérêt dans le dépistage de nécroses osseuses maxillaires ou au moins dans le diagnostic différentiel.

Le principal écueil à la vulgarisation de cette technologie reste le coût de l'équipement. L' appareil a un coût moyen de 2,5 millions d' euros, le prix de la dose de fluor 18 est de 500 euros. Il existe actuellement 59 TEP/TDM sur le territoire français. Leur installation est prioritaire dans les hôpitaux publics.

CONCLUSION

La prise en charge du patient présentant une ostéonécrose liée aux bisphosphonates est une question épineuse qui suscite toujours de nombreuses controverses. Les protocoles existants sont peu précis, abandonnant le clinicien à des choix souvent guidés par l'empirisme. Pourtant les prévisions épidémiologiques ne sont guère rassurantes. L'utilisation des bisphosphonates va croissant, pour des indications de plus en plus variées. De nouvelles molécules comme les anti-angiogéniques et d'autres thérapies ciblées comme les inhibiteurs du RANK-L sont clairement impliquées dans des ostéochimionécroses au niveau des maxillaires ; pour preuve les récentes alertes de Pharmacovigilance (Pfizer 2010 et Roche 2010). Il faut donc malheureusement craindre que l'ostéonécrose des maxillaires ne devienne une affection relativement fréquente. Dans ce contexte, l'approche strictement clinique et morphologique de la radiographie est insuffisante. Le dosage biochimique de marqueurs divers et variés n'a pas permis non plus de prédire la survenue de la nécrose ni la sévérité des lésions.

Les connaissances actuelles de la physiopathologie de cette affection -bien que parcellaires- montrent que les traductions cliniques connues de cette ostéonécrose ne sont que le reflet tardif d'un processus précoce ou de ses complications. Des avancées réelles dans la compréhension des mécanismes initiaux de cette pathologie et l'amélioration de sa prise en charge sont évidemment souhaitées. Elles pourraient venir d'une approche fonctionnelle grâce à l'imagerie nucléaire en général et à la scintigraphie osseuse en particulier. C'est déjà un examen de référence qui a fait ses preuves notamment dans le bilan d'extension de cancers ostéophiles ainsi que dans d'autres pathologies osseuses métaboliques, infectieuses ou traumatiques. Sa forte sensibilité, sa faible irradiation, sa simplicité et son caractère non invasif en sont les principales qualités (VAN DEN WYNGAERT, 2010). De notre point de vue, elle mérite une place de choix dans la prise en charge des patients porteurs et à risque de nécrose des maxillaires liées aux bisphosphonates. Il serait regrettable de se priver de ce qui est à la fois une aide au diagnostic et un indicateur de risque. Le manque de précision de l'image est avantageusement compensé par l'utilisation du couplage TEMP/TDM. Pour améliorer la spécificité -principale limite de cet examen-, le développement de nouveaux traceurs plus spécifiques est une voie de recherche. Il y a là un avantage certain à mieux exploiter cet examen d'autant plus qu'il est souvent déjà disponible. D'autres techniques d'imagerie de médecine nucléaire notamment la tomographie par émission de positon (TEP) connaissent un essor récent et pourraient se révéler contributives.

ANNEXES

Med Buccale Chir Buccale 2011;17:203-209
© SFMBCB 2011
DOI: 10.1051/mbcb/2011115

www.mbcb-journal.org

MB Médecine Buccale
Chirurgie Buccale CB

Mise en point

Intérêt de la scintigraphie au technétium 99 métastable (^{99m}Tc) pour la prise en charge des ostéonécroses liées aux bisphosphonates

Kevimy Agossa[1,*], Jérémy Santucci[1], Solène Querellou[2], Sylvie Boisramé-Gastrin[1]

[1] UFR Odontologie, Service d'Odontologie, CHRU, Brest, France
[2] UFR Médecine, Service de Médecine nucléaire, CHRU, Brest, France

56ème Congrès de la SFMBCB, 02010 (2011)
DOI: 10.1051/sfmbcb/20115602010
© Owned by the authors, published by EDP Sciences, 2011

Apport de la scintigraphie osseuse dans la prise en charge des ostéonécroses secondaires aux bisphosphonates

Agossa K[1], Santucci J[1], Querellou S[2], Boisrame Gastrin S[1]

[1]UFR d'Odontologie, Service d'Odontologie, CHRU, Brest, France
[2]UFR de Médecine, Service de Médecine nucléaire, CHRU, Brest, France
kevimy.agossa@etudiant.univ-brest.fr

BIBLIOGRAPHIE

1. **ABGRAL, R.**
   Cours de master I biologie santé : Option imagerie médicale : Médecine nucléaire
   Cours de 2011, Brest Faculté de Médecine

2. **ABGRAL, R.**
   Cours de master I biologie santé : Option Capteurs : Techniques de détection
   Cours de 2011, Brest Faculté de Médecine

3. **ABI NAJM, S. ; LESCLOUS, P. ; LOMBARDI, T. ; BOUZOUITA, I. ; CARREL, J.P. ; SAMSON, J.**
   Ostéonécrose des maxillaires due aux bisphosphonates : mise au point.
   Médecine Buccale Chirurgie Buccale, 2008, 14, n°1 : 5.

4. **AGENCE FRANCAISE DE SECURITE SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTE.**
   Lettre aux prescripteurs : acide zolédronique / pamidronate de sodium et ostéonécrose de la mâchoire, 7 Juillet 2005.
   http://agmed.santé.gouv.fr/htm/alertes/indreco.htm.

5. **AGENCE FRANCAISE DE SECURITE SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTE.**
   Recommandations sur la prise en charge bucco-dentaire des patients traités par bisphosphonates.
   Lettre aux professionnels de santé. Pharmacovigilance, 18 Décembre 2007.

6. **AGENCE FRANCAISE DE SECURITE SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTE.**
   Recommandations sur la prise en charge bucco-dentaire des patients traités par bisphosphonates. 2011

7. **AMERICAN ASSOCIATION COUNCIL ON SCIENTIFIC AFFAIRS.**
   Dental management of patients receiving oral bisphosphonates therapy.

Expert panel recommandations.
J Am Dent Assoc, 2006, 137 : 1144-1150.

8. **AMERICAN ASSOCIATION OF ORAL AND MAXILLOFACIAL SURGEONS.**
American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws.
J Oral Maxillofac Surg, 2007, 65 : 369-376.

9. **AMERICAN DENTAL ASSOCIATION DIVISION OF SCIENCE.**
Bisphosphonates (letters).
J Am Dent Assoc, 2006, 137 : 584.

10. **ANDREW, C. DON-WAUCHOPE ; COLE, E.C. DAVID.**
The (mis) use of bone resorption markers in the context of bisphosphonate exposure, dental surgery and osteonecrosis of the jaw Randomised, placebo-controlled multicentre trial of clodronate in multiple myeloma.
Clinical Biochemistry, 2009, 42 : 1194-1196

11. **APARICIO, A. ; GARDNER, A. ; SAVAGE, Y.T.A.**
In vitro cytoreductive effects on multiple myeloma cells induced by bisphosphonates.
Leukemia, 1998, 12 : 220-229.

12. **ARRONAX®**
Document extrait d'un site web
Cyclotron ARRONAX. www.cyclotron-nantes.fr/ Octobre 2011.

13. **BAGAN, J.V.; JIMENEZ, Y.; MURILLO, J. ; HERNANDEZ, S. ; SANCHIS, J.M. ; DIAZ, J.M. ; SCULLY, C.**
Jaws ostéonécroses associated with Bisphosphonates: multiple exposed areas and its relationship to teeth extractions. Study of 20 cases.
J Oral Oncolgy, 2006, 42 : 327-329

14. **BAIM, S. ; MILLER, P.D.**
Assessing the clinical utility of serum ctx in postmenopausal osteoporosis and its use

in predicting risk of osteonecrosis of the jaw.
Journal of Bone and Mineral Research, 2009, 24: 561–574.

15. BAMIAS, A. ; KASTRISIS, E. ; BAMIA, C. ; MOULOPOULOS, L.A.
Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates : incidence and risk factors.
J Clin Oncol, 2005, 23 : 8580-8587

16. BASU, S. ; KWEE, T.C. ; SURTI, S. ; AKIN, E.A. ; YOO, D. ; ALAVI, A.
Fundamentals of PET and PET/CT imaging.
Ann N Y Acad Sci., 2011, 1228 : 1-18.

17. BEDOGNI, A. ; SAIA, G. ; RAGAZZO, M. ; BETTINI, G. ; CAPELLI, P. ; D'ALESSANDRO, E. et coll.
Bisphosphonate-associated osteonecrosis can hide jaw metastases.
Bone, 2007, 41 : 942-945.

18. BEDOGNI, A. ; BLANDAMURA, S. ; LOKMIC, Z.
Bisphosphonate associated jawbone osteonecrosis: A correlation between imaging techniques and histopathology.
Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2008, 105 : 358.

19. **BEDOGNI, A. ; SAIA, G. ; BETTINI, G.**
Long-term outcomes of surgical resection of the jaws in cancer patients with bisphosphonate-related osteonecrosis
Oral Oncol, 2011, 47 : 420-424.

20. BEHESHTI, M. ; VALI, R. ; WALDENBERGER, P. ; FITZ, F. ; NADER, M. ; LOIDL, W. et coll.
Detection of bone metastases in patients with prostate cancer by ^{18}F fluorocholine and ^{18}F fluoride PET-CT: a comparative study.
Eur J Nucl Med Mol Imaging., 2008, 35(10) : 1766-74.

21. BELTRAN, J ; OPSHA, O.MR.

Imaging of the hip: osseous lesions.
Magn Reson Imaging Clin N Am, 2005, 13 : 665-676.

22. BERNARD, A.M.
Cours de master I biologie santé : Option traceurs : Traceurs osseux
Cours de 2011, Brest Faculté de Médecine.

23. BIANCHI, SILVIO DIEGO ; MATTEO, SCOLETTA ; FRANCESCA, BOZZALLA CASSIONE ; GIUSEPPE, MIGLIARETTI ; MARCO, MOZZATI.
Computerized tomographic findings in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in patients with cancer
Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2007,104 : 249-258.

24. **BLACK, D.M. ; DELMAS, P.D. ; EASTELL, R.**
Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. HORIZON Pivotal Fracture Trial.
N Engl J Med., 2007 May 3, 356(18) : 1809-22.

25. BLAKE, G.M. ; PARK-HOLOHAN S.J. ; COOK, G.J. ; FOGELMAN, I.
Quantitative studies of bone with the use of 18F-fluoride and 99mTc-methylene diphosphonate.
Semin Nucl Med., 2001, 31(1) : 28-49.

26. BLANC-BEGUIN, F.
Cours de master I biologie santé : Option traceurs / capteurs : Radiopharmaceutiques
Cours de 2011, Brest Faculté de Médecine.

27. BOISSIER, S. ; MAGNETTO, S. ; FRAPPART, L.
Bisphosphonates inhibit prostate and breast carcinoma cell adhesion to unmineralized and mineralized bone extracellular matrices.
Cancer. Res., 1997, 57 :3890-3894

28. BOISSIER, S. ; FERRARAS, M. ; PEYRUCHAUD, S.

Bisphosphonates inhibit breast and prostate carcinoma cell invasion, an early event in the formation of bone metastases.

Cancer. Res., 2000, 60 :2949-2954.

29. BRICARD, J. ; BENOIT, H.

Eléments de physique

Paris : FLAMMARION MEDECINE-SCIENCES éd. ; 1975

30. CARREL, J.P. ; ABI NAJM, S. ; LYSITSA, S. ; LESCLOUS, P. ; LOMBARDI, T. ; SAMSON, J.

Phosphore et bisphosphonates : ou quand on oublie les leçons du passé !

Rev Med Suisse, 2006, 12 : 7-13.

31. CARTER, G. ; GOSS, A.N. ; DOECKE, C.

Bisphosphonates and avascular necrosis of the jaws.

Aus Dent J, 2003, 48 : 268.

32. CARTER, G. ; GOSS, A.N. ; DOEKE, C.

Bisphosphonates and avascular necrosis of the jaws: a possible association.

Med J Aus, 2005, 182 : 413-415.

33. CATALANO, L. ; DEL VECCHIO, S. ; PETRUZZIELLO, F. ; FONTI, R. ; SALVATORE, B. ; MARTORELLI, C. et coll.

Sestamibi and FDG-PET scans to support diagnosis of jaw osteonecrosis.

Ann Hematol, 2007, 86 : 415-423.

34. CHANG, J.Y; GREEN, L. ; BEITZ, J.

Renal failure with the use of zoledronic acid.

N Engl J Med, 2003, 349 (17) : 1676-1679.

35. CODE DE LA SANTE PUBLIQUE

Produits pharmaceutiques

Article L511-1

36. COOK, G.J. ; FOGELMAN, I.

The role of positron emission tomography in skeletal disease.

Semin Nucl Med. 2001, 31(1) : 50-61.

37. COOK, G.J.

PET and PET/CT imaging of skeletal metastases.

Cancer Imaging., 2010, 10 : 1-8.

38. CORDOLIANI, Y-S.

Explorations radiologiques en odontostomatologie dosimétrie et estimation du risque

EMC-Stomatologie, 2005, 1 : 163–174

39. CORRADO, A.; SANTORO, N. ; CANTATORE, F.P.

Extra-skeletal effects of bisphosphonates.

Joint Bone Spine, 2007, 74 : 35-42.

40. CREMERS, SERGE ; FAROOKI, AZEEZ.

Biochemical markers of bone turnover in osteonecrosis of the jaw in patients with osteoporosis and advanced cancerinvolving the bone

Ann. N.Y. Acad. Sci., 2011, 1218 : 80-87.

41. DANNEMANN, C. ; GRATZ, K.W. ; ZWAHLEN, R.

Clinican experiences with bisphosphonate-induced osteochemonecrosis of the jaws.

Swiss Med W, 2006, 136 : 504-509.

42. DE DREUILLE, O. ; MASZELIN, P. ; FOEHRENBACH, H. ; BONARDEL, G. ; GAILLARD, JF.

Principe et technique de la tomographie par émission de positons (TEP).

Encycl Méd Chir Radiodiagnostic - Principes et techniques d'imagerie, 35-310-A-10, 2002, 22 p.

43. DELIBASI, T. ; ALTUNDAG, K. ; KANLIOGLU, Y.

Why osteonecrosis of the jaw after bisphosphonates treatment is more frequent in multiple myeloma than in solid tumors.
J Oral Maxillofac Surg, 2006, 64 : 995-996.

44. DERENNE, S. ; AMIOT, M. ; BARILLE, S.
Zoledronate is a potent inhibitor of myeloma cell growth and secretion of IL-6 and MMP-1 by the tumoral environment.
J. Bone. Min. Res., 1999, 14 : 2048-2056.

45. DIMOPOULOS, M.A. ; KASTRITIS, E. ; AGNAGNOTOPOULOS, A. ; MELAKOPOULOS, I.
Osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates : evidence of increased risk after treatment with zoledronic acid.
The Haematologica J, 2006, 91, n°7 : 970-973.

46. DORE, F. ; FILIPPI, L.
Bone scintigraphy and SPECT/CT in bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw.
J Nucl Med, 2009, 50 : 30-35.

47. DURAND, J.P. ; GOLDWASSER, F.
Savoir prescrire l'acide zolédronique (ZOMETA®).
Refl Med Oncol, 2005, II (8) : 21-23.

48. DURIE, B.G. ; KATZ, M. ; CROWLEY, J.
Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates.
N Engl J Med, 2005, 353 : 99-102.

49. DUTREIX, J. ; DESGREZ, A. ; BOK, B. ; CHEVALIER, C.
Physique et biophysique P.C.E.M: Bases de l'utilisation médicale et biologique des radiations.
Paris, Masson et Cie éd. ; 1972.

50. ESTILO, C.L. ; FORNIER, M. ; FAROOKI, A. et coll.

Osteonecrosis of the jaw related to bevacizumab.
J Clin Oncol., 2008, 26(24) : 4037

51. EVEN-SAPIR, E. ; MISHANI, E. ; FLUSSER, G. ; METSER, U.
18F-Fluoride positron emission tomography and positron emission tomography/computed tomography.
Semin Nucl Med., 2007, 37(6) : 462-469.

52. FAVIA, G. ; PILOLLI, G.P. ; MAIORANO, E.
Histologic and histomorphometric features of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: An analysis of 31 cases with confocal laser scanning
microscopy. Bone, 2009, 45 : 406

53. FICARRA, G. ; BENINATI, F. ; RUBINO, I. ; VANNUCCHI, A. ; LONGO, G. ; TONELLI, P. ; PINI PRATO, G.
Osteonecrosis of the jaws in periodontal patients with a history of bisphosphonates treatment.
J Clin Periodontal, 2005, 32 : 1123-1128.

54. FICHE D'INFORMATION : La scintigraphie
Document extrait d'un site web
Centred'éducationdupatientasbl.www.educationdupatient.be/cep/pdf/fiches_exam/scintigraphie.pdf. 2011.

55. FINK, E. ; CORMIER, C. ; STEINMETZ, P.
Differences in the capacity of several biochemical bone markers to assess high bone turnover in early menopause and response to alendronate therapy.
Osteoporos Int, 2000, 11 : 295.

56. FLEISCH, H.A.
Bisphosphonates: Mecanisms of Action.
Endocrine Reviews, 1998, 19, n°1 : 80-100.

57. FOURNIER, P. ; BOISSIER, S. ; FILLEUR, S.

Bisphosphonates inhibit angiogenesis in vitro and testosterone-stimulated vascular re-growth in the ventral prostate in castrated rats.
Cancer Res, 2002, 62 : 6538-6544.

58. FREIBERGER, J.J.
Utility of Hyperbaric Oxygen in Treatment of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws
J Oral Maxillofac Surg, 2009, 67 : 96-106

59. FRESCO, R. ; PONTE-FERNANDEZ, N. ; AGUIRRE-URIZAR, J.M.
Bisphosphonates and Oral Pathology II. Osteonecrosis of the jaws: Review of the literature before 2005.
Med. Oral. Patol. Oral. Chir. Bucal., 2006, 11 : E456-61.

60. GLORIEUX, F.H. ; BISHOP, N.J. ; PLOTKIN, H.
Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta.
New Engl J Med, 1998, 339 : 947-952.

61. GRANT, F.D. ; FAHEY, F.H. ; PACKARD, A.B. ; DAVIS, R.T. ; ALAVI, A. ; TREVES, S.T.
Skeletal PET with 18F-fluoride: applying new technology to an old tracer.
J Nucl Med., 2008, 49(1) : 68-78.

62. HAMMA-KOUTBALI, Y. ; DI BENEDETTO, M. ; LEDOUX, D.
A novel non-containing-nitrogen bisphosphonate inhibits both in vitro and in vivo angiogenesis.
Biochem. Biophys. Res. Commun., 2003, 24 : 816-823.

63. HANNON, R. ; EASTELL, R.
Preanalyical variability of biochemical markers of bone turnover.
Osteoporos. Int., 2000, 11(Suppl. 6) : 30–44.

64. HARVEY, H.A.
The management of hypercalcemia of maligancy.

Support Care Cancer, 1995, 3 : 123-129.

65. HAUTE AUTORITE DE SANTE HAS.

2006 ; 2008 ; 2010 et 2011.

http://www.has-sante.fr

66. HAUTE AUTORITE DE SANTE HAS.

Tomographie volumique à faisceau conique de la face (Cone beam computerized tomography) Rapport d'évaluation technologique 2009

http://www.has-sante.fr

67. HELLSTEIN, J.W. ; MAREK, C.L.

Bisphosphonate Osteochemonecrosis (Bis-Phossy Jaw): is this Phossy Jaws of the 21st Century?

J Oral Maxillofac Surg, 2005, 63 : 682

68. HIKITA, H. ; MIYAZAWA, K. ; TABUCHI, M.

Bisphosphonate administration prior to tooth extraction delays initial healing of the extraction socket in rats.

J Bone Miner Metab, 2009, 27 : 663.

69. HUTCHINSON, MATTHEW ; FELICE, O'RYAN ; VICENTE, CHAVEZ ; PHENIUS, V. LATHON ; GABRIELA, SANCHEZ ; DAVID, C. HATCHER ; et al.

Radiographic Findings in Bisphosphonate- Treated Patients With Stage 0 Disease in the Absence of Bone Exposure

J Oral Maxillofac Surg, 2010, 68 : 2232-2240.

70. JAGDEV, S.P. ; COLEMAN, R.E. ; SHIPMAN, C.M.

The bisphosphonate, zoledronic acid, induces apoptosis of breast cancer cells : evident synergywith paclitaxel.

Br. J. Cancer, 2001, 84 : 1126-1134.

71. KENNETH, E. FLEISHER ; GARRET, WELCH ; SHAILESH, KOTTAL ; RONALD, G. CRAIG ; DEEPAK, SAXENA ; ROBERT, S. GLICKMAN.

Predicting risk for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: CTX versus radiographic markers

Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2010, 110 : 509-516.

72. KOHLER, F.

Evaluation des examens complémentaires dans la demarche médicale: Prescriptions utiles et inutiles (2005)

umvf.biomédicale;univ-paris5.fr/…/ENC4.ppt, 2012

73. LAHTINEN, R. ; LAASKI, M. ; PALVA, I. ; VIRKKUNEN, P.

Randomised, placebo-controlled multicentre trial of clodronate in multiple myeloma.

Finnish Leukemia Group. Lancet, 1992, 340 : 1092-1052.

74. LEE, C.Y. ; DAVID, T. ; NISHIME, M.

Use of platelet-rich plasma in the management of oral biphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw : a report of 2 cases.

J. Oral. Implantol., 2007, 33(6) : 371-382.

75. LEE, C.Y.S. ; SUZUKI, J.B.

CTX biochemical marker of bone metabolism. is it a reliable predictor of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws after surgery? Part II: a prospective clinical study. Implant. Dent., 2010 , 19: 29–38.

76. LEHRER, S. ; MONTAZEM, A. ; RAMANATHAN, L. ; PESSIN-MINSLEY, M. ; PFAIL, J. ; STOCK, R.G. ; KOGAN, R.

Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws, bone markers, and a hypothesized candidate gene.

Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 2009, 67: 159-161.

77. LIN, J.H.

Bisphosphonates: A review of their pharmacokinetic properties.

Bone, 1996, 88 : 3033-3036.

78. LO, J.C. ; O'RYAN, F.S. ; GORDON, N.P. ; YANG, J. ; HUI, R.L. ; MARTIN, D.

Predicting risk of osteonecrosis of the jaw with oral bisphosphonate exposure (PROBE) investigators. Prevalence of osteonecrosis of the jaw in patients with oral bisphosphonate exposure.

J Oral Maxillofac Surg, 2010, 68 : 243-253

79. LUGASSY, G. ; SHAMAM, R. ; NEMETS, A.

Severe osteomyelitis of the jaw in long-term survivors of multiple myeloma: Anew clinical entity.

Am J Med, 2004, 117 : 440-441.

80. MADRID, C. ; JACQUES, K. .; BOUFERRACHE, M.

Ostéonécrose des maxillaires en rapport avec la prise de bisphosphonates : que faire?

Revue Médicale Suisse N° 112, publiée le 23/05/2007.

81. MAJOR, P. ; LORTHOLARY, A. ; HON, J.

Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials.

J Clin Oncol, 2001, 19(2) : 558-67.

82. MARCHANDISE, X. ; BORDENAVE, L. ; DE CERTAINES, J. ; GRALL, Y. ; IDY-PERETTI, Y.

Biophysique pour les sciences de la vie et de la santé

Sophia-Antipolis : Omniscience éd. ; 2006.

83. MARKIEWICK, M.R. ; MARGARONE, J.E. ; CAMPBELL, J.H. ; AGUIRRE, A.

Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws: a review of current knowledge.

J Am Dent Assoc, 2005, 136 : 1669-1673.

84. MARX, R.E.

Pamidronate (Aredia) and zolédronate (Zometa) induced avascular necrosisof the jaws: a growing epidemic.

J Oral Maxillofac Surg, 2003, 61 : 1115-1117.

85. MARX, R.E. ; SAWARTARI, Y. ; FORTIN, M. ; BROUMAND, V.

Bisphosphonates-induced exposed bone (Osteonecrosis/Osteopetrosis) of the jaws : Risk factors, recognition, prevention and treatment.

J Oral Maxillofac Surg, 2005, 63 : 1567-1575.

86. MARX, R.E. ; CILLO, J.E. ; ULLOA, J.J.

Oral bisphosphonate induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention and treatment.

J. Oral.Maxillofac.Surg., 2007, 65 : 2397–2410.

87. MC CLOSKEY, E.V. ; MACLENNAN, I.C. ; DRAYSON, M.T. ; CHAPMAN, C.

A randomized trial of the effect of clodronate on skeletal morbidity in multiple myeloma.

MRC working party on leukemia in adults.

Br J Haematol, 1998, 100 : 317-325.

88. MELO, M.D. ; OBEID, G.

Osteonecrosis of the Maxilla in a Patient with a History of Bisphosphonate therapy.

J Can Dent Assoc, 2005, 71, n°2 : 111-113.

89. MERIGO, E. ; MANFREDI, M. ; MELETI, M. ; CORRADI, D. ; VESCOVI, C.

Jaw bone necrosis without previous dental extractions associated with the use of bisphosphonates (pamidronate and zolédronate): a four-case report.

J Oral Pathol Med, 2005, 34 : 613-617.

90. MEUNIER, P.J.

Apport des bisphosphonates au traitement médical de l'ostéoporose de la maladie osseuse de Paget et de la dysplasie fibreuse des os.

Conférences d'enseignement de la SOFCOT, 2001 : 78301-78312.

91. MIGLIORATI, C.A. ; CASIGLIA, J. ; EPSTEIN, J.

Managing the care of patients with bisphosphonates associated osteonecrosis. An American position paper.
J Am Dent Assoc, 2005, 136 : 1658-1667.

92. MIGLIORATI, C.A. ; SCHUBERT, M.M. ; PETERSON, D.E. ; SENEDA, L.M.
Bisphosphonate-associated osteonecrosis of mandibular and maxillar bone. An emerging oral complication of supportive cancer therapy.
Cancer, 2005, 104, n°1 : 83-93.

93. MIGLIORATI, C.A. ; EPSTEIN, J.B. ; ABT, E. ; BERENSON, J.R.
Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates in cancer: a narrative review.
Nat Rev Endocrinol, 2011, 7: 34-42.

94. MUEHLEMAN, C. ; GREEN, J. ; WILLIAMS, J.M.
The effect of bone remodeling inhibition by zoledronic acid in an animal model of cartilage matrix damage.
Osteoarthritis Cartilage, 2002, 10 : 226-233.

95. MURPHY, K.J. ; LINE, B.R. ; MALFETANO, J.
Etidronate therapy decreases the sensitivity of bone scanning with methylene diphosphonate
labelled with technetium-99m.
Can Assoc Radiol J, 1997, 48 : 199-202.

96. NAJEAN, YVES.
Médecine nucléaire
Ellipses éd. ; 1990

97. NATHANIEL, S. TREISTER ; BERNARD, FRIEDLAND ; SOOK-BIN, WOO.
Use of cone-beam computerized tomography for evaluation of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws
Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2010, 109 : 753-764

98. NAVEAU, A. ; NAVEAU, B.

Osteonecrosis of the jaw in patient taking bisphosphonates.
Joint Bone Spine, 2006, 73 : 7-9.

99. NOMENCLATURE GENERALE DES ACTES PROFESSIONNELS
http://www.ameli.fr/accueil-de-la-ccam/trouver-un-acte/par-code.php

100. NOOPUR, RAJE ; SOOK-BIN, WOO ; KAREN, HANDE ; JEFFREY, T. YAP ; PAUL, G. RICHARDSON ; SONIA,VALLET. et al
Clinical, Radiographic, and Biochemical Characterization of MultipleMyeloma Patients with Osteonecrosis of the Jaw
Clin Cancer Res, 2008, 14 : 2387-2395.

101. NOVARTIS PHARMACEUTICALS (laboratoire).
Appendix 11: Expert panel recommendation for the prevention, diagnosis and treatment of ostéonécrose of the jaw: Zometa (zoledronic acid) injection and Aredia (pamidronate disodium) injection. Submitted as an appendix at the FDA Oncologic Drugs Advisory Committed Meeting, March, 2004.
http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/briefing2005_4095B2_02_12-Novartis-Zometa-App611.html.

102. NYMAN, J.S. ; YEH, O.C. ; HAZEL WOOD, S.J. ; MARTIN, R.B.
A theoretical analysis of long term bisphosphonate effects on trabecular bone volume and microdamage.
Bone, 2003, 35 : 296-305.

103. O'RYAN, F.S. ; KHOURY, S. ; LIAO, W. ; HAN, M.M. ; HUI, R.L. ; BAER, D. et al.
Intravenous bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: bone scintigraphy as an early indicator.
J Oral Maxillofac Surg, 2009, 67 : 1363-72.

104. PAUTKE, CHRISTOPH ; FLORIAN, BAUER ; OLIVER, BISSINGER ; THOMAS, TISCHER ; KILIAN, KREUTZER ; TIMM, STEINER ; et al
Tetracycline Bone Fluorescence: A Valuable Marker for Osteonecrosis

Characterization and Therapy
J Oral Maxillofac Surg, 2010, 68 : 125-129.

105. **PAYCHA, F. ; RICHARD, B.**
Exploration scintigraphique du squelette.
Encycl Méd Chir , Radiodiagnostic Squelette normal, 2001, 30-480-A-10 : 1-37

106. **PAYCHA, F. ; RAMADAN, A. ; REZGUI, M. ; FELICE, K. ; GIRAUD, C.**
Impact des bisphosphonates thérapeutiques sur la scintigraphie osseuse aux bisphosphonates radiomarqués.
Oncoscopie, 2002, 8 : 14-22.

107. **POTTS, J.T.**
Parathyroid hormone: Past and present.
J Endocrinol, 2005, 187 : 311

108. **PURCELL, P.M. ; BOIYD, I.W.**
Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw.
Med J Aust, 2005, 182 : 417-418.

109. **QUERELLOU, S.**
Cours de master I biologie santé : Option Capteurs : Gamma caméra
Cours de 2011, Brest Faculté de Médecine

110. **REID, I.R. ; BOLLAND, M.J. ; GREY, A.B.**
Is bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw caused by soft tissue toxicity?
Bone, 2007, 41 : 318-20.

111. **RIPAMONTI, C.I.; MANIEZZO, M.; CAMPA, A.; FAGNONI, E.;BRUNELLI, C.; SAIBENE, G. et al.**
Decreased occurrence of osteonecrosis of the jaw after implementation of dental preventive measures in solid tumour patients with bone metastases treated with bisphosphonates. The experience of the National Cancer Institute of Milan.
Ann Oncol., 2009, 20(1) : 137

112. RODAN, G.A. ; FLEISCH, H.A.
Bisphosphonates: Mechanisms of Action.
J Clin Invest, 1996, 97, n°12 : 2692-2696.

113. ROGERS, M.J. ; GORDON, S. ; BENFORD, H.L.
Cellular and molecular mechanisms of actions of bisphosphonates.
Cancer, 2000, 88 : 2961-2974.

114. ROSEN, H.N. ; MOSES, A.C. ; GARBER, J.
Serum CTX: A new marker of bone resorption that shows treatment effect more often than
other markers because of low coefficient of variability and large changes with bisphosphonate therapy.
Calcif Tissue Int, 2000, 66 :100

115. ROSS, J.R. ; SAUNDERS, Y. ; EDMONDS, P.M.
BMJ, 2003, 327 : 469-475.

116. RUBINSTEIN ; LAURENT ; STEGEN.
Médecine nucléaire : Manuel pratique
Bruxelles :De Boeck Université éd. ; 2000

117. RUGGIERO, S.L. ; MEHROTA, B. ; ROSENBERG, T.J. ; ENGROFF, S.L.
Osteonecrosis of the jaws associated with use of bisphosphonates: a review of 63 cases.
J Oral Maxillofac Surg, 2004, 62 : 527-534.

118. RUGGIERO, S.L. ; MEHROTA, B.
Ten years of Alendronate. Treatment for osteoporosis in postmenopausal women.
N Engl J Med, 2004, 351 : 190-192.

119. RUHIN, B. ; AGBO-GODEAU, S. ; BEN SLAMA, L. ; BERTRAND, J.C.

Attention aux effets indésirables des bisphosphonates : ulcération muqueuse, retard cicatriciel et ostéonécrose. Mise au point et conduite à tenir.
Actualités odonto-stomatologiques, 2006, n°233 : 7-16.

120. SAMSON, J. ; ABI NAJM, S.
Le chirurgien-dentiste face au cancer.
Commission des dispositifs médicaux de l'association dentaire française.
Du diagnostic précoce du cancer buccal à la prise en charge du patient cancéreux.
Paris, Dossiers ADF 2008, 4 : 161-176.

121. SARATHY, A.P. ; BOURGEOIS, S.L. ; GOODELL, G.G.
Bisphosphonates-associated osteonecrosis of the jaws and endodontic treatment: two case reports.
J Endod, 2005, 31 : 759-763. Erratum in: J Endod, 2005, 31 : 835-836.

122. SEIBEL, M.J. ; EASTEL, R. ; GRUNDBERG, C.M.
Biochemical markers of bone metabolism.
of Principles of Bone Biology
San Diego : Raisz & G.A. Rodan, Eds. Academic Press éd. 2nd ed. ; 2002

123. **SEIBEL,M.**
.Biochemicalmarkers of bone turnover. Part1: biochemistry and variability.
Clin. Biochem. Rev, 2005, 26 : 97–122.

124. SERET, ALAIN.
Médecine nucléaire par l'image
Liège : Université de Liège éd. ; 2008

125. SHIPMAN, C. ; ROGERS, M.J. ; APPERLEY, J.F.
Bisphosphonates induce apoptosis on human myeloma cell lines : a novel anti-tumor activity.
Br. J. Haematol., 1997, 98 : 665-672.

126. **SPILF IIIEME CONFERENCE DE CONSENSUS EN THERAPEUTIQUE ANTI**

INFECTIEUSE.
In: Médecine et Maladies Infectieuses,
Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française éd. 1991:37-44.

127. STOCKMANN, PHILIPP ; FABIAN, M. HINKMANN ; MICHAEL, M. LELL ; MATTHIAS, FENNER ; ELEFTHERIOS, VAIRAKTARIS ; FRIEDRICH-WILHELM, NEUKAM ; EMEKA, NKENKE.
Panoramic radiograph, computed tomography or magnetic resonance imaging. Which imaging technique should be preferred in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw? A prospective clinical study
Clin Oral Invest, 2010, 14 : 311–317.

128. TAKAISHI, Y. ; IKEO, T. ; NAKAJIMA, M. ; MIKI, T. ; FUJITA, T.
A pilot case–control study on the alveolar bone density measurement in risk assessment for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw
Osteoporos Int, 2010, 21 : 815-825

129. THOMAS, T.
Nouveautés thérapeutiques dans l'ostéoporose: les bisphosphonates en administration intra-veineuse.
XVI ème journée scientifique du GRIO-Paris, 17 Janvier 2003.

130. TJALMA, W.A. ; BUYTAERT, P.M. ; BERNEMAN, Z.N.
Reduction of visible bone metastases by clodronate therapy in breast cancer. Eur J Gynaecol Oncol, 2001, 22 : 215-216.

131. TREISTER, N. ; SHEEHY, N. ; BAE, E.H. ; FRIEDLAND, B. ; LERMAN, M. ; WOO,S.
Dental panoramic radiographic evaluation in
bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws
Oral Diseases, 2009, 15 : 88–92

132. UEBELHART, B. ; RIZZOLI, R.
Osteoporose.

Rev Med Suisse, 2006, 2 : 47-51.

133. **VAN DER PLUIJM, G. ; VLOEDGRAVEN, H. ; VAN BEEK, E.**
Bisphosphonates inhibit the adhesion of breast cancer cells to bone matrices in vitro.
J. Clin. Invest., 1996, 98 : 698-705.

134. **VAN DEN WYNGAERT, TIM ; MANON, T. HUIZING ; ERIC, FOSSION ; JAN, B. VERMORKEN.**
Scintigraphic evaluation of mandibular bone turnover in patients with solid tumors receiving zoledronic acid
Oral Oncology, 2010, 46 : 214–218.

135. **VAUTHIER, T. ; RHEINFELDEN, R.**
Ostéochimionécroses associées aux bisphosphonates: ce n'est que la pointe de l'iceberg!
Schweiz Monatsschr Zahnmed, 2006, 116 : 586-590.

136. **VESCOVI, P. ; MANFREDI, M. ; MERIGO, E.**
Surgical approach with ER:YAG laser on osteonecrosis of the jaws (ONJ) in patients under bisphosphonate therapy (BPT).
Lasers Med Sci, 2010, 25 : 101-113.

137. **VESCOVI, P. ; MERIGO, E. ; MANFREDI, M.**
Nd:YAG laser biostimulation of Bisphosphonates-associated jawbone osteonecrosis with and without surgical treatment.
Oral Maxillofac Surg, 2007, 45 : 628-632.

138. **VIDAL® 2003 ET 2007.**

139. **WALTER, C. ; GROTZ, K.A. ; KUNKEL, M. ; AL-NAWAS, B.**
Prevalence of Bisphosphonate associated ostéonécroses of the jaw within the field of ostéonécroses.
Support Care Cancer, 2006 : 29.

140. WANG, J. ; GOODGER, N.M. ; POGREL, M.A.
Osteonecrosis of the jaws associated with cancer chemotherapy.
J Oral Maxillofac Surg, 2003, 61 : 1104-1107.

141. WILDE, F. ; STEINHOFF, K. ; FRERICH, B. ; SCHULZ, T. ; WINTER, K. ; HEMPRICH, A. et coll.
Positron-emission tomography imaging in the diagnosis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw
Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2009, 107 : 412-419

142. WOO, S.B. ; HELLSTEIN, J.W. ; KALMAR, J.R.
Narrative review: Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws.
Ann Intern Med, 2006, 144 : 753-761.

143. WOOD, J. ; BONJEAN, K. ; RUETZ, S. ; BELLAHCENE, H. ; DEVY, L. ; FOIDART, J.M.
Novel antiangiogenic effects of the bisphosphonate compound zoledronic acid.
J Pharmacol Exp Ther, 2002, 302 : 1055-1061.

144. WOOLTORN, E.
Patients receiving intraveinous bisphosphonates should avoid invasive dental procedures.
J A M C, 2005, 172, n°13 : 1684.

145. WUTZL, A. ; EISENMENGER, G. ; HOFFMANN, M. ; CZERNY, C.
Osteonecrosis of the jaws and bisphosphonates treatment in cancer patients.
Wien Klin Wochenschr, 2006, 118, n°15-16 : 473-478.

146. YONG-DAE, KWON ; DEOG-YOON, KIM ; JOO-YOUNG, OBE ; JI-YEON, YOO ; WALTER, CHRISTIAN.
Correlation Between Serum C-Terminal Cross-Linking Telopeptide of Type I Collagen and Staging of Oral Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws
J Oral Maxillofac Surg, 2009, 67 : 2644-2648

147. ZAVRAS, A.I. ; ZHU, S.

Bisphosphonates are associated with increased risk for jaw surgery in medical claims data: is it osteonecrosis?

J Oral Maxillofac Surg, 2006, 64 : 917-923.

148. ZERVAS, K. ; VERROU, E. ; TELEIOUDIS, Z. ; VAHTSEVANOS, K. ; BANTI, A.

Incidence, risk factors and management of osteonecrosis of the jaw with multiple myeloma: a single centre experience in 303 patients.

British J of Haematology, 2006, 10 : 1365-2141.

149. ZIMMERMANN, R.

La médecine nucléaire : la radioactivité au service du diagnostic et de la thérapie

Monts : EDP Sciences éd. ; 2006.

GLOSSAIRE

″ : pouce, unité de mesure (1″ = 2,54 centimètres)

€ : Euro

^{18}F ou ^{18}F^{-} : Ion Fluorure 18, isotope radioactif du fluor

µGy : Microgray (10^{-6} Gy)

^{99m}Tc : Technétium 99 métastable

AAOMS : American Association of Oral and Maxillo facial Surgeons

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ARRONAX® : Accélérateur pour la Recherche en Radiochimie et Oncologie de Nantes Atlantique

BABY CYCLOTRON : Cyclotron miniature destiné à la production de radionucléides à usage médical

(BR)ONJ ou ONMBP : Bisphosphonate Related OsteoNecrosis of the Jaw ou OstéoNécrose des Maxillaires liée aux Bisphosphonates

BP ou BPs : Bisphosphonate(s)

CBCT ou TVFC: Cone Beam Computed Tomography ou Tomographie Volumique à Faisceau Cônique

CD22 : Récepteur multifonctionnel des lymphocytes B régulant leur survie et la transduction de signaux

CT : Computed Tomography ou tomodensitométrie ou « scanner »

CTX : Télopeptide C-terminal du collagène de type I ; marqueur de résorption osseuse

DPD : Dicarboxypropane diphosphonate, molécule vectrice de traceur osseux

EHDP : Ethane 1-hydroxy, 1-diphosphonate, molécule vectrice de traceur osseux

eV : électron Volt

FDG : Fluoro Desoxy Glucose molécule vectrice marquée au fluor 18 utilisée en imagerie tomographie à émission de positon

FGF : Fibroblast Growth Factor (facteur de croissance des fibroblastes)

HAS : Haute Autorité de Santé

HMDP : Hydroxy méthylène diphosphonate, molécule vectrice de traceur osseux

HMPAO : Hexa Méthyl Propylène Amine Oxime ou Examétazine molécule vectrice du radiopharmaceutique cérébral Ceretec®

Hot spot : Région d'hyperfixation en imagerie nucléaire

INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

IRM : Imagerie par Résonnance Magnétique

IV : voie Intra Veineuse

KeV : Kilo électron Volt (10^3 eV)

Low Dose : (Scanners) Basse énergie

MBq : Mega Becquerel

mCi : mili Curie

MDP : Méthylène diphosphonate, molécule vectrice de traceur osseux

MeV : Méga électron Volt (10^6 eV)

MIBI : méthoxy-isobutyl-isonitrile

mSv : mili Sievert

NaI(Tl) : Cristal d'iodure de sodium dopé au thalliun

NGAP : Nomenclature Générale des Actes Professionnels

NTX : Télopeptide N-terminal du collagène de type I ; marqueur de résorption osseuse

OCN : Ostéo Chimio Nécrose

ORN : Ostéo Radio Nécrose ou nécrose post radique

P-C-P : Liaison chimique bisphosphonate (Phosphore-Carbone-Phosphore)

Per os : Par voie orale

PHOSSY JAW : Phosphorus necrosis of the jaw (« nécrose phosphorée » ou liée au phosphore)

PRF : Platelet Rich Fibrin

PRP : Platelet Rich Plasma

RANKL : Receptor Activator of Nuclear factor K Ligand

Sex Ratio : Rapport entre nombre de femmes et d'hommes

SMR : Service Médical Rendu

SPECT : Single Photon Emission Computed Tomography ou tomoscintigraphie

SUV : Standardized Uptake Value

T : Période physique ou demie vie d'un radioélément

T1 : Temps de saturation T1 spin-écho

T2 : Temps de saturation T2 spin-spin

TEL : Transfert d'Energie Linéique

TURN OVER : Remodelage osseux

TEP, PET ou PETSCAN : Tomographie à Emission de Positons

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor (facteur de croissance des cellules de l'endothélium vasculaire)

VPP-VPN : Valeur Prédictive Positive, Valeur Prédictive Négative.

YAG (Nd :YAG – Er :YAG) : Neodymium doped Yttrium Aluminium Garnet ; Erbium Yttrium Aluminium Garnet