L'ostéopétrose maligne infantile : rôle du chirurgien-dentiste

Julie Cherubin

▶ **To cite this version:**

Julie Cherubin. L'ostéopétrose maligne infantile : rôle du chirurgien-dentiste. Chirurgie. 2016. dumas-01389272

HAL Id: dumas-01389272

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01389272

Submitted on 28 Oct 2016

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 Bordeaux
Collège des Sciences de la Santé
UFR des Sciences Odontologiques

Année 2016 N°64

Thèse pour l'obtention du

DIPLÔME d'ÉTAT de DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement

Par **Julie Marie Camille CHERUBIN**

Née le 25 Novembre 1989 à Toulouse (31)

Le 10 octobre 2016

L'OSTEOPETROSE MALIGNE INFANTILE : ROLE DU CHIRURGIEN-DENTISTE.

Directrice de thèse

Docteur Candice PEYRAUD

Membres du Jury

Présidente	Mme M.J BOILEAU	Professeur des Universités
Directrice	Mme C. PEYRAUD	Ancienne Assistante Universitaire
Rapporteur	M. Y. DELBOS	Maître de Conférences des Universités
Assesseur	M. J. SAMOT	Maître de Conférences des Universités

UNIVERSITE DE BORDEAUX

MAJ 01/02/2016

Président	M. TUNON DE LARA Manuel
Directeur de Collège des Sciences de la Santé	M. PELLEGRIN Jean-Luc

COLLEGE DES SCIENCES DE LA SANTE
UNITE DE FORMATION ET DE RECHERCHE DES SCIENCES ODONTOLOGIQUES

Directrice	Mme BERTRAND Caroline	58-02
Directrice Adjointe – Chargée de la Formation initiale	Mme ORIEZ-PONS Dominique	58-01
Directeur Adjoint – Chargé de la Recherche	M. FRICAIN Jean-Christophe	57-02
Directeur Adjoint – Chargé des Relations Internationales	M. LASSERRE Jean-François	58-02

ENSEIGNANTS DE L'UFR

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mme	Caroline	BERTRAND	Prothèse dentaire	58-02
Mme	Marie-José	BOILEAU	Orthopédie dento-faciale	56-02
Mme	Véronique	DUPUIS	Prothèse dentaire	58-02
M.	Jean-Christophe	FRICAIN	Chirurgie buccale – Pathologie et thérapeutique	57-02

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme	Elise	ARRIVÉ	Prévention épidémiologie – Economie de la santé – Odontologie légale	56-03
Mme	Cécile	BADET	Sciences biologiques	57-03
M.	Etienne	BARDINET	Orthopédie dento-faciale	56-02
M.	Michel	BARTALA	Prothèse dentaire	58-02
M.	Cédric	BAZERT	Orthopédie dento-faciale	56-02
M.	Christophe	BOU	Prévention épidémiologie – Economie de la santé – Odontologie légale	56-03
Mme	Sylvie	BRUNET	Chirurgie buccale – Pathologie et thérapeutique	57-02
M.	Sylvain	CATROS	Chirurgie buccale – Pathologie et thérapeutique	57-02
M.	Stéphane	CHAPENOIRE	Sciences anatomiques et physiologiques	58-03
M.	Jacques	COLAT PARROS	Sciences anatomiques et physiologiques	58-03
M,	Jean-Christophe	COUTANT	Sciences anatomiques et physiologiques	58-03
M.	François	DARQUE	Orthopédie dento-faciale	56-02
M.	François	DE BRONDEAU	Orthopédie dento-faciale	56-02
M.	Yves	DELBOS	Odontologie pédiatrique	56-01
M.	Raphael	DEVILLARD	Odontologie conservatrice- Endodontie	58-01
M.	Emmanuel	D'INCAU	Prothèse dentaire	58-02
M.	Bruno	ELLA NGUEMA	Sciences anatomiques et physiologiques	58-03
M.	Dominique	GILLET	Odontologie conservatrice – Endodontie	58-01
M.	Jean-François	LASSERRE	Prothèse dentaire	58-02
M.	Yves	LAUVERJAT	Parodontologie	57-01
Mme	Odile	LAVIOLE	Prothèse dentaire	58-02
M.	Jean-Marie	MARTEAU	Chirurgie buccale – Pathologie et thérapeutique	57-02
Mme	Javotte	NANCY	Odontologie pédiatrique	56-01
M.	Adrien	NAVEAU	Prothèse dentaire	58-02
Mme	Dominique	ORIEZ	Odontologie conservatrice – Endodontie	58-01
M.	Jean-François	PELI	Odontologie conservatrice – Endodontie	58-01

M.	Philippe	POISSON	Prévention épidémiologie – Economie de la santé – Odontologie légale	56-03
M.	Patrick	ROUAS	Odontologie pédiatrique	56-01
M.	Johan	SAMOT	Sciences biologiques	57-03
Mme	Maud	SAMPEUR	Orthopédie dento-faciale	56-02
M.	Cyril	SEDARAT	Parodontologie	57-01
Mme	Noélie	THEBAUD	Sciences biologiques	57-03
M.	Eric	VACHEY	Odontologie conservatrice – Endodontie	58-01

ASSISTANTS

Mme	Audrey	AUSSEL	Sciences biologiques	57-03
M.	Wallid	BOUJEMAA AZZI	Odontologie conservatrice – Endodontie	58-01
M.	Julien	BROTHIER	Prothèse dentaire	58-02
M.	Mathieu	CONTREPOIS	Prothèse dentaire	58-02
Mme	Clarisse	DE OLIVEIRA	Orthopédie dento-faciale	56-02
M.	Cédric	FALLA	Prévention épidémiologie – Economie de la santé – Odontologie légale	56-03
M.	Guillaume	FENOUL	Odontologie conservatrice – Endodontie	58-01
Mme	Elsa	GAROT	Odontologie pédiatrique	56-01
M.	Nicolas	GLOCK	Sciences anatomiques et physiologiques	58-03
Mme	Sandrine	GROS	Orthopédie dento-faciale	56-02
Mme	Olivia	KEROUREDAN	Odontologie conservatrice – Endodontie	58-01
Mme	Alice	LE NIR	Sciences anatomiques et physiologiques	58-03
Mme	Karine	LEVET	Prévention épidémiologie – Economie de la santé – Odontologie légale	56-03
M.	Alexandre	MARILLAS	Odontologie conservatrice – Endodontie	58-01
Mme	Marie	MÉDIO	Orthopédie dento-faciale	56-02
Mme	Darrène	NGUYEN	Sciences biologiques	57-03
M.	Ali	NOUREDDINE	Prothèse dentaire	58-02
Mme	Chloé	PELOURDE	Orthopédie dento-faciale	56-02
			Odontologie pédiatrique	56-01
M.	Jean-Philippe	PIA	Prothèse dentaire	58-02
M.	Mathieu	PITZ	Parodontologie	57-01
Mme	Charlotte	RAGUENEAU	Prothèse dentaire	58-02
M.	Clément	RIVES	Odontologie conservatrice – Endodontie	58-01
M.	François	ROUZÉ L'ALZIT	Prothèse dentaire	58-02
M.	François	VIGOUROUX	Parodontologie	57-01
			Chirurgie buccale – Pathologie et thérapeutique	57-02
			Chirurgie buccale – Pathologie et thérapeutique	57-02

REMERCIEMENTS

A notre juge et président de jury,

Madame le Professeur Marie-José BOILEAU,

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en acceptant de présider cette thèse.
Pour vos qualités humaines, odontologiques et pédagogiques, veuillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A notre juge et directeur,

Madame le Docteur Candice PEYRAUD,

Je vous remercie d'avoir dirigé l'ensemble de ce travail, d'avoir tout supervisé pour obtenir ce résultat, je vous en suis très reconnaissante.
Pour votre sympathie, votre écoute et vos conseils.
Veuillez trouver, par la réalisation de ce travail, l'expression de ma sincère reconnaissance et de ma profonde estime.

A notre juge et rapporteur,

Monsieur le Docteur Yves DELBOS,

Je suis très sensible à l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail et d'en être le rapporteur. Merci infiniment d'avoir pris le temps de lire et de corriger cette thèse si soigneusement.

Pour l'ensemble de votre enseignement à la fois à l'université et en clinique. Veuillez trouver dans ce travail le témoignage de ma reconnaissance pour votre disponibilité.

A notre juge et assesseur,

Monsieur le Docteur Joan SAMOT,

Je vous remercie d'avoir accepté mon invitation malgré un sujet éloigné de votre domaine de prédilection.

Je tenais également à vous remercier pour votre gentillesse, votre disponibilité, votre soutien ainsi que vos précieux conseils lors de mes stages à l'hôpital Pellegrin. Merci pour votre confiance.

A mes parents Michel et Dominique,
Pour votre soutien tout au long de mes études et de ma vie, c'est grâce à vous que Mathieu, Marion et moi en sommes là. Merci pour toutes ces valeurs que vous nous avez inculquées et que vous continuez encore à nous transmettre.

A mon frère Mathieu et ma sœur Marion,
Toujours présents dans les bons moments comme les mauvais,

A ma grand-mère,
Pour toute ton affection et les attentions que tu nous porte.

A mon Martin,
Présent depuis maintenant 6ans, pour m'avoir supportée tout simplement <3

A mon oncle Claude et ma tante Chantal,
Pour votre sourire et votre bonne humeur inégalables.

A mes amis de toujours,
Manu et Lucie.

Aux inoubliables,
Camille, Chann, Floriane, Christophe, Barbara, Jean-François pour ces souvenirs mémorables et tous ceux qui suivront.

A ces personnes formidables rencontrées sur Bordeaux
Inès, Jordan, Louise, Pauline, Thibault, Abi, ma Bibi, Vincent.

A mes vieux colocs
Claire, Eva et Davy, pour ces années de vie commune.

A mes binômes*,*
Astrid, Caroline et Marie-Elise.

A Marie-Claire et Lodi, ma seconde famille

A Isa *pour ta gentillesse inépuisable.*

A ma belle famille et à Léo, *pour m'avoir accueillie.*

Je dédie ce travail à toute ma magnifique famille, à ceux qui sont trop loin et ceux qui sont partis trop tôt…

SOMMAIRE

LISTE DES ABREVIATIONS……9

INTRODUCTION……10

1ère PARTIE : L'OSTEOPETROSE MALIGNE INFANTILE……11

1 Définition……12

2 Pathogenie……12

2.1 Physiologie osseuse……12

2.1.1 Le tissu osseux……12

2.1.2 Le remodelage osseux……14

2.1.3 Fonctionnement de l'ostéoclaste……15

2.2 Mécanismes étio-pathogéniques……16

3 Aspects histologiques……18

4 Diagnostic……19

4.1 Signes cliniques……19

4.2 Signes radiologiques……21

4.3 Diagnostic différentiel……23

5 Traitement ……25

5.1 Transplantation de moëlle osseuse……25

5.2 Pharmacothérapie……26

5.3 Nouvelles perspectives……27

2ème PARTIE : OSTEOPETROSE MALIGNE INFANTILE ET ODONTOLOGIE……28

1 Répercussions bucco-dentaires et prise en charge ……29

1.1 Signes bucco-dentaires……29

1.1.1 Malformations squelettiques……29

1.1.2 Anomalies de formation et d'éruption……29

1.1.3 Anomalies parodontales et carieuses……29

1.1.4 Complications infectieuses……30

1.2 Prise en charge esthétique et fonctionnelle……33

1.2.1 Traitement orthodontique……33

1.2.3 Réhabilitation prothétique……34

2 Ostéomyélite des maxillaires.....36
2.1 Définition.....36
2.2 Pathogénie.....36
2.2.1 Physiopathogénie.....37
2.2.2 Evolution.....37
2.2.3 Histopathologie.....39
2.2.4 Données microbiologiques.....40
2.3 Diagnostic.....41
2.3.1 Signes cliniques.....41
2.3.2 Signes radiologiques.....42
2.3.3 Diagnostic différentiel.....43
2.4 Traitement 43
2.4.1 Antibiothérapie.....44
2.4.2 Prise en charge chirurgicale.....45
2.4.3 Oxygénothérapie Hyperbare.....47
2.4.4 Nouvelles perspectives.....49
2.5 Prévention 50
3 Rapports de cas 51
3.1 Cas clinique n°1.....51
3.1.1 Historique du patient.....51
3.1.2 Diagnostic.....51
3.1.3 Prise en charge.....52
3.2 Cas clinique n°2.....53
3.2.1 Historique du patient.....53
3.2.2 Diagnostic.....53
3.2.3 Prise en charge.....54
3.3 Cas clinique n°3.....56
3.3.1 Historique du patient.....56
3.3.2 Diagnostic.....56
3.3.3 Prise en charge.....58
CONCLUSION.....59
BIBLIOGRAPHIE.....60

LISTE DES ABREVIATIONS

ARNm : Acide Ribonucléique messager

ARO : Autosomal Recessive Osteopetrosis

BMU : Basal Multicellular Unit

BRONJ : Biphosphonate Related Osteonecrosis of the Jaws

CBCT : Cone Beam Computed Tomography

CBU : Cord Blood Unit

CSSP : Cellules Souches Allogéniques du Sang Périphérique

G-CSF : Granulocyte-Colony Stimulating Factor

GM-CSF : Granulocyte Macrophage-Colony Stimulating Factor

GVHD : Graft Versus Hostal disease

HSCT : Hematopoïetic Stem Cell Transplantation

HLA : Human Leucocyte Antigen

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

IV: Intra Veineux

M-CSF : Macrophage-Colony Stimulating Factor

OHB : Oxygénothérapie Hyperbare

ORN : Ostéoradio-Nécrose

OSTM1 : Osteopetrosis Associated Transmembrane Protein 1

PHT : Diphenyhydantoin

RANK-L : Receptor Activator of Nuclear Factor-kB Ligand

RNS : Reactive Nitrogen Species

ROS : Reactive Oxygen Species

TCIRG 1 : T Cell Immune Regulator 1

TNF : Tumor Necrosis Factor

INTRODUCTION

Le terme d'ostéopétrose (du grec «*osteon*», os et «*petros*», pierre) est introduit par Karshner en 1926 afin de décrire un groupe de maladies héréditaires, caractérisées radiologiquement par une augmentation de la densité de l'os cortical et de son épaisseur aux dépens de la partie médullaire. Le premier cas est révélé en 1904 par le radiologue allemand Albers-Schönberg, rapportant la fracture du fémur chez un sujet de 26 ans ayant marché sur un nid-de-poule. Au fil des années, différentes formes d'ostéopétrose sont détaillées. On distingue ainsi deux formes cliniques : une forme autosomale dominante «bénigne» ou adulte, fréquemment asymptomatique, et une forme récessive «maligne» ou infantile, entraînant une fragilité osseuse, la compression des nerfs crâniens et un étouffement de la moëlle osseuse pouvant évoluer vers une pancytopénie. Cette forme est généralement fatale durant les premières années de vie en l'absence de traitement.

En Europe, l'incidence globale est difficile à estimer mais elle serait de 1/20 000 naissances pour l'ostéopétrose bénigne et de 1/200 000 naissances pour l'ostéopétrose maligne. [1]

L'ostéopétrose maligne infantile constitue un exemple de maladie osseuse rare, peu étudiée, mais très intéressante car elle permet d'observer les nombreux effets liés à un trouble de la résorption osseuse. Peu connue, elle a des répercussions importantes sur la santé bucco-dentaire du jeune enfant, en raison notamment d'un risque de fractures et d'un risque carieux élevés. En outre l'ostéomyélite des maxillaires est l'une des causes de décès les plus fréquentes.

Quelles sont les différentes répercussions bucco-dentaires et leur prise en charge par le praticien? Quel est le rôle du chirurgien dentiste dans la gestion de l'ostéomyélite, complication majeure dans notre domaine?

Pour répondre à ces questions, nous débuterons par une description de l'ostéopétrose maligne infantile, cadre de notre travail. Puis dans une seconde partie, nous aborderons les différentes répercussions bucco-dentaires et leur prise en charge. Nous détaillerons particulièrement l'ostéomyélite : les nouvelles stratégies diagnostiques, les traitements actuels et la prévention de cette infection. La présentation de différents cas cliniques illustrera notre développement.

PREMIERE PARTIE :
L'OSTEOPETROSE MALIGNE INFANTILE

1. Définition

L'ostéopétrose autosomale récessive (ARO) est une maladie génétique hétérogène due à un dysfonctionnement des ostéoclastes incapables de résorber l'os immature. La pathologie se transmet selon un mode autosomal récessif et il existe souvent chez les parents une consanguinité (jusqu'à 20%). Elle est l'une des formes les plus sévères de ce groupe de maladies osseuses et se déclare dès les premiers jours de vie avec une extrême sclérose du squelette et une réduction de l'espace médullaire.

On note une augmentation de la densité osseuse avec un squelette paradoxalement plus fragile. Cet os en excès envahit les cavités médullaires causant ainsi l'anémie, la thrombocytopénie et l'hématopoïèse extra-médullaire.
En raison de la fragilité excessive des os qui se retrouvent durs mais cassants, la fracture osseuse est l'une des caractéristiques les plus communes de la maladie. Ces fractures guérissent mais le temps de cicatrisation est prolongé par rapport à un patient sain et le risque d'infection locale est plus important. [2]

2. Pathogénie

2.1 Physiologie osseuse

Le squelette humain définit la forme du corps, soutient physiquement les différents systèmes de l'organisme et s'intègre également dans le système musculo-squelettique qui permet le mouvement. Sa structure est optimisée pour être à la fois solide et légère. Il est important, pour comprendre la cause de notre pathologie, de rappeler quelques notions de physiologie osseuse.

2.1.1 Le tissu osseux

Le tissu osseux est un tissu conjonctif vasculaire caractérisé par une substance intercellulaire minéralisée. La matrice calcifiée est composée à 70% de matière minérale (surtout hydroxyapatite de calcium), de 30% de matière organique (collagène et protéoglycanes) et d'eau liée. [3]

Ce tissu se divise en deux principaux types : l'os cortical (ou compact) qui compose la paroi externe rigide de l'os et l'os trabéculaire (ou spongieux) qui constitue le noyau spongieux. La quantité de chacun de ces types de tissus contenus dans un os, dépend de la fonction de celui-ci (l'os cortical est majoritaire dans la diaphyse des os longs tandis que l'os trabéculaire l'est dans les vertèbres).

L'os cortical a pour unité de base l'ostéon. Ce dernier est formé de plusieurs couches de lamelles concentriques. Cette couche externe dense contribue à la résistance osseuse en s'opposant à la flexion. Des cellules appelées ostéocytes sont réparties dans ces lamelles concentriques. Elles forment un réseau complexe étendu à l'ensemble de l'os minéralisé, qui pourrait influencer l'homéostasie mécanique du squelette. Au centre de l'ostéon se trouve le canal de Havers qui contient les vaisseaux sanguins et les nerfs. Les vaisseaux sanguins de l'os facilitent les échanges entre les ostéocytes et le système sanguin.

L'os trabéculaire de son côté résiste à la compression. Les ostéocytes en font également partis et y jouent un rôle important dans la détection des changements de tension locaux. Les trabécules ou lamelles osseuses sont recouvertes d'une couche de cellules bordantes aplaties. Il s'agit d'ostéoblastes au repos, impliqués dans le processus dynamique de formation et de destruction de l'os. La moëlle osseuse, quant à elle, est contenue à l'intérieur des os. Les trabécules et le réseau vasculaire qui l'entourent offrent soutien structurel, nutrition et élimination des déchets au groupe hétérogène de cellules existant dans cet espace. La moëlle osseuse est le site de l'hématopoïèse, processus par lequel se forment les composants cellulaires du sang. [4]

La **figure 1** permet de nous représenter cette organisation architecturale.

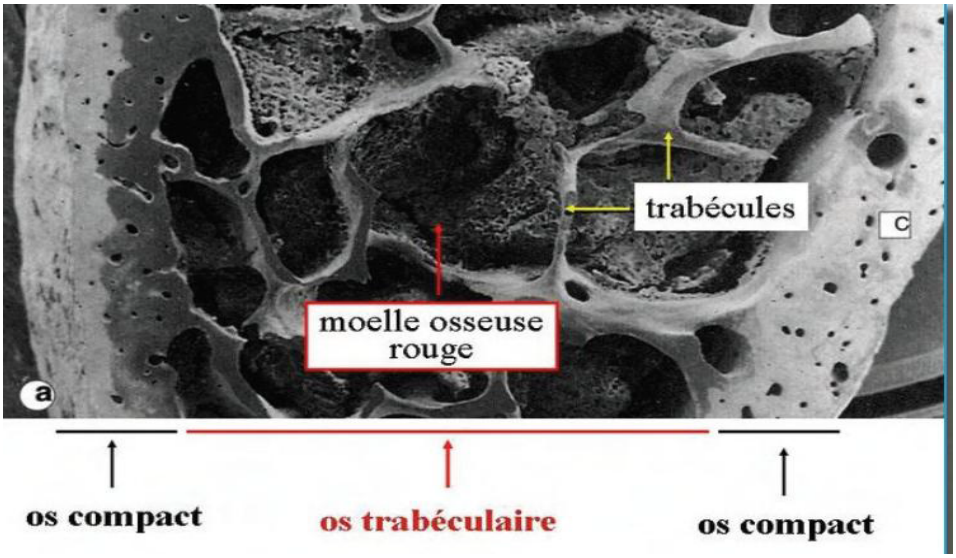


Figure 1 *: Organisation architecturale du tissu osseux en os cortical (ou compact) et en os trabéculaire (ou spongieux).* [5]

2.1.2 Remodelage osseux

Le remodelage osseux a **trois principales fonctions** :

- il régule l'équilibre minéral de l'organisme (calcium et phosphate),
- c'est un mécanisme d'adaptation du squelette à son environnement mécanique, réduisant ainsi le risque de fracture,
- c'est un mécanisme de renouvellement tissulaire et de réparation des dommages osseux créés notamment lors des contraintes cycliques.

Il est le résultat de **l'activité de multiples équipes cellulaires** appelées **BMU** (Basal Multicellular Unit), au sein desquelles agissent de manière séquentielle et couplée dans le temps et l'espace les **ostéoclastes** qui résorbent l'os ancien, puis les **ostéoblastes** qui apposent une **matrice ostéoïde** qui se minéralisera. Dans l'os cortical, ces structures s'organisent autour des canaux de Havers, plus ou moins ouverts suivant leur stade fonctionnel. Dans l'os trabéculaire, ces mêmes structures sont ouvertes sur la moëlle osseuse.

On distingue **cinq phases lors du remodelage osseux (Figure 2)** :

- **La phase d' «*activation*»** : dans une BMU, le remodelage commence par une activation des cellules bordantes qui recouvrent une surface osseuse inactive. Ces cellules, tout en se rétractant, dégradent la couche collagénique sous-jacente et attirent par chimiotactisme les pré-ostéoclastes sur la zone osseuse ainsi exposée.
- **La phase de «*résorption*»** : ces pré-ostéoclastes fusionnent alors pour devenir des ostéoclastes actifs et adhérents à la surface osseuse.
- **La phase d'«*inversion*»** : correspond au remplacement des ostéoclastes par des cellules mononuclées de type macrophagiques. Elles seraient responsables de la préparation de la lacune.
- **La phase de «*formation*»** : survient lors du recrutement des ostéoblastes dans cette lacune qu'ils comblent en apposant une nouvelle matrice organique, le tissu ostéoïde, qui sera ensuite minéralisé.
- **La phase de «*quiescence*»** : pendant laquelle la minéralisation secondaire de la matrice est parachevée. Il s'agit d'une accumulation de minéral dans la matrice indépendamment des cellules osseuses avec un rôle dans la résistance mécanique. [5]

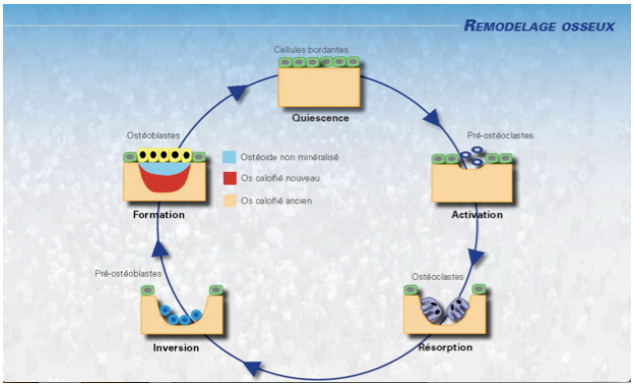


Figure 2 *: Les différentes phases du cycle de remodelage osseux*. [5]

2.1.3 Fonctionnement des ostéoclastes

L'ostéoclaste est une cellule multinucléée, formée par la fusion de cellules dérivées de précurseurs de la lignée myélomonocytaire communs aux macrophages, aux cellules dendritiques et aux ostéoclastes. Sous l'influence de facteurs sécrétés par les ostéoblastes du microenvironnement osseux, ces précurseurs se différencient en ostéoclastes.
Organismes clés de la résorption osseuse, les ostéoclastes sécrètent des **Facteurs de Stimulation des Colonies de Macrophages** (M-CSF), des **Facteurs de Stimulation des Colonies de Granulocytes-Macrophages** (GM-CSF), **l'interleukine-1** et **l'interleukine- 6**.
La polarisation des ostéoclastes forme deux pôles distincts : la surface de résorption et la membrane baso-latérale, essentielle dans le processus de l'exocytose. La **lacune de Howship** est définie par la zone hermétiquement fermée des ostéoclastes sur l'os. Une zone de pliage complexe de la membrane des ostéoclastes, dite **« bordure en brosse »** est la surface de résorption de la cellule comme nous le montre la **figure 3.**
La résorption survient lors de l'acidification de la surface osseuse, ce qui initie la dissolution de la matrice minérale et la sécrétion d'enzymes qui digèrent la composante organique de l'os. Les protons formés grâce à la réaction chimique (H2CO3 → HCO3- + H+) sont transportés à travers la bordure en brosse dans la lacune de résorption et génèrent ainsi un pH de 4 à 5 dans l'espace extracellulaire adjacent à l'os. [6]

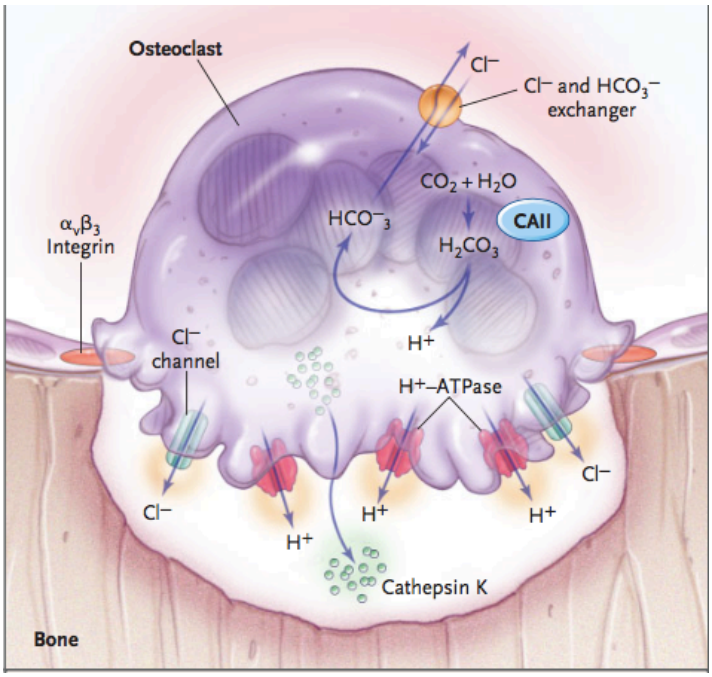


Figure 3 *: Physiologie de l'ostéoclaste*. [6]

2.2 Mécanismes étio-pathogéniques

Dans l'ostéopétrose, les mutations génétiques causent l'échec du processus de résorption et donc un remodelage déséquilibré. Le mécanisme exact reste encore inconnu. Le déficit pourrait résulter, soit d'une **défaillance dans la différenciation des ostéoclastes**, soit dans **l'incapacité d'effectuer la résorption par des ostéoclastes matures mais non fonctionnels**. Les défauts lors de la différenciation ne sont que récemment décrits par Anna Villa et son équipe après l'identification de mutations impliquant RANK et son ligand RANK-L. [7] A l'origine, les quatre premiers gènes identifiés dans l'ARO (TCIRG1, CLCN7, OSTM1 et PLEKHM1) sont tous impliqués dans la fonction des ostéoclastes matures, étant liés à l'acidification de l'interface cellule/os ou à la transformation intracellulaire du matériau résorbé. Les études génétiques actuelles ne correspondent qu'à 70% des cas d'ostéopétrose connus. Les bases génétiques de 30% des cas ne sont donc pas élucidées.

Concernant les mutations impliquant des ostéoclastes matures, les chercheurs ont tendance à se contredire sur le nombre de mutations imputées à l'ARO. Nous en retiendrons les principales qui sont mises en évidence notamment depuis l'arrivée dans les laboratoires de modèles murins présentant un phénotype et un génotype proches de l'enfant atteint d'ostéopétrose. Les mutations du gène TCIRG1 représentent la majorité des cas d'ostéopétrose.

- **Mutation TCIRG1**

L'étude de trois modèles murins, les souris Oc/Oc, Gl/Gl et Clcn7-/-, présentant un phénotype proche de celui de patients atteints d'ostéopétrose maligne infantile, est réalisée par F. Bernard et son équipe. [8] Ils concluent qu'environ 50 % des cas étudiés présentent une mutation du **gène TCIRG1** (T cell immune regulator 1). Ces mutations entraînent probablement la production de protéines non fonctionnelles, ou d'ARNm instables. Des altérations de la pompe vacuolaire H+-ATPase sont aussi mises en avant chez ces souris Oc/Oc présentant cette mutation spontanée du gène TCIRG1 situé sur le chromosome 11 (également appelé ATP6i) et codant pour la sous-unité α de la pompe vacuolaire V-ATPase de la bordure en brosse. Elle serait responsable du défaut d'acidification de la lacune de Howship.

- **Mutation CLCN7**

L'extrusion de protons par la pompe V-ATPase est essentielle pour l'acidification du milieu extracellulaire. En outre, il est supposé qu'un canal chlore soit impliqué dans le processus de « shunter » électriquement cette pompe. Des mutations du **gène CLCN7** sont donc également recherchées et détectées chez douze patients atteints d'ostéopétrose maligne infantile. L'invalidation du gène CLCN7, situé sur le chromosome 16, induit une altération du canal chlore CLC7 responsable du phénotype ostéopétrotique. [9]

- **Mutation GL**

Par ailleurs, une autre étude [10] portant sur dix neuf patients ne présentant pas de mutations dans les gènes TCIRG1 et CLCN7 montre la présence d'une **mutation du gène GL** (Grey-Lethal) qui correspond au gène OSTM1 situé sur le chromosome 6, chez un seul de ces patients. Le modèle murin Gl/Gl se caractérise par une anomalie de la pigmentation et une ostéopétrose sévère avec une altération du cytosquelette et de la formation de la bordure en brosse des ostéoclastes. Ces altérations du gène GL restent tout de même minoritaires.

- **Mutation SNX10**

Enfin, il est récemment démontré qu'une mutation du **gène SNX10**, qui interagit avec la pompe V-ATPase pourrait être associée à une carence secondaire de la pompe et traduirait un échec d'acidification de la zone de résorption. [11]

L'étude de ces modèles devrait donc permettre le développement de nouveaux agents thérapeutiques, mais également d'améliorer la compréhension des maladies osseuses en général.

Gène	Mécanisme de mutation	Protéine atteinte	Ostéoclastes
TCIRG 1	Perte de fonction	Sous-unité de la pompe V-ATPase	Inactifs, Pas de bordure plissée, Pas d'acidification de la lacune de résorption
CLCN 7	Mutation non-sens	Canal Chlore	Inactifs, Pas d'acidification de la lacune de résorption
OSTM 1 / Gl	Délétion	Ostéopétrose associée aux protéines transmembranaires	Inactifs
RANKL	Perte de fonction	Récepteur activateur du facteur nucléaire ligand kB	Anomalie extrinsèque aux ostéoclastes
RANK	Perte de fonction	Récepteur activateur du facteur nucléaire kB	Anomalie extrinsèque aux ostéoclastes
SNX10	Mutation faux-sens	Pompe V-ATPase	Echec d'acidification de la zone de résorption

Tableau 1 *: Tableau des mutations génétiques associées à l'ostéopétrose infantile*. [1] [7] [8] [9] [10] [11] [12] [13] [14] [15]

3. Aspects Histologiques

L'étude macroscopique sur un prélèvement osseux montre des os plus lourds et compacts. Ils sont également plus fragiles malgré une prédominance de l'os cortical aux dépens des espaces médullaires et leur couleur apparait « gris-jaunâtre ».
L'examen histo-pathologique est indispensable dans les formes sévères d'ostéopétrose, pour lesquelles l'étude radiologique ne suffit pas à poser le diagnostic.

De façon générale, une biopsie osseuse indique :

- la structure histologique de l'os,
- la quantification du nombre d'ostéoclastes présents sur la surface osseuse,
- la présence d'une zone claire et d'une bordure en brosse,
- le contenu des cavités médullaires.

L'étude de la forme maligne montre ces différentes caractéristiques avec :

- **un nombre important d'ostéoclastes** à la surface des trabécules osseuses,
- **une désorientation des fibres de collagène,**
- **l'absence de bordure en brosse** sur les membranes des ostéoclastes, ces derniers possédant des noyaux nombreux,
- **une dégradation des ostéocytes** dans la couche la plus externe de l'os cortical. Ils apparaissent légèrement atrophiques avec des noyaux anormalement caractérisés par une chromatine condensée. Dans la couche interne de l'écorce (environ 1-2 mm à partir de la surface de l'os), aucun ostéocyte n'est observé dans les lacunes de l'os et à la place des vacuoles, on dénote des débris de la mitochondrie et des structures filamenteuses. **(Figure 4)** [6] [16]

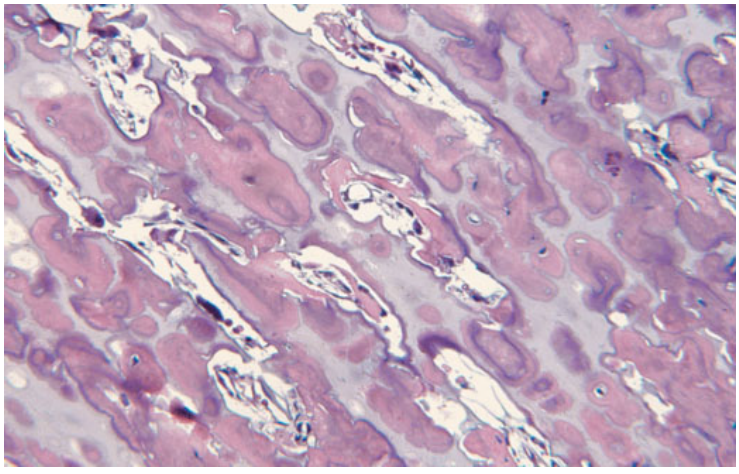


***Figure 4** : Apparence histologique d'un os ostéopétrotique.*
L'aspect microscopique de l'os révèle une cavité médullaire minimale et une diminution certaine du nombre de cellules souches hématopoïétiques (hématoxyline et éosine). [6]

4. Diagnostic

Le diagnostic - souvent établi dans les premiers mois de vie de l'enfant - est largement basé sur les évaluations cliniques et radiologiques mais doit être confirmé par un test génétique lorsque cela est possible.
Il est en effet démontré que l'ostéopétrose peut être diagnostiquée à tort. Des marqueurs peuvent donc être utilisés pour confirmer le diagnostic. Lors de la phase de résorption, l'ostéoclaste déverse des enzymes protéolytiques par le biais de la fusion des lysosomes avec la membrane plissée. Cela conduit à la destruction de la matrice organique libérant des produits de dégradation du collagène. Ces derniers passent dans la circulation sanguine et leur dosage dans les urines est un marqueur d'activité ostéoclastique.
Ainsi, on utilise l'iso-enzyme de la créatine kinase comme marqueur biochimique de l'ostéopétrose.

Le diagnostic anténatal est possible si les mutations à l'origine de la maladie dans la famille sont identifiées. Il peut être réalisé à la fin du second trimestre de grossesse par échographie. Mais le diagnostic moléculaire, s'il est disponible, est recommandé car il peut être effectué plus tôt, à 11-13 semaines de gestation sur prélèvement des villosités choriales. [1]

4.1 Signes Cliniques

La maladie se révèle par **deux signes principaux** :

- des fractures pathologiques de type transversal ou oblique,
- un retard de développement staturo-pondéral associé à de fréquentes infections des voies aéro-digestives supérieures.

L'ostéopétrose résulte d'un défaut du remodelage qui aboutit à une hyper-minéralisation du squelette, des **manifestations métaboliques** vont découler de cette anomalie [17] :

- insuffisance médullaire,
- insuffisance de la croissance et du remodelage du squelette,
- insuffisance de la régénération osseuse après une fracture,
- diminution du diamètre des foramens crâniens,
- troubles du métabolisme calcique,
- diminution de la vascularisation osseuse ainsi que des troubles immunologiques, prédisposant à l'infection telle que l'ostéomyélite.

L'examen clinique des patients révèle aussi un aspect pâle de la peau et des cheveux clairsemés. Des bosses frontales et une macrocéphalie sont souvent présentes. **(Figure5)**
Les enfants sont parfois irritables, difficiles à élever pour les parents («a failure to thrive» pour les Anglo-saxons), ce qui semble être lié à des fractures inconnues ou à des céphalées. Celles-ci seraient dues à une augmentation de la pression intracrânienne en rapport avec un épaississement de l'os et une compression de la veine jugulaire au niveau du foramen.
La petite taille des enfants atteints est due à l'impossibilité d'accès aux réserves de calcium et les complications neurologiques sont fréquentes, particulièrement la cécité, la surdité, la proptose et le rétrécissement de la carotide dans le canal carotidien. [2] [18]

Au niveau odontologique, les altérations mises en avant chez les patients atteints d'ostéopétrose sont nombreuses et la maladie peut être diagnostiquée grâce à ces modifications orales selon Ahmet Ercan et son équipe. [19] Cependant, chez l'enfant, le diagnostic est en général posé bien avant grâce aux symptômes systémiques, les premiers examens dentaires se faisant plus tardivement.

Figure 5 *: Vue latérale de la tête d'un enfant montrant le visage pâle et large avec une macrocéphalie*. [19]

4.2 Signes Radiologiques

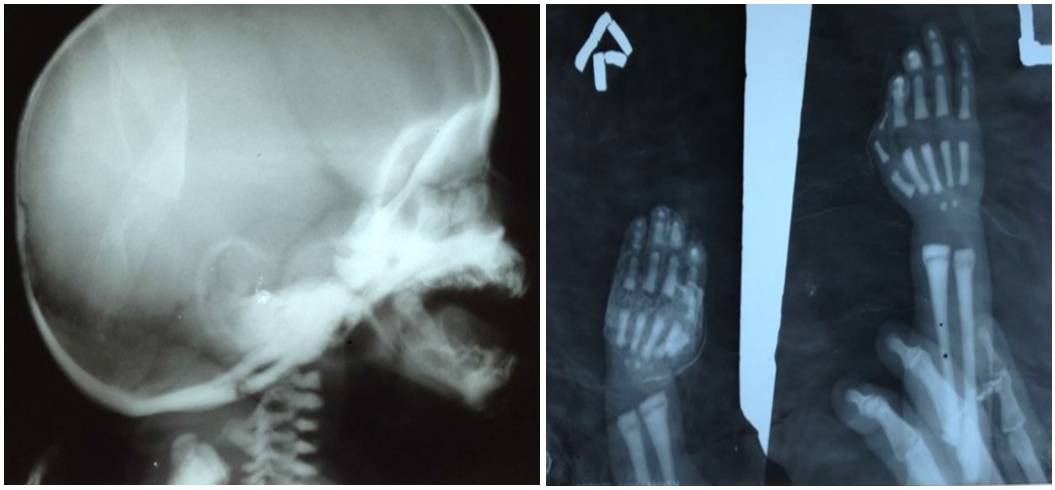
Quatre caractéristiques classiques apparaissent sur les radiographies des patients :

- sclérose diffuse affectant le crâne la colonne vertébrale, le bassin et les os appendiculaires,
- défauts des os longs connus comme *«difformité d'Erlenmeyer»* et des bandes translucides caractéristiques,
- apparence *«os dans l'os»* des vertèbres et des phalanges,
- sclérose de la base du crâne, du bassin et des plaques des extrémités vertébrales donnant lieu à des vertèbres «*en sandwich*» et une colonne vertébrale en *«maillot de rugby»*. [20]

La **radiographie conventionnelle** permet de confirmer le diagnostic et d'aider à déterminer les effets du traitement mis en place. [2]

La **tomodensitométrie (CBCT-Scan)** quant à elle montre souvent une superficie accrue de la densité osseuse, l'apparence *«os dans l'os»* au niveau des vertèbres et des phalanges, la sclérose parfois focale de la base du crâne, du bassin, des vertèbres dites en *«sandwich»* et une colonne vertébrale en *«maillot de rugby»*. **(Figures 6 et 7)** [21]
Le CBCT (Cone Beam Computed Tomography) constitue le meilleur examen pour le diagnostic des compressions nerveuses dans les foramen crâniens. Cette méthode permet en effet une bonne évaluation de leur diamètre et se révèle particulièrement utile dans le suivi à long terme des patients, dans le contrôle post-opératoire après les interventions de décompression et pour l'évaluation de l'efficacité de certains traitements de l'ostéopétrose.

Enfin, **l'Imagerie par Résonance Magnétique** (IRM) est utilisée dans les cas les plus graves de l'ostéopétrose pour déterminer la quantité de l'espace restant de la moëlle. L'aspect caractéristique montre une absence alternative de signal. Ces signaux sont similaires à ceux des disques intervertébraux dans la moëlle osseuse, donnant une apparence dite de l'*«escabeau»*. Il peut aussi y avoir l'apparence *«les cheveux sur la tête»* qui reflète une activité hématopoïétique marquée. L'IRM évalue en outre l'efficacité de la greffe de moëlle osseuse.



A) B)

Figure 6 *: A) Radiographie crânienne d'un enfant de 7 mois montrant un épaississement de la base du crâne et de la calvaria.*
B) Radiographie de la main chez le même patient montrant une augmentation de la densité avec une apparence caractéristique de «l'os dans l'os». [18]

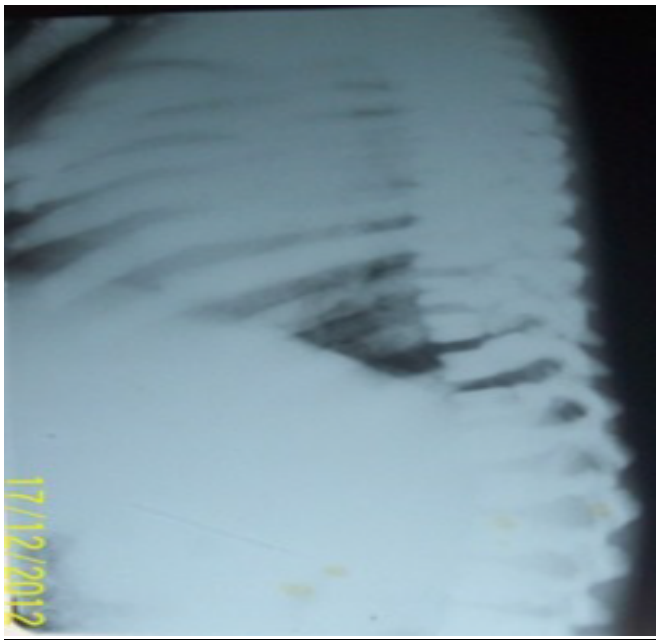


Figure 7 *: Radiographie latérale de la colonne vertébrale d'une fillette de 3 ans montrant un épaississement des extrémités vertébrales.* [18]

4.3 Diagnostic Différentiel

L'ostéopétrose maligne doit être bien différenciée des autres maladies associées à une sclérose diffuse du squelette et pouvant présenter les mêmes symptômes tels que l'ostéosclérose.

Le diagnostic différentiel inclut ainsi :

- la fluorose squelettique,
- l'intoxication au béryllium, au plomb et au bismuth,
- la myélofibrose,
- la maladie de Paget *(forme sclérosante)*
- l'hypo-parathyroïdie,
- la maladie de Kaffey,
- la dysplasie crânio-diaphysaire progressive *(épaississement os du nez et de la mandibule, compression des nerfs crâniens),*
- la sclérose corticale infantile,
- la maladie de Pyle *(épaississement de la voûte crânienne, face, et mandibule),*
- des tumeurs *(lymphomes, métastases ostéoblastiques)*.

La pycnodysostose ou maladie de Maroteaux Lamy est aisément assimilable à l'ostéopétrose (**Figure 8**). Il s'agit d'une ostéochondrodysplasie de transmission autosomale récessive qui comporte les symptômes suivants :

- une crâniocéphalie,
- une dysplasie des clavicules,
- une aplasie ou hypoplasie des dernières phalanges,
- une absence ou une hypoplasie des sinus para-nasaux,
- des fractures pathologiques en raison d'une fragilité osseuse.

On retrouve dans la pynodysostose les symptômes buccaux suivants, très similaires à ceux de l'ostéopétrose que nous verrons par la suite :

- éruption dentaire précoce,
- des racines courtes avec réduction de la chambre pulpaire,
- ostéomyélite,
- hypodontie et hypoplasies de l'émail,
- malocclusions,
- malpositions dentaires,
- macroglossie,
- atteintes carieuses sévères,
- réduction de l'angle mandibulaire,
- micrognathie.

[22] [20] [23] [24]

Figure 8 ***:*** *Radiographie panoramique d'un patient de 20 ans atteint de pycnodysostose révélant de multiples couronnes déciduales désorganisées et des dents permanentes sans système canalaire. De nombreuses dents sont incluses ou ne sont que partiellement sur l'arcade.* [22]

L'ostéopétrose se distingue par l'existence de compression des nerfs crâniens que l'on ne retrouve pas dans la pycnodysostose, l'absence de différenciation cortico-diaphysaire des os longs et l'aspect en massue des métaphyses.

5. Traitements actuels

La gestion de l'ostéopétrose est en grande partie fondée sur les symptômes. La prise en charge doit être individualisée en raison du large spectre de symptômes cliniques et des complications. [25] Cependant, avec l'arrivée de la greffe de moëlle osseuse, les perspectives pour les patients changent.

5.1 Transplantation de moëlle osseuse

C'est en 1980 que la transplantation de moëlle osseuse est décrite par Coccia et al. Elle permet un transfert d'ostéoclastes et une restauration de la fonction monocyte-macrophage.
La greffe de moëlle osseuse (HSCT) consiste à injecter, dans le sang du receveur, des cellules souches sanguines qui ont été recueillies par prélèvement de moëlle chez le donneur. Aujourd'hui il en existe deux types, notamment pour traiter les leucémies [26] :

- **la greffe autologue** au cours de laquelle on va injecter les propres cellules souches du patient, donc pas d'incompatibilité. Cependant elle n'est pas indiquée pour notre pathologie qui présente dans la majorité des cas des cellules matures mais non fonctionnelles.
- **l'allogreffe** qui se fait quant à elle avec les cellules souches d'une personne compatible ou semi-compatible.

Dans le cas de l'ostéopétrose infantile, **l'allogreffe** constitue le seul traitement curatif. Cette greffe peut traiter à la fois la défaillance de la moëlle osseuse et les troubles métaboliques. Le patient retrouve ainsi une activité ostéoclastique fiable et peut envisager une survie à long terme.

Le traitement doit être précoce, si possible avant l'âge de quatre ans afin d'obtenir un bon pronostic à long terme. Le donneur de moëlle osseuse et le receveur doivent avoir la même identité HLA en biologie moléculaire. Il s'agit soit d'un donneur intrafamilial, soit d'un donneur non apparenté de moëlle osseuse retrouvé sur le fichier national, voire européen ou américain. Avec la prise de greffe stable, le remodelage osseux, auparavant faible, peut commencer et les os peuvent atteindre une apparence normale en imagerie diagnostique puis, au fil du temps, une densité minérale normale. Cependant, la transplantation peut s'accompagner d'effets secondaires en particulier d'une hypercalcémie liée à la reprise brutale et massive de la résorption osseuse.

Les résultats globaux de la greffe sont :

- le rétablissement de la fonction ostéoclastique,
- une survie à long terme,
- des séquelles malgré le traitement (notamment une cécité fréquente).

Pour confirmer cela, une enquête est effectuée sur des patients entre 1998 et 2000 afin d'observer les changements radiographiques chez neuf enfants atteints d'ostéopétrose maligne et ayant subi une transplantation de moëlle osseuse. Parmi cinq enfants greffés avec succès, un suivi est réalisé avec une évaluation sur la nature et la rapidité de résolution des caractéristiques radiologiques. Le premier changement observable après transplantation est la disparition progressive des caractéristiques du rachitisme au niveau notamment des métaphyses, et ce au bout de 2 mois. L'os sclérotique reprend une densité normale dans les 2 à 4 mois et cela prend 12 mois pour que l'intégralité du squelette revienne à la normale.

Concernant le domaine odontologique, une étude suédoise [27] permet d'observer les incidences de l'ostéopétrose sur la mâchoire et de comprendre l'évolution de la denture chez les patients atteints pour mieux gérer leurs anomalies. L'auteur reporte un cas traité par greffe afin d'en étudier la denture temporaire puis la denture permanente chez un patient atteint d'ostéopétrose maligne infantile. **(Figures 12 et 13)** Le cas montre qu'après transplantation de cellules souches le plus tôt possible, l'éruption des dents temporaires et des dents permanentes se réalise. Cependant la minéralisation débutant in utero pour les dents temporaires et à la naissance pour les dents définitives, l'hypominéralisation est de mise mais la restauration est tout à fait possible.

La greffe de moëlle osseuse est actuellement le seul traitement curatif pour l'ostéopétrose maligne infantile, permettant sur le long terme la survie de 70% des cas lorsque le donneur fait partie de la même fratrie. Cependant, des donneurs compatibles sont trouvés pour seulement 50% des patients et 45% de ces transplantations réussissent. Son succès dépend de la greffe et de l'absence de la maladie du greffon contre l'hôte (GVHD). En outre, malgré une prise de greffe réussie, les effets bénéfiques sont strictement dépendants du moment de la transplantation. Les malformations du squelette commencent avant la naissance et ne sont pas aisément réversibles. La croissance est également affectée et n'est pas garantie. Par conséquent, l'ARO est un paradigme pour toutes ces maladies dont les stigmates sont déjà présents à la naissance et ne peut pas être inversée par un traitement postnatal. [19] [27] [28] [29] [30] [26] [31]

5.2 Pharmacothérapie

La prise en charge médicale tourne autour de la modulation des ostéoclastes, soit pour stimuler les ostéoclastes d'accueil restants, soit pour fournir une source alternative. On retrouve ainsi :

- la consommation de calcium,
- la thérapie au calcitriol à haute dose,
- les stéroïdes,
- l'hormone parathyroïdienne et l'interféron gamma-1b humaine recombinée sont démontrés pour être efficace dans l'amélioration de l'immunité, l'augmentation de la résorption osseuse et l'élargissement de l'espace médullaire.

D'autres médicaments sont également employés dans la gestion non chirurgicale :

- les suppléments de **vitamine D** aideraient à la stimulation des ostéoclastes dormants, ce qui augmente la résorption osseuse,
- les **corticostéroïdes** sont recommandés pour stimuler la résorption osseuse et pour traiter l'anémie, en même temps que **l'érythropoïétine**.

La pharmacothérapie délivrée a pour but de réduire la morbidité et de prévenir les complications. [17] [21] [27] [20] [30] [32] [25]

5.3 Nouvelles perspectives

Actuellement, **un traitement par transplantation de sang ombilical** fait l'objet d'études. Ce type de transplantation permettrait une augmentation des chances de trouver un donneur compatible et réduirait le risque de rejet du greffon. De plus, la découverte et l'application clinique du facteur de stimulation des colonies de granulocytes (G-CSF) et le facteur de stimulation des colonies de granulocytes-macrophages (GM-CSF) conduit à l'observation suivante : les cellules souches CD34 + de la moëlle osseuse peuvent être mobilisées en grand nombre dans le sang périphérique et reconstituer l'hématopoïèse plus rapidement que le sang de cordon ou les unités de moëlle (CBU). Les cellules souches allogéniques du sang périphérique (CSSP) sont de plus en plus utilisées dans la transplantation adulte, encore moins couramment chez les enfants en raison de l'augmentation du risque de GVH chronique. Les CBU sont de plus en plus employées comme une source de cellules souches allogéniques alternative pour HSCT. L'inconvénient des CBU est le nombre limité de cellules souches qui peut conduire à un retard dans la prise de greffe. Le taux de reconstitution immunitaire après transplantation CBU est similaire à d'autres sources de cellules souches. [33]

Enfin, il convient de noter que Frattini et al. [34] proposent en 2005 une approche alternative, avec **une transplantation des cellules adultes in utero**, une stratégie déjà utilisée chez l'homme, en particulier pour traiter les patients souffrant d'immunodéficiences primaires. Dans ces expériences, pour mieux simuler la situation humaine, des cellules non appariées sont choisies. Comme prévu, les cellules hématopoïétiques du donneur sont facilement tolérées. La guérison complète du phénotype est atteinte en partie, à l'exception de l'éruption des dents, ce qui semble être le plus difficile à corriger. De toute évidence, l'application clinique est très limitée en raison de l'approche in utero. Toutefois, la disponibilité du diagnostic prénatal moléculaire est de plus en plus fréquente, ouvrant la voie à de nouvelles stratégies thérapeutiques. En effet, la détection d'un sous-ensemble de patients atteints d'ostéopétrose de type RANK-L dépendant ouvre la voie à de nouvelles possibilités thérapeutiques : alors que ces personnes concernées ne répondent pas l'allogreffe, elles pourraient bénéficier d'une transplantation de cellules souches mésenchymateuses. Ce type d'approche, bien que basée sur un type de cellule, est encore difficile en raison d'une identification assez insaisissable. [35]

DEUXIEME PARTIE :
OSTEOPETROSE MALIGNE ET ODONTOLOGIE

1. Répercussions bucco-dentaires et prise en charge

1.1 Signes bucco-dentaires

1.1.1 Malformations squelettiques

On observe souvent :

- une protrusion mandibulaire,
- une croissance verticale de la crête alvéolaire très limitée avec une intégration de la dent dans l'os basal,
- une difformité faciale (visage large, nez retroussé et des bosses frontales) **(Figure 10).**

1.1.2 Anomalies de formation et d'éruption

- Anomalies de structure :

- dents hypocalcifiées,
- hypoplasie de l'émail,
- diminution du volume de la chambre pulpaire et des conduits canalaires.

- Anomalies d'éruption :

- malformations dentaires,
- ankylose : la prolifération continue des tissus dentaires aboutit à une ankylose des masses d'odontomes adjacentes à l'os alvéolaire,
- dents incluses avec absence de formation canalaire ou de structure apicale.

- Anomalies de nombre et de taille :

- agénésies et oligodontie **(Figure 11)**,
- microdontie.

1.1.3 Anomalies parodontales et carieuses

On pourra noter :

- des gingivites et des parodontites,
- des pertes prématurées de dents,
- des prédispositions carieuses,
- un épaississement de la lamina dura.

1.1.4 Complications infectieuses

La plus importante à retenir est l'ostéomyélite pouvant conduire à la formation d'une fistule extra-orale.

Les photographies suivantes illustrent ces différentes répercussions **(Figures 9 à 13)** [8] [18] [19] [21] [22] [27] [36] [37] [38] [39] [40] [41] [42]

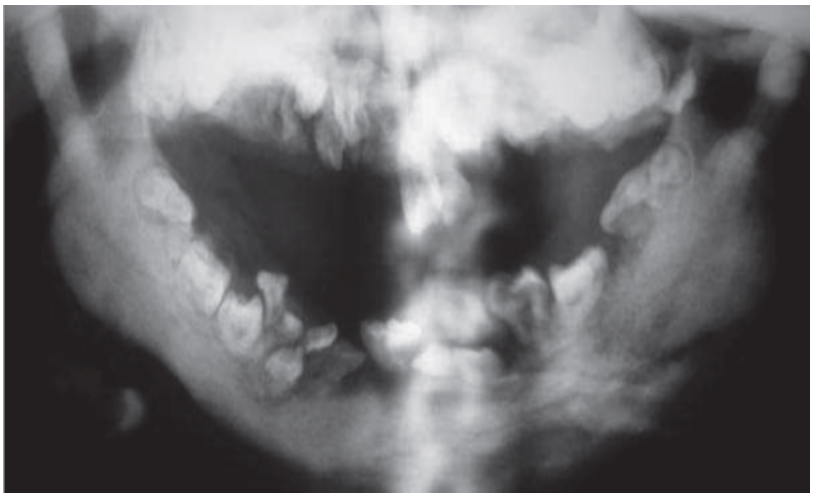


Figure 9 : *Panoramique pré-opératoire montrant de multiples dents temporaires incluses, impactées et des dents permanentes malformées. Elle révèle l'hypoplasie des dents incluses ainsi que la sclérose diffuse du complexe naso-maxillaire et de l'os mandibulaire.* [21]

Figure 10: *Asymétrie faciale observée due à l'œdème du côté gauche chez ce patient de 3 ans en raison d'une ostéomyélite*. [40]

Figure 11 : *Photographies intra-orales révélant la présence de seulement 5 dents déciduales chez un enfant de 5 ans*. [41]

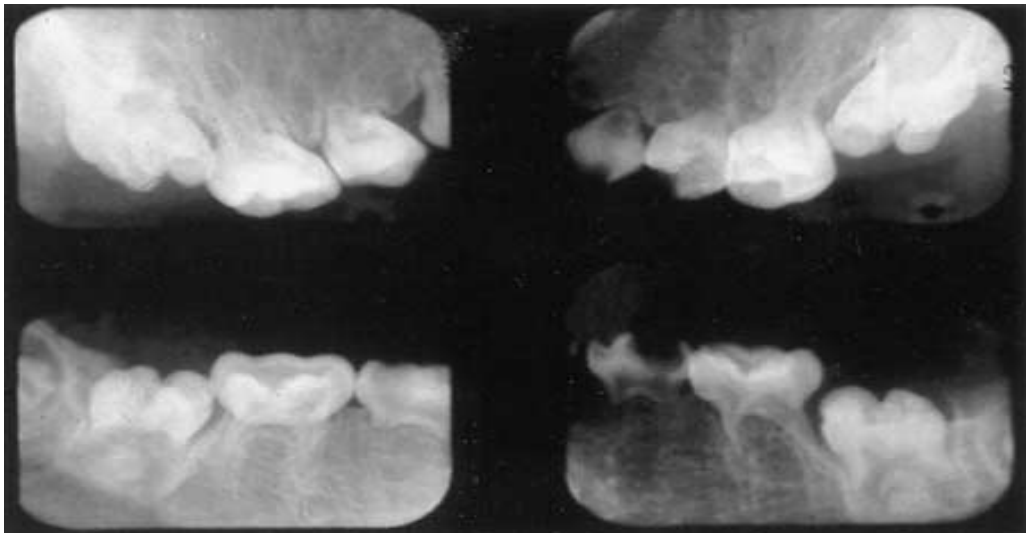


Figure 12 : *Denture temporaire. Radiographies péri-apicales à 3 ans montrant l'absence de formation canalaire au niveau des canines et des premières molaires. Des perturbations sont observées au niveau de la minéralisation de l'émail et les couronnes sont de forme atypique, plus petites que la normale avec un rétrécissement au niveau de la zone cervicale. Les racines des incisives sont courtes et en V. Elles sont absentes sur les canines et les premières molaires. Les racines des deuxièmes molaires sont fines, sans trace de la chambre pulpaire. Les premières molaires permanentes ont un émail très fin et une dentine contrastée.* [27]

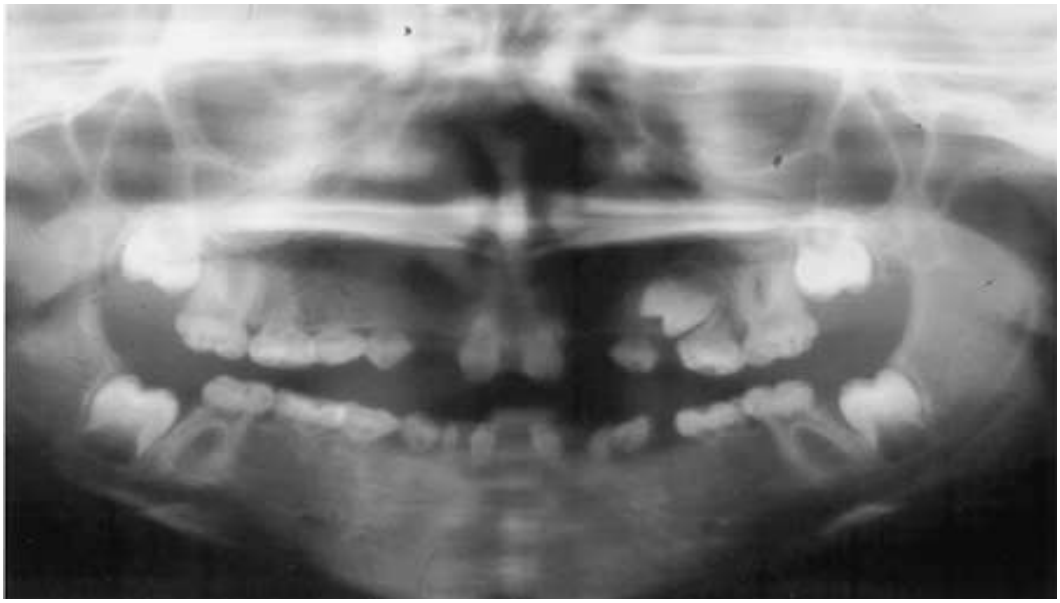


Figure 13 : *Radiographie panoramique à 8 ans du même enfant après HSCT (denture mixte) montrant l'éruption normale des premières molaires permanentes. Cependant les couronnes sont de petites tailles et présentent une hypominéralisation et une hypoplasie. Les incisives permanentes sont de forme conique et plus petites que la normale. On note une structure trabéculaire des mâchoires ayant une apparence en dentelle ce qui est probablement une conséquence des agénésies (toutes les prémolaires sont absentes sauf la 25, les canines et les incisives latérales supérieures également, pas de germes de dent de sagesse.* [27]

1.2 Prise en charge esthétique et fonctionnelle

La prise en charge esthétique et fonctionnelle de ces patients est l'un des enjeux majeurs du chirurgien dentiste. La difficulté réside en effet dans une prise en charge globale traitant les obstacles qu'un patient sain ne présenterait pas. Cependant aujourd'hui, peu de revues traitent de la prise en charge de ces patients. Et c'est notamment dans le domaine de l'orthodontie que les données manquent.

1.2.1 Traitement orthodontique

Les jeunes patients atteints d'ostéopétrose présentent des malformations squelettiques aussi bien au niveau de la boîte crânienne qu'au niveau de la face et des maxillaires. Le chirurgien-dentiste a pour rôle de repérer ces malformations dès le plus jeune âge à l'aide d'un bilan orthodontique complet mais aussi de mettre en évidence une anomalie fonctionnelle de déglutition ou de phonation. La mise en place d'un appareillage et une relation étroite avec un orthodontiste doit être envisagée. Malheureusement, à l'heure actuelle, peu de rapports existent au sujet du diagnostic céphalométrique et de la prise en charge des patients atteints d'ostéopétrose.

Le cas d'une enfant de 6 ans atteinte de pycnodysostose, présentant la même symptomatologie qu'un patient atteint d'ostéopétrose, a été décrit par Marcio Vieira Ortegosa et al. [44] Il permet de constater une atrésie du maxillaire, une bouche étroite et profonde, un encombrement, la déviation de la ligne médiane inférieure vers la droite, et une béance antérieure. L'évaluation radiographique (céphalométrique et panoramique) révèle une selle turcique anormale, un angle mandibulaire obtus et un ramus court. On peut aussi noter une agénésie des deuxièmes prémolaires inférieures et une disparition de la lamina dura. Les analyses céphalométriques confirment le diagnostic : le patient souffre d'une classe II squelettique avec rétroposition mandibulaire, rotation de la mandibule dans le sens horaire et une longueur courte des maxillaires. Le plan de traitement pour la patiente est composé de restaurations, d'un traitement parodontal et d'extractions en série pour réduire l'encombrement. Un appareil orthodontique amovible avec détendeur central, couverture occlusale et ressorts rotatifs (de 7 à 9 ans) suivi d'un appareil fonctionnel Frankel III (à partir de 9 ans jusqu'à 10 ans) est employé pour élargir le maxillaire lentement et remodeler les tissus. Cependant, la tentative n'a pas réussi. À l'heure actuelle, la patiente utilise des appareils amovibles supérieur et inférieur avec un détendeur et des ressorts rotatifs pour faire tourner les incisives et améliorer l'alignement dentaire. **(Figure 14)**

Un patient de 9 ans atteint d'ostéopétrose maligne infantile a été traité pour la même anomalie squelettique, à l'aide d'un appareil fonctionnel Frankel de type III de 6 à 8 ans, au service d'odontologie de l'hôpital Pellegrin à Bordeaux au cours de l'année 2012. Les résultats obtenus avec les traitements proposés pour corriger la malocclusion sont limités, et le pronostic est mauvais. Le patient porte à l'heure actuelle deux appareils amovibles complets supérieur et inférieur.

1.2.2 Réhabilitation prothétique

En ce qui concerne la réhabilitation prothétique, toutes les issues peuvent être proposées, cependant les appareils amovibles en résine, restent la solution de choix. Le caractère multidisciplinaire de cette approche demeure essentiel.

Les appareils amovibles complets continuent à jouer un rôle important dans le traitement de ces patients édentés.
Avant le traitement, des moulages diagnostiques sont obtenus à l'aide d'hydrocolloïde irréversible. Un plateau de mesure est fabriqué en utilisant une résine auto-acrylique, qui sera employée plus tard pour faire l'empreinte secondaire. L'empreinte secondaire est faite à l'aide d'oxyde de zinc eugénol et des moulages sont coulés. Les bourrelets occlusaux sont ensuite fabriqués et l'occlusion est enregistrée en relation centrée. La prothèse complète est vérifiée pour l'esthétique, la phonation et les corrections nécessaires doivent être faites. Les prothèses maxillaires sont en général bien conservées et bien acceptées par les enfants. Les prothèses mandibulaires ont souvent de faibles stabilité et rétention en raison de la destruction osseuse. En pratique, seules les prothèses maxillaires sont utilisées. **(Figure 15)** Elles doivent être modifiées tout au long de la croissance de l'enfant.
Durant l'élaboration des prothèses une autre approche peut servir pour expliquer la procédure en privilégiant le « tactile-goût-odeur » (contact-taste-smell) à la place du « tell-show-do». En effet, la communication avec des enfants qui sont la plupart du temps aveugles et partiellement sourds relève du défi.
En regard du risque d'ulcérations et d'infections sous les prothèses, les patients reçoivent des consignes strictes d'hygiène bucco-dentaire. De plus les parents doivent être conscients que chez un enfant qui grandit, les prothèses devront être fabriquées fréquemment.
On rapporte dans l'ensemble une meilleure mastication, une phonation plus aisée, ainsi que l'amélioration de l'interaction familiale. [21] [23]

L'implant provisoire est une solution envisagée depuis déjà plusieurs années pour les enfants atteints d'agénésies ou de pertes prématurées de dents. Il permet la protection de l'intégrité osseuse et la réhabilitation fonctionnelle et esthétique. [45] [46] Le problème posé chez le jeune enfant est qu'il est en pleine croissance tout comme les os de la mâchoire et peu de rapports sont publiés. De plus, connaître la période idéale pour la pose semble difficile. Certains auteurs pensent que la période la plus sûre serait celle de croissance basse de l'adolescence.
Pour notre pathologie, l'un des principaux obstacles serait le risque d'ostéomyélite et l'absence d'ostéointégration dans un os très peu vascularisé. Ils sont donc en général contre-indiqués. Cependant, un premier cas d'implantation est décrit par Luis Naval mais sur un cas adulte d'ostéopétrose bénigne. [47] Sur cinq implants posés (un au maxillaire et quatre à la mandibule), seul l'implant postérieur mandibulaire gauche ne s'est pas ostéointégré au bout de 2 ans en raison d'une ostéomyélite traitée par la suite avec succès. Ce cas montre que dans l'avenir, les patients atteints d'ostéopétrose peuvent se voir proposer des implants dans le cadre de leur réhabilitation prothétique. Néanmoins, chez l'enfant rien de tel n'est pour l'instant décrit. [27]

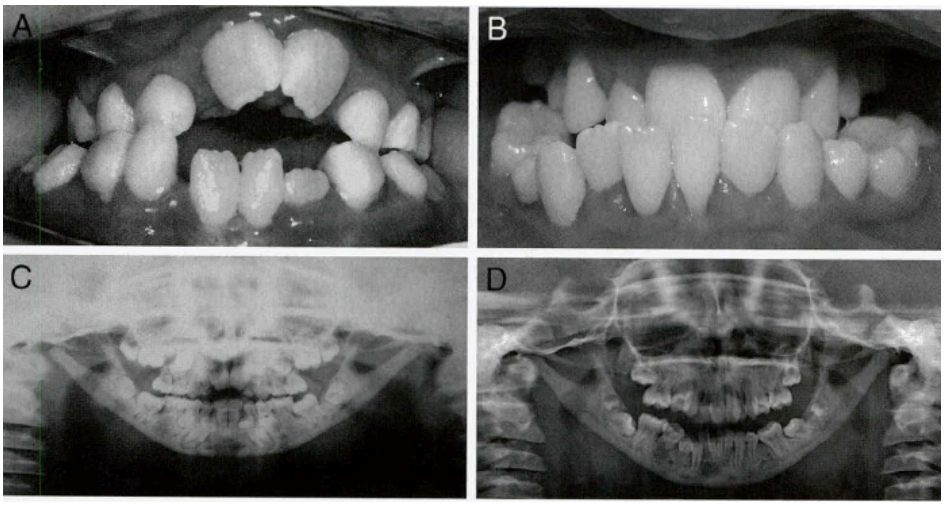


Figure 14 : *A: Examen intra-buccal initial. B : Examen intra-buccal actuel. C : Radiographie panoramique à l'âge de 6 ans et 9 mois. D : Radiographie panoramique à l'âge de 10 ans*. [44]

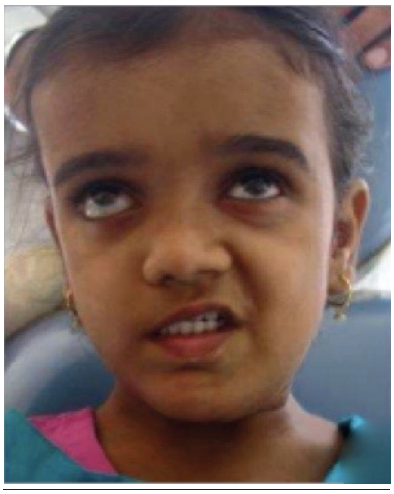


Figure 15 *: Réhabilitation prothétique d'une enfant de 13 ans atteinte d'ostéopétrose maligne infantile*. [21]

2. Ostéomyélite des maxillaires

2.1 Définition/ Généralités

Le terme «ostéomyélite» provient des mots grecs osteon (os) et muelinos (moëlle) ; il signifie «inflammation de la moëlle osseuse». Ce processus inflammatoire, accompagné d'une destruction progressive de la corticale et de l'os spongieux, est causé par une bactérie qui se répand à travers le sang par l'intermédiaire d'une plaie. Concernant l'ostéomyélite de la mâchoire, une grande variété de classifications est proposée. Cependant, la plupart conviennent que l'ostéomyélite peut être classée comme aiguë ou chronique. Le diagnostic est difficile à poser et le traitement complexe en raison de son hétérogénéité et de sa pathophysiologie. Son contrôle est donc un problème sérieux à gérer pour les professionnels de la santé, en particulier pour le chirurgien-dentiste.

L'ostéomyélite est une complication sérieuse de l'ostéopétrose maligne présente dans 18% des cas. Elle apparaît le plus souvent au niveau de la mandibule et est très rare au maxillaire en raison d'un os cortical moins dense et d'une vascularisation plus riche qui garantie son approvisionnement. [19]

Les principales étiologies à retenir sont :

- l'avulsion dentaire (50% à la mandibule, 16% au maxillaire),
- une infection odontogénique comme la nécrose pulpaire ou l'infection parodontale,
- une éruption dentaire.

Dans 40 à 60% des cas, aucun facteur étiologique initial n'est présent. [30] [35]

2.2 Pathogénie

L'ostéomyélite se produit en raison de l'effacement et de la fibrose de la moëlle osseuse donnant lieu à une diminution de la circulation sanguine. Cette défaillance dans la vascularisation osseuse, que l'on rencontre chez les patients atteints d'ostéopétrose, conduit à l'infection débutant dans l'os spongieux. L'extension de l'infection se fait de manière centrifuge en suivant les lignes de moindre résistance puis elle atteint l'os cortical. [48]

2.2.1 Physiopathogénie

Les facteurs les plus susceptibles de contribuer à la nécrose osseuse sont :
- la constriction des canaux des faisceaux neuro-vasculaires qui alimentent les dents et les mâchoires,
- une oblitération des cavités de la moëlle et de la chambre pulpaire des dents chez les patients atteints d'ostéopétrose. [17] [49] [50]

On distingue alors différentes phases de la pathologie :
. Le premier stade de l'ostéomyélite se produit avec la congestion vasculaire et l'augmentation de la pression intra-osseuse.
. La phase suppurative vient ensuite lorsque le pus parcourt les canaux de Havers et forme un abcès sous-périosté. Par la suite un séquestre peut se former lorsque l'approvisionnement en sang du périoste est compromis par la pression accrue et l'obstruction vasculaire.
. La formation d'un involucre (nouvel os en croissance au niveau du périoste) peut alors se produire. [51]
. Le stade de la nécrose osseuse survient en l'absence d'un traitement précoce de l'infection et aboutit à une ostéomyélite chronique. L'interruption de la vascularisation osseuse tant centro-médullaire que sous périostée entraîne une nécrose osseuse avec formation d'un os mort avasculaire, libre dans l'abcès, dénommé **séquestre osseux**.

2.2.2 Evolution

- **Ostéomyélite aiguë**

Dans l'ostéomyélite aiguë, la prolifération bactérienne dans l'os induit une réponse aiguë suppurée. Il y a accumulation de pus dans la cavité médullaire conduisant à une pression intra-médullaire élevée et la congestion vasculaire, ce qui peut perturber l'approvisionnement en sang intra-osseux. Un os réactif et un tissu de granulation hypervasculaire peuvent se former autour des espaces intra-médullaires, donnant lieu à un abcès intra-osseux bien circonscrit. La suppuration dans les espaces intra-médullaires peut se propager vers l'extérieur par le cloaque et former un **abcès sous-périosté**. Cela provoque l'élévation du périoste et perturbe l'approvisionnement en sang du périoste à l'os. L'accumulation continue de pus dans l'espace sous-périostée conduit à la rupture du périoste et à propagation de l'infection des tissus mous à travers un canal entre la surface de l'os et de la peau connue sous le nom d'une **fistule**.

- **Ostéomyélite chronique**

Si l'infection aiguë est insuffisamment traitée, il y aura une progression de la maladie vers l'ostéomyélite chronique. Cette dernière est réputée être d'une durée supérieure à 1 mois. [32] Ses caractéristiques pathologiques sont le résultat de l'ostéonécrose, causée par une perturbation de l'approvisionnement en sang intra-osseux et périosté lors de la phase aiguë. Un fragment mort d'os infecté se sépare de l'os viable et est nommé **séquestre**. Les bactéries dans ce séquestre avasculaire sont protégées contre les antibiotiques et la réponse immunitaire endogène, formant ainsi un foyer d'infection chronique qui peut persister pendant de nombreuses années. Dans une tentative de cloisonner le séquestre osseux, une réaction inflammatoire caractérisée par une résorption ostéoclastique et une nouvelle formation périostée osseuse se produit. Le séquestre est alors entouré par le tissu de granulation et une enveloppe réactive de l'os nouveau connu sous le nom **d'involucre**. [52]
De nombreux auteurs préconisent que l'ostéomyélite chronique impliquant la mâchoire peut être divisée en deux grandes catégories : formes suppurées et non suppurées. Celle qui concerne l'ostéopétrose, étant d'origine bactérienne, fait partie des ostéomyélites suppurées. [53]

***Figure 16** : Vue latérale du côté droit de la face montrant une fistule extra-orale chez un patient de 8 ans atteint d'ostéomyélite chronique suppurative*. [55]

2.2.3 Histopathogénie

Lors d'une infection de type ostéomyélite, les marqueurs de l'inflammation (taux de sédimentation [VS] et de la protéine C-réactive [CRP]) sont souvent, mais pas toujours, augmentés. Les résultats histo-pathologiques sont généralement compatibles avec l'inflammation chronique et la fibrose médullaire. [56] Ces constatations sont notamment possibles grâce à l'étude de patients atteints d'ostéonécroses des mâchoires liées à la prise de biphosphonates. [57] En effet, les articles sur l'ostéonécrose des mâchoires nous aident à mieux comprendre l'histopathologie de l'ostéomyélite.

Ainsi, l'examen microscopique d'un spécimen montre les zones d'os partiellement ou complètement nécrosées, mais aussi les débris et les exsudats fibrineux accompagnés d'un infiltrat inflammatoire formé par les neutrophiles, histiocytes, éosinophiles et des cellules plasmatiques. [58] L'examen au microscope d'un fragment d'os affecté par l'ostéomyélite chez un patient de 3 ans et demi confirme la présence de granulocytes et de leucocytes. **(Figure 17)**

Les biopsies de lésions par **Girschick et al.** révèlent une inflammation dispersée infiltrée, principalement des lymphocytes, des cellules plasmatiques, des histiocytes et des granulocytes neutrophiles.

L'immunohistochimie montre une prédominance de CD3 (+), CD45RO (+) des cellules T, avec des macrophages abondants. [59]
On pourra également noter que la réaction périostée semble être exclusivement associée à la mandibule ostéomyélitique. [60]

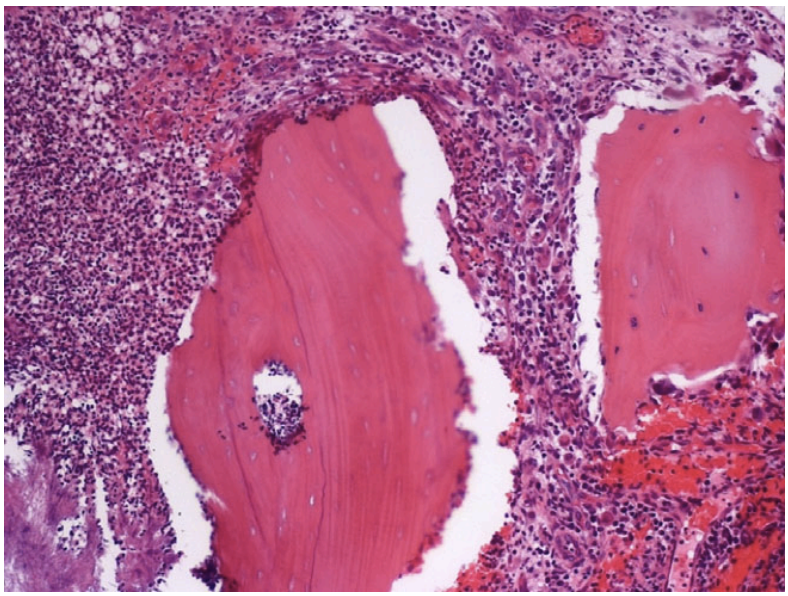


Figure 17 *: Ostéomyélite purulente avec séquestration et présence de neutrophiles et de granulocytes (hématoxyline et éosine, grossissement 9100).* [57]

2.2.4 Données microbiologiques

Dans la plupart des cas, les techniques microbiologiques conventionnelles ne parviennent pas à récupérer les organismes et les biopsies intra-orales se traduisent souvent par une contamination et des cultures inexactes.

Pour analyser l'incidence et les caractéristiques microbiologiques cliniques de l'ostéomyélite, une étude a été réalisée par Laura Prieto-Pérez et al. [61] Pour cela tous les cas diagnostiqués de 2007 à 2010 ont été rétrospectivement reconsidérés. Les variations examinées incluent les caractéristiques épidémiologiques, les facteurs de risque, l'os affecté, les modifications radiologiques, les résultats des cultures microbiologiques, le traitement antibiotique ainsi que la nécessité ou non de chirurgie. Dans les 63 cas d'ostéomyélites diagnostiqués, 41% sont atteints d'une forme aiguë alors que 58% sont classés parmi les formes chroniques. L'étude montre que l'ostéomyélite peut résulter d'un ensemencement microbien hématogène ou contigu et que ***Staphyloccocus Aureus*** **représente le micro-organisme le plus communément mis en avant dans les différents types d'ostéomyélites, affectant 50 à 70% des cas.**

D'autres micro-organismes souvent présents incluent les *Cocci* aérobiques gram +, ou encore des *bacilli* aérobiques gram- et des anaérobiques. Ces derniers sont souvent isolés dans des infections mixtes. Dans certains cas chroniques, on pourra isoler *Staphyloccocus Epidermis, Pseudomonas Aeroginosa* et *Escherichia coli*. [61]

2.3 Diagnostic

2.3.1 Signes Cliniques

Les signes cliniques varient en fonction du type d'ostéomyélite et sont non spécifiques. Dans la forme chronique, ces signes sont persistants sur plus de 10 jours. [21]

	Signes bucco-dentaires	Signes généraux
Phase initiale ***➔Ostéomyélite aiguë*** ***➔ Passage à la chronicité***	- Ecoulement purulent - Os exposé (Figures 18 et 19) - Rougeurs/Saignement - Tuméfaction - Déminéralisation osseuse - Douleurs osseuses - Tissus mous nécrosés - Séquestres osseux - Fistulisation - Trismus /Douleur chronique	Fièvre Ecoulement sinusien persistant Malaises
Evolution possible	- Exfoliation d'un germe dentaire - Exposition osseuse endo- ou exo-buccale - Communication bucco-sinusienne ou bucco-nasale	

Tableau 2 *: Symptomatologie de l'ostéomyélite des maxillaires secondaire à l'ostéopétrose maligne infantile.*

Figure 18 *: Vue intra-orale d'un os nécrotique dans la région incisale chez une fillette de 3 ans.* [35]

Figure 19 *: Vue clinique d'un os exposé après extraction dentaire secteur 3.* [32]

2.3.2 Signes Radiologiques

Les signes radiologiques ne sont pas évidents au stade initial car 10 à 12 jours sont nécessaires pour que la perte osseuse soit détectable. [56] Ils ne permettent donc pas à eux seuls de faire le diagnostic.

Les radiographies conventionnelles peuvent montrer une ostéolyse dans un stade précoce. L'hyperostose et la sclérose peuvent être vues dans des étapes ultérieures et les réactions du périoste peuvent survenir à tout moment. Cela est compatible avec de multiples épisodes aigus et avec une ostéomyélite chronique. [54]

L'imagerie CBCT est utile pour établir le diagnostic de l'ostéomyélite. Le cas d'une fillette de 10 ans diagnostiquée pour une ostéopétrose nous permet d'étudier l'aspect radiologique d'une ostéomyélite mandibulaire (**Figure 20**). On y observe les extensions exactes de la lésion avec une hypodensité dans la zone gauche de la mandibule pour notre cas suggestive d'un séquestre osseux. [62] Cependant l'imagerie CT implique une exposition aux rayonnements élevée des jeunes patients. Le cône volumétrique devrait être considéré pour l'évaluation des cas, car l'information tridimensionnelle précise peut être obtenue à une dose nettement plus faible.

L'IRM est utile pour distinguer une infection contiguë des tissus mous d'une destruction osseuse. Étant donné que l'IRM est capable de détecter l'implication précoce de la moëlle osseuse, elle constitue une modalité importante pour la détection d'une ostéomyélite à un stade précoce. Elle ne montre cependant pas de fonctionnalités spécifiques pouvant établir un diagnostic, mais on peut y observer l'étendue de la lésion. Cette technique d'imagerie peut se révéler utile dans la surveillance de l'infection même s'il faut faire attention à la distorsion de l'image. [59] [63]

La scintigraphie osseuse ayant un faible pouvoir de résolution n'est habituellement pas utilisée en routine mais elle confirme le diagnostic d'ostéomyélite.

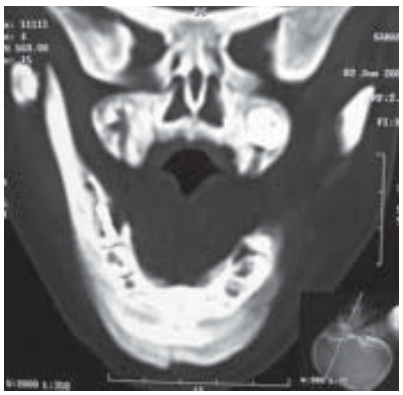


Figure 20 : *Image CBCT représentant l'augmentation généralisée et homogène de la densité osseuse, avec une zone hypodense dans la zone mandibulaire gauche évoquant un séquestre osseux chez une patiente de 10 ans atteinte d'ostéopétrose maligne infantile*. [62]

2.3.3 Diagnostic différentiel

Chez l'enfant, le diagnostic différentiel comprend les tumeurs osseuses primaires telles que l'ostéosarcome, le chondrosarcome et le sarcome d'Ewing, qui doivent être exclus le cas échéant par une biopsie [64]. Ces tumeurs malignes osseuses sont pratiquement impossibles à différencier radiologiquement de l'ostéomyélite chronique accompagnée d'une réaction périostée importante.

Actuellement, les variantes de l'ostéomyélite les plus communes sont l'ostéo-radionécrose (ORN) et l'ostéonécrose de la mâchoire liée aux biphosphonates (BRONJ). L'ostéomyélite, l'ORN et BRONJ peuvent présenter des symptômes similaires, de mêmes pour les résultats radiographiques. Cependant, chaque état est une entité distincte, avec différentes approches de traitement. Ainsi, un diagnostic précis est essentiel pour une gestion adéquate et une amélioration du pronostic des patients. On pourra notamment les distinguer grâce à l'historique médical. [29]

2.4 Traitement

Le traitement de cette infection est souvent difficile en raison du faible pouvoir de cicatrisation et de l'oblitération graduelle de l'espace médullaire des zones affectées. L'ostéomyélite comporte une thérapie complexe et nécessite une intervention rapide avec un diagnostic précoce.

Selon Ahmet Ercan Sekerci et son équipe [19], la **thérapeutique initiale** à suivre consisterait en :

- une antibiothérapie (clindamycine 180mg en IV toutes les 6h),
- une correction de l'anémie (transfusion sanguine),
- un traitement chirurgical conservateur consistant au débridement et au curetage.

Aujourd'hui, de plus en plus d'études cherchent à intégrer l'oxygénothérapie hyperbare dans le traitement de l'ostéomyélite comme nous allons le voir par la suite.

Nous allons développer les modalités de traitement actuelles qui incluent : l'antibiothérapie, la prise en charge chirurgicale et l'oxygénothérapie hyperbare.

2.4.1 Antibiothérapie

Le plus complexe dans l'antibiothérapie de l'ostéomyélite est de déterminer la voie d'administration ainsi que la durée de traitement nécessaire à l'éradication de l'infection. Le choix de l'antibiotique devrait se faire en fonction du résultat des cultures bactériennes. En l'absence de ces informations, une molécule à large spectre doit être utilisée. Dans tous les cas, l'antibiothérapie doit être mise en place le plus tôt possible et peut être modifiée en fonction des résultats de l'antibiogramme. [32]

- **La voie optimale d'administration**

La voie optimale d'administration (orale vs IV) d'antibiotiques pour les ostéomyélites pédiatriques n'est pas très bien établie.

L'antibiothérapie en IV est souvent vue comme un traitement relativement bénin. Cependant, chez les enfants, le taux de complications peut être élevé. Les β-lactamines en intraveineux sont le traitement de choix pour *Staphylococcus Aureus*. Dans le cas d'allergie aux β lactamines, un traitement par clindamycine peut être instauré.

Un dispositif oral associé aux fluoroquinolones et aux agents β-lactamines peut être utilisé pour le traitement des Gram négatifs, mais en raison de la résistance, la gestion est de plus en plus compliquée. [65]

Une étude rétrospective est réalisée en comparant des patients de moins de 17 ans admis dans 2 institutions aux philosophies de traitement différentes, entre janvier 2000 et décembre 2006, certains étaient atteints d'arthrite septique et les autres d'ostéomyélites (aiguës et chroniques). La comparaison s'est faite en fonction de l'âge, de la durée des symptômes, de la durée des traitements antibiotiques, et de la durée du suivi. L'analyse des résultats n'a pas montré de différence significative entre un traitement par voie orale et celui par voie IV. [54]

- **La durée optimale de traitement**

Sa durée optimale est peu claire aujourd'hui, peu d'études de qualité comparent des durées de traitement spécifiques. La plupart des études utilise 6 semaines de thérapie et pour certaines, des cures prolongées jusqu'à 6 mois ne montrent pas une amélioration significative des résultats. Les recommandations pour la durée d'une antibiothérapie curative pour des patients ayant eu une intervention chirurgicale à un stade «approprié», sont d'un minimum de 4 à 6 semaines. Les patients ayant une infection plus étendue avec une possibilité d'intervention chirurgicale limitée doivent voir leur cure se prolonger. [65]

Lucchesi et al. ont utilisé des antibiotiques à long terme et *calcitonine* pour traiter une ostéomyélite chronique à la mandibule. Ils ont administré *céfradine*, *métronidazole* et *calcitonine* en IV pendant un mois. L'équipe conclue que l'utilisation à long terme des antibiotiques résolvait l'ostéomyélite et l'utilisation de la calcitonine avait un effet sur la douleur osseuse. [66]

Aujourd'hui, un court traitement en IV suivi d'un traitement prolongé en per-os est la thérapie habituelle. Cependant, de meilleures études sont clairement nécessaires.

2.4.2 Prise en charge chirurgicale

Le traitement de l'ostéomyélite dépend d'une antibiothérapie appropriée mais requiert parfois une ablation chirurgicale du tissu infecté et nécrosé. Dans certains cas, la chirurgie est en effet nécessaire pour préserver les tissus viables et éviter une infection systémique.

- **Objectif**

Le but de la chirurgie est d'éliminer toute infection/tissu avasculaire car les antibiotiques ne peuvent pas y pénétrer. La qualité du débridement est le facteur le plus critique et si incomplet, elle peut conduire à la persistance de l'ostéomyélite. Il est également essentiel d'améliorer l'état physiologique de l'hôte par l'intermédiaire d'une nutrition adéquate, la correction de l'anémie significative si elle est présente et le traitement de toute maladie infectieuse coexistant.
Le moment optimal de l'intervention chirurgicale est controversé. Certains auteurs recommandent la séquestrectomie tôt pour fournir un meilleur environnement pour la réponse du périoste. D'autres recommandent d'attendre jusqu'à ce qu'un involucre suffisant se forme avant d'effectuer une séquestrectomie pour minimiser les risques de complications telles que la fracture, et la perte osseuse segmentaire. [55] [67]

- **Protocole**

Le retrait séquentiel des séquestres osseux est l'approche actuelle la plus conservatrice possible, cependant si un large volume de débridement devient nécessaire, l'objectif sera alors d'enlever le plus petit fragment d'os possible. Idéalement, le débridement peut être réalisé à travers une fenêtre dans une zone de faiblesse de l'involucre, pour maximiser l'intégrité osseuse. Tout séquestre doit être retiré et tous les tissus dévitalisés doivent être curetés. **(Figure 21)** L'étendue de débridement peut être définie par la présence de saignements punctiformes à la surface de l'os exposé. L'os nécrotique est donc éliminé à la pince gouge jusqu'à l'obtention d'un saignement à la surface osseuse qui est le signe de la vitalité osseuse. Les bords de l'os sont sculptés pour faciliter la couverture des tissus mous. Si possible le muscle peut être mobilisé pour couvrir la surface. Puis le site opératoire est abondamment rincé au sérum physiologique, contenant ou non un antibiotique afin d'éliminer tous les débris osseux. A ce stade, on s'assure qu'il ne reste pas de fragments osseux mobiles. Certains auteurs ont rapporté la futilité d'essayer de couvrir les zones exposées avec des lambeaux de tissu. En effet, lors du retrait des séquestres osseux, le praticien doit être conscient qu'il n'y a pas d'os «normal» en périphérie car c'est le squelette entier qui est atteint par l'ostéopétrose. [29]

Des drains et un matériel d'irrigation peuvent être mis en place, puis la plaie est soigneusement refermée.

La reconstruction osseuse peut être nécessaire dans certains cas, les obturateurs sont alors la méthode privilégiée de remplissage du défaut osseux. Ils sont utilisés pour combler le défaut osseux alors que la greffe n'est pas recommandée en raison de l'approvisionnement compromis du greffon. Utiliser une trappe myo-osseuse semble plus favorable mais peut être exclue en l'absence de donneurs appropriés.
D'autres traitements sont reportés dans la littérature tels qu'une reconstruction à l'aide d'une plaque en titane ayant déjà fait ses preuves dans le traitement des ostéo-radionécroses mandibulaires. [19]

La surveillance post-opératoire doit comprendre une numération formule sanguine, l'examen clinique, des soins locaux avec isolement du foyer traité du milieu buccal et un examen radiologique pour apprécier l'évolution. Lorsque celle-ci est favorable, on constate bien souvent une réduction de la tuméfaction et de l'écoulement bien avant les signes radiologiques de reminéralisation et de régénération osseuse.

A un stade aigu, l'ostéomyélite des maxillaires est traitée par une antibiothérapie adaptée et par l'élimination du facteur favorisant. En effet, le traitement chirurgical offre un intérêt limité dans la phase aiguë de l'ostéomyélite, il se limite :

- au drainage d'une éventuelle collection purulente,
- à l'avulsion de dents non vitales ou ayant une atteinte parodontale, à proximité du foyer infectieux,
- à l'ablation des fragments osseux libres.

Figure 21 : *Débridement chirurgical chez un jeune enfant atteint d'ostéomyélite chronique suppurée dans la région sub-condylaire droite*. [55]

2.4.3 Oxygénothérapie Hyperbare

L'oxygénothérapie hyperbare (OHB) trouve des indications en dentisterie depuis quelques années [69]. Ce type de traitement est en effet utilisé dans les cas suivants :

- ostéoradionécrose,
- implantologie en terrain irradié pour diminuer le risque infectieux et favoriser l'ostéointégration,
- parodontites agressives.

Aujourd'hui, certains auteurs recommandent une oxygénothérapie hyperbare comme traitement adjuvant à l'ostéomyélite chronique des maxillaires mais cette alternative est contestée. [30]

- **Concept général**

Le concept de l'OHB a commencé à être étudié en tant que thérapie en 1943. Depuis 1967, l'oxygène hyperbare avec 100 % d'oxygène, à partir de 2,8 ATA (1 ATA équivaut à la pression atmosphérique ou 760 mm de Hg), est la norme pour le traitement de la maladie de décompression chez les plongeurs et les aviateurs militaires et commerciaux. Ce traitement adjuvant se développe rapidement dans divers domaines de la dentisterie. Il est défini comme l'inhalation d'oxygène pur (O2 à 100 %) par un sujet placé dans un caisson d'acier ou de polymère, à des pressions supra-atmosphériques (1,5 à 3 ATA) pendant au moins 90 minutes. Les effets thérapeutiques sont provoqués par une augmentation de l'oxygène dissous dans le plasma et les tissus et contribue à la croissance et au développement de l'être humain. Il améliore la cicatrisation par une prolifération vasculaire et la multiplication cellulaire. [68]

Les mécanismes physiologiques de l'oxygénothérapie hyperbare reposent sur deux lois physiques :

- la loi de Boyle - Mariotte : C'est une des lois de la thermodynamique du gaz réel. Sous pression élevée le volume d'une éventuelle bulle de gaz va diminuer.
- la loi de Henry : À température constante et à saturation, la quantité de gaz dissous dans un liquide est proportionnelle à la pression partielle qu'exerce ce gaz sur le liquide. La concentration maximale d'un gaz en solution, en équilibre avec une atmosphère contenant ce gaz, est proportionnelle à la pression partielle de ce gaz en ce point. Donc sous pression, la quantité de gaz dissous augmente.

- **Mécanismes d'action**

Les mécanismes d'action de l'oxygénothérapie hyperbare dans l'ostéomyélite sont notamment d'améliorer la mise à mort leucocytaire, la résorption ostéoclastique du tissu ostéomyélitique mort, la division des fibroblastes, la production de collagène, la néo-vascularisation et le renforcement de l'imprégnation de certains antibiotiques (aminosides) à travers les parois des cellules bactériennes dans le tissu nécrotique. Comme les ostéoclastes sont 100 fois plus métaboliquement actifs que les ostéocytes, leur fonction est très dépendante de l'oxygène. [25] Dans l'oxygénothérapie hyperbare, les quantités accrues d'oxygène qui sont fournies, augmentent la tension de celui-ci dans les tissus, ce qui explique les effets de l'hyperoxie dans les tissus hypoxiques. L'oxygénothérapie hyperbare inverse ainsi les lésions des tissus hypoxiques en augmentant la concentration. Les neutrophiles, par la fourniture d'oxygène, accélèrent le processus de guérison. L'hyper-oxygénation provoque une vasoconstriction dans les tissus normaux. [69]

Pour mieux comprendre le fonctionnement de l'OHB, une étude chez des patients atteints d'ostéonécroses des mâchoires liées aux biphosphonates (BRONJ) montre que l'os exposé est principalement avasculaire et les zones non exposées présentaient une image plus ostéomyélitique avec une hypervascularité. Leur impression était que l'OHB a contribué à l'hypervascularisation notée dans les parties ostéomyélitiques des mâchoires de résection.

L'OHB augmente en effet les concentrations locales des espèces réactives à l'oxygène (Reactive Oxygen Species –ROS) et des espèces réactives à l'azote (reactive nitrogen species – RNS) en fournissant un substrat (Oxygène et L-arginine) pour l'oxyde nitrique synthétase, ainsi que par la génération de super-oxyde (O2). Or, ROS et RNS influencent la différenciation des ostéoclastes et leur activité. [70]

- **Résultats**

L'oxygénothérapie hyperbare se révèle bénéfique dans le traitement de l'ostéomyélite mandibulaire. Elle dispose d'un effet bactéricide et bactériostatique in vitro et in vivo. L'effet bénéfique résulte probablement de l'amélioration de la vascularisation et l'augmentation de l'oxygène diffusée dans les zones ischémiées de l'infection. [17] Bien que l'OHB possède des applications étendues, des complications dans l'utilisation peuvent se produire. Parmi les effets indésirables on peut retrouver des douleurs au niveau des sinus para-nasaux, mais aussi des problèmes de péréquation de pression qui affectent l'oreille moyenne et le sinus nasal. Dans une étude faite pour analyser les effets secondaires de la thérapie à l'oxygène hyperbare, la toxicité de l'oxygène et des troubles oculaires sont signalés. Mais ces complications se sont révélées transitoires et sont limitées principalement à la durée du traitement. [69]

Le cas d'une jeune patiente répertorié par **Craig C. Humber et son équipe** permet de vérifier l'efficacité de ce traitement. L'OHB est utilisée dans ce cas d'ostéomyélite chronique comme traitement d'appoint au début de la prise en charge de cette patiente. Elle a pour but d'augmenter la tension en oxygène dans les plaies hypoxiques, ce qui améliore la prolifération vasculaire et stimule l'activité ostéoclastique. Il est conclu que la capacité des leucocytes de détruire les bactéries augmente également dans les tissus où la tension en oxygène est plus élevée. L'OHB d'appoint a également procuré un soulagement temporaire de la douleur. [71]

Une étude de Mignogna a signalé un cas bien documenté d'une vaste BRONJ mandibulaire après *pamidronate* et acide *zolendronique* qui a répondu aux antibiotiques, antiseptiques et 40 sessions d'OHB, avec une diminution de la douleur et une lente fermeture des multiples fistules oro-cutanées. La guérison gingivale était garantie à 6 mois.

Enfin, **Lee et al.** ont rapporté le cas de deux patients ayant obtenus une rémission complète en utilisant le plasma riche en plaquettes et l'OHB. Selon ces auteurs, l'OHB semble être particulièrement utile pour les défauts mandibulaires majeurs, mais ils ont souligné l'importance du traitement chirurgical et des antibiotiques appropriés. [70] De plus l'OHB reste un traitement long et coûteux. [68]

L'oxygénothérapie hyperbare, bien qu'utilisée dans de nombreux domaines de la médecine, doit encore faire ses preuves quant à son efficacité en dentisterie et notamment pour le traitement de l'ostéomyélites des mâchoires. Pour les patients atteints d'ostéopétrose maligne infantile, son application est encore contestée en raison du caractère systémique de la maladie et des études sont à réaliser pour évaluer le nombre de sessions nécessaires. Il ne doit pas être oublié que l'OHB est un traitement complémentaire à la prise en charge chirurgicale de l'ostéomyélite des maxillaires.

2.4.4 Nouvelles perspectives

Nuray et al. [72] ont traité un cas d'ostéomyélite bi-maxillaire secondaire à une ostéopétrose infantile avec l'utilisation de phénytoïne chez un garçon de 12 ans. Ils ont utilisé la phénytoïne topique (PHT diphenyhydantoin) pour promouvoir la cicatrisation secondaire des plaies. La plaie est irriguée avec une solution saline à 0,9%, puis la poudre PHT est appliquée uniformément pendant 2 semaines. Ils en concluent que les effets de PHT sont :

- accélérer la formation du tissu de granulation,
- diminuer la réponse inflammatoire et la douleur osseuse locale,
- réduire l'exsudation de la plaie et la contamination bactérienne.

Les données histologiques indiquent trois caractéristiques majeures des plaies traitées par cet anticonvulsivant : augmentation de la néo-vascularisation et de la prolifération des fibroblastes, renforcement du dépôt de collagène, et accélération de l'épithélialisation. [72]

D'autres procédures pourraient être un complément ou une alternative à l'échec des thérapies actuelles. Encore une fois, l'étude des BRONJ nous est utile.
La thérapie au laser jouerait un rôle dans bio-stimulation, la néo-angiogenèse et aurait des propriétés antimicrobiennes dans le traitement des BRONJ. Cependant les modalités de traitement restent à déterminer. [75]
La thérapie au laser à faible intensité a aussi été rapportée dans une étude de Rasmusson pour traitement de BRONJ. Selon lui, elle améliore le processus de réparation en augmentant l'index ostéoblastique. [76] Jusqu'à présent, il y a peu de preuves sur l'efficacité de cette procédure, d'autres études sont nécessaires.

Stade initial	Stade avancé (aiguë et chronique)	Cas complexes
Thérapie antimicrobienne seule ciblée	Combinaison - Antibiothérapie ciblée - Intervention chirurgicale	- Antibiothérapie prolongée plusieurs mois - Prise en charge chirurgicale - Oxygénothérapie Hyperbare

Tableau 3 *: Stratégies thérapeutiques de l'ostéomyélite des maxillaires.*

2.5 Prévention

L'ostéomyélite des maxillaires a tendance à résister aux traitements et à récidiver. C'est pour cela que le chirurgien dentiste prend une place importante dans la prise en charge et le contrôle des infections des maxillaires. Il doit être conscient de la faible vascularisation osseuse. Cependant, il n'existe pas de stratégies claires et précises pour la prévention de l'ostéomyélite. Il est de mise que des mesures préventives doivent être continuellement et rigoureusement maintenues.

Le praticien a pour rôle de mettre en œuvre tous les efforts possibles pour éviter l'extraction. Cette dernière doit être limitée dès que possible et le traitement endodontique des dents cariées privilégié. En cas d'actes invasifs, une antibioprophylaxie sera administrée chez ces patients atteints d'ostéopétrose.

Les recommandations se tournent vers la réalisation de soins bucco-dentaires prophylactiques stricts [30] :

- une hygiène bucco-dentaire et alimentaire rigoureuse : le chirurgien dentiste se doit d'instaurer une hygiène orale stricte dès que l'ostéopétrose est diagnostiquée et mettre en avant la responsabilité des parents dans le maintien de la santé bucco-dentaire de leur enfant,
- l'avulsion des dents délabrées ou ayant une atteinte parodontale,
- des contrôles dentaires fréquents,
- l'administration de fluor par voie systémique et topique.

En outre, le praticien est en mesure d'établir un diagnostic précoce de l'infection à l'aide des signes cliniques et des moyens radiologiques mis à sa disposition. Il peut de même faire appel à une culture microbienne pour confirmer le diagnostic.

3. Rapports de cas cliniques

Afin d'illustrer notre développement, nous allons présenter trois cas d'ostéomyélites des maxillaires chez l'enfant atteint d'ostéopétrose maligne infantile.

3.1 Cas clinique n°1

3.1.1 Historique du patient

Il s'agit du cas d'un garçon de 5 ans. L'examen général révèle une déficience de l'acuité visuelle et un large visage pâle avec macrocéphalie.
Les parents ont signalé que la perte visuelle a débuté depuis 1 an. Selon son dossier médical, il est né avec une hydrocéphalie diagnostiquée à l'âge de 6 mois par imagerie. Il présente aussi un antécédent d'anémie, une hépatosplénomégalie, des maux de tête et des infections pulmonaires récurrentes. En ce qui concerne l'histoire de sa famille, son frère est en bonne santé et les parents n'ont pas d'antécédents de maladies osseuses. Il existe cependant une relation consanguine entre les parents. Les extractions de 2 dents temporaires réalisées 1 an auparavant ont donné suite à une inflammation récurrente des sites d'extractions. En conséquence, il a reçu régulièrement une antibiothérapie. Concernant sa médication, excepté les antibiotiques, il n'a pris aucun médicament de manière régulière. [19]

3.1.2 Diagnostic

- **Examen intra-oral :**

Lors de l'examen clinique, 2 fistules intra-orales sont détectées dans la région incisive supérieure **(Figure 22)**, tandis que 2 fragments de racines de dents déciduales sont situés dans la zone centrale inférieure **(Figure 23).** Le patient présente une ouverture buccale limitée.

Figure 22 *: Photographie clinique d'une suppuration dans la région incisive maxillaire*. [19]

Figure 23 *: Photographie clinique de fragments de racine à la mandibule*. [19]

- **Examen radiographique :**

Une radiographie panoramique a été réalisée pour un examen plus approfondi. On y remarque une densité osseuse diffuse, en particulier des maxillaires. En outre, il y a beaucoup de dents incluses avec des couronnes hypocalcifiées. **(Figure 24)**

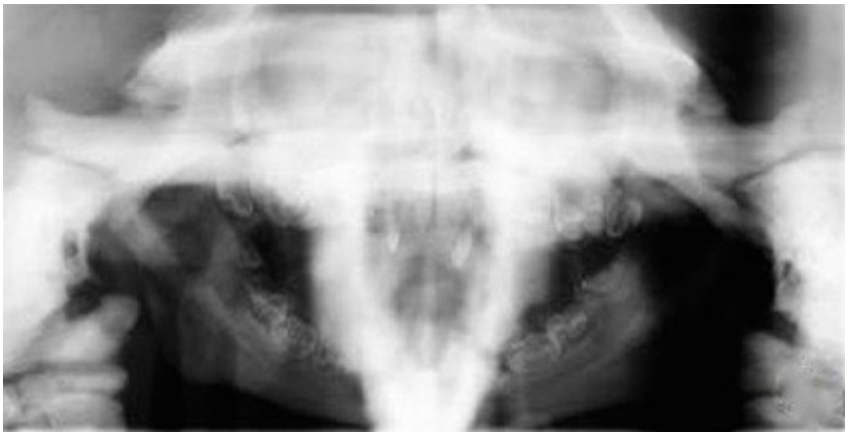


Figure 24 *: Radiographie panoramique de l'enfant montrant de nombreuses dents n'ayant pas fait éruption et dont les couronnes sont hypocalcifiées*. [19]

En corrélant les caractéristiques radiographiques avec les caractéristiques cliniques, l'enfant a été diagnostiqué avec une ostéomyélite suppurative chronique.

3.1.3 Prise en charge

L'ostéomyélite a été traitée de façon empirique avec des antibiotiques (*clindamycine* 300mg par voie IV toutes les 12h pendant 3 semaines).
Dans ce rapport de cas, l'ostéomyélite a été traitée avec un traitement antibiotique seul et le patient est actuellement suivi régulièrement au service de chirurgie maxillo-faciale. [19]

3.2 Cas clinique n°2

3.2.1 Historique du patient

Un garçon de 12 ans est présenté avec comme motif de consultation des sites d'extraction qui ne cicatrisent pas et une tuméfaction extra-buccale. Les antécédents médicaux et l'évaluation radiographique ont révélé que le patient souffre d'ostéopétrose maligne infantile. D'autres examens ont divulgué une hépatosplénomégalie, une hépatite chronique active, l'anémie, la cécité depuis l'âge de 10 ans et la surdité. Une macrocéphalie, des bosses frontales, un nystagmus, et un retard de croissance font également partis des résultats cliniques. En Mars 2001, il a subi des extractions dentaires déciduales du maxillaire et de la mandibule sous antibioprophylaxie. Suite à ces interventions, une mauvaise cicatrisation des sites d'extraction a été observée. Durant les 9 mois qui ont suivi l'extraction, le patient s'est vu prescrire différents antibiotiques. [72]

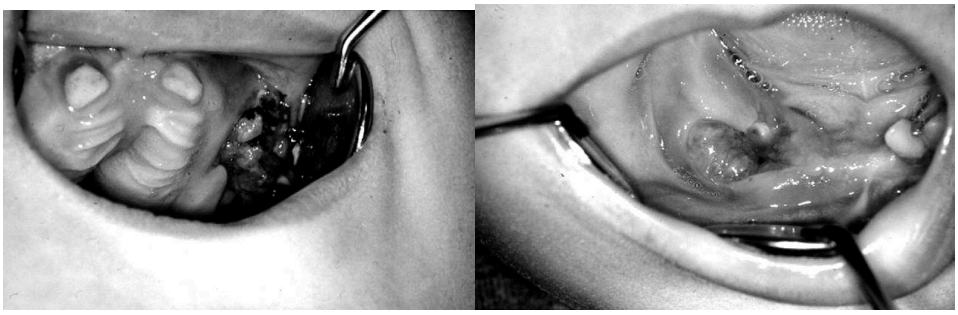
3.2.2 Diagnostic

- **Examen extra-oral:**

Il révèle des tuméfactions sur les sites à la fois maxillaire et mandibulaire ainsi qu'une hyperémie, une douleur à la palpation et une lymphadénopathie bilatérale.

- **Examen intra-oral:**

La nécrose osseuse et des tissus mous est évidente aussi bien au niveau du maxillaire gauche qu'au niveau des arcs mandibulaires droits avec un drainage puriforme minimal. **(Figure 25)**



A) B)

Figure 25 : *Vues intra-orales A) Sévère ostéonécrose au maxillaire gauche associée à une inflammation aiguë. B) Fistulisation dans la région de la canine mandibulaire droite*. [72]

- **Examen radiographique :**

La radiographie panoramique montre une radio-opacité généralisée dans les mâchoires et des séquestres osseux dans les régions touchées. **(Figure 26)**

Figure 26 *: Radiographie panoramique pré-opératoire du patient*. [72]

Le patient est diagnostiqué avec une ostéomyélite bi-maxillaire et est hospitalisé d'urgence en raison de son état systémique sévère. Des cultures microbiennes intra-buccales montrent que *Enterobacter Gergoviae*, *Streptococcus Viridans* et *Candida Albicans* sont présents.

3.2.3 Prise en charge

Conformément à la culture, une combinaison de *piperacyline* (4 X 2 mg), de *ciprofloxacine* (2 X 340 mg), de *gentamycine* (3 X 70 mg), d'*ampicilline sulbactam* (4 X 500 mg) et d'*ornidasol* (3 X 350 mg) est administrée par voie IV durant une semaine. Par la suite, le retrait de l'os nécrosé est réalisé avec la première molaire permanente inférieure droite et la deuxième prémolaire permanente droite. Puis on assiste au retrait des tissus mous sous anesthésie générale sans fermeture primaire. Malgré les informations favorables fournies, les parents refusent l'oxygénothérapie hyperbare.

Six jours après l'opération, l'os nouveau est exposé au niveau du site opératoire. Un soin local de la plaie est réalisé avec 2% de *chlorhexidine* et des pansements *Xeroform*.

À la fin de la première semaine, les zones exposées sont étendues. L'antibiothérapie est interrompue et de la *Phenytoine topique* (PHT) est utilisée pour promouvoir la cicatrisation secondaire des plaies. Les plaies sont nettoyées avec une solution saline à 0,9% puis la poudre PHT est appliquée de manière uniforme. Une couche mince sur la surface de la plaie, à une dose de 20 mg/cm2 et un pansement de gaze stérile sont mis en place. Les pansements sont changés et la poudre de PHT topique est appliquée tous les jours.

Au bout d'une semaine, les zones de plaies sont réduites par la croissance du tissu de granulation sain à partir des marges de la blessure. Ce tissu de granulation sain recouvre complètement la surface de l'os exposé au dixième jour.

Le traitement est interrompu à la fin de la deuxième semaine. Le patient et sa famille sont informés pour une motivation d'hygiène buccale stricte. Après 3 semaines, la muqueuse orale se referme et la guérison se déroule sans incident **(Figure 27)**. La radiographie panoramique à 3 mois ne révèle aucun signe d'ostéomyélite **(Figure 28)**. Aucun signe systémique de toxicité de phénytoine ou d'effets secondaires n'est noté par la suite.

Figure 27 *: Vue intra-buccale 3 semaines après l'opération, la guérison est incomplète*. [72]

Figure 28 *: Radiographie panoramique à 3 mois post-opératoire*. [72]

Cet article [72] présente un cas d'ostéopétrose maligne infantile qui, malgré une antibioprophylaxie avant extractions, souffre d'une ostéomyélite chronique résistante aux antibiotiques. Dans notre plan de traitement, l'OHB était prévue lors de la seconde phase de thérapie globale, mais les parents ont refusé cette approche. Il est à noter que l'OHB peut avoir comme effet une accélération de l'anémie chez le patient souffrant d'ostéopétrose. L'utilisation de phénytoïne topique est une nouvelle approche.

3.3 Cas clinique n°3

3.3.1 Historique du patient

Un jeune garçon de 8 ans consulte avec comme motif de consultation une tuméfaction sur le côté droit de la mandibule depuis 4 mois. **(Figure 29)**

Figure 29 *: Photographie de face montrant un œdème localisé dans le secteur 4*. [17]

Il y a 5 mois, le patient a consulté dans une clinique dentaire en raison d'une douleur au niveau de la première molaire inférieure droite. La dent 46 cariée et jugée non conservable, est extraite. La guérison n'est alors pas satisfaisante avec la présence d'un os dénudé dans ce secteur, qui par la suite est cureté. Peu à peu, une fistule extra-buccale apparait dans ce secteur.

Lors de l'examen général, on peut observer des bosses frontales et des jambes arquées. Une légère hépatosplénomégalie est aussi détectée sans d'autres antécédents médicaux et familiaux pertinents.

3.3.2 Diagnostic

- **Examen extra-oral :**

Une tuméfaction extra-orale apparait dans la même région.

- **Examen intra-oral :**

Un os nécrotique est évident dans la région 45, 46. **(Figure 30)**

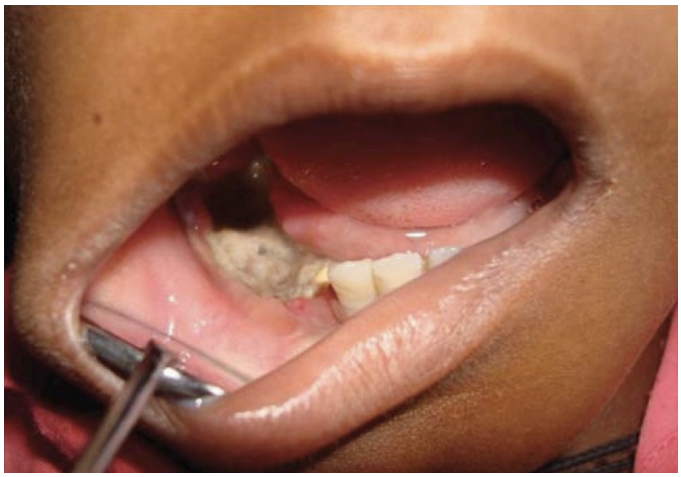


Figure 30 *: Photographie clinique montrant une large zone d'os dénudé dans la région 45/46*. [17]

- **Examen radiographique :**

La radiographie panoramique révèle la présence d'un séquestre osseux dans la région mandibulaire droite postérieure. Une perte généralisée de l'os alvéolaire et plusieurs dents cariées sont également observées. **(Figure 31)**

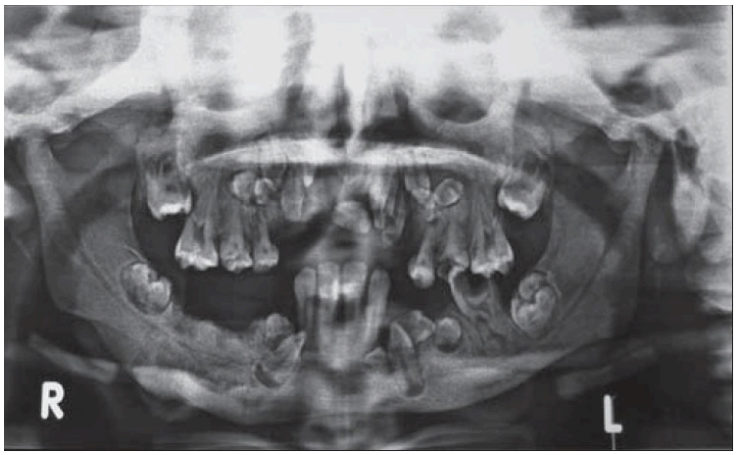
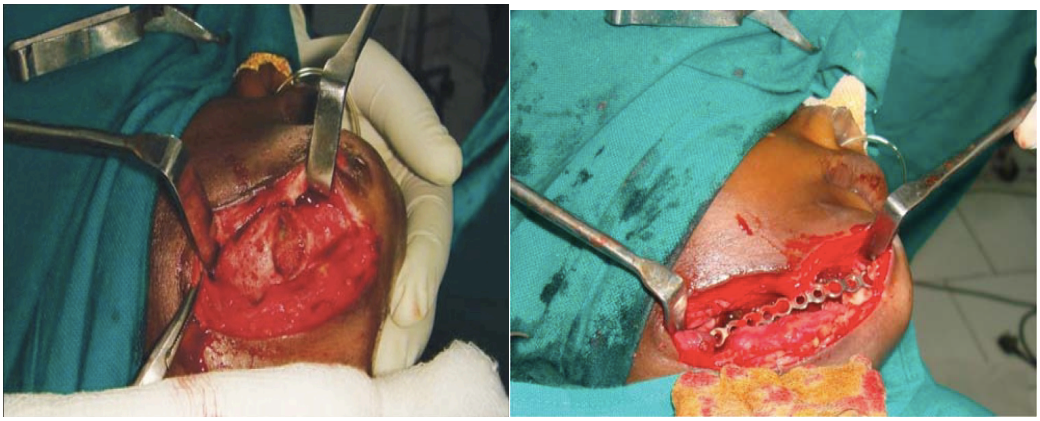


Figure 31 *: Radiographie panoramique montrant la formation d'un séquestre osseux sur le bord inférieur de la mandibule*. [17]

Le patient est diagnostiqué comme un cas d'ostéopétrose maligne infantile compliquée d'une ostéomyélite mandibulaire sur la base des données cliniques et radiographiques.

3.3.3 Prise en charge

L'oxygénothérapie hyperbare n'étant pas disponible pour ce cas, une mandibulectomie segmentaire est réalisée et une reconstruction avec plaque de reconstitution osseuse mise en place sous anesthésie générale **(Figure 32)**. Le patient tolère bien la procédure et la cicatrisation se déroule sans incident. **(Figure 33)** [17]



A) B)

Figure 32 *: A) Photographie clinique montrant l'exposition du bord inférieur de la mandibule à travers une approche sub-mandibulaire. B) Reconstruction de la mandibule avec plaque*. [17]

Figure 33 *: Photographies cliniques intra-orale (a) et extra-orale (b) montrant la guérison de la lésion 2 semaines après l'intervention*. [17]

Pour ce cas, l'antibiothérapie et le curetage osseux après les extractions n'empêchent pas le développement de l'ostéomyélite. Une approche chirurgicale comprenant la résection d'un segment mandibulaire reconstituée par plaque d'ostéosynthèse est donc nécessaire.

CONCLUSION

L'ostéopétrose maligne infantile se définit par une grande variété de symptômes et représente un défi significatif pour les professionnels de santé. Malgré l'apparition des transplantations médullaires, permettant la survie des patients à long terme, la maladie reste complexe à traiter d'un point de vue odontologique.

Les répercussions de la maladie sont en effet nombreuses : malformations squelettiques, anomalies de formation et d'éruption dentaire, prédisposition carieuse, affections parodontales et ostéomyélite des maxillaires, complication infectieuse potentiellement grave en raison de l'anémie sévère d'accompagnement et de la neutropénie.

La prise en charge esthétique et fonctionnelle des enfants atteints d'ostéopétrose maligne infantile est l'un des enjeux majeurs du chirurgien-dentiste. Mais actuellement, seules les prothèses amovibles évolutives semblent être appropriées pour cette réhabilitation. Les implants, à l'origine contre-indiqués, sont de plus en plus étudiés dans ce cadre ; le sujet est à approfondir chez l'enfant pour les implants temporaires.

L'une des missions du chirurgien-dentiste repose aussi dans **la gestion de l'ostéomyélite des maxillaires** en collaboration étroite avec le chirurgien oral.
Cette infection nécessite une intervention rapide avec un **diagnostic précoce**. Le praticien dispose pour cela de nombreux moyens dont le CBCT scan est certainement le plus efficace afin d'évaluer l'ampleur de l'atteinte.
Elle comporte de plus une **thérapie complexe** en raison du faible pouvoir de cicatrisation et de l'oblitération graduelle de l'espace médullaire des zones affectées. Il n'existe pas aujourd'hui de stratégie claire et précise pour le traitement de cette infection. Il comprend une antibiothérapie systémique (dont la durée et la voie d'administration sont controversées) couplée avec le débridement de l'os nécrosé. Pour éviter une chirurgie trop invasive, l'oxygénothérapie hyperbare est à présent envisagée dans certains cas mais peu de rapports démontrant son succès et ses modalités existent. De nouvelles techniques - chirurgie à l'aide d'un forage ultrasonore et lasers - pourraient être un complément ou une alternative à l'échec des thérapies actuelles.
Enfin, **la prévention** de l'ostéomyélite des maxillaires est **primordiale** chez les enfants malades. Le praticien doit privilégier les soins dentaires les plus conservateurs possibles et mettre en place une antibioprophylaxie en cas d'actes invasifs. Des mesures d'hygiène orale strictes doivent être instaurées et l'administration de fluor (voies systémique et topique) doit être réalisée.

Afin d'assurer une prise en charge efficace des enfants atteints d'ostéopétrose maligne infantile, le chirurgien-dentiste doit donc avoir une compréhension des signes associés et des nouvelles thérapeutiques mises en place. La difficulté réside dans une **prise en charge globale** alliant la communication avec des enfants souvent sourds et la prise de conscience des parents. Le praticien se doit non seulement de traiter les plaintes orales du patient, mais aussi de fournir une réadaptation physique et psychologique complète afin qu'il puisse mener une vie normale et saine. Dans cette optique, une **approche multidisciplinaire et personnalisée** à chaque enfant est essentielle. [73] [74]

BIBLIOGRAPHIE

1. Zornitza Stark, Ravi Savarirayan

Osteopetrosis. Orphanet Journal of Rare Diseases Vol.4 - 2009, doi : 10.1186/1750-1172, Page 5

2. Usta M, Gulec SG, Karaman S, Erdem E, Emral H, Urganci N

A case report of malignant infantile osteopetrosis. Iranian Journal of Pediatrics, Septembre 2012; Volume 22 Numéro 3 ; Pages 421-424

3. Don-W Fawcett, Ronald-P Jensh

Histologie : L'essentiel. Edition Maloine 27 juin 2002, ISBN-10 : 2224026749

4. Maurice Audran, Paolo Insalaco

Physiologie du développement du tissu osseux (Progrès en Urologie (2003))

5. Nataf S., Université de Lyon/Hospices Civils de Lyon. Cours de PCEM1 [en ligne]

Disponible sur : < http ://histoblog.viabloga.com/texts/le-tissu-osseux--2009>

6. Jakub Tolar, Steven L. Teitelbaum, Paul J. Orchard

Mechanisms of disease : Osteopetrosis. N Engl J Med 2004 ; 351 :p-2839-49.

7. Anna Villa, Matteo M. Guerrini et al.

Infantile Malignant, Autosomal Recessive Osteopetrosis : The Rich and The Poor. Calcif Tissue Int (2009) 84:1–12 DOI 10.1007/s00223-008-9196-4

8. Claudine Blin-Wakkach, Frédéric Bernard, Georges F. Carle

L'ostéopétrose, de la souris à l'homme. Medecine/Sciences 2004. 20 : 61-67

9. Giuseppe Bonapace, Maria Teresa Moricca, Valentina Talarico et al.

Identification of two novel mutations on CLCN7 gene in a patient with malignant ostopetrosis. Bonapace et al. Italian Journal of Pediatrics 2014, 40 :90

10. Chalhoub N, Benachenhou N, Rajapurohitam V

Greylethal mutation induces severe malignant autosomal recessive osteopetrosis in mouse and human. Nat Med 2003 ; 9 : 399-406

11. Memet Aker, Alex Rouvinski, Hashavia Saar et al.

An SNX10 mutation causes malignant osteopetrosis of infancy. Journal of Medical Genetics Avril 2012 ; Vol 49 ; N°4 ; p.221-226

12. Shubha R. Phadke, Bjoern Fischer, Neerja Gupta, Prajnya Ranganath

Novel mutations in Indian patients with autosomal recessive infantile malignant osteopetrosis. Indian J Med Res Vol.131, Avril 2010, pp 508-514

13. Marie-Christine de Vernejoul, Ansgar Schulz

CLCN7-Related Osteopetrosis. 2007 PMID :20301306

14. Bruno Maranda, Gilles Chabot, Monica Pata et al.

Clinical and cellular manifestations of OSTM1 – Related Infantil Osteopetrosis. Journal of bone and mineral research, Volume 23, Number 2, 2008 pp.296-300.

15. Kornak U, Kasper D, Bosl MR, et al.

Loss of the ClC-7 chloride channel leads to osteopetrosis in mice and man. Cell 2001 ; Vol.26 ; N°104 ; pp.205-15 11207362

16. K. Satomura, Kon M.

Osteopetrosis complicated by osteomyelitis of the mandibule : a case report including characterisation of the osteopetrotic bone. International Journal of Oral & Maxillofacial Surgery. Janvier 2007, Vol. 36 Issue 1, p86-93

17. R.S. Bedi, Poonam Goel, Navbir Pasricha1, Sachin, Ashish Goel

Osteopetrosis – A rare entity with osteomyelitis. Annals of Maxillofacial Surgery. Décembre 2011 ; Volume 1 ; Issue 2 ; pp 155-159

18. Tarakeswara Rao P, Sunita V., Gandhi T.P., Sri Harsha

Infantile or Malignant Osteopetrosis : Case Report of Two Siblings. Journal of Clinical and Diagnostic Research. Août 2013, Vol-7 ; N°8 ; pp. 1759-1760

19. Ahmet Ercan Sekerci, Yildiray Sisman, Elif Tarim Ertas, Halil Sahman

Infantile malignant osteopetrosis : Report of two cases with osteomyelitis of the jaws. Journal of Dentistry for Children. 2012 ; Vol.79 ; N°2 ; pp 93-99 ; 15518949

20. Cherry Sit, Kanhaiyalal Agrawal, Ignac Fogelman, Gopinath Gnanasegaran

Osteopetrosis : radiological and radionuclide imaging. Indian J Nucl Med. 2015 Jan-Mar ; Vol.30 ; N°1 ; pp.55–58 ; 0972-3919

21. Vishal Bansal, Sanjeev Kumar, K.V. Arunkumar, Apoorva Mowar, Gagan Khare

Dental management in autosomal recessive (Intermediate) osteopetrosis : A case report. Pediatric. Nov/Dec 2010 ; Vol. 32 ; N° 7 ; pp. 542-545 ; 0164-1263

22. K.W Fleming, G. Barest, O. Sakai

Dental and facial bone abnormalities in Piknodysostosis : CT findings. AJNR Am J Neuroradiol. Janvier 2007 ; Vol.28 ; N°1 ; pp.132–134 ; 0195-6108

23. Usha Rehani, Vivek K Adlakha, Preetika Chandna, Abhay Agarwal, Vivek Rana

Prosthetic rehabilitation in marble bone disease. International Journal of Clinical Pediatric Dentistry, Septembre – Décembre 2010 ; Vol.3 ; N°3 ; pp.207-210

24. TE. Herman, MJ. SiegeL

Infantile autosomal-recessive malignant osteopetrosis. Journal of Perinatology Juillet 2007 ; Vol. 27 ; N°7 ; pp.455-456.

25. Chattopadhyay P, Kundu A K, Saha A K, Karthak R O

Mandibular osteomyelitis and multiple skeletal complications in Albers-Schönberg disease. Singapore Med J 2008 ; Vol.49 ; N°9 ; pp.229-233

26. Coccia PF, Krivit W, Cervenka J, Clawson C, Kersey JH, Kim TH

Successful bone-marrow transplantation for infantile malignant osteopetrosis. N Engl J Med. 1980 ; Vol. 302 ; N°13 ; pp.701-708.

27. B. Jälevik, A. Fasth, G. Dahllöf

Dental development after successful treatment of infantile osteopetrosis with bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplantation (2002) Vol.29 ; pp.537–540

28. **Heok K. Cheow, Colin G.Steward, David J.Grier**

Imaging of malignant infantile osteopetrosis before and after bone marrow transplantation. Pediatr Radiol (2001) Vol. 31 ; pp.869 – 875

29. **Suma R.A, Vinay C.B, Shashikanth MC., Subba Reddy V.**

Garre's sclerosing osteomyelitis. J Indian Soc Pedod Prevent Dent – Supplement 2007 ISSN 0970 – 4388 ; Vol.25 ; N°5 ; pp.30-33

30. Germanier Y., Carrel JP., Abi Najm S., Samson J.

L'ostéopétrose ou maladie des os de marbre. Médecine buccale et chirurgie buccale 2007 ; Vol.13 ; N°1 ; pp.37-47 et 136-147

31. **I S Othman, H Ibrahim, K C Hii, G B Ong, B S Menon**

Mild autosomal recessive osteopetrosis :successful treatment with bone marrow transplant. Med J Malaysia Vol 64 No 4 Décembre 2009 ; pp.325-326

32. **Saeed Nezafati, Mohammad Ali Ghavimi, Amir Saeed Yavari**

Localized osteomyelitis of the mandibule secondary to dental treatment : Report of a case. Journal of Dental Research, Dental Clinics, Dental Prospects 2009 ; Vol.3 ; N°2 ; pp.67-69

33. **Raymond C, Kimberly Anne Kasow, Gregory Alan Hale**

Advances in pediatric hematopoietic stem cell transplantation. Cancer Biology & Therapy. 2008 ; Vol.7 ; N°10 ; pp.1533-1539, DOI : 10.4161/cbt.7.10.7046

34. **Frattini A, Blair HC, Sacco MG, Cerisoli F, Faggioli F, Cato EM, Pangrazio A,**

Rescue of ATPa3-deficient murine malignant osteopetrosis by hematopoietic stem cell transplantation in utero. Proc Natl Acad Sci USA 2005 Vol.102 ; pp.14629–14634

35. Tomohira Yamada, Katsuaki Mishima, Hideto Imura, Takaaki Uen

Osteomyelitis of the mandibule secondary to infantile osteopetrosis : A case report. Oral. Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2009 ; Vol.107 ; pp.25-29

36. Abdul – Latif H Hamhan, Mona M Nabulsi, Firas T Farhat, Rashid K Haidar

When bone becomes marble : Head and neck manifestations of osteopetrosis. Paediatr Child Health. Vol 11 ; N° 1 Janvier 2006 ; pp.37-40

37. David K. Lam, George K.B. Sándor, Howard I. Holmes, Robert P. Carmichael

Marble bone disease : A review of osteopetrosis and its oral health implications for dentists. JCDA www.cda-adc.ca /jcda Novembre 2007, Vol. 73, N°9 ; pp.839-843

38. IizukaT, Miller SC, Marks SC Jr.

Alveolar bone remodeling after tooth extraction in normal and osteopetrotic rats. J Oral Patho Med. 1992 Apr ; Vol.21 ; N°4 ; pp.150-155.

39. Kjell Bjorvatn, Ole Gilhuus-Moe, Agfinn Aarskog

Oral aspects of osteopetrosis. Scandinavian Journal of Dental Research Août 1979. Vol.84 ; N°4 ; pp.245-252

40. Sunita Managutti, Anil Managutti, Michael Pragasm

Infantile Osteomyelitis Secondary to Malignant Osteopetrosis. J. Maxillofac. Oral Surg. Jan-Mar 2012 ; Vol.11 ; N°1 ; pp.109-114

41. C. Vinay, R. Santosh Kumar, K.S. Uloopi, Madhuri

Oligodontia Associated With Osteopetrosis : A Rare Case Report. Journal of Dentistry for Children. 2011 ; Vol.78 ; N°1 ; pp.53-56

42. Paulo Sergio da Silva Santos, Andre Passaglia Esperidiao,

Maxillofacial Aspects in Malignant Osteopetrosis

Cleft Palate-Craniofacial Journal. 2009 ; Vol.46 ; N°4 ; pp.388-390

43. Vincent Everts, Teun J. de Vries, Miep H. Helfrich

Osteoclast heterogeneity : Lessons from osteopetrosis and inflammatory conditions. Biochimica et Biophysica Acta. 2009 ; Vol.1792 ; N°8 ; pp.757-765

44. Marcio Vieira Ostegosa, Debora Romeo Bertola, Meire Aguena,

Challenges in the orthodontic treatment of patient with pycnodysostosis. The Cleft Palate Craniofacial Journal. Novembre 2014 ; Vol.51 ; N°6 ; pp. 735-739

45. Ramesh Chowdhary, Brijesh A. Patil, Nagaraj E., Poornima Madalli

Osseointegrated Dental Implants in Growing Children: A Literature Review. Journal of Oral Implantology. Octobre 2014 ; Vol.40 ; N°5 ; pp.627-31. doi: 10.1563

46. Marco Rainer Kesting, Petra Thurmüller, Michael Ebsen

Severe Osteomyelitis Following Immediate Placement of a Dental Implant.

Int J Oral MaxilloFac Implants. 2008 ; Vol.23 ; pp.137–142

47. Luis Naval, Manuel Sanchez Molini, Gonzalo Herrera, Beatriz Naval

Dental implants and osteomyelitis in a patient with osteopetrosis. Quintessence Int. Octobre 2014 ; Vol. 45 ; N° 9 ; doi :10.3290

48. Caroline Berglund, Karin Ekströmer, Jahan Abtahi

Primary Chronic Osteomyelitis of the Jaws in Children: An Update on Pathophysiology, Radiological Findings, Treatment Strategies, and Prospective Analysis of Two Cases

Case Reports in Dentistry . 2015 ; 2090-644 ; 12 pages

49. Luca Castellazzi, Susanna Esposito, Marco Mantero

Update on the Management of Pediatric Acute Osteomyelitis and Septic Arthritis Int. J. Mol. Sci. 2016 ; Vol.17 ; N°6 ; pp. 855; doi:10.3390/ijms17060855

50. Veena Jain, Gunjan Pruthi, Kailas Mundhe

Clinical considerations for prosthodontic rehabilitation of intermediate form of osteopetrosis : A report of two cases. Journal of Oral Biology and Craniofacial Research. Mai – Août 2012 ; Vol.2 ; N° 2 ; pp. 126-130

51. Brian S. Pugmire, Randheer Shailam, Michael S Gee

Role of MRI in the diagnosis and treatment of osteomyelitis in pediatric patients.

World J Radiol. 2014 ; Vol.6 ; N°8 ; pp.530–537 ; doi: 10.4329/wjr.v6.i8.530

52. Yu Jin Lee, Sufi Sadigh, Kshitij Mankad, Nikhil Kapse, Gajan Rajeswaran

The imaging of osteomyelitis. Quant Imaging Med Surg. 2016 ; Vol.6 ; N°2 ; pp.184198. DOI: 10.21037/qims.2016.04.01

53. Peter M. Di Fiore, Clinio C. Cerrud, Ian A. Buckley, Nagi M. Demian
Osteomyelitis of the Mandible in an Adolescent. Journal of Dentistry for Children. 2015 ; Vol.82 ; N°2 ; pp.102-107

54. Raymond W. Liu, Hadeel Abaza, Priyesh Mehta, Daniel R. Cooperman
Intravenous versus oral outpatient antibiotic therapy for pediatric acute osteomyelitis. The Iowa Orthopaedic Journal. 2013 ; Vol. 33 ; pp.208-212

55. G Ravi Kumar, Basheer Ahmed Syed, N Prasad, SP Praveen
Chronic suppurative osteomyelitis of subcondylar region : A case report. International Journal of Clinical Pediatric Dentistry, Mai-Août 2013 ; Vol.6 ; N°2 ; pp.119-123

56. Shravan Renapurkar, Mark S. Pasternack, G. Petur Nielsen, Leonard B. Kaban
Juvenile Mandibular Chronic Osteomyelitis : Role of Surgical Debridement and Antibiotics. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. 2016 ; 02782391/16/00119-1

57. Steffen Koerdt, Svenja Dax, Hannes Grimaldi, Oliver Ristow
Histomorphologic characteristics of bisphosphonaterelated osteonecrosis of the jaw. J Oral Pathol Med. 2014 ; Vol.43 ; pp.448–453

58. Giuseppe Ficarra, Francesco Beninati
Bisphosphonate-related Osteonecrosis of the Jaws : An Update on Clinical.
Pathological and Management Aspects. Head Neck Pathol. 2007 ; Vol.1 ; N°2 ; pp.132-140
DOI : 10.1007/s12105-007-0033-2.

59. PAJ Monsour, JB Dalton
Chronic recurrent multifocal osteomyelitis involving the mandibule : case reports and review of the literature. Dentomaxillofacial Radiology. 2010 ; Vol.39 ; pp.184–190

60. Alexandre Elias Trivellato, Ermanno Bonucci, Antonio Nanci
Osteopetrosis Complicated by osteomyelitis of the maxilla and mandibule : Light and electron microscopic findings. Head and Neck Pathol. 2009 ; Vol.3 ; pp.320–326
DOI 10.1007/s12105-009-0142-1

61. Laura Prieto-Pérez, Ramón Pérez-Tanoira, Elizabet Petkova-Saiz
Osteomyelitis : a descriptive study. Clinics in Orthopedic Surgery. 2014 ; Vol.6 ; pp.20-25

62. RK Roopashri, R Gopakumar, BG Subhas
Osteomyelitis in infantile osteopetrosis : A case report with review of literature.
J. Indian Soc Pedod Prev Dent. 2008 ; Vol.6 ; Suppl S3 ; pp.125-128

63. John Hatzenbuehler, Thomas J. Pulling
Diagnosis and management of osteomyelitis. American Family Physician. 2011 Vol.84 ; N° 9 ; pp.1027-1033

64. Beat Scherrer Andrea Della Chiesa Elzbieta Polska Johannes J.Kuttenberger
Ostéomyélite chronique primaire de la mandibule avec exacerbation aiguë. Swiss Dental Journal. 2015 ; Vol.125 ; N°1 ; pp.39-43

65. Henry S. Fraimow
Systemic antimicrobial therapy in osteomyelitis. Semin Plast Surg. 2009 ; Vol.23 ; pp.90–99.
DOI 10.1055/s-0029-1214161. ISSN 1535-2188.

66. Chelsey Grimbly, Jeff Odenbach, Ben Vandermeer, Sarah Forgie, Sarah Curtis

Parenteral and oral antibiotic duration for treatment of pediatric osteomyelitis : a systematic review protocol. Systematic Reviews. 2013 ; Vol.2 ; N°92

67. Arunkumar JS, Naik AS, Prasad KC, Santhosh SG.

Role of nasal endoscopy in chronic osteomyelitis of maxilla and zygoma : A case report. Case Rep Med. 2011 ; Article ID 802964, 3 pages Doi : 10.1155/2011/802964.

68. Touraine Marie

L'oxygénothérapie hyperbare dans le traitement de l'ostéoradionécrose. 99 pages

Thèse d'exercice en Chirurgie Dentaire. Lyon ; 2012 ; N° 2012 LYO 1D 088

69. Devaraj Divya, D. Srisakthi

Hyperbaric oxygen therapy – Can it be the new area in dentistry.

Journal of Clinical and Diagnostic Research. 2014 ; Vol.8 ; N°2 ; pp.263-265

70. John J. Freiberger

Utility of hyperbaric oxygen in treatment of biphosphonate related osteonecrosis of the jaws.

American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons J Oral Maxillofac Surg. 2009 ;

Vol.67 ; pp.96-106 Suppl 1

71. Craig C. Humber, Jonathan B. Albilia

Chronic Osteomyelitis Following an Uncomplicated Dental Extraction.

J Can Dent Assoc. 2011 ; Vol.77 ; pp.98

72. Nuray Er, O.ğuzcan Kasaboğlu, Aytuğ Atabek, Kerem Öktemer, Murat Akkocaoğlu,

Topical Phenytoin Treatment in Bimaxillary Osteomyelitis Secondary to Infantil Osteopetrosis: Report of a Case. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. 2006 ; Vol. 64 ; N°7 pp.1160–1164

73. Masaaki Goto, Shigeo Jin-Nouchi, Koichiro Ihara, Takeshi Katsuki

Longitudinal Follow-up of Osseointegrated Implants in Patients with Resected Jaws. The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants. 2002 ; Vol.17 ; pp.225–230

74. Alberto Consolaro

The use of bisphosphonates does not contraindicate orthodontic and other types of treatment ! Dental Press J Orthod. 2014 ; Vol.19 ; N°4 : 18