

UNIVERSITÉ NICE-SOPHIA ANTIPOLIS
FACULTÉ DE CHIRURGIE DENTAIRE
24 Avenue des Diabes Bleus, 06357 Nice Cedex 04

**LA PRISE EN CHARGE IMPLANTAIRE DES
PATIENTS SOUS ANTIRÉSORBEURS OSSEUX :
BIPHOSPHONATES ET
ANTICORPS MONOCLONAUX**

Année 2019

Thèse n°42-57-19-15

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue devant
la Faculté de Chirurgie Dentaire de Nice
Le 28 mai 2019 Par

Madame Léa SEBBAN

Née le 06 avril 1993 à Nice
Pour obtenir le grade de :

DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE (Diplôme d'État)

Examineurs :

Madame le Professeur Laurence LUPI
Monsieur le Professeur Patrick MAHLER
Madame le Docteur Catherine PESCI-BARDON
Monsieur le Docteur Yves ALLARD
Monsieur le Docteur Adrien PAUL

Président du jury
Directeur de thèse
Assesseur
Assesseur
Invité

CORPS ENSEIGNANT

56^{ème} section : DEVELOPPEMENT, CROISSANCE ET PREVENTION

Sous-section 01 : ODONTOLOGIE PEDIATRIQUE ET ORTHOPEDIE DENTO-FACIALE

Professeur des Universités : Mme MANIERE-EZVAN Armelle

Professeur des Universités : Mme MULLER-BOLLA Michèle

Maître de Conférences des Universités : Mme JOSEPH Clara

Assistant Hospitalier Universitaire : Mme MASUCCI Caterina

Assistant Hospitalier Universitaire : Mme PIERRE Audrey

Assistante Associée-Praticien Associé : Mme OUEISS Arlette

Sous-section 02 : PREVENTION, EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE, ODONTOLOGIE LEGALE

Professeur des Universités : Mme LUPI Laurence

Assistant Hospitalier Universitaire : Mme BORSA Leslie

Assistant Hospitalier Universitaire : Mme MERIGO Elisabetta

57^{ème} section : CHIRURGIE ORALE ; PARODONTOLOGIE ; BIOLOGIE ORALE

Sous-section 01 : CHIRURGIE ORALE ; PARODONTOLOGIE ; BIOLOGIE ORALE

Professeur des Universités : Mme PRECHEUR-SABLAYROLLES Isabelle

Maître de Conférences des Universités : M. COCHAIS Patrice

Maître de Conférences des Universités : Mme DRIDI Sophie Myriam

Maître de Conférences des Universités : Mme RAYBAUD Hélène

Maître de Conférences des Universités : Mme VINCENT-BUGNAS Séverine

Maître de Conférences des Universités : Mme VOHA Christine

Assistant Hospitalier Universitaire : M. BORIE Gwenaél

Assistant Hospitalier Universitaire : M. CHARBIT Mathieu

Assistant Hospitalier Universitaire : Mme FISTES Elene-Maria

58^{ème} section : REHABILITATION ORALE

Sous-section 01 : DENTISTERIE RESTAURATRICE, ENDODONTIE, PROTHESES, FONCTION-DYSFONCTION, IMAGERIE, BIOMATERIAUX

Professeur des Universités : Mme BERTRAND Marie-France

Professeur des Universités : M. BOLLA Marc

Professeur des Universités : Mme LASSAUZAY Claire

Professeur des Universités : M. MAHLER Patrick

Professeur des Universités : M. MEDIONI Etienne

Professeur Emérite : M. ROCCA Jean-Paul

Maître de Conférences des Universités : M. ALLARD Yves

Maître de Conférences des Universités : Mme BRULAT-BOUCHARD Nathalie

Maître de Conférences des Universités : M. CEINOS Romain

Maître de Conférences des Universités : Mme EHRMANN Elodie

Maître de Conférences des Universités : M. LAPLANCHE Olivier

Maître de Conférences des Universités : M. LEFORESTIER Eric

Maître de Conférences des Universités : Mme POUYSSEGUR-ROUGIER Valérie

Assistant Hospitalier Universitaire : Mme ABID Sarah

Assistant Hospitalier Universitaire : Mme AZAN Cindy

Assistant Hospitalier Universitaire : Mme DEMARTY Laure

Assistant Hospitalier Universitaire : Mr LAMBERT Gary

Assistant Hospitalier Universitaire : M. MORKOWSKI-GEMMI Thomas

Assistant Hospitalier Universitaire : M. PARNOT Maximilien

Assistant Hospitalier Universitaire : Mme PETITTI-MASSIERA Marine

Assistant Hospitalier Universitaire : Mme SOSTHE Anne-Laure

REMERCIEMENTS

À Madame le Professeur Laurence LUPI,

C'est un grand honneur que vous me faites d'avoir accepté de présider le jury de ma thèse.

Je vous remercie particulièrement pour l'écoute et la sympathie dont vous avez fait preuve tout au long de mes études.

Veillez trouver dans ce travail le témoignage de mes remerciements et mon profond respect.



À Monsieur le Professeur Patrick MAHLER,

Je vous remercie d'avoir accepté de « co-diriger » cette thèse et de m'avoir apporté autant de choses positives pendant ces études.

Je suis heureuse de vous compter parmi mon jury, et de toute manière, cela n'aurait pas pu être autrement.

Que ce travail soit l'expression de mes sincères remerciements et de ma reconnaissance.



À Madame le Docteur Catherine PESCI-BARDON,

Votre présence en ce jour particulier est pour un moi un immense honneur et une joie.

Vos conseils et votre bonne humeur tout au long des ces années de clinique m'ont énormément apporté et ont contribué grandement à mon apprentissage.

Je vous prie d'accepter mes remerciements les plus sincères.



À Monsieur le Docteur Yves ALLARD,

Je suis très honorée que vous ayez accepté de siéger parmi ce jury.
Votre savoir et vos compétences m'ont permis d'évoluer et de me perfectionner en
allant directement à l'essentiel.

Je vous adresse mon profond respect et tous mes remerciements.



À Monsieur le Docteur Adrien PAUL,

Je vous remercie d'avoir accepté de « co-diriger » cette thèse malgré votre départ.
Votre disponibilité, vos conseils et votre bonne humeur pendant toutes ces années
m'ont permis d'évoluer et de m'améliorer.

Vous trouverez dans ce travail le témoignage de ma profonde reconnaissance et
mes sincères remerciements.



LA PRISE EN CHARGE IMPLANTAIRE DES PATIENTS SOUS ANTIRÉSORBEURS OSSEUX : BIPHOSPHONATES ET ANTICORPS MONOCLONAUX

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	2
LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES	7
I. INTRODUCTION	9
II. PHYSIOLOGIE DU TISSU OSSEUX [1, 2, 3]	10
1. Généralités	10
2. Les constituants du tissu osseux	10
2.1. La lignée hématopoïétique	10
2.1.1. Les ostéoclastes	10
2.2. La lignée mésenchymateuse	12
2.2.1. Les ostéoblastes	12
2.2.2. Les ostéocytes	13
2.2.3. Les cellules bordantes	13
3. La composition du tissu osseux	14
3.1. La matrice osseuse	14
3.1.1. La fraction organique	14
3.1.2. La fraction minérale	14
4. Le remodelage osseux	15
4.1. Le système RANK-L/RANK / OPG	17
4.1.1. RANK / RANK-L	17
4.1.2. L'ostéoprotégérine (OPG)	17
4.2. Les facteurs systémiques	18
4.2.1. Les hormones calciotropes	18
4.2.2. La leptine	21
4.2.3. Core binding factor α 1 (CBFA1)	21
4.2.4. Les autres hormones	22
4.2.5. Les facteurs nutritionnels	23
4.2.6. Les cytokines pro-inflammatoires	24
4.3. Les facteurs locaux	25
4.3.1. Transforming Growth Factor béta (TGF- β)	25
4.3.2. Bone Morphogenetic Proteins (BMPs)	25
4.3.3. Insulin Growth Factors (IGFs)	25
4.3.4. Prostaglandines (PGs)	25
III. ANTIRÉSORBEURS OSSEUX	27
1. Biphosphonates [2,7,74]	27
1.1. Structure chimique [3,7]	27
1.2. Mode d'action [3,7,10]	29
1.2.1. Absorption digestive	29
1.2.2. Demi-vie plasmatique	29
1.3. Biphosphonates couramment prescrits [3,4,7,10, 20,22]	30
1.3.1. Alendronate	30

1.3.2.	Risédrone	31
1.3.3.	L'ibandronate	31
1.3.4.	Zolédronate	32
1.3.5.	Étidronate	32
1.3.6.	Clodronate	33
1.4.	Indications [4,8,10,15,17,21]	33
1.5.	Contre-indications [3]	33
1.6.	Effets indésirables [4,10,11,14,18, 24, 74]	34
2.	Les anticorps monoclonaux [3, 16]	35
2.1.	Mode d'action	36
2.1.1.	Demi-vie plasmatique	36
2.2.	Commercialisation du denosumab [67, 68]	37
2.2.1.	Le Prolia®	37
2.2.2.	L' Xgeva®	37
2.3.	Indications [29, 35, 36, 37, 42, 65, 66]	37
2.3.1.	Les indications du Prolia® [35, 65,67]	37
2.3.2.	Les indications d'Xgeva® [36, 42, 66]	37
2.4.	Contre-indications [39]	38
2.5.	Effets indésirables	38
3.	Calcitonine	40
3.1.	Mode d'action [2,3]	40
3.2.	Indications	40
3.3.	Contre-indications	40
3.4.	Répercussions [2,3]	40
IV.	PATHOLOGIES DU TISSU OSSEUX NÉCESSITANT UN TRAITEMENT ANTIRÉSORBEUR ..	41
1.	Pathologies bénignes	41
1.1.	Ostéoporose [2,3,4,6,11]	41
1.1.1.	L'ostéoporose post-ménopausique [2,3]	43
1.1.2.	L'ostéoporose sénile [2, 3]	44
1.1.3.	Les traitements de l'ostéoporose [3,4,16,17,23,25,34]	46
1.1.4.	L'ostéoporose cortisonique iatrogène [3,17]	51
1.2.	L'ostéogénèse imparfaite [3, 19, 21, 26]	51
1.2.1.	Description clinique	52
1.2.2.	Méthodes de diagnostic	52
1.2.3.	Prise en charge thérapeutique	52
1.3.	La maladie de Paget [3,9,87]	53
1.3.1.	Manifestations cliniques	53
1.3.2.	Anomalies histologiques et biologiques	54
1.3.3.	Radiographies et scintigraphie osseuse	54
1.3.4.	Prise en charge thérapeutique	54
2.	Pathologies malignes	56
2.1.	Ostéosarcome (tumeur primitive de l'os) [12,13,]	56
2.2.	Métastases osseuses (cancer secondaire) [3,12,33,38,45]	56
2.2.1.	Traitement des métastases osseuses [3, 27]	57
3.	Défauts nutritionnels et hormonaux	62
3.1.	Carence en vitamine D [3]	62
3.1.1.	L'ostéomalacie [3, 12]	62
3.2.	Carence œstrogénique [3]	63
V.	LES IMPLANTS DENTAIRE	65
1.	Définition	65
2.	Indications et contre-indications [48, 50, 51, 52, 53, 79]	66
2.1.	Indications	66

2.2.	<u>Contre-indications</u>	67
2.2.1.	<u>Contre-indications générales absolues</u>	67
2.2.2.	<u>Contre-indications générales relatives</u>	67
2.2.3.	<u>Contre-indications locales</u>	67
3.	<u>L'ostéointégration</u>	68
4.	<u>Pronostic implantaire</u>	68
VI. PRISE EN CHARGE IMPLANTAIRE ASSOCIÉE À UN TRAITEMENT ANTIRÉSORBEUR OSSEUX		
		69
1.	<u>Patients ayant des implants dentaires et candidats à un traitement antirésorbeur osseux</u>	69
2.	<u>Patients sous antirésorbeurs osseux et candidats à la pose d'implants dentaires</u>	69
2.1.	<u>Patients ayant une pathologie bénigne</u>	70
2.2.	<u>Patients ayant une pathologie maligne</u>	71
2.3.	<u>Patients sous biphosphonates par voie orale</u>	71
2.4.	<u>Patients sous biphosphonates par voie intraveineuse</u>	72
2.5.	<u>Patients sous denosumab</u>	73
3.	<u>Précautions à prendre</u>	73
3.1.	<u>Précautions à prendre avant un traitement inhibiteur de la résorption osseuse</u>	73
3.2.	<u>Précautions à prendre pendant et après le traitement inhibiteur de la résorption osseuse</u>	74
3.3.	<u>Précautions à prendre avant la chirurgie implantaire sous traitement inhibiteur de la résorption osseuse</u>	74
VII. PRONOSTIC ET COMPLICATIONS IMPLANTAIRES AFFECTÉS PAR LA PRISE MÉDICAMENTEUSE		
		75
1.	<u>Le pronostic implantaire chez les patients traités par antirésorbeurs osseux</u>	75
2.	<u>Les complications implantaires chez les patients traités par antirésorbeurs osseux</u>	76
2.1.	<u>La péri-implantite</u>	76
2.2.	<u>L'échec implantaire</u>	76
2.3.	<u>L'ostéonécrose de la mâchoire péri-implantaire</u>	77
VIII. CONCLUSION		
		81
IX. BIBLIOGRAPHIE		
		83
X. FIGURES – SCHÉMAS		
		89

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

- Figure 1. Différenciation des cellules souches hématopoïétiques
- Figure 2. Cycle de l'ostéoclaste (de sa différenciation à son apoptose)
- Figure 3. Différenciation de l'ostéoblaste et son devenir
- Figure 4. Les cellules osseuses
- Figure 5. Les différents composants du tissu osseux
- Figure 6. Molécules agissant en faveur de la résorption osseuse
- Figure 7. Les différentes phases du remodelage osseux
- Figure 8. Système RANK-L / RANK / OPG
- Figure 9. Les régulateurs du systèmes RANKL-RANK / OPG
- Figure 10. Action de la PTH lors d'une hypocalcémie
- Figure 11. Vitamine D et calcitriol, sa forme active
- Figure 12. Actions de la PTH et de la calcitonine
- Figure 13. Action de la Cbfa1 sur la différenciation des cellules souches mésenchymateuses
- Figure 14. L'œstrogène, principal régulateur hormonal du remodelage osseux
- Figure 15. Rôle des apports nutritionnels sur le risque fracturaire
- Figure 16. Les principales cytokines pro-inflammatoires et facteurs locaux impliqués dans le remodelage osseux
- Figure 17. Formules chimiques du pyrophosphate et du biphosphonate
- Figure 18. Effets des biphosphonates sur l'activité ostéoclastique
- Figure 19. Structure chimique, nom commercial et puissance des principaux biphosphonates
- Figure 20. Les biphosphonates les plus fréquemment commercialisés
- Figure 21. Structure chimique de l'alendronate
- Figure 22. Structure chimique du risédronate
- Figure 23. Structure chimique de l'ibandronate
- Figure 24. Structure chimique du zolédronate
- Figure 25. Structure chimique de l'étidronate
- Figure 26. Structure chimique du clodronate
- Figure 27. Recommandations concernant la prise en charge bucco-dentaire des patients sous biphosphonates
- Figure 28. Différences dans le mode d'action du denosumab et des biphosphonates
- Figure 29. Récapitulatif des différences entre biphosphonates et denosumab
- Figure 30. Différence entre l'os sain et l'os ostéoporotique
- Figure 31. Acquisition du capital osseux en fonction de l'âge
- Figure 32. Processus cellulaire lors de la ménopause conduisant à l'ostéoporose post-ménopausique
- Figure 33. Mécanismes où une carence calcique et/ou vitaminique D augmente le risque fracturaire
- Figure 34. Processus cellulaire lors du vieillissement conduisant à l'ostéoporose sénile
- Figure 35. Schéma des différents traitements de l'ostéoporose selon l'âge du patient
- Figure 36. Effets potentiels du raloxifène sur le tissu osseux
- Figure 37. Tableau comparatif des répercussions osseuses des biphosphonates et du denosumab
- Figure 38. Action du ranelate de strontium
- Figure 39. Tableau récapitulatif des différents traitements possibles de l'ostéoporose

Figure 40. Classification de l'ostéogénèse imparfaite selon Sillence et complétée par Glorieux
Figure 41. Technique chirurgicale chez les patients atteints de la maladie de Paget
Figure 42. Incidence des métastases osseuses les plus fréquentes
Figure 43. Classification des principaux biphosphonates IV utilisés en cancérologie pour la prise en charge des métastases osseuses
Figure 44. Supplémentation en vitamine D suivant le type de carence chez le patient atteint d'ostéomalacie
Figure 45. Effets de la carence œstrogénique sur les cellules osseuses
Figure 46. Comparaison d'une dent naturelle et d'un implant dentaire
Figure 47. Schema d'un implant dentaire
Figure 48. Phénomène d'ostéointégration accompagnée d'une ankylose osseuse
Figure 49. Prise en charge des patients candidats à un traitement par biphosphonates
Figure 50. Survie implantaire et prise de biphosphonates pour une pathologie bénigne
Figure 51. Les stades de l'ONM et les traitements recommandés selon trois études (AAOM : the American Academy of Oral Medicine, ADA : American Dental Association, étude Patel)

I. INTRODUCTION

Le tissu osseux est en renouvellement permanent grâce à l'action de deux types de cellules, les ostéoblastes qui agissent en faveur de la formation osseuse et les ostéoclastes qui résorbent le tissu osseux.

Il s'ensuit ainsi un remodelage osseux à la suite de nombreux soins dentaires tels que les avulsions dentaires, les maladies parodontales ou l'ostéointégration des implants dentaires.

Par ailleurs, les patients sont de plus en plus nombreux à être atteints de pathologies osseuses, qu'elles soient bénignes comme l'ostéoporose ou malignes comme l'ostéosarcome.

A l'heure actuelle, il est considéré qu'une personne sur trois aura un cancer au cours de sa vie.

Les antirésorbeurs osseux sont des médicaments permettant de lutter contre ces pathologies. Il en existe trois types.

On retrouve parmi eux les biphosphonates qui sont les plus anciens et les plus utilisés et les tout nouveaux ayant un fort potentiel, les anticorps monoclonaux.

Ainsi, tout chirurgien-dentiste est, ou sera, confronté à des patients bénéficiant, ou ayant déjà reçu ce type de médicaments.

Malgré leurs effets thérapeutiques positifs sur les pathologies osseuses, ces médicaments, en agissant sur la cicatrisation osseuse, entraînent de nombreuses répercussions qui peuvent contre-indiquer ou du moins nécessiter une vigilance accrue lors de certains actes dentaires dont la chirurgie implantaire.

Après quelques rappels sur la physiologie du tissu osseux et les cellules le composant, nous présenterons ces antirésorbeurs osseux en accordant une attention particulière aux biphosphonates et aux anticorps monoclonaux.

Nous aborderons ensuite les principales pathologies bénignes et malignes nécessitant ce type de traitement.

L'objectif de ce travail est de déterminer la possibilité de prise en charge implantaire chez les patients traités par ces antirésorbeurs osseux en fonction de l'indication et du mode d'administration et d'indiquer les précautions à prendre.

Enfin, nous présenterons le pronostic et les complications implantaires.

II. **PHYSIOLOGIE DU TISSU OSSEUX [1, 2, 3]**

1. **Généralités**

Le tissu osseux assure la principale source de calcium du corps humain, soit environ 1,2 kg chez l'adulte. Cette réserve nécessite une parfaite harmonie entre la formation et la résorption osseuse, dépendante elle-même d'un équilibre absolu entre les apports et les pertes de calcium.

Il existe ainsi un remaniement permanent.

Ce tissu osseux est élaboré en deux structures, la structure primaire et la structure secondaire :

- La structure primaire est composée d'os fibreux, appelé la trame collagénique, et d'os lamellaire qui s'assemble en lamelles englobant des ostéocytes.
- La structure secondaire est quant à elle organisée d'ostéons avec des vaisseaux sanguins et des fibres nerveuses. On retrouve entre eux l'os interstitiel. La forme de la structure osseuse secondaire sera différente selon que l'os est cortical ou spongieux.

Le tissu osseux est composé globalement de 80% d'os cortical et de 20% d'os spongieux.

2. **Les constituants du tissu osseux**

Les cellules osseuses dérivent de la moelle osseuse et appartiennent à deux types de lignées, la lignée hématopoïétique et la lignée mésenchymateuse.

2.1. **La lignée hématopoïétique**

Cette lignée cellulaire apporte les cellules sanguines et immunitaires, monocytes et macrophages.

C'est de cette lignée que proviennent les ostéoclastes.

2.1.1. **Les ostéoclastes**

La moelle osseuse produit des précurseurs circulants, apparentés à la lignée monocyte-macrophage, qui vont alors former les ostéoclastes.

L'ostéoclaste mature est une cellule géante multinucléée, comprenant des phosphatases acides tartrates résistantes (TRAcP), présentes dans les lysosomes et les récepteurs à la calcitonine.

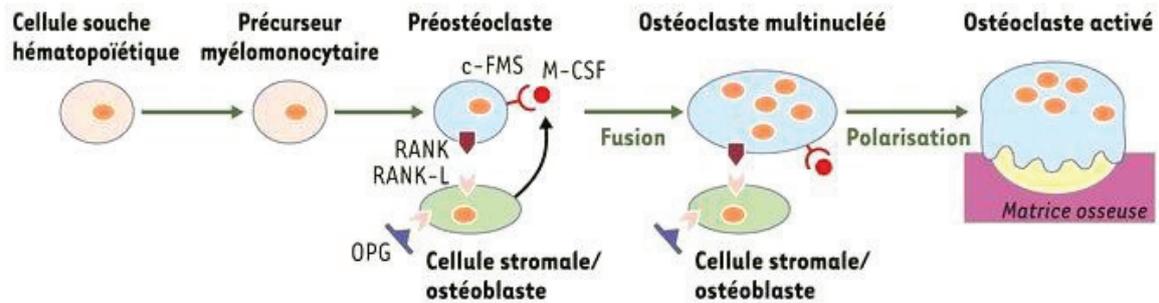


Figure 1 – Différenciation des cellules souches hématopoïétiques

Cette cellule a pour fonction de résorber la matrice osseuse minéralisée grâce à son pôle basal, aussi appelé la membrane plissée.

Cycle régulier des ostéoclastes :

- 1) Les ostéoblastes vont permettre, grâce à la production de facteurs solubles comme le M-CSF (Macrophage Colony Stimulating Factor) et à des interactions de type cellules-cellules, la différenciation des précurseurs ostéoclastiques en ostéoclastes matures.
- 2) Une fois l'ostéoclaste activé, il adhère à la surface de la matrice osseuse.
- 3) Formation d'une « poche » entre la membrane plissée de l'ostéoclaste et la surface osseuse.
- 4) Relargage d'ions H⁺ dans cette poche et dissolution de la fraction minérale.
- 5) Digestion enzymatique de la fraction organique grâce à des enzymes lysosomiales, présentes dans l'ostéoclaste.
- 6) Résorption de l'os qui laisse apparaître une lacune de résorption.
- 7) La fin de la résorption se manifeste par l'apoptose de l'ostéoclaste.

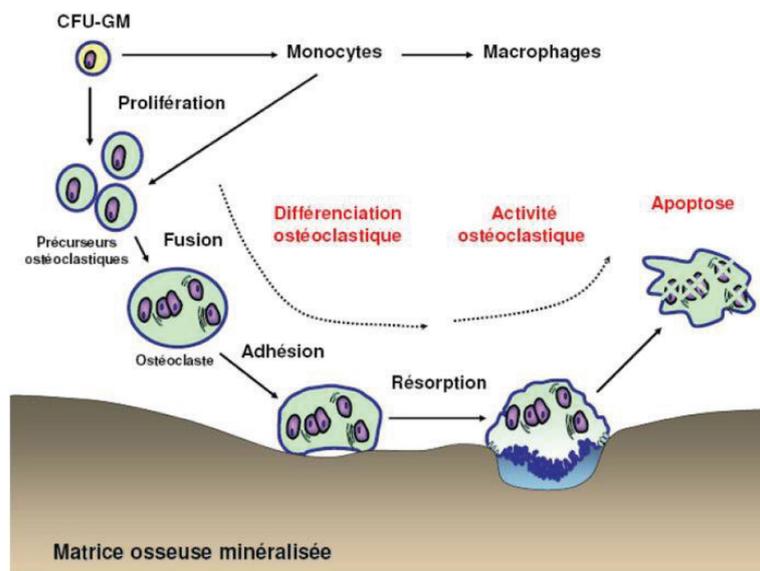


Figure 2 – Cycle de l'ostéoclaste (de sa différenciation à son apoptose)

2.2. La lignée mésenchymateuse

La lignée mésenchymateuse, aussi appelée lignée stromale, est issue de la prolifération des cellules souches mésenchymateuses présentes dans la moelle osseuse.

Elle permet de développer, suivant les facteurs de transcriptions, les fibroblastes, les adipocytes, les cellules endothéliales et la lignée ostéoformatrice, composée des ostéoblastes et des chondroblastes.

2.2.1. Les ostéoblastes

L'ostéoblaste est le véritable « chef d'orchestre » du BMU (Basal Multicellular Unit) et assure deux fonctions principales, la synthèse de la matrice osseuse et sa minéralisation.

C'est une cellule mononucléée qui s'aligne et s'attache à la matrice osseuse.

La différenciation des cellules souches mésenchymateuses en précurseurs ostéoblastiques s'effectue grâce à Cbfa1 (Core Binding Factor α 1) et Ostérix.

Une fois que la voie ostéoblastique est engagée, ces précurseurs se différencient en cellules préostéoblastiques non fonctionnelles puis en ostéoblastes matures grâce à de nombreux facteurs de transcriptions tels que la phosphatase alcaline ou le collagène de type I.

Une fois la matrice osseuse synthétisée et minéralisée, les ostéoblastes ont plusieurs destinées :

- Ils deviennent moins actifs et s'aplatissent pour devenir des ostéocytes en se faisant emmurer dans la matrice osseuse,
- Ces cellules sont transformées en cellules bordantes,
- Ou pour la majorité des ostéoblastes (environ 65%), elles meurent par apoptose (mort cellulaire programmée).

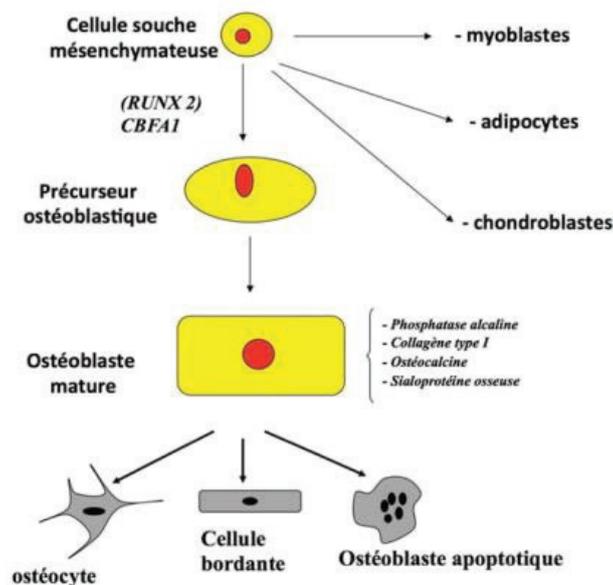


Figure 3 – Différenciation de l'ostéoblaste et son devenir

2.2.2. Les ostéocytes

L'ostéocyte est une cellule étoilée avec de longs prolongements cytoplasmiques formant un réseau cellulaire.

C'est un ostéoblaste emmuré dans une loge spécifique de la matrice osseuse, appelée l'ostéoplaste.

Cette cellule possède diverses fonctions :

- Assurer la transmission des informations chimiques et mécaniques en reliant les cellules osseuses au BMU, permettant d'équilibrer la balance en faveur de la formation osseuse,
- Synthétiser des molécules en réponse à un stimulus mécanique par exemple,
- Mener un rôle dans les échanges calciques entre le tissu osseux et le sang,
- Exprimer la sclérostine, agent inhibiteur de la formation osseuse.

2.2.3. Les cellules bordantes

Les cellules bordantes sont des ostéoblastes aplatis, en phase de quiescence, déposés sur la couche cellulaire inactive.

Elles ont différents rôles :

- Former un réseau de communication intercellulaire,
- Créer une barrière fonctionnelle entre la moelle osseuse et l'os calcifié,
- Être une source d'ostéoblastes de réserves,
- Moduler l'activité ostéoclastique en libérant des substances chimiotactiques lors du cycle de remodelage osseux.

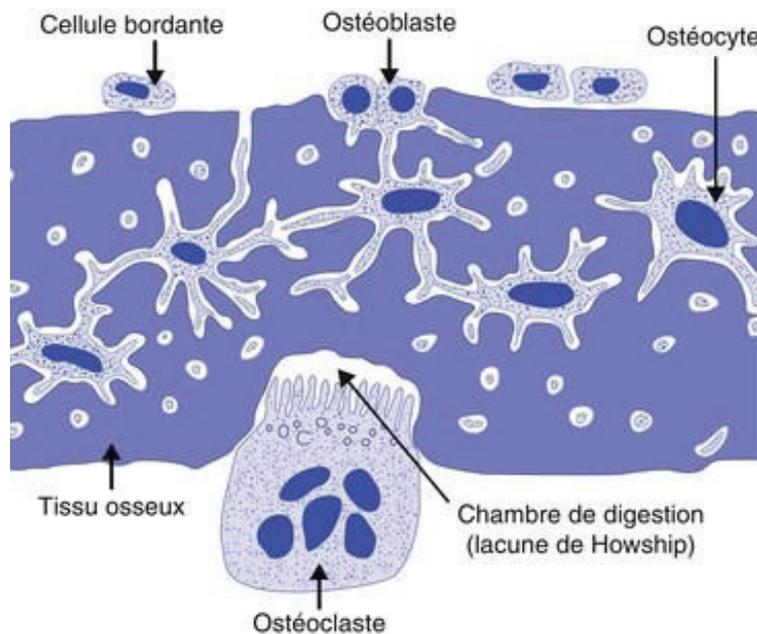


Figure 4 – Les cellules osseuses

3. La composition du tissu osseux

Le tissu osseux se définit par du tissu conjonctif composé d'une substance organique minéralisée.

3.1. La matrice osseuse

Elle est synthétisée par les ostéoblastes.

Dans la matrice osseuse se trouve la fraction organique et la fraction minérale, ainsi lorsqu'elle est associée aux cellules osseuses, ils forment ensemble le tissu osseux.

3.1.1. La fraction organique

La fraction organique est organisée de fibres collagéniques à 90% et de protéines non collagéniques (PNC) à 10%.

- Le collagène est une glycoprotéine, ces fibres de collagènes sont formées puis associées à des protéines non collagéniques, synthétisées par les ostéoblastes, à des protéines plasmatiques et à des facteurs de croissance pour donner un tissu ostéoïde qui sera par la suite minéralisé.
- Les protéines non collagéniques, PNC, sont divisées en trois groupes :
 - ✓ Les PNC proprement dites, elles sont synthétisées par les ostéoblastes et sont plus nombreuses. Les plus connues sont l'ostéocalcine, l'ostéopontine et la sialoprotéine osseuse. Elles ne sont pas spécifiques du tissu osseux, hormis l'ostéocalcine.
 - ✓ Les protéines plasmatiques, elles, sont produites par d'autres organes et cheminent jusqu'à l'os via le plasma et le liquide interstitiel. Il existe par exemple l' α 2-HS-glycoprotéine et l'albumine.
 - ✓ Les facteurs de croissance comme TGF- β et IGFs.

3.1.2. La fraction minérale

La minéralisation s'effectue grâce à des concentrations égales en minéraux et à des espaces de nucléations, dans des zones spécifiques des fibres de collagène de type I, permettant ainsi la formation des cristaux d'hydroxyapatites.

Ces cristaux d'hydroxyapatites se composent d'ions OH⁻, Ca²⁺ et PO₄³⁻.

				Fonctions
Fraction cellulaire (≈5%)	Ostéoclastes			Remodelage osseux Synthèse des protéines de la fraction organique de la MEC
	Ostéoblastes			
	Ostéocytes			
	Ostéoprogéniteurs			
Matrice Extra-cellulaire (≈95%)	Eau (≈10%)			
	Partie Fibrillaire (≈90%)	Collagène I	structural	
		Fibronectine	adhérence cellules / matrice	
		Elastine	structural	
	Partie inter fibrillaire (≈10%)	protéoglycanes	diffusion des nutriments	
		glycosaminoglycanes		
		glycoprotéines		
		ostéocalcine	minéralisation	
		ostéopontine	adhérence	
	sialo-protéines osseuses	minéralisation		
	Fraction minérale (≈65%)	hydroxyapatites		
Ions				

Figure 5 – Les différents composants du tissu osseux

4. Le remodelage osseux

Le squelette constitue un réservoir unique dans lequel l'organisme peut puiser deux éléments minéraux indispensables : le calcium et le phosphore.

Cette régulation de l'équilibre phosphocalcique est rendue possible grâce à un renouvellement osseux permanent, appelé remodelage osseux.

C'est grâce à ce renouvellement constant que le maintien de la masse osseuse tout au long de la vie adulte est conservé.

Les mécanismes d'adaptation du squelette à son environnement mécanique, de renouvellement tissulaire et de réparation des dommages osseux sont eux-aussi assurés par ce remodelage osseux.

Ce processus est garanti par un ensemble de cellules, aussi appelé BMU (Basal Multicellular Unit), et suit un ordre séquentiel après la résorption osseuse de l'os ancien par les ostéoclastes et la synthèse de la matrice osseuse par les ostéoblastes.

Ce mécanisme résulte de plusieurs phases mais suit toujours le même cycle.

- 1) Les cellules bordantes, recouvrant la surface osseuse inactive, vont s'activer. Elles vont alors dégrader la couche collagénique sous-jacente et recruter les préostéoclastes par chimiotactisme, c'est la phase « **d'activation** ».
- 2) Les préostéoclastes vont s'assembler pour former les ostéoclastes actifs et vont adhérer à la surface osseuse via leurs membranes plissées, c'est la phase de « **résorption** » de la matrice minéralisée, elle dure une à deux semaines.

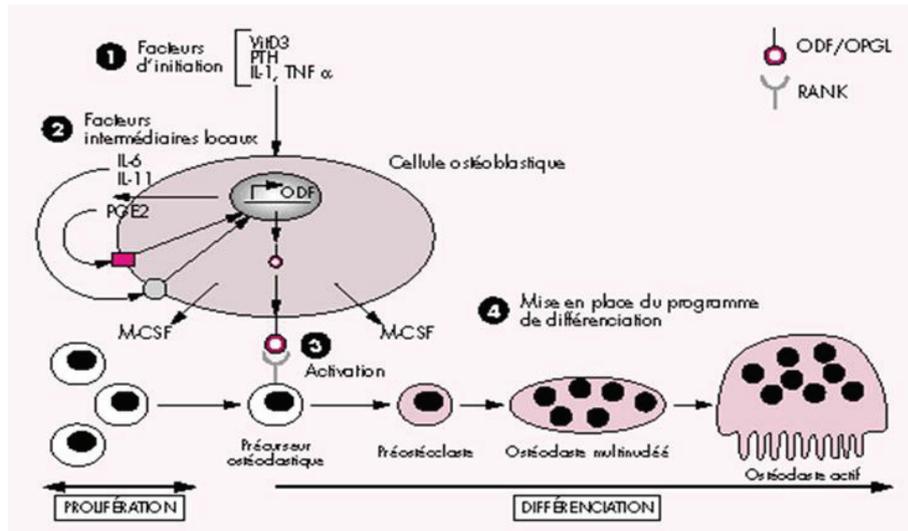


Figure 6 – Molécules agissant en faveur de la résorption osseuse

- 3) Une fois la matrice résorbée, les ostéoclastes sont remplacés par les cellules mononucléées de type macrophages. Ils préparent la lacune de résorption en y déposant la ligne cémentante, cette étape constitue la phase « **d'inversion** »
- 4) Ces cellules vont peu à peu être remplacées par les ostéoblastes, provenant de la différenciation des cellules souches mésenchymateuses, et vont combler la lacune en apposant une nouvelle matrice organique, c'est la phase de « **formation** »
- 5) Cette matrice organique nouvellement formée va être minéralisée, c'est la phase de « **quiescence** ».

En condition normale, la surface osseuse peut rester quiescente pendant plusieurs années avant qu'un nouveau cycle de remodelage ne recommence.

Ce cycle dure environ trois mois chez l'adulte, en sachant que la phase de formation est plus longue que celle de résorption.

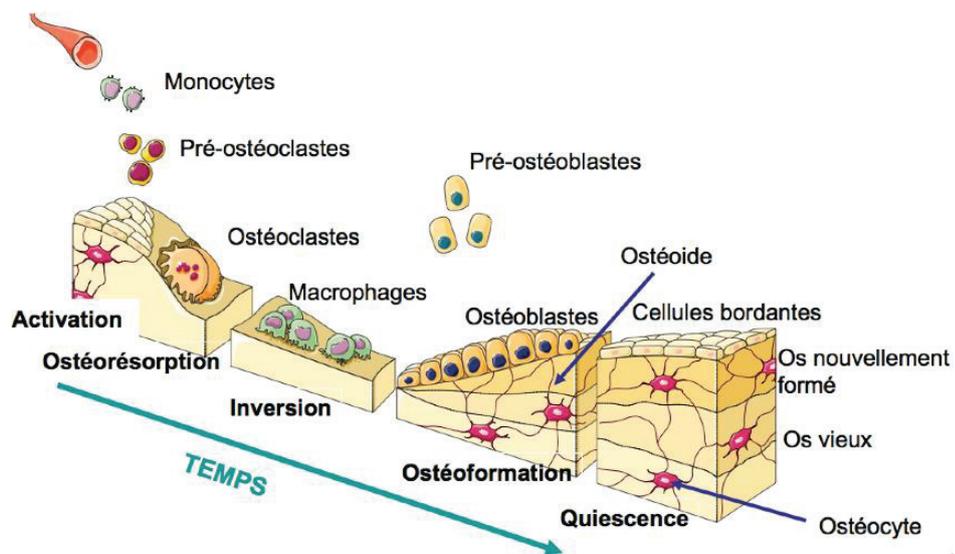


Figure 7 – Les différentes phases du remodelage osseux

Ce mécanisme de remodelage osseux est soumis à l'influence de nombreux facteurs, systémiques et locaux principalement.

Le métabolisme osseux est régulé par un ensemble de facteurs, notamment des hormones permettant de maintenir l'homéostasie phosphocalcique sur certains organes ainsi que sur les unités multicellulaires du tissu osseux.

Ces facteurs permettent le recrutement, le maintien et la survie des cellules osseuses lors des différentes phases du remodelage osseux.

Un dérèglement d'un de ces facteurs aboutira à une modification du « pool » de cellules osseuses et entraînera des déséquilibres pathologiques du remodelage osseux.

4.1. Le système RANK-L/RANK / OPG

Ce système RANK-L (Receptor Activator of Nuclear factor Kappa - Ligand)/OPG (Ostéoprotégérine) fait partie des facteurs locaux.

Ce système RANK-L/OPG va permettre d'aider à la communication entre les ostéoclastes et les ostéoblastes permettant le contrôle de l'ostéoclastogénèse.

La différenciation des préostéoclastes en ostéoclastes matures s'effectue à l'aide des ostéoblastes.

La majorité des hormones et des cytokines agissant sur la résorption osseuse passent par ce système.

4.1.1. RANK / RANK-L

Les précurseurs ostéoclastiques expriment à leurs surfaces un facteur protéique transmembranaire, appartenant à la famille des récepteurs au TNF, le RANK (Receptor Activating Nuclear factor Kappa B).

Celui-ci est capable de se lier à une cytokine transmembranaire, RANK-L, elle aussi apparentée à la famille des récepteurs au TNF, et exprimée à la surface des cellules de la lignée ostéoblastique.

RANK-L peut alors activer le récepteur RANK, avec l'aide de M-CSF, et agir sur l'activité ostéoclastique.

Cette interaction va permettre de stimuler la différenciation des préostéoclastes en ostéoclastes matures, de maintenir leurs activations et de prolonger leurs durées de vie en inhibant leurs apoptoses.

Ainsi, le RANK-L agit sur les ostéoclastes grâce aux ostéoblastes, en faveur d'une résorption osseuse.

4.1.2. L'ostéoprotégérine (OPG)

L'ostéoprotégérine (OPG) est une glycoprotéine produite par les ostéoblastes et d'autres cellules de la moelle osseuse.

Elle agit comme un récepteur leurre car elle possède un effet inhibiteur puissant sur la différenciation ostéoclastique et la résorption osseuse en se fixant sur RANK-L.

Ainsi, en se liant à RANK-L, elle rend la liaison RANK – RANK-L impossible.

Les ostéoblastes agissent au niveau de la stimulation des ostéoclastes car ils sont à l'origine d'OPG, et c'est le ratio RANK-L/OPG qui contrôle la résorption ostéoclastique.

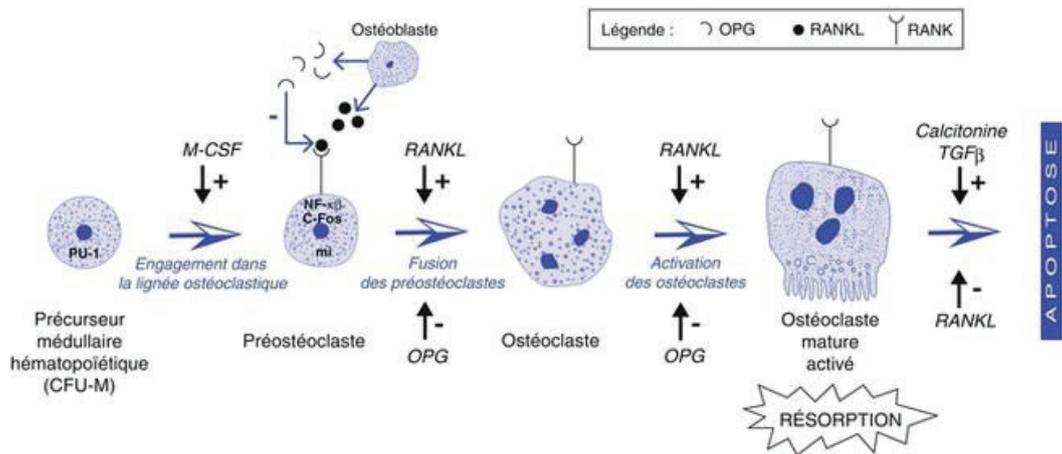


Figure 8 – Système RANK-L / RANK / OPG

Si l'OPG diminue cela entrainera une ostéoporose sévère car il y aura une résorption excessive et inversement si l'OPG est en excès alors il y aura une ostéopétrose, aussi connue sous le nom des « os de marbre » due à une résorption insuffisante.

	Stimulateurs	Inhibiteurs
RANK	M-CSF	IL-4, IFNγ
RANKL	1,25(OH)2D3 PTH, PTHrP IL11, IL15, IL17 IL1, TNFα PGE2, IGF1 Glucocorticoïdes	TGFβ IL4
OPG	Estrogènes 1,25(OH)2D3(homme) IL1, TNFα (homme) TGFβ, BMP2 IL11	PGE2, IGF1 PTH, PTHrP Glucocorticoïdes

Figure 9 – Les régulateurs du systèmes RANKL-RANK / OPG

4.2. Les facteurs systémiques

4.2.1. Les hormones calciotropes

Les hormones calciotropes vont moduler le remodelage osseux soit directement soit en modifiant la synthèse des facteurs locaux.

Elles interviennent dans le maintien de l'homéostasie phosphocalcique grâce à trois organes : l'intestin, l'os et le rein.

Les principales hormones sont la parathormone, la vitamine D et la calcitonine.

- La parathormone (PTH) :

C'est une protéine de 84 acides aminés, synthétisée par les glandes parathyroïdes. Elle est au centre de la régulation du métabolisme osseux car elle stimule la résorption osseuse en induisant un flux de calcium de l'os vers le sang.

Les besoins journaliers en calcium sont de l'ordre de 900 à 1500mg, si son apport est insuffisant alors il y a une diminution de la quantité de calcium absorbé, une augmentation du taux de PTH et une aggravation de la perte osseuse.

Ainsi, la PTH est activée par l'hypocalcémie et est inhibée par l'hypercalcémie. En effet celle-ci est hypercalcémiant, c'est-à-dire qu'elle augmente la réabsorption tubulaire rénale du calcium lorsqu'il y a une hypocalcémie et est hypophosphorémiant donc diminue la réabsorption tubulaire rénale du phosphore quand il y a un excès de calcium.

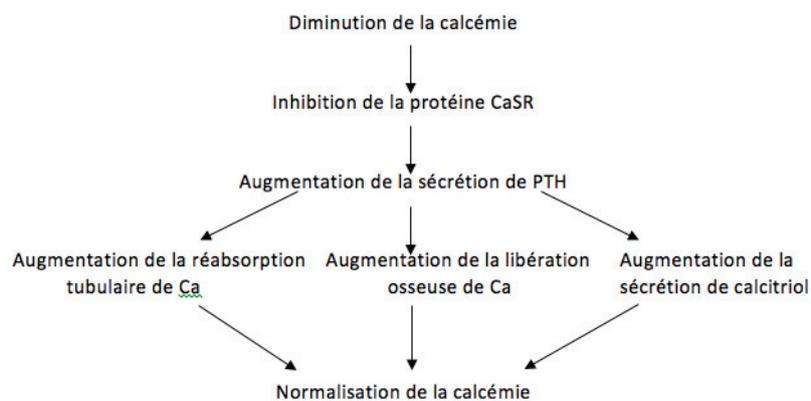


Figure 10 – Action de la PTH lors d'une hypocalcémie

Cette hormone agit via un récepteur commun présent sur les ostéoblastes mais absent des ostéoclastes.

Ses effets sont complexes, ils sont dépendants de la dose et du mode d'administration mais diffèrent selon que le flux d'administration est intermittent ou continu :

- Quand la prise est intermittente, elle a un effet anabolisant sur le tissu osseux in vivo, de formation et de renouvellement osseux, avec une augmentation du nombre et de l'activité des ostéoblastes.

Cette action s'explique par une augmentation du ratio RANK-L/OPG qui augmente en faveur d'OPG et limite ainsi le couplage RANK-L/RANK.

- Au contraire lorsque la prise est continue, elle a un effet catabolisant, ce qui induit ce même ratio en faveur de RANK-L entraînant ainsi un remodelage osseux accéléré.

La PTH a aussi un effet indirect car elle induit la synthèse de certains facteurs locaux comme l'interleukine-6 ou IGF.

- La vitamine D

La vitamine D est d'origine cutanée ou alimentaire, son apport journalier doit être de 800 UI, et sa forme active est appelée calcitriol.

Elle augmente l'absorption du calcium et du phosphore, elle favorise aussi la minéralisation du squelette.

Elle régule l'homéostasie phosphocalcique et permet la croissance du squelette en stimulant l'absorption intestinale du calcium et du phosphore.

La vitamine D favorise alors la minéralisation osseuse, stimule la résorption osseuse et exerce un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de la PTH.

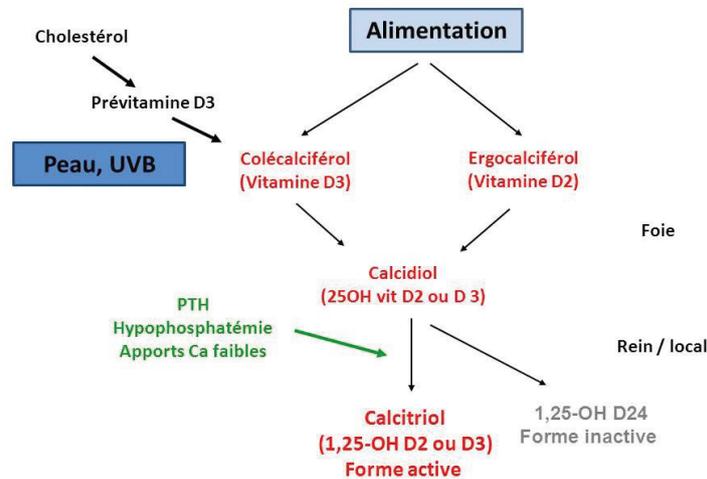


Figure 11 – Vitamine D et calcitriol, sa forme active

La vitamine D est hypercalcémiante et hyperphosphorémiante.

Elle a un effet direct sur les cellules osseuses, et lorsqu'elle est sous forme active, stimule l'expression de nombreux gènes via les ostéoblastes comme la phosphatase alcaline, l'ostéocalcine et le collagène de type I.

Lorsqu'une carence sévère en vitamine D est présente, cela peut se présenter chez l'enfant par un rachitisme et chez l'adulte par une ostéomalacie.

De même que lorsqu'elle a un taux insuffisant, elle expose le sujet âgé à un risque accru de fracture.

- La calcitonine

La calcitonine est sécrétée principalement par les cellules C de la thyroïde.

Elle inhibe directement la résorption osseuse grâce à un récepteur spécifique exprimé par les ostéoclastes.

Cette hormone, à l'inverse de la vitamine D, est hypocalcémiante et hypophosphorémiante.

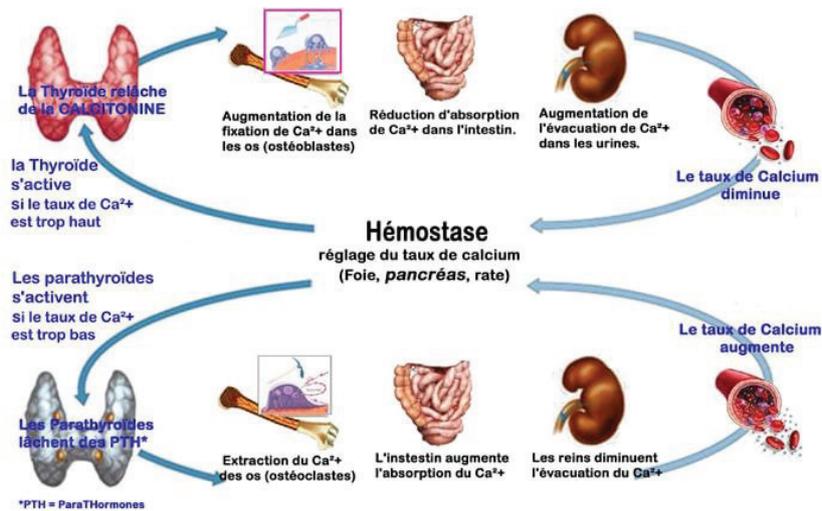


Figure 12 – Actions de la PTH et de la calcitonine

4.2.2. La leptine

La leptine, aussi appelée l'hormone de la « satiété », est une hormone peptidique composée de 167 acides aminés.

Elle a été identifiée comme étant l'un des plus puissants inhibiteurs de la formation osseuse. Ses effets sont dictés par des neurones hypothalamiques, ce qui évoque un contrôle central dans la formation osseuse.

4.2.3. Core binding factor $\alpha 1$ (CBFA1)

CBFA1 est un facteur de transcription primordial dans la différenciation ostéoblastique des cellules souches mésenchymateuses en précurseurs ostéoblastiques.

Son expression et son activation sont nécessaires à l'ostéoformation aussi bien lors de la croissance osseuse post-natale qu'à l'âge adulte.

D'ailleurs, les BMPs et TGF- β vont stimuler la formation osseuse en augmentant l'expression de CBFA1.

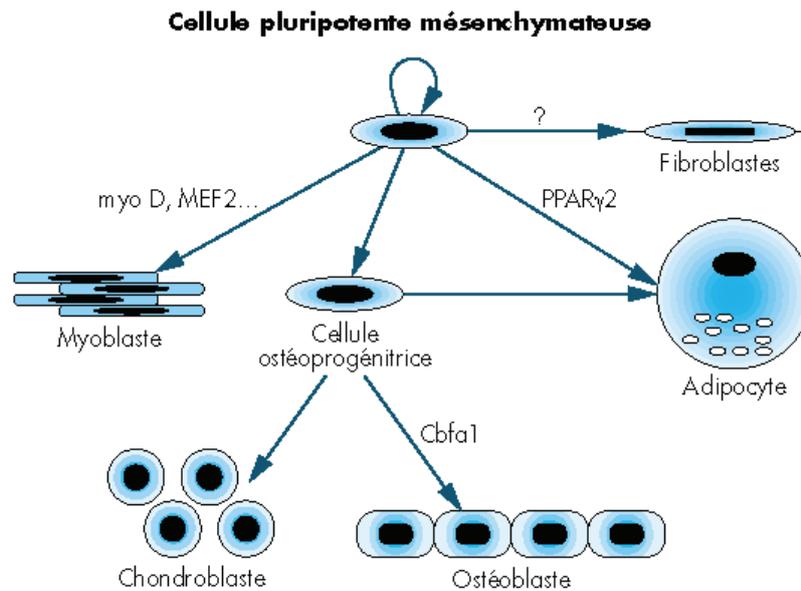


Figure 13 – Action de la Cbfa1 sur la différenciation des cellules souches mésenchymateuses

4.2.4. Les autres hormones

- Les hormones sexuelles

Dans les hormones sexuelles, on parle surtout de l'œstrogène qui est le principal régulateur hormonal du remodelage osseux.

En effet, s'il n'y a pas d'œstrogène à la ménopause, il y aura une perte osseuse responsable de l'ostéoporose post-ménopausique (correspond à un quart de la population féminine).

L'œstrogène a pour rôle d'inhiber l'ostéoclastogénèse, c'est à dire le cycle de résorption osseux, via les préostéoblastes ou les ostéoblastes.

Cette hormone assure aussi un rôle dans la stimulation de l'apoptose des ostéoclastes, de la même manière que les biphosphonates.

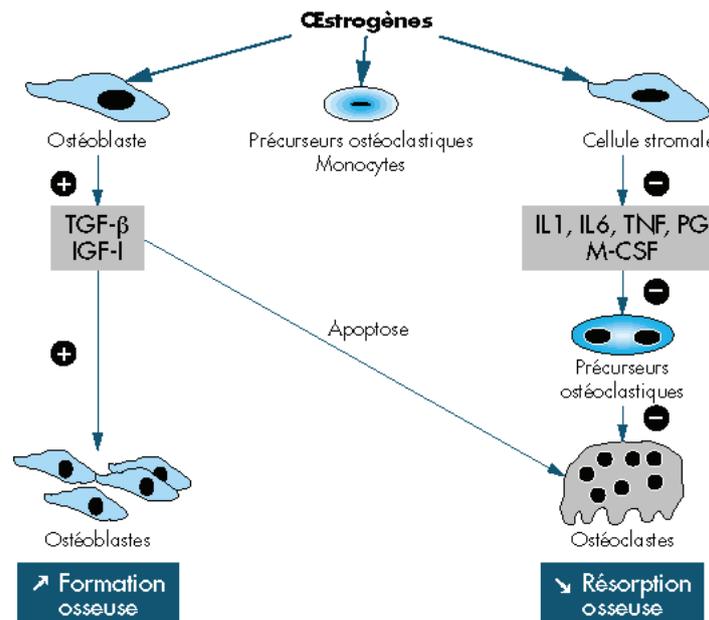


Figure 14 – L'œstrogène, principal régulateur hormonal du remodelage osseux

- Les hormones thyroïdiennes et parathyroïdiennes

L'hyperthyroïdie et l'hyperparathyroïdie entraînent une perte osseuse liée à un hyper-remodelage osseux.

Les symptômes correspondent généralement à ceux provoqués par l'hypercalcémie et l'hypophosphatémie résultant de l'hypersecretion d'hormones thyroïdiennes et parathyroïdiennes.

Les organes les plus fréquemment atteints sont les reins et le squelette.

L'atteinte osseuse est révélatrice de la maladie dans 30% des cas environ. [6]

- Les hormones de croissances (GH)

Les hormones de croissances sont synthétisées par l'hypophyse et ont des effets stimulateurs sur la croissance de nombreux organes dont l'os.

Elles vont stimuler la formation osseuse soit de manière directe, en agissant sur des récepteurs spécifiques présents au niveau des tissus, soit de manière indirecte en stimulant la synthèse d'un autre facteur comme par exemple l'IGF-1.

4.2.5. Les facteurs nutritionnels

Les apports alimentaires doivent être analysés dans leur ensemble et les apports calciques sont étroitement liés aux apports énergétiques, protéiques et en minéraux et peuvent jouer un rôle sur la masse osseuse.

Les apports calciques alimentaires semblent agir selon un « effet seuil ».

Lorsque les apports calciques alimentaires sont supérieurs à ce seuil, leur augmentation n'a aucune influence sur l'acquisition du capital osseux. En revanche, lorsqu'ils sont inférieurs à ce seuil, la supplémentation calcique est favorable sur la masse osseuse.

En effet, la supplémentation calcique agit en faveur de la croissance squelettique puisqu'elle induit sur l'os un gain de taille et de volume.

D'autres facteurs nutritionnels jouent un rôle dans la croissance osseuse, comme les apports protéiques alimentaires.

En effet, des apports protéiques élevés peuvent accroître la résorption osseuse due à une diminution du pH sanguin.

Il existe donc un rôle important des apports protéiques sur la croissance osseuse, probablement par l'intermédiaire de la stimulation de la production d'IGF-1.

De même qu'une alimentation riche en végétaux et en fruits a un rôle favorable dû à l'action alcalinisante de ces aliments qui s'oppose à l'action acidifiante des protéines.

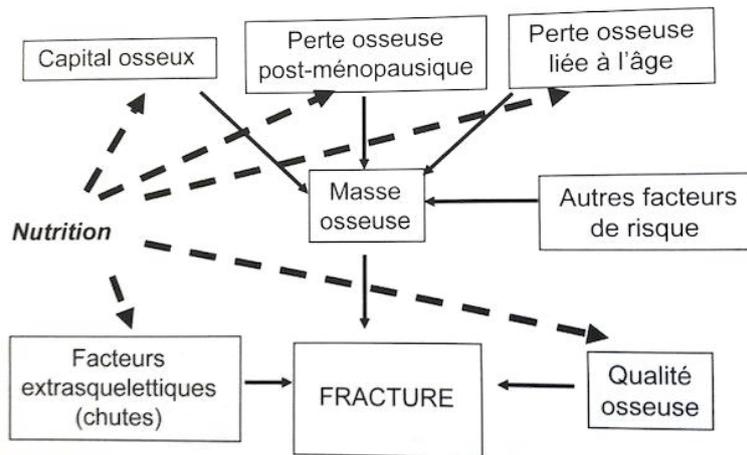


Figure 15 – Rôle des apports nutritionnels sur le risque fracturaire

4.2.6. Les cytokines pro-inflammatoires

- Tumor Necrosis Factor alpha (TNF- α)

Ces cytokines sont produites par les cellules monocytaires, les macrophages activés, les kératinocytes et les ostéoblastes.

Elles stimulent de manière importante la résorption ostéoclastique en augmentant la synthèse des ostéoclastes et en modifiant l'activité des ostéoclastes matures.

TNF- α potentialise l'activité d'IL-1.

- Interleukine-1 (IL-1)

L'interleukine-1 est composée de deux formes, α et β .

Elles sont synthétisées par les monocytes et les cellules ostéoblastiques.

TNF- α stimulent la résorption osseuse en agissant sur le recrutement, l'activité et le retard de l'apoptose des ostéoclastes.

- Interleukine-6 (IL-6)

Elles sont développées par les monocytes, les macrophages activés et les ostéoblastes.

L'interleukine-6 active la résorption osseuse des ostéoclastes via les cellules stromales. Une injection d'anticorps anti-IL-6 peut inhiber la perte osseuse et favorise ainsi la formation osseuse.

Elle a un rôle majeur dans l'ostéoporose post-ménopausique.

4.3. Les facteurs locaux

Les facteurs locaux sont surtout produits par les ostéoblastes et les cellules du microenvironnement osseux.

4.3.1. Transforming Growth Factor bêta (TGF- β)

La TGF- β est l'hormone de croissance la plus présente dans la matrice osseuse. Elle est synthétisée par des cellules dont les ostéoblastes inactifs.

Le TGF- β 1 est un facteur chimiotactique qui recrute les ostéoblastes dans les zones de réparation et d'inflammation.

Ce facteur chimiotactique inhibe la résorption osseuse en inhibant la formation et l'activation des ostéoclastes et en induisant l'apoptose des ostéoclastes.

4.3.2. Bone Morphogenetic Proteins (BMPs)

Les BMPs sont des protéines induisant la formation du cartilage et de l'os.

Elles représentent un tiers de la famille des TGF.

Ces protéines induisent la différenciation des cellules mésenchymateuses multipotentes vers la lignée ostéochondrocytaire et la lignée ostéoblastique.

4.3.3. Insulin Growth Factors (IGFs)

Les hormones IGFs sont très présentes dans l'os et ont un rôle dans la formation du tissu osseux.

Elles ont une action mitogène sur les chondrocytes et les ostéoblastes, c'est à dire qu'elles favorisent la division cellulaire et la mitose (à ne pas confondre avec l'apoptose, la mitose est la division cellulaire), et stimulent la différenciation des ostéoblastes en augmentant la synthèse des cytokines et la transcription de collagène et d'ostéocalcine.

4.3.4. Prostaglandines (PGs)

Elles sont produites localement par les ostéoblastes.

La prostaglandine la plus importante est PGE-2, elle stimule ou inhibe la formation et la résorption osseuse selon la dose et son mode d'administration.

- In vivo, la PGE-2 va stimuler la résorption osseuse en augmentant la prolifération des précurseurs ostéoclastiques.
- In vitro, la PGE-2 a une action en deux temps sur la synthèse du collagène et sur la production d'IGF-1 et IGFBPs suivant la dose et le type de récepteur.
- PGE-2 inhibe la résorption osseuse par les ostéoclastes matures.

De plus, les prostaglandines augmentent la fréquence d'activation des BMUs, l'ensemble des cellules assurant le remodelage osseux, en augmentant la masse osseuse. Si les prostaglandines sont administrées par voie locale, elles augmentent la formation périostée et la vascularisation.

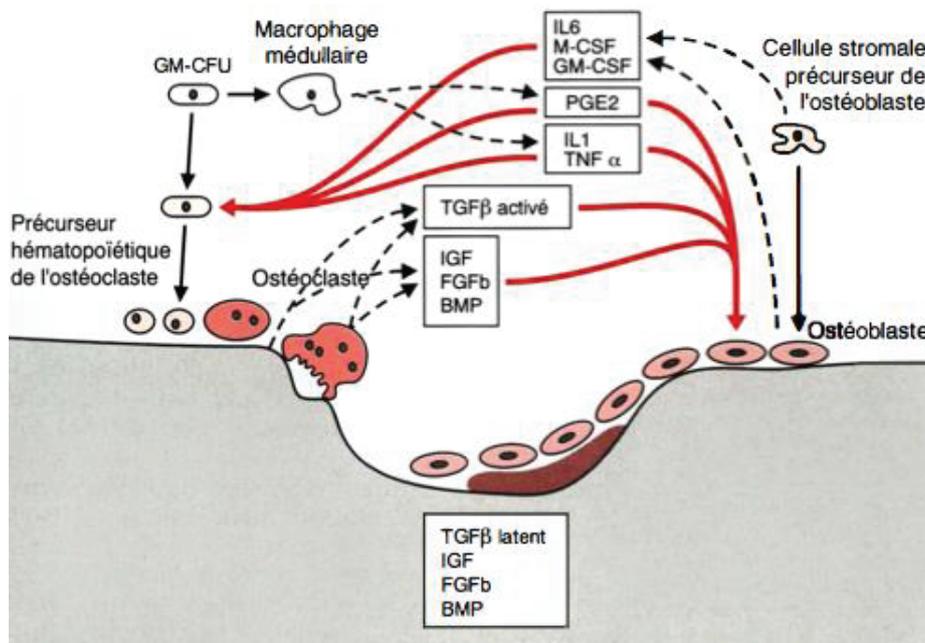


Figure 16 – Les principales cytokines pro-inflammatoires et facteurs locaux impliqués dans le remodelage osseux

III. ANTIRÉSORBEURS OSSEUX

1. Biphosphonates [2,7,74]

Les biphosphonates (BPs) ont été synthétisés en Allemagne pour la première fois en 1865, ils étaient utilisés dans l'industrie chimique, textile et agricole. [74]

Leur utilisation dans le domaine médical est considérée 100 ans plus tard en découvrant qu'ils ont une très forte affinité pour l'hydroxyapatite et qu'ils sont capables d'inhiber la résorption osseuse.

Ils se révèlent alors extrêmement intéressants pour le traitement de diverses maladies osseuses.

1.1. Structure chimique [3,7]

Le terme « biphosphonate » désigne normalement une molécule composée de deux groupes phosphonates avec deux liaisons C-P.

Ce sont des analogues structuraux des pyrophosphates, dont l'atome d'oxygène central de la liaison P-O-P est remplacé par un atome de carbone de la liaison P-C-P.

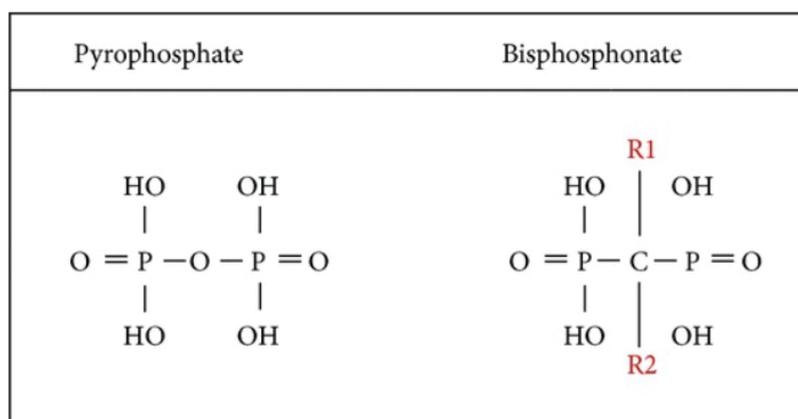


Figure 17 – Formules chimiques du pyrophosphate et du biphosphonate

La présence des deux chaînes latérales du carbone central, nommées R1 et R2, permet de multiples variations donnant à chaque biphosphonate ses propres caractéristiques physicochimiques et biologiques.

Les biphosphonates ont deux effets biologiques fondamentaux :

- Ce sont des régulateurs endogènes de la balance osseuse, ils inhibent la résorption osseuse et la minéralisation, c'est pour cela qu'on les appelle aussi substances anti-ostéoclastiques.
- Ils inhibent la calcification dans les tissus mous.

Ils possèdent d'autres effets telle l'activité anti-angiogéniques. Par ailleurs, le zolédronate et l'ibandronate sont capables d'inhiber l'angiogénèse ou la néovascularisation, c'est pourquoi ils ont aussi un rôle dans le traitement des pathologies malignes. [74]

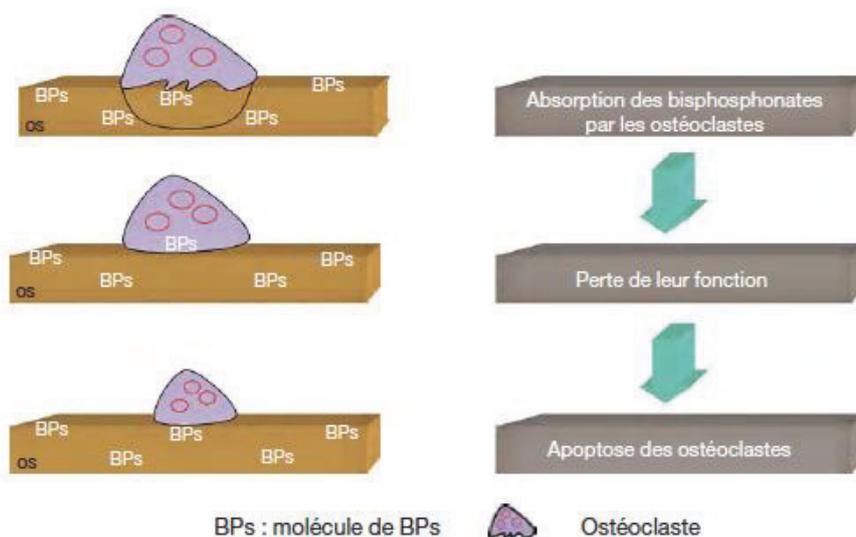


Figure 18 – Effets des bisphosphonates sur l’activité ostéoclastique

Il existe de nombreux produits dérivés de la famille des bisphosphonates (BPs), que l’on peut classer en 3 grandes catégories, selon la structure de leur chaîne latérale :

- Les bisphosphonates sans fonction amine (BPs de 1^{ère} génération) : étidronate, clodronate, tiludronate
- Les amino-bisphosphonates à chaîne latérale aliphatique (BPs de 2^{ème} génération) : pamidronate et alendronate
- Les amino-bisphosphonates à chaîne latérale cyclique (BPs de 3^{ème} génération) : ibandronate, risédronate, zolédronate

L’étidronate est considéré comme la molécule de référence, ainsi les amino-bisphosphonates ont une activité ostéoclastique 10 à 20 000 fois supérieure à lui.

DCI	Nom commercial	R1	R2	Puissance
Etidronate	Didronel®	OH	CH ₃	1
Clodronate	Clastoban®	Cl	Cl	10
Tiludronate	Skélid®	H	S-Cl	10
Pamidronate	Arédia®	OH	CH ₂ -CH ₂ -NH ₂	100
Alendronate	Fosamax®	OH	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -NH ₂	1 000
Risédronate	Actonel®	OH	CH ₂ - 	5 000
Ibandronate	Bondronat® Boniva®	OH	CH ₂ -CH ₂ -N-C ₅ H ₁₁	10 000
Zoledronate	Zometa®	OH	CH ₂ -N- 	20 000

Figure 19 – Structure chimique, nom commercial et puissance des principaux bisphosphonates

1.2. Mode d'action [3,7,10]

Son mode d'action repose sur une action anti-résorptive en diminuant la formation des unités de remodelage et une action sur les ostéoclastes.

Les biphosphonates ont une double efficacité.

Au niveau quantitatif, ils empêchent la diminution de la masse osseuse.

Au niveau qualitatif, ils évitent la survenue d'altération de la microarchitecture osseuse en diminuant la quantité de travées osseuses et limitent de fait la profondeur des lacunes de résorption.

1.2.1. Absorption digestive

L'absorption digestive des biphosphonates administrés par voie orale est faible, elle atteint 0,7% quand la prise du traitement s'effectue deux heures avant le petit-déjeuner, elle diminue de 40% si la prise se fait entre une demi-heure et une heure avant le petit-déjeuner. Cette absorption est encore plus faible en fonction de la présence d'aliments ou de minéraux, notamment le calcium, au cours de la même prise.

Ainsi, lorsque la prise est quotidienne ou hebdomadaire, elle devra se faire au lever, à jeun, avec un grand verre d'eau peu minéralisée, sans manger ni se recoucher dans la demi-heure qui suit, et dans l'heure qui suit lorsque la prise est mensuelle.

1.2.2. Demi-vie plasmatique

La demi-vie plasmatique est courte, le produit est éliminé du plasma en 6 heures, plus de 50% est stocké dans le tissu osseux et le reste est éliminé dans les urines.

Il est donc important d'adapter les doses si le patient présente une insuffisance rénale.

Dans ce cas, les biphosphonates injectables se révèlent une solution avantageuse car ils peuvent être injectés à faible dose en très peu de temps (de quelques secondes à 15 minutes).

Ce nouveau mode d'administration représente une réelle innovation dans la prise en charge de l'ostéoporose post-ménopausique.

1.3. Biphosphonates couramment prescrits [3,4,7,10, 20,22]

Principe actif	Groupement Amine	Nom commercial	Voie d'administration	Indications
étidronate	Non	Didronel®	Orale	Ostéoporose
clodronate	Non	Clastoban® Lytos®	Orale / IV Orale	Onco-hématologie
tiludronate	Non	Skélid®	Orale	Maladie de Paget
pamidronate	Oui	Arédia® Ostepam®	IV	Onco-hématologie Maladie de Paget
alendronate	Oui	Fosamax® Fosavance® Adroavance®	Orale	Ostéoporose
risédronate	Oui	Actonel®	Orale	Ostéoporose Maladie de Paget
ibandronate	Oui	Bonviva® Bondronat®	IV Oral	Ostéoporose Onco-hématologie
zoledronate	Oui	Zometa® Aclasta®	IV 1 injection/mois IV 1 injection/an	Onco-hématologie Ostéoporose Maladie de Paget

Figure 20 – Les biphosphonates les plus fréquemment commercialisés

1.3.1. Alendronate

L'alendronate (ALN) est un biphosphonate de 2^{ème} génération ayant une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour l'ostéoporose post-ménopausique.

Il prévient la perte osseuse post-ménopausique et réduit le risque de fracture vertébrale et non vertébrale.

L'alendronate s'administre à une posologie de 10mg en prise quotidienne ou de 70mg en prise hebdomadaire.

L'effet de l'alendronate peut persister plusieurs mois après l'arrêt du traitement, la durée de son traitement doit être d'au moins 4 ans, au-delà il faudra réaliser une réévaluation du risque fracturaire du patient.

C'est un médicament bien toléré à long terme.

Ce biphosphonate est contre-indiqué en cas de maladie de l'œsophage et lorsque le patient n'est pas capable de tenir assis ou en position verticale pendant 30 min.

On retrouve comme nom commercial Rosamax®, ou bien il peut être associé à du colécalciférol et être ainsi présenté comme Adroavance® ou Fosavance®.

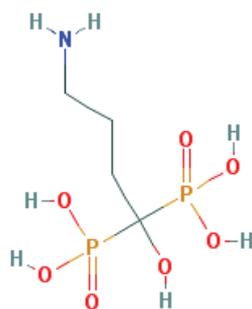


Figure 21 – Structure chimique de l'alendronate

1.3.2. Risédrionate

Le risédronate (RIS) est un biphosphonate de 3^{ème} génération, ayant l'AMM dans la prévention de l'ostéoporose post-ménopausique.

Il augmente la densité osseuse et réduit l'incidence des fractures vertébrales.

Sa posologie consiste en une prise quotidienne de 5mg ou hebdomadaire de 35mg.

Il peut aussi être administré par voie orale en un comprimé de 75mg en deux jours consécutifs par mois.

Le risédronate peut être associé à du calcium et du colécalciférol.

Son nom commercial est Actonel® et avec son association Actonelcombi®.

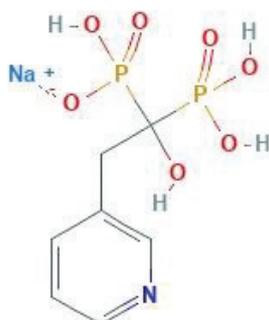


Figure 22 – Structure chimique du risédronate

1.3.3. L'ibandronate

L'ibandronate est un biphosphonate de 3^{ème} génération, ayant l'AMM dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique et en prévention de la perte osseuse.

Il se présente sous forme per os en deux posologies différentes, elles ont la même efficacité sur la densité osseuse.

Cependant l'ibandronate existe aussi par voie injectable, sa prise peut être trimestrielle pendant un an à différentes doses (0,25mg, 0,5mg, 1mg ou 2mg), cette administration est une innovation dans la prise en charge de l'ostéoporose post-ménopausique.

La prise tous les 3 mois pendant un an d'ibandronate à 3mg peut aussi être envisagé, en particulier dans le cas où une contre-indication est liée à une pathologie digestive haute ou une intolérance aux biphosphonates oraux.

Cette molécule est bien tolérée à moyen terme (environ 3 ans).

Son nom commercial est le Bonviva®.

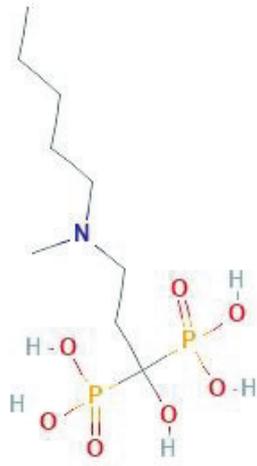


Figure 23 – Structure chimique de l'ibandronate

1.3.4. Zolédonate

Le zolédonate est un biphosphonate de 3^{ème} génération, ayant une AMM dans l'ostéoporose post-ménopausique, l'hypercalcémie, les ostéolyses malignes et la maladie de Paget.

Son administration se fait en une perfusion intraveineuse lente de 5mg, une fois par an.

Son nom commercial est Aclasta®.

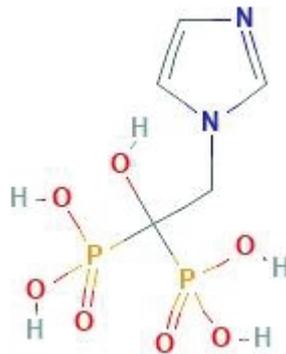


Figure 24 – Structure chimique du zolédonate

1.3.5. Étidronate

Il a été évalué pour la première fois aux Etats-Unis en 1960 pour le traitement de la myosite ossifiante.

C'est un biphosphonate de 1^{ère} génération, il est administré en cas de traitement de l'ostéoporose post-ménopausique.

Il se traduit par une réduction de la résorption osseuse mais est toutefois associé à une altération de la minéralisation.

Cependant, si son administration est intermittente, on aura une absence de trouble de la minéralisation.

On peut aussi l'associer à d'autres agents tels que la PTH, le fluor ou les oestrogènes.

Son effet anti-ostéoclastique est plus important sur les ostéoclastes de l'os trabéculaire que sur ceux de l'os cortical.

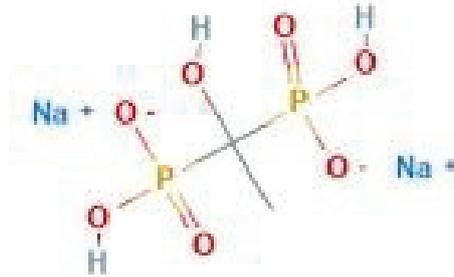


Figure 25 – Structure chimique de l'étidronate

1.3.6. Clodronate

Le clodronate est un biphosphonate de 1^{ère} génération.

Il permet une augmentation de la masse osseuse, bien que mineure.

Ce gain osseux est supplémentaire lorsque le clodronate est associé à un apport en vitamine D.

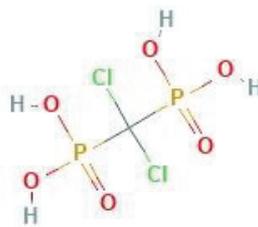


Figure 26 – Structure chimique du clodronate

1.4. Indications [4,8,10,15,17,21]

Les biphosphonates sont indiqués dans la prévention et le traitement de l'ostéoporose en particulier chez les femmes post-ménopausiques.

Ils sont aussi utilisés en cas de maladie de Paget et d'ostéogénèse imparfaite.

Son indication ne se limite pas seulement aux tumeurs osseuses bénignes, en effet c'est aussi un traitement de référence dans les tumeurs osseuses malignes primitives et les métastases osseuses. Ils sont capables d'engendrer des effets directs sur les cellules tumorales. [43]

Les biphosphonates sont alors administrés soit en traitement unique soit en complément à une autre thérapeutique anti-tumorale.

1.5. Contre-indications [3]

La prise de biphosphonates est contre-indiquée chez les patients souffrant d'insuffisance rénale ayant une clairance de la créatinine inférieure à 30mL/min (norme entre 90 et 120mL/min).

Ils sont aussi contre-indiqués en cas d'hypocalcémie, de grossesse et d'allaitement.

1.6. Effets indésirables [4,10,11,14,18, 24, 74]

Les effets indésirables lors de la prise de biphosphonates sont des réactions aiguës généralement bien tolérées, telles que la fièvre, des maux de tête, un syndrome pseudo-grippal, des douleurs osseuses ou bien des nausées. Ces réactions aiguës sont présentes chez environ un tiers des patients après la première injection. [24]

Il a été mentionné aussi des cas de patients ayant pris des biphosphonates au long cours qui ont été atteints d'ostéonécroses de la mâchoire (ONM).

Le premier cas d'ONM a été recensé en 2003. [74]

En effet, ce risque, très faible mais en constante progression, existe dans le cadre d'une pathologie maligne lorsque l'administration est intraveineuse. Il peut y avoir des cas d'ONM dans le cadre du traitement de l'ostéoporose, mais à moindre risque.

L'ONM survenue chez des patients traités par des biphosphonates de première génération est exceptionnelle. [74]

Elle se manifeste par une exposition osseuse intra-buccale, plus ou moins douloureuse et s'accompagne ou non d'une surinfection. [74]

Il n'existe à ce jour aucun traitement curatif pour l'ONM, c'est pourquoi l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM, ancienne AFSSAPS) a énoncé des recommandations quant à la prise en charge bucco-dentaire des patients traités par biphosphonates.

Ces recommandations tiennent compte de 3 situations :

- Patients candidats à un traitement par biphosphonates
- Patients traités par un/des biphosphonate(s) sans évidence d'ONM
- Patients traités par un/des biphosphonate(s) atteints d'une ONM sévère

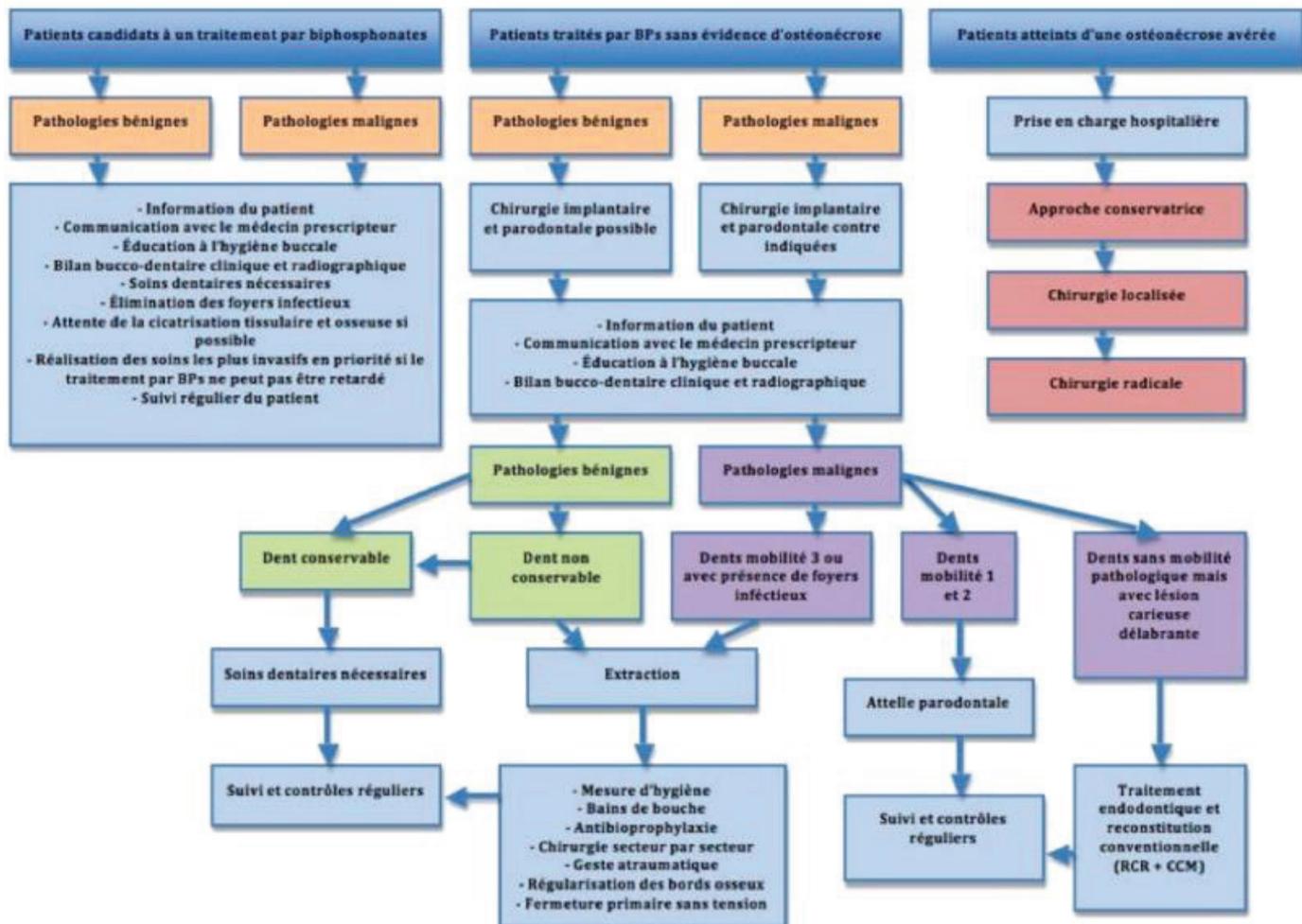


Figure 27 –Recommandations concernant la prise en charge bucco-dentaire des patients sous bisphosphonates

2. Les anticorps monoclonaux [3, 16]

Les laboratoires ont synthétisé un anticorps monoclonal humain pouvant inhiber RANK, le denosumab.

Il possède une grande affinité et spécificité pour le RANKL, c'est pour cela qu'il va s'y fixer en devenant un récepteur leurre.

Il n'existe pas dans le corps humain d'anticorps circulant pouvant être dirigés contre le denosumab. [83, 84]

L'intérêt du denosumab est d'inhiber la différenciation, l'activité et la survie ostéoclastique, provoquant une augmentation importante de la densité osseuse et une diminution du risque de fractures vertébrales et non vertébrales. [42]

2.1. Mode d'action

Le denosumab se fixe sur RANK ligand l'empêchant ainsi de se lier à son récepteur RANK qui se trouve à la surface des préostéoclastes et ostéoclastes, il en résulte alors une inhibition de l'activité ostéoclastique. [42]

Son efficacité anti-fracturaire est équivalente à certains biphosphonates dont l'alendronate et le zolédronate.

Cependant, à la différence des biphosphonates, le denosumab agit plus vite car son action démarre dès le milieu extracellulaire des ostéoclastes. [83]

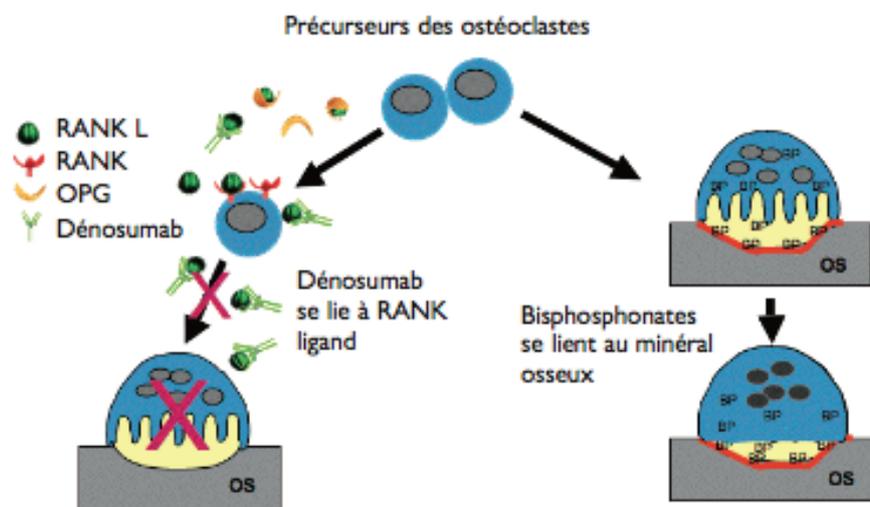


Figure 28 – Différences dans le mode d'action du denosumab et des biphosphonates

Dès la fin de la deuxième dose de denosumab survient un effet rebond très important, il faut alors administrer un biphosphonate puissant comme le zolédronate ou l'alendronate pour y pallier.

Cet effet rebond se décrit par une augmentation des marqueurs du remodelage osseux, d'une rapide perte de la densité osseuse et du risque de fracture. [42]

Cet effet vient du fait que tous les précurseurs ostéoclastiques dormants sous denosumab se réveillent de façon synchronisée lorsque le traitement s'interrompt.

Il est donc primordial de vérifier la prise du traitement tous les 6 mois et de contrôler la densité osseuse tous les 2 ans.

2.1.1. Demi-vie plasmatique

Le denosumab, à la différence des biphosphonates, ne se lie pas directement à l'os, sa demi-vie est entre 26 et 28 jours. [85, 86]

L'effet anti-résorptif diminue plus vite au fil du temps, dans les 6 mois après l'arrêt du traitement. [49]

2.2. Commercialisation du denosumab [67, 68]

Le denosumab est commercialisé sous deux formes selon l'indication et la dose injectée mais elles présentent le même ingrédient actif.

2.2.1. Le Prolia®

Le Prolia® s'administre par voie sous-cutanée à une dose de 60mg en dose unique tous les six mois.

Il est prescrit en majorité chez les patients de plus de 65 ans avec une supplémentation en calcium et vitamine D selon les besoins.

2.2.2. L'Xgeva®

L'Xgeva® est quant à lui injecté par voie sous cutanée à une dose de 120mg, en dose unique toutes les 4 semaines.

Il faut effectuer une supplémentation quotidienne d'au moins 500mg de calcium et de 400 UI de vitamine D chez tous les patients sauf ceux atteints d'hypercalcémie. [68]

2.3. Indications [29, 35, 36, 37, 42, 65, 66]

Les indications du denosumab sont différentes selon la forme administrée.

2.3.1. Les indications du Prolia® [35, 65,67]

Le Prolia® a obtenu l'AMM le 28 mai 2010 pour :

- Le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique : il permet de diminuer le risque de fractures vertébrales, non vertébrales et de la hanche. [65]
Il est généralement bien toléré avec un bon degré de sécurité. [35]
- Le traitement de l'ostéoporose chez les hommes à haut risque de fractures [67]
- Le traitement de l'ostéoporose cortisonique chez les femmes et les hommes à risque élevé de fractures [67]
- Le traitement de la perte osseuse associée à un traitement hormono-ablatif chez les hommes atteints d'un cancer de la prostate non métastatique avec un risque élevé de fractures : il permet de diminuer significativement le risque de fracture osseuse. [65, 67]
- Le traitement de la perte osseuse due à un traitement inhibiteur de l'aromatase chez les femmes contre le cancer du sein non métastatique [67]

2.3.2. Les indications d'Xgeva® [36, 42, 66]

L'AMM pour l'Xgeva® a été délivrée le 13 juillet 2011 pour :

- La prévention des complications osseuses (fractures pathologiques, irradiations osseuses, compression médullaire ou chirurgie osseuse) des tumeurs solides avec métastases osseuses [66]

Il est donc indiqué pour les femmes et les hommes à haut risque de fractures lors de métastases osseuses issues d'un cancer du sein ou de la prostate. [42]

D'ailleurs il semble plus efficace par rapport aux biphosphonates (dont l'acide zolédronique) pour retarder le délai entre chaque complication osseuse. [36]

- Le traitement chez l'adolescent et l'adulte de tumeurs à cellules géantes de l'os non résécables et dont l'exérèse causerait sûrement une morbidité sévère [68]
- Le traitement de l'hypercalcémie maligne réfractaire aux biphosphonates intraveineux. [68]

Il peut être avantageux de prescrire le denosumab (soit Prolia® soit Xgeva® selon le traitement) à la place de biphosphonates lorsque le patient présente des contre-indications gastro-intestinales, des effets indésirables liés à l'absorption orale de certains biphosphonates ou des problèmes de malabsorption. [29]

Chez le patient souffrant d'insuffisance rénale, le denosumab, peut aussi être une indication à la différence des biphosphonates, et sans avoir besoin de modifier les doses.

2.4. Contre-indications [39]

Il semble que le denosumab présente un possible risque d'infection ce qui entraîne une contre-indication chez les patients sous traitement immunosuppresseur ou qui présentent un risque important d'infection. [39]

Le denosumab n'est pas prescrit chez la femme enceinte ou allaitante ni chez les enfants. En revanche, l'Xgeva® peut être prescrit chez l'adolescent ayant atteint sa pleine maturité. [68]

Le Prolia® est contre-indiqué chez les patients présentant une hypocalcémie. S'agissant de l'Xgeva® pas de contre-indication mais il est primordial d'évaluer la calcémie et la vitamine D avant tout traitement et de les corriger si besoin.

Sont nécessaires, un apport calcique d'au moins 1000mg/J et un apport en vitamine D entre 800 et 1000 UI/j.

2.5. Effets indésirables

Les effets secondaires du denosumab sont relativement rares mais lorsqu'ils existent, ils sont essentiellement cutanés sous forme d'eczéma.

Il peut aussi avoir un risque d'ostéonécrose de la mâchoire, de même qu'avec les biphosphonates. [67, 68]

Lors de l'arrêt du denosumab, il peut survenir des fractures vertébrales multiples spontanées (FVMS), dans ce cas il faudra reprendre le denosumab seul ou l'associer au tériparatide selon les cas. Il est possible d'administrer du zolédronate en perfusion à la place, les biphosphonates oraux ne sont pas indiqués dans ce cas car leur délai d'action est trop long.

<i>Caractéristiques</i>	Biphosphonates	Dénosumab
Pharmacologies	➤ Agent chimique, molécule de synthèse	➤ Anticorps monoclonal
Cibles thérapeutique	➤ Absorption sélective par l'hydroxyapatite ➤ Inhibition de la FPP synthase par les N-BP	➤ Liaison sélective au RANKL
Distribution	➤ A la surface de l'os minéralisé	➤ Circulation sanguine et dans les fluides extracellulaires
Principales cellules cibles osseuses	➤ Ostéoclastes matures ➤ Effet possible sur les précurseurs ostéoclastiques et les ostéocytes	➤ Précurseurs des ostéoclastes et ostéoclastes matures
Mécanisme d'action	➤ Inhibe la fonction de résorption et la survie de l'ostéoclaste par perturbation des voies de signalisations intracellulaire ➤ Les dysfonctions de l'ostéoclaste peuvent persister	➤ Empêche la formation, la fonction et la survie de l'ostéoclaste. ➤ Epuise l'ostéoclaste
Mode d'administration	➤ Oral ou intraveineux ➤ De façon quotidienne, hebdomadaire, mensuel, semestrielle ou annuelle	➤ Sous cutanée ➤ 60mg tous les 6 mois pour OP ➤ 120mg tous les mois pour métastases osseuses
Rapidité d'action (Sérum CTX)	➤ Importante si intraveineux ➤ Plus faible si per os	➤ Plus rapide que l'alendronate
Inhibition de la résorption osseuse		➤ Semble réduire la résorption osseuse de façon plus importante que l'alendronate
Effet sur la DMO		➤ Gain de DMO plus important avec dénosumab qu'avec alendronate
Durée d'action et réversibilité des effets à l'arrêt du traitement	➤ Dépend du type de BP et de la durée du traitement. ➤ Action diminuant lentement	➤ Entièrement réversible et ce de façon relativement rapide
Contre-indications	➤ Grossesse ➤ Insuffisance rénale sévère ➤ Anomalie de l'œsophage et infection gastro-intestinale haute ➤ Incapacité à rester debout pendant 30 à 60min ➤ Hypocalcémie ➤ Patient à risque d'inhalation (solution orale) ➤ Hypersensibilité à un des composés du produit	➤ Grossesse ➤ Hypocalcémie ➤ Hypersensibilité à un des composés du produit

Figure 29 – Récapitulatif des différences entre biphosphonates et denosumab

3. Calcitonine

La calcitonine est un traitement anti-résorptif permettant une stabilisation du contenu minéral osseux du rachis chez la femme en post-ménopause. Elle a aussi un effet analgésique. [2]

Cependant, elle n'est quasiment plus utilisée en raison de la nécessité d'injection quotidienne, de son coût élevé et d'une efficacité moindre par rapport aux biphosphonates. Elle est aussi souvent mal tolérée, entraînant des nausées, malaises, etc.

3.1. Mode d'action [2,3]

Elle régule le taux de calcium sanguin en bloquant l'activité des ostéoclastes.

Son administration peut conduire à une augmentation de la densité osseuse et réduire ainsi le risque fracturaire.

Sa posologie est en général de 100 unités par jour par voie sous-cutanée soit en intramusculaire soit en injection sous-cutanée et de 200 unités par voie parentérale par voie nasale.

3.2. Indications

La calcitonine dispose d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans la prévention de la perte osseuse aiguë.

3.3. Contre-indications

Il existe un sur-risque de survenue de cancer par rapport au placebo en cas de traitement prolongé en prise orale ou intranasale mais ces deux formes d'administrations ne sont pas commercialisées en France.

L'Agence Nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a recommandé de limiter son utilisation par voie injectable aux traitements de courte durée (maximum 4 semaines).

3.4. Répercussions [2,3]

La calcitonine possède des effets secondaires, qui se manifestent par des troubles gastro-intestinaux (nausées, gêne digestive) chez environ 9% des patients, des hyper-sensibilités cutanées dans 2% des cas avec un érythème congestif (flush facial) et une réaction prurigineuse, surtout au niveau du site d'injection.

La forme parentérale en spray nasal ne signale, à ce jour aucun événement indésirable au niveau de la muqueuse nasale.

Pour éviter les manifestations indésirables de type hypersensibilité cutanée, il est suggéré au patient la prise d'antihistaminiques avant l'injection.

IV. PATHOLOGIES DU TISSU OSSEUX NÉCESSITANT UN TRAITEMENT ANTIRÉSORBEUR

Comme on a pu le voir précédemment, il existe tout au long de la vie et au niveau de tous les os un remodelage permanent.

La régulation de ce processus s'effectue grâce aux cellules osseuses, dont les ostéoclastes et les ostéoblastes, et de nombreux facteurs agissant par voie systémique ou locale, permettant ainsi un équilibre permanent entre résorption et formation osseuse.

Cette balance assure un maintien quasi constant de la masse osseuse.

Cependant, lorsqu'il existe un dysfonctionnement dans l'action des cellules osseuses, il se crée un déséquilibre entre résorption et formation osseuse.

Ce type de perturbation est présent dans de nombreuses pathologies, qu'elles soient bénignes ou malignes. [3]

Nous parlerons dans ce chapitre des principales pathologies bénignes et malignes du tissu osseux qui nécessitent un traitement antirésorbeur osseux pour compenser l'excès ou la perte de la masse osseuse.

1. Pathologies bénignes

1.1. Ostéoporose [2,3,4,6,11]

La définition de l'ostéoporose a été établie lors de la conférence internationale de consensus de Hong Kong en 1993 et celle d'Amsterdam en 1996 comme étant « une maladie squelettique systémique, caractérisée par une densité osseuse basse et des altérations de la microarchitecture osseuse, responsable d'une fragilité osseuse exagérée et donc d'un risque de fracture. » [5]

L'ostéoporose touche en général 30% des femmes et 10% des hommes et concerne le plus souvent les sujets de plus de 60 ans.

Elle se manifeste cliniquement dans des zones où il existe une proportion importante d'os trabéculaire, c'est à dire principalement au niveau du rachis, de la hanche et de l'avant-bras. Cette pathologie a pour conséquence une fragilité osseuse importante pouvant, à terme, entraîner des fractures osseuses.

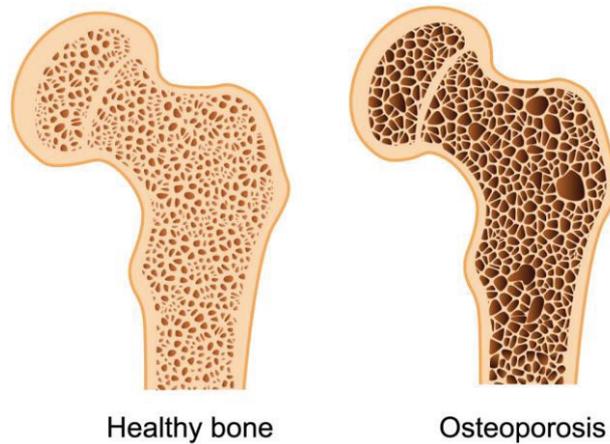


Figure 30 – Différence entre l'os sain et l'os ostéoporotique

Le volume osseux en dessous de 11%, contre 15 à 25% chez un sujet sain, constitue le seuil où apparaît le risque de fracture spontanée.

Plus de 250 millions de personnes dans la population mondiale sont atteintes d'ostéoporose, faisant d'elle une des pathologies chroniques les plus fréquentes.

Elle constitue un problème de santé publique justifiant une prise en charge globale, et pouvant intervenir à différentes étapes de la vie :

- Période d'acquisition du capital osseux : augmentation rapide de la masse osseuse chez la femme (de la naissance jusqu'à environ 30 ans) et chez l'homme (environ deux ans de plus que chez la femme)
- Période de stabilisation du capital osseux : de la maturité à la survenue de la ménopause chez la femme et l'andropause chez l'homme, pour conserver ce capital osseux.
- Chez la femme en post-ménopause et chez l'homme après 70 ans : prévention pour ralentir, ou supprimer la perte osseuse liée à la carence œstrogénique. A cette période on aura une perte osseuse significative au niveau de l'os cortical et trabéculaire.
- En prévention primaire pour éviter le risque fracturaire ou secondaire pour prévenir le risque d'une nouvelle fracture.

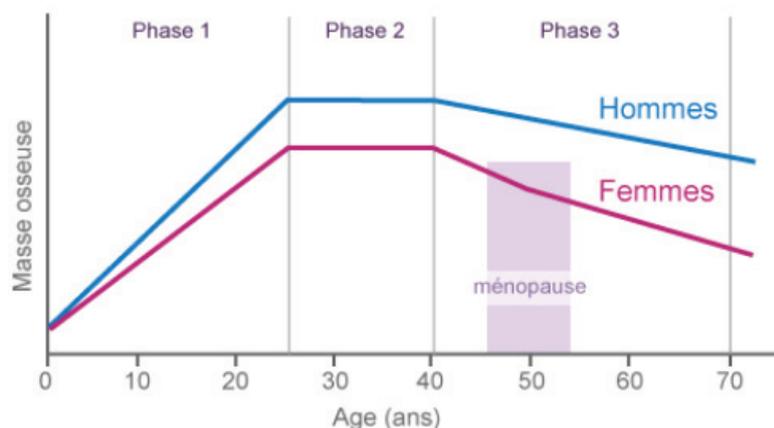


Figure 31 – Acquisition du capital osseux en fonction de l'âge

L'acquisition du capital osseux va dépendre de facteurs génétiques, ethniques ou familiaux. Par contre, une fois que le « pool » osseux est atteint, les comportements alimentaires peuvent venir le modifier. Par exemple, une consommation excessive de café peut être un facteur de risque d'ostéoporose due à la caféine.

Plus on se rapproche de la ménopause, et plus les facteurs nutritionnels et environnementaux influencent le « pool » osseux.

L'activité physique intense peut conduire également à une diminution du capital osseux.

Chez la personne âgée, le risque de chute pouvant entraîner une fracture augmente suivant les pathologies ou les traitements médicamenteux comme les psychotropes ou la cortisone.

L'immobilisation favorise aussi la perte osseuse. Dans ce type de population, le facteur nutritionnel le plus important est sans conteste le calcium.

Au niveau buccal, on note le plus souvent une perte de l'os alvéolaire avec des crêtes plates. Au niveau maxillaire, la perte osseuse entraîne proportionnellement une augmentation du volume sinusal.

Cette maladie est principalement due à deux causes, la ménopause chez les femmes de plus de 50 ans environ et le vieillissement.

Il existe aussi l'ostéoporose cortisonique iatrogène qui est la plus fréquente des ostéoporoses dites « secondaires ».

1.1.1. L'ostéoporose post-ménopausique [2,3]

Après la ménopause, on compte approximativement une femme sur trois atteinte d'ostéoporose.

Cette rapide perte osseuse est directement associée à une carence en hormone sexuelle, l'œstrogène.

Comme vu précédemment, l'œstrogène joue un rôle majeur dans la formation osseuse en inhibant l'ostéoclastogénèse et en stimulant l'apoptose des ostéoclastes.

Ainsi, une déficience en cette hormone entraîne une augmentation du nombre d'ostéoclastes actifs et une diminution de leurs apoptoses.

Au niveau cellulaire et moléculaire, cette insuffisance est responsable :

- D'une hausse de la production de cytokines par les monocytes et lymphocytes, telles que le TNF- α et l'IL-1, qui sont de puissants activateurs de la production de RANK-L,
- Et d'une diminution de la production d'OPG par les ostéoblastes, puissant inhibiteur de la résorption osseuse.

Ce dysfonctionnement a pour conséquence un déséquilibre de la balance résorption/formation osseuse en faveur d'une résorption osseuse due à un recrutement important d'ostéoclastes.

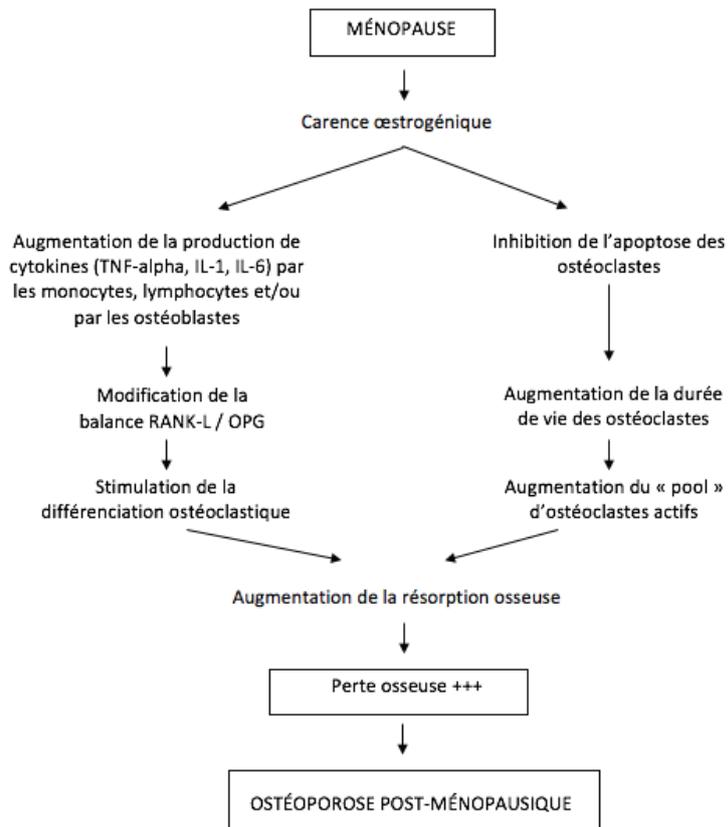


Figure 32 – Processus cellulaire lors de la ménopause conduisant à l’ostéoporose post-ménopausique

1.1.2. L’ostéoporose sénile [2, 3]

Le vieillissement peut entraîner une forme d’ostéoporose due à des mécanismes encore peu connus.

On sait par ailleurs que la quantité d’os déposée sur la matrice osseuse diminue lors de chaque cycle de remodelage osseux, au moment de la phase de formation osseuse.

Le sujet âgé se caractérise principalement par une diminution de la vitamine D et de calcium. Les causes de cette insuffisance sont nombreuses :

- Une carence d’apport nutritionnel
- Une diminution de l’exposition solaire, entraînant un défaut de synthèse de la vitamine D
- Un défaut d’hydroxylation de la vitamine D, due à une baisse de la masse néphrotique causée par le vieillissement.

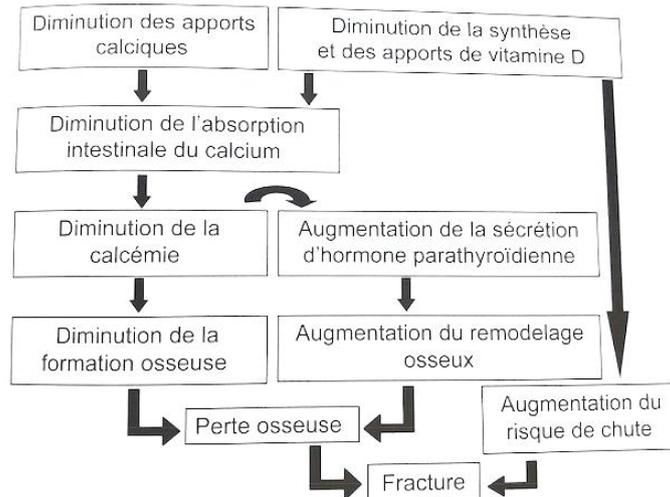


Figure 33 – Mécanismes où une carence calcique et/ou vitaminique D augmente le risque fracturaire

Ainsi, une réduction des taux de calcitriol, fraction active de la vitamine D, entraîne une diminution plus ou moins importante de l'absorption calcique conduisant à une modification de l'équilibre calcique en faveur de l'hypocalcémie.

L'organisme va alors compenser cette hypocalcémie en augmentant la sécrétion de PTH, puissant activateur de la résorption osseuse, ce qui contribue à un recrutement important des ostéoclastes.

En parallèle, le vieillissement cellulaire s'accompagne d'une baisse de la production de plusieurs facteurs de croissance (TGF- β , IGF-1), responsables d'une diminution de l'activité ostéoblastique contribuant à la perte osseuse.

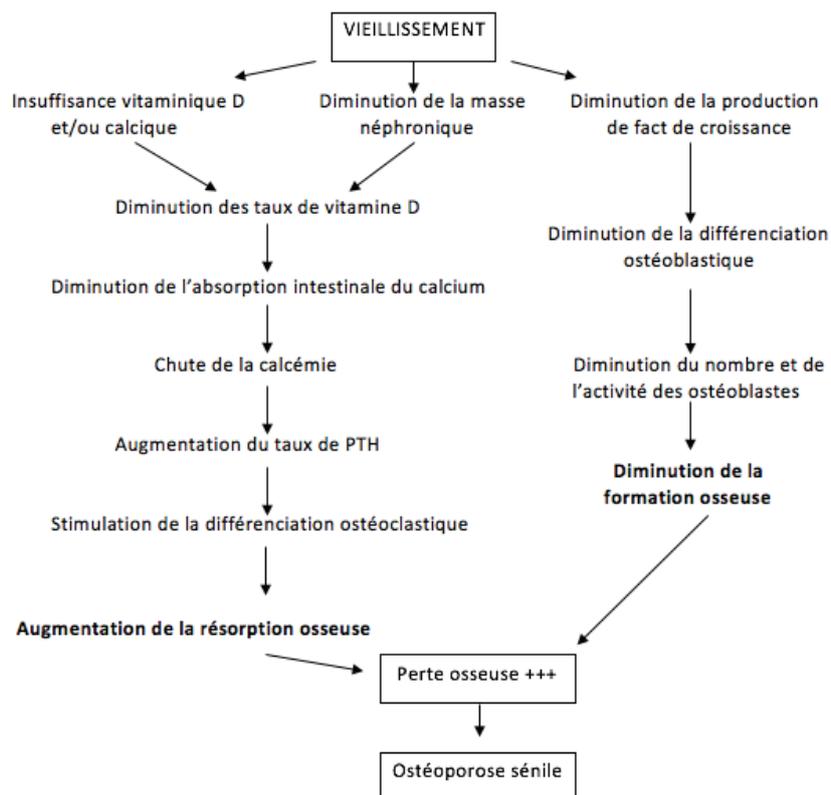


Figure 34 – Processus cellulaire lors du vieillissement conduisant à l’ostéoporose sénile

1.1.3. Les traitements de l’ostéoporose [3,4,16,17,23,25,34]

Le but des traitements anti-ostéoporotiques est de réduire le risque de fracture.

Il existe de nombreux traitements pour lutter contre l’ostéoporose, dont des méthodes non pharmacologiques comme une supplémentation alimentaire en calcium et en vitamine D (1 à 1,2g/j pour le calcium et 800 U/j pour la vitamine D3) ou la prévention des chutes.

Ils sont à prescrire avant tout traitement médicamenteux anti-ostéoporotique.

Néanmoins, la prise médicamenteuse reste une solution très courante.

Les médicaments adaptés à la prise en charge de l’ostéoporose sont très efficaces pour prévenir la perte osseuse et réduire le risque fracturaire.

En règle générale, le traitement hormonal substitutif (apport d’œstrogène) et les modulateurs sélectifs du récepteur aux oestrogènes (SERMs) sont prescrits peu après l’apparition de la ménopause, alors que les biphosphonates et le denosumab sont indiqués à tout âge lorsque le risque de fractures est important.

Il existe des médicaments favorisant la formation osseuse et d’autres diminuant la résorption osseuse.

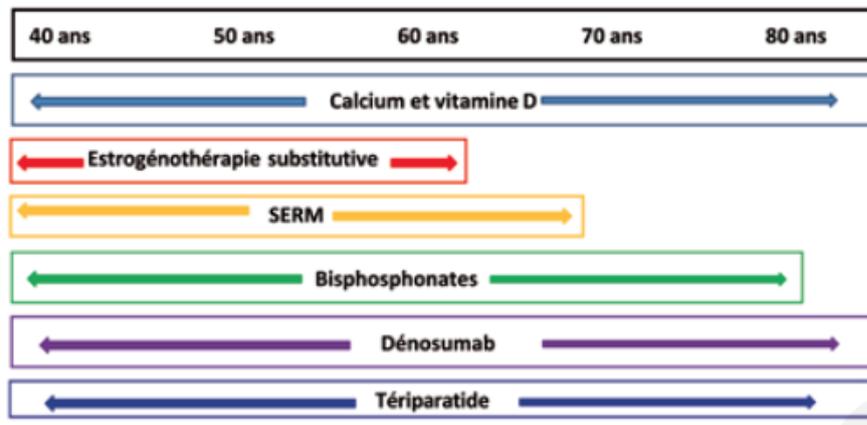


Figure 35 – Schéma des différents traitements de l'ostéoporose selon l'âge du patient

1.1.3.1. Les médicaments diminuant la résorption osseuse

- **La calcitonine** : elle dispose d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans la prévention de la perte osseuse aiguë. Son administration se fait par voie injectable pour les traitements de courte durée soit de 2 semaines ou 4 semaines au maximum. Son nom commercial est Miacalcic®.
- **Le traitement hormonal substitutif (THS)** : c'est un apport d'œstrogène pour la prévention de l'ostéoporose post-ménopausique et pour prévenir le risque fracturaire. On décèle cependant des risques associés à l'oestrogénothérapie, comme des risques de cancer du sein et de l'endomètre, des risques thromboemboliques et des risques de mortalité cardiovasculaire. Ce traitement n'est donc pas indiqué si l'ostéoporose est asymptomatique. Par ailleurs son administration est encore d'actualité tant que les bénéfices sont supérieurs aux risques, ainsi la prise de THS pendant environ 5 ans paraît raisonnable mais il est très important de réaliser une surveillance clinique et mammaire régulière.
- **Les modulateurs sélectifs du récepteur aux oestrogènes (SERMs)** : il existe par exemple le *raloxifène* qui possède une affinité pour le récepteur aux oestrogènes 100 fois supérieure à d'autres molécules de la même classe. Cette molécule est utilisée dans la prévention et le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique. Elle diminue la perte osseuse et agit comme agoniste des estrogènes au niveau de l'os. Il permet aussi de diminuer le risque de cancer du sein de 50% ce qui est un autre avantage intéressant.

Sa posologie est d'un comprimé par jour de 60mg par voie orale. Il est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique, d'insuffisance rénale sévère, de cancer de l'endomètre et d'antécédents de maladies thromboemboliques ou d'accidents thromboembolique veineux. Les noms commerciaux sont Evista® et Optruma®.

Il doit être noté qu'à l'arrêt d'un traitement hormonal substitutif ou d'un traitement par SERMs, il survient un rebond rapide du remodelage osseux avec une perte de densité minérale osseuse.

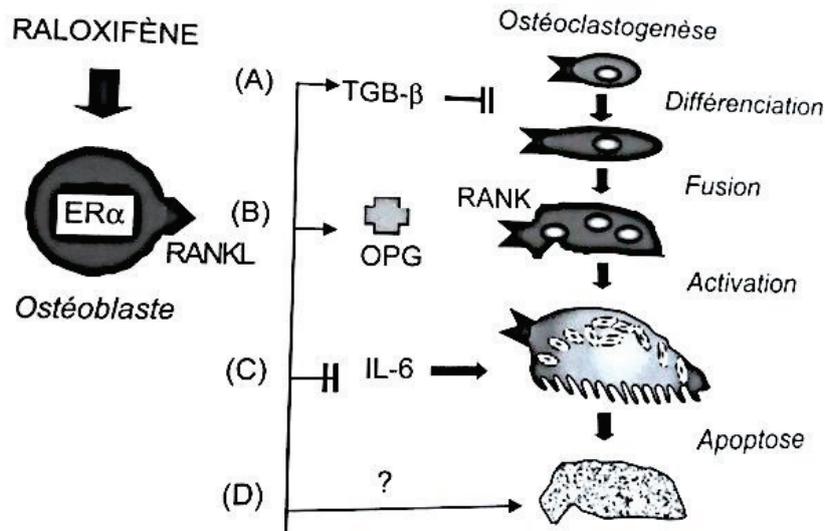


Figure 36 – Effets potentiels du raloxifène sur le tissu osseux

(A) : stimulation de la production du TGF-béta, (B) : stimulation de la production de l'OPG,
 (C) : diminution de la production de l'IL-6, (D) : augmentation de l'apoptose des ostéoclastes

- **Les biphosphonates** : on retrouve de nombreuses molécules pour l'ostéoporose post-ménopausique. Il existe cependant peu de données disponibles pour l'ostéoporose sénile.
 - **Alendronate (ALN)** :
 - 5mg/j dans la prévention de l'ostéoporose chez les femmes à risques, non remboursable
 - 10mg/j ou 70mg/semaine dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique, remboursable après la première fracture ou avant fracture chez les femmes à risque.
 - **Risédronate (RIS)** :
 - 5mg/j dans la prévention de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes à risque accrue d'ostéoporose
 - 5mg/j ou 35mg/semaine dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique, en cas de première fracture ou avant la première fracture chez les femmes à risque.
 - **Ibandronate** :
 - Par voie orale : sous forme quotidienne de 2,5mg/j ou sous forme mensuelle de 150mg/mois
 - Par voie injectable : prise trimestrielle pendant un an à différentes doses (0,25mg, 0,5mg, 1mg, 2mg ou 3mg).
 - **Zolédronate** :
 - En perfusion annuelle de 15 minutes pendant 3 ans généralement
 - **Étidronate** :
 - Sa posologie est en principe de 400mg/j.

À l'arrêt des biphosphonates, il peut survenir un effet rémanent (de quelques mois à quelques années) sur le remodelage osseux.

- **Le denosumab** : cet anticorps monoclonal humain augmente la densité minérale osseuse, réduit les marqueurs du remodelage osseux et réduit le risque de fractures vertébrales et non vertébrales. Son administration s’effectue par voie sous-cutanée, à une dose de 60mg tous les six mois. Son nom commercial est le Prolia®.

Caractéristiques	Bisphosphonates	Dénosumab
Cible	Ostéoclastes matures (multinucléés)	Précurseurs et ostéoclastes matures
Mode d'action	Inhibition de la FPPS, altération du cytosquelette, inhibition de la résorption	Antagoniste de RANK ligand, inhibitions du développement, de l'activation et de la survie des ostéoclastes
Classe thérapeutique	Agent chimique	Anticorps
Mode d'administration	Oral ou i.v.	S.c.
Demi-vie biologique	Semaines à années (dépend de la durée d'administration)	6 mois (rebond du remodelage à l'arrêt du traitement)
Effets sur le remodelage osseux (CTX)	-50 à -70%	-70 à -80%
Effets sur la densité minérale osseuse	Colonne lombaire > col du fémur	> Alendronate, y compris au radius
Efficacité antifracturaire	Vertébrale: -40 à -70% Non vertébrale: 0 à -25%	Vertébrale: -70% Non vertébrale: -20%
Effets secondaires principaux	Oral: intolérance digestive i.v.: fièvre, hypocalcémie, altération de la fonction rénale	En cours d'évaluation
FPPS: farnésyl pyrophosphate synthase; CTX: marqueur biochimique de la résorption; i.v.: intraveineuse; s.c.: sous-cutané.		

Figure 37 – Tableau comparatif des répercussions osseuses des bisphosphonates et du denosumab

1.1.3.2. Les médicaments stimulant la formation osseuse

- **Le ranelate de strontium** : il est composé de deux atomes de strontium, et est capable de dissocier la formation et la résorption osseuse. Il réduit alors la résorption osseuse et augmente la formation osseuse sans affecter le degré de minéralisation de l’os. Le ranelate de strontium permet d’améliorer la microarchitecture, la masse osseuse et la résistance osseuse. Il est indiqué dans l’ostéoporose post ménopausique pour prévenir le risque de fracture vertébrale et de hanche, et est administré quotidiennement, si possible le soir au coucher, sous forme d’un sachet

de 2g, à prendre à 2 heures de distance des repas. Il est cependant déconseillé en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30mL/min). La durée maximale de ce traitement est de 3 ans. Son nom commercial est le *Protelos®*.

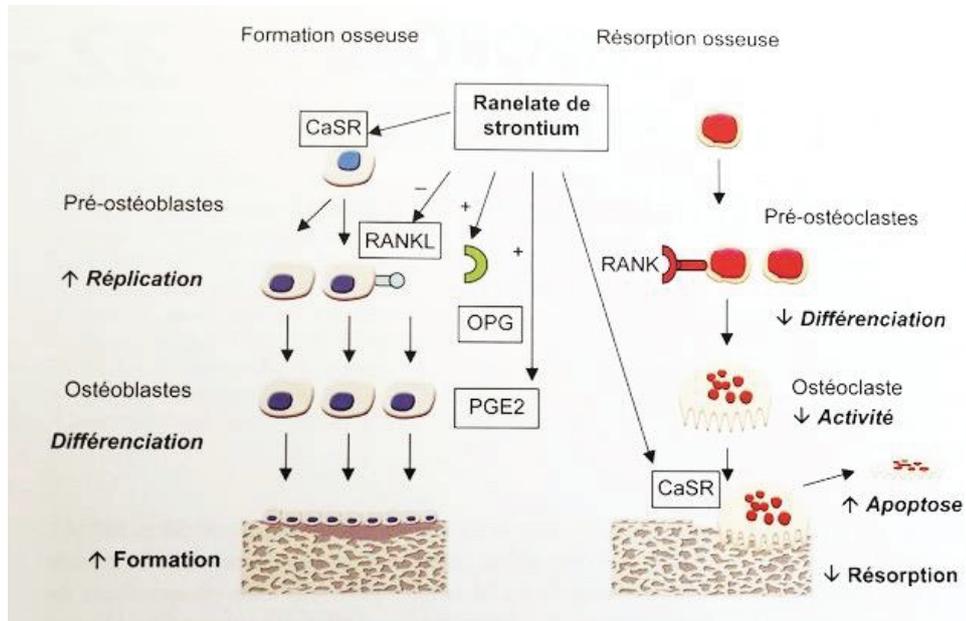


Figure 38 – Action du ranelate de strontium

- **Le tériparatide** (fragment 1-34 de PTH) : il favorise l'anabolisme osseux, et est indiqué dans les ostéoporoses sévères chez les femmes ayant au moins deux fractures vertébrales. Son administration s'effectue en une injection quotidienne de 20µm/J, sous forme de stylo pré-rempli, en sous-cutanée pendant maximum 18 mois. Son nom commercial est le *Forsteo®*. C'est un médicament « d'exception » et est prescrit sur une ordonnance particulière, sa prise en charge par la Sécurité sociale est limitée au traitement de l'ostéoporose avérée avec au moins deux fractures vertébrales chez la femme sous ménopause et pour une durée de 18 mois. L'arrêt du traitement peut entraîner un effet rebond c'est pourquoi, comme le *denosumab*, il devra être poursuivi par au moins un an de biphosphonates.

Nom de la substance	Nom commercial	Famille thérapeutique	Voie d'administration	Posologie
Alendronate	Fosamax® Fosavance 2800® Fosavance 5600®	Bisphosphonate Avec vitamine D Avec vitamine D	PO, à jeun PO, à jeun PO, à jeun	70 mg hebdomadaire +équivalent de 400U vitamin D/jour +équivalent de 800U vitamin D /jour
Ibandronate	Bonviva®	Bisphosphonate	PO, à jeun IV direct	150 mg mensuel 3 mg trimestriel
Riséronate	Actonel®	Bisphosphonate	PO, à jeun	35 mg hebdomadaire
Zolédronate	Aclasta®	Bisphosphonate	IV, perfusion de 15 minutes	5 mg, perfusion annuelle
THS		Estrogène	PO, transdermique (patch/gel)	
Raloxifène	Evista®	SERM	PO	60 mg quotidien
Basédoxifène	Conbriza®	SERM	PO	20 mg quotidien
Dénosumab	Prolia®	Anti-corps anti-RANK-Ligand	Sous-cutanée	60 mg semestriel
Tériparatide	Forstéo®	Tériparatide	Sous-cutanée	20 µg quotidien pendant 18 à 24 mois

THS : Traitement Hormonal Substitutif ; PO : voie orale ; IV : intra-veineux ; SERM : Modulateur sélectif du récepteur aux estrogènes

Figure 39 – Tableau récapitulatif des différents traitements possible de l’ostéoporose

1.1.4. L’ostéoporose cortisonique iatrogène [3,17]

L’ostéoporose cortisonique iatrogène correspond à l’ostéoporose dite secondaire. Elle est induite par les traitements cortisoniques au long cours, par voie systémique. Elle est très souvent à l’origine de fractures et entraîne une accélération de la perte osseuse.

Il existe des recommandations pour sa prévention :

- Evaluer le risque d’ostéoporose chez tous les patients commençant une corticothérapie pour une durée de plus de 3 mois, et ce, quelle que soit la dose initiale.
- Adapter la corticothérapie.
- Lutter contre l’immobilisation et l’amyotrophie, favoriser la recherche et l’éviction de facteurs de risque aggravants.
- Corriger si besoin les insuffisances gonadique, calcique et vitaminique D.

Son traitement se fait au cas par cas, il faut réfléchir à un traitement par biphosphonates (*étidronate 400mg ou risédronate à 5mg*) si nécessaire, qui reste le traitement le plus utilisé pour le moment.

Les recherches thérapeutiques montrent que la PTH pourrait devenir un traitement de l’ostéoporose cortisonique, de même que *le ranelate de strontium*.

1.2. L’ostéogénèse imparfaite [3, 19, 21, 26]

L’ostéogénèse imparfaite, appelée aussi maladie des os de verre ou maladie de Lobstein, est due à des mutations des gènes COL1A1 et COL1A2 caractérisant le collagène de type I. Cette pathologie peut toucher n’importe quel sexe et à tout âge, même en anténatal ce qui conduit le plus souvent à une demande d’interruption médicale de grossesse.

1.2.1. Description clinique

Il existe cinq formes cliniques différenciées avec des sévérités différentes mais elles ont toutes pour principale caractéristique une fragilité osseuse et se manifestent toutes par de multiples fractures spontanées.

Au niveau buccal, l'expression principale de la maladie est une ostéoporose entraînant une fragilité osseuse, elle se traduit par une radio-transparence, et en règle générale, la mandibule est moins atteinte que le maxillaire.

Type	Sévérité clinique	Tableau clinique
I	Légère	Taille normale ou un peu diminuée ; sclérotique bleue ; pas de DI
II	Mort périnatale	Fractures multiples des côtes et des os longs à la naissance ; déformations majeures ; crâne déminéralisé à la radio ; sclérotiques sombres
III	Déformations sévères	Très petite taille ; visage triangulaire ; déformations du rachis ; sclérotiques grises ; DI
IV	Déformations modérées	Insuffisance staturale modérée ; déformations modérées du rachis ; sclérotiques grises ou blanches ; DI
V	Déformations modérées	Insuffisance staturale légère ou modérée ; luxation de la tête radiale ; ossification de la membrane interosseuse ; cals hypertrophiques ; sclérotiques blanches ; pas de DI
VI	Déformations modérées à sévères	Insuffisance staturale modérée ; scoliose ; accumulation d'os ostéoïde ; sclérotiques blanches ; pas de DI
VII	Déformations modérées	Insuffisance staturale moyenne ; humérus et fémurs courts ; <i>coxa vara</i> ; sclérotique blanche ; pas de DI

Figure 40 – Classification de l'ostéogénèse imparfaite selon Silience et complétée par Glorieux

1.2.2. Méthodes de diagnostic

Le diagnostic repose sur les signes osseux et extra-osseux, ainsi qu'une ostéodensitométrie confirmant une faible masse osseuse.

La radiographie panoramique révèle une diminution de la densité et de la trabéculatation osseuse.

1.2.3. Prise en charge thérapeutique

La prise en charge est complexe, elle diffère selon les formes, la sévérité de l'affection et l'âge du patient.

Il existe cependant une règle générale visant à favoriser au maximum l'autonomie du patient, qu'il soit enfant ou adulte, pour éviter le cercle infernal « fragilité – chute – fracture – immobilisation – aggravation de la fragilité ».

Quel que soit le cas, sa prise en charge doit être multidisciplinaire et une prévention du déficit en vitamine D et en calcium est primordiale à tout âge.

On retrouve trois types de stratégies thérapeutiques principalement utilisées elles peuvent être soit simultanées soit consécutives.

- **La chirurgie orthopédique pour traiter/corriger et prévenir les fractures** : un appareillage léger est mis en place pour maintenir le patient en bonne position, avec un temps de contention des fractures limité au minimum. Cette contention a pour but d'éviter une ostéopénie et de favoriser des contractions musculaires ainsi qu'une mobilisation des articulations laissées libres.
- **Des techniques de rééducation par de la kinésithérapie pour améliorer la trophicité musculaire** : ces techniques doivent être précoces, douces et aussi actives que possible pour favoriser une habilité motrice acquise ayant pour effet de limiter les gestes responsables de fractures.
- **Les biphosphonates** : pour les formes sévères, on utilise les biphosphonates de deuxième génération qui semblent apporter une aide efficace chez l'enfant et à moindre mesure chez l'adulte. Ces médicaments améliorent les douleurs et les déformations vertébrales. C'est un traitement symptomatique prescrit selon un protocole précis, il n'est en aucun cas curatif.
On administre par exemple le **pamidronate** en intraveineuse chez l'enfant pendant 4 mois (9mg/kg en dose annuelle) et le **zoledronate** en per os chez l'adulte.
Les effets sont rapides sur la douleur chronique, permettant aussi une amélioration de la force musculaire, une amélioration des capacités fonctionnelles et une sensation de bien-être.
Il est prouvé que la **pamidronate** ne ralentit pas la croissance aux doses utilisées, d'où son intérêt chez les enfants.

Le pronostic de cette pathologie est intimement lié à la sévérité de l'ostéogénèse imparfaite et à la qualité de sa prise en charge.

1.3. La maladie de Paget [3,9,87]

La maladie de Paget a été décrite par Sir James Paget pour la première fois en 1877 sous le nom d'ostéite déformante.

C'est une affection osseuse bénigne, localisée, mono ou polyostotique.

Elle est à ce jour idiopathique car aucune preuve d'étiologie même si une hypothèse repose sur une origine virale (mealus virus antigen).

Elle est caractérisée par un remodelage osseux excessif dû à un dysfonctionnement de l'activité des ostéoclastes.

Elle progresse lentement au sein des os atteints et l'os nouvellement formé présente une structure anormale.

La découverte de cette pathologie est le plus souvent fortuite lors d'un bilan radiologique et touche 1 à 3% de personnes après l'âge de 50 ans avec une légère prédominance masculine pour un ratio de trois hommes pour une femme.

1.3.1. Manifestations cliniques

Il y a peu de manifestations cliniques mais lorsqu'elles existent ce sont surtout des douleurs osseuses, souvent nocturnes et pulsatiles, des déformations et incurvations osseuses et des troubles vasomoteurs.

Les localisations osseuses les plus fréquentes par ordre décroissant sont le bassin, les vertèbres lombaires, le fémur, la colonne dorsale, le sacrum, le crâne et le tibia.
Au niveau buccal, le maxillaire est majoritairement atteint par rapport à la mandibule.

Dans cette pathologie, l'état de santé général est toujours conservé et ne présente pas de risque vital sauf de très rares cas de dégénérescences que nous n'aborderons pas ici.

1.3.2. Anomalies histologiques et biologiques

)

La texture des os est très irrégulière, non lamellaire, la disposition structurale des ostéons est anarchique et les lignes cémentantes ont un aspect « en mosaïques ».

Les ostéoclastes sont très nombreux, multinucléés et géants, entraînant une activité de résorption osseuse en excès.

Les ostéoblastes sont aussi en nombre important et le volume ostéoïde est augmenté.

Le tissu osseux est hyper-vascularisé et on observe la présence de fibrose au niveau des espaces médullaires.

Le diagnostic de la maladie de Paget est objectivé par la radiographie et confirmé par les anomalies biochimiques qui permettent d'évaluer l'activité et l'étendue de la pathologie.

En effet, on retrouve un taux de phosphatases alcalines élevé, dû à la hausse de l'activité ostéoblastique. Son taux est proportionnel au niveau d'activité de la maladie. C'est par ailleurs le moyen le plus simple et le plus précis pour le suivi de l'affection, aussi faudra-t-il l'effectuer tous les 3 ou 6 mois.

Il est possible que le patient présente également d'autres anomalies associées, comme une hypercalcémie ou plus fréquemment une hypocalcémie, avec une hausse de la PTH chez les patients âgés et souvent carencés en calcium et en vitamine D.

1.3.3. Radiographies et scintigraphie osseuse

Les signes radiologiques caractéristiques de cette maladie sont :

- Des anomalies de forme : une hypertrophie de la pièce osseuse
- Des anomalies de structure : un épaissement des corticales osseuses et une structure fibrillaire osseuse

La scintigraphie osseuse aux biphosphonates marqués est un examen indispensable dans l'évaluation initiale de la pathologie, elle va ainsi cartographier le corps entier.

En revanche, les radiographies permettent de localiser les zones atteintes et d'évaluer l'extension tout en évitant de radiographier l'ensemble du squelette.

L'atteinte est plus fréquemment polyostotique (9 cas sur 10), touchant ainsi plusieurs os.

1.3.4. Prise en charge thérapeutique

Les indications de traitement de la maladie de Paget peuvent être nombreuses.

En effet, les douleurs osseuses, les céphalées, les complications neurosensorielles, l'insuffisance cardiaque ou les complications des formes actives de la maladie sont des indications validées du traitement.

Dans les formes asymptomatiques de la pathologie, il faut prendre en compte l'âge du patient, la localisation de l'affection, les anomalies radiographiques et le dosage des phosphatases alcalines. En l'absence de symptôme il peut être judicieux de réfléchir à l'abstention thérapeutique, surtout si le patient est âgé et les affections osseuses minimales avec des dosages des marqueurs biologiques dans la limite de la normale.

Les traitements de cette pathologie ont pour objectif de calmer les douleurs osseuses, d'équilibrer le remodelage osseux et de prévenir les complications.

- La **calcitonine** : elle possède une action anti-ostéocalcique mais elle n'est quasiment plus utilisée car son action s'arrête dès l'interruption du traitement.
- Les **biphosphonates** sont le traitement de choix de la maladie de Paget. A court terme ils vont agir sur les symptômes de la maladie et à long terme, vont ralentir l'évolution en normalisant les marqueurs du remodelage osseux.
 - **Tiludronate** : 400mg/j pendant 3 mois en per os, il réduit de 60% l'activité de l'affection et permet de la stabiliser dans 35% des cas. Son action est prolongée en moyenne pendant un peu plus d'un an.
 - **Pamidronate** :
 - 3 fois 60mg par cure de 3 jours en perfusion permet de réduire l'activité et la normalise dans 30 à 80% des cas pendant 14 mois.
 - 60m par cure de 3 mois en intraveineux.
 - **Alendronate** : 40mg/j par cure de 3 mois en per os ; il ne dispose pas d'autorisation de mise sur le marché pour cette indication mais son activité est similaire au pamidronate.
 - **Risédrone** : 30mg/j pendant 2 mois en per os, il permet de réduire les phosphatases alcalines de 75% au moins dans plus de 40% des cas et les normalise en plus de 90 jours dans 70% des cas.
 - **Zolédronate** : 5mg en perfusion pendant au moins 15min. Le patient doit être hydraté avant. Une supplémentation en calcium et en vitamine D doit être prescrite après la perfusion, afin d'éviter toute hypocalcémie, Il est considéré aujourd'hui comme étant l'agent anti-ostéoclastique le plus puissant puisqu'une perfusion unique permet de normaliser les phosphatases alcalines ou les réduire d'au moins 75% en plus de 2 mois.

Lors du suivi, on observe une rechute plus fréquente avec le risédronate qu'avec le zolédronate.

Il est possible d'avoir une résistance à un biphosphonate, surtout lorsque la prise s'effectue par voie orale, dans ce cas il faudra changer de molécule et vérifier les conditions de prise et d'observance du traitement.

- **Les interventions chirurgicales** : dans tous les cas, avant toute intervention, il est important d'administrer un traitement aux biphosphonates afin de réduire l'hyper-vascularisation de l'os pagétique et pour limiter les pertes sanguines. La thérapeutique chirurgicale est nécessaire lorsqu'il est question de traiter des fractures osseuses.

	Mesure chirurgicale	Problèmes rencontrés
Fractures	Ostéosynthèse par fixateur interne	Saignement abondant Retard de consolidation Sarcome ? (anatomopathologie)
Arthropathies Coxopathie pagétique Plus rarement genou	Après réduction de l'activité pagétique Chirurgie prothétique Chirurgie prothétique	Calcifications hétérotopiques Descellement, protrusion, etc.
Déformation osseuse du tibia, plus rarement du fémur	Après réduction de l'activité pagétique, ostéotomie et enclouage	
Ostéosarcome	Chirurgie carcinologique éventuelle	
Sténose lombaire et arthropathie facettaire	Laminectomie (après échec du traitement par bisphosphonates)	Instabilité lombaire
Hydrocéphalie	Dérivation	

Figure 41 – Technique chirurgicale chez les patients atteints de la maladie de Paget

En règle générale, un suivi radiographique d'un site osseux précis est effectué tous les ans ou tous les 2 ans.

2. Pathologies malignes

Lorsqu'une pathologie est maligne, il existe principalement deux risques médicaux :

- Risque hémorragique si le nombre de plaquettes se situe au-dessous de 50x10³/100mL
- Risque infectieux si le nombre de polynucléaires se trouve au-dessous de 500/100mL [10]

2.1. Ostéosarcome (tumeur primitive de l'os) [12,13,]

Les tumeurs osseuses malignes primitives représentent moins de 1% des cancers et touchent surtout l'enfant, l'adolescent et l'adulte jeune.

Il n'existe aucun signe clinique spécifique ni de caractère particulier.

Le signe d'appel le plus fréquent est la douleur .

Son diagnostic repose systématiquement sur la biopsie chirurgicale et un bilan anatomopathologique.

En effet aucun traitement ne sera administré sans un diagnostic histologique précis obtenu grâce à la biopsie.

2.2. Métastases osseuses (cancer secondaire) [3,12,33,38,45]

Les métastases osseuses correspondent à des cellules tumorales provenant d'une tumeur maligne primitive et sont situées à distance dans le tissu osseux.

En effet elles affectent près de deux tiers des patients atteints de cancers à un stade avancé. [24]

Elles migrent par voie lymphatique ou sanguine et reconstituent plus ou moins fidèlement les caractéristiques morphologiques et biologiques de la tumeur primitive.

L'os est le troisième site de métastases après le poumon et le foie. [45]

Les métastases osseuses sont des complications osseuses fréquentes, touchant 70% des patients atteints d'un cancer avancé du sein ou de la prostate et 15 à 30% des patients souffrant d'autres types de cancers (poumon, rein, thyroïde). [45]

Tumeur primaire	Incidence des métastases osseuses (%)
Prostate	65-75
Sein	Jusqu'à 85
Poumon	30-40
Rein	20-25
Thyroïde	Jusqu'à 60
Myélome multiple	95-100
Mélanome	14-45

Figure 42 – Incidence des métastases osseuses les plus fréquentes

Elles peuvent engager le pronostic vital du patient ou dégrader rapidement sa qualité de vie et sont responsables cliniquement de complications telles que des douleurs, des fractures pathologiques, une hypercalcémie, des compressions neurologiques. D'ailleurs, plus de 20% des patients atteints de métastases osseuses sont victimes d'une fracture pathologique. [45]

Dans tous les cas, tout patient ayant des antécédents de cancer et présentant depuis 4 semaines ou plus des douleurs localisées à une structure osseuse devra subir une investigation pour rechercher la présence de métastases osseuses.

Il existe trois types de métastases osseuses, déterminés par la radiologie simple [24] :

- Lytiques si elles agissent en faveur de la résorption osseuse et stimulent alors l'activité des ostéoclastes
- Condensantes si la formation osseuse est stimulée en activant l'activité ostéoblastique
- Et mixtes lorsque la formation et la résorption osseuse sont stimulées de manière concomitante.

Il existe alors au sein des métastases osseuses un cercle vicieux où les processus de résorption-formation osseuse et de prolifération tumorale se maintiennent mutuellement.

2.2.1. Traitement des métastases osseuses [3, 27]

Les métastases osseuses peuvent provoquer des douleurs, des fractures pathologiques, des compressions nerveuses, une hypercalcémie, compromettant gravement la qualité de vie du patient.

Les traitements des métastases osseuses sont distincts selon l'objectif recherché.

- La radiothérapie et la chirurgie : elles ont une finalité locale anti-tumorale et/ou mécanique, elles complètent les effets des traitements plus généraux.
- Le traitement général anti-tumoral : il traite la maladie indépendamment de la localisation, et prend en compte l'effet des cellules malignes à l'hormonothérapie et à la chimiothérapie, en fonction de l'origine de la tumeur primitive.
- Les traitements inhibiteurs de la résorption osseuse : ils ont pour fonction de réduire l'ostéolyse et ses conséquences, on y retrouve les biphosphonates et le *denosumab*.
- Les traitements symptomatiques : antalgiques, anxiolytiques et antidépresseurs.

Il est parfois judicieux de combiner plusieurs traitements en même temps pour obtenir de meilleurs résultats.

La radiothérapie, la chimiothérapie et l'hormonothérapie peuvent entraîner une ménopause prématurée chez la femme et une diminution de la densité minérale osseuse. [27]

2.2.1.1. Les traitements chirurgicaux [3]

L'indication d'un traitement chirurgical et le choix de sa technique sont évalués en fonction de l'état général du patient, de son espérance de vie estimée, du bénéfice attendu et du risque de fracture pathologique. [45]

Les traitements chirurgicaux sont destinés principalement aux fractures pathologiques et aux compressions médullaires consécutives aux lésions vertébrales.

La chirurgie est le traitement indispensable lorsque la survie prévisible est supérieure à un mois et qu'aucune réparation spontanée n'est possible.

On a plusieurs types d'interventions chirurgicales :

- Les prothèses articulaires
- Les ostéosynthèses à foyer ouvert : pour permettre un contrôle visuel de la zone fracturée
- Les ostéosynthèses à foyer fermé : diminuent le risque de complications infectieuses ou hémorragiques.
- La chirurgie à visée carcinologique : le but est curatif, il s'agit du traitement d'une métastase unique. Il faut ainsi effectuer une exérèse large, à distance de la tumeur et une reconstruction osseuse par allogreffe et matériel prothétique.

2.2.1.2. La radiothérapie [3, 8, 28, 45, 78,]

L'irradiation des métastases osseuses a pour objectif un effet antalgique durable, une destruction locale de la tumeur et une reminéralisation de l'os décalcifié.

La capacité de réparation osseuse est diminuée par l'irradiation mais peut subsister lorsque les doses sont modérées.

La radiothérapie par faisceau externe est un traitement important lorsque l'effet palliatif est recherché mais dépendra aussi du type de la tumeur initiale et de sa radiosensibilité. [45] Elle a pour objectif principal de réduire la douleur, le pilier du traitement palliatif, de maintenir la fonction et d'éviter les atteintes neurologiques. [78]

Le contexte thérapeutique doit être adapté à l'état du patient, à sa survie prévisible et au degré d'inconfort, de déplacement.

Généralement, on administre une dose de 30 Gy en 10 fractions de 15 jours ou bien des doses de 40 Gy étalées sur 4 semaines.

On fractionne les administrations principalement dans le cas de métastases osseuses solitaires ou régionales lorsque l'état du patient est bon et sa survie prévisible longue.

En revanche, on préfère une dose unique de 8 Gy lorsque le patient est en mauvais état général avec une survie prévisible courte, dans ce cas d'administration unique l'effet antalgique reste identique à l'administration fractionnée.

Il existe aussi une **radiothérapie métabolique** qui consiste en l'administration intraveineuse d'agents radio-pharmaceutiques à tropisme osseux qui émettent des rayonnements bêta.

Dans ce cas il se crée une fixation du radio-isotope sur le tissu osseux soit grâce à son affinité directe pour le tissu (c'est le cas pour le strontium 89), soit via un ligand ayant lui-même une affinité pour le tissu osseux comme par exemple le samarium 153.

Ce type de traitement, effectué dans un service de médecine nucléaire, ne nécessite pas d'hospitalisation mais des précautions particulières pour éviter le risque de contamination.

Les agents radio-pharmaceutiques qui existent sont :

- *Le strontium 89* : possède une AMM pour l'indication de métastases osseuses condensantes ou mixtes, il a une demi-vie de 50 jours dans l'os tumoral et une pénétration tissulaire de l'ordre de 2,4mm. C'est un émetteur bêta pur.
- *Le Samarium 153* : bénéficie d'une AMM pour l'indication de métastases osseuses douloureuses. C'est un émetteur bêta et gamma, sa demi-vie est de 1,9 jours et sa pénétration tissulaire est de 0,6mm.

Il existe donc deux types de radiothérapies :

- La radiothérapie métabolique qui s'adresse préférentiellement aux formes métastatiques osseuses douloureuses avec plusieurs foyers pouvant être traités en une fois grâce à l'administration systémique.
- La radiothérapie externe, elle, semble la plus adaptée lorsqu'existe le risque de fractures pathologiques ou de compressions médullaires.

Il a été prouvé que la radiothérapie combinée à une prise de biphosphonates par voie intraveineuse permet d'obtenir une efficacité et une sécurité supérieures par rapport à la radiothérapie seule ainsi qu'une meilleure qualité de vie. [28]

De plus, lorsqu'une chirurgie est indiquée, il sera généralement recommandé d'effectuer une radiothérapie postopératoire pour améliorer le contrôle tumoral local et pour diminuer le risque de dissémination métastatique secondaire. [45]

2.2.1.3. Le traitement général anti-tumoral [3,8]

Ce type de traitement doit être adapté à la nature de la tumeur primitive, il est donc primordial d'établir un diagnostic étiologique de la tumeur primitive. [41]

Il existe dans ce cas l'hormonothérapie, la chimiothérapie et les traitements inhibant la résorption osseuse.

2.2.1.3.1. L'hormonothérapie

Grâce à sa bonne tolérance auprès des patients, l'hormonothérapie est le traitement de choix.

Ce type de traitement s'effectue en plusieurs séances, en effet la première séance d'hormonothérapie est toujours temporaire, il s'ensuit ensuite une deuxième et troisième séance et parfois une quatrième mais dans de plus rares cas.

2.2.1.3.2. La chimiothérapie

Il existe de nombreuses molécules et tous les médicaments cytotoxiques agissent sur les cellules tumorales mais aussi sur toutes les cellules de l'organisme en cours de division.

Le choix du protocole de chimiothérapie est fonction de l'état du patient, d'éventuelles comorbidités, des effets secondaires du traitement proposé et de la présence de facteurs prédictifs.

En règle générale l'hormonothérapie est le traitement initial habituel mais lorsque les localisations métastatiques sont multiples, il est préférable de commencer directement une chimiothérapie. Elle permet aussi de réduire la masse tumorale, et en cas de succès l'hormonothérapie prend le relais.

Il est fréquent d'alterner des phases d'hormonothérapie et de chimiothérapie suivant les phases évolutives.

2.2.1.4. Les traitements inhibiteurs de la résorption osseuse

2.2.1.4.1. Les biphosphonates

Parmi les molécules qui inhibent la résorption osseuse, les biphosphonates sont les plus efficaces et les plus maniables.

Leur usage large permet d'améliorer la qualité de vie des patients en soulageant entre autre les douleurs osseuses trop diffuses et ne répondant pas à un traitement antalgique simple. [45]

Les biphosphonates commercialisés en France pour le traitement des métastases osseuses sont :

- L'**ibandronate** :
 - en intraveineuse à la dose de 6mg
 - en per os à la dose de 50mg/j
- Le **pamidronate** :
 - en intraveineuse à la dose de 90mg
- Le **zoledronate** :
 - aux doses de 4mg dilués dans 100mL de glucosé isotonique injecté toutes les 3 à 4 semaines.

Il a l'avantage d'avoir un temps d'administration relativement court (15min), permettant une prise en charge ambulatoire. [45] Cependant, les doses de cette molécule doivent être régulièrement adaptées à la fonction rénale du patient.

L'acide zolédronique lutte contre la perte osseuse associée au cancer mais permet aussi d'augmenter la densité minérale osseuse. Il a donc la capacité de retarder ou de prévenir la perte osseuse chez les patients recevant des traitements hormonaux. [32]

- le **clodronate**

DCI	Nom commercial	Présentation	Laboratoire
Ibandronate	Bondronat [®]	6 mg/6 mL	Roche
Pamidronate	Aredia [®]	2 mg/2 mL	Novartis Pharma
		90 mg/10 mL	
Pamidronate	Ostepam [®]	60 mg/10 mL	Nordic Pharma
		15 mg/5 mL	
		90 mg/6 mL	
		60 mg/4 mL	
		30 mg/2 mL	
Pamidronate	Pamidronate Faulding [®]	15 mg/1 mL	Faulding Pharmaceuticals
		90 mg/10 mL	
		60 mg/10 mL	
		30 mg/10 mL	
Zolédronate	Zometa [®]	15 mg/5 mL	Novartis Pharma
		4 mg/5 mL	

Figure 43 – Classification des principaux biphosphonates IV utilisés en cancérologie pour la prise en charge des métastases osseuses

D'après le Cochrane breast cancer review group, on a pu justifier l'intérêt des biphosphonates dans la diminution du risque de survenue, du taux de complications osseuses et du délai de survenue du premier événement osseux, ainsi que leurs impacts sur la douleur liée aux métastases osseuses. [24]

Les bénéfices concernant les événements osseux ne sont obtenus qu'après six mois de traitement. [45]

Cependant, même s'ils peuvent retarder l'apparition du premier événement osseux, ils ne peuvent pas empêcher le développement de métastases osseuses et n'améliorent pas la survie. [73]

Aux Etats-Unis, d'après les recommandations de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) publiées en 2000 par Hillner, les biphosphonates sont indiqués en complément du traitement anti-tumoral chez des patients atteints de métastases osseuses avérées visibles à l'imagerie.

Les biphosphonates utilisés sont le *pamidronate* administré en injection intraveineuse à 90mg ou le zolédronate en injection intraveineuse à 4mg.

L'ibandronate et le *clodronate* ne sont pas commercialisés aux Etats-Unis.

Il peut se produire un événement indésirable lors de la prise de biphosphonates, appelé l'ostéonécrose des mâchoires (ONM).

En effet on détermine les biphosphonates par voie intraveineuse à forte dose comme un facteur de risque important en oncologie, ce risque peut être supérieur si d'autres facteurs

s'y ajoutent comme par exemple une irradiation de la tête et du cou, un traumatisme ou une chimiothérapie.

Dans tous les cas, il faudra réaliser chez tous les patients en oncologie un examen dentaire approfondi avec des radiographies avant de commencer le traitement par biphosphonates. [31]

2.2.1.4.2. *Le denosumab*

Le *denosumab* semble être plus efficace sur l'inhibition de l'activité ostéoclastique comparé au *zoledronate*. [30] Il permet aussi de diminuer le risque de fracture vertébrale. [40]

Il a aussi comme intérêt de retarder le début du premier événement osseux et de diminuer le risque de plusieurs événements osseux comparé au *zoledronate*. [44]

De plus, le *denosumab* a une efficacité supérieure à celle de l'acide zoledronique dans la prévention du premier événement osseux. [73]

Toutefois, les biphosphonates et le *denosumab* permettent de prévenir ou de réduire la perte osseuse due aux traitements contre le cancer. [40]

Dans tous les cas, le traitement doit être débuté très tôt et prolongé jusqu'à la phase terminale.

Il faut à chaque stade prendre en compte le traitement local (chirurgie, radiothérapie) et la sensibilité au traitement anti-tumoral.

Si la tumeur est hormono ou chimio-sensible, alors le traitement général doit être favorisé, en revanche si la tumeur est insensible il faut alors privilégier les irradiations étendues, c'est à dire la radiothérapie, les traitements inhibiteurs de la résorption osseuse et les mesures symptomatiques.

3. Défauts nutritionnels et hormonaux

3.1. Carence en vitamine D [3]

La carence en vitamine D peut entraîner une pathologie distincte selon l'âge du patient. S'il est adulte on parlera d'ostéomalacie et s'il est enfant on parlera de rachitisme.

3.1.1. L'ostéomalacie [3, 12]

Cette pathologie rare est une exagération de la malléabilité osseuse par défaut de minéralisation et induite généralement par une carence en vitamine D.

Elle affecte essentiellement des malades peu ou pas exposés au soleil, confinés au lit du fait de leurs maladies associées.

Les formes cliniques n'apparaissent que pour les formes avancées.

L'aspect radiographique est très différent de l'ostéoporose, en effet on retrouve un aspect gommé, comme si le cliché était de mauvaise qualité.

L'ostéomalacie se distingue de l'ostéoporose car ici les travées osseuses sont normales en nombre et en épaisseur mais elles sont mal minéralisées, on dit que l'os est trop « mou ».

Au niveau biologique, on note une baisse de la calciurie et une hypophosphorémie.

Le traitement de l'ostéomalacie est fonction du déficit en vitamine D.

L'objectif du traitement est de stabiliser un taux plasmatique de calcitriol supérieur à 30ng/mL. En effet, en deçà de cette valeur, la sécrétion de PTH est stimulée et le risque de survenue de cette maladie augmentée.

Ainsi, on prescrit au patient atteint d'ostéomalacie une supplémentation soit de vitamine D3 soit de vitamine D2 avec une posologie adaptée à la sévérité de la carence.

25(OH) sérique (nn/ml)	Type de carence	Posologie d'ergocalciférol (vitamine D2)	Durée (mois)	Surveillance
< 5	Carence sévère	50 000 UI/sem, par voie orale pendant 12 sem puis tous les mois	6 mois	Doser la 25(OH) sérique à 6 mois et la calcémie + phosphorémie tous les 3 mois
5-15	Carence légère	50 000 UI/sem, par voie orale pendant 12 sem puis tous les mois	6 mois	Doser la 25(OH) sérique à 6 mois et la calcémie + phosphorémie tous les 3 mois
16-30	Insuffisance vitaminique	50 000 UI/mois par voie orale	6 mois	Doser calcémie + phosphorémie tous les 3 mois

Figure 44 – Supplémentation en vitamine D suivant le type de carence chez le patient atteint d'ostéomalacie

3.2. Carence œstrogénique [3]

La carence œstrogénique de la ménopause accélère la perte osseuse avec une phase de perte osseuse rapide dans les quelques années (environ 5-10 ans) suivant la ménopause, puis une perte osseuse plus lente mais prolongée.

Chez l'homme, il n'existe pas d'arrêt brutal des sécrétions hormonales, la perte osseuse s'effectue progressivement et lentement.

La diminution de la concentration libre (biodisponible) de stéroïdes sexuels, en particulier l'oestradiol, avec le vieillissement est présent dans les deux sexes mais ses conséquences sont beaucoup plus marquées chez la femme dans la période de ménopause à cause de la forte baisse de concentration d'œstrogènes.

La répercussion tissulaire de cette carence œstrogénique est une augmentation du remodelage osseux avec d'une part une augmentation de la fréquence d'activation des BMU (Basal Multicellular Unit), et d'autre part une augmentation de la résorption osseuse.

De plus, à chaque cycle, le bilan est négatif ce qui met en évidence un déficit osseux se formant après chaque séquence de remodelage.

Ainsi, ces anomalies qu'on observe sur toutes les enveloppes osseuses, sont davantage marquées au niveau des enveloppes trabéculaires et endocorticales, à cause des interfaces plus importantes entre les cellules osseuses, leurs précurseurs et l'environnement médullaire.

En plus de cette perte de la masse osseuse, la carence œstrogénique est responsable d'anomalies de la microarchitecture osseuse.

Les travées osseuses amincies sont plus facilement perforées du fait de l'augmentation de la profondeur des lacunes de résorption.

Ces dommages sont en principe irréversibles.

Il en résulte alors une diminution progressive de l'épaisseur des corticales avec une augmentation de leur porosité (due à la résorption intra-corticale augmentée).

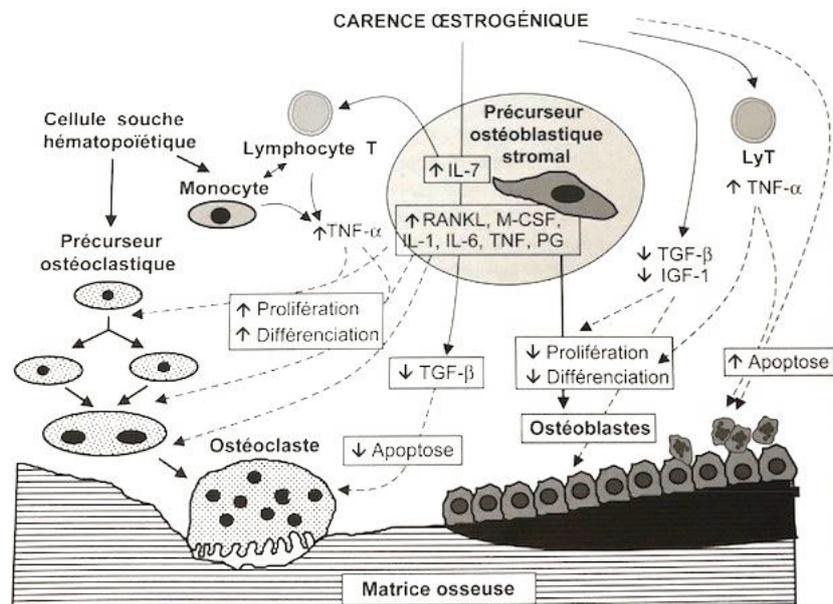


Figure 45 – Effets de la carence œstrogénique sur les cellules osseuses

V. LES IMPLANTS DENTAIRES

1. Définition

L'implant dentaire correspond à une racine artificielle, elle va permettre la reconstitution d'une dent pour la fonction et l'esthétique.

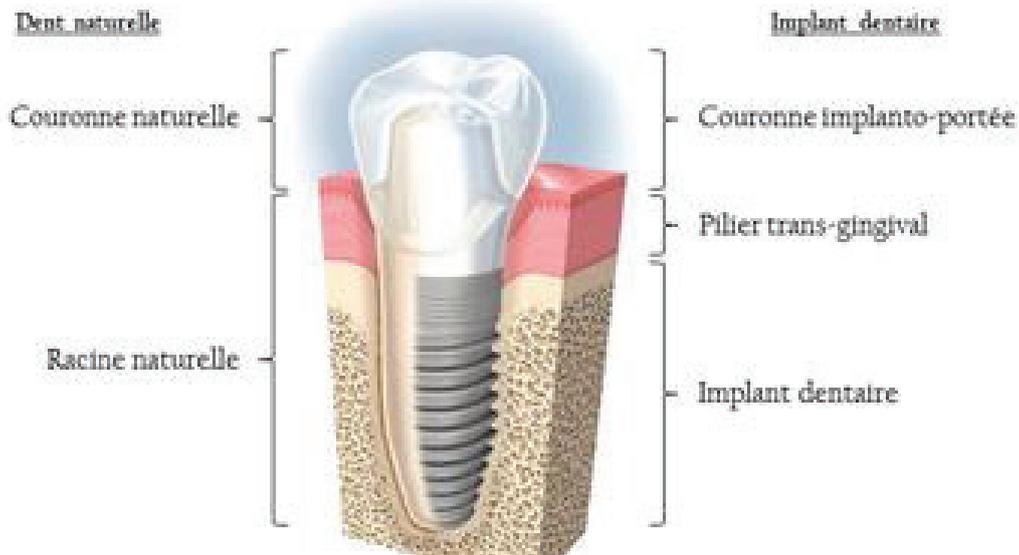


Figure 46 – Comparaison d'une dent naturelle et d'un implant dentaire

Il est composé de trois parties distinctes même si, par abus de langage, lorsque l'on parle d'un implant dentaire on parle de ces trois parties ensemble :

- L'implant en titane, matériau biocompatible, correspondant à la partie qui est vissée dans l'os mandibulaire ou maxillaire, à la place de la racine dentaire.
- La partie secondaire est le pilier transgingival, il permet de faire la jonction entre l'implant et la future prothèse dentaire.
- La prothèse dentaire est la dernière partie, elle est soit scellée sur le pilier par un ciment de scellement soit transvissée. [48]

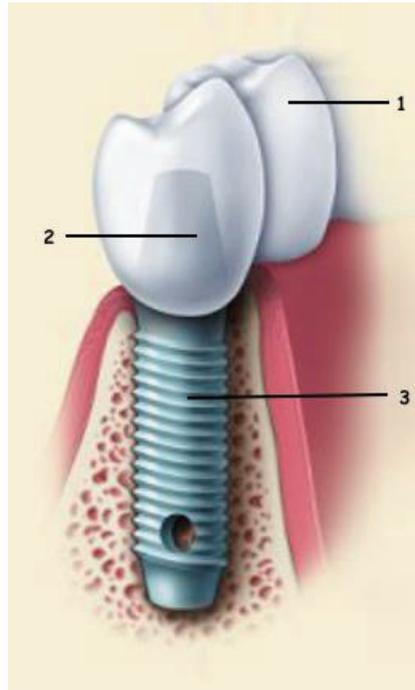


Figure 47 – Schéma d'un implant dentaire

(1 : prothèse dentaire supra-implantaire (couronne dentaire), 2 : pilier implantaire, 3 : implant en titane)

2. Indications et contre-indications [48, 50, 51, 52, 53, 79]

Les implants dentaires sont une solution à tout âge, que le patient soit un adulte jeune ou plus âgé, et qu'il ait besoin de remplacer une dent ou plusieurs, il est tout à fait possible de trouver la solution la plus intéressante.

L'implantologie est évidemment inadaptée chez l'enfant en pleine croissance. [48]

Il existe de plus en plus d'indications pour la mise en place d'implant dentaire mais il faut avant tout respecter les contre-indications qu'elles soient absolues ou non.

2.1. Indications

Le but de l'implantologie est de restaurer la fonction et l'esthétique, de remplacer les dents absentes et de stabiliser quand c'est possible les prothèses amovibles dentaires.

Les indications à l'implantologie sont :

- L'agénésie dentaire
- L'édentement unitaire ou plural
 - Encastré
 - Unilatéral postérieur
 - Bilatéral postérieur
- L'édentement complet maxillaire ou mandibulaire :
 - Le manque de rétention provoquant une instabilité d'une prothèse amovible complète

- Un refus psychologique du patient de porter une prothèse amovible
- La volonté de diminuer le volume de la prothèse amovible pour obtenir un gain de confort

2.2. Contre-indications

La présence d'une contre-indication absolue ou de plusieurs contre-indications relatives doit entraîner une mise en garde attentive.

2.2.1. Contre-indications générales absolues

Les contre-indications générales absolues à la pose d'un implant dentaire sont :

- L'âge : le jeune en pleine croissance
- Les cardiopathies à haut risque d'endocardite infectieuse
- L'insuffisance cardiaque sévère
- L'infarctus récent
- Les maladies osseuses sévères perturbant la cicatrisation
- Un dysfonctionnement immunitaire sévère comme le SIDA
- Les cancers
- L'immunosuppression et la prise d'immunosuppresseurs ou de corticoïdes à long cours
- Les troubles sévères de la crase sanguine

2.2.2. Contre-indications générales relatives

Les contre-indications générales relatives à l'implantologie sont :

- La grossesse
- L'insuffisance coronarienne
- Les maladies psychiatriques et troubles mentaux
- L'irradiation cervico-faciale
- La prise d'anticoagulants
- La prise d'antirésorbeurs osseux

2.2.3. Contre-indications locales

Les contre-indications locales doivent être corrigées avant la chirurgie implantaire, ce sont :

- La mauvaise hygiène bucco-dentaire
- La quantité osseuse insuffisante
- Les atteintes parodontales
- Les troubles de l'occlusion comme le bruxisme
- Les pathologies des muqueuses buccales comme la candidose
- Les lésions osseuses adjacentes au site d'implantation comme la présence d'un kyste
- La proximité avec des éléments nerveux ou vasculaires

3. L'ostéointégration

Le concept d'ostéointégration a été apporté pour la première fois par Bränemark en 1969 comme étant une « connexion structurelle et fonctionnelle directe entre un os vivant et remanié et la surface d'un implant supportant une charge ». [47]

Le phénomène d'ostéointégration désigne cliniquement une stabilité et une ankylose osseuse de l'implant en titane dans l'os.

D'un point de vue biomécanique, un implant dentaire est ostéointégré lorsqu'il est stable, sans aucun mouvement. [47]



Figure 48 – Phénomène d'ostéointégration accompagnée d'une ankylose osseuse

Lorsque l'ostéointégration est terminée, environ 6 à 12 semaines après l'implantation, un pilier est vissé sur l'implant et sur lequel une suprastructure est montée (couronne unitaire, bridge, etc). [46]

4. Pronostic implantaire

Le taux de succès d'un implant dentaire unitaire à long terme est évalué à plus de 98% chez un patient sain.

Ce résultat est influencé par de nombreux facteurs tels que le tabac, l'âge, la qualité et la quantité osseuse, les pathologies et la prise médicamenteuse, etc. [46]

VI. PRISE EN CHARGE IMPLANTAIRE ASSOCIÉE À UN TRAITEMENT ANTIRÉSORBEUR OSSEUX

Comme nous venons de le voir précédemment, les traitements antirésorbeurs agissent au niveau du tissu osseux pour lutter contre un dérèglement du remodelage osseux.

Cet effet inhibiteur va donc perturber et même modifier le remaniement osseux, au point parfois de compromettre l'intégration osseuse de l'implant.

Le risque d'ONM augmente en même temps que la durée du traitement augmente dès qu'il est supérieur à 2 ans. [62]

L'objectif ici est de savoir si les patients ayant ce type de traitement peuvent recevoir un traitement implantaire et si l'ostéointégration de l'implant peut être altérée par la prise d'un de ces traitements. [59, 60]

1. Patients ayant des implants dentaires et candidats à un traitement antirésorbeur osseux

Il est primordial de donner au patient toutes les informations concernant le traitement, les mêmes que celles données aux patients non porteurs d'implant.

De plus, tout comme pour les patients non porteurs d'implant, il n'existe à ce jour aucun moyen de prédire le risque d'ONM, ainsi il est primordial d'informer les patients des risques potentiels associés à la prise du traitement. [62]

Les facteurs de risques sont ceux d'un patient sans implant, et la présence d'implant ostéointégré n'augmente pas le risque d'ONM et doivent être conservés mais surveillés. [14, 62]

Tous les patients porteurs d'implants dentaires et ayant besoin d'être traités par un antirésorbeur osseux doivent réaliser un contrôle buccodentaire pour assainir la cavité buccale avant de débiter le traitement.

Il a été démontré qu'avant de démarrer le traitement, un examen dentaire complet suivi des soins nécessaires diminuaient le risque de survenue d'ONM de manière significative chez les patients cancéreux. [61, 62]

2. Patients sous antirésorbeurs osseux et candidats à la pose d'implants dentaires

Il est primordial de fournir un consentement éclairé au patient et de l'informer des risques associés à la pose d'un implant : risque d'ONM, risque d'échec implantaire, risque de développer une péri-implantite, etc. [49, 71]

Il faut effectuer en prévention une évaluation du risque individuel et un bilan buccodentaire ainsi qu'une prophylaxie antimicrobienne en amont du traitement. [57]

Une prescription d'antiseptiques locaux est recommandée, elle sera débutée la veille de la chirurgie et jusqu'à la cicatrisation muqueuse.

Une antibioprofylaxie est aussi recommandée.

De plus, la technique chirurgicale doit évidemment être la moins traumatique possible.

Si la pose d'implants dentaires doit se faire à plusieurs endroits, il est recommandé d'effectuer la chirurgie secteur par secteur pour diminuer le risque de nécrose osseuse.

Une maintenance implantaire est primordiale au moins deux fois par an pour détecter et traiter toute pathologie péri-implantaire présente. [62]

Dans tous les cas, il est important d'interroger tous les patients sur le traitement antérieur ou en cours, le nom de la molécule, le dosage, le mode d'administration et la durée du traitement avant toute chirurgie implantaire. [76]

L'American Association of Oral and Maxillo-facial Surgeons (AAOMS) a recommandé en 2009 une période d'arrêt du traitement par voie orale pour réduire le risque d'apparition d'ONM, cependant aucune recommandation récente ne préconise cette interruption car rien ne permet d'affirmer que cette pause réduit le risque. [62]

2.1. Patients ayant une pathologie bénigne

De nombreuses études dont celle de Tsolaki et coll considèrent que l'ostéoporose n'est pas une contre-indication à la chirurgie implantaire. [63]

De plus, en per os la prise de biphosphonates ne compromet pas le traitement implantaire car le taux d'échec et le rapport complications/échecs des implants ne sont pas plus élevés que pour un patient ne prenant pas de biphosphonates. [72]

D'ailleurs, ce n'est pas l'acte chirurgical qui représente un risque d'ONM mais plutôt l'implant lui-même et la zone péri-implantaire. [82]

Cependant, lorsque l'administration des biphosphonates pour une pathologie bénigne est une injection intraveineuse, la chirurgie implantaire reste possible mais il n'existe aucune donnée permettant de connaître le risque. [14, 62, 84]

En revanche, il n'existe à ce jour aucune recommandation concernant la chirurgie implantaire chez un patient ayant une ostéoporose et traité par denosumab.

Le risque d'ONM après la pose d'implant est assimilé au risque après une extraction pour l'AAOMS. [90]

Les patients présentant la maladie de Paget ont besoin d'une attention particulière même si la chirurgie implantaire n'est pas contre-indiquée. Il faut cependant être le moins invasif possible lors de la pose de l'implant et choisir l'implant le plus adapté pour favoriser la stabilité primaire. [64]

Il est donc possible d'obtenir une réussite lors d'un traitement implantaire chez des patients recevant un traitement antirésorbeur pour une pathologie bénigne. [70]

Dans la plupart des cas il n'y a eu aucune ostéonécrose de la mâchoire déclarée lorsque le patient est atteint d'une pathologie bénigne, cependant il n'est pas sans risque d'affirmer que la pose d'implant n'entraîne aucun risque. [62]

2.2. Patients ayant une pathologie maligne

Chez les patients ayant une pathologie maligne, la prise en charge implantaire est contre-indiquée en raison d'un risque élevé d'ostéonécrose de la mâchoire. [56]

En effet, lorsque les doses de biphosphonates intraveineux sont importantes, le risque de développer une ONM à proximité d'implants dentaires est augmenté. Il peut en résulter une potentielle péri-implantite causée par l'ONM péri-implantaire. [69]

Aucune recommandation n'est trouvée concernant la chirurgie implantaire chez un patient souffrant d'une pathologie maligne et traité par denosumab.

L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) indique cependant qu'il est préférable d'éviter tout geste chirurgical pouvant entraîner des lésions osseuses, la chirurgie implantaire est évidemment comprise. [88]

A ce jour, il existe de nombreux consensus sur la contre-indication des implants dentaires chez les patients souffrant de cancers [77] mais il faut être prudent avec ces conclusions car il n'y a à ce jour qu'un trop faible niveau de preuve.

Par ailleurs, il est important d'informer le patient sur les risques, les contre-indications et les options alternatives à la chirurgie implantaire. Tout sera noté dans le dossier médical du patient.

2.3. Patients sous biphosphonates par voie orale

La chirurgie implantaire n'est pas contre-indiquée lorsque le patient est traité par des biphosphonates oraux mais elle doit être atraumatique et la plus conservatrice possible.

S'il est nécessaire de travailler dans plusieurs sites, il est alors préférable de le faire secteur par secteur pour vérifier la cicatrisation et éviter d'éventuels sites de nécrose. [84, 90]

Une fois la chirurgie réalisée, il faut s'assurer d'une fermeture hermétique avec des points de sutures, en revanche si la suture est difficile à réaliser due à des berges trop éloignées on peut utiliser des membranes permettant de protéger la zone. [84, 90]

Une prescription d'antiseptiques locaux à la chlorhexidine est à effectuer avant et après la chirurgie jusqu'à la cicatrisation complète.

Elle est indiquée deux fois par jour pendant 4 à 8 semaines.

Il est nécessaire aussi de commencer une antibioprofylaxie la veille de l'intervention et à continuer sur une semaine. [84, 90]

La prise de biphosphonates par voie orale n'affecte pas la survie implantaire. [77]

Le risque d'effets indésirables et d'échec implantaire chez un patient prenant des biphosphonates par voie orale est faible [55]. Pour autant en l'état actuel, il est compliqué de prédire son pronostic. [75]

2.4. Patients sous biphosphonates par voie intraveineuse

Comme on a pu le voir précédemment, lorsque les biphosphonates sont administrés par voie intraveineuse pour une pathologie bénigne, la chirurgie implantaire est possible malgré l'absence de données permettant d'évaluer le risque d'ONM.

Lorsque le traitement par biphosphonates est administré par voie intraveineuse pour une pathologie maligne, tout type de procédure chirurgicale y compris la chirurgie implantaire est contre-indiqué.[82]

D'ailleurs, l'American Association of Oral and Maxillo-facial Surgeons (AAOMS) a rédigé un rapport contre-indiquant les actes chirurgicaux car il est pour le moment impossible de conclure qu'une chirurgie implantaire est sans danger pour le patient. [55]

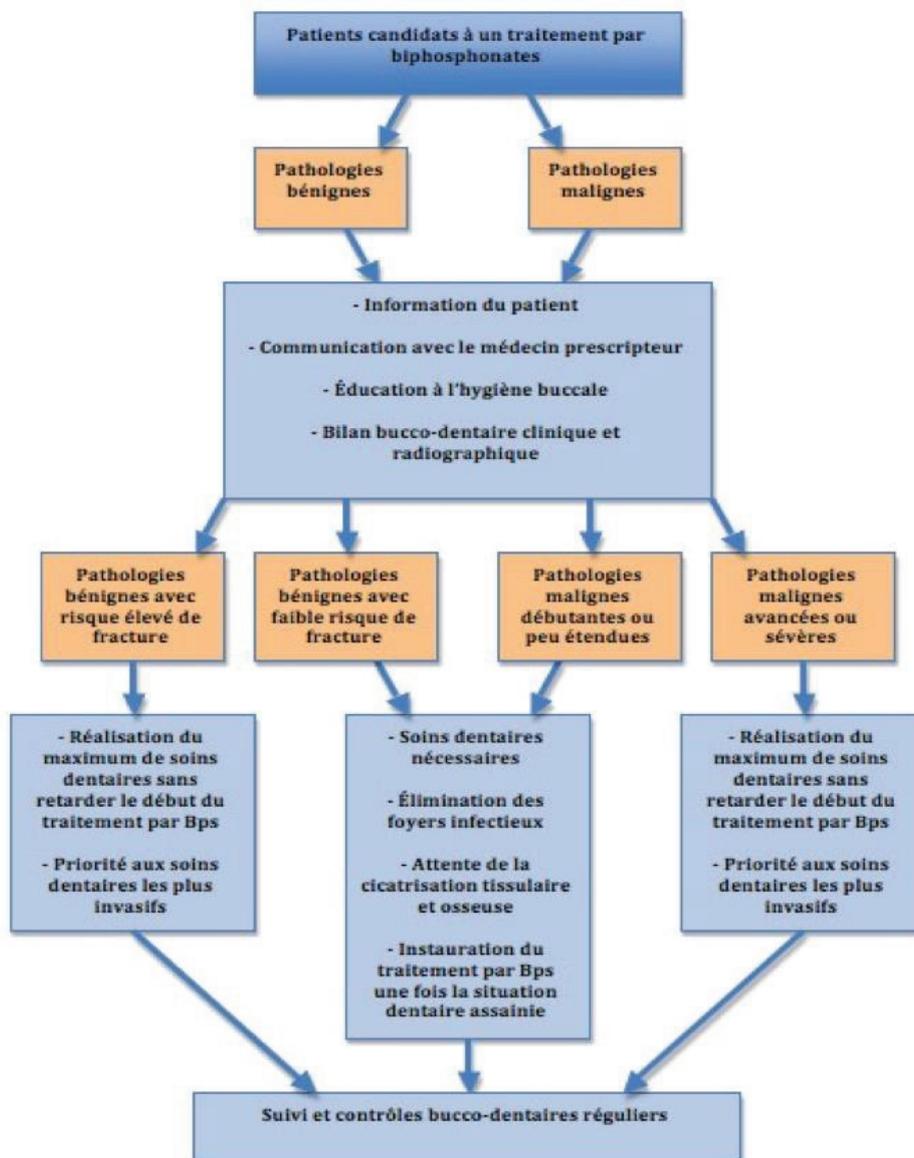


Figure 49 – Prise en charge des patients candidats à un traitement par biphosphonates

2.5. Patients sous denosumab

Lorsque les patients sont sous Prolia® ou Xgeva® il est très important d'éviter tout geste dentaire invasif s'il présente des facteurs de risques. [88,89]

Aucune recommandation concernant la prise de denosumab et la chirurgie implantaire n'a été retrouvée pour le moment.

Il est donc nécessaire de rester vigilant et par mesure de précaution, la chirurgie implantaire est contre-indiquée en cas de pathologie maligne.

3. Précautions à prendre

3.1. Précautions à prendre avant un traitement inhibiteur de la résorption osseuse

Avant la mise en place d'un traitement antirésorbeur osseux que ce soit pour une pathologie bénigne ou maligne, il est conseillé d'effectuer un assainissement buccodentaire pour éliminer tout risque potentiel d'infection. [80, 81]

Il faut s'assurer :

- De rappeler au patient les consignes d'hygiène bucco-dentaire
- D'identifier et d'éliminer toutes infections endodontiques ou parodontales par un traitement canalaire ou parodontal
- D'extraire les dents non conservables
- De soigner toute péri-implantite des implants dentaires en place
- De traiter les dents conservables qui en ont besoin

Il est préférable d'attendre la cicatrisation complète de la muqueuse avant le début du traitement.

Une prescription de bain de bouche à la chlorhexidine peut être faite pour diminuer la charge bactérienne en bouche. [82]

La dépose d'un ou de plusieurs implants dentaires ostéointégrés n'a aucun intérêt et n'est pas recommandé chez les patients candidats à ce type de traitement. [62]

Il faut impérativement prévenir les patients des risques de survenue d'ONM et évaluer les facteurs de risques.

D'ailleurs, il est prouvé que ces mesures permettent de réduire le risque de survenue d'ONM. [80, 81]

Il est important de savoir qu'un traitement d'Xgeva® ne doit pas être débuté chez un patient possédant une affection dentaire et ayant besoin d'une intervention chirurgicale ou de la mâchoire, ou bien chez un patient ne présentant pas une guérison complète après une chirurgie bucco-dentaire. [88]

3.2. Précautions à prendre pendant et après le traitement inhibiteur de la résorption osseuse

Il est primordial d'effectuer des séances de contrôle et de maintenance pour conserver une hygiène buccodentaire parfaite.

Il peut être nécessaire de rappeler au patient les techniques d'hygiène.

Le but de ces séances est d'obtenir un état buccodentaire sans infection ni facteurs locaux de risque potentiel. [82]

3.3. Précautions à prendre avant la chirurgie implantaire sous traitement inhibiteur de la résorption osseuse

Avant la chirurgie implantaire, il est nécessaire d'effectuer :

- une prescription de bain de bouche à la chlorhexidine
- une prescription d'antibiotique est primordiale pour réduire le risque d'apparition d'une ONM (amoxicilline 2g/jour ou clindamycine 600mg/jour en cas d'allergie à la pénicilline) jusqu'à cicatrisation complète.

Il faudra les commencer la veille de l'intervention et jusqu'à la cicatrisation muqueuse complète. [62]

La technique chirurgicale doit être la moins traumatique possible et régulariser les bords osseux tranchants.

Il est nécessaire de réaliser une pose implantaire secteur par secteur en cas d'implants dentaires multiples pour permettre de surveiller la réponse tissulaire et osseuse et d'éviter une nécrose osseuse.

Une surveillance prolongée de la cicatrisation et un suivi régulier avec des séances de maintenance sont nécessaires (au minimum deux fois par an). [62]

VII. PRONOSTIC ET COMPLICATIONS IMPLANTAIRES AFFECTÉS PAR LA PRISE MÉDICAMENTEUSE

1. Le pronostic implantaire chez les patients traités par antirésorbeurs osseux

Les taux de succès implantaire chez les patients traités par des biphosphonates oraux pour une pathologie bénigne semblent similaires à ceux récoltés chez des patients non traités, cela permet d'être optimiste sur ces résultats.

Par ailleurs, il a été recensé des échecs précoces d'ostéointégration mais ceux-là sont liés à l'acte chirurgical à proprement parler. [62]

Auteur Année	N patients test / contrôle	Age (ans)	BP's Durée	N implants	Suivi (ans)	Survie implant test / contrôle
Jeffcoat ⁵⁸ 2006	25/25	NC	alendronate risédronate 1-4 ans	102/108	3	100% / 99,2%
Fugazzotto et al ⁵⁰ 2007	61	51-83	alendronate risédronate 35 ou 70mg/sem 3,3 ans	169	2	100%
Bell ⁶³ 2008	42	NC	alendronate risédronate ibandronate 0,6-11ans	101	0,4-7,5	95% / 96,5%
Grant et al ⁶¹ 2008	115	67,4	alendronate risédronate ibandronate 3,6 ans	468	NC	99,5%/ 99%
Kasai ⁶⁵ 2009	11/40	52-73	alendronate NC	35/161	5-12	86% / 95%
Shabestari et al ⁶⁰ 2010	21	42-79	alendronate 20,5 mois	46	0,6-8,1	100%
Martin ⁵¹ 2010	589	70.2±7, 6	alendronate 3,2 ans	NC	NC	NC (26 échecs implantaires)
Leonida ⁵⁹ 2010	9	45-68	risédronate alendronate < 3 ans	54	2	100%
Koka ⁶² 2010	55/82	50-93/ 50-89	NC	121/166	3<3-5>5	99,17%/ 98,19%
Zahid ⁶⁴ 2011	26	17-87	alendronate 35 ou 70mg/sem ibandronate NC	51	0,2-6,5	94,11%

N : nombre ; NC : non communiqué

Figure 50 – Survie implantaire et prise de biphosphonates pour une pathologie bénigne

Dans tous les cas, il faut avertir les patients sous traitements antirésorbeurs d'un éventuel échec implantaire et d'un potentiel risque d'ONM. [58]

2. Les complications implantaires chez les patients traités par antirésorbeurs osseux

On parle d'échec primaire ou immédiat l'absence d'ostéointégration après la période de cicatrisation et d'échec secondaire ou tardif la péri-implantite et les complications d'origine mécanique. [93]

Chez tous les patients sous traitements antirésorbeurs osseux, il est important d'évaluer le risque en prenant en compte la localisation des implants et leurs capacités à nettoyer ces zones péri-implantaires. [91]

2.1. La péri-implantite

La péri-implantite correspond aux alvéolyses d'origines infectieuses, il faut la traiter le plus rapidement possible car c'est un facteur de risque d'ONM.

Les mesures de prise en charge non chirurgicale sont une désinfection de surface et un curetage permettant de nettoyer la zone gencive/implant.

Un traitement pharmacologique peut être nécessaire.

Si le traitement non chirurgical ne suffit pas il faut alors faire un lambeau permettant de nettoyer les tissus péri-implantaires.

Si ce traitement chirurgical est un nouvel échec, il est recommandé de procéder à la dépose de l'implant. [62]

2.2. L'échec implantaire

Il peut y avoir un échec implantaire chez un patient ayant déjà un implant ostéointégré à la suite d'un traitement antirésorbeur osseux. [92]

Il existe un protocole pour la dépose d'un implant dentaire :

- Assainissement buccodentaire avant l'intervention (détartrage)
- Bain de bouche antiseptique à la chlorhexidine avant et quelques jours après l'intervention
- Traitement antibiotique la veille de la dépose de l'implant et jusqu'à cicatrisation complète (amoxicilline 2g/jour ou clindamycine 600mg/jour en cas d'allergie à la pénicilline)
- Sutures étanches et sans tension
- Surveillance de la cicatrisation
- Suivi régulier (au moins deux fois par an)

Il est important d'être le plus atraumatique possible, de régulariser les bords osseux et d'éviter d'effectuer un lambeau de pleine épaisseur pour ne pas exposer de l'os sain. [94]

2.3. L'ostéonécrose de la mâchoire péri-implantaire

L'ONM péri-implantaire correspond à une ONM uniquement autour des implants et non autour des dents restantes. [92]

La prise en charge de l'ONM péri-implantaire est la même que celle d'une ONM classique et dans ce cas il faudra aussi déposer l'implant en cas d'évolution défavorable. [62]

Il existe des mesures conservatrices non chirurgicales permettant de diminuer la douleur, l'infection osseuse et l'infection des tissus mous afin de réduire la progression de la nécrose osseuse, elles consistent en :

- Une éducation à l'hygiène orale et une maintenance
- Un rinçage antiseptique à la chlorhexidine deux fois par jour
- Un traitement analgésique
- Un traitement antibiotique de 7 à 14 jours (amoxicilline dans la plupart des cas)
- Parfois un prélèvement local peut être effectué pour identifier le germe responsable et mieux adapter l'antibiothérapie
- Un débridement superficiel peut être préconisé pour supprimer les irritations des tissus mous et éliminer si besoin tout séquestre osseux mobile, cependant il ne faut pas faire de lambeau car il est important de ne pas exposer davantage l'os sain.
- Un suivi régulier

Ces mesures non chirurgicales sont indiquées pour les ONM de stade 0 à 2.

Si toutefois la technique conservatrice échoue ou pour les ONM de stade 3, on effectue alors une technique chirurgicale avec une résection de l'os nécrosé :

- Un débridement chirurgical avec élimination de séquestre osseux
- Une régularisation des bords osseux
- Une fermeture étanche de la plaie, sans tension
- Un traitement analgésique et antibiotique local et systémique. [91]

Catégorie ONM	AAOM 2009 ⁷⁵	ADA 2011 ⁶⁸	Patel 2012 ⁷⁶
Catégorie à risque : pas d'os nécrosé apparent chez des patients ayant été traités par des BPIV ou BPO	Pas d'indication de traitement Education du patient	Soins dentaires de routine Education du patient	idem
Stade 0 : Aucun signe clinique apparent de nécrose osseuse mais présence de signes et symptômes cliniques non spécifiques	Traitement systémique incluant analgésiques et AB	Mesures conservatrices locales analgésiques et AB Communication avec le médecin prescripteur	idem
Stade 1 : Nécrose osseuse apparente chez des patients asymptomatiques sans infection associée	Bains de bouche antiseptiques Suivi clinique trimestriel Education du patient et revue des indications et poursuite du traitement BP	Bains de bouche antiseptiques Débridement superficiel pour supprimer irritations des tissus mous retrait séquestre analgésiques et AB Suivi tous les 3-6 mois Voir poursuite BP avec médecin prescripteur	idem
Stade 1 NE Aucun signe clinique d'infection Des signes radiographiques peuvent être présents			Suivi périodique
Stade 2 : Nécrose osseuse apparente associée à une infection avec présence de douleurs et d'érythème dans la zone exposée avec ou sans écoulement purulent	Traitement symptomatique : AB oraux Bains de bouche antiseptiques Analgésiques Débridement superficiel pour supprimer irritations des tissus mous	Mesures stade 1 +: Considérer suivi plus fréquent	idem
Stade 2 NE Os nécrosé NE Signes cliniques d'infection, fistule intraorale, gonflement, douleur, paresthésie/dysesthésie Signes radiode nécrose			Traitement analgésique et AB Séquestrectomie (fermeture primaire au cas par cas), curetage tissu de granulation, incision et drainage Traitement des infections parodontales et dentaires si indiqué
Stade 3 : Nécrose osseuse apparente associée à un ou plusieurs des signes suivants : nécrose osseuse apparente s'étendant au-delà de l'os alvéolaire (bord basilaire et bord post du ramus mand, sinus max et zygoma) entraînant fracture, fistule extraorale, communication bucco-sinusienne ou bucco-nasale, ou ostéolyse s'étendant au bord inf mand ou au plancher sinusien.	Bains de bouche antiseptiques AB et analgésiques Débridement chirurgical /résection pour pallier l'infection et la douleur à long terme	Mesures stade 2 + débridement chirurgical /résection pour pallier l'infection persistante et la douleur	I idem
Stade 3 NE Os nécrosé NE, douleur, signes cliniques d'infection et symptômes stade 2NE et un ou plus : Evidence radio de l'extension os nécrosé au delà os alvéolaire Fracture pathologique Fistule extra-orale Communication bucco-sinusienne ou bucco-nasale Ostéolyse s'étendant au bord inf mand ou au plancher sinusien.			Traitement analgésique et AB systémique Débridement chirurgical Résection chirurgicale et reconstruction dans les fractures pathologiques

NE: non exposé ; AB: antibiothérapie ; mand : mandibulaire ; inf : inférieur ; max : maxillaire ; post : postérieur

Figure 51 – Les stades de l'ONM et les traitements recommandés selon trois études (AAOM : the American Academy of Oral Medicine, ADA : American Dental Association, étude Patel)

3. La gestion du risque d'ostéonécrose de la mâchoire

3.1. Le dosage du télopeptide C Terminal du collagène de type 1

Le télopeptide C-terminal du collagène de type 1, aussi appelé CTx, est un peptide réticulé produit lors de la dégradation de l'extrémité C du collagène de type 1 pendant la résorption osseuse.

Son dosage est soit sérique soit urinaire grâce à une technique Elisa ou par électro-chimioluminescence.

Le dosage par prélèvement sanguin est préférable car son coefficient de variation est de 10% à 15% contre 15% à 25% par prélèvement urinaire. [94, 95, 96, 97]

Les valeurs de référence sont :

- CTx sériques :
 - Femme par Elisa : 780-2900 pmol/l ; par électro-chimioluminescence : 0,16-0,44µg/l
 - Homme par Elisa : 300-7200 pmol/l ; par électro-chimioluminescence : 0,16-0,44µg/l
- CTx urinaires :
 - Femme : 20-408 µg/mmol de créatinine
 - Homme : 20-400 µg/mmol de créatinine [94]

Ainsi, il peut être intéressant de procéder à son dosage pour :

- Evaluer l'intensité du remodelage osseux chez des patients à risques et étudier la résorption osseuse : lorsqu'il survient une augmentation du remodelage osseux cela provoque une augmentation des CT [62]
- Aider à la décision thérapeutique et évaluer le risque de fracture :
 - Une concentration de CTx plus élevée que les valeurs de référence peut indiquer une prise en charge thérapeutique.
 - Une concentration de CTx normale peut inciter à une abstention thérapeutique.
- Suivre l'avancée des traitements antirésorbeurs osseux : une augmentation significative du taux de CTx sérique (de -35 à -55%) pendant un traitement peut présager d'une hausse de la densité osseuse de plus de 3% (défini par le Comité Scientifique de la Fondation Internationale contre l'Ostéoporose). [94, 95, 96, 97]

Il faut cependant rester vigilant car la fiabilité et la valeur prédictive de ce dosage ne sont pas validées. Le dosage de ce marqueur du turn-over osseux permettant, d'après certains auteurs, de quantifier le risque d'ONM n'est donc recommandé ni pour évaluer le risque d'ONM ni pour orienter les décisions thérapeutiques.

C'est un outil supplémentaire mais il ne faut en aucun cas se limiter à son seul dosage pour la prise de décision. [62]

3.2. L'oxygénothérapie hyperbare (caisson hyperbare)

L'oxygénothérapie hyperbare (OHB) est une modalité thérapeutique d'administration de l'oxygène (O₂) par voie respiratoire à une pression supérieure à la pression atmosphérique standard (1 bar ou 1 atmosphère absolue ATA).

Elle consiste en une inhalation d'oxygène pur par le patient placé dans un caisson, à des pressions supra-atmosphériques (1,5 à 3 ATA) pendant au moins 90 minutes.

Elle est utilisée depuis plusieurs années en tant que traitement complémentaire dans certaines pathologies, elle est toujours adjuvante aux autres thérapeutiques habituelles et il est nécessaire d'effectuer plusieurs séances pour obtenir les résultats souhaités.

Les indications sont nombreuses, celles en rapport avec la pratique dentaire sont :

- Prévention de l'ONM après extraction dentaire
- Traitement curatif d'une ONM

L'OHB semble favoriser la prolifération cellulaire et la production de collagène grâce à une hausse de la pression en oxygène dans les tissus.

Elle semble aussi agir en synergie avec les facteurs de croissance pour favoriser le turn-over cellulaire. Il y a même une hypothèse qui dirait que l'oxygène joue lui-même le rôle de facteur de croissance mais cela n'est pas encore prouvé.

Il semblerait même que l'OHB évite l'apparition d'ONM en cas d'implantologie sur un site irradié lorsque son action est préventive.

Dans tous les cas, il est important de comprendre que la prise en charge thérapeutique habituelle est nécessaire et que l'OHB est un traitement préventif ou thérapeutique complémentaire. [46, 98, 99]

VIII. CONCLUSION

Depuis de nombreuses années, les biphosphonates sont des médicaments couramment utilisés, au départ pour le traitement des pathologies bénignes telles que l'ostéoporose puis depuis peu pour la prise en charge de pathologies osseuses malignes.

La mise sur le marché des anticorps monoclonaux, et plus précisément le denosumab, a permis de trouver une alternative aux biphosphonates.

Le denosumab, est présent actuellement sur le marché sous deux formes, le Prolia® en indication de pathologies bénignes telles que l'ostéoporose et l'Xgeva® administré pour les pathologies malignes comme traitement de métastases osseuses.

Ces antirésorbeurs osseux, aux nombreuses indications thérapeutiques, peuvent être la cause d'un effet indésirable majeur en odontologie, de plus en plus répertorié et malheureusement sans qu'il n'y ait de prédiction d'apparition : l'ostéonécrose des mâchoires (ONM).

Avec l'apparition du denosumab, le risque d'ONM s'est accru.

La chirurgie implantaire, par ses nombreuses indications, par le confort qu'elle procure, est de plus en plus au centre des interrogations face à ce type de patients.

Si de nombreuses études existent s'agissant des biphosphonates, pour le denosumab, du fait de sa relative récente arrivée sur le marché, peu de données sont rapportées et le recul est encore trop faible pour se positionner

Tout praticien se doit donc de rester vigilant et rigoureux face à l'augmentation du nombre de patients traités par un antirésorbeur osseux afin que la prise en charge soit la plus sûre possible.

Chez ce type de patients, en raison des perpétuels remaniements de leurs tissus osseux, de nombreux actes dentaires demeurent à risque. Aussi, les gestes chirurgicaux doivent être réalisés avec précaution, et être les plus atraumatiques possibles pour minimiser la survenue de ces ONM et favoriser leur guérison. Un grand nombre de protocoles, de précautions et d'informations à l'intention des patients ont été mis au point

Pour autant, le risque est différent selon que le traitement porte sur une pathologie bénigne ou une sur pathologie maligne.

Pour des patients présentant une pathologie bénigne et traités par un biphosphonate par voie orale, le risque d'ONM à la mise en place d'un implant dentaire est quasi nul, même si on ne peut pas l'écarter totalement.

Le pronostic implantaire est juste similaire à celui d'un patient sain sans traitement. Il faudra néanmoins toujours établir préalablement une prescription d'antiseptiques et d'antibiotiques pour minimiser les risques d'apparition d'une ONM.

Face à des patients présentant une pathologie bénigne et traités aux biphosphonates par voie intraveineuse, la prise de décision reste encore difficile pour le praticien. Avant toute chirurgie implantaire, il faut évaluer précisément l'indication, les doses, et les facteurs de risques. Le patient doit en être informé, l'explication des risques doit être claire et non exhaustive afin d'aider à la prise de décision.

En revanche, tout le monde s'accorde à dire que la chirurgie implantaire est contre-indiquée chez les patients présentant une pathologie maligne et traités par un antirésorbeur osseux car chez eux, le risque de survenue d'une ONM est très élevé.

Concernant le denosumab, du fait de sa récente mise sur le marché, nous ne disposons encore que de peu d'études sur la possibilité de prise en charge implantaire chez les patients traités par ce type de traitement. Si un patient est traité par denosumab dans le cadre d'une pathologie bénigne comme l'ostéoporose pour laquelle il est très efficace, il impose au praticien un suivi clinique rigoureux. La décision se prendra au cas par cas, en fonction du patient, de ses facteurs de risques ainsi que de sa pathologie. Une prise de contact avec le médecin prescripteur peut être nécessaire pour aider à la décision.

Chez des patients sous denosumab traités pour une pathologie maligne, comme pour les patients recevant des biphosphonates intraveineux pour le même type de pathologie, la chirurgie implantaire demeure à ce jour une contre-indication formelle.

Pour conclure, lorsque des patients recevant ces types de traitement sont amenés à subir une chirurgie implantaire, une prophylaxie s'impose toujours.

Il faudra rigoureusement suivre et respecter les protocoles, veiller impérativement à la suppression des foyers infectieux, à l'assainissement buccodentaire avant l'intervention.

La chirurgie sera réalisée secteur par secteur en étant le plus atraumatique possible avec la mise en place de sutures étanches sans tensions.

Un contrôle de la cicatrisation sera indispensable tout comme un suivi clinique régulier à raison de deux fois par an minimum.

En l'absence actuelle de données plus précises lors d'une chirurgie implantaire, seules ces mesures préventives permettront de diminuer le risque de survenue de complications telles que l'ONM.

IX. BIBLIOGRAPHIE

1. Pr A. CONSTANTIN - Physiologie du tissu osseux – DFG SM MODULE 10 – Appareil locomoteur
2. C. HÉRISSON, P. FARDELLONE – Os, activité physique et ostéoporose
3. M-C. De VERNEJOUL, P. MARIE – Traité des maladies métaboliques osseuses de l'adulte
4. Expertise collective – INSERM – Ostéoporose : stratégies de prévention et de traitement
5. Consensus development conference 1993. Diagnostic, prophylaxis and treatment of osteoporosis. Am J Med
6. M. BERT, P. MISSIKA – Les implants ostéo-intégrables – Éditions CdP
7. Dr VIENNET Diane – Biphosphonates et osteonecrose de la machoire : mise au point sur cet effet secondaire et étude des cas déclarés au Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
8. Référentiel en oncologie – Métastases osseuses – 3^{ème} édition – mise à jour 2016
9. Professeur Robert JUVIN - La maladie de Paget – Juillet 2002
10. Vidal 2013
11. Collège français des enseignants en Rhumatologie – Rhumatologie – Elsevier, Masson – 2008
12. Pr M. LAROCHE (service de Rhumatologie, Ranguel) – De l'os normal à l'os pathologique : les principales maladies de l'os
13. Pr P. MERLOZ – Tumeurs osseuses primitives – Octobre 2004
14. J. MARIMBERT - AFSSAPS – Recommandations sur la prise en charge bucco-dentaire des patients traités par biphosphonates – Lettre aux professionnels de santé pharmacovigilance - Décembre 2007
15. J.-J. Body – Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique : actualités et perspectives
16. Drs O. LAMY, E. GONZALEZ-RODRIGUEZ, D. STOLL, B. AUBRY-ROZIER – Denosumab en routine clinique : précautions à prendre avant, pendant et après - – revue médicale Suisse, 19 avril 2017 ;13 :863-6
17. Haute Autorité de Santé – Prévention, diagnostic et traitement de l'ostéoporose – Juillet 2006
18. S.-H. LEE, S.-S. CHANG, M.-C. CHAN, M. LEE, C.-C. LEE – Risk of osteonecrosis in patients taking biphosphonates for prevention of osteoporosis: a systematic review and meta-analysis – Mars 2014
19. Dr V. FORIN – Le portail des maladies rares et des médicaments orphelins – Ostéogénèse imparfaite – Mai 2009
20. G.-A. WELLS, A. CRANNEY, J. PETERSON, M. BOUCHER, B. SHEA, V. WELCH, D. COYLE, P. TUGWELL – Alendronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women – 23 Janvier 2008
21. K. DWAN, C.-A. PHILLIPI, R.-D. STEINER, D. BASEL – Biphosphonate therapy for osteogenesis imperfecta – 19 Octobre 2016
22. G.-A. WELLS, A. CRANNEY, J. PETERSON, M. BOUCHER, B. SHEA, V. WELCH, D. COYLE, P. TUGWELL – Etidronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women – 23 janvier 2008

23. S. FERRARI – Remodelage osseux : nouvelles approches thérapeutiques – Rev Med Suisse 2009
24. J.-B. REY, J. GLIGOROV, V. LAUNAY-VACHER – Point sur la prise en charge des métastases osseuses avec les biphosphonates IV en cancérologie – Journal de Pharmacie Clinique, 2006, vol 25, n°3, p.129-137
25. UEHELHART B. F., FERRARI S. L. – Traitement de l'ostéoporose : quel médicament et pour qui ? – La gazette médical 2016, vol 5, n°2, p.8-11
26. V. FORIN – Ostéogénèse imparfaite – Encyclopédie Orphanet – Juin 2007
27. A. GARG, K. LEITZEL, S. ALI, A. LIPTON – Antiresorptive therapy in the management of cancer treatment-induced bone loss – Current osteoporosis reports – April 2015, vol 13, issue 2, p. 73-77
28. Y. REN, L. MA, J. TIAN, L.ZHANG, K. YANG – A systematic review on different treatment methods of bone metastasis from cancers – Chin J. Lung Cancer – May 2010, vol 13, n° 5
29. M. LEWIECKI – Treatment of osteoporosis with denosumab – Maturitas – June 2010, vol 66, issue 2, p. 182-186
30. T. ISHIKAWA – Bone and calcium metabolism associated with malignancy – Clinical calcium – 01 Jan 2018, vol 28, n°11, p. 1421-1440
31. A.A. KHAN, G.K-B. SANDOR, E. DOREN A.D. MORRISON, M. ALSAHLI, F. AMIN, E. PETERS, D.A. HANLEY, S.R. CHAUDRY, D.W. DEMPSTER, F.H. GLORIEUX, A.J. NEVILLE, R.M. TALWAR, C.M. CLOKIE, M. AL MARDINI, T. PAUL, S. KHOSLA, R.G. JOSSE, S. SUTHERLAND, D.K. LAM, R.P. CARMICHAEL, N. BLANAS, D. KENDLER, S. PETAK, L.G. ST-MARIE, J. BROWN, A. WAYNE EVANS, L. RIOS, J.E. COMPSTON – Canadian consensus practice guidelines for biphosphonate associated osteonecrosis of the jaw – The journal of Rheumatology, July 2008, vol 35, n°7, p. 1391-1397
32. A.M. BRUFISKY – Cancer treatment-induced bone loss : pathophysiology and clinical perspectives – The Oncologist, 2008 ;13:187-195
33. M. RIIHIMAKI, H. THOMSEN, K. SUNDQUIST, J. SUNDQUIST, K. HEMMINKI – Clinical landscape of cancer metastases – Cancer Medicine, may 2018 ;7:5534-5542
34. R.A. ADLER, R.S. GILL – Clinical utility of denosumab for treatment of bone loss in men and women – Clinical interventions in aging 6, 2011
35. E.M. LEWIECKI – Denosumab for joints and bones – Current Rheumatology Reports, July 2009, vol 11, n°3, p.196-201
36. J.A. FORD, R. JONES, A. ELDERS, C. MULATERO, P. ROYLE, P. SHARMA, F. STEWART, R. TODD, G. MOWATT – Denosumab for treatment of bone metastases secondary to solid tumours : systematic review and network meta-analysis – European Journal of Cancer, January 2013, vol 49, n°2, p.416-430
37. E.M. LEWIECKI – Denosumab update – Current Opinion in Rheumatology, July 2009, vol 21, n°4, p.369-373
38. J.Y. MATUOKA, J.G. KAHN, S.R. SECOLI – Denosumab versus biphosphonates for the treatment of bone metastases from solid tumors : a systematic review – The European Journal of Health Economics, october 2018, p.1-13
39. T.M. WENSEL, M. IRANIKHAH, T.W. WILBORN – Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women – review of therapeutics, 2011, vol 31, n°5, p.510-523
40. R.E. COLEMAN, E. RATHBONE, J.E. BROWN – Management of cancer treatment-induced bone loss – revue Rheumatology – March 2019

41. M. TUBIANA-HULIN, C. DE MAULMONT, J-M. GUINEBRETIERE – Stratégie de prise en charge des métastases osseuses révélatrices – revue de Rhumatisme, 2008, p.332-338
42. E.M. LEWIECKI – New and emerging concepts in the use of denosumab for the treatment of osteoporosis – Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease, 2018, vol 10, n°11, p. 209-223
43. R. COLEMAN, M. GNANT – New results from the use of biphosphonates in cancer patients – Current opinion in supportive and palliative care, september 2009, vol 3, n°3, p.213-218
44. J. FORD, E. CUMMINS, P. SHARMA, A. ELDERS, F. STEWART, R. JOHNSTON, R. ROYLE, R. JONES, C. MULATERO, R. TOOD, G. MOWATT – Systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness, and economic evaluation, of denosumab for the treatment of bone metastases from solid tumours – Health Technology Assessment, July 2013, vol 17, n°29
45. T. ROD FLEURY, N. HOLZER, P.J. HOFFMEYER, M. FLEURY – Prise en charge orthopédique des métastases des os longs – Rev Med Suisse, 2012, vol 8, p. 2445-2451
46. M. HUGENTOBLER, J.-P. GUYOT – Implants dentaires et radiothérapie – Rev Med Suisse, 2009, vol 5, p. 1936-1939
47. P. GOUDOT, J.-P. LACOSTE – Guide pratique d'implantologie – Juillet 2013
48. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) – Dental implant surgery
49. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) – Medication-related osteonecrosis of the jaw – 2014 update
50. M. BERT, P. MISSIKA – Implantologie chirurgicale et prothétique – Paris, Cdp, 1996
51. E.G. BARTOLUCCI, C. MANGANO – Réussir les implants dentaire – Paris, Masson, 2006
52. M. DAVARPANA, S. SZMUKLER-MONCLER, P.M. KHOURY et al. – Manuel d'implantologie clinique : concepts, protocoles et innovations récentes 2^{ème} édition – Paris, Cdp, 2008
53. G. BORIE, S. VINCENT-BUGNAS - Cours d'implantologie de 6^{ème} année de l'université d'odontologie de Nice – Le plan de traitement implantaire – 2017/2018
54. D.A. FRASSICA, S. THURMAN, J. WELSH – Radiation therapy – Orthopedic Clinic of North America, 1 october 2000, vol 31, n°4, p.557-566
55. S. FERLITO, C. LIARDO, S. PUZZO - Biphosphonates and dental implants: a case report and a brief review of literature - Minerva Stomatologica - 01 Jan 2011, 60(1-2):75-81
56. CM. SCHMITT, M. BUCHBENDER, R. LUTZ, FW. NEUKAM - Oral implant survival in patients with biphosphonates/antiresorptive and radiation therapy and their impact on osteonecrosis of the jaws. A systematic review - European Journal Oral Implantology - 2018;11 suppl 1:93-111
57. C. WALTER, B. AL-NAWAS, T. WOLFF, E. SCHIEGNITZ, K.A. GROTZ - Dental implants in patients treated with antiresorptive medication – a systematic literature review - International Journal of Implant Dentistry - 2016, 2:9
58. R. GUPTA - Early dental implant failure in patient associated with oral biphosphonates - Indian Journal of Dental Research - 2012, vol 23, n°2, p.298

59. C. MADRID, M. SANZ - What impact do systematically administered bisphosphonates have on oral implant therapy? A systematic review - *Clinical Oral Implants Res* - 2009, vol 20, suppl 4, p. 87-95
60. J. OTOMO-CORGEL - Implants and oral bisphosphonates: risky business? - *Journal of Periodontology* - 2007, vol 78, n°3, p.373-376
61. MA. DIMOPOULOS, E. KASTRITIS, C. BAMIA, I. MELAKOPOULOS, D. GIKA, M. ROUSSOU, et al. - Reduction of osteonecrosis of the jaw (ONJ) after implementation of preventive measures in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid - *Ann Oncol* - 2009;20(1):117-20
62. Société Française de Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale (SFSCMF) – Implantologie et bisphosphonates, recommandations de bonne pratique – Juillet 2012
63. I.N. TSOLAKI, P.N. MADIANOS, J.A. VROTSOS – Outcomes of dental implants in osteoporotic patients. A literature review – *Journal of Prosthodontic* – 2009, vol 18, p. 309-323
64. J. TORRES, F. TAMMI, I. GARCIA – Dental implants in a patient with Paget disease under bisphosphonate treatment. A case report- *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology and endodontics* – 2009, vol 107, n°3, p.387-392
65. Haute Autorité de Santé (HAS) – Commission de la Transparence – Denosumab – Avis - 25 juillet 2018
66. Haute Aurotiré de Santé (HAS) – Synthèse d’avis de la commission de la transparence – Xgeva (denosumab), anticorps monoclonal – Avril 2012
67. Amgen Canada Inc (Mississauga – Ontario) – Monographie de produit Prolia (denosumab) – 04 février 2019
68. Amgen Canada Inc (Mississauga – Ontario) – Monographie de produit Xgeva (denosumab) – 01 février 2019
69. M. TROELTZSCH, D. CAGNA, P. STAHLER, F. PROBST, G. KAEPLER, M. TROELTZSCH, M/ EHRENFELD, S. OTTO – Clinical features of peri-implant medication-related osteonecrosis of the jaw: is there an association to peri-implantitis? – *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery* – December 2016, vol 44, n° 12, p.1945-1951
70. C. WALTER, B. AL-NAWAS, T. WOLFF, E. SCHIEGNITZ, K.A. GROTZ – Dental implants in patients treated with antiresorptive medication, a systematic literature review – *International Journal of Implant Dentistry* – 2016, vol 2, n° 9
71. R. GUPTA – Early dental implant failure in patient associated with oral bisphosphonates – *Indian Journal of Dental Reseach* – September 2012 – vol 23, n° 2, p.298
72. A. STAVROPOULOS, K. BERTL, P. PIETSCHMANN, N. PANDIS, M. SCHIODT, B. KLINGE – The effect of antiresorptive drugs on implant therapy : systematic review and meta-analysis – 1 may 2018 – *Clinical Oral Implants Research* – vol 29 (suppl 18):54-92
73. U.H. WEIDLE, F. BIRZELE, G. KOLLMORGEN, R. RUGER – Molecular mechanisms of bone metastasis – *Cancer Genomics & Proteomics* – 2016, vol 13, p.1-12
74. S. ABI NAJM, P. LESCLOUS, T. LOMBARDI, I. BOUZOUITA, J.-P. CARREL, J. SAMSON – Ostéonécrose des maxillaires dues aux bisphosphonates: mise au point – *Médecine buccal chirurgie buccale* – 2008, vol 14, n°1
75. A. BEDOGNI, G. BETTINI, A. TOTOLA, G. SAIA, P. F. NOCINI – Oral bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw after implant surgery: a case report and literature review – *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* – July 2010, vol 68, n° 7, p.1662-1666

76. B.-T. GRANT, C. AMENEDO, K. FREEMAN, R.A. KRAUT – Outcomes of placing dental implants in patients taking oral biphosphonates: a review of 115 cases – American Association of Oral and Maxillofacial Surgeon – Journal of Oral and Maxillofacial Surgery – 2008, 66:223-230
77. C. MADRID, M. SANZ – What impact do systematically administrated biphosphonates have on oral implant therapy? A systematic review – Clinical Oral Implants Research – September 2009, vol 20 (suppl 4):87-95
78. D. A. FRASSICA, S. THURMAN, J. WELSH – Radiation therapy – Orthopedic Clinics of North America – 1 october 2000 – vol 31, issue 4, p. 557-566
79. The American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) – Parameters of care: clinical practice guidelines for oral and maxillofacial surgery – Dental and craniomaxillofacial implant surgery – 2017
80. B. UEBELHART, R. RIZZOLI - Osteoporose - Revue médicale Suisse – 14 Janvier 2009;5(186):124-129
81. M.M. BORNSTEIN, K. OBERLI, E. STAUFFER, D. BUSER - Ostéonécrose maxillaire associée aux biphosphonates (ONB) – Revue médicale Suisse Odontostomatologie – 2006, vol 16
82. J.M. BORM, S. MOSER, M. LOCHER, G. DAMERAU, B. STADLINGER, K.W. GRÄTZ, C. JACOBSEN - Evaluation des risques encourus par les patients sous traitement inhibiteur de la résorption osseuse – Revue médicale Suisse Odontostomatologie – 2013, vol 123
83. R. BARON, S. FERRARI, RGG. RUSSELL – Denosumab and biphosphonates: different mechanisms of action and effects – Bone – 2011;48(4):677-692
84. J. HELLSTEIN, R. ADLER, P. JACOBSEN, J. KALMAR, S. KOKA, C. MIGLIORATI, et al. – Managing the care of patients receiving antiresorptive therapy for prevention and treatment of osteoporosis: recommendations from the American Dental Association Council on Scientific Affairs - http://www.aae.org/uploadedfiles/publications_and_research/endodontics_colleagues_for_excellence_newsletter/bonj_ada_report.pdf
85. Dictionnaire VIDAL – PROLIA® – 2014, p.1986-1989
86. Dictionnaire VIDAL – XGEVA® – 2014, p.2794-2796
87. K. KARUNAKARAN, R. MURUGESAN, G. RAJESHWAR, S. BABU – Paget’s disease of the mandibule – Journal of Oral and Maxillofacial Pathology – 2012;16(1):107-109
88. P. LABOURET, S. DANTEN – Lettre aux professionnels de santé : denosumab 60mg (Prolia): mise à jour des informations de sécurité d’emploi afin de minimiser les risques d’ostéonécrose de la machoire et d’hypocalcémie – 2014 - http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/82daab129594f097be360cd8ac1265b6.pdf
89. P. LABOURET, S. DANTEN – Lettre aux professionnels de santé : denosumab 120mg (Xgeva): mise à jour des informations de sécurité d’emploi afin de minimiser les risques d’ostéonécrose de la machoire et d’hypocalcémie – 2014 - http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/973fb391ab0b4c0b57498286a8cbab9c.pdf
90. SL. RUGGIERO, TB. DODSON, J. FANTASIA, R. GOODDAY, T. AGHALOO, B. MEHROTRA, et al – Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw - American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons - Position Paper – 2014 - <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0278239114004637>

91. Société Française de Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale (SFSCMF) – Ostéonécrose des mâchoires en chirurgie oromaxillofaciale et traitements médicamenteux à risque (antirésorbeurs osseux, antiangiogéniques) – Recommandations de Bonne Pratique – Juillet 2013
92. MA. POGREL, SL. RUGGIERO – Previously successful dental implants can fail when patients commence anti-resorptive therapy-a case series - Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery – February 2018, vol 47, n°2, p.220-222
93. P. GALL – Implants et biphosphonates: évaluation du risque d'ostéochimionécrose et rapprochement avec l'implantologie en secteur irradié et l'ostéoradionécrose – Thèse du 08 Novembre 2010
94. Biomnis (biologie médicale spécialisée) – Telopectides du collagène osseux de type 1 – Précis de biopathologie analyses médicales spécialisés – 2012
95. AFSSAPS – Traitement médicamenteux de l'ostéoporose post-ménopausique – Recommandations, actualisation 2006
96. JC. SOUBERBIELLE, C. CORMIER, C. KINDERMANS – Marqueurs du remodelage osseux : données récentes sur leur intérêt et leurs limites dans l'exploration des ostéoporoses – Feuilles bio 2001; 42/238 : 21-30
97. C. ROUX, P. GARNERO, T. THOMAS, JP. SABATIER, P. ORCEL, M. AUDRAN pour le comité scientifique du GRIO – Recommandations pour le suivi des traitements antirésorptifs au cours de l'ostéoporose postménopausique – Mise au point – Revue du Rhumatisme 72 (2005) 27-33
98. Haute Autorité de Santé (HAS) – Oxygénothérapie hyperbare – Janvier 2007
99. Y. GREEN, JY. BERNEY – Indications électives à l'oxygénothérapie hyperbare – Rev Med Suisse 2009; 5: 1615-1618

X. FIGURES – SCHÉMAS

Figure 1 – <https://www.erudit.org/fr/revues/ms/2004-v20-n1-ms679/007522ar/>

Figure 2 – <https://www.erudit.org/fr/revues/ms/2005-v21-n6-7-ms951/011202ar/>

Figure 3 – <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1773035X12717331>

Figure 4 – <https://clemedicine.com/13-osteopathies/>

Figure 5 – P. GUIHARD – Rôle des monocytes/macrophages dans les processus d'ossification physiopathologie

Figure 6 – <http://palli-science.com/content/la-resorption-osseuse-et-les-osteoclastes>

Figure 7 – Manuel MARK – Institut d'Embryologie Faculté de Médecine et Hôpital Universitaire de Strasbourg – Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire – Tissu osseux

Figure 8 – <https://clemedicine.com/13-osteopathies/>

Figure 9 – S. ROUX – Nouvelles cibles thérapeutiques dans l'ostéoporose – Revue de rhumatologie – 2010 ;77(3) :257-263

Figure 10 – M-C. De VERNEJOUL, P. MARIE – Traité des maladies métaboliques osseuses de l'adulte

Figure 11 – C. CIANGURA – Diagnostic et prise en charge du déficit en vitamine D chez l'adulte

Figure 12 – <http://www.chimienaturelle.fr/importance-du-calcium-pour-la-vie/>

Figure 13 – P. MARIE, M-C. DE VERNEJOUL – Biologie cellulaire de l'ostéoporose (volume 1, numéro 2, oct 1999)

Figure 14 – P. MARIE, M-C. DE VERNEJOUL – Biologie cellulaire de l'ostéoporose (volume 1, numéro 2, oct 1999)

Figure 15 – M-C. De VERNEJOUL, P. MARIE – Traité des maladies métaboliques osseuses de l'adulte (page. 202)

Figure 16 – M-C. De VERNEJOUL, P. MARIE – Cellules osseuses et remodelages osseux

Figure 17 – International Journal of Dentistry 2014 :471035, September 2014 - Biphosphonate associated osteonecrosis of the jaw: an update on pathophysiology, risk factors, and treatment

Figure 18 – S. ABI NAJM, P. LESCLOUS, T. LOMBARDI, I. BOUZOUITA, J.-P. CARREL, J. SAMSON – Ostéonécrose des maxillaires dues aux biphosphonates : mise au point – Médecine buccal chirurgie buccale – 2008, vol 14, n°1

Figure 19 – S. ABI NAJM, P. LESCLOUS, T. LOMBARDI, I. BOUZOUITA, J.-P. CARREL, J. SAMSON – Ostéonécrose des maxillaires dues aux biphosphonates : mise au point – Médecine buccal chirurgie buccale – 2008, vol 14, n°1

Figure 20 – Société Française de Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale (SFSCMF) – Implantologie et biphosphonates, recommandations de bonne pratique – Juillet 2012

Figure 21 – <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/alendronate#section=Top>

Figure 22 – https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Risedronate_sodium#section=Top

Figure 23 – https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/lbandronic_Acid#section=2D-Structure

Figure 24 – https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Zoledronic_acid#section=2D-Structure

Figure 25 – https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Etidronate_disodium#section=Top

Figure 26 – <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Clodronate#section=Top>

Figure 27 – Recommandations concernant la prise en charge bucco-dentaire des patients sous biphosphonates – Thèse Eric LEFEVRE – Les patients sous biphosphonates : conduite à tenir en chirurgie buccale

Figure 28 – S. FERRARI – Remodelage osseux : nouvelles approches thérapeutiques

Figure 29 – J.M. BORM, S. MOSER, M. LOCHER, G. DAMERAU, B. STADLINGER, K.W. GRÄTZ, C. JACOBSEN - Evaluation des risques encourus par les patients sous traitement inhibiteur de la résorption osseuse – Revue médicale Suisse Odontostomatologie – 2013, vol 123

Figure 30 – Lamba A. Osteoporosis [Internet]. Physiotherapy Professionals Parramatta. 2017 [cité 3 mars 2018]. Disponible sur: <http://www.physioparramatta.com.au/osteoporosis/>

Figure 31 – <http://public.larhumatologie.fr/files/files/osteoporose/FI-Capital-Osseux-Vie.pdf>

Figure 32 – C. HÉRISSON, P. FARDELLONE – Os, activité physique et ostéoporose

Figure 33 – M-C. De VERNEJOL, P. MARIE – Traité des maladies métaboliques osseuses de l'adulte (page. 203)

Figure 34 – C. HÉRISSON, P. FARDELLONE – Os, activité physique et ostéoporose

Figure 35 – UEBELHART B. F., FERRARI S. L. – Traitement de l'ostéoporose : quel médicament et pour qui ? – La gazette médical 2016, vol 5, n°2, p.8-11

Figure 36 – M-C. De VERNEJOL, P. MARIE – Traité des maladies métaboliques osseuses de l'adulte (page. 257)

Figure 37 – S. FERRARI – Remodelage osseux : nouvelles approches thérapeutiques

Figure 38 – M-C. De VERNEJOL, P. MARIE – Traité des maladies métaboliques osseuses de l'adulte (page. 280)

Figure 39 – UEBELHART B. F., FERRARI S. L. – Traitement de l'ostéoporose : quel médicament et pour qui ? – La gazette médical 2016, vol 5, n°2, p.8-11

Figure 40 – V. FORIN – Ostéogénèse imparfaite – Encyclopédie Orphanet – Juin 2007

Figure 41 – M-C. De VERNEJOL, P. MARIE – Traité des maladies métaboliques osseuses de l'adulte (page. 326)

Figure 42 – T. ROD FLEURY, N. HOLZER, P.J. HOFFMEYER, M. FLEURY – Prise en charge orthopédique des métastases des os longs – Rev Med Suisse, 2012, vol 8, p. 2445-2451

Figure 43 – J.-B. REY, J. GLIGOROV, V. LAUNAY-VACHER – Point sur la prise en charge des métastases osseuses avec les biphosphonates IV en cancérologie

Figure 44 – M-C. De VERNEJOL, P. MARIE – Traité des maladies métaboliques osseuses de l'adulte (page. 357)

Figure 45 – M-C. De VERNEJOL, P. MARIE – Traité des maladies métaboliques osseuses de l'adulte (page. 174)

Figure 46 – <https://parodontologie-implantologie.paris/implant-dentaire/>

Figure 47 – American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) – Dental implant surgery

Figure 48 – <https://www.dentagora.fr/chirurgie-dentaire/implantologie/taux-reussite-implants-dentaires-et-duree-vie/>

Figure 49 – Recommandations concernant la prise en charge bucco-dentaire des patients sous biphosphonates – Thèse Eric LEFEVRE – Les patients sous biphosphonates : conduite à tenir en chirurgie buccale

Figure 50 – SFSCMF – Implantologie et biphosphonates, recommandations de bonne pratique – Juillet 2012

Figure 51 – SFSCMF – Ostéonécrose des mâchoires en chirurgie oromaxillofaciale et traitements médicamenteux à risqué (antirésorbeurs osseux, antiangiogéniques) – Recommandations de Bonne Pratique – Juillet 2013

Serment d'Hippocrate

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate,

Je promets et je jure, au nom de l'Être Suprême, d'être fidèle aux lois de l'Honneur et de la probité dans l'exercice de La Médecine Dentaire.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui se passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon Devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès sa conception.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'Humanité.

Respectueux et reconnaissant envers les Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses,

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Approbation – Improbation

Les opinions émises par les dissertations présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, sans aucune approbation ou improbation de la Faculté de Chirurgie dentaire (1).

Lu et approuvé,

Vu,
Nice, le

Le Président du jury,

Le Doyen de la Faculté de
Chirurgie Dentaire de l'UNS

Professeur

Professeur Laurence LUPI

(1) Les exemplaires destinés à la bibliothèque doivent être obligatoirement signés par le Doyen et par le Président du Jury.

Léa SEBBAN

LA PRISE EN CHARGE IMPLANTAIRE DES PATIENTS SOUS ANTIRÉSORBEURS OSSEUX : BIPHOSPHONATES ET ANTICORPS MONOCLONAUX

Thèse : Chirurgie Dentaire, Nice, 2019, n°42-57-19-15

Directeur de thèse : Pr Patrick MAHLER

Mots-clés : biphosphonates, denosumab, ostéoporose, métastases osseuses, chirurgie implantaire

Résumé :

Le nombre de patients traités par les antirésorbeurs osseux, biphosphonates et denosumab, est en perpétuelle augmentation que ce soit pour une pathologie bénigne telle que l'ostéoporose ou maligne comme les métastases osseuses. Ces médicaments entraînent un remaniement important du remodelage osseux à la suite de certains actes dentaires chirurgicaux.

Ces traitements, bien qu'indispensables et aux effets thérapeutiques reconnus, ont fait apparaître un effet indésirable de plus en plus présent, l'ostéonécrose des mâchoires.

Il est donc impératif pour les praticiens de porter une attention particulière à la prise en charge des patients traités par ces médicaments car ils seront de plus en plus présents dans nos cabinets dentaires.

Après des rappels sur la physiologie du tissu osseux, nous aborderons plus spécifiquement les biphosphonates et le denosumab ainsi que les principales pathologies nécessitant ce type de traitement.

Nous nous attacherons ensuite sur l'objectif de ce travail qui est de déterminer la possibilité et l'opportunité de prise en charge implantaire chez les patients traités par ces antirésorbeurs osseux, et ce en fonction de l'indication et du mode d'administration.

Les précautions à prendre seront aussi présentées, ainsi que le pronostic et les complications implantaires.