



HAL
open science

Prise en charge des patients traités par bisphosphonates en médecine bucco-dentaire : données actuelles

Salomé Rougier

► **To cite this version:**

Salomé Rougier. Prise en charge des patients traités par bisphosphonates en médecine bucco-dentaire : données actuelles. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. <dumas-02394495>

HAL Id: dumas-02394495

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02394495v1>

Submitted on 4 Dec 2019

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

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



Distributed under a Creative Commons CC BY-NC-ND 4.0 - Attribution - Non-commercial use - No Derivative Works - International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'État de docteur en chirurgie dentaire. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.



UNIVERSITÉ
PARIS
DESCARTES

MEMBRE DE

U-PC
Université Sorbonne
Paris Cité

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES

FACULTÉ DE CHIRURGIE DENTAIRE

Année 2019

N° 054

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement le : 12 septembre 2019

Par

Salomé ROUGIER

Prise en charge des patients traités par bisphosphonates en médecine bucco-dentaire : données actuelles

Dirigée par M. le Docteur Charles-Daniel Arreto

JURY

M. le Professeur Laurent Pierrisnard

Président

M. le Docteur Jean-Claude Tavernier

Assesseur

M. le Docteur Charles-Daniel Arreto

Assesseur

M. le Docteur Mickaël Samama

Assesseur

M. le Docteur Jean-Claude Lakermance

Invité



Tableau des enseignants de la Faculté

| DÉPARTEMENTS | DISCIPLINES | PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS | MAÎTRES DE CONFÉRENCES |
|--|---|---|---|
| 1. DÉVELOPPEMENT, CROISSANCE ET PRÉVENTION | ODONTOLOGIE PÉDIATRIQUE | Mme DAVIT-BÉAL Mme DURSUN Mme VITAL | M. COURSON Mme JEGAT Mme SMAIL-FAUGERON Mme VANDERZWALM |
| | ORTHOPÉDIE DENTO-FACIALE | | Mme BENAHMED M. DUNGLAS Mme KAMOUN Mme LE NORCY |
| | PRÉVENTION, ÉPIDÉMIOLOGIE, ÉCONOMIE DE LA SANTÉ ET ODONTOLOGIE LÉGALE | Mme FOLLIGUET M. PIRNAY | Mme GERMA M. TAVERNIER |
| 2. CHIRURGIE ORALE, PARODONTOLOGIE, BIOLOGIE ORALE | PARODONTOLOGIE | Mme COLOMBIER Mme GOSSET | M. BIOSSE DUPLAN M. GUEZ |
| | CHIRURGIE ORALE | M. MAMAN Mme RADOI | Mme EJEIL M. GAULTIER M. HADIDA M. MOREAU M. NGUYEN |
| | BIOLOGIE ORALE | Mme CHAUSSAIN M. GOGLY Mme SÉGUIER Mme POLIARD | M. ARRETO Mme BARDET (MCF) Mme CHARDIN M. FERRE M. LE MAY |
| 3. RÉHABILITATION ORALE | DENTISTERIE RESTAURATRICE ENDODONTIE | Mme BOUKPESSI Mme CHEMLA | Mme BERÈS Mme BESNAULT M. BONTE Mme COLLIGNON M. DECUP Mme GAUCHER |
| | PROTHÈSES | | M. CHEYLAN M. DAAS M. DOT M. EID Mme FOUILLOUX-PATEY Mme GORIN M. RENAULT M. RIGNON-BRET M. TIRLET M. TRAMBA Mme WULFMAN |
| | FONCTION-DYSFONCTION, IMAGERIE, BIOMATÉRIEAUX | M. SALMON | M. ATTAL Mme BENBELAID Mme BENOÎT A LA GUILLAUME (MCF) M. BOUTER M. CHARRIER M. CHERRUAU M. FLEITER Mme FRON CHABOUIS Mme MANGIONE Mme TILOTTA |
| | PROFESSEURS ÉMÉRITES | M. BÉRENHOLC Mme BRION M. LASFARGUES M. LAUTROU M. LEVY | M. PELLAT M. PIERRISNARD M. SAFFAR Mme WOLIKOW |

Mise à jour le 23 avril 2019

Remerciements

À M. le Professeur Laurent Pierrisnard

Docteur en Chirurgie dentaire

Docteur de l'Université de Paris Descartes

Docteur en Sciences odontologiques

Habilité à Diriger des Recherches

Professeur émérite

Je suis honorée de votre présence en tant que Président de ce jury de thèse d'exercice. Je garde en mémoire ces vacances passées à l'Hôpital Bretonneau au cours desquelles vous nous enseigniez la prothèse. Je vous suis reconnaissante de l'enseignement que vous nous avez transmis pendant ces années d'études.

À M. le Docteur Jean-Claude Tavernier

Docteur en Chirurgie dentaire

Docteur de l'Université Paris Descartes

Docteur en Sciences odontologiques

Maître de Conférences des Universités, Faculté de Chirurgie dentaire Paris Descartes

Praticien Hospitalier, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris

Chevalier de l'ordre national du mérite

Officier de l'ordre des palmes académiques

Je vous remercie d'avoir accepté de siéger parmi ce jury. Votre pédagogie et votre patience envers les étudiants, ainsi que votre amabilité ont toujours été très appréciées. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de ma plus profonde estime.

À M. le Docteur Charles-Daniel Arreto

Docteur en Chirurgie dentaire

Docteur de l'Université Paris Descartes

Maître de Conférences des universités, Faculté de chirurgie dentaire Paris Descartes

Praticien Hospitalier, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris

Vous m'avez fait un grand honneur en acceptant de diriger cette thèse d'exercice. Je tiens à vous remercier pour la qualité de vos enseignements tout au long de ces six années d'études et notamment pendant ma 6^{ème} année à l'Hôpital Bretonneau. Vous m'avez accordé beaucoup de votre temps, vos connaissances et votre envie de les transmettre m'ont été précieuses. Enfin, je vous remercie pour votre accompagnement et votre écoute tout au long de ce travail qui ont permis son aboutissement.

À M. le Docteur Mickaël Samama

Docteur en Médecine spécialiste en Chirurgie Orale

Chef de Clinique-Assistant du département Stomatologie et Maxillo-faciale de l'Hôpital Pitié-Salpêtrière

Directeur du Diplôme inter-Universitaire de Réhabilitation Orale Implantaire

Je vous remercie de votre présence parmi ce jury. Merci de l'intérêt que vous portez à l'enseignement et de m'avoir donné le goût de l'implantologie. Que ce travail soit le témoignage de ma profonde reconnaissance et de mon respect.

À M. le Docteur Jean-Claude Lakermance

Docteur en Chirurgie dentaire

Praticien Hospitalier, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris

Aujourd'hui, c'est avec plaisir que je travaille au sein de votre équipe à l'Hôpital de la Pitié-Salpêtrière. Veuillez accepter mes remerciements pour toutes ces connaissances que vous me transmettez, votre extrême gentillesse et la confiance que vous m'accordez. Je vous en suis extrêmement reconnaissante et votre présence dans ce jury me tenait particulièrement à cœur.

Table des matières

| | |
|---|-----------|
| INTRODUCTION | 2 |
| 1 : LES BISPHOSPHONATES (BP) | 3 |
| 1.1. DECOUVERTE, STRUCTURE ET CLASSIFICATION DES BISPHOSPHONATES | 3 |
| 1.2. PHARMACOLOGIE DES BISPHOSPHONATES | 4 |
| 1.2.1. <i>Relation structure/activité et mécanisme d'action des bisphosphonates</i> | 4 |
| 1.2.2. <i>Pharmacocinétique des bisphosphonates</i> | 8 |
| 1.2.3. <i>Indications des bisphosphonates</i> | 10 |
| 2 : ACTION DES BISPHOSPHONATES SUR L'OS : DU REMODELAGE OSSEUX A L'OSTEONECROSE DES | |
| MACHOIRES | 20 |
| 2.1. ACTION PHARMACOLOGIQUE DES BISPHOSPHONATES SUR LES DIFFERENTS OS | 20 |
| 2.2. OSTEONECROSE DES MAXILLAIRES LIE AUX BISPHOSPHONATES | 22 |
| 2.2.1 <i>Incidence et délai d'apparition</i> | 23 |
| 2.2.2 <i>Physiopathologie</i> | 24 |
| 2.2.3 <i>Signes et symptômes</i> | 26 |
| 2.2.4. <i>Classification</i> | 26 |
| 2.2.5. <i>Examens complémentaires</i> | 27 |
| 2.3. AUTRES EFFETS INDESIRABLES DES BISPHOSPHONATES | 32 |
| 3 : RECOMMANDATIONS DE PRISE EN CHARGE DES PATIENTS SOUS BISPHOSPHONATES | 33 |
| 3.1. RECOMMANDATIONS ACTUELLES..... | 33 |
| 3.1.1. <i>Prévention de l'ostéonécrose des maxillaires (ONM)</i> | 33 |
| 3.1.2. <i>Facteurs de risque de survenue d'une ostéonécrose induite par les bisphosphonates</i> | 38 |
| 3.1.3. <i>Recommandations concernant l'imagerie</i> | 41 |
| 3.1.4. <i>Traitement de prise en charge de l'ONM établie</i> | 41 |
| 3.2. DIFFERENTIATION DES RECOMMANDATIONS DE PRISE EN CHARGE DES PATIENTS SOUS BISPHOSPHONATES | 45 |
| 3.2.1. <i>Selon l'indication et le mode d'administration des bisphosphonates</i> | 45 |
| 3.2.2. <i>Selon la durée de traitement par bisphosphonates</i> | 46 |
| 3.3. INTERROGATIONS ACTUELLES ET ORIENTATIONS FUTURES | 48 |
| CONCLUSION | 49 |
| BIBLIOGRAPHIE | 50 |
| TABLE DES FIGURES | 54 |
| TABLE DES TABLEAUX | 55 |

Introduction

L'os est un tissu hétérogène composé d'une phase minérale, l'hydroxyapatite, d'une phase organique elle-même composée de collagène de type I et de protéines non-collagéniques, et enfin d'eau. Les proportions de ces composants sont susceptibles de varier avec l'âge, le site, le sexe, la maladie et les traitements médicamenteux. Le tissu osseux est en constant renouvellement, il subit des phénomènes de construction et de destruction de façon constante durant la vie de l'individu. Les thérapeutiques médicamenteuses qui préviennent ou traitent les pathologies osseuses peuvent également altérer sa composition. Prescrits depuis une quarantaine d'années, les traitements par bisphosphonates ont clairement prouvé leur efficacité dans la prise en charge de certaines pathologies du remodelage osseux, que ce soit comme traitement de fond de l'ostéoporose ou bien en traitant les complications osseuses de certains cancers et de certaines pathologies. En l'occurrence, ce résultat a été acquis au prix de l'apparition d'un effet indésirable grave : l'ostéonécroses des maxillaires. Cet effet indésirable sera d'autant plus difficile à juguler qu'on sera amené à le voir de plus en plus fréquemment au regard du nombre croissant des patients concernés par ce traitement et de la durée de celui-ci. C'est pourquoi le dilemme des praticiens sera d'évaluer la balance bénéfique/risque lors de l'instauration de n'importe quelle thérapeutique.

L'objectif, ici, est de présenter une vue d'ensemble de l'état actuel des données acquises relatives à cette complication émergente tout en précisant les modalités de prévention et de prise en charge de ces patients.

Nous commencerons par une présentation pharmacologique des bisphosphonates, puis nous décrirons les pathologies pour lesquelles ils sont prescrits. Nous nous attarderons ensuite sur l'action des bisphosphonates sur l'os, partant du remodelage osseux jusqu'à l'ostéonécrose des mâchoires. Enfin, nous finirons par exposer les recommandations actuelles en médecine bucco-dentaire en matière de prévention et de prise en charge de cette nécrose osseuse.

1 : Les bisphosphonates (BP)

1.1. Découverte, structure et classification des bisphosphonates

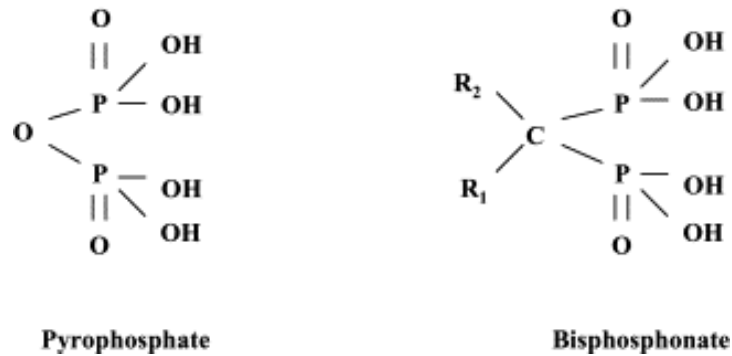
Au cours des années 60, un composé biosynthétisé par le corps humain a été mis en évidence pour sa capacité non seulement de réguler la minéralisation osseuse mais aussi de prévenir la minéralisation des tissus mous. Ainsi ce composé entraînerait une perturbation du métabolisme osseux jusqu'à pouvoir mener à des défauts de minéralisation. Il fut identifié chimiquement comme étant le pyrophosphate inorganique (*inorganic pyrophosphate* ou PPI) et fut aussi baptisé *water softner*. Par la suite, différentes classes chimiques de pyrophosphates ont été synthétisées jusqu'à l'obtention des BP. Ces composés sont en fait des analogues structuraux stables du PPI avec des propriétés biologiques semblables : prévenir la minéralisation de nombreux tissus mous comme la peau, les reins et les vaisseaux sanguins et surtout posséder une grande affinité pour les surfaces minérales¹. Au sein de la molécule du PPI, il existe une chaîne P-O-P dont l'atome d'oxygène a été remplacé par un atome de carbone formant une chaîne P-C-P avec un carbone central pour permettre l'obtention des BP. Cette chaîne confère aux BP une résistance supérieure à l'hydrolyse tout en conservant une forte affinité pour le minéral osseux. En outre, la chaîne P-C-P est aussi impliquée dans la liaison avec le calcium (Ca^{2+}) de l'hydroxyapatite.

En complément, deux chaînes latérales R1 et R2 articulées sur le carbone central vont permettre de déterminer d'une part l'affinité pour l'hydroxyapatite (R1) et d'autre part la puissance pharmacologique des BP (R2)² (Figure 1).

¹ Russell, « Bisphosphonates : mode of action and pharmacology ».

² Paycha et al., « Quelle est la signification des anomalies observées en scintigraphie osseuse ? : Retour sur les mécanismes de fixation des bisphosphonates-(^{99m}Tc) ».

Figure 1 : Analogie structurale du PPI et des bisphosphonates



Source : Corrado, « Extra-skeletal effects of bisphosphonates », 2007.

En effet, la chaîne latérale R1 conditionne la haute affinité avec le minéral osseux et si R1 est un groupement hydroxyle (-OH), R1 agit alors comme un crochet osseux (*bone hook*) alors que la chaîne latérale R2 par la présence ou non d'un atome d'azote détermine sa puissance pharmacologique. La chaîne latérale R2 par sa composition et sa structure tridimensionnelle détermine donc l'activité de la molécule ainsi que ses cibles moléculaires. Au total, c'est cette présence d'un atome d'azote sur la chaîne latérale R2 qui permet de classer les BP en deux familles de molécules : les amino-bisphosphonates et les non-amino-bisphosphonates.

Nous avons vu que les chaînes latérales R1 et R2 du carbone central pouvaient varier : selon leur composition, l'activité des bisphosphonates se modifie³.

1.2. Pharmacologie des bisphosphonates

1.2.1. Relation structure/activité et mécanisme d'action des bisphosphonates

Le principe est un échange de molécules de phosphates entre les cristaux d'hydroxyapatite $[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2]$ en formation, constituant principal de la phase minérale de l'os, et les molécules de phosphate des BP.

Pour cela, les BP sont adsorbés à la surface osseuse par liaison au Ca^{2+} (chélation phosphate-calcium) de la phase minérale osseuse. Plus particulièrement, au niveau des zones de résorption osseuse où le Ca^{2+} est bien exposé. Deux types de liaisons sont possibles : l'atome de calcium de l'hydroxyapatite se lie soit à deux atomes d'oxygène des groupes phosphonates soit à trois atomes d'oxygène, le dernier

³ Viennet, « Bisphosphonates et ostéonécrose de la mâchoire : mise au point sur cet effet secondaire et étude des cas déclarés au centre régional de pharmacovigilance de Nancy ».

étant celui du radical hydroxyle en position R1⁴. Cette forte affinité des BP pour les cristaux d'hydroxyapatite permet leur incorporation dans la matrice osseuse. L'inhibition de la résorption osseuse s'opère surtout grâce à des mécanismes cellulaires et moléculaires⁵.

Lors de la résorption osseuse, les BP sont libérés de la phase minérale osseuse dans la chambre de résorption sous l'effet de l'acidité produite par les ostéoclastes lors du phénomène de résorption. Ils sont ensuite internalisés par les ostéoclastes matures qui sont la principale cible des BP⁶. D'autres effets sur leurs précurseurs ou sur les ostéoblastes ont aussi été décrits.

La pénétration par endocytose des BP dans l'ostéoclaste s'opère différemment selon les deux familles de BP en agissant sur différentes voies métaboliques⁷ :

D'un point de vue moléculaire, pour les non-amino-BP, leur métabolisation intracellulaire s'opère en métabolites analogues non-hydrolysables de l'ATP. Ils vont inhiber les enzymes ATP-dépendantes, les empêchant de remplir leurs fonctions. L'ensemble de ces réactions mène à une désorganisation du cytosquelette, à une paralysie de la pompe à proton ATPase dépendante et bloquant ainsi l'acidification de la chambre de résorption nécessaire à la dissolution de la phase minérale. L'ostéoclaste, suite à un épuisement énergétique, meurt par apoptose⁸.

Pour les amino-BP, c'est la voie du mévalonate qui est concernée. Ils vont inhiber la farnésyl diphosphate synthase (FPP synthase), une enzyme importante dans la formation du cholestérol et dans la prénylation (modification post-traductionnelle) des *small* GTPases dont le rôle est essentiel dans la signalisation intracellulaire. Cette inhibition conduit à une perturbation des processus cellulaires tels que l'organisation du cytosquelette, de la membrane cytoplasmique et de la bordure en brosse pour conduire finalement à l'apoptose de la cellule⁹.

⁴ Russell, « Bisphosphonates : mode of action and pharmacology ».

⁵ Viennet, « Bisphosphonates et ostéonécrose de la mâchoire : mise au point sur cet effet secondaire et étude des cas déclarés au centre régional de pharmacovigilance de Nancy ».

⁶ Viennet.

⁷ Paycha et al., « Quelle est la signification des anomalies observées en scintigraphie osseuse ? : Retour sur les mécanismes de fixation des bisphosphonates-(99mTc) ».

⁸ Viennet, « Bisphosphonates et ostéonécrose de la mâchoire : mise au point sur cet effet secondaire et étude des cas déclarés au centre régional de pharmacovigilance de Nancy ».

⁹ Delguste et al., « Assessment of a bone biopsy technique for measuring tiludronate in horses : a preliminary study ».

Tableau 1 : Bisphosphonates commercialisés en France

| DCI | DC | FONCTION -NH ₂ | RATIO PUISSANCE |
|--|--|---------------------------|-----------------|
| BISPHOSPHONATES DE 1^{ère} GÉNÉRATION | | | |
| Etidronate | DIDRONEL [®] | NON | 1 |
| Clodronate | CLASTOBAN [®] LYTOS [®] | NON | 10 |
| Tiudronate | SKELID [®] | NON | 10 |
| BISPHOSPHONATES DE 2^{ème} GÉNÉRATION | | | |
| Pamidronate | ARELIA [®] OSTEPAM [®] | OUI | 100 |
| Alendronate | FOSAMAX [®] FOSAVANCE [®] ADROVANCE [®] | OUI | 1000 |
| BISPHOSPHONATES DE 3^{ème} GÉNÉRATION | | | |
| Risédrionate | ACTONEL [®] | OUI | 5000 |
| Ibandronate | BONVIVA [®] BANDRONE [®] | OUI | 10000 |
| Zolédronate | ZOMETA [®] ACLASTA [®] | OUI | 20000 |

Source : Lan et al., « Prévention des ostéonécroses de l'os maxillaire des patients traités par bisphosphonates i.v. », 2015.

Tableau 2 : Indications et posologie des bisphosphonates commercialisés en France

| DCI | DC | POSOLOGIE | INDICATION |
|---|--|---|---|
| BIPHOSPHONATES DE 1^{ère} GÉNÉRATION | | | |
| Etidronate | DIDRONEL [®] | p.o. : 400mg/semaine | Ostéoporose |
| Clodronate | CLASTOBAN [®] LYTOS [®] | p.o. : 2400 à 3200mg/24h i.v. : 300mg, 1inj/24h | Onco-hématologie |
| Tiudronate | SKELID [®] | p.o. : 400mg 1comprimé/24h pendant 3mois | Maladie de Paget |
| BIPHOSPHONATES DE 2^{ème} GÉNÉRATION | | | |
| Pamidronate | ARELIA [®] OSTEPAM [®] | Dose totale : 90 à 210mg -1 injection/24h pendant 4j -1 injection pendant 1mois | Onco-hématologie Maladie de Paget |
| Alendronate | FOSAMAX [®] FOSAVANCE [®] ADROVANCE [®] | p.o. : 5 ou 10mg/24h 35 ou 70mg/semaine | Ostéoporose |
| BIPHOSPHONATES DE 3^{ème} GÉNÉRATION | | | |
| Risédrionate | ACTONEL [®] | -5mg, 1comprimé/24h -35mg, 1comprimé/semaine -75mg, 2comprimés/mois | Ostéoporose Onco-hématologie Maladie de Paget |
| Ibandronate | BONVIVA [®] BONDRONE [®] L | p.o. : 150mg, 1comprimé/mois i.v. : 3 à 6mg, 1 injection/3mois | Ostéoporose Onco-hématologie Maladie de Paget |
| Zolédronate | ZOMETA [®] ACLASTA [®] | -5mg, 1injection/mois -5mg, 1 injection/an | Ostéoporose Onco-hématologie Maladie de Paget |

Source : Lan et al., « Prévention des ostéonécroses de l'os maxillaire des patients traités par bisphosphonates i.v. », 2015.

Il existe également une autre classification des BP en fonction de leur apparition sur le marché. Les BP ont été ainsi classés en trois générations indiquant une évolution dans leur puissance et dans leur structure chimique différentes.

Les BP de première génération sont les moins puissants et ne contiennent pas d'atome d'azote dans leur formule chimique : ce sont les non-amino-BP. Ils sont utilisés contre l'ostéoporose et la maladie de Paget ainsi qu'en Onco-hématologie.

Les BP de deuxième génération ont une activité d'inhibition de la résorption de dix à cent fois plus puissante que ceux de première génération. Dans leur structure chimique apparaît un atome d'azote sur la chaîne latérale ouvrant la voie à la famille des amino-BP. Leur indication thérapeutique est identique à ceux de première génération.

Les BP de troisième génération possèdent en plus une méthylation du groupement amine en comparaison des BP de deuxième génération, ce qui les rend dix à vingt fois plus puissants que les BP de deuxième génération.

En résumé, de nombreuses études ont ainsi montré que les BP pouvaient affecter la voie de la résorption osseuse par les ostéoclastes de plusieurs façons, par le recrutement des ostéoclastes, leur différenciation, leur activité de résorption, et finalement induire l'apoptose de ces cellules. Mais le mécanisme n'est pas totalement élucidé¹⁰.

Les BP vont être enfermés dans l'os nouvellement formé et y rester stocker sous forme latente pendant plusieurs années. Cela leur procure une demi-vie très longue pouvant dépasser les dix ans pour l'alendronate¹¹. Ils seront à nouveau libérés lors d'une nouvelle phase de résorption.

1.2.2. Pharmacocinétique des bisphosphonates

Biodisponibilité et mode d'absorption :

Les bisphosphonates pris par voie orale sont difficilement absorbés par l'épithélium digestif (de 1 % à 10 % de la dose), l'absorption intestinale est donc faible. Cela est due à leur nature hydrophile qui empêche le transport entre les cellules épithéliales. L'absorption orale de bisphosphonates est également perturbée si la prise a lieu au cours des repas. Elle doit être éloignée des repas ce qui diminue l'observance des patients¹². En revanche, la biodisponibilité des solutions injectables est maximale par définition.

Distribution :

Pour la dose ayant atteint la circulation générale, la demi-vie sanguine est brève, allant de 30 minutes à quelques heures. Le pourcentage de fixation osseuse quant à lui est élevé et varie en fonction de la

¹⁰ Viennet, « Bisphosphonates et ostéonécrose de la mâchoire : mise au point sur cet effet secondaire et étude des cas déclarés au centre régional de pharmacovigilance de Nancy ».

¹¹ Hugentobler et Richter, « Proposition d'un algorithme de prise en charge médico-dentaire pour les patients traités par bisphosphonates ».

¹² Fleisch, « Bisphosphonates : mechanisms of action ».

molécule, allant de 20 % à 60 % de la fraction libre des bisphosphonates absorbés¹³. En effet les BP ont la capacité de s'accumuler dans un tissu durant une certaine période. On parle alors de pharmacothésaurisme pour décrire cette propriété. Ils se fixent préférentiellement au niveau de l'os spongieux des os longs, ceci s'explique par un taux de résorption plus élevé de ces pièces osseuses, permettant une plus grande exposition des cristaux d'hydroxyapatite aux BP¹⁴.

Métabolisation et élimination :

50 % de la dose absorbée est retenue au niveau squelettique, le reste est éliminé par la circulation sanguine dans les urines sans être métabolisé¹⁵.

Tableau 3 : Pharmacocinétique des bisphosphonates

| BP | Voie d'administration | Biodisponibilité (%) | % de fixation sur l'os dans les 24h | Demi-vie sanguine (h) | Demi-vie osseuse |
|--------------------|-----------------------|----------------------|-------------------------------------|-----------------------|---------------------------------|
| Medronate | i.v. | 100 | 30 | 1 | de qq semaines à plusieurs mois |
| Oxidronate | i.v. | 100 | 36 | 1 | idem |
| Etidronate | p.o. / i.v. | 3,5/100 | 20 | 6/1 | idem |
| Clodronate | p.o. | 2 | 20 | 2 | idem |
| Tiludronate | p.o. | 6 | 50 | 2 | idem |
| Pamidronate | i.v. | 100 | 60 | 0,5 | idem |
| Alendronate | p.o. | 0,7 | 50 | 2 | idem |
| Risedronate | p.o. | 0,6 | 50 | 2 | idem |
| Ibandronate | i.v. | 100 | 40 | 14 | idem |
| Zoledronate | i.v. | 100 | 60 | 2 | Idem |

Source : Paycha et al., « What is the meaning of abnormalities observed on bone scintigraphy ?

Bisphosphonates-(99mTc) mechanisms of uptake revisited », 2007.

¹³ Fleisch.

¹⁴ Viennet, « Bisphosphonates et ostéonécrose de la mâchoire : mise au point sur cet effet secondaire et étude des cas déclarés au centre régional de pharmacovigilance de Nancy ».

¹⁵ Paycha et al., « Quelle est la signification des anomalies observées en scintigraphie osseuse ? : Retour sur les mécanismes de fixation des bisphosphonates-(99mTc) ».

1.2.3. Indications des bisphosphonates

1.2.3.1. L'ostéoporose

L'ostéoporose est une pathologie osseuse caractérisée par une diminution de la densité osseuse, rendant les os plus fragiles et sujets à des fractures. L'ostéoporose est devenue un problème majeur de santé publique dans les pays industrialisés, notamment à cause de son lien avec la ménopause. Le risque absolu pour une femme caucasienne de 50 ans d'être atteinte d'une ostéoporose post-ménopausique avec fracture ostéoporotique avant la fin de sa vie, est de 60 %¹⁶. En France, on comptait que sur 10 004 625 de femmes âgées de plus de 50 ans, 1 129 392 d'entre elles étaient atteintes d'une ostéoporose diagnostiquée¹⁷. Arrivé à l'âge de 50 ans, la masse osseuse diminue aussi bien chez l'homme que chez la femme. Mais elle s'opère plus promptement chez la femme ménopausée. La chute d'hormones œstrogènes provoque une augmentation de la résorption osseuse. L'ostéoporose existe aussi chez l'homme mais dans une moindre mesure et à un âge plus avancé¹⁸.

On distingue l'ostéoporose liée à l'âge qui est la plus répandue et l'ostéoporose secondaire à certains traitements (corticothérapie au long court) ou certaines pathologies (hyperparathyroïdie, hyperthyroïdie, hypercorticisme, hypogonadisme, ostéogénèse imparfaite).

Le test diagnostique de l'ostéoporose est effectué en pratiquant une évaluation de la densité osseuse au niveau de la hanche et des vertèbres lombaires, que l'on appelle *dual-energy x-ray absorptiometry* ou DXA¹⁹. Ce test permet d'utiliser des doses très faibles de rayonnements ionisants. Les résultats obtenus sont comparés à des valeurs standards obtenues chez la femme jeune. Le stade précédent l'ostéoporose est appelé l'ostéopénie...

D'autres analyses peuvent être employées comme la mesure de la présence de marqueurs biologiques du renouvellement osseux comme le CTX (*C-telopeptide fragments of collagen-I*), générée par l'activité ostéoclastique.

L'amélioration du diagnostic de l'ostéoporose, voire sa prévention, passe par une meilleure compréhension de la physiopathologie de l'ostéoporose. Dans ce but, de nombreux travaux se sont orientés vers la mise en évidence des mécanismes sous-jacents du contrôle du remodelage osseux²⁰.

¹⁶ Malaise, Neuprez, et Reginster, « Traitements non hormonaux de l'ostéoporose postménopausique ».

¹⁷ Cotté et al., « A model of the public health impact of improved treatment persistence in post-menopausal osteoporosis in France ».

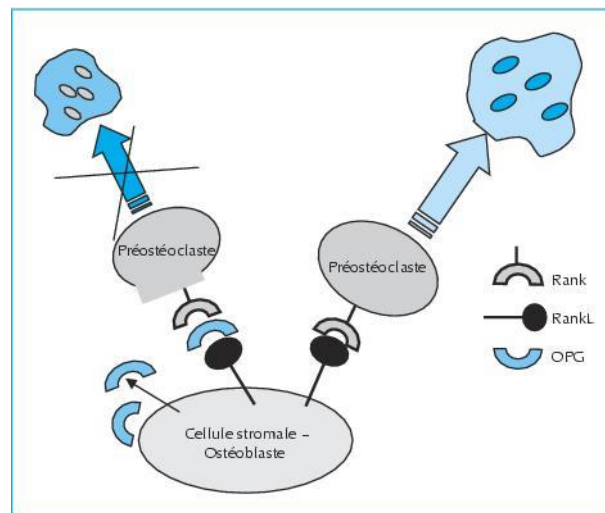
¹⁸ Viennet, « Bisphosphonates et ostéonécrose de la mâchoire : mise au point sur cet effet secondaire et étude des cas déclarés au centre régional de pharmacovigilance de Nancy ».

¹⁹ Cheng et al., « Alveolar bone and the bisphosphonates ».

²⁰ Lafage-Proust, « Physiopathologie de l'ostéoporose ».

En effet, il existe des protéines responsables de l'interaction et du couplage entre les cellules ostéoblastiques et ostéoclastiques et clairement identifiées. Ces protéines appartiennent à la famille des récepteurs du *tumor necrosis factor* (TNF) et ont un rôle majeur dans le contrôle du remodelage osseux. Les précurseurs ostéoblastiques expriment une molécule appelée *osteoclast differentiation factor* (ODF) (ou Trance/OPGL/RANKL), qui peut activer les cellules de la lignée ostéoclastique en interagissant avec un de leurs récepteurs, le récepteur RANK. Une autre molécule, l'ostéoprotégérine (OPG) également appelée *osteoclastogenesis inhibitory factor* (OCIF) agit comme un récepteur soluble semblable à RANKL donc capable d'inhiber l'ostéoclastogénèse. L'ostéoprotégérine est circulante, elle est synthétisée par les ostéoblastes mais aussi par d'autres cellules telles que les cellules stromales (cellules souches mésenchymateuses) de la moelle osseuse.

Figure 2 : Le système ostéoprotégérine/RANKL dans la différenciation de l'activité ostéoclastique



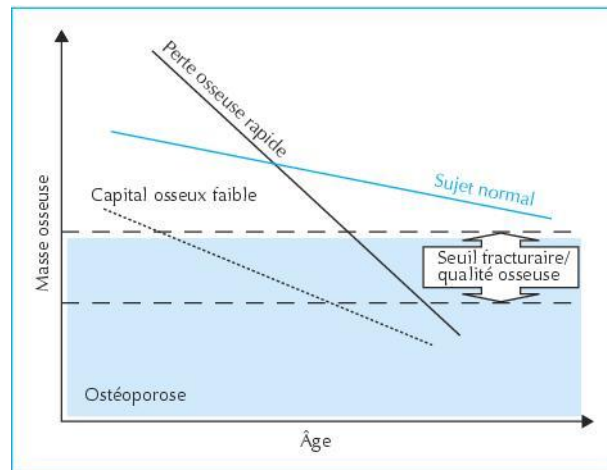
Source : Lafage-Proust, « Physiopathologie de l'ostéoporose », 2004.

Même si la mise en évidence de ces mécanismes reste prometteuse pour les thérapeutiques d'avenir de l'ostéoporose, l'implication des facteurs nutritionnels tels que le calcium, la vitamine D et des facteurs hormonaux tels que les œstrogènes ou la parathormone, reste encore au centre des mécanismes clés de la perte osseuse.

En effet, de faibles taux de vitamine D entraînent un déficit d'absorption en calcium et une augmentation de l'activité des glandes parathyroïdes. Cela provoque une sécrétion trop importante d'hormones parathyroïdiennes, qui peut stimuler la résorption osseuse en libérant le calcium stocké dans l'os afin de rétablir un niveau plus élevé en calcium²¹.

²¹ Lafage-Proust.

Figure 3 : Facteurs influençant l'apparition de l'ostéoporose



Source : Lafage-Proust, « Physiopathologie de l'ostéoporose », 2004.

En effet, le seuil fracturaire ne dépend pas uniquement du niveau de masse osseuse mais aussi de la qualité intrinsèque du matériau osseux (figure 3).

Par conséquent, on peut commencer à identifier les facteurs favorisant l'ostéoporose post-ménopausique comme l'âge du patient, une diminution du taux d'œstrogènes, un régime pauvre en calcium et 25-(OH)-vitamine D, des antécédents familiaux d'ostéoporose, des perturbations endocriniennes comme l'hyperparathyroïdie ou l'hyperthyroïdie, un mode de vie sédentaire, certains traitements médicamenteux (corticoïdes, ...), le tabagisme et l'alcool.

Le traitement par bisphosphonates de l'ostéoporose repose sur l'alendronate (FOSAMAX®) et le risédronate (ACTONEL®). L'etidronate a été prescrit pendant de nombreuses années mais il est considéré actuellement comme obsolète dans la prise en charge de l'ostéoporose. Ils existent sous une formulation journalière mais également hebdomadaire pour l'administration orale. Leur efficacité anti-fracturaire a été démontrée et a permis de constater une amélioration de l'observance thérapeutique chez les patients en prise hebdomadaire. Plus récemment, l'ibandronate (BONVIVA®) a été approuvé pour le traitement de l'ostéoporose et a montré une efficacité comparable à celle de l'alendronate ou du risédronate. Une formulation orale mensuelle mais aussi une par voie intraveineuse d'ibandronate ont également montré leur efficacité en partie grâce à une meilleure observance des patients. Ainsi, Lafage-Proust a décrit une réduction de fracture vertébrale de 47 % suite à ces thérapeutiques. Une limitation de traitement par bisphosphonates à 5 ans pour l'ostéoporose est évoquée car cela engendrerait une possible toxicité squelettique et à long terme, une suppression massive du remodelage osseux (augmentation des microfractures, hyperminéralisation...). Une attitude prudente doit donc être envisagée. Les

thérapeutiques complémentaires de l'ostéoporose reposent sur les peptides de la famille de l'hormone parathyroïdienne (PTH), la vitamine D et le calcium ou encore un modulateur sélectif des récepteurs aux œstrogènes se comportant comme un agoniste œstrogénique sur l'os d'où son effet anti-ostéoporotique²².

1.2.3.2. Cancers avec métastases osseuses et myélome multiple (MM)

Il s'agit de cancers à tumeurs solides comme le cancer du sein, de la prostate et des intestins développant des métastases aux niveau des os. Le myélome multiple est une hémopathie maligne caractérisée par la prolifération de plasmocytes anormaux envahissant la moelle osseuse des os, au dépend des autres cellules sanguines. Ces plasmocytes vont produire une grande quantité d'un type d'anticorps appelé immunoglobuline monoclonale ou protéine M²³. L'accumulation de ces plasmocytes malins au niveau de la moelle osseuse peut entraîner :

- la production et la sécrétion d'une protéine monoclonale dans le sang et/ou les urines
- des lésions de l'os environnant la cavité médullaire
- une insuffisance médullaire avec anémie et/ou leucopénie et thrombopénie
- une immunodépression avec inhibition de la production des immunoglobulines normales et une sensibilité accrue aux infections

Le diagnostic repose sur la présence de la protéine M dans sang et/ou les urines en quantité augmentée et sur une plasmocytose médullaire excessive. L'infiltration plasmocytaire s'accompagne d'une résorption ostéoclastique et d'une inhibition de la fonction reconstructrice des ostéoblastes²⁴, formant des tumeurs osseuses appelées plasmocytomes (lésions ostéolytiques).

Les principales complications de la maladie sont donc des destructions osseuses pouvant aboutir à des fractures pathologiques, mais aussi des compressions médullaires, l'hypercalcémie, l'infection, l'anémie et des saignements car ces cellules prennent la place des autres cellules sanguines.

Ces lésions osseuses malignes qu'elles proviennent de cancers à des stades avancés ou bien du MM, résultent donc d'un déséquilibre entre la formation et la destruction osseuse. Des foyers d'ostéolyse ou bien d'ostéocondensation, avec prédominance de l'un ou de l'autre, coexistent alors²⁵.

²² Viennet, « Bisphosphonates et ostéonécrose de la mâchoire : mise au point sur cet effet secondaire et étude des cas déclarés au centre régional de pharmacovigilance de Nancy ».

²³ Manier et Leleu, « Myélome multiple : diagnostic clinique et perspective de traitement. Recommandations de l'International Myeloma Working Group (IMWG) ».

²⁴ Manier et Leleu.

²⁵ Brantus et al., « Guide de recommandations d'utilisation des bisphosphonates dans les lésions osseuses malignes des tumeurs solides et du myélome multiple ».

Le traitement standard pour les métastases osseuses provenant de cancers à tumeurs solides et pour les lésions ostéolytiques du MM, est le traitement par bisphosphonates par voie intraveineuse, notamment l'acide zolédronique et le pamidronate²⁶. Même dans le cas où la pathologie primaire est maîtrisée par radiothérapie ou chimiothérapie, les lésions osseuses, elles, progressent²⁷. Le traitement par bisphosphonates doit être initié si une lésion ostéolytique se développe ou bien si l'on détecte la présence d'une ostéopénie associée ou non à une fracture osseuse²⁸. Il joue un rôle palliatif important avec des bénéfices dans la réduction des douleurs et complications osseuses de la maladie.

1.2.3.3. Maladie de Paget²⁹

La maladie de Paget est une maladie chronique à progression lente du remodelage osseux. Elle est diagnostiquée chez les plus de 55 ans. On parle d'une atteinte monostotique si elle implique uniquement un site osseux et polyostotique si plusieurs sites sont atteints. Elle n'est jamais diffuse. L'Europe continentale, le Royaume-Uni et les pays des anciennement britanniques ont une prévalence plus élevée de la maladie, il s'agit dans ces pays de la deuxième pathologie la plus répandue concernant le métabolisme osseux après l'ostéoporose. Elle est présente chez 8 % des hommes et 5 % des femmes de plus de 80 ans dans ces contrées.

Elle se manifeste par une destruction ostéoclastique accélérée puis une formation ostéoblastique excessive qui surcompense progressivement la perte osseuse initiale³⁰, conduisant à une augmentation de volume de l'os. Il en résulte un hyper remodelage anarchique qui conduit à des difformités des pièces osseuses, avec un os désorganisé, non lamellaire, hyper vasculaire et fragile. On assiste à une réduction des espaces médullaires, dans lesquels la moelle hématopoïétique est remplacée par une fibrose hyper vasculaire.

Elle peut être suspectée par la découverte fortuite de niveaux élevés de phosphatases alcalines dans le sang ou par une radiographie anormale. Certains peuvent avoir des symptômes comme des douleurs osseuses, une hyperhémie cutanée en regard de la lésion ou encore des déformations osseuses. Il est donc nécessaire de confirmer le diagnostic par des analyses du métabolisme osseux ainsi que par des radiographies claires des os affectés.

²⁶ Manfredi et al., « A 5-year retrospective longitudinal study on the incidence and the risk factors of osteonecrosis of the jaws in patients treated with zoledronic acid for bone metastases from solid tumors ».

²⁷ Brantus et al., « Guide de recommandations d'utilisation des bisphosphonates dans les lésions osseuses malignes des tumeurs solides et du myélome multiple ».

²⁸ Dickinson et al., « Osteonecrosis of the jaw complicating bisphosphonate treatment for bone disease in multiple myeloma : an overview with recommendations for prevention and treatment ».

²⁹ Ferraz-de-Souza et Correa, « Diagnosis and treatment of Paget's disease of bone : a mini-review ».

³⁰ Malghem et al., « Maladie de Paget ».

L'étiologie n'est pas totalement élucidée, il existe deux hypothèses probables à ce jour. L'hypothèse la plus probable serait une prédisposition génétique c'est-à-dire un polymorphisme ou une mutation des gènes impliqués dans la différenciation et la fonction des ostéoclastes. La seconde hypothèse serait l'origine virale de la maladie de Paget (paramyxovirus).

Concernant le diagnostic clinique, les signes et symptômes peuvent être des douleurs osseuses, une arthrite osseuse, des os déformés avec une augmentation de chaleur à ce niveau, une hypertrophie crânienne ou de la mandibule. Les os plus fréquemment touchés sont les os du bassin, les vertèbres lombaires, le fémur, et les os du crâne. Le maxillaire et la mandibule sont impliqués dans environ 20 % des cas avancés de la maladie de Paget, et plus particulièrement le maxillaire. L'os alvéolaire s'élargit et les dents s'écartent en éventail³¹. Chez l'édenté, les prothèses amovibles deviennent alors inadaptées. Les complications irréversibles de la maladie de Paget dues à un diagnostic tardif peuvent se manifester sous forme de fractures, de séquelles neurologiques et en fonction de la localisation de la lésion osseuse : une surdité, une compression de la moelle épinière ou des nerfs crâniens. Mais encore des hydrocéphalies ou une insuffisance cardiaque congestive. Les complications plus rares sont l'hypercalcémie et la transformation en sarcomatose (lésion cancéreuse) des lésions pagétiques. Cependant, 95 % des patients atteints de la maladie de Paget peuvent être complètement asymptomatiques.

Concernant les paramètres biochimiques, nous faisons pratiquer les examens suivants : (a) Dosage des phosphatases alcalines sériques, enzymes exprimées par les pré-ostéoblastes et les ostéoblastes matures. Il est nécessaire d'écarter la cause d'une anomalie hépatique en ajoutant le dosage sérique des transaminases et de la gamma-glutamyl transpeptidase ; (b) Dosage du calcium et de la vitamine D ; (c) Marqueurs de la résorption osseuse : CTX, NTX sériques,... Ils sont augmentés proportionnellement à l'étendue et à l'activité de la maladie, ils sont utilisés pour la surveillance de l'évolutivité de la maladie et pour apprécier l'efficacité des traitements.

Concernant les examens radiographiques, on effectue une radiographie de qualité et une scintigraphie osseuse. Sur le radiogramme, la lésion d'une maladie de Paget apparaît soit sclérotique, en lien avec une augmentation de la densité osseuse, soit lytique, ou bien les deux (figure 5A) où une flèche représente l'aspect de lyse osseuse qui domine, deux flèches les deux aspects qui coexistent et trois flèches où l'aspect sclérotique domine.

³¹ Cheng et al., « Alveolar bone and the bisphosphonates ».

Tableau 4 : Caractéristiques radiographiques de la maladie de Paget

| Signes radiologiques caractéristiques de la maladie de Paget | |
|--|---|
| Anomalie de forme | Hypertrophie de la pièce osseuse |
| Anomalies de structure | 1. Epaissement des corticales 2. Structure fibrillaire de l'os |
| Anomalies de densité | Condensation hétérogène donnant un aspect « ouaté » |

| Aspects radiologiques particuliers au cours de la maladie de Paget | |
|--|---|
| Bassin | L'atteinte unilatérale (un seul os coxal) est fréquente |
| Rachis | L'atteinte du corps vertébral donne un aspect « en cardre » au début (hypertrophie corticale) Possibilité de condensation globale et homogène du corps vertébral : « vertèbres ivoires » Des tassements vertébraux sont possibles |
| Os longs | Possibilité d'incurvation : aspect en « lame de sabre » du tibia |
| Crâne | Epaissement de la voûte du crâne (figure 5B) Atteinte de la base du crâne avec convexobasie |

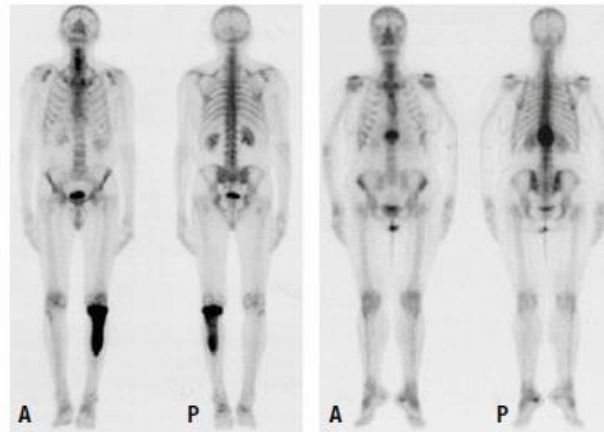
Source : Juvin, « La maladie de Paget (260) », 2002.

À la scintigraphie osseuse au technétium-99 métastable (^{99m}Tc), l'accumulation du radionucléide au niveau de la lésion reflète l'augmentation du renouvellement et de la vascularisation. Ce test diagnostique est particulièrement intéressant lors de la recherche des différents sites dans la maladie de Paget polyostotique afin d'établir une cartographie des lésions. L'exemple d'une scintigraphie osseuse avec du ^{99m}Tc -MDP chez deux patients atteints de la maladie de Paget monostotique, montre des zones de haut niveau d'accumulation du radionucléide correspondant à la lésion de Paget (figure 4) : fibula (gauche) et vertèbre (droite) sur (A) vue antérieure, (P) vue postérieure.

On remarque sur une radiographie (figure 6) les caractéristiques vues précédemment de la structure d'un os pagétique : hypertrophie de la pièce osseuse, condensation osseuse, perte de la différentiation

cortico-spongieuse, trame fibrillaire. En cas de doute sur le diagnostic, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) est l'examen complémentaire de choix³².

Figure 4 : Scintigraphie osseuse chez deux patients atteints de MP monostotique avec du 99mTc-MDP



Source : Ferraz-de-Souza et Correa, « Diagnosis and treatment of Paget's disease of bone : a mini-review », 2013.

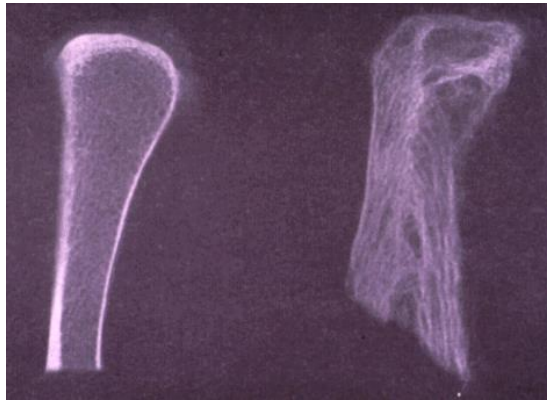
Figure 5 : Lésion pagétique de la fibula. Lésion avancée de Paget, et le typique « cotton wool spots » du crâne



Source : Ferraz-de-Souza et Correa, « Diagnosis and treatment of Paget's disease of bone : a mini-review », 2013.

³² Malghem et al., « Maladie de Paget ».

Figure 6 : Comparaison d'une trame osseuse normale (à gauche) et d'une trame osseuse d'un os pagétique (à droite)



Source : Juvin, « La maladie de Paget (260) », 2002.

Figure 7 : Vertèbre ivoire : condensation et hypertrophie de L4



Source : Juvin, « La maladie de Paget (260) », 2002.

Les traitements par bisphosphonates réduisent l'activité métabolique osseuse et contrôlent la diminution des symptômes comme les douleurs osseuses chez ces patients. Des études ont montré

que le traitement par zolédronate était le traitement de choix chez ces patients. Il procure la meilleure amélioration de qualité de vie et de meilleures performances pour atteindre une rémission durable.

Tableau 5 : Bisphosphonates ayant prouvés leur efficacité antiresorptive dans le traitement de la maladie de Paget

| Bisphosphonates | Dose | Diminution de ALP | Référence |
|--------------------|------------------------------|--------------------|-------------------------|
| Alendronate | 40mg/jour, orale, pnd 6 mois | 73 à 79% en 6 mois | Siris 1996 Reid 1996 |
| Risedronate | 30mg/jour, orale, pnd 2 mois | 69% en 6 mois | Miller 1999 |
| Pamidronate | 60mg/jour, IV, pnd 3 jours | 53% en 6 mois | Walsh 2004 |
| Acide Zoledronique | 5mg, IV, une seule dose | 80% en 6 mois | Reid 2005 |

Source : Ferraz-de-Souza, « Diagnosis and treatment of Paget's disease of bone : a mini-review », 2013.

ALP : dosage des phosphatases alcalines sériques.

1.2.3.4. Hypercalcémie

L'hypercalcémie se définit comme une augmentation du taux de calcium dans le sang. Cette augmentation anormale supérieure à 2,6mmol/L de sang, peut être due à une hyperparathyroïdie, à des lésions ostéolytiques, des métastases osseuses, myélome, lymphome non-hodgkinien, hypercalcémie d'immobilisation... Les signes cliniques de l'hypercalcémie symptomatique sont très variables.

Les BP ne sont recommandés uniquement dans les cas d'hypercalcémie causés par une augmentation de la résorption osseuse des affections précédemment citées. Le zolédronate et le pamidronate injectables sont les spécialités les plus prescrites. Si elle n'est pas prise en charge assez rapidement, le pronostic vital peut être engagé. Cela exige l'arrêt des thérapeutiques potentialisatrices (intoxication à la vitamine D, diurétiques,...), une réhydratation en urgence par perfusion d'une solution saline isotonique et un blocage de la résorption osseuse (BP en intraveineux et injection de calcitonine)³³.

³³ Viennet, « Bisphosphonates et ostéonécrose de la mâchoire : mise au point sur cet effet secondaire et étude des cas déclarés au centre régional de pharmacovigilance de Nancy ».

2 : Action des bisphosphonates sur l'os : du remodelage osseux à l'ostéonécrose des mâchoires

L'activité pharmaco-thérapeutique, parce qu'elle repose sur une action spécifique sur le métabolisme du tissu osseux notamment du remodelage osseux en interférant avec la résorption, confère aux BP leur efficacité dans le traitement de maladies osseuses telles que l'ostéoporose, la maladie Paget mais aussi le myélome multiple voire toutes formes de cancer avec des métastases osseuses mais aussi l'existence d'effet indésirable. En effet, depuis la mise en évidence documentée d'un effet indésirable grave (EIG) lié à l'utilisation des BP en 2002³⁴, l'ostéonécrose des maxillaires induite par les BP (*bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw*, BRONJ), les travaux scientifiques ont été foisonnants non seulement pour comprendre les mécanismes sous-jacents à cet EIG mais aussi pour proposer au monde de la Médecine Bucco-Dentaire des solutions de prise en charge. Dans cette partie de notre travail, nous tenterons d'exposer comment les BP utilisés pour la consolidation osseuse ont été également responsables de l'ostéonécrose des maxillaires.

2.1. Action pharmacologique des bisphosphonates sur les différents os

L'os alvéolaire et les os longs ont des caractéristiques différentes³⁵. En l'occurrence, ces différences s'expriment autant au niveau de l'origine embryologique, de l'activité des cellules osseuses (ostéoblastes, ostéocytes, ostéoclastes) que du remodelage osseux (Tableau 6). Aussi l'action pharmacologique des BP sur les os longs et sur l'os alvéolaire pourrait être également différente. Au niveau de l'os alvéolaire, après traitement par BP, on observe une aplasie médullaire des cellules osseuses et une diminution des capacités de remodelage due à leur effet anti-angiogénique. Sur des coupes macroscopiques de l'os alvéolaire, chez un patient non traité par BP (Figure 8a), on note que l'os alvéolaire est en étroite relation avec la dent, l'os cortical et l'espace médullaire alors que chez un patient traité par BP (Figure 8b), l'espace médullaire se trouve oblitéré par de l'os dense.

³⁴ Sung et al., «Osteonecrosis of the maxilla as a complication to chemotherapy: A case report».

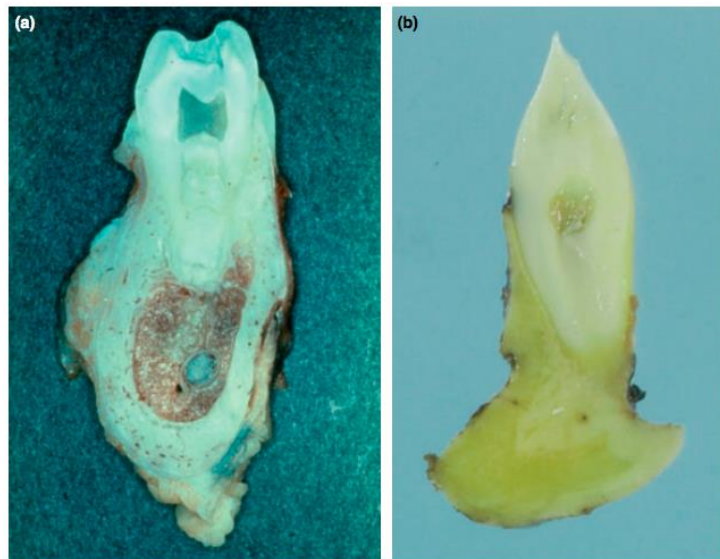
³⁵ Cheng et al., « Alveolar bone and the bisphosphonates ».

Tableau 6 : Comparaison des caractéristiques entre les os longs et l'os alvéolaire

| Tissu | Os long | Os alvéolaire |
|--|---|--|
| Origine embryologique | Mésoderme | Crêtes neurales |
| Ostéoblastes | Division lente | Division rapide |
| Ostéocytes | Réaction lente en réponse à un stress | Réaction rapide en réponse à un stress |
| Ostéoclastes | Origine hématopoïétique Plus faible activité de résorption | Origine hématopoïétique Plus forte activité de résorption |
| Turn-over osseux | Lent | 10 fois plus rapide |
| Exposition si plaie des tissus mous | Plus difficilement exposé | Facilement exposé |
| Vascularisation | Faiblement vascularisé | Hautement vascularisé |

Source : Cheng, « Alveolar bone and the bisphosphonates », 2009.

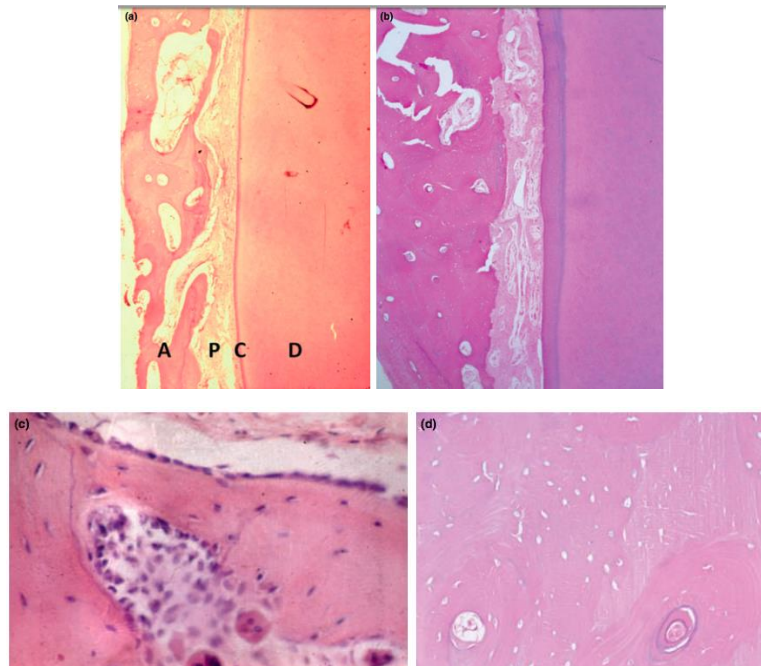
Figure 8 : Coupe d'une mandibule humaine au niveau de la première molaire droite chez un patient non traité par BP et au niveau d'une canine droite chez un patient traité par BP



Source : Cheng, « Alveolar bone and the bisphosphonates », 2009.

Sur des coupes microscopiques de l'os alvéolaire, (a) l'aspect normal de l'os alvéolaire (A), le ligament alvéolo-dentaire (P), le ciment (C) et la dentine (D) est modifié chez un sujet traité par BP (b). Notamment, l'os alvéolaire revêt un aspect acellulaire en comparaison d'un os alvéolaire chez un patient non traité (Figure 9c et 9d).

Figure 9 : Coupes histologiques comparant l'os alvéolaire normal et chez un spécimen sous bisphosphonates



Source : Cheng, « Alveolar bone and the bisphosphonates », 2009.

2.2. Ostéonécrose des maxillaires lié aux bisphosphonates

The American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR) a défini³⁶ l'ostéonécrose des maxillaires selon les critères suivants : une zone d'exposition osseuse dans la région maxillo-faciale qui ne cicatrise pas au bout 8 semaines, après son identification par un professionnel de santé, chez un patient exposé ou qui a été exposé à un traitement par BP, et n'ayant pas reçu de traitement par radiothérapie de la sphère oro-faciale. L'ostéonécrose des maxillaires ou l'ostéonécrose des mâchoires (ONM) est reconnue comme la principale complication qui survient au cours ou au décours d'un traitement par BP. Cliniquement, il s'agit d'une ulcération de la gencive ou de la muqueuse buccale qui ne guérit pas et qui est parfois la partie visible d'une nécrose osseuse sous-jacente souvent beaucoup plus étendue³⁷.

Récemment, des cas de nécrose avasculaire de la hanche ont été décrits chez des patients atteints de myélome multiple. Ces patients ont tous développé une ONM avant ou après cette découverte. Ils recevaient un traitement par BP par voie intra veineuse depuis de nombreuses années. On rapporte également dans la littérature des fractures atypiques du fémur chez des patients traités par BP depuis

³⁶ Borromeo et al., « A review of the clinical implications of bisphosphonates in dentistry ».

³⁷ Lacy et al., « Mayo clinic consensus statement for the use of bisphosphonates in multiple myeloma ».

de nombreuses années. On parle de fractures atypiques car elles apparaissent en l'absence de tout traumatisme et présentent une image radiologique peu commune³⁸ (Figure 10). Certains auteurs ont alors émis l'hypothèse qu'il s'agissait de fractures de stress dues à des microlésions ne guérissant pas en raison de la suppression sévère du remodelage osseux par l'administration des BP³⁹, une faible contrainte suffisant à aller jusqu'à la fracture complète. La localisation diaphysaire au niveau de la corticale externe (figure 10) plaide en faveur de fractures de contraintes qui sont souvent bilatérales. Des examens comme l'IRM furent réalisés afin d'exclure une récurrence de myélome ou bien une métastase osseuse à la suite d'un cancer et d'affirmer la présence de petits foyers d'ostéonécrose⁴⁰. Nous pouvons supposer que l'ONM représente une réelle complication osseuse systémique avec comme première localisation les maxillaires mais du fait de l'augmentation de l'espérance de vie des patients et de la durée des traitements, d'autres os du corps peuvent être également touchés⁴¹.

Figure 10 : Radiographie de face des fémurs droit et gauche montrant une fracture à la hauteur de l'épaississement bilatéralement quelques mois plus tard



Source : Alexiou et al., institut Jules Bordet, « Imagerie des effets secondaires méconnus des bisphosphonates », 2009.

2.2.1 Incidence et délai d'apparition

L'incidence de l'ONM liée aux BP administrés par voie intraveineuse dans le cadre de la prise en charge des pathologies malignes va de 0,8 % à 12 %⁴² chez ces patients selon les études et de 0.004 % à 0.21

³⁸ Viennet, « Bisphosphonates et ostéonécrose de la mâchoire : mise au point sur cet effet secondaire et étude des cas déclarés au centre régional de pharmacovigilance de Nancy ».

³⁹ Viennet.

⁴⁰ Alexiou et al., « Imagerie des effets secondaires méconnus des bisphosphonates ».

⁴¹ Badros et al., « Osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients : clinical features and risk factors ».

⁴² Lacy et al., « Mayo clinic consensus statement for the use of bisphosphonates in multiple myeloma ».

% chez les patients sous BP oraux⁴³. L'incidence réelle est méconnue, ce qui conduit à observer un manque de cohérence dans les résultats publiés. De nombreux auteurs pensent que l'incidence réelle est sous-estimée car elle repose souvent sur des études rétrospectives ou des séries de cas dont on connaît les faiblesses à cause des effectifs et d'un temps de suivi insuffisants. La diversité des chiffres met en évidence la difficulté à évaluer avec précision son incidence mais permet d'obtenir un ordre de grandeur.

De plus, avec l'allongement de la durée du suivi des patients, on observe une augmentation de cette incidence. Il est donc indispensable que les projets de recherche soient exclusivement prospectifs et qu'ils n'incluent pas de limite de temps pour le suivi des patients traités puisque le temps moyen de survenue d'une ostéonécrose des maxillaires due aux bisphosphonates i.v. est de 16 mois pour le zolédronate et de 24 mois pour le pamidronate et de 54 mois pour les bisphosphonates oraux⁴⁴. En ce qui concerne les bisphosphonates oraux, en raison d'un manque d'étude, les données sont moins précises.

Le délai d'apparition dépend donc de la molécule et de ses caractéristiques, du mode et de la fréquence d'administration, de la dose cumulée mais également de divers facteurs de risque généraux et locaux. Les études qui publient les taux d'incidence les plus élevés sont celles qui incluent un suivi et des examens bucco-dentaires réguliers, réalisés par un chirurgien-dentiste ayant reçu une formation de dépistage des ONM. Il peut atteindre 28 % dans certaines études⁴⁵.

2.2.2 Physiopathologie

À l'heure actuelle, la physiopathologie de l'ostéonécrose des maxillaires des patients traités par BP n'a pas complètement été élucidée⁴⁶. Les mâchoires sont formées d'os en remodelage constant et fortement vascularisé, un certain nombre de mécanismes pourraient être impliqués dans la survenue de l'ONM.

L'altération du remodelage osseux et l'action anti-angiogénique sont les mécanismes les plus incriminés dans le développement d'une ONM même si le rôle des phénomènes inflammatoires et infectieux reste important⁴⁷.

⁴³ Gaudin et al., « Occurrence and risk indicators of medication-related osteonecrosis of the jaw after dental extraction : a systematic review and meta-analysis ».

⁴⁴ Gunepin et al., « Ostéonécroses des maxillaires dues aux bisphosphonates administrés par voie intraveineuse : incidence et facteurs de risque ».

⁴⁵ Lacy et al., « Mayo clinic consensus statement for the use of bisphosphonates in multiple myeloma ».

⁴⁶ Dickinson et al., « Osteonecrosis of the jaw complicating bisphosphonate treatment for bone disease in multiple myeloma : an overview with recommendations for prevention and treatment ».

⁴⁷ Viennet, « Bisphosphonates et ostéonécrose de la mâchoire : mise au point sur cet effet secondaire et étude des cas déclarés au centre régional de pharmacovigilance de Nancy ».

-Théorie d'une diminution du remodelage osseux et de l'action anti-angiogénique :

Les bisphosphonates provoquent l'apoptose des ostéoclastes empêchant la destruction osseuse et ainsi le renouvellement osseux. Or, l'os des maxillaires est soumis continuellement à de fortes contraintes ainsi qu'à un stress mécanique liés aux pratiques masticatoires quotidiennes et aux parafunctions comme le bruxisme. Ces forces, qui sont à l'origine de micro-fractures, sur un os ischémique, hypocellulaire et aux capacités de réparation réduites, provoqueraient alors des zones de nécrose. A contrario, aucun cas d'ostéonécrose n'a été décrit concernant les pathologies associées à une diminution du remodelage osseux comme l'hypoparathyroïdie et il en est de même pour les pathologies traitées par des médicaments anti-angiogéniques⁴⁸.

-Théorie infectieuse :

Nous ne connaissons pas réellement la place des bactéries dans le processus de développement d'une ONM. L'infection précède-t-elle la nécrose ? Ou en est-elle la conséquence ? Au cours d'une nécrose osseuse sous-jacente, il suffit d'un simple traumatisme de la muqueuse pour que la nécrose soit au contact du milieu buccal septique, provoquant une infection secondaire et ainsi entretenant le processus de nécrose⁴⁹.

D'autres théories comme la prédisposition génétique ou bien l'existence de nombreux facteurs prédisposants en particuliers ceux qui altèrent les défenses immunitaires (diabète, virus de l'immunodéficience humaine etc...) altérant la cicatrisation et la capacité à se défendre contre les infections opportunistes ou les médicaments affectant celle-ci, ne sont pas à exclure.

Et plus récemment, l'hypothèse d'une altération de l'immunité cellulaire par des effets inhibiteurs sur la viabilité des macrophages a été émise⁵⁰. Il se pourrait donc que les bisphosphonates exercent localement une activité pharmacologique sur les cellules non-ostéoclastes et particulièrement celles de la lignée monocyte-macrophage présents au niveau des sites en pleine cicatrisation⁵¹.

Ainsi une maladie parodontale, la pose d'implant, l'extraction dentaire et des prothèses mal adaptées sont des événements qui peuvent précéder ou accélérer l'apparition d'une ONM⁵². L'analyse des propriétés physiques après la résection d'un os nécrosé provenant d'une ONM, n'a démontré aucunement la présence de biomarqueur unique et fiable qui aurait servi à établir son diagnostic⁵³.

⁴⁸ Viennet.

⁴⁹ Viennet.

⁵⁰ Patntirapong et al., « Inhibition of macrophage viability by bound and free bisphosphonates ».

⁵¹ Patntirapong et al.

⁵² Rizzoli et al., « Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonate treatment for osteoporosis ».

⁵³ Khan et al., « Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw : a systematic review and international consensus : osteonecrosis of the jaw : report from the international onj task force ».

2.2.3 Signes et symptômes⁵⁴

Symptômes :

- Douleurs dentaires, des mâchoires ou faciales
- Difficultés à manger et/ou parler
- Difficultés à mener à bien les manœuvres habituelles d'hygiène orale
- Engourdissement et sensibilité altérée
- Asymptomatique

Signes cliniques :

- Os exposé douloureux
- Os nécrotique visible
- Fistules cutanées ou muqueuses
- Pertes de dents

Signes radiologiques :

- Augmentation densité osseuse péri-alvéolaire, épaissement lamina dura et espace desmodontal
- Lyse et/ou séquestre osseux en formation
- Fracture pathologique

Diagnostiques différentiels :

- Maladies parodontales
- Mucosites
- Caries dentaires
- Infections dentaires non reliées aux bisphosphonates
- Ostéoradionécrose
- Lésions ostéolytiques du myélome multiple
- Tumeur osseuse primitive ou métastases
- Ostéomyélite infectieuse

2.2.4. Classification

L'Association Américaine de Chirurgie Orale et Maxillofaciale a organisé en 2003 une classification des différents stades d'évolution de l'ONM, elle a été revue en 2009⁵⁵.

⁵⁴ Dickinson et al., « Osteonecrosis of the jaw complicating bisphosphonate treatment for bone disease in multiple myeloma : an overview with recommendations for prevention and treatment ».

⁵⁵ Borromeo et al., « A review of the clinical implications of bisphosphonates in dentistry ».

À risque : pas de nécrose osseuse apparente chez des patients qui ont été traités par bisphosphonates par voie orale ou bien intraveineux.

Stade 0 : pas d'évidence clinique de nécrose osseuse mais des signes et symptômes cliniques non spécifiques non expliqués par les pathologies péri-apicales ou parodontales courantes. Ces symptômes peuvent être des douleurs osseuses, abcès, fistules, altération de la fonction sensitive ou des anomalies découvertes au niveau de l'os alvéolaire à la radiographie. Cependant l'utilisation de la terminologie de stade 0 peut conduire à des erreurs de diagnostic car ces mêmes symptômes peuvent conduire à des diagnostics différentiels⁵⁶.

Stade 1 : os exposé/nécrotique chez un patient asymptomatique sans évidence d'infection.

Stade 2 : os exposé/nécrotique associé à une infection mise en évidence par des zones douloureuses et érythémateuses dans la région de l'os exposé avec ou sans écoulement purulent.

Stade 3 : os exposé/nécrotique, douleur et infection avec une ou plusieurs des caractéristiques suivantes : os exposé et nécrotique qui s'étend au-delà de la région alvéolaire menant à une fracture pathologique, fistule extra-orale, communication bucco-sinusienne ou bucco-nasale, lyse osseuse qui s'étend jusqu'au bord inférieur de la mandibule ou jusqu'au plancher des sinus maxillaires.

Le stade 0 peut inclure un œdème, une infection ou bien une alvéole non cicatrisée après une extraction dentaire mais sans exposition de l'os sous-jacent. Les stades 0 à 2 concernent l'os alvéolaire tandis que pour le stade 3, la nécrose s'étend au-delà de l'os alvéolaire. Il se peut que pour chacun de ces stades, la nécrose osseuse ne soit pas exposée, c'est-à-dire encore recouverte par la muqueuse ou la gencive. Ce qui rend le diagnostic encore plus difficile.

2.2.5. Examens complémentaires

2.2.5.1. Évaluation radiographique de l'ostéonécrose des maxillaires⁵⁷

On peut évaluer (a) la morphologie osseuse à l'aide d'une radiographie rétroalvéolaire, d'un orthopantomogramme (OPT) ou d'un CBCT ; (b) la fonction osseuse, quant à elle, est étudiée en ayant recours à (1) une scintigraphie osseuse avec du ^{99m}Tc-Méthylène-Di-Phosphonate (MDP) ; (2) une tomographie par émission de positon ou PET.

La rétroalvéolaire, aisée d'utilisation, peu chère, délivrant une dose faible d'irradiation est utile dans l'évaluation des premiers signes de l'ONM : l'épaississement de la lamina dura, l'augmentation de la

⁵⁶ Khan et al., « Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw : a systematic review and international consensus : osteonecrosis of the jaw : report from the international onj task force ».

⁵⁷ Rizzoli et al., « Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonate treatment for osteoporosis ».

densité osseuse trabéculaire de l'os alvéolaire et l'épaississement de l'espace desmodontal. De plus elle apporte de précieuses informations en ce qui concerne la présence de lésions carieuses, de problèmes parodontaux ou péri-apicaux qui sont d'importants facteurs de risque de l'ONM⁵⁸.

La radiographie panoramique nous permet de visualiser les deux arcades dentaires mais aussi les structures anatomiques avoisinantes comme les sinus maxillaires, les cavités nasales, le foramen mentonnier et le canal mandibulaire. Typiquement les découvertes que nous pouvons y faire sont une augmentation de la densité osseuse, une cicatrisation incomplète du site d'extraction, la formation de séquestres osseux, l'épaississement du canal mandibulaire ou la corticalisation du plancher du sinus⁵⁹. À l'aide de ces deux derniers examens nous ne pouvons pas discriminer s'il s'agit d'une ostéonécrose ou bien de métastases osseuses, d'où un manque de spécificité de leur part⁶⁰. Elles apparaissent également peu sensibles lors d'un diagnostic précoce d'ONM, en effet l'image ostéolytique visible en radiographie conventionnelle est d'apparition plus tardive. Si le diagnostic est difficile et qu'il requiert d'avantage d'investigations dentaires ou osseuses, il existe des techniques d'imagerie plus avancées décrites ci-dessous.

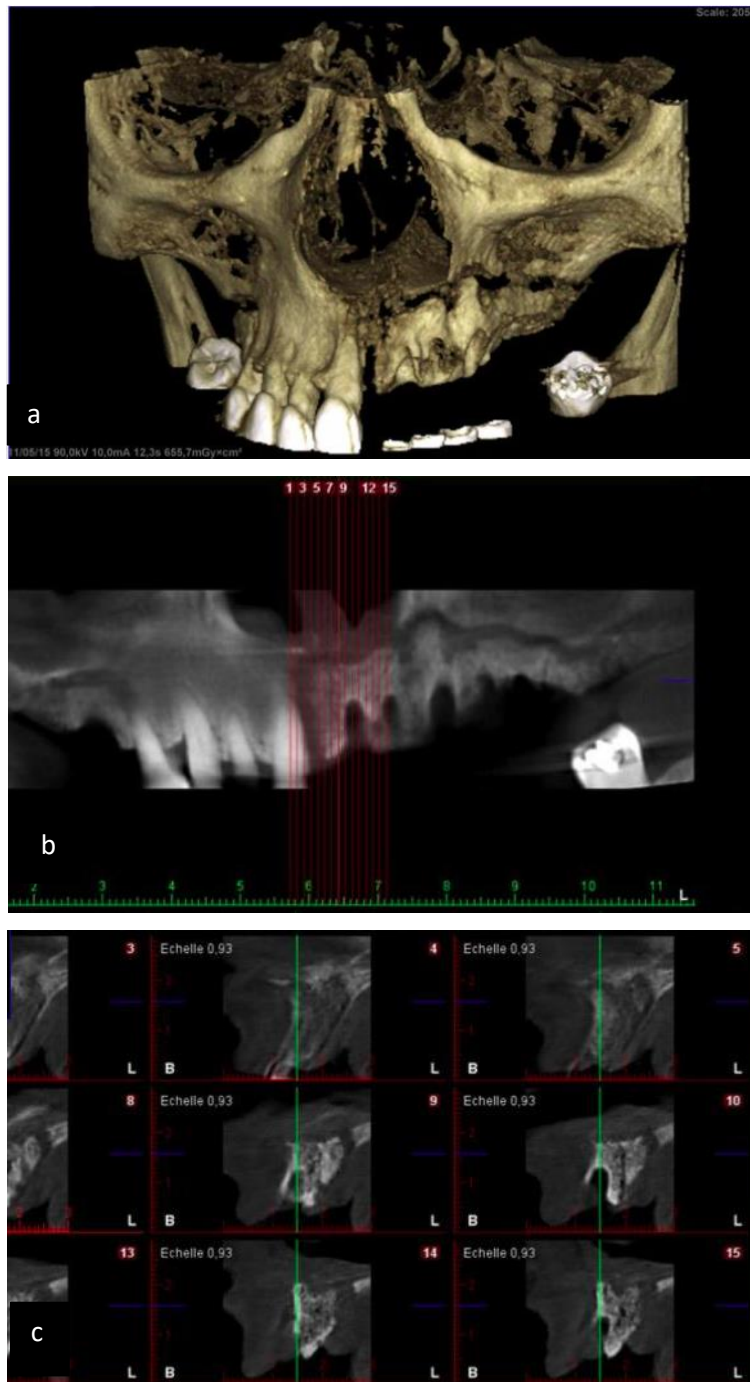
Le CBCT (*Cone Beam Computerized Tomography*) est plus performant pour une détection précoce des lésions d'ONM. Il renseigne avec plus de détails sur l'extension, l'épaisseur résiduelle de la corticale et l'intégrité de l'os, discrimine les zones d'ostéosclérose (augmentation de densité osseuse) des zones d'ostéolyse. Il facilite la planification d'une intervention chirurgicale. Souvent ces modifications radiographiques s'étendent au-delà de l'exposition osseuse visible cliniquement. L'exemple d'une patiente de 68 ans traitée par acide zolédronique pendant 8 mois pour un myélome multiple avec métastases osseuses. Elle a subi la perte spontanée des dents 24 et 25, puis lors d'un contrôle à six mois, un CBCT a été réalisé (figures 11a, 11b, 11c), on constate la perte d'intégrité des corticales vestibulaire et palatine de tout le secteur 2. En clinique le séquestre osseux est effectivement mobile.

⁵⁸ Khan et al., « Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw : a systematic review and international consensus : osteonecrosis of the jaw : report from the international onj task force ».

⁵⁹ Khan et al.

⁶⁰ Rizzoli et al., « Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonate treatment for osteoporosis ».

Figure 11a, 11b et 11c : ONM de grande étendue de stade 3 chez une patiente avec antécédent de myélome multiple traité par zolédronate pendant 8 mois.



Source : Lan et al., « Prévention des ostéonécroses de l'os maxillaire des patients traités par biphosphonates i.v. », 2015.

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) apparaît plus efficace pour l'évaluation des modifications des tissus mous, des sinus, du canal mandibulaire et de l'étendue des lésions des os touchés.

On évalue la fonction osseuse par la scintigraphie osseuse avec ^{99m}Tc -Méthylène-Di-Phosphonate (MDP) et son vecteur (molécule de la famille des bisphosphonates) qui s'accumulent au niveau des sites où le métabolisme osseux est perturbé c'est-à-dire des zones de forte activité ostéoblastique ou ostéoclastique. C'est l'examen le plus efficace pour mettre en évidence le stade initial d'ONM (grande sensibilité) alors que les signes cliniques et en radiographie conventionnelle sont encore absents. En effet on observe une hyperfixation chez les patients qui vont développer une ostéonécrose. On pourrait envisager, avant tout acte de chirurgie orale, que cet examen des maxillaires, contribuerait à évaluer le profil de risque des patients⁶¹.

La tomographie par émission de positon ou PET Scan repose sur l'injection dans le sang d'un traceur du glucose marqué. Les cellules inflammatoires (mais aussi les cellules tumorales) sont plus actives et ont donc une plus grande activité de glycolyse que les cellules normales, elles accumulent donc plus facilement ce marqueur.

Ces deux examens d'imagerie manquent en revanche de spécificité, ils ne permettent pas toujours de différencier le processus malin du processus inflammatoire, c'est pourquoi les données de l'examen clinique demeurent indispensables.

Figure 12 : ONM dans le secteur 4 suite à une chirurgie orale.



Source : Dickinson et Prince, « Osteonecrosis of the jaw complicating bisphosphonate treatment for bone disease in multiple myeloma : an overview with recommendations for prevention and treatment », 2009.

⁶¹ Agossa et al., « Intérêt de la scintigraphie au technétium 99 métastable (^{99m}Tc) pour la prise en charge des ostéonécroses liées aux bisphosphonates ».

Figure 13 : Aspect de l'ONM sur un orthopantomogramme.



Source : Dickinson et Prince, « Osteonecrosis of the jaw complicating bisphosphonate treatment for bone disease in multiple myeloma : an overview with recommendations for prevention and treatment », 2009.

2.2.5.2 Examens histopathologique et microbiologique

Après une intervention chirurgicale, l'os réséqué est examiné. Nous réalisons également un prélèvement de l'os cliniquement sain à proximité de l'os nécrosé. On distingue trois stades d'évolution de la nécrose osseuse⁶² : la phase pré-inflammatoire où l'os est vivant, on note la présence d'un infiltrat inflammatoire modéré. La phase inflammatoire ou intermédiaire où cohabitent à la fois des zones d'os vivant et des foyers de nécrose avec un infiltrat inflammatoire abondant. Une phase de nécrose où les logettes ostéocytaires sont complètement deshabitées, les ostéoclastes manquants et les espaces médullaires dépourvus de moelle osseuse et remplis de bactéries saprophytes (cocci et filaments associés à des grains d'actinomyces). Il doit être systématique afin d'exclure une prolifération tumorale. Cependant l'examen histopathologique de la lésion par prélèvement osseux pourrait également aggraver la situation en entraînant une extension de la nécrose.

Lors d'un épisode de surinfection important, un prélèvement microbiologique peut être réalisé dans l'espoir d'identifier des micro-organismes responsables du processus infectieux et ainsi sélectionner un traitement antibiotique approprié à partir de l'antibiogramme obtenu⁶³.

⁶² Najm et al., « Ostéonécrose des maxillaires dues aux bisphosphonates (2ème partie) : expérience genevoise ».

⁶³ Viennet, « Bisphosphonates et ostéonécrose de la mâchoire : mise au point sur cet effet secondaire et étude des cas déclarés au centre régional de pharmacovigilance de Nancy ».

2.3. Autres effets indésirables des bisphosphonates

L'hypocalcémie est souvent observée chez les patients en cours de traitement par bisphosphonates et d'autant plus s'il y a une hypovitaminose D associée. L'hypocalcémie doit être traitée afin d'éviter l'évolution vers une hyperparathyroïdie secondaire qui aggraverait la résorption osseuse. C'est pour cela que l'on associe aux bisphosphonates un traitement des carences en calcium et en vitamine D⁶⁴. Des manifestations digestives peuvent survenir en cas de non respect des recommandations de prise des bisphosphonates oraux⁶⁵. L'administration intraveineuse a permis d'éliminer ces effets digestifs mais a augmenté le taux de syndrômes grippaux⁶⁶. Le syndrome pseudogrippal associé à des douleurs ostéo-articulaires a été rapporté, il s'agit cependant d'une réaction transitoire qui peut être prise en charge par un traitement antalgique.

⁶⁴ Brantus et al., « Guide de recommandations d'utilisation des bisphosphonates dans les lésions osseuses malignes des tumeurs solides et du myélome multiple ».

⁶⁵ Brantus et al.

⁶⁶ Alexiou et al., « Imagerie des effets secondaires méconnus des bisphosphonates ».

3 : Recommandations de prise en charge des patients sous bisphosphonates

3.1. Recommandations actuelles

Selon la Société Française de Chirurgie Orale, la décision thérapeutique chez les patients présentant un risque infectieux particulier repose sur la démarche qui suit. En cas de présence de foyers infectieux bucco-dentaires, ainsi que dans des situations à risque infectieux potentiel, le choix de la thérapeutique bucco-dentaire doit intégrer des notions multiples, en particulier⁶⁷ :

- le pronostic vital du patient lié à l'affection générale ;
- le risque lié à l'abstention thérapeutique, en fonction notamment de la virulence présumée du foyer infectieux ;
- la morbidité inhérente à chaque solution thérapeutique ;
- le bénéfice attendu de chaque proposition thérapeutique pour le confort de vie du patient ;
- l'observance prévisible du patient aux manœuvres d'hygiène et aux visites de contrôle.

Dans tous les cas, les différents traitements doivent être expliqués au patient et son consentement éclairé doit être recueilli. Le chirurgien-dentiste reçoit fréquemment des patients adressés par des praticiens de différentes spécialités pour une recherche de foyers infectieux bucco-dentaires (FIBD).

Cette recherche est demandée par le correspondant dans plusieurs circonstances :

- en raison d'un état général particulier, pour prévenir l'apparition d'une infection secondaire ou pour stabiliser une pathologie générale ;
- pour rechercher le point de départ d'une infection secondaire ;
- avant d'instaurer une thérapeutique médicale (chimiothérapie, thérapies immunosuppressives) ou physique (radiothérapie) susceptible de favoriser ou d'aggraver un processus infectieux ;
- pour préparer le patient à une intervention chirurgicale.

3.1.1. Prévention de l'ostéonécrose des maxillaires (ONM)

En 2015, L'ANSM a publié les recommandations concernant la prévention de l'ONM avant et pendant un traitement par BP⁶⁸. Le patient doit être informé des conséquences de l'instauration d'un

⁶⁷ Société française de chirurgie orale, « Prise en charge des foyers infectieux bucco-dentaires ».

⁶⁸ Société française de chirurgie orale.

traitement par BP notamment le risque de développer une ONM. Un contact préalable avec le médecin responsable du suivi du patient est recommandé pour évaluer le risque médical.

3.1.1.1. Avant l'administration de bisphosphonates

Le préalable de l'instauration d'un traitement par BP repose entre autres sur un bilan bucco-dentaire. Ce bilan doit impérativement comprendre un examen clinique (entretien médical, sondage parodontal, tests de vitalité, de percussion, de palpation des aires ganglionnaires...)⁶⁹ accompagné d'un rappel des techniques d'hygiène orale et complété par un examen radiologique. Les soins invasifs doivent être réalisés et tous les foyers infectieux éradiqués avant le début de la prise des BP. Ainsi, le bilan bucco-dentaire devra inclure les évaluations suivantes⁷⁰ :

1. L'examen clinique et radiographique (orthopantomogramme et clichés rétroalvéolaires) ;
2. Les extractions des racines résiduelles, dents à mauvais pronostic, dents semi-incluses ;
3. L'assainissement parodontal et des péri-implantites ;
4. L'examen des traitements conservateurs (caries, traitements endodontiques insuffisants à reprendre) ;
5. Au cas où une future prothèse amovible est envisagée, la régularisation des tori mandibulaires et maxillaires qui pourraient interagir avec la prothèse et provoquer des blessures ;
6. L'ajustement des prothèses amovibles non adaptées et blessantes, soins préventifs avec évaluation des facteurs de risque⁷¹.

Si l'on peut retarder le début de la prise de BP sans que cela ne représente un danger de progression pour la pathologie, des études montrent qu'il est préférable de respecter un délai d'un mois après une avulsion dentaire avant la première administration médicamenteuse afin de réduire le risque d'ostéonécrose liée aux BP⁷².

3.1.1.2. En cours de traitement et après :

Les actes qui impliquent la manipulation de l'os sont à réaliser seulement si absolue nécessité après discussion du rapport bénéfice/risque avec le médecin en charge de la maladie, on privilégie les soins

⁶⁹ Société française de chirurgie orale.

⁷⁰ Hugentobler et Richter, « Proposition d'un algorithme de prise en charge médico-dentaire pour les patients traités par bisphosphonates ».

⁷¹ Cotté et al., « A model of the public health impact of improved treatment persistence in post-menopausal osteoporosis in France ».

⁷² Manfredi et al., « A 5-year retrospective longitudinal study on the incidence and the risk factors of osteonecrosis of the jaws in patients treated with zoledronic acid for bone metastases from solid tumors ».

conservateurs et une visite de contrôle est de rigueur tous les six mois en cas d'administration *per os* ou tous les quatre mois en cas d'administration i.v.⁷³.

Chirurgie orale et maxillofaciale⁷⁴ :

Pour les patients qui doivent subir des interventions de chirurgie orale ou maxillofaciale une information du risque de développer une ONM doit être mise en place. Le praticien doit discuter avec le patient des différentes alternatives possibles à l'intervention chirurgicale comme le traitement endodontique, suivi d'une élimination de la couronne clinique pour les dents non restaurables. Ceci permettra d'éviter l'avulsion et permettre l'exfoliation passive des racines ultérieurement.

L'extraction reste impérative dans les cas suivants⁷⁵ :

- pour des dents avec atteinte parodontale et une mobilité de niveau III selon l'indice de Mühlemann : mobilité transversale supérieure à 1 mm.
- pour des dents non conservables avec foyer infectieux actif.

L'extraction doit être effectuée en étant le moins agressif possible pour le parodonte et en privilégiant une cicatrisation de première intention quand cela est possible. La chirurgie nécessaire sera réalisée sous anesthésie locale sans vasoconstricteur de préférence⁷⁶, en évitant de lever un ou plusieurs lambeaux d'épaisseur totale. Une récente étude publiée en 2015⁷⁷ a contribué à préciser les conditions pouvant permettre de réduire le risque d'ONM après extraction chez des patients sous BP i.v. Il ressort de cette étude les éléments suivants :

Premièrement, il faut pratiquer une alvéolectomie. Elle est conseillée après l'extraction en raison de l'absence de remodelage de l'os alvéolaire. Ce défaut est dû à l'action antirésorptive des BP ce qui conduit à l'exposition d'os nécrotique.

Deuxièmement, il faut instaurer une cicatrisation de première intention en plaçant des sutures et si cela n'est pas possible, il faut alors utiliser des membranes biologiques placées au contact de la plaie chez les patients pour lesquels l'extraction ne peut pas être évitée.

⁷³ Hugentobler et Richter, « Proposition d'un algorithme de prise en charge médico-dentaire pour les patients traités par bisphosphonates ».

⁷⁴ Edwards et al., « Updated recommendations for managing the care of patients receiving oral bisphosphonate therapy ».

⁷⁵ Hugentobler et Richter, « Proposition d'un algorithme de prise en charge médico-dentaire pour les patients traités par bisphosphonates ».

⁷⁶ Brantus et al., « Guide de recommandations d'utilisation des bisphosphonates dans les lésions osseuses malignes des tumeurs solides et du myélome multiple ».

⁷⁷ Gaudin et al., « Occurrence and risk indicators of medication-related osteonecrosis of the jaw after dental extraction : a systematic review and meta-analysis ».

En revanche, chez les patients sous BP oraux, ces techniques n'ont pas montré de différence significative.

Concernant la chirurgie parodontale, elle n'est pas envisageable pour traiter les foyers parodontaux actifs, il faut plutôt privilégier le débridement sous gingival à ciel fermé sous traitement antibiotique. Les dents qui présentent un indice de mobilité supérieur à la mobilité physiologique (=1) sont à stabiliser avec des attelles parodontales⁷⁸.

En cas de pose d'implant dentaire, les données disponibles actuellement ne permettent pas de considérer cette technique comme une contre-indication lors d'un traitement par BP oraux. En revanche l'implantologie est formellement contre-indiquée en cas de traitement par BP par voie i.v.⁷⁹. Si l'implant est déjà posé, sa présence n'augmente pas le risque d'ostéonécrose et peut être conservé.

Traitements restaurateurs, endodontiques et prothétiques⁸⁰ :

Aucune étude n'a permis de mettre en évidence qu'une malocclusion ou que des forces masticatoires augmentent le risque de développer une ONM. Par conséquent, tous les traitements conservateurs de routine peuvent être conduits chez ces patients. Les techniques endodontiques menées selon les recommandations actuelles peuvent être mises en œuvre en évitant impérativement toute manipulation au-delà de l'apex. Les procédures de chirurgie endodontique, quant à elles, sont guidées par les mêmes recommandations que les chirurgies orales ou maxillofaciales. Concernant les prothèses amovibles, le respect des règles de stabilisation, de sustentation et de rétention permet d'éviter le risque d'ulcération des tissus mous menant à une possible exposition osseuse.

Prescription d'un traitement antibiotique :

Par ailleurs, plusieurs études ont montré le lien entre le risque de survenue d'une ONM suite à la réalisation d'actes dentaires à haut risque et la prise ou non d'un traitement antibiotique. Les résultats montrent une réduction significative d'ONM chez les patients qui ont subi un acte à risque en ayant reçu un traitement antibiotique (amoxicilline associée au clavulanate) un jour avant et trois jours après l'intervention. Dans cette étude de Montefusco et al.⁸¹, aucun cas d'ONM sur 37 patients dans le groupe traité par antibiotiques n'a été observé alors que dans le groupe non traité par antibiotiques, 8 cas sur 29 patients ont été rapportés (p=0.012). En cas d'allergie à la pénicilline, les antibiotiques du

⁷⁸ Cotté et al., « A model of the public health impact of improved treatment persistence in post-menopausal osteoporosis in France ».

⁷⁹ Hugentobler et Richter, « Proposition d'un algorithme de prise en charge médico-dentaire pour les patients traités par bisphosphonates ».

⁸⁰ Edwards et al., « Updated recommendations for managing the care of patients receiving oral bisphosphonate therapy ».

⁸¹ Montefusco et al., « Antibiotic prophylaxis before dental procedures may reduce the incidence of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates ».

groupe des quinolones ou l'érythromycine et le métronidazole constituent une alternative. Ces associations, contrairement à la clindamycine, sont efficaces contre *Actinomyces* et *Eikenella* qu'on retrouve fréquemment dans les cultures effectuées après prélèvement sur un site d'ostéonécrose⁸². Ainsi, un traitement antibiotique au spectre adapté doit être prescrit avant tout traitement invasif simultanément à un bain de bouche à la chlorhexidine (0,12 %). Aucune preuve de la supériorité d'un antibiotique par rapport à un autre n'a cependant été rapportée. Les schémas posologiques suggérés reposent sur l'association d'amoxicilline /acide clavulanique, 1 g/125 mg deux fois par 24h pendant 1 à 7 jours avant et pendant les jours qui suivent l'intervention jusqu'à cicatrisation muqueuse idéalement⁸³. Finalement, les recommandations actuelles ne sont que des propositions ne permettant pas d'établir des règles fondées sur la preuve et dépendent de l'expérience clinique du professionnel de santé⁸⁴.

En tout état de cause, il ressort que dès l'initiation du traitement par BP, le patient doit être éduqué à vivre avec un risque potentiel d'ostéonécrose, surtout devant la durée du traitement par BP probablement sur plusieurs années⁸⁵. Il est nécessaire d'établir une collaboration multidisciplinaire entre les praticiens en charge de la maladie primaire du patient afin d'évaluer la balance bénéfique/risque d'un acte dentaire⁸⁶.

Au demeurant, pour les patients nécessitant des soins invasifs, la mise en place d'une fenêtre thérapeutique est possible. En fonction des propriétés et de la pharmacocinétique des BP, une période de deux mois après la dernière dose serait adéquate avant une intervention invasive, en particulier chez les patients traités depuis une durée supérieure à quatre ans concernant l'ostéoporose⁸⁷. La Revue de Médecine Interne propose⁸⁸, quant à elle, un délai de trois semaines d'arrêt avant une extraction. Il semblerait que cela soit suffisant pour constater une diminution de l'activité anti-angiogénique au niveau muqueux. Cependant, il n'existe aucune preuve que l'interruption du traitement par BP diminue le risque d'ONM chez les patients à la suite d'une extraction dentaire.

⁸² Cotté et al., « A model of the public health impact of improved treatment persistence in post-menopausal osteoporosis in France ».

⁸³ Brantus et al., « Guide de recommandations d'utilisation des bisphosphonates dans les lésions osseuses malignes des tumeurs solides et du myélome multiple ».

⁸⁴ Cotté et al., « A model of the public health impact of improved treatment persistence in post-menopausal osteoporosis in France ».

⁸⁵ Ruggiero et al., « American association of oral and maxillofacial surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw ».

⁸⁶ Hellstein et al., « Managing the care of patients receiving antiresorptive therapy for prevention and treatment of osteoporosis ».

⁸⁷ Ruggiero et al., « American association of oral and maxillofacial surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw ».

⁸⁸ Brantus et al., « Guide de recommandations d'utilisation des bisphosphonates dans les lésions osseuses malignes des tumeurs solides et du myélome multiple ».

Plus généralement, les incertitudes qui subsistent encore sur la physiopathologie de l'ONM, imposent les mêmes mesures de prudence pour tous les patients traités par BP, que ce soit par voie orale ou i.v.⁸⁹.

On a tenté de calculer le risque individuel par mesure du CTX sérique, un indicateur biologique de l'activité ostéoclastique⁹⁰. Ce taux augmente de façon proportionnelle à l'importance du remodelage osseux. Ainsi, on serait tenté d'évaluer le risque individuel pour chaque patient avant un acte chirurgical. Cependant, à ce jour, ce test sérique et sa prédictivité méritent de plus amples investigations⁹¹.

3.1.2. Facteurs de risque de survenue d'une ostéonécrose induite par les bisphosphonates

Dans le but de réduire le risque d'apparition d'une ONM liée aux BP, une approche individuelle permettrait d'apprécier le niveau de risque propre à chaque patient en fonction du nombre de situations influençant la survenue d'une ONM notamment selon le type de traitement et le contexte médical général et local. Au cours de l'identification de ces diverses situations à risque ou de ces facteurs de risque, on peut proposer de les classer de la façon suivante (Tableau 7) :

3.1.2.1. Facteurs de risque associés au traitement

Parmi ces facteurs, on retrouve⁹² :

- La nature de la molécule : Les amino-BP présentent un risque plus élevé ;
- La voie d'administration : La voie i.v. est la plus risquée ;
- Le type de molécule : Le zolédronate présente un risque plus élevé que le pamidronate ;
- La durée de traitement : par voie i.v., le risque est élevé dès les premiers mois alors que *per os*, le risque devient plus élevé après 3 ans de traitement continu ;

⁸⁹ Cotté et al., « A model of the public health impact of improved treatment persistence in post-menopausal osteoporosis in France ».

⁹⁰ Viennet, « Bisphosphonates et ostéonécrose de la mâchoire : mise au point sur cet effet secondaire et étude des cas déclarés au centre régional de pharmacovigilance de Nancy ».

⁹¹ Brantus et al., « Guide de recommandations d'utilisation des bisphosphonates dans les lésions osseuses malignes des tumeurs solides et du myélome multiple ».

⁹² Lan, Catherine, et Bellot, « Prévention des ostéonécroses de l'os maxillaire des patients traités par bisphosphonates IV ».

3.1.2.2. Facteurs généraux

Les facteurs généraux concernés sont les suivants⁹³ :

- Les traitements médicaux associés : une chimiothérapie cytotoxique ou une corticothérapie sont à risque élevé ;
- L'addiction tabagique présente un risque élevé ;
- L'existence d'une pathologie primaire : la présence d'une pathologie maligne est à risque plus élevé que la présence d'une ostéoporose ;
- L'existence d'une pathologie associée contribue au risque élevé : obésité, diabète, HTA,...
- L'âge du patient est un facteur de risque élevé.

3.1.2.3. Facteurs locaux

Les facteurs locaux concernés sont les suivants⁹⁴ :

- Le geste chirurgical intéressant le tissu osseux notamment les avulsions ;
- L'hygiène buccale de mauvaise qualité ;
- Le port d'une prothèse amovible ;
- La présence de foyers parodontaux ;
- Les facteurs anatomiques : mandibule > maxillaire, reliefs osseux

Concernant les soins dentaires invasifs, comme les extractions dentaires, la chirurgie parodontale, la pose d'implants, la chirurgie pré-implantaire et la chirurgie endodontique, plusieurs études montrent que ces soins provoqueraient une ONM dans 50 à 80 % des cas.

Concernant les facteurs de risque liés au type de molécule, tous les BP n'ont pas la même intensité d'action anti-résorbante. Ceci est lié à la présence d'une fonction azotée sur les BP de deuxième et troisième génération qui leur confère une plus grande puissance. Ils sont donc plus impliqués dans la survenue d'ONM en fonction de l'intensité d'activité sur le tissu osseux, comme pour l'acide zolédronique qui est la plus puissante molécule. En effet, le zolédronate seul présenterait un risque d'ONM 9,5 fois plus élevé que le pamidronate seul et 4,5 fois plus élevé que l'association des deux⁹⁵. 70 % des ONM se produirait après un acte chirurgical tandis que les 30 % restant surviendrait spontanément.

⁹³ Lan, Catherine, et Bellot.

⁹⁴ Lan, Catherine, et Bellot.

⁹⁵ Gunepin et al., « Ostéonécroses des maxillaires dues aux bisphosphonates administrés par voie intraveineuse : incidence et facteurs de risque ».

Finalement, en face des nombreux facteurs en présence, prédire la survenue et l'évolution d'une ONM, reste pour le moment une tâche difficile. Par conséquent, le risque individuel de chaque patient demeure imprécis au mieux et inconnu au pire⁹⁶.

Tableau 7 : Récapitulation des facteurs de risque de survenue d'une ONM induite par les BP

| | |
|-----------------------------------|--|
| Facteurs liés au patient | <ul style="list-style-type: none"> -âge (> 65 ans) -sexe (femmes) -obésité -origine caucasienne -tabac -alcool -facteurs anatomiques (torus, reliefs osseux) -facteur génétique |
| Pathologie primaire | <ul style="list-style-type: none"> -myélome multiple -métastase osseuse de tumeur solide (sein, prostate, etc.) -hypercalcémie maligne |
| Pathologies secondaires | <ul style="list-style-type: none"> -diabète de type 2 -hypertension artérielle -hypercholestérolémie -anémie -thrombocytopénie -ostéoporose -ostéopénie -leucopénie |
| Facteurs liés aux bisphosphonates | <ul style="list-style-type: none"> -type de molécule (zolédrionate +++, pamidronate ++) -nombre de perfusions -nombre d'heures de perfusion -durée d'exposition -dose totale délivrée |
| Traitements secondaires | <ul style="list-style-type: none"> -corticoïdes -œstrogènes -hormonothérapie -traitement anti-angiogénique -immunosuppresseurs -chimiothérapie cytotoxique |
| Facteurs dentaires | <ul style="list-style-type: none"> -soins invasifs récents ou en cours (multiplie par 7 le risque en moyenne) -foyers infectieux (péri-apical, parodontal, etc.) -carie dentaire -parodontopathie -faible niveau d'hygiène bucco-dentaire -prothèse amovible inadaptée |

Source : Gunepin et al., « Ostéonécroses des maxillaires dues aux bisphosphonates administrés par voie intraveineuse : incidence et facteurs de risque », 2013.

⁹⁶ Hellstein et al., « Managing the care of patients receiving antiresorptive therapy for prevention and treatment of osteoporosis ».

3.1.3. Recommandations concernant l'imagerie⁹⁷

- Un individu traité par bisphosphonates à faible dose sans signe ni symptôme d'ONM ne requiert aucun examen d'imagerie supplémentaire au-delà de ceux nécessaires lors d'un examen de routine.
- Un patient sous haute dose de traitement anti-résorbeur est à risque élevé de développer une ostéonécrose des maxillaires. C'est pourquoi une identification précoce des pathologies dentaires est primordiale. Nous réalisons alors une examination complète de la cavité orale suivie d'un examen radiographique de chaque dent : bitewing, parapicale et orthopantomogramme. Pour compléter le diagnostic et en présence de lésions parodontales ou péri-apicales, le CBCT peut être indiqué.
- Un patient chez qui une ONM est à considérer car d'une part il est soumis à un traitement par bisphosphonates (haute ou faible dose) et d'autre part des symptômes oraux sont présents, doit être soumis aux mêmes examens complémentaires décrits ci-dessus. L'aide du CBCT permettrait d'évaluer les changements précoces dans l'architecture corticale et trabéculaire du maxillaire et de la mandibule, la présence de séquestres osseux, et l'implication de telle ou telle dent.
- Chez les patients qui ont développé une ONM de stade 1 et 2 et soumis à des traitements conservateurs, les pathologies dentaires doivent être confirmées par les examens complémentaires habituels (bitewing, parapicale, panoramique dentaire). Le CBCT aura pour rôle d'évaluer la nature et l'étendue des changements osseux sous-jacents à l'exposition osseuse.
- Les patients qui ont développé une ONM de stade 2 et 3 vont subir une intervention chirurgicale. L'utilisation du CBCT peut être complétée par une IRM ou une imagerie par tomographie à émission de positrons (PET-scan).

3.1.4. Traitement de prise en charge de l'ONM établie

La survenue d'une ostéonécrose lors d'un traitement par bisphosphonate est un effet indésirable grave qui doit obligatoirement être déclaré au Centre Régional de Pharmacovigilance. Le patient doit impérativement être adressé à un service hospitalier de chirurgie maxillo-faciale, d'ORL ou d'odontologie⁹⁸.

⁹⁷ Khan et al., « Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw : a systematic review and international consensus : osteonecrosis of the jaw : report from the international onj task force ».

⁹⁸ Viennet, « Bisphosphonates et ostéonécrose de la mâchoire : mise au point sur cet effet secondaire et étude des cas déclarés au centre régional de pharmacovigilance de Nancy ».

Aucun protocole de traitement universel n'est à l'heure actuelle admis pour la prise en charge de l'ONM⁹⁹. Son traitement pose problème car il est souvent difficile d'obtenir une guérison complète. Concernant la symptomatologie de l'ONM, les patients sont soumis à des douleurs osseuses chroniques et à des infections récurrentes. Les objectifs qui sont les nôtres sont donc de pallier la douleur, de contrôler l'infection et de minimiser l'extension ou l'apparition d'une nouvelle ONM.¹⁰⁰

En fonction du stade de la nécrose, on distingue :

-Une prise en charge conservatrice, non chirurgicale qui comprend le maintien d'une hygiène orale optimale. Le contrôle de la douleur peut nécessiter la prescription d'un antalgique de palier 1 à 3. Des rinçages quotidiens par bains de bouche avec une solution antiseptique peu ou pas alcoolisée (chlorhexidine 0,12 %, BÉTADINE® buccale...) sont requis¹⁰¹. On recommande la mise en place d'un traitement antibiotique systémique en présence d'une infection secondaire. D'autres approches expérimentales sont retrouvées dans la littérature comme l'application locale d'ozone (trioxygène) qui apporterait de l'oxygène aux tissus ischémiques, ou la transplantation de cellules souches de la moelle osseuse au niveau du tissu lésionnel¹⁰².

-Une prise en charge chirurgicale est décrite dans les cas avancés où le contrôle de la destruction osseuse et de l'infection ne sont pas possibles. Ce traitement chirurgical vise à éliminer l'os nécrotique dans le but d'obtenir une fermeture étanche de la muqueuse¹⁰³. On lève un lambeau de pleine épaisseur de toute la partie en contact avec l'os nécrosé sous-jacent jusqu'à retrouver des limites osseuses saines. Puis on réalise un curetage ou débridement (ou sequestrectomie) sous anesthésie locale (sans vasoconstricteur) de l'os nécrosé jusqu'à atteindre des marges saines vascularisées. L'os est régularisé, les bords tranchants sont adoucis. Afin d'obtenir une cicatrisation de première intention des tissus mous, la réalisation de sutures berge à berge, sans mise en tension du lambeau, est primordiale. C'est en effet le protocole qui a démontré le plus de résultats positifs dans le cas où une prise en charge chirurgicale est indiquée mais qui s'avère cependant risqué puisqu'il peut provoquer

⁹⁹ Khan et al., « Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw : a systematic review and international consensus : osteonecrosis of the jaw : report from the international onj task force ».

¹⁰⁰ Lan, Catherine, et Bellot, « Prévention des ostéonécroses de l'os maxillaire des patients traités par biphosphonates IV ».

¹⁰¹ Viennet, « Bisphosphonates et ostéonécrose de la mâchoire : mise au point sur cet effet secondaire et étude des cas déclarés au centre régional de pharmacovigilance de Nancy ».

¹⁰² Khan et al., « Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw : a systematic review and international consensus : osteonecrosis of the jaw : report from the international onj task force ».

¹⁰³ Brantus et al., « Guide de recommandations d'utilisation des bisphosphonates dans les lésions osseuses malignes des tumeurs solides et du myélome multiple ».

un élargissement de la zone d'ostéonécrose. Il en est de même pour l'extraction des dents adjacentes à la nécrose¹⁰⁴.

En cas de stade plus avancé encore, c'est-à-dire en cas de nécrose très étendue ou de fracture pathologique, une plaque d'ostéosynthèse pourra être placée après mandibulectomie/maxillectomie partielle ou totale. La reconstruction par lambeaux régionaux ou microvascularisés à distance font également partie des chirurgies indiquées lors de sa prise en charge. Lorsque la lésion a envahi une grande partie de la mandibule, il est préférable d'utiliser des plaques d'ostéosynthèse plutôt que des greffes osseuses qui sont à éviter¹⁰⁵.

En complément à la prise en charge chirurgicale, d'autres traitements ont été décrits comme les débridements chirurgicaux assistés par laser ou bien par un apport de *platelet-derived growth factor* (PDGF, facteur favorisant la formation osseuse) appliqué sur la lésion ou encore l'oxygénothérapie hyperbare qui permettrait d'améliorer l'alimentation de la lésion en oxygène et ainsi permettre la guérison¹⁰⁶. De plus, on expose une association avec un traitement anti-bactérien, comme l'introduction de pentoxifylline et de tocopherol dans la prise en charge médicale de l'ONM. Le pentoxifylline appartient à la famille des vasodilatateurs, il améliore la circulation sanguine périphérique, réduit la viscosité du sang, renforce la flexibilité des membranes des globules rouges ce qui conduit à une meilleure oxygénation des tissus. Quant au tocopherol, il diminue l'inflammation et la fibrose tissulaire. Cette technique représente une stratégie de traitement intéressante, en effet, une diminution de 74 % de la superficie des zones de nécrose et un contrôle des symptômes chez ces patients ont été montrés¹⁰⁷. Aujourd'hui ces procédures méritent d'être considérées et requièrent davantage de recherches.

Une surveillance régulière doit être mise en place tant sur le plan clinique que radiographique.

¹⁰⁴ Viennet, « Bisphosphonates et ostéonécrose de la mâchoire : mise au point sur cet effet secondaire et étude des cas déclarés au centre régional de pharmacovigilance de Nancy ».

¹⁰⁵ Cotté et al., « A model of the public health impact of improved treatment persistence in post-menopausal osteoporosis in France ».

¹⁰⁶ Khan et al., « Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw : a systematic review and international consensus : osteonecrosis of the jaw : report from the international onj task force ».

¹⁰⁷ Epstein et al., « Management of bisphosphonate-associated osteonecrosis : pentoxifylline and tocopherol in addition to antimicrobial therapy. An initial case series ».

Tableau 8 : Différents stades de l'ONM et stratégies de traitement

| Stades de l'ONM induite par BP | Stratégies de traitement* |
|--|---|
| À risque –pas de nécrose osseuse apparente chez des patients traités ou ayant été traités par bisphosphonates oraux ou i.v. | Pas de traitement indiqué Éducation du patient |
| Stade 0 –pas d'évidence clinique d'os nécrotique mais observations cliniques, remaniements radiographiques et symptômes non spécifiques | Médication antidouleur et antibiotiques |
| Stade 1 –os nécrotique exposé ou fistule provenant de l'os chez des patients asymptomatiques et sans infection mise en évidence | Bain de bouche antibactérien, suivi clinique trimestriel et éducation du patient. Révision de l'indication des bisphosphonates à prolonger ou non |
| Stade 2 –os nécrotique exposé ou fistule provenant de l'os associé à une infection mise en évidence par des douleurs et érythèmes dans la région de l'os exposé avec ou sans drainage purulent | Traitement symptomatique, antibiotiques en prise orale, bain de bouche antibactérien, anti douleur, débridement pour soulager l'irritation des tissus mous et contrôler l'infection |
| Stade 3 –os nécrotique exposé ou fistule provenant de l'os chez des patients avec présence de douleurs, infection et au moins un des critères suivants : nécrose et exposition au-delà de la région alvéolaire (bord inférieur et ramus à la mandibule, sinus et zygoma au maxillaire) aboutissant à une fracture, fistule extraorale, communication bucco-sinusienne ou bucco-nasale ou lyse osseuse s'étendant jusqu'au bord inférieur de la mandibule ou jusqu'au plancher sinusien | Bain de bouche antibactérien, traitements antibiotiques et antalgiques, débridement chirurgical ou résection osseuse pour une réduction à plus long terme de l'infection et de la douleur |

*quelle que soit le stade, les segments osseux mobiles doivent être éliminés sans exposer l'os jusqu'à présent non impliqué. Il faut considérer l'extraction des dents symptomatiques au sein de l'os nécrotique exposé. Il est peu probable que cette extraction puisse exacerber le processus de nécrose osseuse en cours.

Source : Ruggiero et al., « Medication-related osteonecrosis of the jaw », 2014.

3.2. Différentiation des recommandations de prise en charge des patients sous bisphosphonates

3.2.1. Selon l'indication et le mode d'administration des bisphosphonates

Une récente étude de l'*American Academy of Oral and Maxillofacial Surgeons* a estimé le risque de développer une ONM à une valeur de 0.7 % à 6.7 % chez les patients sous BP i.v. et un risque de 0.004 % à 0.21 % chez les patients sous BP oraux¹⁰⁸. Cependant ces incidences apparaissent sous-estimées car elles résultent essentiellement d'études rétrospectives portant sur des effectifs insuffisants. Parmi les cas d'ONM, 80 % sont suivis en Oncologie et traités par BP injectables. L'acide zolédronique est la molécule la plus impliquée dans 69 % des cas d'ONM par voie injectable alors que c'est l'alendronate qui fournit la majorité des cas d'ONM pour les patients traités par voie orale.

On en conclut que de plus grandes précautions doivent être prises chez les patients atteints de cancer avec un traitement par BP en intraveineux, plus particulièrement ceux en cours de chimiothérapie ou de corticothérapie concomitantes en raison de leur caractère aggravant¹⁰⁹.

Selon la Société Française de Chirurgie Orale¹¹⁰, à l'instauration d'un traitement par BP quelle qu'en soit l'indication, il est recommandé de pratiquer un bilan bucco-dentaire. Il est particulièrement recommandé d'éliminer les foyers infectieux bucco-dentaires avant de débiter le traitement par BP, quelle qu'en soit l'indication.

Chez les patients traités ou ayant été traités par BP dans le cadre d'une pathologie maligne, il est recommandé de pratiquer les avulsions munis d'un plateau technique chirurgical adapté à la situation et apportant les garanties de qualité et de sécurité. Un suivi bucco-dentaire est recommandé avec une fréquence de 4 à 6 mois.

Chez les patients traités ou ayant été traités par bisphosphonates en dehors du cadre d'une pathologie maligne, les avulsions peuvent faire l'objet d'une prise en charge en cabinet d'omnipraticque dentaire, dans le respect des règles de prise en charge. La fréquence de suivi dentaire peut être identique à celle recommandée pour la population générale.

¹⁰⁸ Ruggiero et al., « American association of oral and maxillofacial surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw ».

¹⁰⁹ Gaudin et al., « Occurrence and risk indicators of medication-related osteonecrosis of the jaw after dental extraction : a systematic review and meta-analysis ».

¹¹⁰ Société française de chirurgie orale, « Prise en charge des foyers infectieux bucco-dentaires ».

À l'heure actuelle, les recommandations bucco-dentaires n'ont pas permis de statuer sur une distinction de prise en charge des patients en fonction de l'indication ou bien du mode d'administration des BP. En revanche, le choix d'une prise en charge en milieu hospitalier ou en cabinet libéral de ville ainsi que la fréquence des contrôles par le chirurgien-dentiste a été établi¹¹¹.

3.2.2. Selon la durée de traitement par bisphosphonates

Quelle que soit la durée d'exposition aux BP, il convient de constater qu'une intervention orale invasive peut augmenter le risque d'ONM chez chaque sujet recevant ce traitement¹¹². De plus, on peut aussi constater que l'utilisation prolongée de ces molécules conduit à une accumulation de celles-ci dans le squelette. Ceci a pour conséquence d'allonger la demi-vie des BP, notamment ceux de deuxième et troisième génération sur une période pouvant aller jusqu'à un an. Ceci pourrait être l'une des causes favorisant les effets indésirables à long terme, par accumulation de dose.

Concernant les BP i.v., un risque est présent dès les premiers mois, puis augmente significativement dans le temps et en fonction de la molécule. Plus le nombre d'heures cumulées et le rythme des perfusions sont élevés, plus le risque d'apparition d'une ONM augmente¹¹³. Pour le zolédronate, le temps d'apparition moyen d'une ONM est de 18 à 24 mois alors que pour le pamidronate, ce temps s'allonge au-delà de 60 mois. Cependant ces délais d'apparition varient aussi en fonction des études car pour une même molécule, on constate des délais allant de 7,67 à 39,3 mois.

On observe donc, en accord avec différents auteurs, que l'ONM se produit après une durée de traitement prolongée de spécialités injectables pour une durée médiane de 20 mois. Ceci permet d'établir qu'une corrélation existe entre le temps d'exposition aux BP et l'apparition d'une ONM¹¹⁴. De ce fait, plus le suivi des patients est long, plus l'incidence de l'ONM obtenue dans les études augmente. Cependant nous ne pouvons pas exclure qu'un plus long suivi dans le temps peut également mener à une plus grande probabilité d'extractions dentaires chez ces patients vieillissants sachant que cette dernière situation est aussi un facteur de risque supplémentaire dans le développement d'une ONM¹¹⁵.

¹¹¹ Cotté et al., « A model of the public health impact of improved treatment persistence in post-menopausal osteoporosis in France ».

¹¹² Chiu et al., « The influence of alendronate and tooth extraction on the incidence of osteonecrosis of the jaw among osteoporotic subjects ».

¹¹³ Gunepin et al., « Ostéonécroses des maxillaires dues aux bisphosphonates administrés par voie intraveineuse : incidence et facteurs de risque ».

¹¹⁴ Montefusco et al., « Antibiotic prophylaxis before dental procedures may reduce the incidence of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates ».

¹¹⁵ Montefusco et al.

Aucune étude n'a permis d'évaluer quelle devrait être la durée optimale de prise des BP pour un rapport optimal entre le bénéfice apporté à la pathologie primaire et le risque de développer une ONM¹¹⁶.

Une réévaluation annuelle du traitement serait alors judicieuse afin de juger de poursuivre ou non, de modifier la dose ou la fréquence des BP. Cette décision peut être fondée sur la classification du risque *SRE* (*skeletal-related events* = fractures pathologiques, radiothérapie, chirurgie osseuse, compression de la moelle épinière) aboutissant à un risque faible, moyen ou élevé lié à leur pathologie primaire.

Du risque le plus élevé au plus faible, on distingue le maintien de la prise mensuelle de BP en i.v., la diminution de la fréquence des injections i.v. à 3 mois, le changement de BP avec le clodronate par voie orale et enfin la suspension de la prise de BP tant que des signes de progression de la maladie n'apparaissent pas.

Concernant les BP oraux indiqués dans le traitement de l'ostéoporose, les experts ont démontré que le bénéfice du traitement était optimal après trois ans de traitement et que sa poursuite n'apportait que peu de bénéfices supplémentaires contre les fractures ostéoporotiques¹¹⁷.

Brantus et al., rapportent que le bénéfice d'un traitement par BP a été montré dans le cancer du sein avec le pamidronate, le zolédronate et l'ibandronate et dans le cancer de la prostate avec le zolédronate pour une durée de deux ans. Cette durée est de 21 mois avec les autres tumeurs solides en diminuant significativement le nombre d'évènements osseux et en retardant leur apparition. Au-delà de cette période, en l'absence de donnée clinique nouvelle et en fonction du statut osseux de chaque patient au début et à la fin du traitement, ils recommandent de poursuivre le traitement par BP¹¹⁸. Dickinson et al., défendent le concept de réduction de la fréquence des prises de BP chez les patients avec une pathologie primaire inactive après une phase thérapeutique initiale. Cela réduirait ainsi le risque d'ONM sans altérer le risque d'évènements osseux¹¹⁹. Cette réévaluation individuelle de la thérapeutique par BP devrait être mise en place jusqu'à ce que des études prospectives et randomisées siègent sur des durées et des fréquences optimales de traitement pour une pathologie. Dans le but de réduire le risque d'ONM, de nouvelles recommandations concernant les patients à haut risque et risque intermédiaire de *SRE* préconisent la prescription d'acide zolédronique ou de

¹¹⁶ Brantus et al., « Guide de recommandations d'utilisation des bisphosphonates dans les lésions osseuses malignes des tumeurs solides et du myélome multiple ».

¹¹⁷ Viennet, « Bisphosphonates et ostéonécrose de la mâchoire : mise au point sur cet effet secondaire et étude des cas déclarés au centre régional de pharmacovigilance de Nancy ».

¹¹⁸ Brantus et al., « Guide de recommandations d'utilisation des bisphosphonates dans les lésions osseuses malignes des tumeurs solides et du myélome multiple ».

¹¹⁹ Dickinson et al., « Osteonecrosis of the jaw complicating bisphosphonate treatment for bone disease in multiple myeloma : an overview with recommendations for prevention and treatment ».

pamidronate à une injection par mois. Les patients à risque faible de *SRE* disposent eux du clodronate par voie orale ou d'une injection de BP tous les trois mois en i.v.¹²⁰.

En résumé, la prise en charge d'un patient traité par BP depuis plusieurs années requiert autant de rigueur que de précaution.

3.3. Interrogations actuelles et orientations futures¹²¹

Les recherches sur la physiopathologie et les mécanismes en jeu au cours d'une ONM ont beaucoup évolué mais demeurent insuffisantes pour fournir aux patients les meilleures stratégies de soin. Dans le but de minimiser les risques de *SRE* et d'ONM, une meilleure compréhension des risques ainsi que le respect des doses et des fréquences des BP sont essentiels. Plus précisément, les effets des *anti-résorbeurs* et leur mécanisme sur la cicatrisation des plaies muqueuses, le rôle de la barrière de la muqueuse orale et l'identification de biomarqueurs prédictifs dans le développement de l'ONM sont des sujets à approfondir. En effet la quantification des biomarqueurs du remodelage osseux pourrait faciliter la détermination du risque individuel de chacun. L'ostéoimmunologie reste un domaine à développer, comme par exemple l'impact des thérapeutiques anti-résorptives sur les cellules de la moelle osseuse autres que les ostéoclastes comme les macrophages, le rôle des ostéocytes sur les lésions de nécrose osseuse ou bien sur l'os en remodelage, l'impact de ces traitements sur les lésions inflammatoires, lors de la cicatrisation d'une plaie, le moment de l'intervention des BP et celui de l'inhibition de ce processus, notamment lorsque l'os immature est remodelé en os mature lamellaire. D'autres questionnements persistent et notamment sur la nécessité de poursuivre ou d'interrompre un traitement par BP pour prévenir ou pour enrayer l'évolution d'une ONM. Cependant son interruption ne semble pas faire régresser le développement de la nécrose en raison de la longue demi-vie osseuse de ces molécules même si les avis divergent sur la question¹²².

Pour une meilleure prise en charge bucco-dentaire des patients, un réel besoin d'approfondir nos connaissances sur le diagnostic, les facteurs de risque et le pronostic de l'ostéonécrose des maxillaires est donc primordial.

¹²⁰ Dickinson et al.

¹²¹ Khan et al., « Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw : a systematic review and international consensus : osteonecrosis of the jaw : report from the international onj task force ».

¹²² Brantus et al., « Guide de recommandations d'utilisation des bisphosphonates dans les lésions osseuses malignes des tumeurs solides et du myélome multiple ».

Conclusion

Les bisphosphonates sont des médicaments couramment utilisés aujourd'hui. Les spécialités injectables interviennent principalement dans la prise en charge des métastases osseuses et du myélome tandis que celles administrées par voie orale sont prescrites dans le traitement de l'ostéoporose et celui de la maladie de Paget. Avec le vieillissement de la population et la survenue accrue de ces différentes pathologies, un nombre croissant d'individus sera amené à recevoir des bisphosphonates.

Rapportée dès 2003, la survenue d'ostéonécrose de la mâchoire lors d'un traitement par bisphosphonates fait désormais l'objet de nombreuses préoccupations tant en clinique qu'en publications médicales. L'ONM survient presque exclusivement avec les amino-bisphosphonates, plus puissants que les molécules de première génération. Elle fait souvent suite à des actes de chirurgie orale, même si elle peut aussi se déclarer de façon spontanée. De multiples facteurs de risque opèrent dans le développement de l'ostéonécrose : la molécule utilisée, la voie d'administration, la durée de traitement, les traitements concomitants, les pathologies associées,...

Si les bisphosphonates ont prouvé leur efficacité dans la prévention des fractures tant dans l'ostéoporose que dans différentes pathologies cancéreuses, leurs effets indésirables ne sont pas négligeables, surtout à long terme. La plus grande prudence s'impose dans l'analyse des signes cliniques et l'analyse d'images parmi les patients traités par bisphosphonates. En l'absence d'une thérapeutique consensuelle et éprouvée en cas d'apparition d'une ONM, les auteurs insistent de plus en plus sur l'importance d'une approche préventive d'autant que son incidence réelle semble sous-estimée. En effet, l'ONM peut rester longtemps asymptomatique d'où l'importance de réaliser des contrôles bucco-dentaires réguliers. Le but étant d'éviter une évolution de ces lésions qui peut se révéler dramatique tant au niveau de la symptomatologie, qu'au niveau de la qualité de vie pouvant aller jusqu'à complexifier la gestion de certains cancers.

Enfin, rigueur et prudence sont les clés de voûte du *Primum non nocere* nécessaire en Médecine Bucco-Dentaire afin d'assurer la consolidation de notre capacité de vigilance en matière d'efficacité et de sécurité de l'utilisation à long terme de ces médicaments. Une telle attitude sera la garantie d'une part pour attendre de combler le manque de connaissances tant sur les mécanismes d'action des bisphosphonates que celui de l'ONM et d'autre part pour prodiguer au patient, dans le respect de la Médecine hippocratique, à la fois compétence et bienveillance.

Bibliographie

- Agossa, K., J. Santucci, S. Querellou, et S. Boisramé-Gastrin. « Intérêt de la scintigraphie au technétium 99 métastable (^{99m}Tc) pour la prise en charge des ostéonécroses liées aux bisphosphonates ». *Médecine buccale chirurgie buccale* 17, n° 3 (2011): 203-9 .
<https://doi.org/10.1051/mbcb/2011115>.
- Alexiou, J., M. Walsdorff, S. Kampouridis, et M. Lemort. « Imagerie des effets secondaires méconnus des bisphosphonates », 2009. <https://docplayer.fr/amp/8967934-Imagerie-des-effets-secondaires-meconnus-des-bisphosphonates.html>.
- Badros, A., D. Weikel, A. Salama, O. Goloubeva, A. Schneider, A. Rapoport, R. Fenton, et al. « Osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients : clinical features and risk factors ». *Journal of clinical oncology* 24, n° 6 (2006): 945-52.
<https://doi.org/10.1200/JCO.2005.04.2465>.
- Borromeo, G. L., C. E. Tsao, I. B. Darby, et P. R. Ebeling. « A review of the clinical implications of bisphosphonates in dentistry ». *Australian dental journal* 56, n° 1 (2011): 2-9.
<https://doi.org/10.1111/j.1834-7819.2010.01283.x>.
- Brantus, J.-F., C. Roemer-Becuwe, P. Cony-Makhoul, S. Salino, A. Fontana, P. Debourdeau, T. Thomas, et al. « Guide de recommandations d'utilisation des bisphosphonates dans les lésions osseuses malignes des tumeurs solides et du myélome multiple ». *La revue de médecine interne* 32, n° 8 (2011): 494-505. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2010.11.007>.
- Cheng, A., C. G. Daly, R. M. Logan, B. Stein, et A. N. Goss. « Alveolar bone and the bisphosphonates ». *Australian dental journal* 54, n° s1 (2009): S51-61. <https://doi.org/10.1111/j.1834-7819.2009.01143.x>.
- Chiu, W.-Y., W.-S. Yang, J.-Y. Chien, J.-J. Lee, et K.-S. Tsai. « The influence of alendronate and tooth extraction on the incidence of osteonecrosis of the jaw among osteoporotic subjects ». Édité par P. C. Trackman. *Plos one* 13, n° 4 (2018). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0196419>.
- Cotté, F.-E., B. Cortet, A. Lafuma, B. Avouac, Abdelkader El Hasnaoui, P. Fardellone, D. Pouchain, et al. « A model of the public health impact of improved treatment persistence in post-menopausal osteoporosis in France ». *Joint bone spine* 75, n° 2 (2008): 201-8.
<https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2007.06.004>.
- Delguste, C., M. Doucet, A. Gabriel, J. Guyonnet, O. M. Lepage, et H. Amory. « Assessment of a bone biopsy technique for measuring tiludronate in horses : a preliminary study ». *Canadian journal of veterinary research* 75, n° 2 (2011): 128-33.

- Dickinson, M., H. M. Prince, S. Kirsas, A. Zannettino, S. D. J. Gibbs, L. Mileskin, J. O'Grady, et al. « Osteonecrosis of the jaw complicating bisphosphonate treatment for bone disease in multiple myeloma : an overview with recommendations for prevention and treatment ». *Internal medicine journal* 39, n° 5 (2009): 304-16. <https://doi.org/10.1111/j.1445-5994.2008.01824.x>.
- Edwards, B. J., J. W. Hellstein, P. L. Jacobsen, S. Kaltman, A. Mariotti, et C. A. Migliorati. « Updated recommendations for managing the care of patients receiving oral bisphosphonate therapy ». *The journal of the american dental association* 139, n° 12 (2008): 1674-77. <https://doi.org/10.14219/jada.archive.2008.0110>.
- Epstein, M. S., F. W. Wicknick, J. B. Epstein, J. R. Berenson, et M. Gorsky. « Management of bisphosphonate-associated osteonecrosis : pentoxifylline and tocopherol in addition to antimicrobial therapy. An initial case series ». *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontology* 110, n° 5 (2010): 593-96. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2010.05.067>.
- Ferraz-de-Souza, B., et P. H. S. Correa. « Diagnosis and treatment of Paget's disease of bone : a mini-review ». *Arquivos brasileiros de endocrinologia & metabologia* 57, n° 8 (2013): 577-82. <https://doi.org/10.1590/S0004-27302013000800001>.
- Fleisch, H. « Bisphosphonates : mechanisms of action ». *Endocrine reviews* 19, n° 1 (1998): 80-100.
- Gaudin, E., L. Seidel, M. Bacevic, E. Rompen, et F. Lambert. « Occurrence and risk indicators of medication-related osteonecrosis of the jaw after dental extraction : a systematic review and meta-analysis ». *Journal of clinical periodontology* 42, n° 10 (2015): 922-32. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12455>.
- Gunepin, M., F. Derache, J.-P. De Jaureguibery, J.-S. Bladé, O. Gisserot, O. Cathelinaud, B. Bédrupe, et D. Rivière. « Ostéonécroses des maxillaires dues aux bisphosphonates administrés par voie intraveineuse : incidence et facteurs de risque ». *Médecine buccale chirurgie buccale* 19, n° 1 (2013): 21-31. <https://doi.org/10.1051/mbcb/2012049>.
- Hellstein, J. W., R. A. Adler, B. Edwards, P. L. Jacobsen, J. R. Kalmar, S. Koka, C. A. Migliorati, et H. Ristic. « Managing the care of patients receiving antiresorptive therapy for prevention and treatment of osteoporosis ». *The journal of the american dental association* 142, n° 11 (2011): 1243-51. <https://doi.org/10.14219/jada.archive.2011.0108>.
- Hugentobler, M., et M. Richter. « Proposition d'un algorithme de prise en charge médico-dentaire pour les patients traités par bisphosphonates ». *Revue de stomatologie et de chirurgie maxillo-faciale* 107, n° 6 (2006): 441-44. [https://doi.org/10.1016/S0035-1768\(06\)77084-X](https://doi.org/10.1016/S0035-1768(06)77084-X).
- Khan, A. A., A. Morrison, D. A. Hanley, D. Felsenberg, L. K. McCauley, F. O'Ryan, I. R. Reid, et al. « Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw : a systematic review and

- international consensus : osteonecrosis of the jaw : report from the international onj task force ». *Journal of bone and mineral research* 30, n° 1 (2015): 3-23.
<https://doi.org/10.1002/jbmr.2405>.
- Lacy, M. Q., A. Dispenzieri, M. A. Gertz, P. R. Greipp, K. L. Gollbach, S. R. Hayman, S. Kumar, et al. « Mayo clinic consensus statement for the use of bisphosphonates in multiple myeloma ». *Mayo clinic proceedings* 81, n° 8 (2006): 1047-53. <https://doi.org/10.4065/81.8.1047>.
- Lafage-Proust, M.-H. « Physiopathologie de l'ostéoporose ». *Médecine thérapeutique* 10 (2004): 8.
- Lan, R., J.-H. Catherine, et V. Bellot. « Prévention des ostéonécroses de l'os maxillaire des patients traités par biphosphonates IV ». In *9ème colloque inter 3C*. Aix-Marseille, 2015. http://fr.ap-hm.fr/sites/default/files/files/3c/Prévention%20ostéonécroses%20os%20maxillaire_patient%20traités%20par%20Biphosphonates%20IV.pdf.
- Malaise, O., A. Neuprez, et J.-Y. Reginster. « Traitements non hormonaux de l'ostéoporose postménopausique ». *Gynécologie obstétrique & fertilité* 36, n° 7-8 (2008): 815-22.
<https://doi.org/10.1016/j.gyobfe.2007.05.026>.
- Malghem, J., B. Maldague, F. Lecouvet, J.-P. Devogelaer, et B. Vande Berg. « Maladie de Paget ». In *EMC. Radiologie et imagerie médicale*. 31-360-A-10, 2016.
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1762418505000154>.
- Manfredi, M., G. Mergoni, M. Goldoni, S. Salvagni, E. Merigo, M. Meleti, et P. Vescovi. « A 5-year retrospective longitudinal study on the incidence and the risk factors of osteonecrosis of the jaws in patients treated with zoledronic acid for bone metastases from solid tumors ». *Medicina oral patología oral y cirugía bucal*, 22, n°3 (2017):e342-8.
<https://doi.org/10.4317/medoral.21728>.
- Manier, S., et X. Leleu. « Myélome multiple : diagnostic clinique et perspective de traitement. Recommandations de l'International Myeloma Working Group (IMWG) ». *Immuno-analyse & biologie spécialisée* 26, n° 3 (2011): 125-36.
<https://doi.org/10.1016/j.immbio.2011.04.001>.
- Montefusco, V., F. Gay, F. Spina, R. Miceli, M. Maniezzo, M. Teresa Ambrosini, L. Farina, et al. « Antibiotic prophylaxis before dental procedures may reduce the incidence of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates ». *Leukemia & lymphoma* 49, n° 11 (2008): 2156-62. <https://doi.org/10.1080/10428190802483778>.
- Najm, S. A., P. Lesclous, L. Tommaso, I. Bouzouita, J.-P. Carrel, et J. Samson. « Ostéonécrose des maxillaires dues aux bisphosphonates (2ème partie) : expérience genevoise ». *Médecine buccale chirurgie buccale* 14, n° 2 (2008): 63-84. <https://doi.org/10.1051/mbcb/2008019>.
- Patntirapong, S., P. Phupunporn, D. Vanichtantiphong, et W. Thanetchaloempong. « Inhibition of macrophage viability by bound and free bisphosphonates ». *Acta histochemica* 121, n° 4

(2019): 400-406. <https://doi.org/10.1016/j.acthis.2019.02.007>.

Paycha, F., S. Maia, N. Ayachi, M. Grossin, et M.-C. de Vernejoul. « Quelle est la signification des anomalies observées en scintigraphie osseuse ? : Retour sur les mécanismes de fixation des bisphosphonates-(99mTc) ». *Médecine nucléaire* 31, n° 7 (2007): 356-65.

<https://doi.org/10.1016/j.mednuc.2007.06.008>.

Rizzoli, R., N. Burlet, D. Cahall, P. D. Delmas, E. F. Eriksen, D. Felsenberg, J. Grbic, et al. « Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonate treatment for osteoporosis ». *Bone* 42, n° 5 (2008): 841-47.

<https://doi.org/10.1016/j.bone.2008.01.003>.

Ruggiero, S. L., T. B. Dodson, J. Fantasia, R. Goodday, T. Aghaloo, B. Mehrotra, et F. O’Ryan. « American association of oral and maxillofacial surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw ». *Journal of oral and maxillofacial surgery* 72, n° 10 (2014): 1938-56.

<https://doi.org/10.1016/j.joms.2014.04.031>.

Russell, R. G. G. « Bisphosphonates : mode of action and pharmacology ». *Pediatrics* 119, n° Supplement 2 (2007): S150-62. <https://doi.org/10.1542/peds.2006-2023H>.

Société française de chirurgie orale. « Prise en charge des foyers infectieux bucco-dentaires ». *Médecine buccale chirurgie buccale* 18, n° 3 (2012): 251-314.

<https://doi.org/10.1051/mbcb/2012027>.

Viennet, D. « Bisphosphonates et ostéonécrose de la mâchoire : mise au point sur cet effet secondaire et étude des cas déclarés au centre régional de pharmacovigilance de Nancy ». Thèse d’exercice, Université de Lorraine, 2012.

http://docnum.univ-lorraine.fr/public/BUPHA_T_2012_VIENNET_DIANE.pdf.

Table des figures

| | |
|---|----|
| Figure 1 : Analogie structurale du PPI et des bisphosphonates | 4 |
| Figure 2 : Le système ostéoprotégérine/RANKL dans la différenciation de l'activité ostéoclastique .. | 11 |
| Figure 3 : Facteurs influençant l'apparition de l'ostéoporose | 12 |
| Figure 4 : Scintigraphie osseuse chez deux patients atteints de MP monostotique avec du 99mTc-MDP | 17 |
| Figure 5 : Lésion pagétique de la fibula. Lésion avancée de Paget, et le typique « cotton wool spots » du crâne..... | 17 |
| Figure 6 : Comparaison d'une trame osseuse normale (à gauche) et d'une trame osseuse d'un os pagétique (à droite) | 18 |
| Figure 7 : Vertèbre ivoire : condensation et hypertrophie de L4..... | 18 |
| Figure 8 : Coupe d'une mandibule humaine au niveau de la première molaire droite chez un patient non traité par BP et au niveau d'une canine droite chez un patient traité par BP | 21 |
| Figure 9 : Coupes histologiques comparant l'os alvéolaire normal et chez un spécimen sous bisphosphonates | 22 |
| Figure 10 : Radiographie de face des fémurs droit et gauche montrant une fracture à la hauteur de l'épaississement bilatéralement quelques mois plus tard | 23 |
| Figure 11a, 11b et 11c : ONM de grande étendue de stade 3 chez une patiente avec antécédent de myélome multiple traité par zolédronate pendant 8 mois..... | 29 |
| Figure 12 : ONM dans le secteur 4 suite à une chirurgie orale. | 30 |
| Figure 13 : Aspect de l'ONM sur un orthopantomogramme. | 31 |

Table des tableaux

| | |
|--|----|
| Tableau 1 : Bisphosphonates commercialisés en France | 6 |
| Tableau 2 : Indications et posologie des bisphosphonates commercialisés en France | 7 |
| Tableau 3 : Pharmacocinétique des bisphosphonates..... | 9 |
| Tableau 4 : Caractéristiques radiographiques de la maladie de Paget | 16 |
| Tableau 5 : Bisphosphonates ayant prouvés leur efficacité antiresorptive dans le traitement de la maladie de Paget | 19 |
| Tableau 6 : Comparaison des caractéristiques entre les os longs et l'os alvéolaire | 21 |
| Tableau 7 : Récapitulation des facteurs de risque de survenue d'une ONM induite par les BP..... | 40 |
| Tableau 8 : Différents stades de l'ONM et stratégies de traitement | 44 |

Vu, le Directeur de thèse

Vu, le Doyen de la Faculté de Chirurgie dentaire
de l'Université Paris Descartes

Docteur Charles-Daniel ARRETO

Professeur Louis MAMAN

Vu, le Président de l'Université Paris Descartes

Professeur Frédéric DARDEL

Pour le Président et par délégation,

Le Doyen Louis MAMAN

Prise en charge des patients traités par bisphosphonates en médecine bucco-dentaire : données actuelles

Résumé :

Depuis plus de quarante ans, les bisphosphonates, analogues synthétiques des pyrophosphates, sont des médicaments utilisés dans diverses affections caractérisées par une résorption osseuse trop importante comme l'ostéoporose, la maladie de Paget, le myélome multiple, les métastases osseuses de certains cancers. Avec le vieillissement de la population, l'incidence de survenue de ces pathologies augmente conduisant à un emploi des bisphosphonates de plus en plus prescrits dans les années à venir. En 2003, les premières publications médicales faisant part des complications odontostomatologiques de type ostéonécrose de la mâchoire (ONM) sont apparues. Depuis, le nombre de cas recensés ne cesse d'augmenter. Ces ONM surviennent le plus souvent après un geste chirurgical et semblent plus fréquentes avec les bisphosphonates injectables. En plus des tentatives de traitement de l'ONM établie qui se sont révélées peu efficaces, elles génèrent d'importantes douleurs et sont le siège de nombreuses surinfections, altérant la qualité de vie des patients atteints. Leur évolution peut parfois se révéler dramatique et nécessiter une résection osseuse de grande étendue. Les seules mesures de prévention dont nous disposons actuellement consistent en l'instauration d'une hygiène bucco-dentaire rigoureuse et en une remise en état de la cavité buccale avant l'instauration du traitement de façon à limiter les gestes bucco-dentaires ultérieurs. L'objectif, ici, est de présenter une vue d'ensemble de l'état actuel des données acquises relatives à cette complication émergente tout en précisant les modalités de prévention et de prise en charge de ces patients en Médecine Bucco-Dentaire.

Discipline :

Médecine buccale

Mots clés français (fMeSH et Rameau) :

Ostéoporose -- Dissertations universitaires ; Ostéonécrose de la mâchoire associée aux bisphosphonates -- Dissertations universitaires ; Diphosphonates -- Effets secondaires -- Thèses et écrits académiques ; Os -- Maladies -- Thèses et écrits académiques

English keywords (MeSH) :

Osteoporosis -- Academic Dissertations ; Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw -- Academic Dissertations

Université Paris Descartes
Faculté de Chirurgie dentaire
1, rue Maurice Arnoux
92120 Montrouge