



**HAL**  
open science

# La prise en charge des patients sous biphosphonates en urgence sans évidence d'ostéonécrose

Laetitia Botey

► **To cite this version:**

Laetitia Botey. La prise en charge des patients sous biphosphonates en urgence sans évidence d'ostéonécrose. Médecine humaine et pathologie. 2023. dumas-04479508

**HAL Id: dumas-04479508**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04479508>**

Submitted on 27 Feb 2024

**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.

LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS SOUS BIPHOSPHONATES  
EN URGENCE SANS ÉVIDENCE D'OSTÉONÉCROSE

Année 2023

Thèse n°42572333

**THÈSE**

Présentée et publiquement soutenue devant  
la Faculté de Chirurgie Dentaire de Nice  
Le 17 11 2023 par

**Madame Laetitia BOTEY**

Née le 14 janvier 1999 à Nice

Pour obtenir le grade de :

**DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE (Diplôme d'État)**

---

Examineurs :

Madame le Professeur LUPI-PEGURIER Laurence

Madame le Professeur BERTRAND Marie-France

Madame le Docteur PESCI-BARDON Catherine

Madame le Docteur VOHA Christine

Monsieur le Docteur COMPAGNONE David

Président du jury

Assesseur

Directeur de thèse

Assesseur

Membre invité

---

CORPS ENSEIGNANT

MAJ : 01/09/23

**56ème section : DEVELOPPEMENT, CROISSANCE ET PREVENTION**

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

**Professeur des Universités**

Mme CHARAVET Carole  
Mme JOSEPH Clara

**Maître de Conférences des Universités**

Mme AIEM TORT-ALVAREZ Elody  
Mme MASUCCI Caterina

**Maître de Conférences des Universités Associé**

Mme OUEISS Arlette

**Chefs de Clinique Assistants**

M. ECALLE Corentin

**Attachés**

M. CAMIA Julien  
Mme DEVILLE Clara  
Mme LAMBERTS Johanna  
M. OROSCO Philippe

**Sous-section 02 : PREVENTION, ÉPIDÉMIOLOGIE, ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, ODONTOLOGIE LEGALE**

**Professeur des Universités**

Mme LUPI Laurence

**Maître de Conférences des Universités**

Mme BORSA Leslie  
Mme MERIGO Elisabetta

**Attachés**

M. BARBRY Ludovic  
M. GLACHANT Didier  
Mme PETTITI Marine  
M. TOLILA Gérard

**57ème section : CHIRURGIE ORALE ; PARODONTOLOGIE ; BIOLOGIE ORALE**

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

**Professeur des Universités**

Mme DRIDI Sophie Myriam  
Mme PRECHEUR-SABLAYROLLES Isabelle  
Mme VINCENT-BUGNAS Séverine

**Maître de Conférences des Universités**

M. COCHAIS Patrice  
Mme RAYBAUD Hélène  
Mme VOHA Christine

**Chefs de Clinique Assistants**

M. BONNICI Quentin  
Mme DEMES Estelle  
M. GAUDARD Mathias  
Mme GUILLOU Estelle

**Attachés**

M. AMELINE Clément  
M. GEMMI Thomas  
M. GUIGON Michael  
M. NACACHE Stéphane

**58ème section : REHABILITATION ORALE**

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

**Professeur des Universités**

Mme BERTRAND Marie-France  
Mme BRULAT-BOUCHARD Nathalie  
Mme EHRMANN Elodie  
Mme LASSAUZAY Claire

**Professeur des Universités Associé**

M. DOUGHAN Bassel

**Professeur des Universités Emérite**

M. ROCCA Jean-Paul

**Maître de Conférences des Universités**

M. CEINOS Romain  
M. LAPLANCHE Olivier  
M. LEFORESTIER Eric  
M. MAILLE Gérald  
Mme POUYSSEGUR-ROUGIER Valérie

**Chefs de Clinique Assistants**

Mme BERNABEU Marie  
M. CEPPO Franck  
Mme CHAMBON Pauline  
Mme DUBOIS Margaux  
M. DUBROMEZ Julien  
M. GIRODENGIO Alexandre

**Attachés**

M. ATTAL Bruno  
Mme BONNES Anaïs  
M. PONCHET Yves  
Mme TEISSEIRE Lise  
M. WARENBOURG Philippe

<b>Introduction .....</b>	<b>7</b>
<b>I. La physiologie du tissu osseux.....</b>	<b>7</b>
<b>A. L'organisation du tissu osseux.....</b>	<b>7</b>
1. L'organisation structurale .....	7
2. L'organisation architecturale .....	8
a) Le tissu osseux réticulaire (non lamellaire) .....	8
b) Le tissu osseux lamellaire : cortical ou spongieux .....	8
(1) L'os cortical ou os compact.....	8
(2) L'os trabéculaire ou os spongieux :.....	8
<b>B. La composition du tissu osseux .....</b>	<b>9</b>
1. La matrice extra cellulaire osseuse (MEC) .....	9
a) La partie organique .....	9
b) La partie minérale.....	9
2. Les cellules osseuses .....	10
a) Les ostéoblastes .....	10
b) Les ostéocytes .....	11
c) Les cellules bordantes .....	11
d) Les ostéoclastes.....	11
<b>C. Le métabolisme osseux et ses phases.....</b>	<b>11</b>
<b>D. RANK-L / RANK / OPG .....</b>	<b>13</b>
<b>E. Les facteurs du remodelage osseux .....</b>	<b>14</b>
<b>F. Evolution de la masse osseuse .....</b>	<b>15</b>
a) La croissance osseuse.....	15
b) Le pic de masse osseuse.....	15
c) Le vieillissement osseux .....	16
<b>II. Découverte, structure, classification, pharmacologie et mécanisme d'action des biphosphonates .....</b>	<b>17</b>
<b>A. La découverte des biphosphonates .....</b>	<b>17</b>
<b>B. La structure chimique des biphosphonates .....</b>	<b>17</b>
1. La chaîne latérale R1 .....	18
2. La chaîne latérale R2 : .....	18
<b>C. La classification des biphosphonates selon leur structure.....</b>	<b>18</b>
1. Les biphosphonates de 1 <sup>ère</sup> génération : Les non amino – biphosphonates.....	18
2. Les biphosphonates de 2 <sup>ème</sup> et 3 <sup>ème</sup> génération : Les amino – biphosphonates : .....	19
a) Les biphosphonates de 2 <sup>ème</sup> génération .....	19
Ex : Pamidronate et Alendronate.....	19
b) Les biphosphonates de 3 <sup>ème</sup> génération.....	19
Ex : Ibandronate, Risédronate, Zolédronate .....	19
<b>D. Les propriétés pharmacocinétiques des biphosphonates.....</b>	<b>20</b>
1. La biodisponibilité et le mode d'absorption .....	20
2. La distribution .....	20
3. Elimination .....	21
<b>E. Relation structure/activité et mécanisme d'action des biphosphonates.....</b>	<b>21</b>
1. L'inhibition de la calcification ectopique des tissus mous .....	21
2. L'inhibition de la résorption osseuse .....	22
a) Mode d'action cellulaire .....	22
(1) Par les ostéoclastes.....	22
(2) Par les ostéoblastes .....	23
b) Mode d'action moléculaire .....	23
(1) Les biphosphonates de 1 <sup>ère</sup> génération et leur formation d'analogues toxiques de l'ATP.....	23
(2) Les biphosphonates de deuxième et troisième génération et la voie du mévalonate .....	24

<b>F. Les autres effets</b> .....	<b>25</b>
1. Effet anti tumoral .....	25
2. Effet anti-angiogénique .....	25
3. Effet sur la formation osseuse .....	25
4. Effet pro inflammatoire .....	25
5. Effet sur les tissus non calcifiés .....	26
<b>G. Les biphosphonates couramment prescrits</b> .....	<b>26</b>
1. Etidronate : Didronel® .....	26
2. Clodronate : Clastoban®, Lytos® .....	26
3. Alendronate : Fosamax®, Fosavance®, Adroavance® .....	27
4. Risédronate : Actonel® .....	27
5. Ibandronate : Bonviva®, Bondronat® .....	27
6. Zolédronate : Zométa®, Aclasta® .....	27
<b>III. Indications et contre-indications des biphosphonates</b> .....	<b>30</b>
<b>B. Indications bénignes</b> .....	<b>30</b>
1. L'ostéoporose .....	30
a) Définition .....	30
b) Etiologie .....	30
(1) L'ostéoporose liée à l'âge : .....	30
(2) L'ostéoporose secondaire à certains traitements (corticothérapie prolongée) ou certaines pathologies (hyperparathyroïdie, hypogonadisme, ostéogénèse imparfaite) .....	31
c) Epidémiologie et problème de santé publique .....	31
d) Diagnostic .....	31
e) Facteurs de risques .....	32
f) Les traitements de l'ostéoporose .....	32
2. L'ostéogénèse imparfaite .....	32
a) Définition .....	32
b) Clinique.....	32
c) Diagnostic .....	33
d) La prise en charge.....	33
3. La maladie de Paget .....	34
a) Définition.....	34
b) Clinique.....	34
c) La prise en charge .....	35
<b>C. Indications malignes</b> .....	<b>35</b>
1. Les tumeurs osseuses métastasiées .....	35
a) Définition.....	35
b) Manifestations cliniques .....	36
c) La prise en charge.....	36
2. Le myélome multiple .....	37
a) Définition.....	37
b) Epidémiologie .....	37
c) Clinique .....	37
d) La prise en charge.....	37
<b>C. Les contre - indications</b> .....	<b>38</b>
1. Les contre-indications générales .....	38
2. Les contre-indications spécifiques .....	39
a) L'alendronate .....	39
b) Le zolédronate .....	39
c) L'étidronate .....	39

<b>IV. Les limites des biphosphonates : effets indésirables et facteurs aggravants .....</b>	<b>40</b>
<b>A. Ostéonécrose de la mâchoire liée aux médicaments .....</b>	<b>40</b>
1. Définition .....	40
2. Incidence et délai d'apparition .....	41
3. Aspect clinique des ONM et classification .....	41
4. Aspect radiologique .....	43
5. Aspect histologique .....	44
6. Diagnostic différentiel.....	45
<b>B. Les facteurs de risque de l'ONM.....</b>	<b>45</b>
1. Risque lié au patient .....	45
a) Molécule, durée d'utilisation et pathologies traitées .....	45
(1) Indication du traitement.....	45
(2) La durée du traitement et la dose cumulée .....	47
(3) Autres .....	47
b) Les facteurs systémiques associés.....	48
c) Les facteurs locaux .....	48
(1) Une mauvaise hygiène bucco dentaire et une maladie bucco dentaire concomitante.....	48
(2) Les facteurs anatomiques.....	48
(3) Des traumatismes liés à une prothèse mal ajustée ou un appui muqueux traumatisant .....	49
2. Risque lié au geste chirurgical.....	49
a) Implantologie .....	49
b) Avulsion dentaire.....	49
<b>C. Autres effets indésirables.....</b>	<b>50</b>
<b>V. Le point sur les recommandations en 2023.....</b>	<b>51</b>
<b>A. Patients candidats à un traitement par BIP .....</b>	<b>51</b>
1. Patients devant débiter un traitement par biphosphonates pour une maladie maligne...52	
2. Patients devant débiter un traitement par biphosphonates pour une maladie bénigne...52	
<b>B. Différents protocoles d'extraction dentaire et études .....</b>	<b>53</b>
1. Conserver ou retarder l'extraction ? Etude Soutoumé et al (2021) .....	54
2. Protocoles d'extraction.....	57
a) Etude Schubert (2012) réalisée sur des patients cancéreux et atteints d'ostéoporose .....	57
b) Etude Heudelfer (2012) réalisée sur des patients cancéreux et atteints d'ostéoporose .....	57
3. Protocoles d'extraction avec prophylaxie de plus courte durée : .....	58
Etude FERLITO (2011) réalisée sur des patients cancéreux traités par BIP IV .....	58
4. Protocole d'extraction avec séance d'hygiène professionnelle :.....	59
Etude LODI (2010) réalisée sur des patients cancéreux et atteints d'ostéoporose traités par BIP IV .....	59
5. Protocoles d'extraction et régénération osseuse alvéolaire (PRGF / PRF) .....	60
a) Etudes du PRGF réalisées sur des patients cancéreux traités par BIP IV.....	60
(1) Etude Mozzati (2012) .....	60
(2) Etude Scoletta (2010/2011) .....	61
b) Etude du PRF réalisée sur des patients cancéreux et atteints d'ostéoporose traités par BP oral et IV .....	61
Etude SAHIN (2020) .....	61
6. Arrêt des biphosphonates avant extraction ? .....	64
7. Quel type d'anesthésie ? Avec ou sans vasoconstricteur ? .....	64
<b>C. Les recommandations de bonnes pratiques à utiliser en urgence pour réaliser une extraction dentaire .....</b>	<b>65</b>
1. Première consultation en urgence.....	66
a) Evaluation du risque d'ONM avant tout geste chirurgical .....	66
b) Informer le patient des risques associés au geste chirurgical .....	67
c) Contacter le médecin traitant pour adapter voire arrêter temporairement le traitement <sup>(76, 106)</sup> .....	67
d) Mettre en place des mesures de contrôle de l'infection au niveau local et systémique .....	67

2. La réalisation de l'acte chirurgical chez des patients sous biphosphonates sans évidence d'ostéonécrose .....	68
a) Chez les patients traités ou ayant été traités par biphosphonates dans le cadre d'une pathologie maligne .....	68
b) Chez les patients traités ou ayant été traités par bisphosphonates en dehors du cadre d'une pathologie maligne .....	69
3. Une surveillance prolongée .....	69
<b>D. L'oxygénothérapie hyperbare (OHB) .....</b>	<b>70</b>
<b>Bibliographie .....</b>	<b>72</b>
<b>Table des figures .....</b>	<b>78</b>
<b>Table des tableaux .....</b>	<b>79</b>

## Introduction

Le tissu osseux est en **renouvellement permanent** grâce à l'action de deux types de cellules : les ostéoblastes qui agissent en faveur de la formation osseuse et les ostéoclastes qui résorbent le tissu osseux. Il s'ensuit ainsi un **remodelage osseux** à la suite de nombreux soins dentaires tels que les avulsions, les maladies parodontales ou l'ostéo-intégration des implants.

Par ailleurs, l'Homme est de plus en plus souvent atteint de pathologies osseuses, qu'elles soient bénignes comme l'ostéoporose ou malignes comme l'ostéosarcome. A l'heure actuelle, il est considéré qu'une personne sur trois aura un cancer au cours de sa vie.

Les **anti-résorbeurs osseux** sont des médicaments permettant de lutter contre ces pathologies. On retrouve parmi eux **les biphosphonates**, les plus anciens et plus utilisés, et les tous nouveaux ayant un fort potentiel, les **anticorps monoclonaux**.

Ainsi, tout chirurgien-dentiste est ou sera amené à traiter des patients bénéficiant ou ayant déjà reçu ce type de médicaments. Malgré leurs effets thérapeutiques positifs sur les pathologies osseuses, ces molécules en agissant sur la cicatrisation osseuse entraînent de nombreuses répercussions qui peuvent contre-indiquer ou du moins nécessiter une vigilance accrue lors de certains actes.

### I. La physiologie du tissu osseux

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

#### A. L'organisation du tissu osseux <sup>(1)</sup>

##### 1. L'organisation structurale

Le tissu osseux est élaboré en deux structures : **la structure primaire et la structure secondaire**.

##### La structure primaire

Elle est composée de :

- L'os fibreux (également appelée os tissé) : c'est la trame collagénique peu ordonnée et irrégulièrement minéralisée
- L'os lamellaire : il s'assemble en lamelles englobant des ostéocytes.

##### La structure secondaire

Elle est formée d'ostéons avec des vaisseaux sanguins et des fibres nerveuses. On retrouve entre eux l'os interstitiel. La forme de la structure osseuse secondaire sera différente selon que l'os est cortical ou spongieux. Au niveau microscopique, le tissu osseux est composé globalement de 80% d'os cortical et de 20% d'os spongieux.



## 2. L'organisation architecturale

### a) Le tissu osseux réticulaire (non lamellaire)

Il est de type fibreux et souvent appelé os immature car il est mécaniquement faible. Les cellules de ce tissu sont nombreuses et disposées sans ordre. La matrice est peu minéralisée, elle contient des faisceaux de fibres de collagène à disposition aléatoire.

L'os réticulaire est observé au cours du développement osseux (le squelette du fœtus est formé d'os réticulaire) ou chez l'adulte dans les processus de remodelage osseux faisant suite à une fracture.

Il a généralement une durée de vie courte car il est destiné à être remplacé assez rapidement par un tissu osseux lamellaire.

### b) Le tissu osseux lamellaire : cortical ou spongieux

#### (1) L'os cortical ou os compact

Il représente environ 80% du squelette et constitue la paroi externe de toute pièce osseuse ainsi que la diaphyse des os longs.

Il se divise en unités structurales cylindriques appelées ostéons. Chaque unité est composée d'un canal central (canal de Havers) où circulent les vaisseaux sanguins. Ces canaux sont reliés les uns aux autres ainsi qu'avec la surface de l'os par des canaux transversaux (canaux de Wolkman).

Cela permet de répartir les forces de pression et est la raison de la résistance supérieure du tissu osseux compact par rapport à l'os spongieux. (Figure 1)

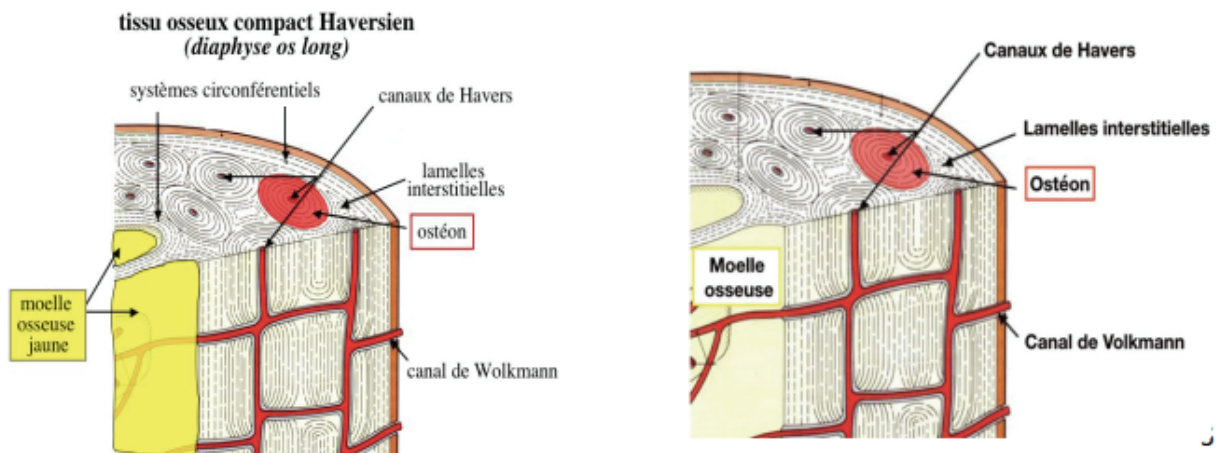


Figure 1 : Organisation architecturale de l'os cortical

[www.histoblog.viabloga.com/texts/le-tissu-osseux-1](http://www.histoblog.viabloga.com/texts/le-tissu-osseux-1)

#### (2) L'os trabéculaire ou os spongieux :

Il ne représente que 20% du squelette adulte. Il se trouve au centre de l'épiphyse et aux extrémités de la cavité diaphysaire. Il est constitué par un réseau de trabécules ramifiées et anastomosées de tissu osseux. Ce réseau délimite des espaces inter-communicants occupés par la moelle osseuse hématopoïétique et des vaisseaux. (Figure 2)

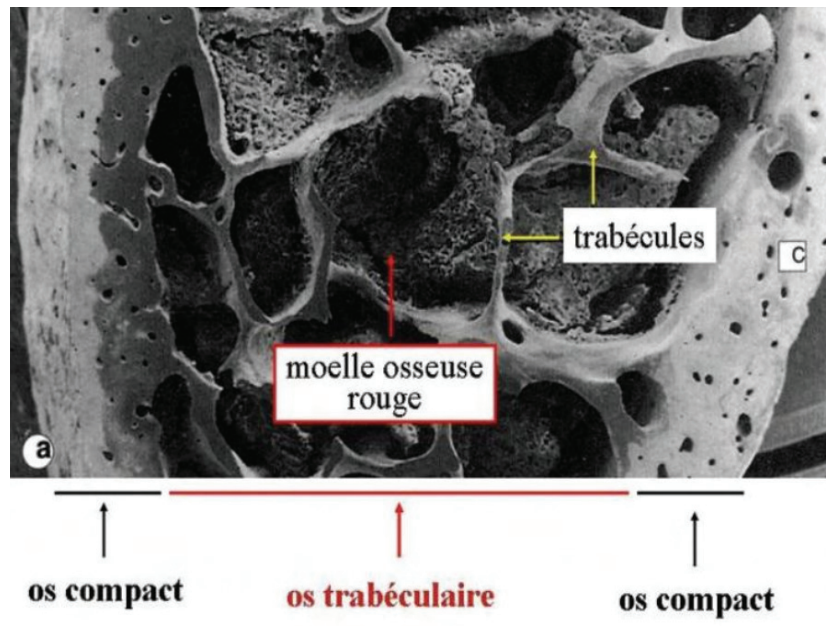


Figure 2 : Organisation architecturale du tissu osseux en os cortical et en os trabéculaire  
[www.histoblog.viabloga.com/texts/le-tissu-osseux-1](http://www.histoblog.viabloga.com/texts/le-tissu-osseux-1)

## B. La composition du tissu osseux

Le tissu osseux est un tissu conjonctif spécialisé composé d'une matrice organique minéralisée. Il est composé par : <sup>(1,2)</sup>

- **95 % de matrice extracellulaire osseuse** conférant rigidité et solidité au tissu osseux
- **5% de fraction cellulaire : les cellules osseuses** (ostéoblastes, ostéocytes cellules bordantes, ostéoclastes)
- **Un réseau vasculaire très riche**

### 1. La matrice extra cellulaire osseuse (MEC) <sup>(1)</sup>

Elle est constituée **d'une partie organique, d'une partie minérale et d'eau**. C'est le tissu le moins hydraté de l'organisme. Elle est synthétisée par les ostéoblastes.

#### a) La partie organique

Elle représente un tiers de la MEC, elle est composée de **90 % de collagène** essentiellement de type I ayant pour rôle **d'assurer la structure de la matrice et 10 % de protéines non collagéniques**.

#### b) La partie minérale

Cette phase représente 65% de la masse extracellulaire osseuse. Elle est composée de **cristaux d'hydroxyapatite,  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$**  (phosphate de calcium cristallisé et carbonate de calcium). Ces cristaux sont responsables de la rigidité et de la résistance des os aux contraintes mécaniques. En quantité moindre, on trouve également du magnésium, du sodium, du potassium, du manganèse et du fluor.

## 2. Les cellules osseuses<sup>(1,2)</sup>

Le tissu osseux adulte est formé de plusieurs types de cellules osseuses : les **ostéoblastes**, les **ostéoclastes**, les **cellules bordantes** et les **ostéocytes**.

Ces cellules osseuses assurent les différentes phases du remodelage osseux. Elles appartiennent à deux types de lignées : (Figure 3)

- **La lignée hématopoïétique** : elle apporte les cellules sanguines et immunitaires, les monocytes, les macrophages et les **ostéoclastes**.
- **La lignée mésenchymateuse** : qui représente la lignée ostéoformatrice (**ostéoblastes**, ostéocyte, cellule bordante, chondroblastes), les fibroblastes, les adipocytes et les cellules endothéliales.

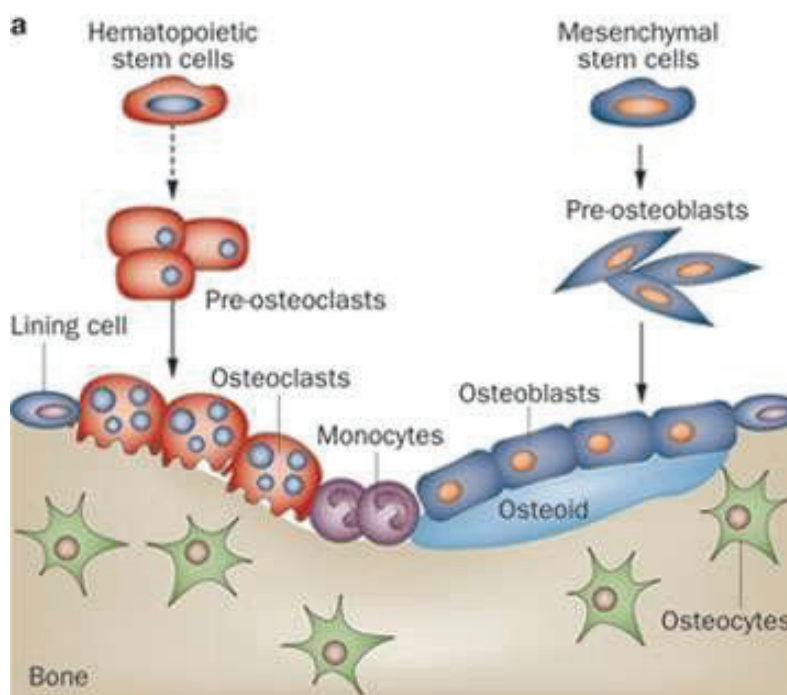


Figure 3 : Origine des cellules osseuses<sup>(109)</sup>

### a) Les ostéoblastes

L'ostéoblaste est une cellule **mononucléée mésenchymateuse**. Il assure deux fonctions principales :

- ✓ **La synthèse de la matrice osseuse**
- ✓ **La minéralisation de la matrice osseuse**

En effet, les ostéoblastes synthétisent la matrice osseuse constituée de **collagène de type 1** et de **protéines non collagéniques**. Ils peuvent également synthétiser des facteurs locaux, dont l'Insulin Growth Factor, un stimulateur de la formation osseuse présent en grande quantité dans la MEC du tissu osseux.

À l'issue de la période de formation, les ostéoblastes peuvent se transformer en **cellules bordantes, ostéocytes et ostéoblastes apoptotiques**.

#### b) Les ostéocytes

Les ostéocytes représentent 90 à 95 % du total des cellules osseuses. Ce sont les cellules les plus abondantes et les plus durables, avec une durée de vie allant jusqu'à 25 ans.

Les ostéocytes proviennent de la transformation de certains ostéoblastes emmurés dans une loge spécifique de la matrice osseuse, l'ostéoplaste.

Ce sont des cellules étoilées avec de longs prolongements cytoplasmiques formant un réseau cellulaire qui leur permettent d'établir des contacts avec les autres ostéocytes et les cellules bordantes qui tapissent la surface osseuse.

Ils interviennent essentiellement dans la transmission des signaux mécano-sensoriels et dans les échanges entre les cellules et le microenvironnement.

#### c) Les cellules bordantes

Les cellules bordantes sont des ostéoblastes aplatis recouvrant les surfaces osseuses en phase quiescente qui sont déposés sur la couche cellulaire inactive.

Leurs fonctions principales sont :

- D'assurer la communication entre la surface osseuse, l'environnement cellulaire et les ostéocytes emmurés dans la matrice osseuse
- D'être une source d'ostéoblastes de réserve
- De moduler l'activité ostéoclastique en libérant des substances chimiotactiques lors du cycle de remodelage osseux.

#### d) Les ostéoclastes

Les ostéoclastes sont des cellules osseuses géantes **plurinucléées d'origine hématopoïétique**, appartenant à la famille des monocytes et macrophages.

Ces cellules sont localisées à la surface de l'os et disposées à la surface des travées osseuses en voie de résorption. Elles sont riches en enzymes lysosomales.

Elles sont responsables de la résorption de la matrice osseuse grâce à leurs enzymes notamment des métalloprotéases, et des cathepsines. Elles vont aussi assurer la libération dans le sang des fragments de collagène et des éléments du cristal osseux : le calcium.

### C. Le métabolisme osseux et ses phases<sup>(1, 3)</sup>

Le squelette adulte est constitué d'un réservoir unique où l'organisme peut puiser deux éléments minéraux indispensables : le calcium et le phosphore.

Ces échanges sont rendus possible grâce au renouvellement osseux permanent, appelé le « remodelage osseux ». (Figure 4)

Ce processus de remodelage osseux est assuré par **deux types cellulaires** :

- **Les ostéoblastes** : ils synthétisent une nouvelle matrice
- **Les ostéoclastes** : ils résorbent la matrice osseuse

Ce mécanisme cellulaire est soumis à l'influence de facteurs exogènes et endogènes : les hormones calciotropes PTH, la vitamine D, la calcitonine ...

Plusieurs phases sont impliquées dans ce processus : activation, résorption ostéoclastique, inversion, formation, quiescence. (D'après Herisson, 2005)

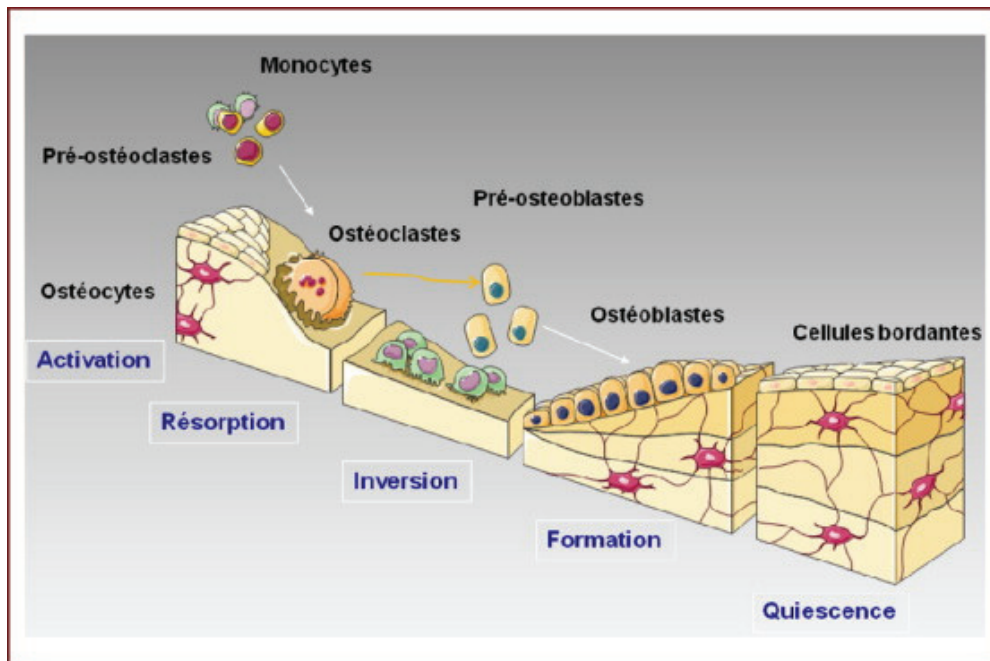


Figure 4 : Schéma du remodelage osseux <sup>(110)</sup>

<p><b>Etape 1 :</b> <b>Phase d'activation :</b></p>	<p>La phase de remodelage commence par une <b>activation des cellules bordantes ou des ostéoblastes quiescents</b> recouvrant une surface osseuse inactive.</p> <p>Ces cellules bordantes, tout en se rétractant, dégradent la couche collagénique sous-jacente et attirent par chimiotactisme les pré-ostéoclastes sur la zone osseuse ainsi exposée.</p>
<p><b>Etape 2 :</b> <b>Phase de résorption :</b></p>	<p>Les cellules pré-ostéoclastiques se différencient en <b>ostéoclastes matures</b> pour adhérer à la matrice osseuse et résorber la matrice organique minéralisée.</p> <p>La phase de résorption de la matrice s'effectue en deux étapes successives :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) La dissolution de la phase minérale par <b>acidification</b> du milieu</li> <li>2) La dégradation de la matrice organique sous l'action <b>d'enzymes protéolytiques lysosomales</b>.</li> </ol> <p>Les ostéoclastes creusent, résorbent l'os ancien et créent des cavités appelées « lacunes de Howship ».</p>
<p><b>Etape 3 :</b> <b>Phase d'inversion :</b></p>	<p>Lorsque les ostéoclastes ont terminé leur travail de résorption, ils meurent par apoptose et sont remplacés par des cellules mononucléées sans doute de type macrophagique et/ ou des précurseurs ostéoblastiques.</p>

<p><b><u>Etape 4 :</u></b> <b><u>Phase de formation</u></b></p>	<p>Les ostéoblastes surviennent alors dans la lacune et la comblent en synthétisant la matrice osseuse non encore minéralisée (tissu ostéoïde) qui sera secondairement minéralisée (dépôt de cristaux d'hydroxyapatite).</p>
<p><b><u>Etape 5</u></b> <b><u>Phase de minéralisation et quiescence</u></b></p>	<p>Après 10 à 15 jours, le tissu ostéoïde se minéralise par l'apposition de cristaux d'hydroxyapatite dans les espaces inter fibrillaires. Une fois la phase de formation achevée, les ostéoblastes laissent la place aux cellules bordantes qui vont recouvrir la surface osseuse et demeurer quiescentes jusqu'à une prochaine activation locale des ostéoclastes.</p> <p>Ces ostéoblastes enfouis dans la matrice qu'ils ont synthétisée deviennent alors des ostéocytes. Ces ostéocytes sont situés dans des logettes et reliés entre eux et aux cellules bordantes de la surface de la matrice par des canalicules.</p>

#### D. RANK-L / RANK / OPG <sup>(4)</sup>

Le système OPG/RANK/RANK-L est une voie de signalisation régulant l'homéostasie osseuse comprenant l'activateur du récepteur du facteur nucléaire (RANK), le ligand du facteur nucléaire activé par le récepteur (RANK-L) et l'ostéoprotégérine (OPG). (Figure 5)

Ce système va permettre d'aider à la communication entre les ostéoclastes et les ostéoblastes permettant le contrôle de l'ostéoclastogénèse. En effet, la majorité des hormones et des cytokines agissant sur la résorption osseuse passent par ce système.

Cette signalisation joue un rôle crucial dans la médiation de l'équilibre entre la formation osseuse et la résorption.

**RANK-L** est un ligand membranaire produit par les ostéoblastes et les cellules mésenchymateuses. C'est l'une des plus importantes cytokines influençant le remodelage. Il agit sur la différenciation, la fonction et la survie des ostéoclastes en se liant au récepteur **RANK** présent à la surface des ostéoclastes.

**Lorsque le ligand RANKL des ostéoblastes se lie à son récepteur RANK situé à la surface des pré-ostéoclastes**, il active les cascades de signalisation intracellulaire dans les cellules précurseurs d'ostéoclastes pour induire la différenciation des **ostéoblastes en ostéoclastes**. Cela induit la formation d'ostéoclastes et accélère la résorption osseuse par les d'ostéoclastes matures.

Dans le même temps, les ostéoblastes et les cellules mésenchymateuses produisent **l'ostéoprotégérine (OPG)**. C'est un récepteur qui se lie à RANK-L et antagonise l'interaction RANKL-RANK.

**Lorsque l'OPG se lie à RANKL**, cela empêche l'activation du récepteur RANK. L'ensemble bloque la différenciation des ostéoclastes, diminue la survie des ostéoclastes matures, et freine la résorption osseuse.

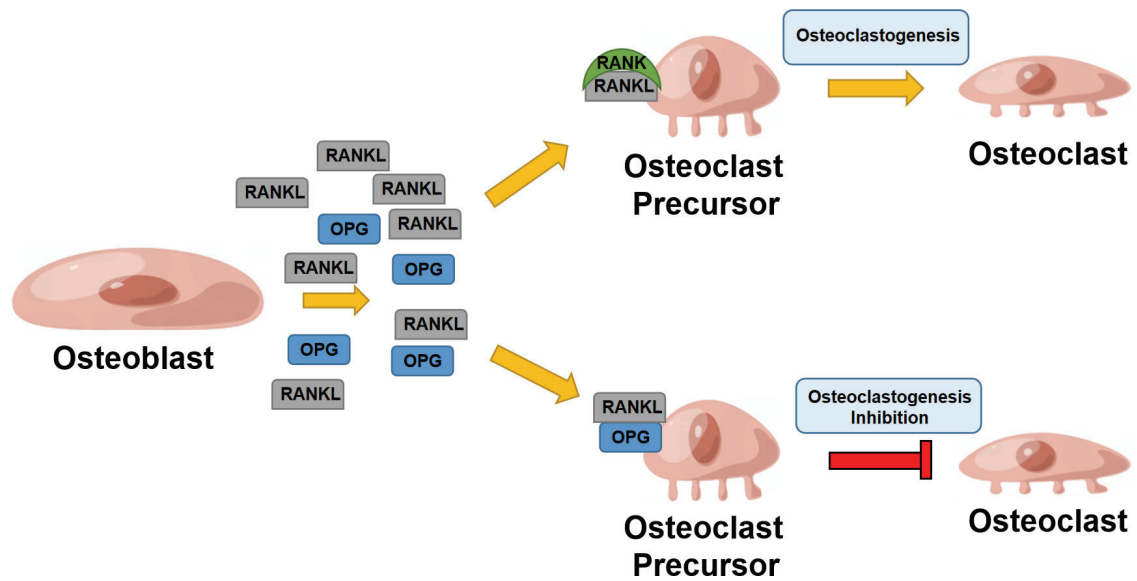


Figure 5 : Schéma de la voie RANK/RANK-L/OPG <sup>(4)</sup>

### E. Les facteurs du remodelage osseux <sup>(1)</sup>

Le remodelage osseux est sous l'**influence de nombreux facteurs**. On peut citer parmi eux les facteurs de la **formation osseuse** et ceux de la **résorption osseuse**.

Facteurs de la formation osseuse	Facteurs de la résorption osseuse
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Le calcium</li> <li>- La vitamine D</li> <li>- Les <b>stéroïdes sexuels</b> : androgènes / oestrogènes</li> <li>- <b>TGF-β</b> : facteur de croissance ostéoblastique : Il diminue la prolifération des précurseurs ostéoclastiques et induit l'apoptose des ostéoclastes</li> <li>- <b>L'ostéoprotégérine (OPG)</b> : puissant inhibiteur ostéoclastique</li> <li>- <b>IGF-1</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- La vitamine D</li> <li>- La PTH</li> <li>- Les <b>cytokines</b> : TNFα, IL-6, IL-11, IL-1, IL-13, IL-17</li> <li>- <b>ODF</b> : osteoclast differentiation factor qui se lie au récepteur RANK</li> </ul>

La vitamine D apparaît comme un facteur de formation et un facteur de résorption osseuse.

En effet, la vitamine D active de façon **directe** la résorption osseuse en favorisant la différenciation et l'activation des cellules souches mésenchymateuses de l'os en ostéoclastes.

Cependant, elle agit également sur la formation osseuse, de manière **indirecte**, en permettant l'absorption du calcium par l'intestin et en favorisant également le turn-over osseux faisant suite à la résorption.

## F. Evolution de la masse osseuse

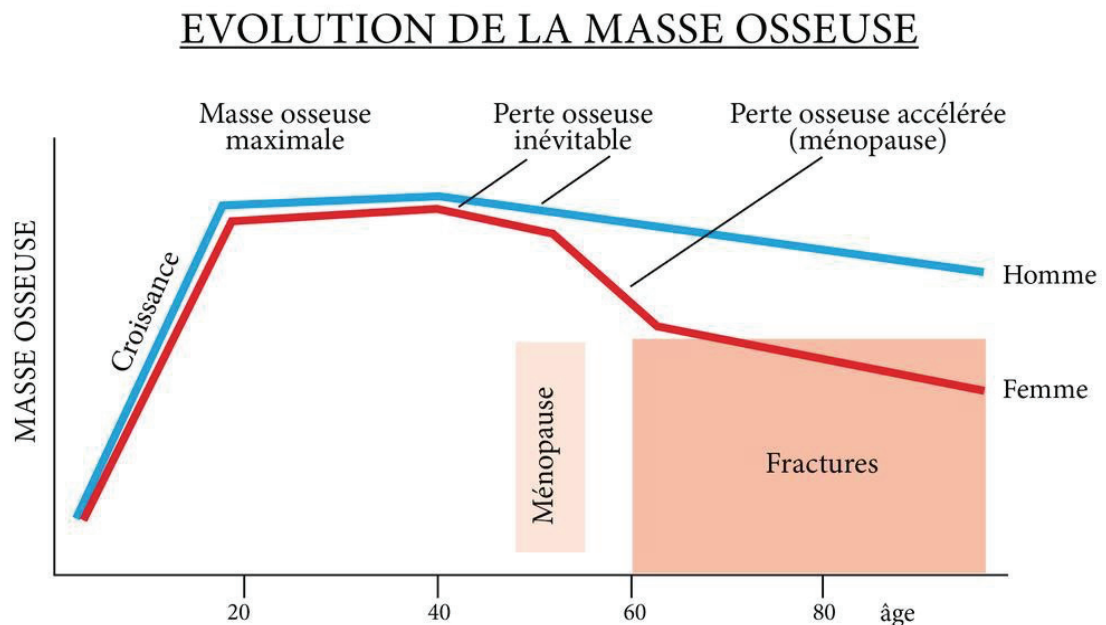


Figure 6 : Evolution de la masse osseuse

<https://www.passionsante.be/article/vitamines/calcium--vitamine-d-sans-probleme-de-gout-36552>

### a) La croissance osseuse <sup>(5)</sup>

Au cours de la vie, la masse osseuse varie.

A la **naissance**, la consistance osseuse est la même chez les filles et les garçons.

C'est au moment de la **puberté** que se manifeste la différence de masse osseuse entre les **sexes**. Elle est due essentiellement à une croissance plus prolongée avec une augmentation plus importante de la taille des os et de l'épaisseur corticale chez les garçons que chez les filles. En effet, les garçons sont soumis à une phase de croissance pré-pubertaire plus longue que les filles.

La phase de croissance osseuse se fait jusqu'à l'âge de 18 à 25 ans selon les individus pour atteindre un pic, où elle est maximale **vers l'âge de 30 ans**.

### b) Le pic de masse osseuse <sup>(5)</sup>

Le pic de masse osseuse peut se définir comme **la quantité de tissu osseux présente à la fin de la maturation du squelette**. Il culmine vers la **fin de la deuxième décennie**.

Il suscite beaucoup d'intérêt depuis quelques années car il est un déterminant important du **risque de fracture ostéoporotique à l'âge adulte**.

**Plusieurs facteurs** vont influencer le pic de masse osseuse comme l'hérédité, la vitamine D, le calcium, les hormones sexuelles (androgènes / oestrogènes), la Growth Hormon, l'exercice physique et le poids corporel.

Selon plusieurs études, le facteur le plus important semble être **la génétique**.



c) Le vieillissement osseux <sup>(5, 6)</sup>

Un juste équilibre entre les activités de résorption et de formation assure le maintien de la masse osseuse. C'est la **phase en plateau où le capital osseux reste intact**.

Ensuite, avec l'avancement de l'âge, la perte de masse osseuse commence. Elle résulte d'un déséquilibre de la phase de résorption / formation de l'os et provoque une fragilité des os pouvant amener à l'ostéoporose.

**D'après le rapport de la Haute Autorité de Santé (HAS), Juillet 2006 :**

- **Chez la femme**, la décroissance de la masse osseuse commence quelques années avant la ménopause et s'accélère avec une perte de 3 à 5% pendant 2-3 ans puis se poursuit au rythme de 1 à 2 % par an durant 8 à 10 ans. La **chute du taux d'œstrogènes** lors de la **ménopause** induit une accélération de la perte osseuse élémentaire.
- **Chez l'homme**, la masse osseuse se maintient en général à son maximum environ 20 ans puis diminue de 0,5 % par an. En effet, la diminution plus **progressive** des **androgènes** conduit à une perte osseuse moins importante.

Ce processus va conduire à un amincissement et à une perforation des travées osseuses d'où la détérioration de la micro - architecture osseuse.

Il en résulte une fragilisation du squelette qui ne va plus pouvoir assurer correctement sa fonction de soutien.

Chez certains, cette diminution de la masse osseuse est sans conséquence grave mais chez d'autres, cette transformation architecturale de l'os conduit à une pathologie appelée **l'ostéoporose**.

## II. Découverte, structure, classification, pharmacologie et mécanisme d'action des biphosphonates

### A. La découverte des biphosphonates <sup>(7,8,17)</sup>

L'histoire des biphosphonates est indissociable de celle des pyrophosphates inorganiques (PPi). Les PPi étaient utilisés dans les industries du textile comme préventifs de l'entartrage en raison de **leur propriété propre à inhiber la précipitation du carbonate de calcium**. Ce n'est que 100 ans plus tard que leur utilisation dans le domaine médical sera envisagée.

Dans les années 1970, **Fleisch et Russell** mettent en évidence que le PPi permet in vitro d'inhiber la calcification ectopique en se liant aux cristaux d'hydroxyapatite. Cependant, aucun effet sur la minéralisation normale et sur la résorption osseuse est constaté suite à son hydrolyse rapide.

Ainsi, ils cherchent à mettre au point des analogues stables in vivo du PPi ayant les mêmes propriétés biologiques mais résistants à l'hydrolyse enzymatique : **les biphosphonates remplissent ces conditions**.

En effet, **Fleisch et al** ont montré que **biphosphonates** sont des **inhibiteurs puissants de la résorption osseuse in vitro** car ils **bloquent la dissolution des cristaux d'HPA** grâce à leur grande affinité pour le minéral osseux.

Cette propriété fondamentale des biphosphonates a conduit à leur utilité en tant qu'agents cliniques pour le traitement de diverses maladies osseuses (maladie de Paget, ostéoporose...).

### B. La structure chimique des biphosphonates <sup>(7,8,9,17)</sup>

La structure centrale des biphosphonates ne diffère que légèrement de celle des PPi. Au sein de la molécule du PPi, il existe une chaîne P-O-P alors que les biphosphonates ont un carbone central non hydrolysable créant une liaison stable P-C-P. (Figure 7)

Cette liaison confère aux biphosphonates une forte liaison avec le calcium de l'hydroxyapatite, une résistance **supérieure à la dégradation enzymatique** et une **forte affinité** pour le minéral osseux.

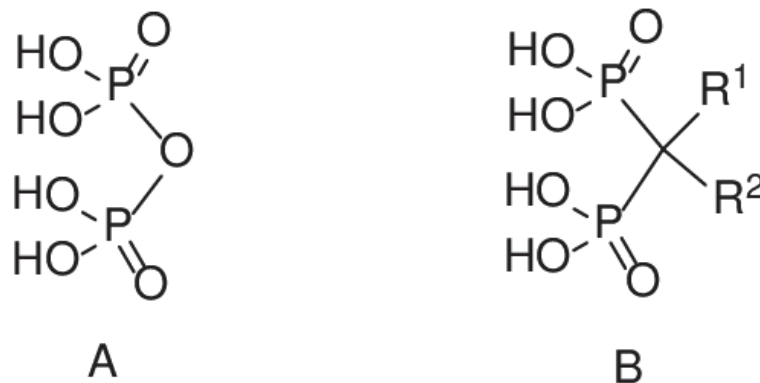


Figure 7 : Structure chimique du pyrophosphate et du biphosphonate

Jivan N. Yewle, *BIFUNCTIONAL BISPHOSPHONATES FOR DELIVERING BIOMOLECULES TO BONE*, 2012

L'activité biologique des bisphosphonates et leur liaison à l'HPA dépendent du **groupement P-C-P et de la structure des deux chaînes latérales R1 et R2 sur l'atome de carbone.**

Ces deux chaînes latérales du carbone central permettent un grand nombre de variations en déterminant leur **affinité pour l'hydroxyapatite** et leur **pouvoir anti – résorptif**.

Chaque bisphosphonate possède ainsi ses propres caractéristiques physicochimiques et biologiques spécifiques.

En effet, Russel et Rogers ont montré que l'affinité d'un bisphosphonate pour l'HPA pourra moduler son **assimilation et sa rétention** dans le squelette, sa **diffusion** dans le tissu osseux, son **recyclage** et son efficacité dans le temps.

### 1. La chaîne latérale R1

Elle caractérise l'**affinité** pour l'hydroxyapatite. La présence d'un groupe hydroxyle en position R1 augmente l'affinité pour le calcium (et donc le minéral osseux) en raison de la capacité des bisphosphonates à chélater le calcium et le minéral osseux.

En position R1, les bisphosphonates de 1<sup>ère</sup> génération ont un atome d'hydrogène (H) ou de chlore (CL) alors que ceux de 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> génération ont un groupement hydroxyle (OH).

Presque tous les bisphosphonates actuellement utilisés en clinique ont également un groupe hydroxyle attaché au carbone central en R1.

Nancollas et al. ont classé les bisphosphonates les plus courants en fonction de leur **affinité pour l'hydroxyapatite** suivant cet ordre : Zolédronate > Alendronate > Ibandronate = Risédronate > Etidronate > Clodronate. <sup>(9)</sup>

### 2. La chaîne latérale R2 :

La fraction structurale finale en position R2 liée au carbone central est le principal déterminant de la **puissance pharmacologique pour l'inhibition de la résorption osseuse**.

**La présence d'un groupe azoté ou aminé** augmente le pouvoir antirésorptif du bisphosphonate de **10 à 20 000 par rapport aux bisphosphonates de 1<sup>ère</sup> génération**.

Cet atome d'azote en R2 permet de classer les bisphosphonates en 2 familles de molécules : les **amino - bisphosphonates** et les **non-amino-bisphosphonates**.

### C. La classification des bisphosphonates selon leur structure <sup>(7,8,17)</sup>

On peut classer les bisphosphonates en 3 grandes catégories selon la structure **du radical R2** : (Figure 8)

#### 1. Les bisphosphonates de 1<sup>ère</sup> génération : Les non amino – bisphosphonates

Ce sont les premiers bisphosphonates non azoté (Etidronate, Clodronate et Tiludronate).

Le radical R2 ne contient **pas d'atome d'azote**, il est constitué par un atome d'hydrogène, de chlore ou un groupement CH3.

2. Les biphosphonates de 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> génération : Les amino – biphosphonates :

a) Les biphosphonates de 2<sup>ème</sup> génération

Ex : Pamidronate et Alendronate

**Ils ont une chaîne latérale R2 aliphatique.** Ils ont un atome d'azote primaire dans une chaîne alkyle. Ils se sont révélés 10 à 100 fois plus puissants que l'Etidronate et le Clodronate.

b) Les biphosphonates de 3<sup>ème</sup> génération

Ex : Ibandronate, Risédronate, Zolédronate

Ce sont des biphosphonates à **chaîne latérale R2 cyclique.**

Les biphosphonates antirésorptifs les plus puissants étaient ceux contenant un atome d'azote dans un anneau hétérocyclique (Risédronate, Zolédronate). Ces molécules sont jusqu'à 20 000 fois plus puissantes que l'Etidronate dans certains systèmes expérimentaux.

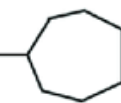
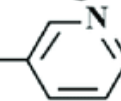
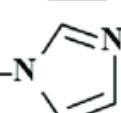
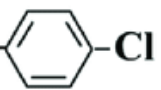
	<b>R<sub>1</sub></b>	<b>R<sub>2</sub></b>	
Nitrogen-containing Bisphosphonates (NBPs)	– OH	– (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> – NH <sub>2</sub>	pamidronate (PAM)
	– OH	– (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> – NH <sub>2</sub>	alendronate (ALN)
	– H	– NH 	incadronate (INC)
	– OH	– CH <sub>2</sub> 	risedronate (RIS)
	– OH	– CH <sub>2</sub> 	zoledronate (ZOL)
Non-nitrogen-containing Bisphosphonates (non-NBPs)	– OH	– CH <sub>3</sub>	etidronate (ETI)
	– Cl	– Cl	clodronate (CLO)
	– H	– S 	tiludronate (TIL)

Figure 8 : Classification des biphosphonates (amino- biphosphonates / non amino- biphosphonates) selon leur structure chimique <sup>(111)</sup>

## D. Les propriétés pharmacocinétiques des biphosphonates

### 1. La biodisponibilité et le mode d'absorption

#### ✓ Par voie orale

L'absorption intestinale des biphosphonates est très faible et est variable selon les molécules (1-4%) car ils subissent uniquement une **diffusion passive dans l'intestin grêle**.<sup>(8)</sup>

En effet, leur absorption est **dépendante** :<sup>(10)</sup>

- **des repas** : l'alimentation, le calcium et le fer diminuent l'absorption
- **de la puissance de la molécule** : plus elle est puissante, moins elle est absorbée.

**De fait, les biphosphonates oraux doivent être administrés à jeun, à distance des repas, avec de l'eau (pauvre en calcium) et non pas des produits laitiers.**

**Ex** : risédronate : 0.6% ; alendronate : 0.7%<sup>(11, 14)</sup>

#### ✓ Par voie intraveineuse

**Cela** assure une meilleure biodisponibilité (40 à 61%).<sup>(12)</sup>

La perfusion IV intermittente est un moyen efficace et pratique de traiter l'hypercalcémie du cancer, le myélome multiple ou les métastases osseuses de tumeurs solides.

### 2. La distribution

La demi-vie **plasmatique** des biphosphonates est très courte : 30 minutes à 2 heures. Par contre, leur demi-vie **osseuse** est très longue, elle dure plusieurs années car ils sont caractérisés par une liaison **rapide et forte aux cristaux d'hydroxyapatite**.<sup>(7, 8)</sup>

#### ✓ La fixation osseuse :

20 à 80% de la dose absorbée dans l'intestin est rapidement captée par l'os (dans les premières minutes ou heures après l'absorption et le reste est excrété et éliminé dans les urines par les **reins**. Il n'y a **aucun métabolisme hépatique**.<sup>(10)</sup>

La distribution des biphosphonates n'est pas uniforme dans l'os et dépend de **plusieurs facteurs** :

- **Leur localisation préférentielle** : ils se positionnent préférentiellement au niveau des **sites de remodelage** et notamment **aux os avec un fort taux de résorption comme l'os spongieux**. Cela est liée à une **plus grande exposition des cristaux d'apatite aux zones préparées pour la résorption osseuse**.<sup>(13,15)</sup>
- **Leur affinité et liaison à la surface de l'hydroxyapatite** : Au moins 50 % de la plupart des biphosphonates avec un groupement R1 hydroxyle se distribuent dans l'os (etidronate, pamidronate, alendronate, ibandronate, risédronate, zolédronate) alors que dans le cas du clodronate avec un radical R1 Clore, ce pourcentage n'est que de 20 à 40 %.<sup>(16)</sup>
- **L'âge** : La fixation osseuse est plus importante sur les os jeunes, leur **taux de résorption est plus élevé**.<sup>(15)</sup>

✓ **Exposition du reste de l'organisme :**

Par conséquent, les tissus mous ne sont exposés à ces composés que pendant de courtes périodes. Une accumulation a pu être observée avec certains d'entre eux (pamidronate) dans l'estomac, le foie et la rate, en quantité proportionnelle à la dose administrée. <sup>(17)</sup>

✓ **Le stockage et recyclage dans l'os : explication de la la longue durée d'action :**

Les bisphosphonates restent en général incrustés dans les os pendant très longtemps. Cependant, il existe des différences significatives dans leur demi-vie biologique, expliquées par l'affinité de liaison de ces molécules. <sup>(31)</sup>

Leur demi-vie y est très longue puisqu'ils ne seront à nouveau libérés que lorsque l'os sera détruit au cours de la réparation des os. Ceci, en retour, ralentira le renouvellement osseux et l'élimination même des biphosphonates, ce qui explique leur présence à très long terme (plus de 10 ans). <sup>(7, 8, 17)</sup> De fait, il existe un recyclage continu des biphosphonates à partir de la surface de l'os et vers celle-ci. <sup>(8)</sup>

Ainsi, les bisphosphonates de **plus haute affinité** devraient être détectables pendant des périodes plus longues en raison de leur plus grande capacité de recyclage à la surface de l'os ; par exemple, la demi-vie terminale de l'alendronate chez l'humain a été estimée à environ 10 ans. <sup>(31)</sup>

### 3. Elimination

Les biphosphonates ne sont pas métabolisés dans l'organisme et sont complètement excrétés par les reins dans les urines sous forme active. <sup>(18)</sup>

Pour les patients présentant **une insuffisance rénale**, les modifications de la pharmacocinétique de ces médicaments sont importantes et nécessitent une adaptation des posologies pour éviter une accumulation, un surdosage et une toxicité. <sup>(19)</sup>

#### E. Relation structure/activité et mécanisme d'action des biphosphonates

Les biphosphonates ont **deux effets biologiques fondamentaux :**

- L'inhibition de la calcification des tissus mous, lorsqu'ils sont administrés à fortes doses <sup>(7,17,20)</sup>
- L'inhibition de la résorption osseuse <sup>(7,17)</sup>

##### 1. L'inhibition de la calcification ectopique des tissus mous

Les bisphosphonates empêchent la calcification induite expérimentalement de nombreux tissus mous, y compris entre autres les artères, les reins et la peau, à la fois lorsqu'ils sont administrés par voie parentérale et orale.

Cependant, s'ils sont administrés à dose suffisante, certains bisphosphonates (comme l'etidronate) peuvent également altérer la minéralisation des tissus calcifiés normaux tels que les os, le cartilage, la dentine, l'émail et le ciment.

## 2. L'inhibition de la résorption osseuse

C'est la propriété principale des bisphosphonates. Ces molécules sont de puissants inhibiteurs de la fonction ostéoclastique. Ils réduisent le remodelage osseux en se liant fortement à l'os car ils ont une forte affinité pour l'hydroxyapatite, absorbées à la surface des os métaboliquement actifs. <sup>(17)</sup>

Les bisphosphonates agissent sur les cellules tumorales et sur les ostéoclastes en leur faisant perdre leur faculté de digérer l'os et en induisant leur apoptose.

Si l'inhibition de la calcification ectopique des tissus mous est expliquée par un mécanisme physico-chimique, l'inhibition de la résorption osseuse est principalement expliquée par des mécanismes cellulaires et moléculaires.

### a) Mode d'action cellulaire <sup>(7,8,17)</sup>

#### (1) Par les ostéoclastes

Les bisphosphonates agissent presque exclusivement sur l'os lorsqu'ils sont administrés à des doses physiologiques car ils se fixent essentiellement au minéral des surfaces osseuses **en cours de résorption** où sont proches **les ostéoclastes, leur cible finale**.

Les bisphosphonates se déposent alors à la surface de l'os et y sont stockés. Ils sont absorbés au fur et à mesure du temps par les ostéoclastes.

Une fois internalisés par les ostéoclastes, les bisphosphonates vont avoir différents effets : (Figure 9)

- L'inhibition du recrutement des ostéoclastes
- L'inhibition de l'adhésion cellulaire des ostéoclastes à la matrice osseuse
- Le raccourcissement de la durée de vie des ostéoclastes en raison de la mort cellulaire programmée (apoptose)
- L'inhibition de l'activité ostéoclastique

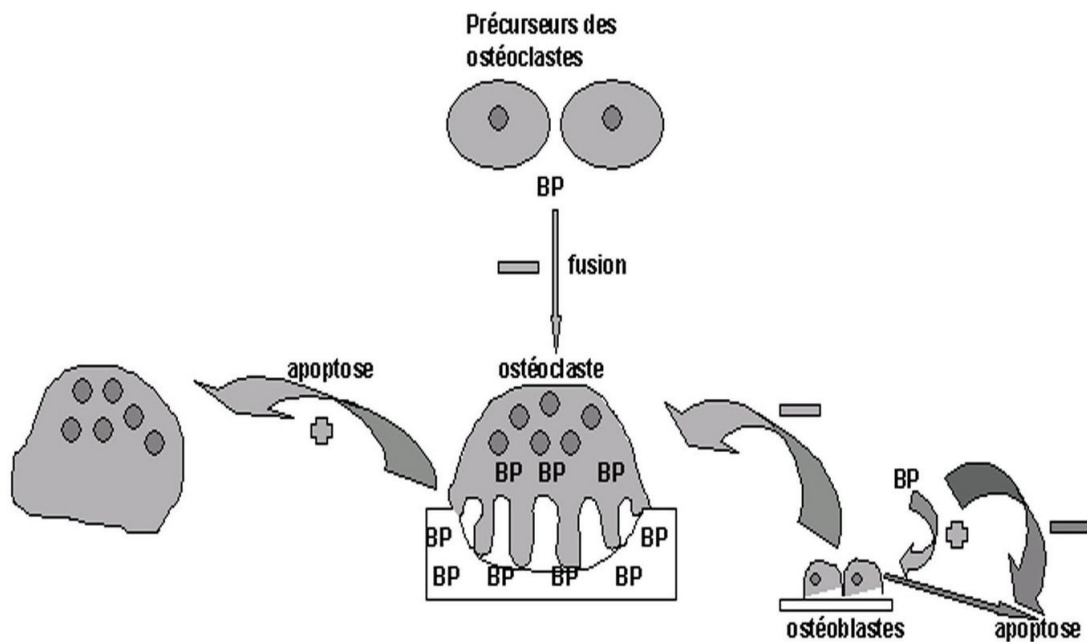


Figure 9 : Schéma représentant l'activité des biphosphonates sur l'os  
 Collège National de Pharmacologie Médicale, cours sur les Biphosphonates [Internet]. 2017

(2) Par les ostéoblastes

Sous l'influence des bisphosphonates, les ostéoblastes sécrètent un facteur inhibant le recrutement et la durée de vie des ostéoclastes, augmentent leur synthèse de collagène.

b) Mode d'action moléculaire <sup>(7,8,17)</sup>

D'un point de vue moléculaire, l'action inhibitrice des bisphosphonates sur les ostéoclastes est régulée par la **structure du radical R2** et se fait par deux voies métaboliques distinctes. (Figure 10)

(1) Les biphosphonates de 1<sup>ère</sup> génération et leur formation d'analogues toxiques de l'ATP

Les bisphosphonates non azotés induisent l'apoptose des ostéoclastes car ils se substituent aux groupements phosphates de l'ATP et sont métabolisés pour former un **analogue de l'ATP toxique**. Ces métabolites contiennent alors le **fragment PCP et sont non hydrolysables**.

Cela entraîne une inhibition des enzymes ATP dépendantes d'où une **diminution de la production cellulaire d'ATP disponible**.

L'ensemble de ces réactions mène à une désorganisation du cytosquelette, une paralysie de la pompe à proton ATPase dépendante bloquant l'acidification de la chambre de résorption nécessaire à la dissolution de la phase minérale.

Ceci provoque l'apoptose directe de la cellule.



(2) Les biphosphonates de deuxième et troisième génération et la voie du mévalonate

Les bisphosphonates azotés induisent **indirectement** l'apoptose des ostéoclastes **en inhibant les enzymes clé de la voie du mévalonate / cholestérol telles que le farnésyl diphosphate synthase (FFPS).**

Le **FFPS** est une enzyme importante dans la **formation du cholestérol** au niveau des ostéoclastes et des cellules tumorales pour favoriser la fixation de l'ostéoclaste à l'os.

Ainsi, ces enzymes vont interférer avec la géranylgeranylation et avec la biosynthèse des composés isoprénoïdes qui sont nécessaires pour la prénylation post-traductionnelle **des protéines intra cellulaires** (les guanosines triphosphates : GTPases).

Or, ces GTPases sont des messagers essentiels pour la fonction des ostéoclastes car elles contrôlent le trafic des protéines régulatrices vers la membrane cellulaire.

C'est pourquoi le blocage de la prénylation des GTPases va entraîner l'inactivation des ostéoclastes et la perte de la géranylgeranylation conduira à l'apoptose des ostéoclastes et à l'inhibition de la résorption osseuse (Figure 10).

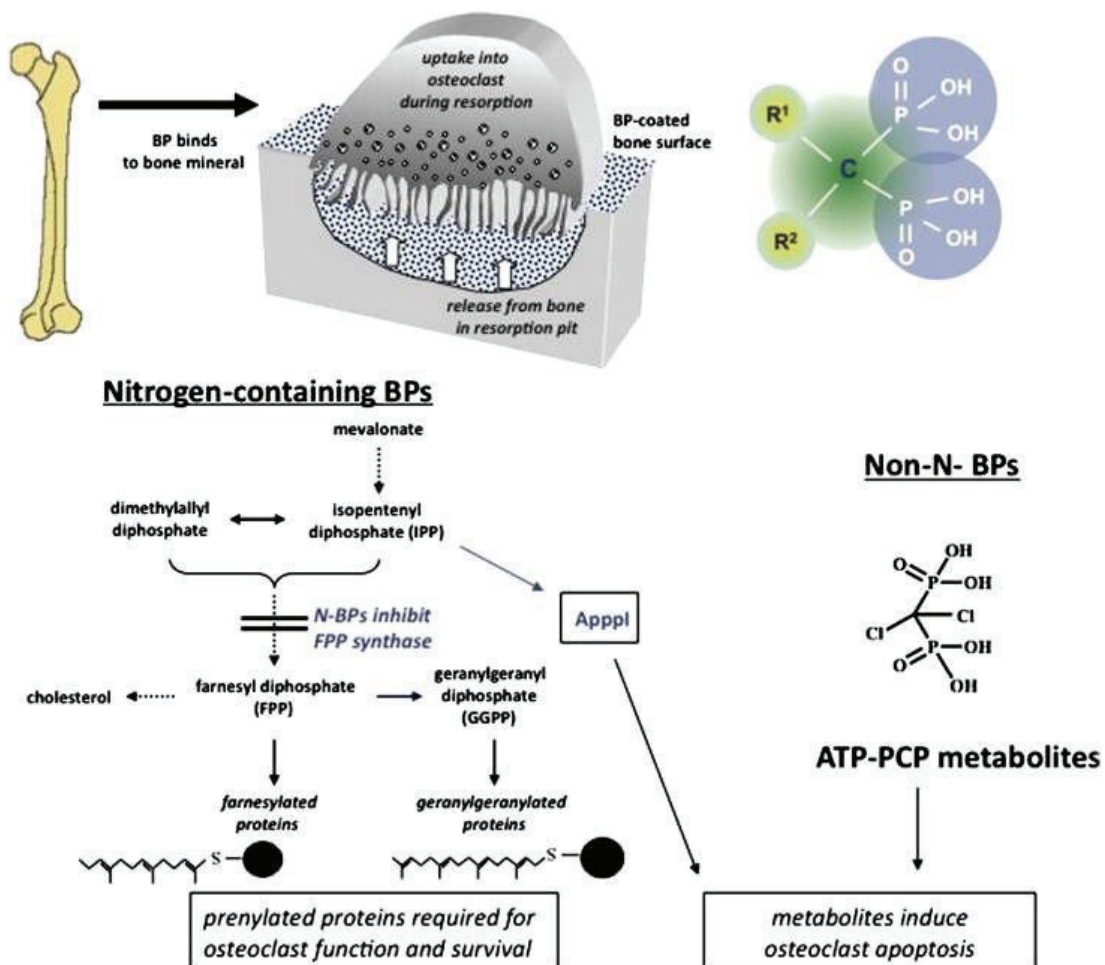


Figure 10 : Mode d'action moléculaire des biphosphonates azotés et non azotés  
R. Graham G. Russell Bisphosphonates: The first 40 years, Bone, Volume 49, Issue 1, July 2011, Pages 2-19

## F. Les autres effets

### 1. Effet anti tumoral <sup>(21,22)</sup>

Récemment, un ensemble émergent de preuves précliniques et cliniques indique que certains amino-bisphosphonates, dont l'acide zolédronique, pourraient également présenter une activité anti tumorale.

Ces bisphosphonates diminueraient l'adhésion et la prolifération des cellules tumorales à la matrice osseuse et augmenteraient leur apoptose.

Ce rôle élargi des bisphosphonates dans le cadre adjuvant pourrait avoir des implications cliniques profondes dans certains types de cancer, en particulier dans le contexte de la prévention des métastases osseuses.

### 2. Effet anti-angiogénique <sup>(23,24, 25)</sup>

L'effet anti-angiogénique a été mis en évidence uniquement pour le Pamidronate et le Zolédronate (Bisphosphonates de 3<sup>ème</sup> génération).

Ces bisphosphonates agissent en inhibant le facteur de croissance vasculaire endothélial (VEGF).

Cet effet médicament pourrait être comparé à l'effet de la radiothérapie qui altère le métabolisme osseux en associant l'**hypovascularisation, l'hypocellularité et l'hypoxie**.

### 3. Effet sur la formation osseuse <sup>(26,27)</sup>

Plusieurs éléments de preuve appuient l'idée que les bisphosphonates influencent directement la fonction des cellules de la lignée ostéoblastique pour l'activer. Les bisphosphonates stimuleraient l'ostéoblaste pour qu'il produise un ou des inhibiteur(s) de la formation des ostéoclastes.

Ainsi, les bisphosphonates contribueraient à maintenir la masse osseuse plus loin que ce qui est attendu sur la base par leur **effets anti-apoptotiques directs sur les ostéoblastes et les ostéocytes**.

### 4. Effet pro inflammatoire <sup>(8,28,29,30)</sup>

L'administration d'alendronate et d'etidronate entraînent une augmentation des cytokines pro-inflammatoires en fonction de leur concentration et une réduction de l'expression d'un certain nombre de facteurs angiogéniques.

Par l'inhibition de la FFPS, une accumulation d'isopentényl pyrophosphate (un antigène stimulant du récepteur TCR des cellules T) a été constatée.

Les lymphocytes T, cellules de l'immunité adaptative, sont alors activés et libèrent des **cytokines pro-inflammatoires**.

Cet effet pro-inflammatoire est particulièrement bien mis en évidence par une réponse de la phase aiguë avec la survenue fréquente d'un **syndrome pseudo-grippal** (fièvre, myalgies, asthénie, douleurs osseuses) lors de l'administration IV de bisphosphonates.

## 5. Effet sur les tissus non calcifiés <sup>(8)</sup>

Il existe de nombreux exemples d'effets des bisphosphonates sur les cellules et les tissus en dehors du squelette. A très forte dose (et probablement pas à dose thérapeutique), les bisphosphonates ont montré des effets encore mal connus : effets sur le système immunitaire, augmentation des HDL, inhibition de la croissance des parasites protozoaires, action sur la muqueuse gastrique...

## G. Les bisphosphonates couramment prescrits (Tableau I)

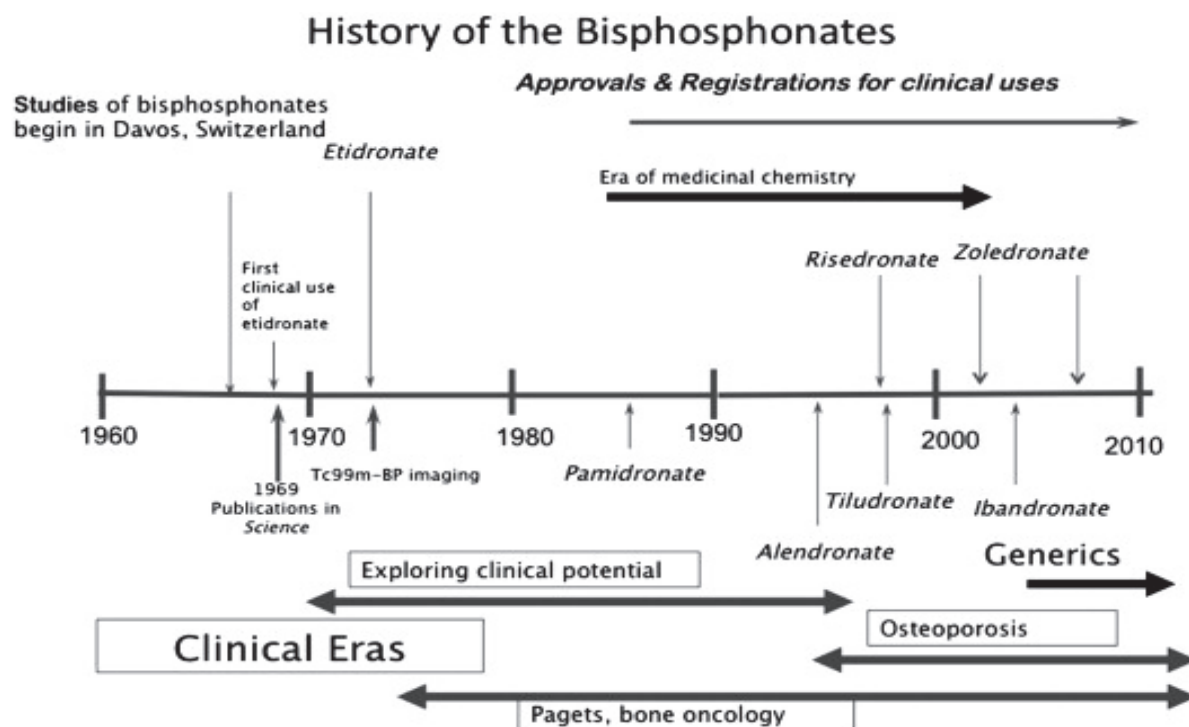


Figure 11 : Historique des bisphosphonates

R. Graham G. Russell *Bisphosphonates: The first 40 years, Bone, Volume 49, Issue 1, July 2011, Pages 2-19*

### 1. Etidronate : Didronel <sup>(8, 32)</sup>

L'étidronate est un bisphosphonate de 1<sup>ère</sup> génération ne contenant pas d'azote. Il est considéré comme un agent anti-résorptif plus faible que les autres bisphosphonates.

Il est indiqué en cas de traitement de l'ostéoporose post-ménopausique en prévention primaire et secondaire des fractures vertébrales.

### 2. Clodronate : Clastoban, Lytos <sup>(8, 33)</sup>

Le clodronate est un bisphosphonate de 1<sup>ère</sup> génération non aminé.

Des études pharmacologiques et cliniques ont démontré son efficacité dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique et dans toutes les conditions de résorption osseuse excessive comme la maladie de Paget, l'hypercalcémie maligne et les métastases ostéolytiques.

3. Alendronate : Fosamax<sup>®</sup>, Fosavance<sup>®</sup>, Adroavance<sup>®</sup> (8, 34)

C'est un biphosphonate de 2<sup>ème</sup> génération, approuvé par la FDA pour le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique, la prévention de l'ostéoporose post-ménopausique, l'ostéoporose induite par les stéroïdes, l'ostéoporose masculine et la maladie osseuse de Paget.

L'alendronate est une option pour maintenir ou augmenter la masse osseuse, bien que le risédronate soit l'agent préféré chez les hommes atteints d'ostéoporose.

4. Risédrónate : Actonel<sup>®</sup> (8, 35)

Le risédronate est un biphosphonate de 3<sup>ème</sup> génération, **ayant l'AMM dans la prévention et le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique ainsi que dans le traitement de la maladie de Paget.**

Il augmente la densité osseuse et réduit l'incidence des fractures vertébrales. Son nom commercial est **Actonel<sup>®</sup>**.

5. Ibandronate : Bonviva<sup>®</sup>, Bondronat<sup>®</sup>

L'ibandronate est un biphosphonate de 3<sup>ème</sup> génération contenant de l'azote. (8)

**Bonviva<sup>®</sup>** est indiqué dans le cadre de pathologie bénigne.

Il permet le « traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez la femme à risque augmenté de fractures. Une réduction du risque de fractures vertébrales a été démontrée, mais l'efficacité sur les fractures du col du fémur n'a pas été établie. »

HAS, COMMISSION DE LA TRANSPARENCE, AVIS 01 Décembre 2010 (36)

**Bondronat<sup>®</sup>** est indiqué dans le cadre de pathologie maligne.

Il permet la « prévention des complications osseuses (fractures pathologiques, complications osseuses nécessitant une radiothérapie ou une chirurgie) chez les patients atteints de cancer du sein et de métastases osseuses ».

HAS, COMMISSION DE LA TRANSPARENCE, AVIS 04 Septembre 2019 (37)

6. Zolédronate : Zométa<sup>®</sup>, Aclasta<sup>®</sup> (8, 38, 39)

L'acide zolédronique est un biphosphonate de 3<sup>ème</sup> génération, **ayant une AMM dans l'ostéoporose post-ménopausique, l'ostéoporose masculine, l'ostéoporose associée à une corticothérapie au long cours par voie générale, l'hypercalcémie maligne, et la maladie de Paget.**

Selon l'indication (pathologie bénigne ou maligne), le zolédronate est perfusé une fois par mois ou une fois par an.

Il en découle un nom commercial différent :

✓ **Aclasta®** : acide zolédronique (5 mg)

Il est indiqué dans le traitement de : <sup>(38)</sup>

- L'ostéoporose post-ménopausique
- L'ostéoporose masculine chez l'adulte et chez les patients à risque élevé de fractures, notamment chez les patients ayant eu une fracture de hanche récente secondaire à un traumatisme modéré
- L'ostéoporose associée à une corticothérapie au long cours par voie générale chez les femmes ménopausées et chez les hommes adultes à risque élevé de fractures
- La maladie osseuse de Paget chez les adultes

Dans l'ostéoporose, il est administré une fois par an à la dose de 5 mg en perfusion IV lente (15 minutes)

HAS, 16 Mars 2016 <sup>(38)</sup>

✓ **Zometa®** = acide zolédronique (4 mg) :

Il est indiqué dans : <sup>(39)</sup>

- « La prévention des complications osseuses (fractures pathologiques, compression médullaire, irradiation ou chirurgie osseuse, hypercalcémie induite par des tumeurs) chez des patients atteints de pathologie maligne à un stade avancé avec atteinte osseuse »
- « Le traitement de l'hypercalcémie induite par des tumeurs chez des patients adultes ».

Dans les tumeurs osseuses métastatiques, il est administré une fois par mois à la dose de 4 mg en perfusion IV lente (15 minutes).

HAS, 07 novembre 2013 <sup>(39)</sup>

DCI	Dénomination commune	Fonction NH2	Ratio puissance
<b>Biphosphonate de 1ère génération</b>			
<b>Etidronate</b>	Didronel®	NON	1
<b>Clodronate</b>	Clastoban® Lytos®	NON	10
<b>Tiludronate</b>	Skelid®	NON	10
<b>Biphosphonate de 2ème génération</b>			
<b>Pamidronate</b>	Aredia® Ostepam®	OUI	100
<b>Alendronate</b>	Fosamax® Fosavance® Adroavance®	OUI	1 000
<b>Biphosphonate de 3ème génération</b>			
<b>Risédrionate</b>	Actonel®	OUI	5 000
<b>Ibandronate</b>	Bonviva® Bondronel®	OUI	10 000
<b>Zolédronate</b>	Zométa® Aclasta®	OUI	20 000

Tableau I : les biphosphonates couramment prescrits

*Lan et al., Prévention des ostéonécroses de l'os maxillaire des patients traités par biphosphonates I.V, 2015*

### III. Indications et contre-indications des biphosphonates

#### B. Indications bénignes

##### 1. L'ostéoporose

##### a) Définition <sup>(40,41, 47)</sup>

La définition de l'ostéoporose a été établie lors de la conférence internationale de consensus de Hong Kong en 1993, celle d'Amsterdam en 1996 comme étant « une maladie squelettique systémique, caractérisée par une masse osseuse basse associée à une désorganisation micro-architecturale du tissu osseux. L'ensemble aboutit à une augmentation de la fragilité osseuse avec, en conséquence, une augmentation du risque de fracture. »

##### b) Etiologie <sup>(42, 47)</sup>

Cette maladie est principalement due à **deux causes** :

- **L'ostéoporose liée à l'âge** : la ménopause chez les femmes de plus de 50 ans et le vieillissement
- **L'ostéoporose secondaire à certains traitements ou pathologies dont l'ostéoporose cortisonique iatrogène**

##### (1) L'ostéoporose liée à l'âge :

##### ✓ L'ostéoporose post ménopausique :

On estime qu'environ 1 femme ménopausée sur 3 présente une ostéoporose avec un risque augmentant avec l'âge.

La perte osseuse post-ménopausique, liée à une carence en œstrogène, est le principal contributeur à l'ostéoporose. L'œstrogène a un rôle majeur dans la formation osseuse car il inhibe l'ostéoclastogénèse et stimule l'apoptose des ostéoclastes.

##### ✓ L'ostéoporose sénile :

Le sujet âgé présente en général une **diminution de la vitamine D et du calcium**.

Les causes de cette ostéoporose sont multiples : une carence d'apport nutritionnel, une diminution de l'exposition solaire entraînant un défaut de synthèse de la vitamine D, un défaut d'hydroxylation de la vitamine D due à une baisse de la masse néphrotique causée par le vieillissement et une diminution de la production de facteurs de croissance par exemple.

La réduction des taux de calcitriol, fraction active de la vitamine D, et de calcium aboutissent à une diminution de l'absorption intestinale de calcium. Cela conduit à une modification de l'équilibre calcique en faveur de **l'hypocalcémie**.

L'organisme va alors compenser cette hypocalcémie en augmentant la **sécrétion d'hormone para thyroïdienne**, puissant **activateur de la résorption osseuse**.

(2) L'ostéoporose secondaire à certains traitements (corticothérapie prolongée) ou certaines pathologies (hyperparathyroïdie, hypogonadisme, ostéogénèse imparfaite)

L'ostéoporose secondaire est induite par les traitements cortisoniques au long cours par voie systémique.

La corticothérapie au long cours a pour conséquence une baisse rapide de la masse osseuse, maximale au cours de la première année de traitement.

Ces perturbations du remodelage osseux aboutissent à des altérations caractéristiques de la microarchitecture osseuse pouvant influencer, conjointement à la baisse de la densité minérale osseuse, le risque de fracture.

c) Epidémiologie et problème de santé publique

Les estimations suggèrent que dans le monde environ 200 millions de personnes souffrent d'ostéoporose et que 9 millions de fractures surviennent chaque année. On estime, qu'à l'échelle planétaire, une femme sur 3 et 1 homme sur 5 de plus de 50 ans auront une fracture ostéoporotique. <sup>(43, 44)</sup>

En 2020 en France, on relevait 400 000 fractures dues à l'ostéoporose dont plus de 50 000 chez les femmes et plus de 15 000 chez les hommes (fractures du col fémoral). En 2025, on relèvera plus de 490 000 fractures d'ostéoporose. <sup>(45)</sup>

Il est important de noter que 25% de décès surviennent dans l'année suivant une fracture du col du fémur. Par conséquent, il n'est pas surprenant que l'ostéoporose ait un impact socio-économique important par l'augmentation de la mortalité et l'augmentation des charges financières liées à la qualité de vie associées aux fractures. <sup>(46)</sup>

Avec le vieillissement de la population, cela fait de l'ostéoporose un **problème de santé public majeur et croissant** et une des pathologies **chroniques** les plus fréquentes. <sup>(45)</sup>

d) Diagnostic <sup>(16, 42, 47)</sup>

L'Organisation Mondiale de la Santé a proposé une définition opérationnelle de l'ostéoporose basée sur la mesure de la **densité minérale osseuse** (DMO) au niveau du col ou de la colonne fémorale.

**D'un point de vue thérapeutique**, le seuil défini par l'OMS (**T-score  $\leq -2,5$** ) est un seuil diagnostique, mais n'est pas un seuil thérapeutique. La **décision thérapeutique** nécessite **l'estimation globale du risque de fractures** faisant intervenir des facteurs osseux.



e) Facteurs de risques <sup>(42, 47)</sup>

Plusieurs facteurs contribuent de manière significative au risque de fracture en plus de ceux fournis par les mesures de densité minérale osseuse :

<ul style="list-style-type: none"><li>- Age (&gt; 60 ans) et sexe (femme)</li><li>- Faible indice de masse corporelle : IMC &lt; 19</li><li>- Race blanche ou asiatique</li><li>- Ménopause précoce (&lt; 40 ans)</li><li>- Tabagisme actuel</li><li>- Consommation alcool (3 unités ou plus par jour)</li><li>- Faible activité physique</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Antécédents de fracture antérieure</li><li>- Antécédents parentaux de fracture de hanche</li><li>- Traitement aux glucocorticoïdes : 5 mg de prednisolone par jour ou équivalent pendant 3 mois ou plus</li><li>- Diabète de type 1 ou 2</li><li>- Troubles thyroïdiens...</li></ul>
---	--

S'il est impossible de modifier certains facteurs de risque d'ostéoporose (âge, sexe féminin, génétique), il est possible d'agir sur les **règles d'hygiène de vie**.

f) Les traitements de l'ostéoporose <sup>(16, 42, 47)</sup>

Les traitements anti-ostéoporotiques sont multiples et ont pour objectif de réduire le risque de fracture et de prévenir la perte osseuse.

Il existe des méthodes non pharmacologiques à prescrire avant tout traitement anti-ostéoporose comme une supplémentation alimentaire en calcium et en vitamine D. Néanmoins, la prise médicamenteuse reste une solution très courante.

**L'efficacité des traitements à faible dose de bisphosphonates oraux** pour réduire le taux de fractures dans l'ostéoporose a été clairement démontrée dans le cadre d'essais cliniques.

2. L'ostéogénèse imparfaite

a) Définition <sup>(48, 49, 50)</sup>

L'ostéogénèse imparfaite, anciennement appelée maladie de Lobstein ou « maladie des os de verre », est une maladie héréditaire rare caractérisée par une fragilité osseuse et une ostéopénie.

Dans environ 90 % des cas, cette maladie est une affection autosomique dominante due à une mutation du collagène de type I (Steiner 2013).

La prévalence à la naissance de l'ostéogénèse imparfaite est d'environ 1 pour 10 000 personnes.

Cette pathologie peut toucher n'importe quel sexe et à tout âge, même en anténatal ce qui conduit le plus souvent à une demande d'interruption médicale de grossesse.

b) Clinique

Il existe cinq formes cliniques différenciées avec des sévérités différentes mais elles ont toutes pour principale caractéristique une **fragilité osseuse**. <sup>(48,51)</sup>

L'ostéogénèse imparfaite associe des signes squelettiques de sévérité variable (essentiellement des fractures faciles, une hyperlaxité ligamentaire et des déformations), et des signes extrasquelettiques inconstants (sclérotiques bleutées, surdité, fragilité vasculaire). Elle peut également comporter une **dentinogénèse imparfaite**.<sup>(48,49, 50, 51)</sup>

c) Diagnostic<sup>(49, 51)</sup>

Le diagnostic est en général cliniquement évoqué devant des fractures répétées survenant dans des contextes de traumatismes modérés associés à des signes mineurs : sclérotiques bleutées, hyperlaxité ligamentaire, déformations des membres supérieurs, peau transparente, hématomes faciles et dentinogénèse imparfaite se traduisant par des dents translucides, jaunâtres.

Ces arguments seront renforcés par la présence de mêmes symptômes chez un apparenté au premier degré (parent, frère, sœur).

Certains **examens complémentaires** vont permettre d'apporter des arguments diagnostiques significatifs :

- **Le bilan radiologique**
- **La densitométrie osseuse** : elle montre une **diminution de la densité minérale osseuse** corrélée au sexe et à l'âge.
- **Le bilan phosphocalcique** : il est **normal**, ce qui permet d'exclure d'autres causes d'ostéopathies fragilisantes (notamment hypophosphatasie, maladie de Paget).

La suspicion d'une OI doit conduire à orienter le patient et sa famille vers un centre de référence/compétences pour les maladies osseuses constitutionnelles afin de confirmer le diagnostic et mettre en place les mesures de prise en charge.

d) La prise en charge<sup>(49, 50, 51)</sup>

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

Quel que soit le cas, **le patient est pris en charge par une équipe pluridisciplinaire spécialisée** et une prévention du déficit en vitamine D et en calcium est primordiale à tout âge.

On retrouve trois types de stratégies thérapeutiques principalement utilisées :

✓ **- La chirurgie orthopédique pour traiter/corriger et prévenir les fractures**

Un appareillage léger d'immobilisation est mis en place pour maintenir le patient en bonne position, avec un temps de contention des fractures limité au **minimum**.

La trophicité musculaire de la zone immobilisée et du reste du corps doit être entretenue afin de limiter le risque d'ostéopénie liée à l'immobilisation (contractions sous plâtre, verticalisation, kinésithérapie après ablation de l'appareillage).

✓ - **La prise en charge en médecine physique et de réadaptation**

La rééducation par la kinésithérapie est indiquée dans toutes les formes d'ostéogénèse imparfaite et constitue le seul traitement dans les formes peu sévères.

Ces techniques doivent être précoces, douces et aussi actives que possible pour prévenir la perte osseuse induite par l'immobilité, renforcer globalement la musculature, optimiser l'indépendance fonctionnelle et assurer autonomie, socialisation et qualité de vie.

✓ - **Les biphosphonates :**

→ **Chez l'enfant :** Aucun biphosphonate n'a d'AMM pour l'enfant porteur d'une OI. La décision d'un tel traitement et de sa place dans la stratégie thérapeutique doit être prise après concertation médicochirurgicale. **Pour les formes sévères**, les biphosphonates par IV semblent plus efficaces.

→ **Chez l'adulte :** Il n'y a pas, à ce jour, de consensus sur l'utilisation des biphosphonates. Les données de la littérature sont discordantes et n'ont pas démontré formellement de bénéfice, quelle que soit la voie d'administration. D'autres traitements anti-ostéoporotiques sont à l'étude. De ce fait, **la prise en charge est la même que celle d'une ostéoporose commune.**

3. La maladie de Paget

a) Définition <sup>(52, 53, 54)</sup>

La maladie de Paget est une affection osseuse bénigne, localisée, mono ou polyostotique. Cette maladie chronique se traduit par un remodelage osseux excessif et désorganisé.

Elle touche 1 à 3% de personnes après l'âge de 50 ans avec une légère prédominance masculine. Elle s'explique par un trop grand nombre d'ostéoclastes, probablement dû à un défaut d'apoptose.

b) Clinique

La maladie de Paget est souvent découverte fortuitement lors d'examens radiographiques ou d'analyses de laboratoire effectués pour d'autres raisons. Dans les autres cas, le diagnostic peut être suspecté d'après la symptomatologie et l'examen clinique avec des douleurs osseuses nocturnes et pulsatiles, des déformations osseuses, et des troubles vasomoteurs.<sup>(52)</sup>

Le diagnostic de la maladie osseuse de Paget doit être confirmé par :<sup>(55)</sup>

- ✓ **Une radiographie :** Elle doit montrer les anomalies de forme, structure et densité caractéristiques. On retrouve une hypertrophie de la pièce osseuse, un épaississement des corticales osseuses et une condensation hétérogène donnant un aspect « ouaté ».
- ✓ **Une analyse de laboratoire :** il faut déterminer le **taux de phosphatase alcaline**, une enzyme impliquée dans la formation des cellules osseuses, de calcium et de

phosphate dans le sang. Un taux **élevé** est dû à la hausse de l'activité ostéoblastique et ostéoclastique et est proportionnel au niveau d'activité de la maladie.

✓ **Une scintigraphie osseuse** : cet examen identifie les os atteints.

c) La prise en charge <sup>(38, 55, 56)</sup>

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

**Dans les formes asymptomatiques de la pathologie**, il peut être judicieux de réfléchir à l'abstention thérapeutique, surtout si le patient est âgé et les affections osseuses minimales avec des dosages des marqueurs biologiques dans la limite de la normale.

**Dans les formes symptomatiques de la pathologie**, les traitements ont pour objectif de calmer les douleurs osseuses, d'équilibrer le remodelage osseux et de prévenir les complications.

**Les bisphosphonates sont recommandés en première intention** chez les patients ayant une maladie de Paget active à risque de complications. L'efficacité des bisphosphonates est contrôlée par le **dosage des phosphatases alcaline** car leur diminution témoigne de la réduction du remodelage osseux.

L'un des différents bisphosphonates, comme l'alendronate, le risédronate, ou l'acide zolédronique, peut être utilisé pour ralentir la progression de la maladie.

Cependant, **l'acide zolédronique (Aclasta®) 5 mg IV en dose unique administré une fois par mois constitue souvent le bisphosphonate de choix.**

**L'Aclasta®** procure la meilleure amélioration de qualité de vie et de meilleures performances pour atteindre une rémission durable

## C. Indications malignes

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

- Risque **hémorragique** si le nombre de plaquettes se situe au-dessous de  $50 \times 10^3 / 100 \text{ mL}$
- Risque **infectieux** si le nombre de polynucléaires se trouve au-dessous de  $500 / 100 \text{ mL}$

### 1. Les tumeurs osseuses métastatiques

#### a) Définition

Les métastases osseuses sont constituées de cellules tumorales provenant d'une tumeur maligne primitive qui migrent par voie lymphatique ou sanguine et qui se sont localisées à distance dans le tissu osseux. Elles reconstituent plus ou moins fidèlement les caractéristiques morphologiques et biologiques de la tumeur primitive. <sup>(57)</sup>

La sévérité de l'atteinte osseuse dépend de la charge tumorale, c'est-à-dire de l'étendue des métastases osseuses, et de la rapidité de la destruction de l'os. <sup>(10)</sup>

Selon les données épidémiologiques, les métastases osseuses sont des complications osseuses fréquentes. Elle touche 65-75% des patients atteints d'un cancer avancé du sein ou de la prostate et 30-40 % des patients atteints d'un cancer du poumon. 95% à 100% des patients atteints de myélome multiple finissent par développer des lésions osseuses au cours de la maladie.

En effet, l'os est le troisième site de métastases après le poumon et le foie. <sup>(10, 58)</sup>

b) Manifestations cliniques <sup>(58)</sup>

Les 3 types de cancer, à l'origine des métastases osseuses, ont un taux de complications comme des *skeletal-related events* (SRE : douleur, fractures pathologiques, compressions neurologiques, hypercalcémie) plus élevé.

Plus de 20% des patients porteurs de métastases osseuses sont victimes d'une fracture pathologique au cours de l'évolution de leur maladie.

c) La prise en charge <sup>(37, 39, 58, 59)</sup>

La prise en charge de ces problèmes nécessite une **approche multidisciplinaire**.

À ce jour, la **prise de bisphosphonates** est l'option de traitement clé pour réduire, retarder et prévenir les complications squelettiques associées aux métastases osseuses, maintenir et restaurer ainsi la mobilité et la fonction du patient et réduisant la douleur.

En effet, ils permettent de diminuer les risques de fracture pathologique vertébrale ou non vertébrale, de compression médullaire, d'hypercalcémie maligne et de diminuer le recours à la chirurgie ou à l'irradiation.

L'effet antalgique des biphosphonates sur les douleurs osseuses malignes, incluant les douleurs résistantes aux opioïdes, a été confirmé par plusieurs études contrôlées.

Il n'est cependant pas immédiat et apparaît au bout d'un à trois mois selon les études, ce qui nous amène à ne pas considérer les biphosphonates comme un traitement antalgique de première intention mais plutôt comme **un co-antalgique**.

Mais, les biphosphonates ne sont qu'une composante du traitement des métastases osseuses qui doivent être traitées également par chimiothérapie et/ou hormonothérapie et/ou radiothérapie, en fonction du type de cancer et de la situation clinique.

Les biphosphonates commercialisés en France pour le traitement des métastases osseuses sont principalement **administrés en intra veineux**.

Il est recommandé d'utiliser à haute dose pour la prévention des *skeletal-related events* chez les patients atteints de tumeurs malignes avancées impliquant des os soit :

- L'acide zolédronique **Zometa**® (4 mg IV une fois par mois)
- L'acide ibandronique **Bondronat**® (6 mg IV toutes les 3-4 semaines)

## 2. Le myélome multiple

### a) Définition

Le myélome multiple est le second cancer hématologique le plus fréquent après les lymphomes. C'est une tumeur maligne à cellules B caractérisée par l'accumulation de plasmocytes tumoraux dans la moelle osseuse. <sup>(60)</sup>

Le clone tumoral sécrète une immunoglobuline monoclonale dont l'accumulation dans le sang, les urines et au niveau de certains organes (reins...) participe à la pathogénicité.

Il est souvent responsable de complications telles que des destructions osseuses pouvant aller jusqu'à la fracture pathologique. <sup>(60, 61)</sup>

Le mécanisme de destruction osseuse semble être lié à une augmentation de la résorption osseuse par les ostéoclastes. <sup>(62)</sup>

### b) Epidémiologie <sup>(61)</sup>

**Deuxième hémopathie maligne** en incidence dans le monde occidental, le myélome multiple représente environ 1 % de l'ensemble des cancers et touche principalement les sujets âgés d'environ 70 ans.

Malgré l'amélioration de la survie ces dernières années avec l'avènement de nouvelles molécules thérapeutiques, le myélome multiple reste incurable à l'heure actuelle.

### c) Clinique <sup>(63)</sup>

Les symptômes les plus courants sont ceux liés à l'anémie, au dysfonctionnement rénal, aux infections et aux lésions osseuses.

Chez la majorité des patients, des lésions osseuses progressives lentes et régulières causées par le myélome multiple peuvent entraîner des fractures des os longs ou des fractures par compression de la colonne vertébrale.

La douleur osseuse est souvent un symptôme de cette maladie, en particulier sous la forme de douleurs dorsales sévères.

### d) La prise en charge

Si un traitement est indiqué dès lors que le myélome multiple est symptomatique ou s'il présente des signes d'évolutivité, il n'a pas été démontré à ce jour d'intérêt à un traitement plus précoce au stade de myélome multiple asymptomatique ou indolent. <sup>(61)</sup>

La prise en charge des patients atteints de myélome multiple a considérablement évolué ces dernières décennies avec **l'apparition des bisphosphonates**. <sup>(64)</sup>

Ils sont utilisés comme thérapie de soutien pour inhiber la progression de l'activité ostéoclastique et affecter la morbidité et la mortalité liées au squelette secondaires à ce processus.

L'Etidronate a été le premier bisphosphonate testé en clinique, mais sans bénéfice apparent (Belch 1991). Le Pamidronate a démontré un effet clinique significatif sur le taux d'événements squelettiques et le contrôle de la douleur (Berenson 1998). <sup>(65)</sup>

D'après les dernières recommandations de l'American Society of Clinical Oncology publiées en 2017, pour les patients atteints d'un myélome multiple présentant une destruction lytique de l'os ou une fracture par compression de la colonne vertébrale due à une ostéopénie sur des radiographies simples ou d'autres études d'imagerie, l'administration **IV** de **Pamidronate** 90 mg sur au moins 2 heures ou **d'acide zolédronique** 4 mg sur au moins 15 minutes toutes les 3 à 4 semaines est recommandée. Ces perfusions permettent de réduire les complications squelettiques ainsi que les douleurs osseuses et l'hypercalcémie (tableau II). <sup>(66)</sup>

Dans le cas du MM, même si la réponse au traitement est satisfaisante, les lésions osseuses ne sont pas réparées et peuvent continuer à évoluer. Ces patients ont alors recours à des séances de radiothérapie et à la prise d'analgésiques pour soulager leurs douleurs osseuses.

DCI	Dénomination commune	Posologie	Indication
<b>Biphosphonate de 1 ère génération</b>			
<b>Etidronate</b>	Didronel®	p.o : 200-400 mg 1 cp/J/14J	Ostéoporose
<b>Clodronate</b>	Clastoban® Lytos®	p.o : 800 à 3200 mg / 24H IV : 300 mg, 1 inj / 24H	Onco - hématologie
<b>Tiludronate</b>	Skelid®	p.o : 400 mg 1 cp/J/3 mois	Maladie de Paget
<b>Biphosphonate de 2 ème génération</b>			
<b>Pamidronate</b>	Aredia® Ostepam®	Dose totale : 90 à 210 mg ▪ 1 injection / j pdt 4 J ▪ 1 injection pdt 1 mois	Onco - hématologie Maladie de Paget
<b>Alendronate</b>	Fosamax® Fosavance® Adrovanse®	p.o : 10 mg / 70 mg 1 cp/ j ou 1 cp/ semaine	Ostéoporose
<b>Biphosphonate de 3 ème génération</b>			
<b>Risédrionate</b>	Actonel®	5 mg, 1 cp / j 35 mg, 1 cp / semaine 1. 75 mg, 2 cp par mois	Ostéoporose Maladie de Paget
<b>Ibandronate</b>	Bonviva® Bondronel®	p.o : 150 mg, 1 cp / semaine IV : 3 à 6 mg, 1 inj / 3 mois	Ostéoporose Onco - hématologie Maladie de Paget
<b>Zolédrionate</b>	Zométa® Aclasta®	5 mg, 1 injection / mois 1. 5 mg, 1 injection / an	Ostéoporose Onco - hématologie Maladie de Paget

Tableau II : Indications et posologies des biphosphonates

*Lan et al., Prévention des ostéonécroses de l'os maxillaire des patients traités par biphosphonates I.V, 2015*

### C. Les contre - indications

Le respect de ces diverses contre-indications permet de prévenir efficacement les effets secondaires des bisphosphonates.

#### 1. Les contre-indications générales

Elles concernent d'abord l'hypersensibilité aux composantes des classes thérapeutiques des bisphosphonates. Ensuite, elles concernent les personnes souffrant de rachitisme,

d'ostéomalacie, d'hypocalcémie, d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/mn). Elles s'étendent également aux femmes enceintes ou allaitantes. <sup>(67)</sup>

En effet, la néphrotoxicité des bisphosphonates est décrite depuis les années 1980 mais les mécanismes restent encore mal compris. Il semblerait que l'administration trop rapide de bisphosphonates IV à des doses élevées entraîne la formation d'agrégats de calcium insolubles dans le sang. Ces agrégats pourraient alors être retenus au niveau des reins et causer des lésions aboutissant à une insuffisance rénale. <sup>(17)</sup>

Les complications rénales ont été principalement signalées avec les bisphosphonates administrés par voie IV (zolédronate et Pamidronate). <sup>(68)</sup>

Pour éviter cet effet indésirable, il est recommandé de : <sup>(69)</sup>

- Ne pas utiliser de bisphosphonates chez les patients ayant une clairance de la créatinine inférieure à 30 - 35 ml / min
- Réaliser l'administration de bisphosphonates par voie IV sur une période d'au moins 15 min et de vérifier la bonne hydratation des patients avant de commencer la perfusion
- Considérer les autres médicaments potentiellement néphrotoxiques pris par les patients
- Surveiller la créatinine sérique avant et après une injection IV de bisphosphonates, et de manière périodique pour les bisphosphonates administrés par voie orale.

## 2. Les contre-indications spécifiques

Chacune de ces classes thérapeutiques possède en plus des contre-indications spécifiques :

### a) L'alendronate

Il est contre-indiqué à toute personne : <sup>(70)</sup>

- Souffrant d'une anomalie de l'œsophage et autres facteurs retardant le transit œsophagien (sténose, achalasie ou hyperpression du sphincter de l'œsophage)
- Ayant une insuffisance rénale sévère (DFG < 30 ml / min)
- Ne pouvant ni se tenir debout ni rester assise pendant 30 minutes
- Ayant une hypocalcémie

### b) Le zolédronate <sup>(68)</sup>

Chez les patients traités par un bisphosphonate potentiellement néphrotoxique (zolédronate et pamidronate), une **évaluation de la fonction rénale** avant l'initiation du traitement et par la suite avant chaque cure est indispensable pour diagnostiquer le plus précocement possible une éventuelle toxicité rénale. Il faut également adapter les posologies en fonction du niveau de l'insuffisance rénale pour éviter la survenue d'effets indésirables rénaux.

Il est contre-indiqué aux patients ayant une **insuffisance rénale sévère**, c'est à dire lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 30mL/min (norme : 90 – 120 mL/min).

### c) L'étidronate <sup>(71)</sup>

Il est spécifiquement contre-indiqué aux patients souffrant d'ostéomalacie patente.



## IV. Les limites des bisphosphonates : effets indésirables et facteurs aggravants

Les bisphosphonates sont largement prescrits et très efficaces pour limiter la perte osseuse qui survient dans de nombreux troubles caractérisés par une augmentation de la résorption osseuse médiée par les ostéoclastes, y compris l'ostéoporose sénile chez les hommes et les femmes, l'ostéoporose associée aux glucocorticoïdes et les tumeurs malignes métastatiques à l'os. Bien qu'ils soient généralement bien tolérés, les effets indésirables potentiels peuvent limiter l'utilisation des bisphosphonates chez certains patients. <sup>(10, 16, 17, 49, 66)</sup>

Certains effets indésirables pouvant survenir avec un traitement par bisphosphonates ont été reconnus très tôt comme une irritation gastro-œsophagienne. D'autres complications potentielles plus graves, dont **l'ostéonécrose de la mâchoire liée aux médicaments (ONM)**, n'ont été appréciées que plus récemment (2003) et reflètent la rareté relative de tels effets indésirables. En effet, **l'ONM est reconnue comme la principale complication** qui survient au cours ou au décours d'un traitement par bisphosphonates. <sup>(72,73)</sup>

### A. Ostéonécrose de la mâchoire liée aux médicaments

Bien que le premier cas d'ONM associé aux bisphosphonates ait été signalé en **2003** (Marx et al.), la physiopathologie de l'ONM n'est pas entièrement comprise et les mécanismes potentiels sont encore en cours de discussion. <sup>(72, 74, 96)</sup>

La pathogenèse de l'ONM est susceptible d'être **multifactorielle**, elle est expliquée comme une modification du remodelage osseux modifié ou une suppression de la résorption osseuse, une inflammation ou une infection, une inhibition de l'angiogenèse, une toxicité des tissus mous, une immunodéficience congénitale ou acquise, un microtraumatisme ou une insuffisance en vitamine D après une exposition aux bisphosphonates ou au Denosumab. <sup>(74)</sup>

#### 1. Définition <sup>(74)</sup>

L'ostéonécrose de la mâchoire liée aux médicaments est une **extériorisation d'os nécrotique** dans la cavité buccale dont le **diagnostic clinique** peut être établi par **4 caractéristiques** énoncées par l'AAOMS en 2009 puis repris en 2014 :

- ✓ **Traitement actuel ou antérieur avec un traitement antirésorptif seul ou en association avec des modulateurs immunitaires ou des médicaments anti-angiogéniques**
- ✓ **Os exposé ou os pouvant être sondé par une fistule intra-orale ou extra-orale dans la région maxillo-faciale qui persiste depuis plus de 8 semaines suivant l'observation par un professionnel de la santé**
- ✓ **Aucun antécédent de radiothérapie des mâchoires**
- ✓ **Absence de métastase localisée au niveau de la zone d'ostéonécrose**

## 2. Incidence et délai d'apparition <sup>(75, 76)</sup>

Depuis la découverte des premiers cas d'ostéonécrose relatifs à la prise de biphosphonates, de nombreuses études se sont penchées sur l'incidence de l'ostéonécrose due aux biphosphonates administrés par voie orale ou intraveineuse.

La fréquence de survenue des ostéonécroses est difficile à évaluer de par son augmentation constante avec le temps.

Dans le cas d'**affections bénignes**, l'incidence de survenue de l'ONM chez les patients traités par bisphosphonates oraux est faible et a été estimée selon les études entre 0,001% et 0,10% avec des valeurs extrêmes estimées à 0,00038% dans une étude allemande.

L'administration annuelle de bisphosphonates IV semble être très faiblement associée à la survenue d'ONM. <sup>(75)</sup>

Concernent l'ONM survenue chez des patients recevant des bisphosphonates IV dans le cadre du traitement de **pathologies malignes**, l'incidence est nettement supérieure et a été estimée : <sup>(75)</sup>

- ✓ Entre 1,2% et 3,1% pour le cancer du sein
- ✓ Entre 2,4% et 9,9% pour le myélome
- ✓ Entre 4,9% et 6,5% pour le cancer de la prostate

Ainsi, les recommandations de la **société française de stomatologie et de chirurgie maxillo-faciale et chirurgie orale publiées en juillet 2012** précisent que : « L'incidence de l'ONM chez les patients traités par des bisphosphonates IV pour des affections malignes est estimée entre 1% et 10%. L'incidence de l'ONM chez les patients traités par bisphosphonates oraux pour des affections bénignes reste faible, entre 0,001% et 0,10%. Il convient toutefois de rester prudent quant à l'estimation de l'incidence, d'une part à cause de l'évolution des traitements et d'autre part, à cause de la disparité dans les données actuelles : disparité attribuée à la qualité des études et à la prise en compte ou non, de facteurs de risques. <sup>(75)</sup>

## 3. Aspect clinique des ONM et classification <sup>(74, 75, 76, 77)</sup>

Selon la définition de l'ONM, le diagnostic est **clinique** (tableau III).

Les **manifestations cliniques** peuvent être très **variables**. L'atteinte osseuse peut être asymptomatique ou générer des douleurs importantes conduisant à la perte de sensibilité généralement dans la région du nerf alvéolaire inférieur selon l'étendue de la nécrose si l'atteinte est mandibulaire. (Marx et coll., 2004).




**L'os exposé** est dur, rugueux et de couleur blanc-jaunâtre. Cette zone dénudée est indolore, ne saigne pas, et peut néanmoins être accompagnée d'une fistule muqueuse et/ou cutanée avec ou sans écoulement purulent (Abi Najm et coll., 2008).

La gencive et la muqueuse buccale périphérique peuvent être normales ou légèrement inflammatoires.

L'AAOMS a organisé en 2003 une **classification** des différents stades d'évolution de l'ONM qui a été revue en 2009 et 2014. Ce système de stadification permet d'identifier les caractéristiques de chaque stade et fournir un diagnostic et une prise en charge appropriée.

Les stades 1, 2 et 3 sont les principaux stades inclus dans toutes les recommandations actuelles. <sup>(74)</sup>

**Classification AAOMS (2014) : SALVATORE L. RUGGIERO ET AL. 2014 <sup>(74)</sup>**

<b>Patient à risque</b>	Pas de nécrose osseuse apparente chez des patients qui ont été traités par des agents anti-résorptifs ou anti-angiogéniques	
<b>Stade 0 :</b>	<b>Pas d'évidence clinique de nécrose osseuse</b> mais des signes/symptômes cliniques non expliqués par les pathologies péri-apicales ou parodontales courantes, en présence / absence de ttt antirésorptif)	 <p>Figure 12 : Photo prise par le Dr. Sophie Cairon Lejeune, Chirurgien dentiste</p>
<b>Stade 1 :</b>	<b>Os nécrosé exposé ou fistule</b> par laquelle l'os est palpable avec une sonde <b>chez un patient asymptomatique sans évidence d'infection</b>  <u>Radiographie</u> : Os nécrosé au niveau de l'os alvéolaire	 <p>Figure 13 : Photo prise par le Dr. Sophie Cairon Lejeune, Chirurgien dentiste</p>
<b>Stade 2 :</b>	<b>Os nécrosé exposé ou fistule associée à :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ un patient symptomatique</li> <li>✓ une infection</li> <li>✓ des zones douloureuses et érythémateuses</li> <li>✓ avec ou sans écoulement purulent</li> </ul> <u>Radiographie</u> : Os nécrosé au niveau de l'os alvéolaire	 <p>Figure 14 : Photo prise par le Dr. Sophie Cairon Lejeune, Chirurgien dentiste</p>


<p><b>Stade 3</b></p>	<p><b>Os nécrosé exposé avec douleur, inflammation des tissus environnants, infection avec une ou plusieurs des caractéristiques suivantes</b> : os nécrosé au-delà de la région alvéolaire menant à une fracture pathologique, une fistule extra-orale, une communication bucco-sinusienne ou bucco-nasale, une lyse osseuse qui s'étend jusqu'au bord inférieur de la mandibule ou jusqu'au plancher des sinus maxillaires.</p> <p><u>Radiographie</u> : Os nécrosé au niveau de l'os alvéolaire</p>	 <p>Figure 15 : Photo prise par le Dr. Sophie Cairon Lejeune, Chirurgien dentiste</p>
-----------------------	--	---

Tableau III : Classification AAOMS (2014) : SALVATORE L. RUGGIERO ET AL. 2014 <sup>(74)</sup>

**Concernant le stade 0 :**

Il correspond à une **ONM à os non exposé**.

Les **symptômes cliniques non spécifiques** peuvent être des douleurs osseuses sourdes, des douleurs dans la mâchoire, des douleurs sinusales associées à une inflammation et à un épaissement de la paroi du sinus maxillaire, une altération de la fonction sensitive ou une odontalgie non expliquée par une cause odontogène.

Au niveau clinique, on peut retrouver un déchaussement des dents non expliqué par une maladie parodontale chronique et un gonflement intra-buccal ou extra-buccal.

Au niveau radiographique, on peut retrouver une perte ou une résorption osseuse alvéolaire non attribuable à une maladie parodontale chronique et un épaissement du ligament parodontal.

Cependant, l'AAOMS a émis des inquiétudes sur l'utilisation de la terminologie du stade 0 car cela peut conduire à un sur-diagnostic de l'ONM. Ce sur-diagnostic pourrait entraîner des effets néfastes sur la santé osseuse, en particulier si la modification ou l'arrêt du médicament antirésorptif est envisagé.

**4. Aspect radiologique** <sup>(74, 75, 76, 77)</sup>

Bien que le diagnostic d'ONM soit principalement clinique, l'imagerie peut être utile pour confirmer le diagnostic et la stadification (Kunchur et coll., 2009).

Les signes radiologiques sont souvent **absents au stade initial de l'ostéonécrose**.

Dans un premier temps, la densité radiographique de l'os alvéolaire est augmentée par les biphosphonates qui diminuent le remodelage osseux. Cet aspect peut perdurer plusieurs mois dans les maxillaires malgré le développement d'une ostéonécrose.

Ce n'est qu'après un long développement de la pathologie que l'on peut observer un épaissement de la lamina dura, une image ostéolytique mal définie, un os dense d'aspect « sucre mouillé », une apposition osseuse sous-périostée, une absence ou mauvaise cicatrisation d'un site d'avulsion ou une fracture pathologique (Figure 16).



Figure 16 : Image diffuse radio claire avec motif ostéolytique dans le corps mandibulaire gauche compromettant la région basale de la mandibule <sup>(112)</sup>

#### 5. Aspect histologique <sup>(78)</sup> (Figure 17)

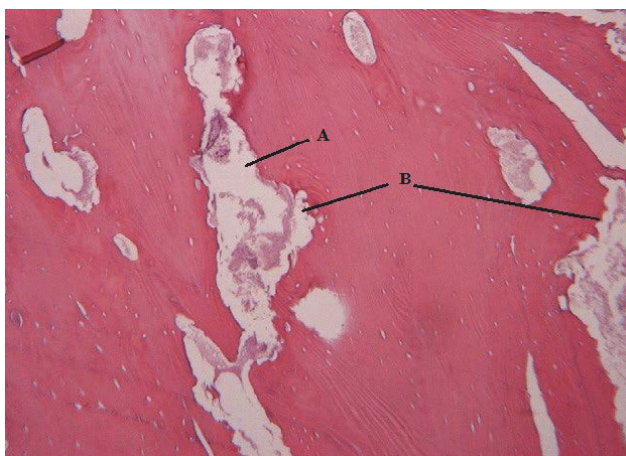
La **biopsie est non recommandée** sauf si des métastases à la mâchoire sont suspectées. En effet, la **biopsie** augmente les dommages osseux et peut exacerber l'ostéonécrose. <sup>(78)</sup>

Au niveau de la zone d'ostéonécrose, on retrouve :

- ✓ Un **os nécrosé** avec des marges abruptes
- ✓ Un **os dépourvu de cellules osseuses et de vaisseaux**
- ✓ De nombreuses **lacunes d'ostéo-résorption** qui témoignent d'une activité ostéoclastique antérieure
- ✓ Pas de remodelage actif : os gelé

A la périphérie de la zone d'ostéonécrose, on a :

- ✓ Un tissu fibreux, hyper vasculaire
- ✓ Un infiltrat inflammatoire remplissant les espaces trabéculaires ressemblant à une ostéomyélite.



A : Os nécrotique et espaces médullaires vides, acellulaires, dépourvus de cellules inflammatoires

B : Festonnage des bords osseux suggérant une résorption ostéoclastique interrompue au niveau des lacunes de Howship

Figure 17 : Coupe histologique d'un os affecté par les biphosphonates <sup>(113)</sup>

## 6. Diagnostic différentiel

Les diagnostics différentiels sont :

- ✓ La maladie parodontale ou l'abcès parodontal
- ✓ L'alvéolite
- ✓ La sinusite
- ✓ L'ostéoradionécrose
- ✓ Les lésions ostéolytiques du myélome multiple
- ✓ La tumeur osseuse primitive
- ✓ Les métastases osseuses
- ✓ L'ostéomyélite infectieuse.

Il est également important de se rappeler qu'un retard de cicatrisation, un os exposé ou des séquestres osseux peuvent survenir également chez des patients non exposés à des agents anti-résorptifs.

### B. Les facteurs de risque de l'ONM

Les facteurs de risque de formation d'ostéonécrose dans les os de la mâchoire due à l'utilisation de bisphosphonates sont liés : <sup>(75, 76)</sup>

- ✓ **Au patient** : molécule, indication, durée du traitement, facteurs locaux et systémiques
- ✓ **Au geste chirurgical**

#### 1. Risque lié au patient

##### a) Molécule, durée d'utilisation et pathologies traitées

###### (1) Indication du traitement

Pour estimer le risque des médicaments anti-résorptifs associés à l'ONM, le principal paramètre à considérer est **l'indication thérapeutique du traitement** (malin ou bénin). <sup>(74)</sup>

En 2013, la Société Française de Stomatologie, Chirurgie Maxillo-Faciale et Chirurgie Orale 2013 déclare : « L'incidence de l'ONM chez les patients traités par des bisphosphonates IV pour des affections malignes est estimée entre 1% et 10%. L'incidence de l'ONM chez les patients traités par bisphosphonates oraux pour des affections bénignes reste faible, entre 0,001% et 0,10%. Il convient toutefois de rester prudent quant à l'estimation de l'incidence, d'une part à cause de l'évolution des traitements et d'autre part, à cause de la disparité dans les données actuelles : disparité attribuée à la qualité des études et à la prise en compte ou non, de facteurs de risque ». <sup>(76)</sup>

En 2022, l'AAOMS a abouti à des résultats similaires : <sup>(74)</sup>

- ✓ Le risque d'ONM chez les patients atteints d'ostéoporose traités avec des bisphosphonates varie de 0,02 % à 0,05 %. Parmi ces patients atteints d'ostéoporose sous zolédronate IV, le risque d'ONM est estimé à  $\leq 0,02$  % et pour ceux exposés aux bisphosphonates oraux, le risque d'ONM est estimé à  $\leq 0,05$  %.

- ✓ Le risque d'ONM chez les patients atteints de pathologie maligne exposés au **zolédronate** inscrits à des essais cliniques et assignés à des groupes *placebo* varie de 0 % à 18 %. La grande variation des estimations peut s'expliquer par les durées variables de suivi (entre un et 10 ans), rapportées dans les diverses études (figure 18).

**Table 1. MRONJ DISEASE FREQUENCY GROUPED BY INDICATIONS FOR TREATMENT VERSUS MEDICATION\***

Indications for Treatment	Medication					Study Design
	Placebo	Zoledronate	Oral BPs	Denosumab	Romosozumab	
<b>Malignancy</b>						
Coleman (2020) <sup>138</sup>	0.2% (2,218)*			5% (2,241)		RCT <sup>†</sup>
O'Carrigan et al, (2017) <sup>137</sup>	0.7% (6,788)			0.4% (6,788)		Systematic review
O'Carrigan et al, (2017) <sup>137</sup>	0% (3,060)	1% (3,078)				Systematic review
Macherey et al, (2017) <sup>136</sup>	0.7% (818)	1.5% (808)				Systematic review
Gnant et al, (2015) <sup>247</sup>	0% (903)	0% (900)				RCT
Coleman et al, (2014) <sup>133</sup>	0% (1,679)	1.7% (1,681)				RCT
Valachis et al, (2013) <sup>132</sup>	0% (3,039)	0.52% (4,774)				Systemic review
Boquete-Castro et al, (2016) <sup>135</sup>	0.1%	1.14%		1.7%		Systematic review
Coleman (2020) <sup>138</sup>	0.2% (2,218)			5.4% (2,214)		RCT
Gnant et al, (2015) <sup>247</sup>	0% (1,709)			0% (1,711)		RCT
Raje et al, (2018) <sup>113</sup>		2.8% (82)		4.1% (850)		RCT
Himmelstein (2017) <sup>140</sup>		1.5% (1,822)				RCT
Henry (2014) <sup>141</sup>		1.1% (786)		0.8% (792)		RCT
Yang et al, (2019) <sup>248</sup>		2% (8,525)				Systematic review
Peddi et al, (2013) <sup>142</sup>		1.3% (2,846)		1.8% (2,885)		Systematic review
Ng et al, (2021) <sup>145</sup>		1.6-4% <sup>‡</sup> 3.8-18% <sup>§</sup>		1.9% <sup>†</sup> 6.9% <sup>§</sup>		Systematic review
Wang et al, (2014) <sup>144</sup>		1.4% (1,013)		2% (1,020)		Systematic review
<b>Osteoporosis</b>						
Papapoulos et al, (2012) <sup>26</sup>	0% (3,383)			0.04% (4,549)		RCT
Grbic et al, (2010) <sup>150</sup>	0.02% (4,945)	0.02% (5,864)				Systematic review
Cosman et al, (2016) <sup>151</sup>	0% (3,322)				0.03% (3,321)	RCT
Saag et al, (2017) <sup>37</sup>			0.05% (2,047)		0.05% (2,046)	RCT
Bone et al, (2017) <sup>153</sup>				0.3% (2,343) 10-yr f/u		RCT
Hallmer et al, (2018) <sup>75</sup>			0.043%			Population study (50,000)
<b>Nonmalignant bone disease</b>						
Chawla et al, (2019) <sup>156</sup>				5% (532)		Prospective case series
Rutkowski <sup>155</sup>				0.7% (138)		Retrospective case series

\* Sample size in parentheses

† Randomized clinical trial.

‡ <2 years of follow-up.

§ >2 years of follow-up.

Ruggiero et al. AAOOMS' Position Paper on MRONJ—2022 Update. J Oral Maxillofac Surg 2022.

Figure 18 : Tableau montrant le risque d'ONM avec BP oral ou BP IV selon l'indication du traitement<sup>(74)</sup>

## (2) La durée du traitement et la dose cumulée

Indépendamment des indications thérapeutiques, **la durée du traitement antirésorptif** est un facteur de risque de développer une ONM. <sup>(74)</sup>

« Le risque augmente de manière significative avec la durée de traitement et la dose cumulée. » SFCO, 2013 <sup>(76)</sup>

En effet, le facteur dominant dans l'évaluation de la probabilité de développement d'une ONM est **l'exposition cumulée du patient aux bisphosphonates** en considérant à la fois la **dose par traitement et le nombre d'administrations depuis le début du traitement**. À ce jour, cependant, aucun seuil clair en dessous duquel l'ONM ne se produit pas n'a été identifié. Une autre considération concerne la **puissance relative des agents utilisés (AAOMS, 2022)**. <sup>(74)</sup>

Pour les patients recevant un traitement par bisphosphonates oraux pour gérer l'ostéoporose, les données concernant la durée sont mitigées car le délai d'apparition est plus long. Au début, la prévalence de l'ONM a été signalée comme augmentant au fil du temps, passant de près de 0% au départ à 0,21% après quatre ans ou plus d'exposition aux bisphosphonates oraux (SFCO, 2013). Des données plus récentes ne démontrent aucune augmentation significative d'ONM chez les patients traités pendant une période allant jusqu'à 9 ans. **(AAOMS, 2022)** <sup>(74, 76)</sup>

Pour les patients atteints de **pathologies malignes** exposés aux bisphosphonates IV (zolédronate), le risque de développer une ONM apparaît dès les premiers mois de traitement avec les bisphosphonates IV. Ce risque est respectivement de 0,5 % à 1 an, de 1,0 % à 2 ans, et de 1,3 % à 3 ans. <sup>(74)</sup> Dans une revue systématique plus récente de Terry L Ng et al. (2021), le risque d'ONM chez ces patients cancéreux traités avec du zolédronate était de 1,6 % à 4 % après 2 ans de traitement et de 3,8 % à 18 % avec plus de 2 ans de traitement. <sup>(80)</sup>

## (3) Autres

Tous les BP n'ont pas la même intensité d'action anti-résorbante. Ils se distinguent par la présence ou non d'un groupement « amine », ce qui conditionne leur puissance et le choix de la molécule prescrite. Ainsi, les bisphosphonates azotés sont plus impliqués dans la survenue d'ONM car leur groupe améiore leur capacité à se lier à l'os et à inhiber la résorption osseuse. Pour Zervas et al (2006), 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 deux. <sup>(81, 82)</sup>

De plus, les doses utilisées varient considérablement selon la pathologie traitée. Les doses de zolédronate utilisées en cancérologie sont 10 fois supérieures à celles utilisées dans les pathologies bénignes. <sup>(75)</sup>

Egalement, la voie d'administration est un facteur de risque important à prendre en considération. Le zolédronate offre une biodisponibilité élevée et est à l'origine de plus de cas d'ONM car il est administré par voie IV. <sup>(76)</sup>



## b) Les facteurs systémiques associés

Plusieurs autres facteurs ont également été associés à un risque accru d'ONM : <sup>(74, 75, 76, 83)</sup>

- ✓ L'âge supérieur à 65 ans et le sexe féminin : ils sont rapportés de manière **variable** comme facteurs de risque d'ONM. La prévalence plus élevée d'ONM dans la population féminine reflète probablement la maladie sous-jacente pour laquelle les agents sont prescrits (ostéoporose, cancer du sein).
- ✓ Les traitements médicamenteux autres : la chimiothérapie, la corticothérapie, les anti-angiogéniques : ils sont associés à un risque accru d'ONM lorsqu'ils sont administrés en association avec des agents anti résorptifs.
- ✓ Les états de comorbidités (l'anémie, le diabète, l'obésité, l'hypertension artérielle, la polyarthrite rhumatoïde et l'insuffisance rénale) : ils sont rapportés de manière variable comme étant associés à un risque accru d'ONM.
- ✓ Le type de cancer : il est également rapporté de manière variable comme facteur de risque
- ✓ Le tabac : La question de savoir si le tabagisme est un facteur de risque d'ONM fait toujours l'objet de discussions dans la littérature.

## c) Les facteurs locaux <sup>(74, 75, 76, 84)</sup>

Une maladie parodontale, une mauvaise hygiène bucco-dentaire, des traumatismes liés à une prothèse mal ajustée, des exostoses et des particularités anatomiques (tori linguaux et palatins, crête mylo-hyoïdienne marquée) sont considérés comme des facteurs aggravants.

### (1) Une mauvaise hygiène bucco dentaire et une maladie bucco dentaire concomitante

Une maladie dentaire inflammatoire préexistante telle qu'une maladie parodontale ou une pathologie péri-apicale dans un contexte souvent relié à une mauvaise hygiène bucco-dentaire est citée comme facteur de risque.

En effet, parmi les patients cancéreux atteints d'ONM, la maladie dentaire inflammatoire préexistante est un facteur de risque dans 50 % des cas.

### (2) Les facteurs anatomiques

Les biphosphonates provoquent une ostéonécrose dans les os de la mâchoire plus fréquemment que dans d'autres os du corps car ils s'accumulent à des niveaux élevés dans les os alvéolaires à haute capacité de régénération et dans les tissus mous adjacents aux os.

De plus, l'incapacité à créer un environnement aseptique en raison de la grande microflore de la cavité buccale, l'association constante de cette microflore à travers l'espace parodontal et une incidence élevée de traumatismes augmentent le risque d'ostéonécrose des os de la mâchoire.

Au sein de la mâchoire, l'ONM est plus susceptible d'apparaître à la mandibule (75 %) qu'au maxillaire (25 %), mais peut apparaître dans les deux mâchoires (4,5 %).

(3) Des traumatismes liés à une prothèse mal ajustée ou un appui muqueux traumatisant

Dans une étude de Vahtsevanos et al (2009), portant sur un échantillon de 1 621 patients atteints de cancer traités par zolédronate, ibandronate ou pamidronate intraveineux, le risque d'ONM était multiplié par deux chez les patients porteurs de prothèses dentaires.

2. Risque lié au geste chirurgical

Les opérations dento-alvéolaires dont l'avulsion dentaire et la pose d'implant sont les **facteurs prédisposants identifiables** les plus courants pour développer une ONM.

a) Implantologie <sup>(74, 75, 76, 85)</sup>

Plusieurs études rétrospectives et des séries de cas ont mis en évidence chez les patients traités par biphosphonates un facteur de risque d'ONM augmenté par la pose d'implants.

Le risque de développer une ONM est significativement plus élevé chez les patients atteints d'affections malignes traitées par biphosphonates IV. SFCO, 2012.

La pose d'implants dentaires chez ces patients est contre-indiquée. AAOMS, 2022

Les études concernant la pose d'implants chez des patients traités avec des biphosphonates oraux atteints d'affections bénignes ne montrent pas de résultats défavorables et sont comparables à ceux obtenus chez des patients non traités par des biphosphonates. L'ostéoporose n'est pas une contre-indication à la chirurgie implantaire (Tsolaki et coll, 2009) et la pose d'implant dentaire est possible chez ces patients. (SFCO 2012).

Cependant, lorsque l'administration des biphosphonates pour une pathologie bénigne est une injection IV (injection annuelle de zolédronate), la chirurgie implantaire reste possible même s'il n'existe aucune donnée permettant de connaître le risque. SFCO, 2012

b) Avulsion dentaire

Les études soulignent que **l'avulsion dentaire est un facteur de risque d'ONM**, plus particulièrement chez les patients traités pour des pathologies malignes avec des biphosphonates IV. <sup>(74, 75, 76)</sup>

Une large revue de Filleul et al. (2010) a conclu que l'extraction dentaire était le principal facteur déclenchant dans 67% des cas d'ONM. <sup>(86)</sup>

L'incidence de l'ONM après une extraction dentaire serait de 0,5 % chez les patients utilisant des biphosphonates oraux, alors qu'elle serait comprise entre 1,6 % et 14,8 % chez les patients utilisant des biphosphonates par voie IV. <sup>(87)</sup>

Par conséquent, **l'extraction dentaire a tendance à être évitée chez ces patients**. L'exposé de position de 2022 de l'AAOMS sur l'ostéonécrose de la mâchoire liée aux médicaments décrit que les chirurgies dento-alvéolaires comme l'extraction dentaire sont considérées comme un **facteur de risque majeur pour le développement d'ONM**. <sup>(74)</sup>

Les directives de la Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) recommandent également que les interventions chirurgicales dento-alvéolaires électives

(extractions non médicalement nécessaires, alvéoloplasties et implants) ne doivent pas être effectuées pendant un traitement actif avec un biphosphonate à dose oncologique. <sup>(88)</sup>

En revanche, éviter l'extraction dentaire contribue à préserver également les dents qui peuvent être à l'origine de l'infection, et **l'infection odontogène est associée à un risque de développer une ONM.** <sup>(74, 89, 90)</sup> En 2015, Otto et al. ont rapporté que l'extraction dentaire chez les patients recevant des biphosphonates peut être réalisée de manière sûre et prévisible et que les conditions infectieuses prédominantes, **et non l'extraction dentaire elle-même,** peuvent être un facteur de risque clé pour le développement d'ONM. <sup>(90)</sup>

De plus, des études analysées montrent que le risque d'ONM à la suite d'une extraction dentaire peut être considérablement réduit avec un protocole « préventif ».

Une étude prospective (2013) où 1480 avulsions dentaires ont été réalisées chez 700 patients ostéoporotiques traités par biphosphonates oraux n'a montré aucun cas d'ONM. <sup>(76, 91)</sup>

### C. Autres effets indésirables

D'autres effets indésirables peuvent être retrouvés. <sup>(92,93, 94, 95)</sup>

Le non respect des recommandations de prise des **biphosphonates oraux** peut conduire le patient à des **manifestations digestives** (nausées, douleurs épigastriques, œsophagite, ulcère gastrique). Ainsi, il faut informer le patient qu'un biphosphonate par voie orale doit : « être pris à jeun et au moins 30 minutes avant le repas, debout ou assis (sans se recoucher ensuite), et avec un grand verre d'eau plate peu minéralisée (eau du robinet par exemple), pour réduire le risque de lésion œsophagienne. »

**L'administration IV des biphosphonates** a permis d'éliminer ces effets digestifs mais a augmenté le taux de **syndromes grippaux**. Les essais cliniques sur l'acide zolétronique suggèrent qu'environ 1 patient sur 3 présente une telle réaction avec la première perfusion, mais que l'incidence diminue progressivement avec les perfusions suivantes.

Ce syndrome pseudo grippal, similaire à la réaction de phase aiguë, dure habituellement de 24 à 72 heures et se caractérise par des symptômes pseudo grippaux (fièvre, frissons, fatigue), des myalgies, des arthralgies, des maux de tête, une inflammation gastro-intestinale et oculaire et des douleurs osseuses ... (Reid et al, 2010). Il s'agit cependant d'une réaction transitoire qui peut être prise en charge par un traitement antalgique.

De plus, en 2008, la Food and Drug Administration (FDA) a lancé une alerte mentionnée sur toutes les préparations orales et IV de biphosphonates indiquant : « *Il existe une possibilité de douleurs osseuses, articulaires et/ou musculaires sévères et parfois invalidantes chez les patients prenant des bisphosphonates* ».

Egalement, l'hypocalcémie est souvent observée chez les patients en cours de traitement 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 biphosphonates un traitement des carences en calcium et en vitamine D.

## V. Le point sur les recommandations en 2023

Depuis la description de l'ostéonécrose induite par les bisphosphonates en 2003 (Marx et coll., 2003), une succession de recommandations, contenant des révisions aux stratégies de diagnostic et de gestion, a été énoncée par plusieurs sociétés savantes (AFSSAPS, 2007 ; AAOMS, 2009 ; SFSCMFCO, 2013 ; AAOMS, 2014 ; AAOMS, 2022).<sup>(74, 76, 77, 96, 97, 98)</sup>

L'ensemble de ces recommandations insiste sur l'importance :<sup>(77)</sup>

1. D'informer le patient sur le risque d'ostéonécrose des maxillaires associée aux bisphosphonates et la nécessité de la consultation chez le médecin et le dentiste
2. D'éradiquer tous les foyers infectieux avant de démarrer le traitement aux bisphosphonates lorsque l'état du patient le permet
3. D'un suivi régulier par le dentiste et de la nécessité de maintenir une hygiène bucco-dentaire rigoureuse

### A. Patients candidats à un traitement par BIP

Lorsque l'indication du traitement par bisphosphonates est posée, le médecin prescripteur doit informer son patient des risques et des bénéfices associés à la molécule choisie et de la nécessité de consulter un chirurgien-dentiste ou stomatologue. En effet, le patient doit comprendre que sa capacité de cicatrisation osseuse est altérée, ce qui peut alors constituer un risque plus élevé de développer une ostéonécrose de la mâchoire.<sup>(74)</sup>

De ce fait, le professionnel de santé doit être également informé de la pathologie du patient et de son évolution, mais aussi du type de traitement prescrit, de sa durée, et des risques d'ostéonécrose associés.<sup>(74)</sup>

En effet, tous les **prestataires de soins de santé** doivent reconnaître l'importance de coordination des soins dentaires avant, pendant et après le traitement par bisphosphonates pour minimiser le risque d'ONM. En 2022, l'AAOMS a souligné l'importance d'une **approche multidisciplinaire** pour le traitement de ce type de patients.<sup>(74)</sup>

Sachant cela, *l'American Society of Clinical Oncology* a formulé la recommandation suivante : « *Une évaluation dentaire est recommandée, dans la mesure du possible, avant le début des bisphosphonates, et tout problème dentaire ou buccal en suspens doit être traité avant de commencer le traitement, si possible.* »<sup>(98)</sup>

Ainsi, à l'instauration d'un traitement par bisphosphonates (quelle qu'en soit l'indication), il est recommandé de pratiquer un **bilan bucco-dentaire**. Il doit impérativement comprendre un examen clinique (entretien médical, sondage parodontal, tests de vitalité, de percussion, de palpation des aires ganglionnaires...) et un examen radiologique (orthopantomogramme complété par des clichés rétro alvéolaires en cas de doute concernant un foyer infectieux). Il est important d'identifier à la fois l'infection aiguë et les sites d'infections potentiels pour prévenir les séquelles futures qui pourraient être exacerbées une fois les traitements médicamenteux commencés.<sup>(74, 76, 97, 99)</sup>

## 1. Patients devant débuter un traitement par biphosphonates pour une maladie maligne<sup>(74, 75, 97)</sup>

**Avant l'initiation du traitement par biphosphonates** pour le traitement d'une maladie maligne, il est important d'éduquer les patients sur le **risque plus important** de développer une ONM. Il faut également minimiser le risque d'infection dentaire et d'inflammation.

Ainsi, avant l'initiation du traitement, tous les foyers infectieux, les **dents non restaurables** et celles dont le **pronostic est mauvais** doivent être éliminés. Si d'autres chirurgies dento-alvéolaires électives sont nécessaires, elles doivent également être effectuées à ce moment. La présence d'implants déjà intégrés dans la structure osseuse n'augmente pas le risque d'ONM ; ils doivent être conservés.

Par conséquent, si les conditions systémiques le permettent, l'initiation du traitement doit **être retardé** jusqu'à ce que la santé dentaire soit optimale et que l'on obtienne une **cicatrisation muqueuse, et si possible une cicatrisation osseuse complète** (120 jours).

Cette décision doit être prise en collaboration avec les médecins et le dentiste impliqués dans les soins du patient.

Par la suite, l'AFSSAPS (2007) recommande de réaliser un suivi bucco-dentaire pratiqué par un spécialiste en collaboration avec l'oncologue **tous les 4 mois et au moindre symptôme bucco-dentaire**.

## 2. Patients devant débuter un traitement par biphosphonates pour une maladie bénigne<sup>(74, 75, 97)</sup>

Les patients devant recevoir un traitement par biphosphonates pour la prévention des fractures de fragilité ont un **risque significativement plus faible** d'ONM. Par conséquent, l'urgence et le moment de l'optimisation de la santé dentaire ne sont pas aussi cruciaux que pour des patients atteints de pathologie maligne.

Les soins dentaires à effectuer ne doivent pas retarder l'instauration du traitement par biphosphonates chez les patients à risque élevé de fractures.

Au début du traitement, il est prudent d'éduquer les patients sur les risques potentiels d'ONM et d'éradiquer tous les foyers infectieux bucco dentaires. La présence d'implants déjà ostéointégrés n'augmente pas le risque d'ONM.

Par la suite, l'AFSSAPS (2007) recommande de réaliser un suivi bucco-dentaire par un chirurgien-dentiste **au moindre symptôme bucco-dentaire** et comme recommandé dans la population générale **au minimum une fois par an**.

## B. Différents protocoles d'extraction dentaire et études

D'après les recommandations de l'AFSAPS (2007),<sup>(97)</sup>

- Dans le cas d'un patient recevant des biphosphonates pour pathologies malignes, il est indispensable :
  - ✓ D'envisager de confectionner une attelle parodontale pour stabiliser les dents dont la mobilité est de stade 1 à 2, plutôt qu'une extraction
  - ✓ D'éviter l'extraction en présence d'une dent avec carie délabrante mais sans mobilité pathologique, en réalisant un traitement de racine et en reconstituant la dent avec les techniques conventionnelles en prenant la précaution de ne pas altérer les tissus environnants
  - ✓ De **limiter les extractions aux dents non conservables de mobilité de stade 3 ou en présence de foyer infectieux actif**
  
- Dans le cas d'un patient recevant des biphosphonates pour maladie bénigne : il est recommandé d'effectuer les avulsions dentaires que lorsqu'elles sont nécessaires et sous traitement antibiotique et de la façon la moins traumatisante possible.

En 2013, la **SFCO** écrit des propos semblables à ceux de l'AFSAPS :<sup>(76)</sup>

« La chirurgie chez les patients à haut risque doit être, si possible, évitée et toute autre alternative thérapeutique considérée. Toutefois, il peut être nécessaire dans certaines situations cliniques de recourir à un geste chirurgical durant le traitement par biphosphonates ou chez des patients ayant été exposés à des biphosphonates dans les années précédentes. »

Par conséquent, des protocoles expérimentaux ont été proposés afin de réaliser des gestes chirurgicaux oraux nécessaires chez des patients traités par des biphosphonates comme une avulsion dentaire, une ablation de kyste, une résection apicale et/ou radiculaire tout en évitant l'ONM. Ils incluent les méthodes suivantes :

- ✓ Le traitement antibiotique et les bains de bouches antiseptiques pré et post chirurgie
- ✓ L'amélioration de l'hygiène buccale par un chirurgien-dentiste (détartrage)
- ✓ L'extraction atraumatique et la fermeture primaire de l'alvéole d'extraction
- ✓ L'arrêt du traitement anti – résorptif
- ✓ La possible biostimulation au laser
- ✓ La possible utilisation de concentrés de plaquettes autologues
- ✓ L'utilisation de l'oxygénothérapie hyperbare

## 1. Conserver ou retarder l'extraction ? Etude Soutoumé et al (2021) <sup>(89)</sup>

L'étude observationnelle rétrospective de Soutoumé et al. a inclus 189 **patients cancéreux** sous biphosphonates et/ou Denosumab.

Différents facteurs de risque d'ONM ont été identifiés en comparant les caractéristiques des patients entre ceux qui en ont développé une (33 patients) et ceux qui n'ont pas développé d'ONM.

### Quels sont les facteurs de risque d'ONM selon cette étude ? (Figure 19)

En **analyse uni variée**, la présence de **symptômes d'infection locale et les dents pouvant être source d'infection** étaient significativement corrélées avec le développement d'une ONM.

En **analyse multivariée** entre l'âge, la durée d'administration d'anti-résorptifs, le nombre de dents, les symptômes d'infection locale, les dents pouvant être une source d'infection et de l'extraction dentaire pendant le traitement, **quatre facteurs** ont été trouvés pour influencer indépendamment le risque d'ONM. Il s'agissait **d'une plus longue durée d'administration d'anti-résorptifs, d'un nombre réduit de dents, de la présence de symptômes d'infection locale, et de la présence de dents qui pouvaient être une source d'infection.**

**Que ce soit en analyse uni variée ou multivariée, l'extraction dentaire pendant le traitement n'a pas augmenté le risque d'ONM.**

*En médecine, un consensus international s'est établi pour considérer une différence significative, si la valeur de «p» est <0,05, c'est-à-dire si le hasard a moins de 5 chances sur 100 d'expliquer les différences observées.*

Variable		Univariate analysis			Multivariate analysis		
		p-value	HR	95% CI	p-value	HR	95% CI
Age (years)		0.083	1.028	0.996–1.060	0.319	1.019	0.983–1.056
Sex	Female vs. male	0.893	1.051	0.509–2.172			
Primary site	upper vs. lower jaw	0.249	1.508	0.750–3.031			
Smoking	(-) vs. (+)	0.302	0.535	0.163–1.756			
Diabetes	(-) vs. (+)	0.739	1.195	0.420–3.402			
Corticosteroid	(-) vs. (+)	0.617	0.738	0.224–2.428			
Leukocytes (10 <sup>2</sup> /μL)		0.996	1.000	0.984–1.016			
Albumin (g/dL)		0.379	0.813	0.512–1.290			
Sort of BMA	Bisphosphonate vs. denosumab	0.317	1.351	0.750–2.436			
Duration of administration (months)		0.143	1.008	0.997–1.019	0.010	1.016	1.004–1.029
Number of teeth		0.066	0.920	0.842–1.005	0.033	0.898	0.813–0.991
Symptom of local infection	(-) vs. (+)	<0.001	8.865	4.397–17.875	<0.001	7.900	3.605–17.311
Teeth that can be a source of infection	(-) vs. (+)	0.004	3.125	1.450–6.737	0.047	2.381	1.013–5.600
Tooth extraction during BMA therapy	(-) vs. (+)	0.067	2.460	0.940–6.439	0.610	1.298	0.477–3.534

Figure 19 : Relation entre chaque variable et le développement de l'ONM (par mâchoire) <sup>(89)</sup>

**Quels sont les effets de l'extraction dentaire pendant la thérapie sur le risque d'ONM selon l'étude de Soutomé et al. (2021)**

**A** : Avant appariement, il n'y avait **pas de différence significative** dans l'incidence d'ONM entre le groupe avec extraction dentaire et le groupe sans extraction. Le groupe avec extraction dentaire avait tendance à développer une ONM plus tôt que le groupe sans extraction, bien que la différence dans le moment n'ait pas été significative.

**B** : Après appariement des scores de propension, l'incidence d'ONM était **significativement plus faible** dans le groupe avec extraction dentaire que dans le groupe sans extraction ; **ce qui indique que l'extraction dentaire réduit considérablement le risque d'ONM** (Figure 20).

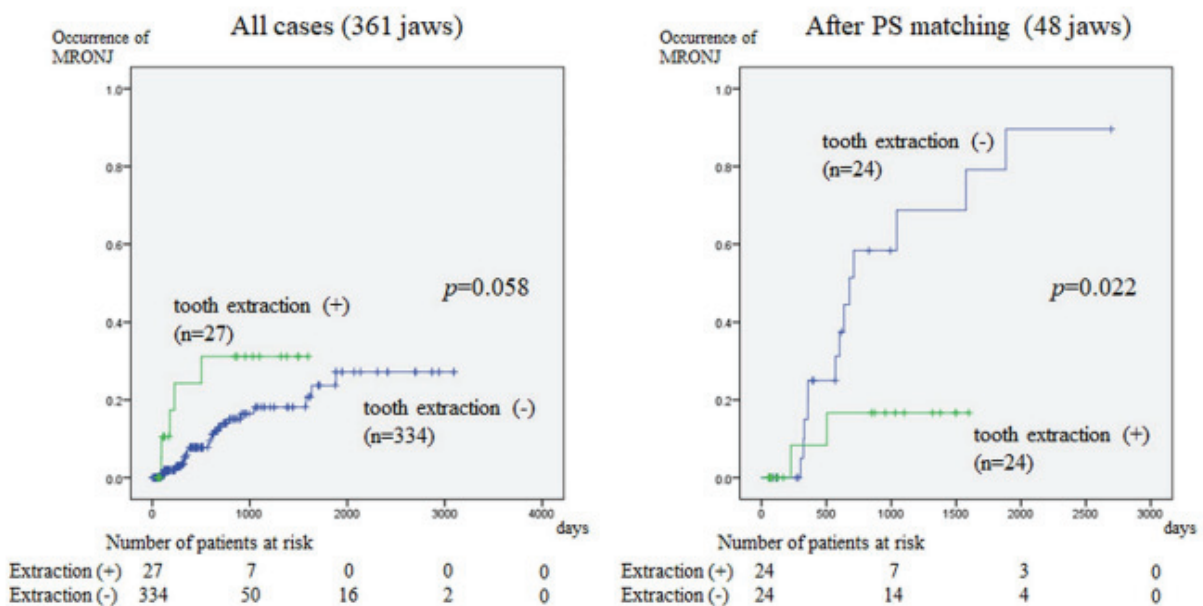


Figure 20 : Relation entre l'extraction dentaire et le développement d'ONM <sup>(89)</sup>

**En fait, il semble probable que ce soit l'infection locale sous-jacente et non l'extraction qui expose un patient à un risque accru d'ONM.**

Ainsi, cette étude démontre bien que **l'extraction dentaire n'est pas un facteur de risque** de développer une ONM chez **les patients cancéreux** recevant un anti résorptif à forte dose, mais que **la préservation des dents nécessitant une extraction dentaire soit un facteur de risque de développer une ONM.**

Cela indique que l'extraction de dents présentant une infection locale comme une maladie parodontale, une lésion péri-apicale ou une profondeur de poche de sondage élevé réduit le risque d'ONM et **qu'il serait préférable d'effectuer une extraction précoce de ces dents présentant des symptômes.**



**Dans quel cas faut-il extraire ou conserver la dent chez les patients cancéreux sous biphosphonates et/ou Denosumab ? (Figure 21)**

Des lésions apicales de 3 mm ou plus, une perte d'os alvéolaire de 1/2 ou plus et une profondeur de poche de sondage de plus de 4 mm ou plus sont considérées comme source d'infection.

Les dents qui **peuvent être une source d'infection** avec des **symptômes d'infection locaux** (gonflement, douleur, rougeur ou écoulement de pus) et qui sont **difficiles à traiter de manière conservatrice sont extraites**.

Pendant ce temps, celles qui n'ont pas d'infection locale mais qui peuvent toujours être une source d'infection peuvent être traitées avec des procédures dentaires conservatrices telles que le traitement de canal radiculaire et le traitement parodontal mais si leur pronostic est faible, ces dents seront extraites.

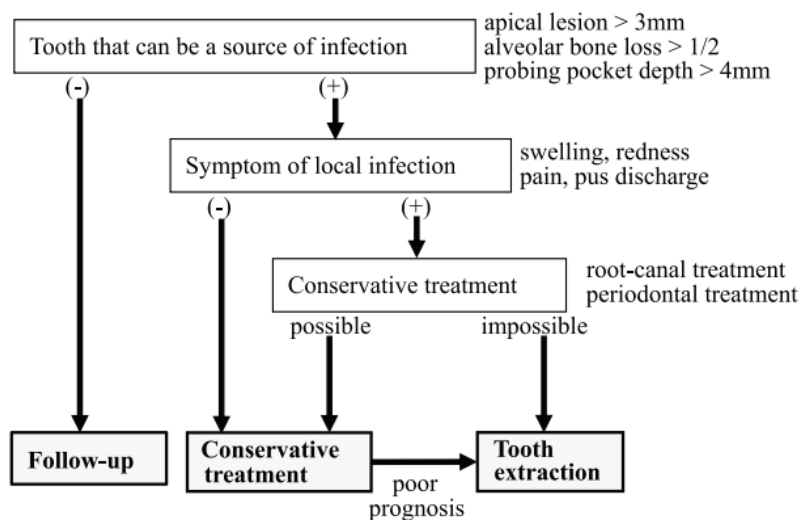


Figure 21 : Schéma d'intervention dentaire chez les patients recevant des antirésorptifs à haute dose<sup>(89)</sup>

Bien que l'extraction dentaire doive être envisagée chez les patients cancéreux recevant des antirésorptifs dont les dents peuvent être une source d'infection, on sait également que l'incidence de MRONJ après une extraction dentaire est élevée.

**Ainsi, un protocole d'extraction dentaire qui ne cause pas d'ONM doit être mise en place.**

## 2. Protocoles d'extraction

### a) Etude Schubert (2012) réalisée sur des patients cancéreux et atteints d'ostéoporose <sup>(76, 100)</sup>

Des avulsions ont été réalisées chez 68 patients selon un protocole prédéfini.

On retrouvait :

- 32 patients atteints d'ostéoporose et traités par biphosphonates oraux
- 36 patients traités par biphosphonates IV pour des cancers (myélome, sein, prostate, rein)

1 seul cas d'ONM (1.5%) a été observé à 6 mois chez une patiente traitée par biphosphonates IV pour un cancer.

Le protocole incluait :

- ✓ Une **antibioprophylaxie 48 h avant et dans les 7-14 jours post-opératoires**
- ✓ Un décollement sous-périosté avec exposition du site chirurgical
- ✓ L'avulsion
- ✓ Une régularisation des bords et une fermeture de la plaie sans tension
- ✓ Un retrait des sutures à 10-14 jours
- ✓ Les consignes post-opératoires consistaient en des bains de bouche quotidiens (chlorhexidine 0,2%), une alimentation liquide et une absence de port d'appareil prothétique pendant 3 semaines.

Schubert 2012	68 patients	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ BP oraux : 47 % pour ostéoporose</li> <li>▪ BP IV : 52,9 % : myélome, cancer sein, prostate, rein</li> </ul>	AB : Augmentin ou alternativement avec Clindamycine 48 h avant et 7 -14 j après. Section sous-périostée, intervention régularisation bords, fermeture sans tension, retrait sutures après 10-14 jours Recommandation post-op : pas de port appareil pendant 3 semaines, nourriture fluide pdt 10 j et bains de bouche quotidiens CHX 0.2%	A 36 mois  1 ONM (BP IV) à 6 mois
---------------	-------------	---	---	---

### b) Etude Heudelfer (2012) réalisée sur des patients cancéreux et atteints d'ostéoporose <sup>(76, 101)</sup>

Une autre étude prospective concernant 205 avulsions chez 68 patients sous biphosphonates a rapporté de bons résultats à 12 mois (97% de succès).

On retrouvait :

- 18 patients atteints d'ostéoporose et traités par biphosphonates oraux depuis 71.2 mois
- 50 patients traités par biphosphonates IV pour des cancers (myélome, sein, prostate, rein) depuis 40.9 mois

3 ONM mandibulaires étaient survenues 4 semaines après la chirurgie chez des patients traités depuis plusieurs années par biphosphonates IV.

Aucune ONM ne survenait chez des patients traités par biphosphonates oraux.

Le protocole était basé sur :

- ✓ **La prescription d'ATB en péri-opératoire (48h avant et jusqu'à 7 jours après)**
- ✓ Un lambeau muco-périosté pour assurer une fermeture de la plaie sans tension
- ✓ Acte chirurgical
- ✓ Régularisation des bords et fermeture de la plaie sans tension
- ✓ Retrait des sutures 14 jours après
- ✓ Les consignes post-opératoires consistaient en des bains de bouche antiseptiques quotidiens 1% peroxyde et Kamillan (extrait de fleurs de camomille)

Heudelfer 2012	68 patients  -205 avulsions -4 résections radiculaires - 2 ablations de kyste	<b>BP oraux : 26%</b> Ostéoporose 71.2 mois  <b>BP IV : 74%</b> Affection maligne 40.9 mois	Prophylaxie AB : amoxicilline/ac clavulanique toutes les 12h, 48 h avant puis pdt 7 j, ou clindamycine Lambeau muco-périosté, avulsion, régularisation bords, fermeture de la plaie sans tension, Bains de bouche, sutures à J14	12 mois  3 ONM mand 4 semaines après avulsion, chez patients BPIV long terme
-------------------	---	---	---	--

3. Protocoles d'extraction avec prophylaxie de plus courte durée :  
Etude FERLITO (2011) réalisée sur des patients cancéreux traités par BIP IV <sup>(76,102)</sup>

Certains auteurs ont décrit un protocole basé sur une prophylaxie antibiotique **de plus courte durée** c'est-à-dire 2 jours avant l'intervention puis 5 jours après la chirurgie.

102 avulsions ont été réalisées sur 43 patients traités par biphosphonates IV (zoledronate) pour des pathologies cancéreuses selon un protocole préventif.

Ce protocole préventif prévoyait une prophylaxie antibiotique et l'extraction chirurgicale des dents prévues, accompagnées de l'ablation de l'os alvéolaire adjacent (alvéolectomie) pour réduire le risque de survenue de BRONJ.

En effet, selon Marx et al, l'ONM commence toujours dans l'os alvéolaire. Cet événement pourrait résulter d'un renouvellement osseux alvéolaire élevé. En effet, la vulnérabilité de tout os aux biphosphonates est directement liée à son taux de renouvellement. Or le taux de renouvellement osseux alvéolaire est 10 fois supérieur à celui des os longs. Cela explique pourquoi l'ostéonécrose due aux biphosphonates IV et oraux commence dans l'os alvéolaire.

Aucun cas d'ONM n'a été observé à 12 mois et aucun signe de tissu enflammé ou d'os nécrotique exposé n'a été observé chez aucun patient.

Le protocole était basé sur :

- ✓ **La prescription d'ATB en péri-opératoire (48h avant et jusqu'à 5 jours après)**
- ✓ Un lambeau muco-périosté
- ✓ Avulsion
- ✓ Curetage, ostéoplastie alvéolaire avec piezzo-chirurgie et fermeture de la plaie sans tension par des sutures retirées 7 jours après.
- ✓ Les consignes post-opératoires étaient des bains de bouche antiseptiques quotidiens (chlorhexidine 0,2%).

Ferlito 2011	43 patients  102 avulsions	Zolédronate Myelome : 28 Cancers sein : 8 prostate : 5 Poumon : 2  16.2± 3.2 mois	AB : amoxicilline/ac cluvanique 1 g/12h pdt 2 j avant puis 5 j après Lambeau mucopériosté, avulsion, curetage, ostéoplastie alvéolaire avec piezzochirurgie, suture, Bains de bouche CHX 0.2% ou povidone- iodine 10%. Retrait sutures à 7j	12 mois  Aucune ONM
-----------------	--	---	---	---------------------------

Ainsi, malgré leurs limites, toutes ces études soulignent **l'importance de la prévention infectieuse** et illustrent le rôle protecteur de l'antibioprophylaxie avant tout geste bucco-dentaire invasif pour des patients traités ou ayant été traités par BIP.

4. Protocole d'extraction avec séance d'hygiène professionnelle :  
Etude LODI (2010) réalisée sur des patients cancéreux et atteints  
d'ostéoporose traités par BIP IV <sup>(76, 103)</sup>

Lodi et al. ont mis en place un protocole préventif où **des séances d'hygiène professionnelle (détartrage)** en plus des autres étapes préventives étaient également mises en place pour diminuer le risque d'ONM à la suite de l'avulsion.

Cette étude était basée sur 38 extractions chez 23 patients sous biphosphonates IV (principalement Zolédronate). On retrouvait 21 patients traités pour des cancers et 2 patients traités pour de l'ostéoporose.

A 229 jours de suivi, **aucun cas d'ONM n'a été retrouvé.**

Ce protocole s'appuyait sur :

- ✓ Des mesures de contrôle de l'infection au niveau local : bains de bouche 1 fois par jour (Chlorhexidine 0.2%)
- ✓ **Des mesures d'hygiène professionnelle en présence de tartre et de plaque cliniquement évidents : détartrage 2-3 semaines avant l'avulsion**
- ✓ Des mesures de contrôle de l'infection au niveau systémique : prescription d'amoxicilline 1g toutes les 8h 3 jours avant l'extraction puis durant 17 jours
- ✓ Un lambeau d'épaisseur totale était levé
- ✓ L'avulsion la plus **atraumatique** possible était réalisée avec un curetage méticuleux de l'alvéole pour enlever les tissus de granulation et les tissus infectés
- ✓ Une fermeture primaire de la plaie par des sutures était effectuée puis les points étaient retirés 1 semaine après l'intervention
- ✓ Par la suite, du gel de chlorhexidine 1% était appliqué 3 fois par jour sur la plaie pendant 2 semaines

Lodi 2010	23 patients  38 avulsions	<b>BP IV</b> <b>Zolédronate</b> Myélome : 11 Cancer sein : 8 Autres tumeurs : 2 Sévère ostéoporose : 2 17.5 mois	Prophylaxie AB 3J puis 17 j Séance professionnelle d'hygiène 2-3 semaines avant Lambeau d'épaisseur totale Avulsion <b>atraumatique</b> avec fermeture primaire. Gel CHX 3x / j pdt 2 semaines	A 229 j  Aucune ONM
--------------	---------------------------------------	--	--	---------------------------

## 5. Protocoles d'extraction et régénération osseuse alvéolaire (PRGF / PRF)

Plusieurs études ont rapporté les avantages possibles des concentrés plaquettaires autologues dans le processus de **régénération osseuse alvéolaire à la suite d'une extraction dentaire pour** la prévention de l'ONM.

Le PRF (**plaquettes riche en fibrine**) est un concentré plaquettaire de deuxième génération qui régule l'inflammation et stimule les facteurs chimiotactiques impliqués dans la réponse immunitaire.

Contrairement au PRGF (plasma riche en facteur de croissance), le PRF est un biomatériau complètement autogène obtenu après une seule centrifugation sans ajout de substances externes.

Ces deux concentrés plaquettaires autologues contiennent de nombreux facteurs de croissance et composants du système immunitaire pour soutenir le processus de guérison.

### a) Etudes du PRGF réalisées sur des patients cancéreux traités par BIP IV

#### (1) Etude Mozzati (2012) <sup>(76, 104)</sup>

En 2012, dans une étude contrôlée concernant 176 patients traités par des biphosphonates IV (zoledronate) pour des cancers, du PRGF était introduit ou non dans l'alvéole après une mise sous antibioprofylaxie, une séance professionnelle d'hygiène, une chirurgie délicate avec lambeau d'épaisseur totale et une fermeture primaire.

**Cinq cas d'ONM ont été rapportés dans le groupe contrôle chez des patients n'ayant pas reçu de PRGF et aucun cas n'a été observé dans le groupe traité par PRGF.**

Mozzati et son équipe ont émis l'hypothèse que le PRGF est important pour le succès du traitement des patients cancéreux sous biphosphonates IV afin de restaurer les cycles homéostatiques des ostéoblastes / ostéoclastes via des cytokines autologues.

Ce protocole réduirait le risque d'ONM lorsqu'il est nécessaire de réaliser des extractions chez des patients sous biphosphonates IV.

Mozzati 2012	176 patients  542 avulsions 2 groupes avec ou sans PRG (contrôle)	<b>BP IV : Zolédronate</b>  Carcinomes sein, prostate, ovaire, poumon, myélome > 12 mois	Prophylaxie AB amoxicilline / ac clavulanique : 1g/ 8 h pdt 6 j ou erythromycine 600-mg /8 h Séance professionnelle d'hygiène Anesthésie locale ou régionale mais pas d'injection IL ou IP Lambeau pleine épaisseur, avulsion, curetage délicat et ostéoplastie PRGF dans l'alvéole(91) sans PRGF (85) fermeture primaire	20-60 mois  5 ONM groupe contrôle <b>sans PRGF</b>
--------------	--	---	---	--

(2) Etude Scoletta (2010/2011) <sup>(76, 105)</sup>

En 2011, une étude prospective réalisée sur 64 patients traités par biphosphonates IV (Zolédronate) pour des cancers avait eu recours à l'utilisation de PRFG. Le protocole chirurgical associait une avulsion délicate et une ostéotomie/ou ostéoplastie de la crête alvéolaire avec un appareil chirurgical à ultrasons. Des contrôles d'infection locaux et systémiques ont également été obtenus avec une antibiothérapie.

**5 cas d'ONM étaient rapportés (2.27%).**

Scoletta 2011	64 patients  220 avulsions	Zolédronate Myélome 32% Cancer sein 50% Cancer prostate 6% autres  19.59± 18.95 mois	AB : amoxicilline/ac clavulanique : 1g/ 8 h pdt 6 j ou érythromycine 600-mg /8 h Anesthésie, avulsion et ostéoplastie mini de la crête alvéolaire avec un appareil chirurgical ultrasonique PRGF Retrait sutures à 14j	13±1.35 mois  5 ONM mand (2.27%)
------------------	--	--	---	---

**Ainsi, Scoletta et Mozzatti ont rapporté qu'en plaçant du plasma riche en facteurs de croissance (PRGF) dans l'alvéole d'un patient traité par biphosphonates IV pour un cancer, la formation d'ONM était empêchée.**

b) Etude du PRF réalisée sur des patients cancéreux et atteints d'ostéoporose traités par BP oral et IV  
Etude SAHIN (2020) <sup>(76, 106, 107)</sup>

Dans cette étude rétrospective, 63 chirurgies dento-alvéolaires ont été réalisées chez 44 patients prenant des biphosphonates :

- 23 patients étaient sous BIP oraux pour de l'ostéoporose
- 21 patients étaient sous BIP IV pour des cancers

La guérison de tous les patients s'est déroulée sans incident et **aucun échec n'a été observé dans le suivi à long terme.**

Les procédures suivantes ont été appliquées aux patients :

- Utilisation d'antibiotiques (1 g amoxicilline/acide clavulanique, 500 mg métronidazole) et bain de bouche de chlorhexidine 0,12 % pendant 3 jours avant la chirurgie et pendant 2 semaines après l'opération
- Avulsion : Seule l'incision sulculaire a été utilisée pour l'extraction des dents avec rétention muqueuse. Aucune incision verticale ni incision muco-périostée n'a été réalisée pour prévenir la douleur et l'œdème
- Remplissage de l'alvéole avec du PRF
- Application post-opératoire d'une thérapie au **laser de faible intensité Nd-Yag**
- Sutures retirées au 14<sup>ème</sup> jour post opératoire

Sahin 2020	44 patients  63 chirurgies dento- alvéolaires	BIP oraux : ostéoporose : 23 patients  BIP IV : cancers : 21 patients	AB : Augmentin : 1g et métronidazole 500 mg + bain de bouche chd 0,12 % pdt 3 jours avant chirurgie et pdt 2 semaines après Avulsion et remplissage de l'alvéole avec du PRF, application post-op d'une thérapie au laser de faible intensité Nd-Yag Sutures retirées au 14 <sup>ème</sup> j	Aucun échec
---------------	---	--	--	-------------

Les effets de la thérapie au laser de faible intensité sur la cicatrisation des plaies ont été rapportés comme une épithélialisation plus rapide avec une diminution de l'inflammation et une augmentation du collagène et du tissu de granulation. En effet, Vescovi *et al.* ont rapporté qu'ils avaient empêché l'ONM après une extraction dentaire chez les patients sous traitement biphosphonates en utilisant un protocole clinique soutenu par la thérapie au laser Nd : YAG.

Ainsi, dans cette étude, Sahin et al. ont évalué que l'utilisation du PRF semblait être une bonne alternative pour la prévention des ONM après une extraction dentaire chez les patients atteints d'ostéoporose et de cancer recevant des biphosphonates.

Ils ont montré que le PRF favorisait un taux élevé de succès de la chirurgie par une meilleure cicatrisation des plaies et par une fermeture hermétique du site chirurgical, l'ensemble permettant de réduire le risque d'infection et d'ONM.

Le protocole chirurgical décrit peut-être envisagé pour réduire le risque de développer une ONM après chirurgie dento-alvéolaire en raison de son taux de réussite élevé mais des essais cliniques contrôlés randomisés sur l'utilisation des concentrés de plaquettes autologues sont encore nécessaires.

Etude :	Nb patients	BP oral	BP IV	Protocole	Résultat
<b>Schubert</b> <b>2012</b>	68 patients	47 % Ostéoporose	52,9 % Myélome, cancer sein, prostate, rein	AB prophylaxie 48h avant et 7-14 jours post-op	A 6 mois : <b>1 cas d'ONM</b> <b>chez patient BP IV</b> <b>(1,47 %)</b>
<b>Heudelfer</b> <b>2012</b>	68 patients	26% Ostéoporose	74% Affection maligne	AB prophylaxie 48h avant et 7-14 jours post-op	4 semaines post avulsion : <b>3 ONM</b> <b>mandibulaires</b> <b>chez patient BP IV</b> <b>long terme</b> <b>(4,4 %)</b>
<b>Fertilo</b> <b>2011</b>	43 patients		100 % Affection maligne	AB prophylaxie de plus courte durée : 48h avant et 5j post op	A 12 mois : <b>Aucun cas d'ONM</b>
<b>Lodi</b> <b>2010</b>	23 patients		100 % Affection maligne : 21 Ostéoporose : 2	AB prophylaxie : 48h avant et 20 j post op Séance d'hygiène professionnelle si nécessaire 2-3 semaines avant avulsion	A 229 j <b>Aucun cas d'ONM</b>
<b>Mozzati</b> <b>2012</b>	176 patients		100 % Affection maligne	AB prophylaxie + Séance d'hygiène professionnelle + remplissage de l'alvéole avec PRGF (91) ou non (85)	20-60 mois <b>5 ONM sans PRGF</b>
<b>Scoletta</b> <b>2011</b>	64 patients		100 % Affection maligne	AB prophylaxie + remplissage de l'alvéole avec PRGF	13 ± 1.35 mois <b>5 ONM</b> <b>mandibulaires</b> <b>(2.27%)</b>
<b>Sahin</b> <b>2020</b>	44 patients	52,3 %	47,7 % Affection maligne	AB prophylaxie + remplissage de l'alvéole avec PRF + thérapie laser de faible intensité Nd- Yag post op	<b>Aucun cas d'ONM</b>

**Tableau IV : Taux d'ONM selon l'application des différents protocoles**



## 6. Arrêt des biphosphonates avant extraction ? <sup>(74)</sup>

La pratique clinique de la suspension des médicaments antirésorptifs pour atténuer le risque d'ONM chez les patients subissant une chirurgie dento-alvéolaire était une question controversée au moment de la précédente prise de position de l'AAOMS en 2014 et l'est restée en 2022.

L'utilisation historique d'une interruption de traitement visait à réduire la prévalence de l'ONM après la réalisation d'interventions chirurgicales à haut risque.

La préoccupation concernant cette pratique est **la perte d'efficacité de la thérapie anti-résorptive** avec le développement de *skeletal-related events* et de fractures de fragilité. Parmi les facteurs à prendre en compte, on peut citer :

- Le risque lié à la maladie (cancer vs. Ostéoporose)
- La fréquence de la prise du médicament et la durée du traitement
- Les comorbidités
- Les autres médicaments (la chimiothérapie, les stéroïdes ou les anti-angiogéniques),
- Le degré d'infection et d'inflammation sous-jacente
- L'étendue de l'intervention chirurgicale à réaliser

Bien que la pratique d'un congé médicamenteux ait été acceptée et recommandée par plusieurs sociétés professionnelles internationales, les preuves pour soutenir ou réfuter ces positions restent peu concluantes. En effet, la difficulté d'établir ou de réfuter l'efficacité des congés de médicaments est due à la rareté des ONM dans ces populations de patients.

Par conséquent, étant donné que peu d'événements sont signalés, les essais contrôlés randomisés ne fournissent pas de données suffisantes pour créer des protocoles de traitement solides.

Cependant, en 2020, une revue systématique a étudié l'efficacité de l'arrêt des médicaments antirésorptifs dans la prévention de l'ONM. Divers articles ont été identifiés avec des conclusions différentes, ce qui suggère qu'il manque un niveau élevé de preuves pour soutenir ou réfuter l'utilisation d'un arrêt des médicaments.

Le groupe de travail de l'AAOMS (2022) n'est pas parvenu à un consensus concernant une recommandation sur les congés thérapeutiques et est divisé de manière égale entre ceux qui proposent des congés thérapeutiques aux patients au cas par cas sur la base de recommandations antérieures et ceux qui ne recommandent jamais les congés thérapeutiques, estimant que les risques d'effets délétères potentiels liés à la suspension du traitement antirésorptif peuvent l'emporter sur les avantages.

## 7. Quel type d'anesthésie ? Avec ou sans vasoconstricteur ?

Très peu de données concernent l'anesthésie. Selon les recommandations de la SFCO (2013), il est préférable d'éviter les anesthésies intra-ligamentaire et intra-osseuse, vu que ces techniques sont agressives. Aucune donnée validée ne contre-indique l'usage des vasoconstricteurs. <sup>(76)</sup> Par ailleurs, en 2014, le département de santé de New South Wales en Australie a recommandé de préférer l'anesthésie régionale à celle locale tout en minimisant l'usage de vasoconstricteurs quand cela est possible pour cette catégorie de patients. <sup>(77)</sup>

### C. Les recommandations de bonnes pratiques à utiliser en urgence pour réaliser une extraction dentaire

« Les recommandations de bonne pratique sont définies dans le champ de la santé comme des propositions développées méthodiquement pour aider le praticien et le patient à rechercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données. Elles ne sauraient dispenser le professionnel de santé de faire preuve de discernement dans sa prise en charge du patient, qui doit être celle qu'il estime la plus appropriée, en fonction de ses propres constatations. » **SFCO 2013** <sup>(76)</sup>

Eviter l'extraction dentaire contribue à préserver les dents qui sont à l'origine de l'infection et **est un facteur de risque de développer une ONM.**

Ainsi, l'extraction dentaire chez les patients recevant des bisphosphonates doit être réalisée de manière sûre et prévisible par un protocole d'extraction adapté et non retardé. <sup>(90)</sup>

En effet, l'application de protocoles pour la réalisation d'avulsions ou de gestes chirurgicaux impliquant l'os ont montré **une réduction du risque d'ONM** pouvant être nul chez des patients traités par BP oraux, et compris entre 0 à 3% chez des patients traités par des BP IV pour des pathologies malignes.

Cependant, en raison du manque d'études fondées sur des preuves chez des patients recevant un traitement par bisphosphonate, aucun protocole visant à prévenir les ONM n'a été établi et se limite à l'expérience clinique des seuls chercheurs.

Ainsi, en France, en 2013, la SFCO a émis des **positions consensuelles** pour les précautions à respecter.

Au cabinet dentaire ou à l'hôpital, en **urgence**, dès que l'on reçoit un patient sous bisphosphonates, il convient de suivre un **protocole clair et strict.**

**Aucun acte chirurgical ne pourra être effectué en urgence sans antibioprofylaxie.**

- Lors de la **première consultation, en urgence**, il faut mettre en place un **protocole** : <sup>(76)</sup>

**1/ Evaluer le risque d'ONM du patient lié au patient, à son traitement et au geste chirurgical**

**2/ Informer le patient des risques associés au geste chirurgical**

**3/ Contacter le médecin traitant pour adapter voire arrêter temporairement le traitement**

**4/ Mettre en place des mesures de contrôle de l'infection au niveau local et systémique avant l'acte chirurgical**

- Lors de **l'acte chirurgical**, le patient sera sous **antibioprofylaxie** et le praticien devra suivre un protocole bien défini.
- Par la suite, une surveillance prolongée avec des mesures d'hygiène ainsi que des mesures de **contrôle de l'infection au niveau local et systémique** sont recommandées **jusqu'à la cicatrisation muqueuse complète.**

1. Première consultation en urgence

a) Evaluation du risque d'ONM avant tout geste chirurgical <sup>(76)</sup>

**Avant d'effectuer tout acte chirurgical chez un patient prenant ou ayant pris des biphosphonates**, il est important de déterminer si le patient est à **risque faible** ou à **risque élevé** de développer une ONM liée aux médicaments.

**Aucun acte chirurgical ne pourra être effectué en urgence sans antibioprophylaxie**

Il faut prendre en compte plusieurs facteurs de risque : <sup>(76)</sup>

- **Le risque lié au patient et à son traitement** : molécule, indication, durée du traitement, facteurs locaux et systémiques
- **Le risque lié au geste chirurgical**

**Comment déterminer si le patient présente un risque faible ou élevé de développer une ONM ? (SFCO, 2013) (Figure 22)**

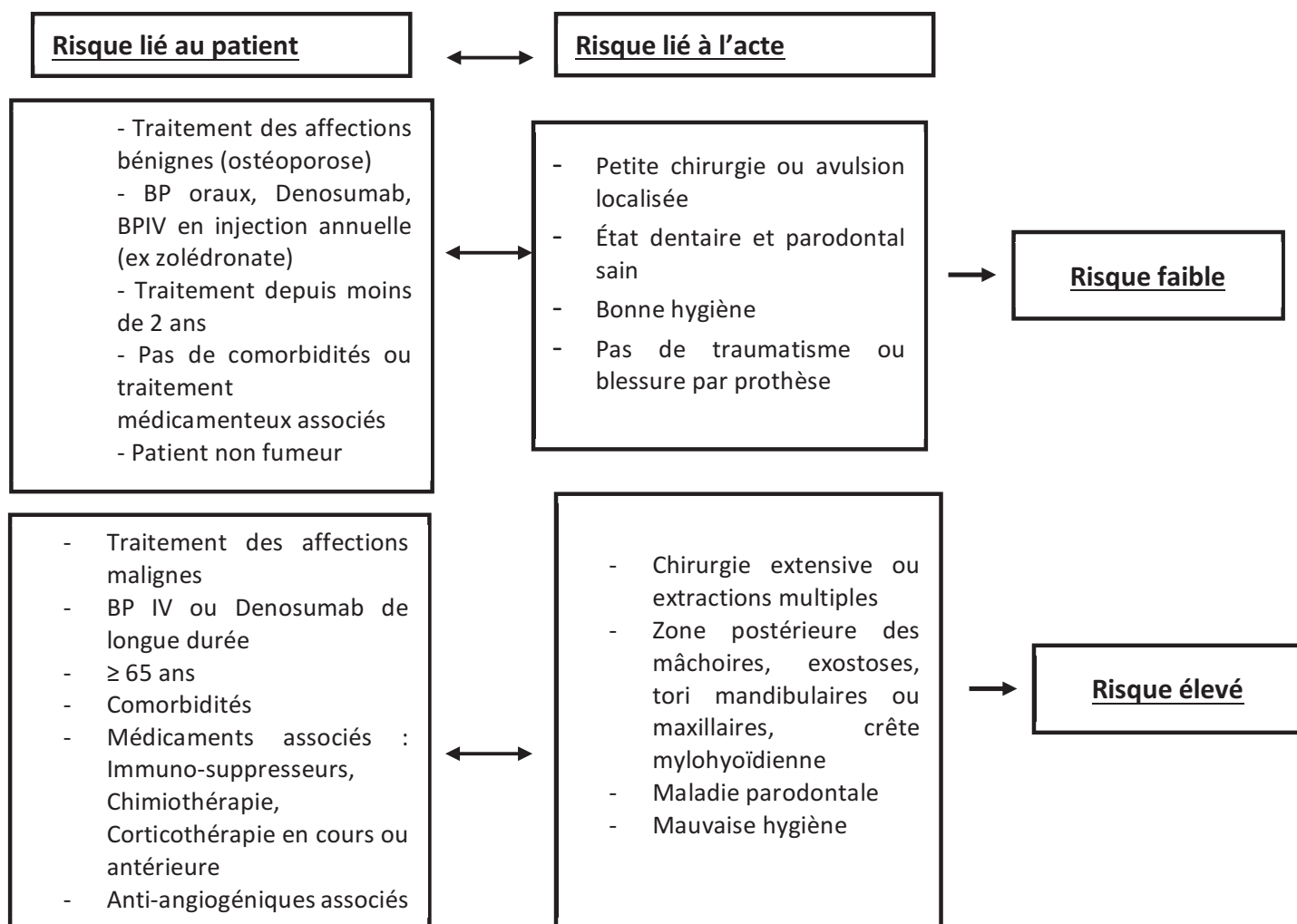


Figure 22 : Schéma déterminant si le patient présente un risque faible ou élevé de développer une ONM ? (SFCO, 2013) <sup>(76)</sup>

On estime que le risque reste faible chez les patients atteints de pathologies osseuses bénignes traitées par des biphosphonates oraux ou par des biphosphonates IV avec injection annuelle pendant moins de 2 ans et sans comorbidités.

On considère que le risque de développer une ONM est significativement plus élevé chez les patients atteints d'affections malignes traitées par biphosphonates IV avec ou sans comorbidités et ce risque augmente d'autant plus avec la durée d'administration du traitement.

b) Informé le patient des risques associés au geste chirurgical

Après évaluation du risque, le patient doit être informé des risques associés au geste chirurgical et de la nécessité de maintenir une bonne hygiène dentaire. Son consentement doit être recueilli. <sup>(76, 97)</sup>

De plus, le patient doit également être informé sur la symptomatologie des ONM. Au moindre symptôme bucco-dentaire à la suite d'une extraction, le patient doit réaliser un contrôle bucco-dentaire par un spécialiste.

c) Contacté le médecin traitant pour adapter voire arrêter temporairement le traitement <sup>(76, 106)</sup>

Le médecin traitant doit être contacté pour adapter voire arrêter temporairement le traitement en évaluant le rapport bénéfice/risque.

Dans la littérature, l'arrêt du traitement avant une intervention chirurgicale est discuté. L'arrêt du médicament peut être une procédure visant à réduire le risque d'ONM chez les patients atteints d'ostéoporose qui ne nécessitent pas d'extraction dentaire urgente .

En revanche, Hasegawa *et al.* ont rapporté dans une étude multicentrique que l'arrêt du médicament à court terme n'avait aucun effet significatif sur l'incidence de l'ONM.

d) Mettre en place des mesures de contrôle de l'infection au niveau local et systémique

→ **Au niveau local** : des mesures d'assainissement parodontal préalablement à la chirurgie (détartrage) et des bains de bouche quotidiens à la chlorhexidine 3 fois par jour.

→ **Au niveau systémique** : un protocole d'antibiothérapie prophylactique

La prescription d'antibiotiques, son initiation et sa durée seront motivées par l'infection, le degré de risque lié à la pathologie traitée (bénigne ou maligne) et l'évolution de la cicatrisation muqueuse.

**En général**, selon la SFCO (2013), la prescription d'antibiotiques est recommandée **la veille de l'intervention et jusqu'à la cicatrisation muqueuse complète** (par ex, amoxicilline 2g par jour, en deux prises, ou en cas d'allergie, clindamycine 1200 mg par jour, en deux prises, chez l'adulte).

**Cependant, couramment, que ce soit en ville ou en milieu hospitalier, pour minimiser le risque d'ONM, la prescription d'antibiotiques est recommandée deux jours avant l'intervention en bithérapie et jusqu'à la cicatrisation muqueuse complète**

(Exemple : amoxicilline 2 g par jour, en deux prises, ou en cas d'allergie, clindamycine 1200 mg par jour, en deux prises, chez l'adulte et métronidazole, 1500 mg en trois prises).

2. La réalisation de l'acte chirurgical chez des patients sous biphosphonates sans évidence d'ostéonécrose

Lors de **l'acte chirurgical**, le patient sera sous **antibioprophylaxie** et le praticien continuera de suivre un protocole bien défini. <sup>(76)</sup>

Ainsi, le praticien doit être tenu de savoir si le patient est bien sous antibioprophylaxie et qu'il a été informé des risques associés au geste chirurgical.

a) Chez les patients traités ou ayant été traités par biphosphonates dans le cadre d'une pathologie maligne

**Les avulsions sont limitées aux dents non conservables de mobilité de stade 3 ou en présence de foyer infectieux actif.**

Il est recommandé de pratiquer les avulsions muni d'un plateau technique chirurgical adapté à la situation et apportant les garanties de qualité et de sécurité.

Ces soins dentaires peuvent être effectués en ville ou à l'hôpital.

Il est préférable d'éviter les anesthésies intra-ligamentaires, intra-septales et intra-osseuses. Pour certains, le recours à des anesthésies régionales en minimisant les anesthésies locales et l'emploi de vasoconstricteurs, est recommandé. Cependant, aucune donnée validée ne contre-indique l'usage des vasoconstricteurs

Lorsque les besoins chirurgicaux sont multiples et afin de ne pas exposer le patient d'emblée à une ONM étendue, il est préférable de procéder par secteur et, si possible, d'attendre 2 mois avant l'intervention suivante.

Le protocole opératoire doit être le moins agressif possible et certaines précautions doivent être respectées, il faut :

- Éviter de lever des lambeaux d'épaisseur totale.
- Régulariser les bords osseux tranchants.
- Suturer les berges sans tension et de façon hermétique.
- Réaliser un geste chirurgical le moins traumatique possible.
- Surveiller la cicatrisation et continuer les mesures d'hygiène.
- Suivre régulièrement le patient (2 fois par an minimum).

b) Chez les patients traités ou ayant été traités par bisphosphonates en dehors du cadre d'une pathologie maligne <sup>(76, 97)</sup>

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. <sup>(97)</sup>

Les avulsions sont réalisables sous traitement antibiotique et de la manière la moins traumatisante possible lorsqu'elles sont nécessaires.

Le protocole sera le même que celui dans le cadre des pathologies malignes. En effet, la chirurgie doit être également réalisée en évitant de lever un ou des lambeaux d'épaisseur totale.

Ainsi, le jour de l'acte chirurgical, que ce soit un patient traité par biphosphonates oraux ou IV, les étapes à réaliser sur des tissus **préalablement assainis** sont les suivantes :

- S'assurer que le patient est sous antibioprofylaxie depuis au moins la veille de l'intervention
- Commencer par un secteur localisé et attendre 2 mois avant l'intervention suivante lorsque les sites de chirurgies sont multiples, afin de ne pas exposer d'emblée le patient à une ostéonécrose étendue.
- Éviter les anesthésies intraligamentaires, intraseptales et intraosseuses.
- Faire le geste chirurgical le **moins traumatique** possible en évitant de lever des lambeaux d'épaisseur totale
- **Régulariser les bords osseux tranchants**
- Suturer les **berges sans tension** et de façon hermétique quand cela est possible
- Surveiller la cicatrisation et continuer les mesures d'hygiène.
- Suivre régulièrement le patient (2 fois par an minimum)

Des protocoles expérimentaux utilisant du PRGF et du PRF ont été proposés, mais nécessitent d'être validés par des études complémentaires.

3. Une surveillance prolongée <sup>(76, 97)</sup>

Une surveillance prolongée avec des mesures d'hygiène ainsi que des mesures de **contrôle de l'infection au niveau local et systémique** sont recommandées **jusqu'à la cicatrisation muqueuse complète et osseuse**.

En effet, en général, la prescription d'antibiotiques en **monothérapie** est recommandée **jusqu'à la cicatrisation muqueuse complète** (par ex, amoxicilline 2g par jour, en deux prises, ou en cas d'allergie, clindamycine 1200 mg par jour, en deux prises, chez l'adulte). SFCO 2013

**Cependant, couramment, pour minimiser le risque d'ONM**, la prescription d'antibiotiques est recommandée en **bithérapie jusqu'à la cicatrisation muqueuse complète**

(Exemple : amoxicilline 2g par jour, en deux prises, ou en cas d'allergie, clindamycine 1200 mg par jour, en deux prises, chez l'adulte et métronidazole, 1500 mg en trois prises). »

Ainsi, **de manière hebdomadaire et jusqu'à cicatrisation muqueuse complète, le patient est tenu d'effectuer un contrôle du site extrait au cabinet dentaire par son chirurgien - dentiste.**

**Jusqu'à obtenir une cicatrisation muqueuse complète, le patient sera sous antibiotique (monothérapie ou bithérapie).**

La durée d'antibiotique sera motivée par l'infection, le degré de risque lié à la pathologie traitée (bénigne ou maligne) et l'évolution de la cicatrisation muqueuse.

Par la suite, un suivi régulier du patient est recommandé (deux fois par an, voire un suivi plus rapproché si le risque d'ONM est élevé) afin de détecter précocement et traiter, si nécessaire, une ONM. » Au moindre symptôme bucco-dentaire, le patient doit réaliser un contrôle bucco-dentaire par un spécialiste.

#### D. L'oxygénothérapie hyperbare (OHB) <sup>(108)</sup>

La thérapie par l'oxygène hyperbare (OHB) est employée dans de nombreux domaines médicaux. Cette pratique est déjà indiquée en chirurgie orale et maxillo-faciale face à un risque ponctuel identifié, à savoir la prévention de la survenue d'ostéoradionécrose lorsque des extractions dentaires s'imposent dans une zone préalablement irradiée. Bien que l'efficacité de l'OHB n'ait pas été établie formellement pour le traitement des ONM, les études animales suggèrent des bénéfices.

L'OHB est une thérapeutique où le patient respire de l'oxygène pur à 100 % à l'intérieur d'une enceinte étanche dans laquelle la pression est supérieure à celle du niveau de la mer (en général entre 1,5 - 3 ATA pendant au moins 90 minutes). En effet, l'apport d'oxygène au niveau des tissus ischémiques augmente la concentration d'oxygène plasmatique (Figure 23).



Figure 23 : Chambre hyperbare monoplace

<https://fr.hyperbaric-chamber.com/chambre-monoplace-hyperbare/chambre-hybride-4000-monoplace-hyperbare>

Bien que l'étiopathogénie précise des ONM reste incertaine, certaines propriétés thérapeutiques de l'OHB semblent pouvoir interférer avec le mécanisme de survenue des ONM et justifient l'utilisation de l'OHB en traitement adjuvant et en prévention des ONM.

En effet, selon la littérature, l'OHB a pour effet d'augmenter la néoformation osseuse et le remodelage osseux, de stimuler l'angiogenèse du tissu osseux et de favoriser le potentiel réparateur de la muqueuse.

L'ensemble des études publiées sur l'OHB et les ONM porte **exclusivement** sur l'évaluation de l'OHB en tant que traitement adjuvant des ONM. Cependant, en l'absence de thérapeutique efficace, **la prévention** doit rester la préoccupation principale de l'ensemble des acteurs de la prise en charge des ONM.

Bien que n'ayant peu fait l'objet de recherche, l'OHB semble pouvoir être un outil à part entière dans la prévention des ONM chez les patients identifiés comme étant à risque de survenue d'une ONM.

Sur la base des travaux publiés et en cours, l'étude de Gunepin et al. (2012) propose un protocole d'OHB. Le protocole dépend du moment de la prise en charge du patient (prévention ou traitement). Quelle que soit l'évolution de la pathologie, on ne doit pas dépasser 60 séances consécutives d'OHB (Tableau V).

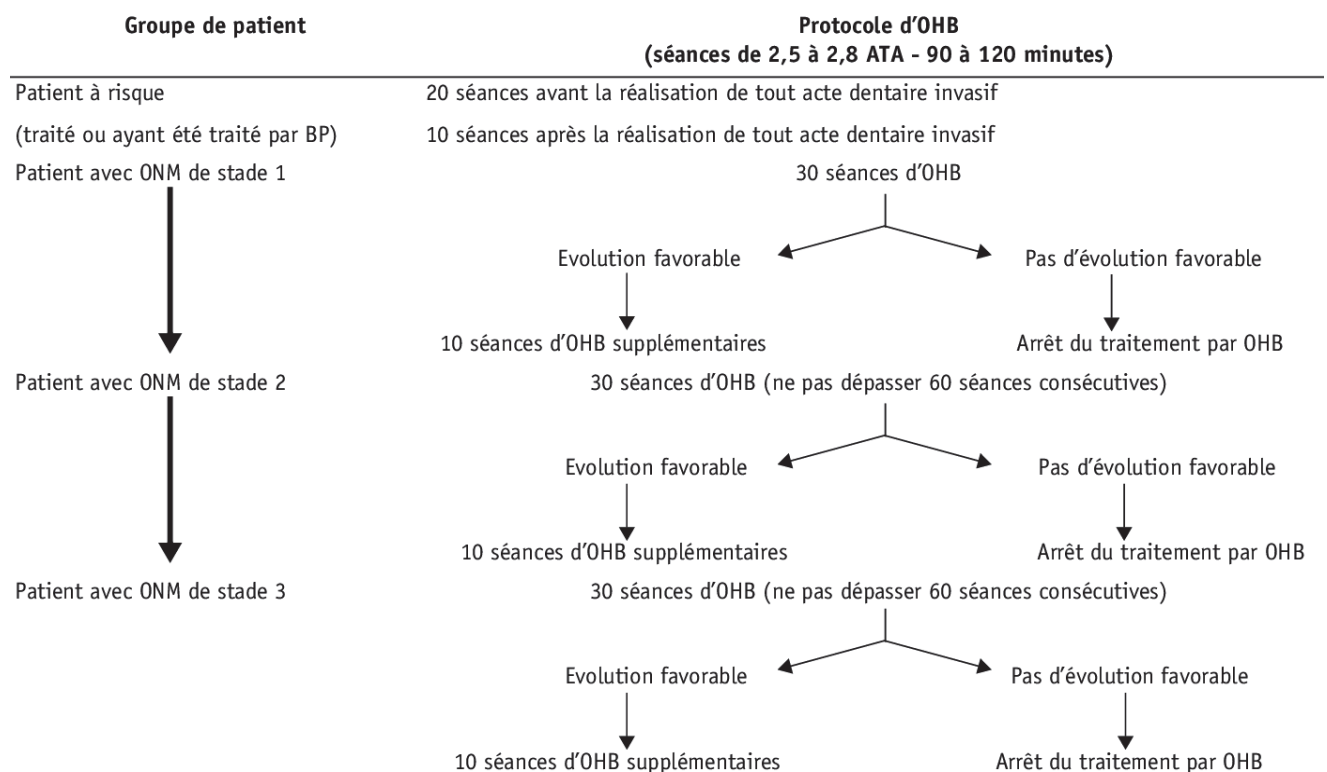


Tableau V : Proposition d'utilisation de l'OHB pour la prévention et le traitement des ONM en fonction du risque de survenue et du stade d'évolution de l'ONM <sup>(108)</sup>



## Bibliographie

1. Thomas T., Martin A., Lafage-Proust M.-H. Physiologie du tissu osseux. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Appareil locomoteur, 14-002-B-10, 2008.
2. Rinaldo Florencio-Silva, Gisela Rodrigues da Silva Sasso, Estela Sasso-Cerri, MJ Simoes, P-S Cerri Biology of Bone Tissue: Structure, Function, and Factors That Influence Bone Cells, Biomed Res Int, 2015 Jul 13.
3. Marie-Christine de Vernejoul Pierre Marie, Cellules osseuses et remodelage osseux, Médecine/sciences, 1993
4. Yan Zhang, Jingqi Liang, Peilong Liu, Qiong Wang, Liang Liu, Hongmou Zhao, The RANK/RANKL/OPG system and tumor bone metastasis : Potential mechanisms and therapeutic strategies, 2022 Dec
5. J P Bonjour , G Theintz, F Law, D Slosman, R Rizzoli, Peak bone mass: facts and uncertainties, Arch Pediatre, 1995 May
6. HAS, Prévention, diagnostic et traitement de l'ostéoporose, Juillet 2006
7. Herbert Fleisch, The role of bisphosphonates in breast cancer: Development of bisphosphonates, Breast Cancer Res. 2002
8. R Graham G Russell, Bisphosphonates: from bench to bedside Ann N Y Acad Sci, 2006
9. G H Nancollas, R Tang, R J Phipps, Z Henneman, S Gulde, W Wu, A Mangood, R G G Russell, F H Ebetino, Novel insights into actions of bisphosphonates on bone: differences in interactions with hydroxyapatite, Bone, 2006 May
10. M. Gremaud D. Delouche C. Monnerat, Traitement des métastases osseuses par les bisphosphonates, Rev Med Suisse 2006
11. Venkataramana Vannala, Subish Palaian, and Pathiyil Ravi Shankar, Therapeutic Dimensions of Bisphosphonates : A Clinical Update, Int J Prev Med, 2020
12. Rim Akrouf, Héra Fourati, Imène Hachicha, Mariem Ezzeddine, Sofiène Baklouti, Les bisphosphonates en dehors de l'ostéoporose Bisphosphonates use out of osteoporosis Mar Rhum 2012
13. JH Lin, Bisphosphonates : a review of their pharmacokinetic properties, Bone, 1996 FEv
14. Barrett J., Worth E., Bauss F. and Epstein S. Ibandronate : a clinical pharmacological and pharmacokinetic update. J Clin Pharmacol, 2004.
15. Rosa Scala, Fatima Maqoud, Marina Antonacci, Jacopo Raffaele Dibenedetto, Maria Grazia Perrone, Antonio Scilimati, Karen Castillo, Ramón Latorre, Diana Conte, Saïd Bendahhou, et Domenico Tricarico, Bisphosphonates Targeting Ion Channels and Musculoskeletal Effects, 2022
16. Jacques P. Brown and al. Bisphosphonates for treatment of osteoporosis, Can Fam Physician, 2014 April
17. Herbert Fleisch, Bisphosphonates : Mechanisms of Action, Endocrine Reviews, Volume 19, Issue 1, 1 February 1998
18. Rodan GA, Fleish HA. Bisphosphonates : mécanisms of action. J Clin Invest, 1996
19. Vincent Launay-Vacher, Gilbert Deray, Prescrire les bisphosphonates IV pour la prise en charge des métastases osseuses chez le patient insuffisant rénal, Progrès en Urologie - FMC, Volume 18, Issue 2, September 2008
20. Francis MD, Russell RGG, Fleisch H. Diphosphonates inhibit formation of calcium phosphate crystals in vitro and pathological calcification in vivo. Science 1969
21. Jacques Robert et William C. Reinhold, Bisphosphonates as new anticancer agents ; Bull Cancer. 2015 April

22. Gareth Morgan, Allan Lipton, Antitumor effects and anticancer applications of bisphosphonates, 2010 Oct
23. Pierrick Fournier, Sandrine Boissier, Stéphanie Filleur, Julien Guglielmi, Florence Cabon, Marc Colombel, Philippe Clézardin, Bisphosphonates inhibit angiogenesis in vitro and testosterone-stimulated vascular regrowth in the ventral prostate in castrated rats, *Cancer Res*, 2002 Nov 15
24. Viviana Ribeiro, Mónica Garcia, Raquel Oliveira, Pedro S Gomes, Bruno Colaço and Maria Helena Fernandes Bisphosphonates induce the osteogenic gene expression in co-cultured human endothelial and mesenchymal stem cells, *J Cell Mol Med*. 2014 Jan
25. Jeanette Wood, Karine Bonjean, Stephan Ruetz, Akeila Bellahcène, Laetitia Devy, Jean Michel Foidart, Vincent Castronovo, Jonathan R Green, Novel antiangiogenic effects of the bisphosphonate compound zoledronic acid, *J Pharmacol Exp Ther*, 2002 september
26. M Sahni, H L Guenther, H Fleisch, P Collin, and T J Martin ; Bisphosphonates act on rat bone resorption through the mediation of osteoblasts. *J Clin Invest.*, 1993 May
27. Felix Peter Koch, Christina Merkel, Bilal Al-Nawas, Ralf Smeets, Thomas Ziebart, Christian Walter, Wilfried Wagner, Zoledronate, ibandronate and clodronate enhance osteoblast differentiation in a dose dependent manner - a quantitative in vitro gene expression analysis of *Dlx5*, *Runx2*, *OCN*, *MSX1* and *MSX2*, *J Craniomaxillofac Surg*, 2011 Dec
28. Chris Or, Jing Cui, Joanne Matsubara, Farzin Forooghian ,Pro-inflammatory and anti-angiogenic effects of bisphosphonates on human cultured retinal pigment epithelial cells, *Br J Ophthalmol*. 2013 Aug
29. Eishi Ashihara' Tatsuya Munaka , Shinya Kimura , Saori Nakagawa , Yoko Nakagawa , Masaki Kanai , Hideyo Hirai, Hirohisa Abe ,Takashi Miida , Susumu Yamato , Shuichi Shoji , Taira Maekawa, Isopentenyl pyrophosphate secreted from Zoledronate-stimulated myeloma cells, activates the chemotaxis of  $\gamma\delta$ T cells, *Biochem Biophys Res Commun*, 2015 Aug
30. Chiara Crotti, Nelson B Watts, Maria De Santis, Angela Ceribelli, Gianluigi Fabbriani, Francesca Cavaciocchi, Bianca Marasini, Carlo Selmi, Marco Massarotti, Acute phase reactions after zoledronic acid infusion: protective role of 25-hydroxyvitamin D and previous oral bisphosphonate therapy, *Endocr Pract* . 2018 May
31. Oliver Bock and Dieter Felsenberg, Bisphosphonates in the management of postmenopausal osteoporosis – optimizing efficacy in clinical practice, *Clin Interv Aging*. 2008 June
32. Nelson B. Watts, Charles H. Chesnut III, Harry K. Genant , Steven T. Harris, Rebecca D. Jackson, Angelo A. Licata, Paul D. Miller, W. J Mysiw, Bradford Richmond, David Valent, History of etidronate, *Bone Volume 134*, May 2020
33. Valentina Ghinoi, Maria Luisa Brandi, Clodronate: mechanisms of action on bone remodelling and clinical use in osteometabolic disorders, *Expert Opin Pharmacother*, 2002 Nov
34. Steven R Cummings, Arthur C Santora, Dennis M Black, R Graham, G Russell, History of alendronate, *Bone*, 2020 Aug
35. Michael R. McClung, Frank H. Ebetino, History of risedronate, *Bone*, August 2020
36. HAS, Synthèse d'avis de la commission de transparence, BONVIVA, 1<sup>er</sup> décembre 2010
37. HAS, Synthèse d'avis de la commission de transparence, BONDRONAT, 4 septembre 2019
38. HAS, Synthèse d'avis de la commission de transparence, Aclasta, 16 Mars 2016
39. HAS, Synthèse d'avis de la commission de transparence, Zometa, 06 novembre 2013

40. D. CHAPPARD, H. LIBOUBAN, E. LEGRAND, M. AUDRAN, M.F. BASLE, Biphosphonate et micro-architecture osseuse, XIVème Journée scientifique GRID- PARIS 26 janvier
41. Consensus Development Conference Diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. Am J Med. 1993
42. J.A. Kanis, C. Cooper, R. Rizzoli, J.-Y. Reginster, European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women, Osteoporos Int. 2019
43. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures, Osteoporos Int, 2006.
44. Curtis EM, van der Velde R, Moon RJ, et al. Epidemiology of fractures in the United Kingdom 1988-2012 : Variation with age, sex, geography, ethnicity and socioeconomic status, Bone, 2016
45. Livre blanc AFLAR, p13, disponible sur le site de l'AFLAR
46. DREES – Quel risque de décès un après une fracture du col du fémur ? Janvier 2016, No 948
47. HAS, Prévention, diagnostic et traitement de l'ostéoporose, Juillet 2006
48. A. Ducournau, P. Lagarde, B. Henriques de Figueredo, M. Antoine, C. Breton – Callu, A. Petit, B. Dallaudière, P. Sargos, Post-surgery radiation therapy for a patient with osteogenesis imperfecta : About one case, Cancer / radiothérapie, Volume 18, Issue 2, March 2014, Pages 132-135
49. Wafae Rachidi, Kawtar Nassar, Saadia Janani, et Ouafa Mkinsi, Late discovery of type III osteogenesis imperfecta : about a case, Pan Afr Med J. 2015
50. Kerry Dwan, Carrie A Phillipi, Robert D Steiner, Donald Basel, and Cochrane Cystic Fibrosis and Genetic Disorders Group, Bisphosphonate therapy for osteogenesis imperfecta, Cochrane Database Syst Rev, 2016
51. OSTEOGENESE IMPARFAITE Texte du PNDS Centre de Référence Maladies Osseuses Constitutionnelles Filière OSCAR février 2017
52. Ferraz-de-Souza, « Diagnosis and treatment of Paget's disease of bone : a mini-review », 2013
53. H. Benider, S. Taleb, A. Guensi, Apport de la scintigraphie osseuse dans la suspicion de la maladie de Paget : à propos d'un cas, Médecine nucléaire, CHU Ibn Rochd, Casablanca, Maroc, 2022
54. Luigi Gennari, Marco Di Stefano, Daniela Merlotti, Nicola Giordano, Giuseppe Martini, Cristina Tamone, Roberto Zattereri, Roberto De Lucchi, Carlo Baldi, Angelo Vattimo, Silvia Capoccia, Luca Burrioni, Simone Geraci, Vincenzo De Paola, Anna Calabrò, Annalisa Avanzati, Giancarlo Isaia, Ranuccio Nuti, Prevalence of Paget's disease of bone in Italy, J Bone Miner Res. 2005 Oct
55. Julia F. Charles, Maladie osseuse de Paget, Revue/Révision complète mai 2021
56. Sheila J Cook Chris Wall , Paget's disease of bone: A clinical update, Volume 50, Issue 1–2, January–February 2021
57. M.I. Touré, F. Sangaré, S. Touré, S. Diallo, F. Diakité, I.S. Pamanta, B. Kodio, I.A. Cisse, Profil épidémiologique des métastases osseuses dans le service de rhumatologie du CHU Point, Revue du Rhumatisme, Volume 87, Supplement 1, December 2020
58. Thierry Rod Fleury, Nicolas Holzer, Pierre J. Hoffmeyer, Mapi Fleury, Prise en charge orthopédique des métastases des os longs, Revue médicale suisse, 19 décembre 2012
59. J F Brantus, C Roemer-Becuwe, P Cony-Makhoul, S Salino, A Fontana, P Debourdeau, T Thomas, J P Guastalla, H Ghesquieres, C Sebban, M Pavic, P Collet, J P Larbre, S Martinon,

- F Brocard, A G Bodard, G Blanc, V Balestrière, B Favier, F Farsi, I Krakowski, P Biron; Biron Practice guidelines of the use of bisphosphonates in solid tumours with bone metastases and in multiple myeloma, *La Revue de Médecine Interne*, August 2011
60. Dickran Kazandjian, Myeloma epidemiology and survival, a unique malignancy, *Semin Oncol.* 2016 Dec
  61. Anaïs Schavgoulidze, Aurore Perrot, Nouveaux traitements du myélome multiple, *La Revue du Praticien*, 20 Mai 2022
  62. Rahul Mhaskar and al. Bisphosphonates dans les cas de myélome multiple : une méta-analyse en réseau, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 16 May 2012
  63. Anne Rosselet, Nicolas Ketterer, Myélome multiple, *Revue médicale suisse*, 2007 mars
  64. Ann S. Lee, Roger Y. Tsang,, et Irwindeep Sandhu, Prise en charge du myélome multiple, *CMAJ.* 2021 Oct 25
  65. Mhaskar R, Redzepovic J, Wheatley K, Clark OAC, Miladinovic B, Glasmacher A, Kumar A, Djulbegovic B, Bisphosphonates in multiple myeloma (Review), *The Cochrane Collaboration*, 2010
  66. Kenneth Anderson and al., Role of Bone-Modifying Agents in Multiple Myeloma : American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update, *Journal of Clinical Oncology*, January 2018
  67. Collège National de Pharmacologie Médicale, cours sur les Biphosphonates [Internet]. 2017
  68. Raimund Hirschberg, Renal complications from bisphosphonate treatment, *Curr Opin Support Palliat Care*, 2012 Sep
  69. Paul D Miller, Sophie A Jamal, Pieter Evenepoel, Richard Eastell, Renal safety in patients treated with bisphosphonates for osteoporosis: A review, *J Bone Miner Res*, 2013 Oct
  70. HAS, Synthèse d’avis de la commission de transparence, Fosavance, 22 juin 2016
  71. Résumé des caractéristiques du produit, Etidronate de sodium, ASNM, 2008 janvier
  72. Semaan Abi Najm, Philippe Lesclous, Tommaso Lombardi, Imen Bouzouita, Jean-Pierre Carrelet Jacky Samson’ Bisphosphonates-related jaw osteonecrosis : upcoming data, *Med Buccale Chir Buccale* 2008
  73. Christopher Jackson, Alexandra L. J. Freeman, Zsófia Szlamka, David J. Spiegelhalter, The adverse effects of bisphosphonates in breast cancer : A systematic review and network meta-analysis, 2021 Feb 5
  74. Salvatore L. Ruggiero, Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw – 2022 Update, *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 2022
  75. Société Française de Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale (SFSCMF) – Implantologie et bisphosphonates, recommandations de bonne pratique – Juillet 2012
  76. Société Française de Stomatologie, Chirurgie Maxillo-Faciale et Chirurgie Orale DD Ostéonécrose des mâchoires en chirurgie oromaxillofaciale et traitements médicamenteux à risque (antirésorbeurs osseux, antiangiogéniques) Recommandations de Bonne Pratique Juillet 2013
  77. L. AZZAHIM, M. FENNICH, F. ABDALLAOUI, Patients sous bisphosphonates : quelle prise en charge en odontologie conservatrice ? *Rev Odont Stomat* 2016
  78. Salvatore Ruggiero, Julie Gralow, Robert E. Marx, Ana O. Hoff, Mark M. Schubert, Joseph M. Huryn, Bela Toth, Kathryn Damato, , Vicente Valero, Practical Guidelines for the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Osteonecrosis of the Jaw in Patients With Cancer, *Journal of Oncology Practice*, published online before print September 21, 2016

79. Elias Franco-Pretto, Maikel Pacheco, Andrey Moreno, Oscar Messa, Juan Gnecco, Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws : clinical, imaging, and histopathology findings ; Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2014 Oct
80. Ng T.L, Tu M.M., Ibrahim M.F.K. et al., Long-term impact of bone-modifying agents for the treatment of bone metastases : A systematic review, Support Care Cancer. 2021
81. Zervas K, Verrou E, Teleioudis Z, Vathsevanos K, Bouti A, Mihou D, Krikelis D, Terpos E. Incidence, risk factors and management of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma : a single center experience in 303 patients. Br J Haematol 2006
82. Mathieu Gunepin, Florence Derache, Jean-Pierre De Jaureguibery, Jean-Sébastien Bladé, Olivier Gisserot, Olivier Cathelinaud, Benoît Bédrune, Didier Rivière, Ostéonécroses des maxillaires dues aux bisphosphonates administrés par voie intraveineuse : incidence et facteurs de risque, Med Buccale Chir Buccale, 2013
83. McGowan K. McGowan T. Ivanovski S. Risk factors for medication-related osteonecrosis of the jaws : A systematic review. Oral Dis. 2018
84. Vahtsevanos K., Kyrgidis A., Verrou E. et al, Longitudinal cohort study of risk factors in cancer patients of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. J Clin Oncol. 2009
85. I.N. TSOLAKI, P.N. MADIANOS, J.A. VROTSOS – Outcomes of dental implants in osteoporotic patients. A literature review – Journal of Prosthodontic – 2009, vol 18, p. 309-323
86. Filleul O, Crompton E, Saussez S. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: a review of 2,400 patient cases. J Cancer Res Clin Oncol. 2010
87. Ha Young Kim, Review and Update of the Risk Factors and Prevention of Antiresorptive-Related Osteonecrosis of the Jaw, Endocrinol Metab (Seoul). 2021 Oct
88. Yarom, N. et al, Medication-related osteonecrosis of the jaw : MASCC/ISOO/ASCO Clinical Practice Guideline. J. Clin. Oncol. 37, 2270–2290 (2019).
89. Soutome, S. et al. Factors affecting development of medication-related osteonecrosis of the jaw in cancer patients receiving high-dose bisphosphonate or denosumab therapy : Is tooth extraction a risk factor ? PLoS One, 2018
90. Otto S, Tröltzsch M, Jambrovic V, Panya S, Probst F, Ristow O. Tooth extraction in patients receiving oral or intravenous bisphosphonate administration : a trigger for BRONJ development ? J Craniomaxillofac Surg. 2015
91. Mozzati M, Arata V, Gallesio G. Tooth extraction in osteoporotic patients taking oral bisphosphonates. Osteoporos Int. 2013 Jan
92. RECOMMANDER LES BONNES PRATIQUES, Bon usage des médicaments de l'ostéoporose HAS, Validée par le Collège le 5 janvier 2023
93. Reid IR et al. Characterization of and risk factors for the acute-phase response after zoledronic acid. J Clin Endocrinol Metab 2010
94. Hiroshi Tsurukami, Acute phase reaction following bisphosphonates, Clin Calcium, 2017
95. Kurt A. Kennel, Matthew T. Drake, Adverse Effects of Bisphosphonates: Implications for Osteoporosis Management, Mayo Clin Proc. 2009 Jul
96. Marx R, Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws : a growing epidemic. J Oral Maxillofac Surg, 2003
97. AFFSAPS. Lettre aux professionnels de santé : recommandations sur la prise en charge buccodentaire des patients traités par bisphosphonates. 18 décembre 2007
98. Minju Song, Dental care for patients taking antiresorptive drugs : a literature review, Restor Dent Endod, 2019 Nov

99. Carlos Madrid, Kahina Bouferrache, Bertrand Jaques, Martin Broome, Traitement par bisphosphonates et bilan dentaire préalable, revue médicale suisse, 22 avril 2009
100. Schubert M, Klatte I, Linek W, Müller B, Döring K, Eckelt U, Hemprich A, Berger U, Hendricks J. The Saxon Bisphosphonate Register – Therapy and prevention of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Oral Oncology* 48 (2012) 349–354
101. Heufelder MJ, Hendricks J, Remmerbach T, Frerich B, Hemprich A, Wilde F. Principles of oral surgery for prevention of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2012 Nov 20
102. Sebastastiano Ferlito, Sergio Puzzo, Preventive protocol for tooth extractions in patients treated with zoledronate: a case series, *J Oral Maxillofac Surg*, 2011 Jun
103. Lodi G, Sardella A, Salis A, et al. Tooth extraction in patients taking intravenous bisphosphonates : A preventive protocol and case series. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010
104. Mozzati M, Arata V, Gallesio G, Tooth extraction in patients on zoledronic acid therapy, *Oral Oncol.* 2012
105. Matteo Scoletta, Paolo G Arduino, Renato Pol, Valentina Arata, Stefano Silvestri, Andrea Chiecchio, Marco Mozzati, Initial experience on the outcome of teeth extractions in intravenous bisphosphonate-treated patients : a cautionary report, *J Chirurgie maxillo-faciale buccale*, 2011 fév
106. Onur Şahin, Birkan Tatar, Ceren Ekmekcioglu, Toghrul Aliyev, Onur Odabaşı, Prevention of medication related osteonecrosis of the jaw after dentoalveolar surgery : An institution’s experience, *J Clin Exp Dent.* 2020 Aug
107. Vescovi P, Meleti M, Merigo E, Meleti M, Manfredi M, Fornaini C. Tooth Extractions in High-Risk Patients Under Bisphosphonate Therapy and Previously Affected With Osteonecrosis of the Jaws : Surgical Protocol Supported by Low-Level Laser Therapy. *J Craniofac Surg.* 2015
108. Mathieu Gunepin, Florence Derache, Olivier Cathelinaud, Jean-Pierre De Jaureguibery, Jean Sébastien Bladé, Olivier Gisserot, Jean-Jacques Risso, Jean-Eric Blatteau, Michel Hugon, Benoît Bédrune et Didier Rivière, Intérêt de l’oxygénothérapie hyperbare dans la prévention et le traitement des ostéonécroses des maxillaires dues aux bisphosphonate, *Med Buccale Chir Buccale* 2013
109. J. B. Lian, G. S. Stein, A. J. van Wijnen, J. L. Stein, M. Q. Hassan, T. Gaur, and Y. Zhang, “MicroRNA control of bone formation and homeostasis,” *Nat. Rev. Endocrinol.*, vol. 8, no. 4, pp. 212–227, Apr. 2012.
110. Funck-Brentano, M. Cohen-Solal, Le vieillissement osseux : les nouveaux acteurs de communication intercellulaire, *Médecine & Longévit*, Volume 2, Issue 4, December 2010, Pages 200-204
111. Keiko Suzuki, Sadaaki Takeyama, Shinobu Murakami, Masahiro Nagaoka, Mirei Chiba, Kaoru Igarashi, Hisashi Shinoda, Structure-Dependent Effects of Bisphosphonates on Inflammatory Responses in Cultured Neonatal Mouse Calvaria [Antioxidants \(Basel\)](#). 2020 Jun
112. Elias Franco-Pretto, Maikel Pacheco, Andrey Moreno, Oscar Messa, Juan Gnecco; Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: clinical, imaging, and histopathology findings *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2014 Oct
113. Marx RE, Tursun R, Suppurative osteomyelitis, bisphosphonate induced osteonecrosis, osteoradionecrosis : a blinded histopathologic comparison and its implications for the mechanism of each disease, 2012, *Int J Oral Maxillofac Surg*

## Table des figures

- Figure 1 : Organisation du tissu osseux cortical
- Figure 2 : Organisation architecturale du tissu osseux en os cortical et en os trabéculaire
- Figure 3 : Origine des cellules osseuses
- Figure 4 : Schéma du remodelage osseux
- Figure 5 : Schéma de la voie RANK/RANK-L/OPG
- Figure 6 : Evolution de la masse osseuse
- Figure 7 : Structure chimique du pyrophosphate et du biphosphonate
- Figure 8 : Classification des biphosphonates (amino- biphosphonates / non amino-biphosphonates) selon leur structure chimique
- Figure 9 : Schéma représentant l'activité des biphosphonates sur l'os
- Figure 10 : Mode d'action moléculaire des biphosphonates azotés et non azotés
- Figure 11 : Historique des biphosphonates
- Figure 12 : Photo prise par le Dr. Sophie Cairon Lejeune, Chirurgien dentiste
- Figure 13 : Photo prise par le Dr. Sophie Cairon Lejeune, Chirurgien dentiste
- Figure 14 : Photo prise par le Dr. Sophie Cairon Lejeune, Chirurgien dentiste
- Figure 15 : Photo prise par le Dr. Sophie Cairon Lejeune, Chirurgien dentiste
- Figure 16 : Image diffuse radio claire avec motif ostéolytique dans le corps mandibulaire gauche compromettant la région basale de la mandibule
- Figure 17 : Coupe histologique d'un os affecté par les biphosphonates
- Figure 18 : Tableau montrant le risque d'ONM avec BP oral ou BP IV selon l'indication du traitement
- Figure 19 : Relation entre chaque variable et le développement de l'ONM (par mâchoire)
- Figure 20 : Relation entre l'extraction dentaire et le développement d'ONM

- Figure 21 : Schéma d'intervention dentaire chez les patients recevant des antirésorptifs à haute dose
- Figure 22 : Schéma déterminant si le patient présente un risque faible ou élevé de développer une ONM ? (SFCO, 2013)
- Figure 23 : Chambre hyperbarbare monoplace

### Table des tableaux

- Tableau I : Les biphosphonates couramment prescrits
- Tableau II : Indications et posologies des biphosphonates
- Tableau III : Classification AAOMS (2014) : SALVATORE L. RUGGIERO ET AL. 2014
- Tableau IV : Taux d'ONM selon l'application des différents protocoles
- Tableau V : Proposition d'utilisation de l'OHB pour la prévention et le traitement des ONM en fonction du risque de survenue et du stade d'évolution de l'ONM





## Approbation – Improbation

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

Lu et approuvé,

Vu,  
Nice, le

Le Président du jury,

Le Doyen de la Faculté de  
Chirurgie Dentaire d'UCA

Professeur

Professeur Laurence LUPI

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

## *Serment d'Hippocrate*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS SOUS BIPHOSPHONATES EN URGENGE SANS ÉVIDENCE D'OSTÉONÉCROSE

**Thèse** : Chirurgie Dentaire, Nice, **2023**, n°42572333

**Directeur de thèse** : Docteur PESCI-BARDON Catherine

**Mots-clés** : biphosphonates, urgence, ostéonécrose, protocole, avulsion

### **Résumé** :

Le nombre de patients traités par les biphosphonates est en perpétuelle augmentation que ce soit pour une pathologie bénigne (ostéoporose) ou maligne (cancer). Bien qu'indispensables et aux effets thérapeutiques reconnus, les biphosphonates ont fait apparaître un effet indésirable important qui peut être gravissime, l'ostéonécrose des maxillaires.

La majorité des cas apparaissent après réalisation d'un acte chirurgical invasif mais certains cas se développent spontanément. Eviter l'extraction contribue à préserver les dents qui sont à l'origine de l'infection et est un facteur de risque de développer une ostéonécrose spontanée, non induite par la chirurgie.

Ce travail a pour but de mettre en lumière un protocole bien défini pour réaliser une extraction dentaire chez ces patients.

Après un rappel sur la physiologie du tissu osseux et les biphosphonates, les principales pathologies nécessitant ce type de traitement sont abordées.

Face à ces patients, prenant ou ayant pris ce type de médicaments pour une pathologie bénigne ou maligne, un protocole chirurgical est proposé. Il prend en compte le type de biphosphonates (molécule), leur mode d'administration (orale ou IV), leur durée de prise dans le temps, le maxillaire concerné par l'avulsion et l'hygiène bucco-dentaire du patient. Ce protocole met en avant l'antibioprophylaxie, l'antibiothérapie consécutive à l'acte (posologie, durée), le geste chirurgical (de la désinfection du site aux sutures) et les adjuvants éventuellement utilisés pour faciliter la cicatrisation et éviter l'apparition d'une ostéonécrose.