

UNIVERSITÉ DE NANTES
UNITÉ DE FORMATION ET DE RECHERCHE D' ODONTOLOGIE

Année : 2009

N° :

**BISPHOSPHONATES ET ODONTO-STOMATOLOGIE :
ÉTAT DES CONNAISSANCES ET RECOMMANDATIONS.**

THÈSE POUR LE DIPLOME D'ÉTAT DE
DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

présentée

et soutenue publiquement par

BERTHELIN Marie

Née le 14/06/1983

Le 24 septembre 2009 devant le jury ci-dessous

Président M. le Professeur O. LABOUX

Assesseur M. le Docteur N. STRUBE

Assesseur M. le Docteur B. LE GOFF

Assesseur invité M. le Professeur D. GOGA

Directeur de thèse : M. le Docteur S. KIMAKHE

TABLE DES MATIERES:

I. INTRODUCTION :	5
II. LES BISPHOSPHONATES :	6
1. Rappels sur le métabolisme osseux :	6
1.1. Le tissu osseux et ses composants :	6
1.2. Le remodelage :	7
1.3. Principaux facteurs de régulation du remodelage osseux :	11
2. Rôles des bisphosphonates :	12
3. Structure moléculaire :	12
3.1. Caractéristiques structurales :	12
3.2. Les différentes formes moléculaires :	14
4. Pharmacodynamie :	14
4.1. Les bisphosphonates simples, non-aminoBPs :	14
4.2. Les amino-Bisphosphonates :	15
4.2.1. Inhibition de la voie de synthèse du mévalonate :	15
4.2.2. Apoptose de l'ostéoclaste par accumulation d'IPP :	17
4.3. Action cellulaire :	17
5. Pharmacocinétique :	19
6. Propriétés :	19
6.1. Propriétés anti-résorptives :	19
6.2. Action anti-angiogénique :	20
6.3. Propriétés anti-tumorales :	20
6.4. Inhibition de la calcification des tissus mous :	21
6.5. Autres propriétés :	21
7. Indications :	21
7.1. L'ostéoporose :	22
7.2. Tumeurs osseuses :	24
7.3. L'hypercalcémie maligne :	24
7.4. La maladie de Paget :	24
7.5. L'ostéogenèse imparfaite :	25
7.6. Autres indications :	25
8. Contre-indications :	26

9. Effets indésirables :	26
9.1. Atteintes gastriques :	26
9.2. Effets néphrétiques :	27
9.3. Effets neurologiques :	27
9.4. Atteintes hématologiques :	27
9.5. Anomalies métaboliques :	27
9.6. Altération de la réponse immunitaire :	28
9.7. Atteintes ophtalmologiques :	28
9.8. Syndrome grippal :	28
9.9. Manifestations buccales :	28
III. L'OSTEONECROSE DES MAXILLAIRES :	29
1. Historique - les "phossy jaws" :	29
2. Description de la pathologie :	29
2.1. Définition de l'ostéonécrose :	29
2.2. Symptomatologie :	30
2.3. Evolution :	32
2.4. Siège :	32
2.5. Signes radiologiques :	33
2.6. Anatomopathologie :	34
2.7. Diagnostic différentiel avec l'ostéoradionécrose :	34
3. Les facteurs de risques :	35
3.1. Facteurs inhérents aux bisphosphonates:	35
3.1.1. Le type de molécules :	35
3.1.2. La dose cumulée :	36
3.1.3. La voie d'administration :	36
3.2. Les facteurs locaux :	36
3.2.1. Les chirurgies dento-alvéolaires :	36
3.2.2. Les facteurs anatomiques :	37
3.2.3. Les pathologies de la cavité buccale :	37
3.2.4. Les traumatismes prothétiques :	37
3.2.5. Le manque d'hygiène buccodentaire :	38
3.3. Les facteurs systémiques :	38
3.3.1. L'âge :	38
3.3.2. Le sexe :	38
3.3.3. Les pathologies associées :	38

3.3.4. Les traitements associés :	39
3.4. Les facteurs environnementaux :	39
4. Population exposée :	40
5. Incidence :	40
6. Délais d'apparition :	41
7. Les hypothèses étiopathogéniques :	42
IV. CONDUITES À TENIR ET RECOMMANDATIONS :	45
A / Avant la mise en place d'un traitement par bisphosphonates :	46
1. Recommandations générales :	46
2. Dans le cadre d'une pathologie maligne :	49
3. Dans le cadre d'une pathologie bénigne :	49
B / Pendant un traitement par bisphosphonates :	51
1. Recommandations générales :	51
2. Dans le cadre d'une pathologie maligne :	52
3. Dans le cadre d'une pathologie bénigne :	54
C / Patient avec une ostéonécrose avérée :	62
V. CONCLUSION :	72

I. INTRODUCTION :

Les bisphosphonates, molécules de synthèse, et analogues structuraux des pyrophosphates inorganiques, sont indiqués dans le traitement des pathologies caractérisées par un excès de résorption osseuse. Prescrits dans certaines pathologies lourdes telles que le myélome multiple ou les métastases ostéolytiques associées aux cancers, notamment ceux du sein ou de la prostate ; ils sont aussi depuis quelques années, très largement utilisés dans le traitement et la prévention de l'ostéoporose post-ménopausique ou cortico-induite.

L'expansion de leur utilisation, qui découle de leur efficacité évidente, a révélé une complication grave, "l'ostéonécrose des maxillaires", réfutant ainsi l'excellente tolérance qu'il leur était attribuée, jusqu'au premier cas rapporté par Marx et ses collaborateurs en 2003.

Médicaments non métabolisés, ils restent accumulés dans le tissu osseux pendant une très longue durée, ce qui explique la difficulté de prise en charge des effets secondaires.

L'ostéonécrose des maxillaires se traduit cliniquement par une ulcération de la muqueuse buccale, sans guérison apparente, mettant à nu un os nécrosé, persistant depuis plus de 8 semaines, et pouvant s'accompagner d'un séquestre osseux . Elle peut être spontanée, laissant apparaître une zone d'exposition osseuse, ou se traduire par un retard de cicatrisation après extraction [1, 4].

Le nombre croissant de cas rapportés à ce sujet, a incité les comités de santé à établir des recommandations et des guides cliniques relatifs à la prévention, au diagnostic et au traitement des ostéonécroses due aux bisphosphonates.

Après avoir développé les caractéristiques des bisphosphonates, une seconde partie sera attribuée à la présentation et l'étude des ostéonécroses maxillaires. Enfin, les recommandations et conduites à tenir actuelles seront exposées, afin de permettre une indispensable prise en charge pluridisciplinaire de cette complication, basée sur attitude préventive.

II. LES BISPHOSPHONATES :

1. Rappels sur le métabolisme osseux :

1.1. Le tissu osseux et ses composants :

Le tissu osseux est constitué d'une matrice extra cellulaire (M.E.C) (phase minérale et phase organique) et de cellules osseuses.

La phase organique de la M.E.C. est composée :

-de collagène: type I (80% du coll. total de l'os), et une plus faible quantité de collagène type III, IV et VII.

-de protéoglycanes

-de protéines non collagéniques : l'ostéocalcine liée à l'hydroxy-apatite, l'ostéonectine qui intervient dans la minéralisation, les BSP (bone sialoprotein) dont BSP1, l'ostéopontine, les protéines plasmatiques et les facteurs de croissance venus du milieu intérieur ou élaborés par les ostéoblastes.

La phase minérale de la M.E.C. (70% du poids de l'os), est formée de cristaux d'hydroxy-apatite ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{OH}_2$) de forme très allongée et liée à la matrice conjonctive [25, 38].

Plusieurs cellules constituent l'unité fonctionnelle de remodelage osseux (B.M.U) : les ostéoclastes, les ostéoblastes et les ostéocytes. Résorption et formation osseuse sont étroitement liées ; de même, il existe un véritable couplage entre ostéoclastes et ostéoblastes [25, 38].

•**Les ostéoclastes** sont responsables de la résorption de la matrice calcifiée. Ces cellules d'origine hématopoïétique, proviennent d'une cellule souche commune à la lignée monocytaire. Ce sont des cellules géantes multinucléées, ayant une activité macrophagique. En résorbant la surface osseuse, les ostéoclastes forment, grâce à leur bordure en brosse, des lacunes de résorption appelées lacunes de Howship. La destruction de l'os âgé a lieu en quelques jours [1, 25, 38].

• **Les ostéoblastes**, cellules mésenchymateuses, synthétisent la matrice osseuse en quelques semaines. Lorsqu'ils sont à l'état de repos, les ostéoblastes recouvrent la surface de la matrice organique minéralisée et sont appelés "cellules bordantes". Ils forment alors une monocouche de cellules fusiformes. Suite à un stimulus activateur, ces cellules vont se différencier et devenir ostéoblastes actifs. Ces cellules prennent alors une forme cubique et vont synthétiser, à leur pôle basal, "la bordure ostéoïde", nouvelle couche osseuse. Les ostéoblastes participent également à la minéralisation du tissu osseux [1, 38].

• **Les ostéocytes** sont issus de la différenciation terminale des ostéoblastes. Ils sont emprisonnés dans la matrice minéralisée au sein d'une logette dénommée ostéoplaste, et sont reliés, par des jonctions communicantes, aux ostéoblastes restés en surface (cellules bordantes). Leur rôle ayant peu été étudié, on sait cependant qu'ils ont une implication majeure dans l'homéostasie phosphocalcique, notamment par le transport de substances organiques et inorganiques au sein de l'os. [1, 38]

Ces trois types de cellules communiquent étroitement et de façon permanente. Il existe un équilibre entre formation et résorption, ce qui permet l'homéostasie de la masse osseuse au cours de la vie adulte.

1.2. Le remodelage :

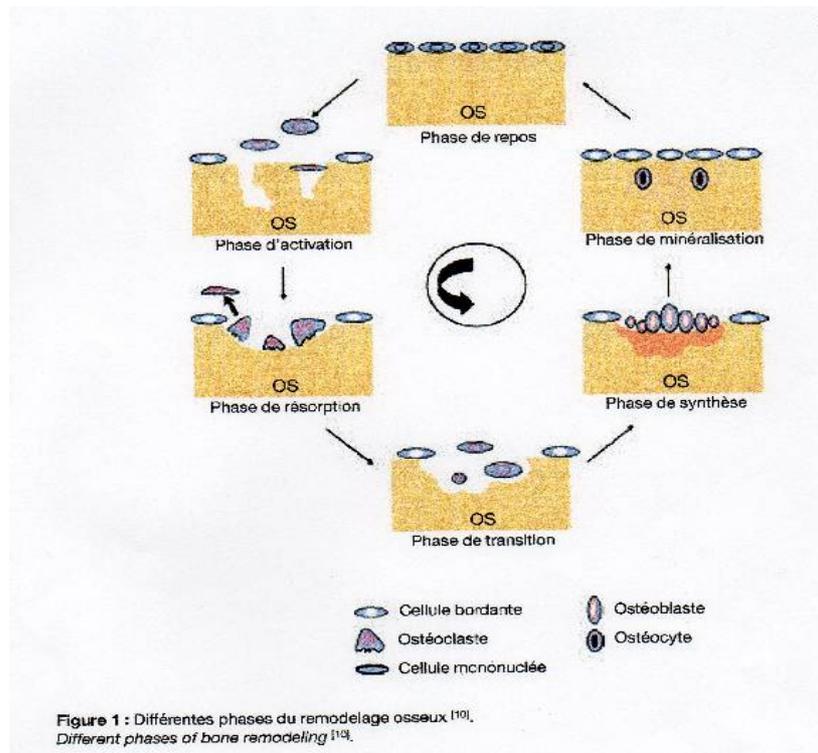
Le tissu osseux est une structure dynamique, en perpétuel remaniement. Le phénomène de modelage se déroule lors de la croissance de l'individu, et aboutit à la mise en forme de l'os. Par la suite, le phénomène de remodelage, qui a lieu tout au long de la vie adulte, va permettre le renouvellement de l'os altéré.

Le remodelage osseux physiologique est le résultat d'une balance équilibrée entre formation et résorption. Ce processus est initié par la résorption du tissu osseux ancien, puis se poursuit par la formation d'un tissu osseux jeune [38, 66].

Le cycle de remodelage dure environ 150 jours et se déroule en plusieurs phases [1, 38]:

- la phase de repos/quiescence
- la phase d'activation
- la phase de résorption ostéoclastique
- la phase de transition ou d'inversion
- la phase de synthèse
- la phase de minéralisation
- retour à la phase de repos

Les différentes phases du remodelage osseux [1] :



Lors de la phase de repos, la surface de l'os est recouverte par les cellules bordantes, ostéoblastes inactifs, qui protègent l'os sous-jacent. La durée de la phase de quiescence est dépendante de facteurs de régulation hormonaux et locaux, qui conditionnent la vitesse du remodelage [1, 38].

La phase d'activation des ostéoclastes est amorcée par la prolifération des précurseurs ostéoclastiques, puis par leur différenciation en ostéoclastes mono-nucléés. Le processus comporte la reconnaissance précise de la surface osseuse à résorber. Cela permettra un attachement des ostéoclastes à cette zone, et la fusion de ces derniers afin de former des ostéoclastes multi-nucléés [38].

Sous l'action de facteurs ostéorésorbants (PTH, vit D3, PGE2), les cellules bordantes vont libérer l'accès aux ostéoclastes, permettant ainsi leur contact avec la matrice osseuse. Les ostéoblastes jouent un rôle indispensable lors de la différenciation des précurseurs ostéoclastiques jusqu'à ce qu'ils deviennent ostéoclastes actifs. L'activation des ostéoclastes requiert l'action de du M-CSF, ainsi que de l'ostéoprotégérine et de RANKL (RANK ligand), qui va venir se fixer sur son récepteur ostéoclastique RANK [1].

La phase de résorption : il s'agit de la destruction du tissu osseux par les ostéoclastes.

Au contact de la matrice minéralisée, les ostéoclastes développent à leur pôle basal, des replis au niveau de leur membrane plasmique ; on parle de " bordure en brosse". En périphérie de cette bordure plissée, au niveau de la "zone claire", zone pauvre en organites intra cellulaires, les cellules se lient fortement à la matrice organique par l'intermédiaire d'intégrines. Il y a ainsi formation d'une zone étanche sous la bordure en brosse, appelée "chambre de résorption". Le processus de résorption fait intervenir de nombreuses pompes à protons, ainsi que des enzymes (MMP-9, TRAP, protéases...). Cela aboutit à la dissolution de la phase minérale du tissu osseux ; puis la matrice organique est dégradée par des enzymes lysosomales [38].

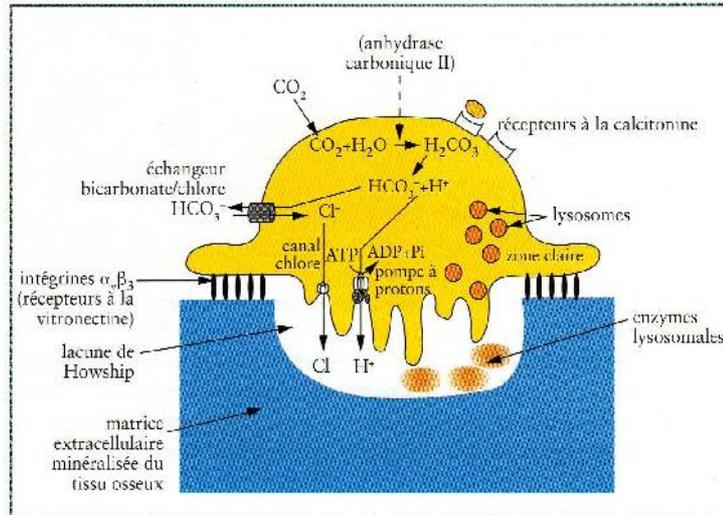


Schéma des mécanismes moléculaires de la résorption osseuse [38].

La phase de transition ou d'inversion :

Après avoir creusé sa lacune de résorption, l'ostéoclast se déplace à la surface du tissu osseux pour résorber une zone contiguë. Il disparaît par apoptose au bout de 12 jours environ, et est remplacé par des macrophages qui régularisent le fond de la lacune [1, 38].

La phase de synthèse : elle correspond à l'apposition de la nouvelle matrice osseuse.

Les cellules ostéoprogénitrices présentes à la surface de la matrice érodée, ou ligne cimentante [1, 65], vont se diviser puis se différencier en ostéoblastes. Ces ostéoblastes vont synthétiser la nouvelle matrice osseuse appelée "tissu ostéoïde", afin de combler la lacune. Cette matrice est non minéralisée. Après la synthèse, les ostéoblastes se transformeront en ostéocytes et seront alors inclus dans le tissu osseux, ou disparaîtront par apoptose.

La stimulation de l'ostéogenèse est favorisée par différents facteurs: FGF2, TGFbeta, IGF, BMPs, œstrogène, androgène, vitamine D [1, 38].

La phase de minéralisation :

Elle commence sur le front de minéralisation et est initiée par la phosphatase alcaline. Cette enzyme augmente la concentration locale en ions calcium et phosphates, aboutissant ainsi à la formation de phosphate tricalcique $[Ca_3 (PO_4)_2]$, inclus dans des vésicules de calcification. L'ostéocalcine, glycoprotéine de l'ostéoïde, se lie au calcium et accroît leur concentration locale [1, 66].

La phase de repos :

Les ostéoblastes qui n'ont pas disparu par apoptose, se transforment en cellules bordantes. L'os est en perpétuel remaniement ; on considère que la totalité du squelette est renouvelé en 10 à 15 ans [1].

1.3. Principaux facteurs de régulation du remodelage osseux :

Les phases de résorption et d'apposition sont contrôlées par des paramètres mécaniques et moléculaires.

Les ostéocytes transmettent les informations, concernant les **contraintes mécaniques** subies par le tissu osseux, aux ostéoblastes et aux cellules bordantes ; en retour ces cellules répondent par une stimulation de l'apposition ou de la résorption osseuse, pour permettre une adaptation de l'organisme à ces contraintes. Les os sont ainsi modelés suivant les contraintes des tissus de voisinage, telle que la formation de tubérosités osseuses au niveau de l'insertion des tendons musculaires, ou la création de gouttières où logent les artères [38]

D'autres part, des paramètres moléculaires modulent également le remodelage physiologique. Ces facteurs très variés incluent les ions, les protéoglycanes, les vitamines, les hormones, et les cytokines.

La **PTH** (hormone parathyroïdienne) stimule principalement la résorption, par une action indirecte sur les ostéoclastes, via les ostéoblastes qui réagissent à l'IL6 et sécrètent du RANK-L, qui se fixe sur le récepteur RANK de l'ostéoclaste, et ainsi l'active. La PTH ainsi que la vitamine D sont hypercalcémiantes.

A l'opposé, la **calcitonine** synthétisée par les cellules parafolliculaires de la thyroïde inhibe la résorption osseuse, en agissant par l'intermédiaire de récepteurs localisés sur l'ostéoclaste. Elle est donc hypocalcémiante [38].

1. Rôles des bisphosphonates :

Les bisphosphonates, analogues structuraux des pyrophosphates inorganiques, sont de puissants inhibiteurs ostéoclastiques. Ils sont essentiellement et très largement prescrits pour diminuer la résorption osseuse. Ils bloquent les ostéoclastes ; les ostéoblastes poursuivant leur activité d'apposition osseuse, cela aboutit à une augmentation de la densité et de la masse osseuse. Ils ont pour objectif de renforcer les os, et donc de diminuer le risques de fractures, notamment chez les patients souffrant d'ostéoporose.

De plus, les bisphosphonates sont prescrits dans les cadre de pathologies malignes (myélome multiple, métastases osseuses de tumeurs malignes solides (sein, prostate)), pour diminuer les processus ostéolytiques et les complications relatives à ces atteintes osseuses (douleur, hypercalcémie maligne, compression médullaire... [1, 32].

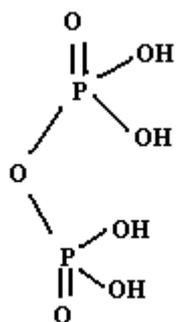
3. Structure moléculaire :

3.1. Caractéristiques structurales :

Les bisphosphonates, molécules de synthèse, sont des analogues structuraux des pyrophosphates inorganiques. Les pyrophosphates modulent la minéralisation en se fixant aux cristaux d'hydroxyapatites. L'atome central d'oxygène de la liaison (P-O-P) a été substitué par un atome de carbone (P-C-P), rendant ces composés résistant à l'hydrolyse enzymatique. La structure tertiaire des BPs leur confère la possibilité de se lier aux cations divalents (Ca^{2+} , Cl^{2+} , Mg^{2+}). Leur forte affinité pour le calcium explique leur adhésion à la surface de l'os minéralisé, tout particulièrement dans les zones de résorption. La liaison P-C-P est responsable de la grande stabilité chimique de ces molécules [1, 14, 24, 51, 57].

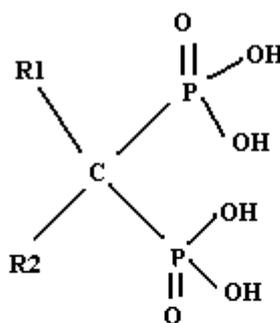
La capacité des bisphosphonates à résorber le tissu osseux dépend de la structure P-C-P. En effet les monophosphates et les composés ayant une structure telle que P-C-C-P ou P-N-P sont inefficaces sur la résorption [24, 57].

Analogie structurale des Bisphosphonates aux pyrophosphates :



Pyrophosphate

Inorganique (PPi)



Bisphosphonate

Le radical R1 modifie l'affinité des BPs pour le calcium. Ainsi lorsqu'il est constitué par un groupement hydroxyle (OH), l'adhésion à l'os augmente, alors qu'elle diminue en présence de chlore (Cl) [24, 51].

Le radical R2 détermine de la puissance d'action de la molécule. L'effet anti-ostéoclastique est accentué avec la longueur de la chaîne R2 et lorsque le radical contient un atome d'azote (N) [1, 15].

Ainsi on distingue deux catégories de BPs en fonction du radical R2 [1, 14, 24] :

- Les BPs de 1^{ère} génération, appelés "BPs simples", ou **non-amino BPs** ne contenant pas d'atome d'azote. Le radical R2 est alors constitué par un atome d'hydrogène, un groupement Cl ou CH₃.

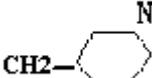
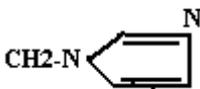
- Les BPs de seconde et troisième génération, les **amino-BPs**, contenant un dérivé amine (atome d'azote) au niveau du radical R2.

L'atome d'azote peut appartenir à une amine primaire, groupement alkyl (Alendronate, Pamidronate), à une amine secondaire (Ibandronate), ou une amine tertiaire incluse dans une structure hétérocyclique (Risédronate, Zolédronate). Le pouvoir de la molécule est beaucoup plus important lorsque l'azote est fixé sur un cycle [15].

Les amino-BPs sont 10 à 20 milles fois plus puissant que l'Etidronate, première molécule synthétisée et molécule de référence [1,14].

3.2. Les différentes formes moléculaires :

Tous les BPs ont une structure chimique différente, ce qui confère à chacun des propriétés physicochimiques, biologiques, thérapeutiques et des effets secondaires uniques. Cela explique également la complexité de leur étude [14].

DCI	Nom commercial	R1	R2	puissance	Voie
Étidronate	Didronel®	OH	CH3	1	orale
Clodronate	Clastoban®	Cl	Cl	10	Orale/ IV
Tiludronate	Skelid®	H		10	orale
Pamidronate	Arédia®	OH	CH2-CH2-NH2	100	IV
Alendronate	Fosamax®	OH	CH2-CH2-CH2-NH2	1000	orale
Risédrone	Actonel®	OH		5000	orale
Ibandronate	Bondronat®/ bonviva®	OH	CH2-CH2-N-C5H11	10 000	IV / orale
Zolédronate	Zométa® / Aclasta®	OH		20 000	IV

Structure et puissance des BPs commercialisés[1, 14, 32].

1. Pharmacodynamie :

4.1. BPs simples, Non-aminoBPs :

Les BPs de 1^{ère} génération (étidronate, Clodronate) sont métabolisés en un analogue d'ATP intracellulaire (AppCp-type), non hydrolysable, et cytotoxique. Cet analogue d'ATP va s'accumuler à l'intérieur des cellules capables d'internaliser les BPs, plus particulièrement les ostéoclastes [23, 71].

A forte concentration, l'accumulation d'analogues d'ATP entraîne l'inhibition des enzymes ATP dépendantes, et l'épuisement énergétique de la cellule. Ainsi, l'inhibition de l'enzyme mitochondriale ATP/ADP translocase entraîne la perte du potentiel membranaire mitochondrial, et provoque l'induction directe de l'apoptose des ostéoclastes. L'apoptose ostéoclastique aboutit à l'inhibition de la résorption osseuse [23, 56, 57].

De nombreuses enzymes, intervenant dans de diverses réactions, dépendent des dérivés phosphates (ADP, ATP) ; cela explique que les BPs affectent des voies métaboliques variées [57].

4.2. Les amino-bisphosphonates :

Les BPs de seconde et troisième génération (Pamidronate, alendronate, risédronate, ibandronate et acide zolédronique) agissent sur l'ostéoclaste par des mécanismes différents ; leur action est indirecte [23].

4.2.1. Inhibition de la voie de synthèse du mévalonate :

Tout d'abord, les amino BPs interfèrent dans la voie de synthèse intracellulaire du Mévalonate, en inhibant une enzyme clé, la **FPP synthétase** (farnésyl-pyrophosphate synthétase) [10, 23, 57].

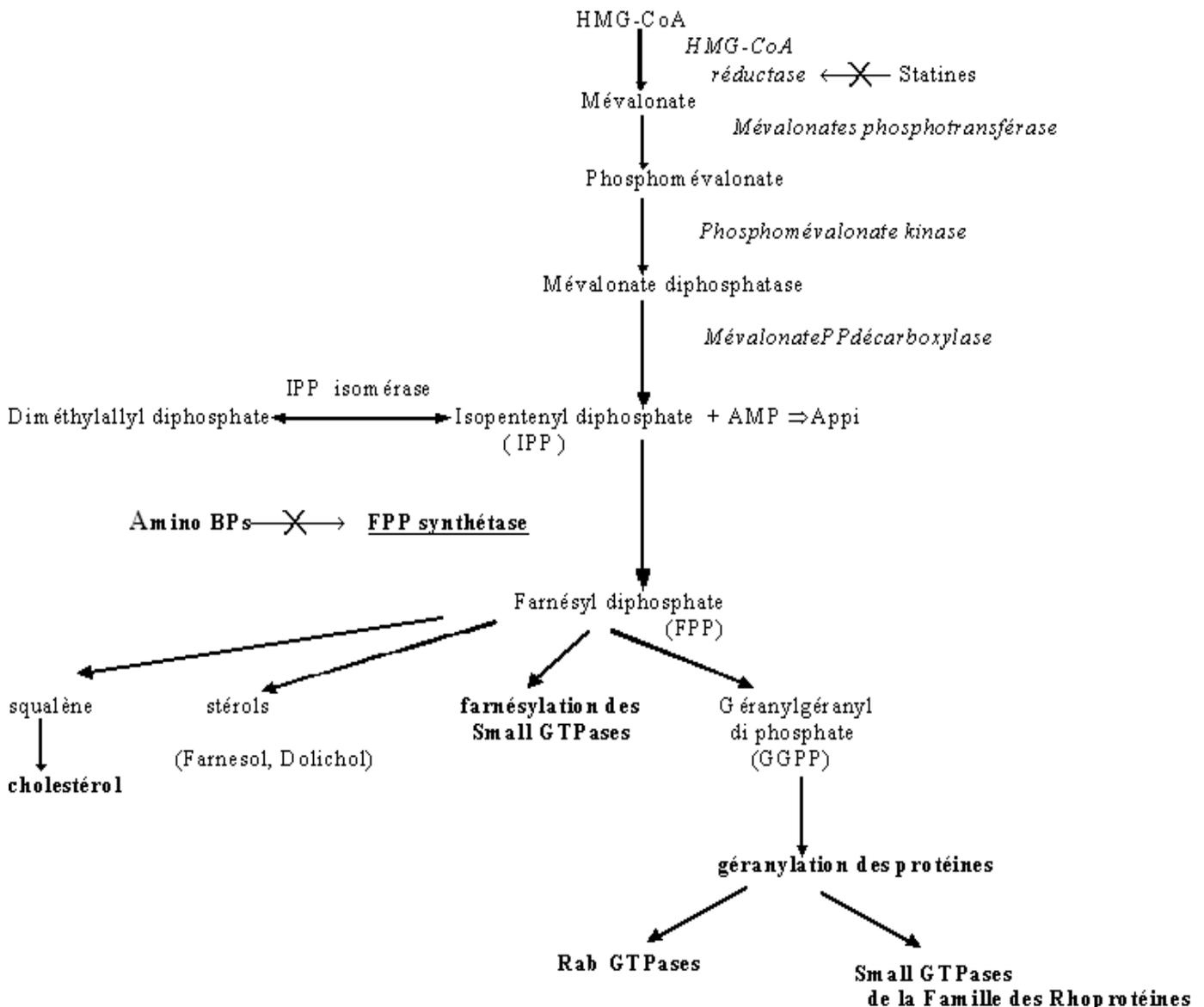
Cette voie métabolique est responsable de la production de stérols, dont le cholestérol, et des lipides isoprénoïdes: farnésyl diphosphate (FPP), isopentenyl diphosphate (IPP), geranylgeranyl diphosphate (GGPP) [57].

Les FFP et GGPP sont nécessaires à la prénylation des petites GTPases telles que Rho, Rab, Ras, et Rac qui jouent un rôle capital dans la signalisation intracellulaire de l'ostéoclaste. Ces protéines régulent de nombreux processus déterminant la fonction ostéoclastique, l'organisation du cytosquelette d'actine, la bordure en brosse, le trafic vésiculaire, la signalisation intracellulaire par les intégrines, l'apoptose [23, 24, 56, 57]. Sans prénylation, les protéines sont incapables de se fixer à la membrane cellulaire, ce qui aboutit à une altération de la fonction ostéoclastique [15].

Certains BPs (incadronate et ibandronate) inhibent la formation du squalène empêchant ainsi le métabolisme du cholestérol. L'alendronate et le pamidronate, inhibiteurs moins puissants de la squalène synthase, bloquent également la biosynthèse des stérols, en agissant par l'intermédiaire d'enzymes situées en amont dans cette voie métabolique [57].

Plusieurs enzymes de la voie de synthèse du mévalonate, ont le même type de substrat, et donc des sites récepteurs similaires. Ainsi les BPs pourraient agir sur plusieurs autres enzymes que la FPP synthase. Néanmoins, l'inhibition de l'isoprénylation des petites protéines reste actuellement le mécanisme clé des amino BPs [24].

Voie métabolique du mévalonate et effets des Amino bisphosphonates



Voie de synthèse du mévalonate [23, 24].

On sait que les Statines bloquent également la voie de synthèse du mévalonate, en inhibant l'hydroxyméthylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) réductase. Ces médicaments sont utilisés pour diminuer la cholestérolémie. In vitro les statines inhibent la résorption osseuse, cependant il n'existe aucune preuve concernant leur efficacité clinique sur l'os [24].

4.2.2. Apoptose de l'ostéoclaste par accumulation de l'isopentenyl pyrophosphate :

Des études récentes ont montré, qu'il pourrait exister un autre mécanisme d'action des amino BPs.

En effet, l'inhibition de la FPP synthase entraînerait une accumulation d'isopentenyl pyrophosphate (I PP) qui, en se combinant avec un AMP, formerait un nouvel analogue d'ATP intracellulaire (Apppl). Cet analogue d'ATP, comme dans le cas des BPs simples, provoquerait l'apoptose de la cellule ostéoclastique, par inhibition de l'ADP/ATP translocase mitochondriale.

Cependant, ce mécanisme n'est pas totalement élucidé, car lorsqu'on rétablit in vitro la prénylation des protéines, en ajoutant un substrat permettant la réaction de géranylation, cela permet un retour à la fonction ostéoclastique physiologique, bien que le taux d'Apppl, reste très élevé [23, 56].

4.3. Action cellulaire :

➤ Action sur les ostéoclastes :

De nombreuses études ont montrées que les BPs avaient un effet cytotoxique direct sur les ostéoclastes, entraînant leur apoptose [1, 23, 26, 56, 57].

D'autres part, des études in vitro sur des cellules de rats, ont montré que lorsque leur concentration ne dépassait pas 10^{-5} M, les BPs ne déclenchaient pas l'apoptose, mais empêchaient l'ostéoclaste de résorber l'os, en lui imposant des changements morphologiques irréversibles (désorganisation du cytosquelette d'actine, perturbation du trafic vésiculaire et de la bordure en

brosse...). L'ostéoclaste est une cellule à forte activité métabolique. L'acidification du milieu, grâce aux pompes ATPases et au relargage d'enzymes lysosomales, ainsi que l'adhérence de l'ostéoclaste à l'os, sont des étapes clé, de la résorption. En inhibant le métabolisme cellulaire de l'ostéoblaste, les BPs sont indirectement responsables de l'inhibition de la résorption [57].

- Action sur les ostéoclastes en formation :

Bonnekamp et al. [57] ont mis en évidence le fait, qu'à faible concentration ($< 10^{-6}$ M), le Pamidronate empêchait le recrutement, la différenciation, et la fusion des précurseurs ostéoclastiques. L'etidronate et le Clodronate n'ont pas ces effets, par contre on obtient des résultats identiques avec tous les amino-BPs. A ces concentrations, les BPs agissent uniquement sur les précurseurs ostéoclastiques liés à l'os ; il n'y a pas d'effet direct sur les cellules souches. D'autre part, lorsque la concentration atteint 10^{-6} M, le Pamidronate, mais également l'etidronate et le Clodronate affectent les ostéoclastes matures chez la souris.

Les BPs ont des effets différents selon la concentration à laquelle il se trouve dans l'os [57].

➤ Action sur les ostéoblastes :

Les BPs agissent également sur les ostéoblastes, qui produisent un facteur soluble inhibiteur des ostéoclastes. Ce facteur de bas poids moléculaire (inférieur à 10kdalton), aurait une action sur les précurseurs ostéoclastiques et empêcherait la formation d'ostéoclastes matures [57]. En activant les ostéoblastes, les BPs augmentent la minéralisation et réduisent parallèlement le remodelage osseux. Cette minéralisation excessive de l'os peut entraîner l'apparition de microcracks, à l'intérieur d'une travée osseuse, qui par accumulation peuvent être à l'origine de microfractures trabéculaires [3, 15, 30].

5. Pharmacocinétique :

Les BPs administrés par voie orale ont une faible absorption intestinale, donc une faible biodisponibilité, variant de 1 à 5% [3, 26, 35]. Leur demi-vie plasmatique est très courte, de l'ordre de quelques heures ; ils intègrent donc rapidement les tissus osseux. En revanche, leur demi-vie osseuse est très longue, puisqu'ils restent incorporés dans l'os jusqu'à ce que la zone soit de nouveau résorbée. Leur demi-vie osseuse peut donc varier de 3 mois à plus de 10 ans. On estime celle de l'alendronate (fosamax®) à environ une dizaine d'année [26, 35].

Les amino-BPs, administrés par voie intraveineuse ont une biodisponibilité beaucoup plus élevée. Ils sont caractérisés par une faible absorption intestinale, mais une forte fixation aux tissus osseux [26]. Dans les heures qui suivent la prise, les BPs sont répartis de façon quasiment égale entre les reins (50%) et le squelette osseux (50%) ; cette répartition dépend également du remodelage osseux [3, 35].

L'élimination des BPs se fait par voie rénale, sans aucun changement métabolique [35].

Les molécules emprisonnées dans l'os ne sont pas actives, elles le deviennent lorsque le tissu osseux qui les maintient est dégradé. Ce relargage tardif des molécules explique la longue durée de leurs effets au sein de l'os, et la difficulté à maîtriser les effets secondaires tardifs [35].

6. Propriétés :

6.1. Propriétés anti-résorptives :

Les bisphosphonates sont des puissants inhibiteurs de l'activité ostéoclastique, ils réduisent le remodelage osseux, "turn over", en se liant fortement à l'os. Ils ne sont pas métabolisés et restent accumulés dans l'os jusqu'à ce que la zone, dans laquelle ils sont emprisonnés, soit de nouveau dégradée [1].

Les BPs non nitrogénés, de 1^{ère} génération, sont métabolisés par l'ostéoclaste en un analogue d'ATP cytotoxique, provoquant l'apoptose directe de ces cellules [15, 71].

Les dérivés nitrogénés, amino-BPs, sont beaucoup plus puissants ; ils agissent en inhibant la voie de synthèse du mévalonate, ce qui altère la fonction ostéoclastique [26, 56].

6.2. Action anti-angiogénique :

De nombreuses études ont montré que les amino-BPs avaient un effet anti angiogénique [30, 46]. L'acide Zolédronique et l'ibandronate entraînaient une diminution de la formation de nouveaux capillaires et de la revascularisation, chez les rats [23]. Par analogie, en réduisant le nombre de cellules endothéliales et de facteurs endothéliaux (VEGF : vascular endothelial growth factor), ces BP entraînent une diminution de la néovascularisation et de la prolifération des cellules tumorales [1, 14, 23, 30].

Les BP semblent moduler plusieurs facteurs vasculaires notamment VEGF et bFGF chez les patients atteints de cancer [23]. Certains auteurs parlent d'une action en synergie avec les traitements anti-cancéreux traditionnels. [1, 72]

Il semblerait, que les effets de l'acide zolédronique sur l'adhésion et la migration des cellules endothéliales, soient gouvernés en partie par la modulation d'intégrines : $\alpha_v\beta_3$, $\alpha_v\beta_5$.

L'intégrine $\alpha_v\beta_3$ est la protéine de connexion requise pour la fixation de l'ostéoclaste au tissu osseux, lors de la formation des lacunes de résorption. Cette intégrine augmente la capacité des cellules tumorales à répandre des métastases osseuses [23].

6.3. Propriétés anti-tumorales :

Les BP exercent un effet anti tumoral, en perturbant le développement des métastases osseuses, c'est-à-dire l'adhésion, la prolifération, la migration, et la survie des cellules malignes. Ils réduisent l'ostéoclastogenèse, et diminuent la libération de nombreux facteurs qui stimulent la croissance de ces tumeurs [23, 71].

L'apoptose directe des cellules cancéreuses est induites par l'activation de caspases, et par l'accumulation d'analogues d'ATP intracellulaires (directement issus d'un métabolite du BPs, ou résultant de l'inhibition de la voie du mévalonate) [23].

Pareillement, les BP inhibent les matrix métallo protéines (MMP) produites par les cellules cancéreuses ; protéines qui facilitent l'invasion de la MEC (matrice extra cellulaire), et le développement du processus métastatique [26]. Ces mécanismes ne sont pas totalement élucidés à ce jour, mais semblent être corrélés à l'inhibition de la prénylation des protéines [56, 71].

De plus, on sait que la néovascularisation est un processus important dans le développement des tumeurs. Ainsi, par leurs effets anti-angiogéniques, les BP réduisent également la capacité des cellules cancéreuses à métastaser [26].

6.4. Inhibition de la calcification des tissus mous :

Les BPs préviennent les calcifications ectopiques, en régulant le métabolisme du calcium endogène, et à travers leurs effets sur le cholestérol, le collagène et l'élastine des parois artérielles. Leur efficacité a été évoquée par Bassett, Cram, Russell et coll. [1] dans la prévention des calcifications extra-osseuses, dans le traitement de la myosite ossifiante, et de la calcinose. Les BPs ont également été utilisés dans la prévention de l'athérosclérose, et récemment dans le traitement des calcifications intracérébrales [1].

6.5. Autres propriétés :

Les BPs sont de puissants inhibiteurs de la prolifération macrophagique, cellules issues de la même lignée que les ostéoclastes. Ils bloquent également la pompe à protons ATPase de l'ostéoclaste, les phosphatases, ainsi que d'autres enzymes lysosomales [26, 574].

De plus, les BPs possèderaient des propriétés anti-inflammatoires, mais ceci reste controversé car à forte dose, ils seraient également pro-inflammatoires [14].

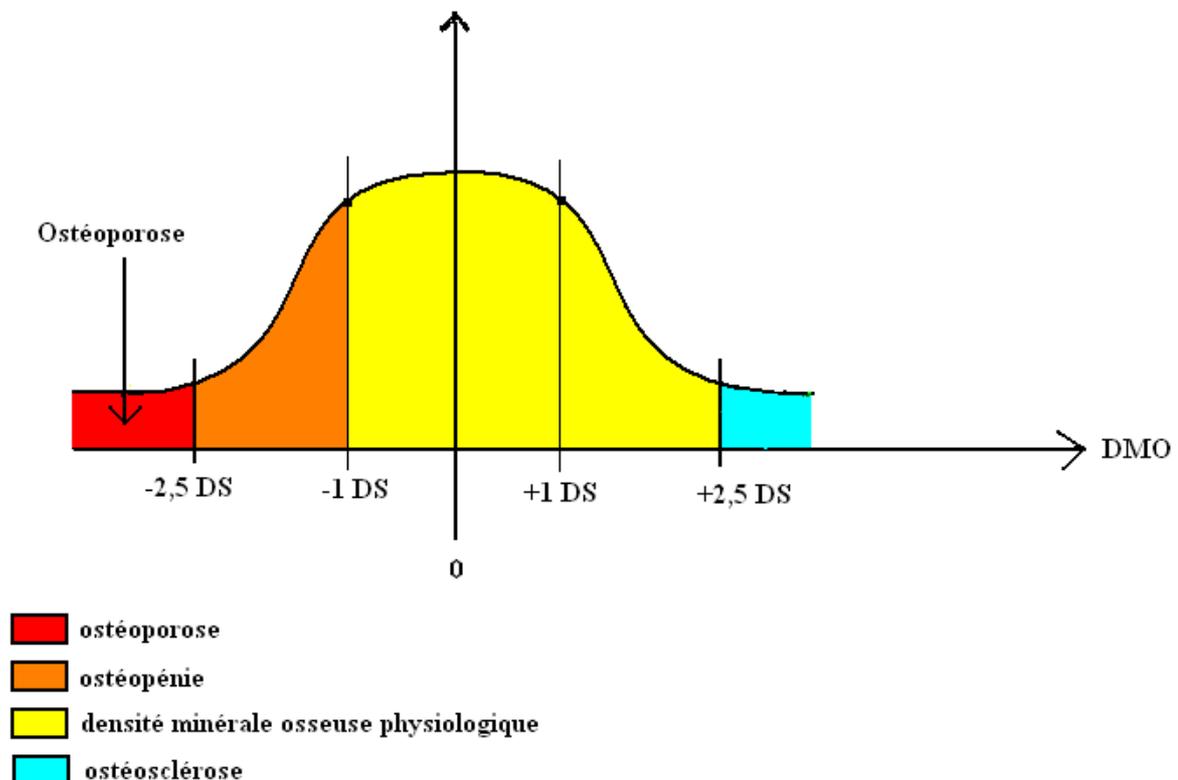
7. Indications :

Ils sont indiqués dans de nombreuses pathologies, notamment dans le traitement des affections osseuses, comme l'hypercalcémie maligne, le myélome multiple, les métastases osseuses associées aux cancers du sein, de la prostate et des poumons. Mais ils sont aussi communément utilisés dans des pathologies plus bénignes telles que la maladie de Paget, l'ostéogenèse imparfaite, et de plus en plus, dans le traitement et la prévention de l'ostéoporose post ménopausique ou cortico-induite [1].

7.1. L'ostéoporose :

Elle est caractérisée par une diminution de la densité minérale osseuse, ainsi qu'une altération architecturale du tissu osseux, entraînant un risque accru de fractures pathologiques. Selon l'OMS, l'ostéoporose est définie par un T-score inférieur à « -2,5 » déviations standard [20, 34].

Distribution Gaussienne de la densité minérale osseuse dans la population



Cette pathologie est un problème de santé publique mondial [1,34]. Elle concernerait plus de 3 millions de personnes en France [35], et environ 10 millions d'américains de plus de 50 ans [20]. En dehors de tout traitement, le risque de fracture est considérable, et le taux de mortalité après fractures de la hanche ou fractures vertébrales est élevé [20].

L'ostéoporose est une maladie à prédominance féminine (7 femmes pour 1 homme). En effet, secondairement à la chute du taux d'œstrogènes dans les années qui suivent la ménopause, la femme subit une perte brutale de son capital osseux trabéculaire [35]. L'ostéoporose serait

responsable de plus d' 1,5 millions de fractures chaque année chez les femmes ménopausées aux Etats-Unis [20]. Compte tenu de la démographie, le nombre de personne concernées par cette pathologie ne cesse d'augmenter.

Les traitements utilisés dans la prise en charge de l'ostéoporose sont : les préparations de calcium et de vitamine D, les bisphosphonates, les SERM (Selective Estrogen Receptor Modulator) tel que le Raloxifene, les substances anabolisantes, la calcitonine et les anticorps monoclonaux (Dénosumab) [1, 20]. Actuellement, les BPs utilisés dans le traitement de l'ostéoporose sont souvent administrés par voie orale, mais parfois également par voie intraveineuse.

Posologie des différents BPs utilisés dans le traitement de l'ostéoporose en France [15,20] :

DCI	Spécialités	Dosages	Posologies	administration
Etidronate	Didronel®	Cp de 400 mg	400 mg/j pendant 14 jours puis arrêt pendant 2 mois et ½	Per Os
Alendronate	Fosamax® Adroavance®	Cp de 5 et 10 mg Cp de 70 mg	10 mg une fois par jour 70 mg par semaine	Per Os
Risédrone	Actonel®	Cp de 5 mg Cp de 35 mg	5 mg par jour 35 mg par semaine	Per Os
Ibandronate	Bonviva®	Cp de 150 mg Dose de 3 mg	150 mg par mois 3 mg tous les 3 mois	Per Os IV
Zolédronate	Aclasta®	Dose de 5 mg	5 mg une injection par an	IV

7.2. Tumeurs osseuses :

Notamment dans les métastases ostéolytiques des cancers du sein, de la prostate et des poumons, ou lors d'hémopathies (myélome multiple), les BPs sont prescrits par voie intraveineuse.

Le traitement de ces cancers est basé sur différents moyens : les chimiothérapies, les radiothérapies, les chirurgies palliatives, la prescription d'anti-douleur [21]. Bien que les BPs n'aient aucun effet direct en terme de survie sur la maladie cancéreuse, ils améliorent considérablement la qualité de vie des patients, en réduisant le risque de complications relatives aux atteintes osseuses (diffusion de la douleur, apparition de nouvelles métastases osseuses, épisodes d'hypercalcémie sévère, fractures pathologiques, altération de l'état général, compressions médullaires et tassements vertébraux...) [30, 44, 70].

Les doses de bisphosphonates administrées sont 7 à 10 fois plus élevées que celles utilisées pour le traitement de l'ostéoporose. De plus, les patients sont polymédiqués [30].

Les BPs actuellement disponibles pour la prise en charge des tumeurs osseuses sont [59] :

- Le Pamidronate / Arédia®: 90 mg IV toutes les 3 semaines /mois en France [15].
- Le Zolédronate / Zométa® : 4 mg IV toutes les 3 semaines / mois en France[15].
- Ibandronate / Bondronat® : maximum 6mg en IV toutes les 3 à 4 semaines[4, 30].
- Clodronate / clastoban® : IV ou Per Os 1600 mg/j , Lytos® Per Os [4, 15, 20].

7.3. L'hypercalcémie maligne :

Les deux principales causes d'hypercalcémie sont l'hyperparathyroïdie primaire et l'hypercalcémie maligne observée dans les cancers du sein et des poumons [1]. Elle survient lorsque l'ostéolyse est sévère, et que les capacités d'excrétion rénale sont dépassées [15].

Les bisphosphonates normalisent la calcémie, réduisent douleurs et fractures ; et diminuent le développement de lésions ostéolytiques de façon importante [1,15]

7.4. La maladie de Paget :

Cette pathologie est caractérisée par une anomalie du remodelage osseux qui se traduit par une activité excessive des ostéoclastes (entraînant la résorption de l'os), et une augmentation du comblement des espaces résorbés, par des ostéoblastes. Il en résulte un os anormalement fragile car l'os néoformé est désorganisé (1, 38, 66).

Les bisphosphonates permettent le retour à un remodelage osseux physiologique, avec reconstitution d'un os histologiquement normal. Ils stabilisent ainsi la maladie, et diminuent les douleurs et les fractures (1, 51).

Les bisphosphonates les plus utilisés sont : le Tiludroante (Skelid®), le Pamidronate (Aredia®), le Risédronate (Actonel®) et le Zolédronate (Aclasta®) [4].

7.5. L'ostéogenèse imparfaite :

L'ostéogenèse imparfaite, anciennement appelée "maladie des os de verre", est due à une mutation d'un des gènes codant les chaînes polypeptidiques du collagène de type I. Cela entraîne la dérégulation de la synthèse ou de l'organisation, des protéines de la matrice organique, ce qui aboutit à la fragilisation du tissu osseux. Cette maladie est à transmission héréditaire autosomique dominante [7, 38].

7.6. Autres indications :

▪ Les BPs ont été utilisés dans certains traitements parodontaux visant à limiter les résorptions osseuses. Lane et coll. ont prouvé que leur utilisation améliorait le niveau de l'attache clinique, diminuait la profondeur des poches et le saignement sulculaire. Leurs études prouvent que le traitement par bisphosphonates prévient les résorptions osseuses et permet un maintien du volume osseux. Cependant le recul clinique reste très insuffisant [67].

▪ Les BPs sont également utilisés dans le traitement du syndrome de SAPHO :

Cette maladie orpheline se manifeste par un ensemble de troubles ostéo-articulaires associés à des manifestations cutanées. Il s'agit de : la Synovite, l'Acné, la Pustulose palmo-plantaire souvent psoriasique, l'Hyperostose et l'Ostéite.

On retrouve de façon caractéristique dans cette pathologie :

- une ostéomyélite multifocale stérile, avec ou sans lésion cutanée
- une inflammation stérile, aiguë ou chronique, des articulations, associée à des lésions cutanées
- une ostéite stérile associée à des manifestations cutanées.

Il n'existe pas de traitement codifié pour ce syndrome ; cependant, compte tenu de leur tropisme osseux, les BPs peuvent être prescrits, en association à d'autres médicaments : anti inflammatoires, antibiotiques (sulfamides, macrolides), immunomodulateurs, calcitonine [69].

8. Contre-indications :

Les contre-indications à la prise de bisphosphonates sont :

- les grossesses en cours ou à venir
- l'insuffisance rénale aiguë et chronique (clairance < 30 ml /min ; N >70 ml /min)
- un faible taux de calcium sérique

9. Effets indésirables :

Jusqu'en 2003, on considérait que les BPs étaient bien tolérés, et que leurs effets secondaires étaient le plus souvent mineurs et transitoires. Depuis cette date, un nouvel effet indésirable grave a été rapporté par Marx : l'ostéonécrose des os maxillaires [1, 14, 51]. Les effets secondaires des BPs IV sont majoritairement similaires à ceux décrits pour les BPs sous forme orale. Certains de leurs effets secondaires découlent de leur voie d'administration [51].

9.1. Atteintes gastriques :

Ce sont les principaux effets secondaires liés à l'administration orale. Ces complications digestives regroupent les ulcères gastriques, les oesophagites, les sténoses oesophagiennes, les nausées et vomissements, les diarrhées, les douleurs abdominales, ainsi que les ulcérations et sécheresses buccales. Pour limiter ces complications, il est conseillé d'ingérer les médicaments, en position debout ou semi assise, accompagnée d'un verre d'eau [51].

Compte tenu de la faible absorption intestinale des BPs oraux, il est judicieux de limiter le risque d'interaction alimentaire ; il est donc recommandé d'espacer la prise des comprimés de 30 minutes à une heure environ des repas [30, 35].

9.2. Effets néphrétiques :

L'administration trop rapide d'une forte dose de BPs IV, peut causer une insuffisance rénale aigüe, par accumulation de BPs sous forme solide dans les reins. La toxicité rénale se traduit par une augmentation transitoire du taux sérique de créatinine. Cette complication relativement grave, peut être évitée par une injection lente du médicament. [14, 30, 51]

9.3. Effets neurologiques :

Les effets indésirables neurologiques peuvent se traduire par des céphalées, des vertiges, des sensations d'hypo ou d'hyperesthésies [14].

9.4. Atteinte hématologique :

On observe une modification transitoire de la formule sanguine, avec une anémie, une thrombocytopénie, et une leucopénie [14].

L'administration de BPs IV peut également être à l'origine de phlébites [1, 51].

9.5. Anomalies métaboliques :

Elles se traduisent le plus fréquemment par une hypocalcémie, une hypophosphatémie ou une hypomagnésie [21]. L'hypocalcémie, le plus souvent asymptomatique, peut parfois se traduire par des crampes musculaires ou des crises de tétanie ; cependant elle reste transitoire. Ce trouble est souvent compensé par une augmentation de l'hormone para thyroïdienne [14, 51].

9.6. Altération de la réponse immunitaire :

L'étidronate peut être à l'origine de la réactivation d'un herpès secondaire ou du développement d'un zona [1]. La littérature évoque de rares cas d'hypersensibilité immédiate et d'érythème polymorphe [14].

9.7. Atteintes ophtalmologiques :

Ces complications très rares se manifestent par des uvéites et des conjonctivites [14, 51].

9.8. Syndrome grippal :

On retrouve chez 1/3 des patients en moyenne, des symptômes caractéristiques du syndrome pseudo grippal, dans les 48 à 72 heures qui suivent l'administration IV: frissons, sensation de fatigue, fièvre temporaire, arthralgie, myalgie. Ces manifestations sont probablement causées par le relargage de TNF α (tumor necrosis factor) et d'interleukines 6 (IL 6) [1, 14, 22, 34, 51].

9.9. Manifestations buccales :

Les BPs peuvent être à l'origine de dysgueusie, d'ulcérations chroniques et d'inflammations gingivales [14, 51].

Pour la première fois en 2003, Marx et coll. ont rapporté un effet indésirable grave imputable aux BPs : **l'ostéonécrose des maxillaires**. Cet effet secondaire tardif, observé après plusieurs mois ou années de traitement par BPs, a depuis fait l'objet de nombreuses publications. Cette complication est survenue, en très grande majorité chez des patients traités pour des métastases osseuses de tumeurs solides ou pour un myélome multiple, et ayant reçu des BPs par voie intraveineuse. Cependant, quelques cas ont été observés lors de traitement per-os pour l'ostéoporose [1, 32, 59]. Actuellement, les mécanismes physiopathologiques de ces nécroses osseuses ne sont pas totalement élucidées ; néanmoins des recommandations pour la prise en charge des patients traités par BPs ont été mises en place [1, 16, 32, 59].

III. L' OSTEONECROSE DES MAXILLAIRES :

1. Historique des ostéonécroses - les "phossy jaw" :

Au XIX^{ème} siècle, des lésions similaires à celles observées lors d'ostéonécroses des maxillaires dues aux BPs, ont été rapportées chez les travailleurs de l'industrie du phosphore blanc (industrie des allumettes, des feux d'artifices et de l'armement).

Ces lésions étaient décrites par une exposition osseuse toujours intra-buccale, avec surinfection et nécrose. L'absence de traitement et leur évolution spontanée aboutissaient à des douleurs et des délabrements faciaux importants. Cette pathologie fréquemment observée lors du développement des manufactures de l'industrie du phosphore, a disparu avec l'arrêt de l'utilisation de ce composé pour la fabrication des allumettes. L'imputabilité du phosphore blanc dans le développement des nécroses maxillaires a été vite évoquée, et l'affection a été reconnue comme maladie professionnelle sous le nom de "phossy jaw". À l'époque, le fait que les lésions soient intra-buccales ne surprenait pas, car la cavité orale représentait la porte d'entrée de la pathologie.

Des normes ont été établies pour règlementer l'utilisation du phosphore dans le milieu industriel ; actuellement, ces cas de nécroses sont exceptionnels [1, 14].

2. Description de la pathologie :

2.1. Définition de l'ostéonécrose :

L'ostéonécrose se définit par une exposition osseuse persistante dans la cavité buccale, de plus de 8 semaines, chez des patients ayant été traités ou en cours de traitement par bisphosphonates, et sans antécédents de radiothérapie cervico-faciale [60].

Le plus souvent la nécrose est consécutive à un acte chirurgical, se manifestant par un retard de cicatrisation, après une avulsion dentaire, ou suite à un traumatisme muqueux d'origine prothétique. Cependant, l'ostéonécrose est parfois spontanée (37% des cas), sans aucune cause apparente, ni geste iatrogène, atteignant également des crêtes osseuses édentées [1]. L'os exposé est nécrotique, blanchâtre, avascularisé. La blessure ne semble pas évoluer vers une guérison apparente [1].

La très grande majorité des cas a été retrouvée chez des patients cancéreux traités par voie intraveineuse, toutefois ces complications ont également été observées chez quelques malades traités par voie orale, en particulier dans les traitements de longue durée [1, 14, 32].

2.2. Symptomatologie :

L'ostéonécrose est une affection dont le diagnostic est souvent tardif ; en effet leur début est souvent asymptomatique, ce qui retarde leur prise en charge. Pouvant être indolore à l'origine, ces nécroses peuvent donner lieu à des douleurs aiguës par la suite [33].

Cette affection devient généralement symptomatique secondairement à une infection du site, ou à une atteinte des tissus périphériques.

A un stade précoce, l'ostéonécrose possède une symptomatologie assez banale ; elle peut se traduire par une gêne localisée, une douleur, une tuméfaction, un érythème ou une ulcération des tissus mous recouvrant la zone osseuse concernée. L'inflammation est souvent modérée, étendue et mal limitée, entraînant la mobilité des dents présentes dans cette zone, sans qu'il n'y ait systématiquement d'atteinte parodontale. L'inflammation des tissus périphériques précède la détection clinique de la dénudation osseuse [26, 40, 3].

Cette pathologie peut rester asymptomatique, pendant plusieurs semaines, plusieurs mois, parfois même plusieurs années, tant que les signes cliniques ne sont pas présents et qu'aucun foyer infectieux n'est mis en évidence.

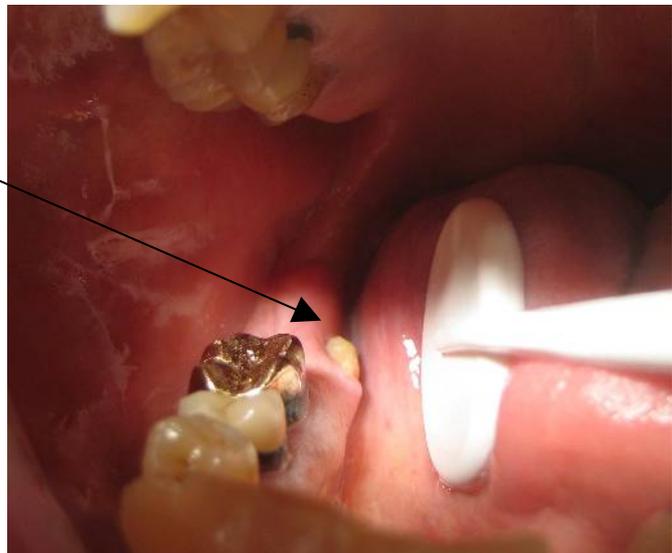
A un stade plus avancé, les lésions muqueuses superficielles s'accompagnent d'une exposition de l'os sous-jacent, qui présente les caractéristiques d'un os nécrosé, avascularisé [58]. Cliniquement l'os à nu est blanc jaunâtre ou blanc grisâtre, parfois recouvert d'un enduit blanchâtre pseudo membraneux; il reste de consistance dur, avec une surface rugueuse, sans aucune tendance à la guérison spontanée [1]. Il n'y a pas de saignement au sondage ; les zones de dénudations observées sont plus ou moins importantes en fonction de l'origine de la nécrose. En

l'absence de traitement, ou parfois malgré le traitement, l'exposition osseuse s'étend [2]. La cicatrisation spontanée est exceptionnelle, même pour les nécroses réduites. Dans certains cas on retrouve un séquestre osseux avascularisé, de quelques centimètres, qui peut être également décelé à la radiographie [28].

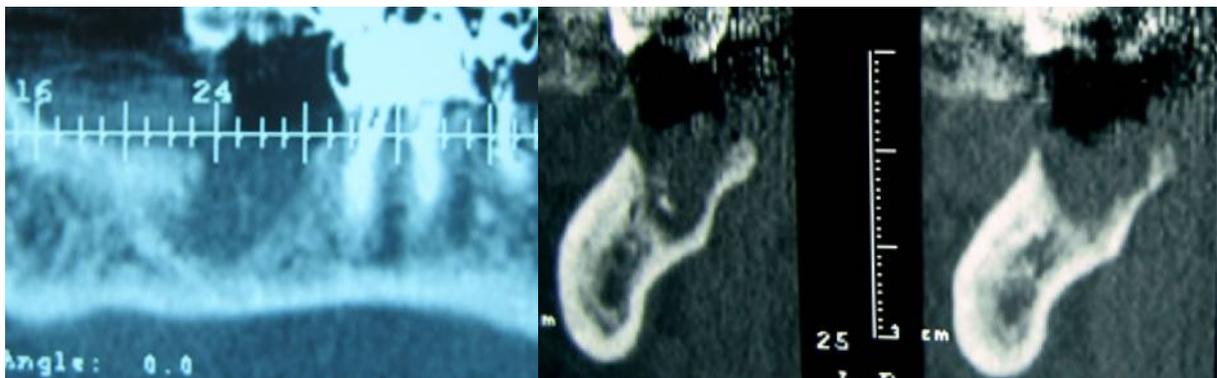
L'infection osseuse sous-jacente est presque systématique et s'accompagne alors d'une suppuration. Elle peut être préexistante à la nécrose, en raison de lésions parodontales ou endodontiques, ou bien secondaire à la chirurgie et à la nécrose [2, 40, 58].

A ce stade, les symptômes sont exacerbés. Ils correspondent à l'infection concomitante : œdème, sécrétions putriques, hyperhémie, abcès d'une loge maxillaire, cellulite, fistulisation cutanée [2, 16].

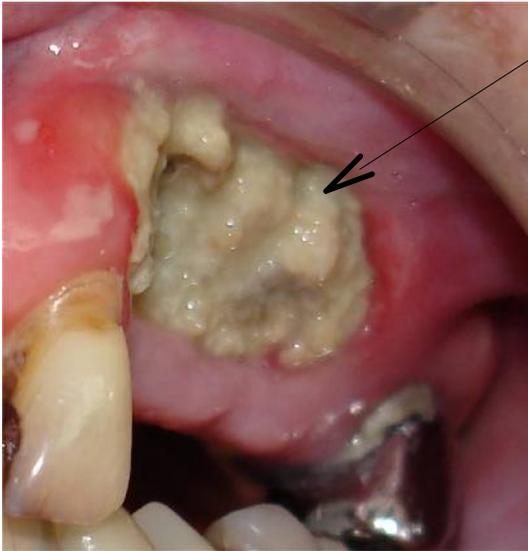
Ostéonécrose mandibulaire
postérieure chez un patient traité
pour métastases cancéreuses.



Coupes scanner en regard de la lacune osseuse : ostéolyse anormale et diffuse.



Iconographies Dr Strube.



Ostéonécrose maxillaire supérieure gauche chez une patiente traitée par Zométa depuis 1an, pour un cancer du sein avec métastases osseuses.

Iconographie Dr T. Piral.

2.3. Évolution :

L'évolution de l'ostéonécrose est souvent défavorable, s'accompagnant de douleurs importantes et d'une surinfection bactérienne. Cela peut entraîner l'apparition de différentes complications loco-régionales, telles que des cellulites maxillaires, des fistulisations cutanées, une communication bucco-sinusienne ou bucco-nasale. Une évolution agressive peut aboutir à la formation d'un ou plusieurs séquestres osseux. L'extension du processus nécrotique peut se propager massivement jusqu'au bord inférieur de la mandibule, et engendrer une fracture mandibulaire. Dans certains cas on relève également une perte de sensibilité au niveau du territoire innervé par le nerf alvéolaire inférieur [2, 16, 40, 59].

2.4. Siège :

L'apparition d'ostéonécroses prédomine à la mandibule: 66% contre 26% au maxillaire, selon une étude menée sur 368 cas. [15]

On les retrouve préférentiellement au niveau d'une alvéole après extraction dentaire, au niveau de la crête alvéolaire d'un maxillaire édenté, ou sur la face linguale de la mandibule dans la région molaire, au niveau de la ligne mylohyoïdienne. Les ostéonécroses se développent de façon accentuée en postérieur, en présence de tori ou de reliefs osseux recouverts d'une muqueuse fine, facilement traumatisée [1, 15, 16].

2.5. Signes radiologiques :

Le bilan radiologique classique comporte un orthopantomogramme ainsi que des clichés rétro alvéolaires, avec parfois un examen tomodensitométrique, dans les cas d'ostéonécroses étendues [1]. Initialement, aucune modification évidente, décelable sur les radiographies conventionnelles (panoramique et rétro alvéolaire), ne laisse croire à une ostéonécrose. On peut parfois remarquer un discret remaniement osseux ou un faible épaissement ligamentaire. Fréquemment, la lésion est visible cliniquement sans qu'il n'y ait pour autant de signe radiologique d'atteinte osseuse [1,2]. Au stade précoce de l'ostéonécrose, les signes radiographiques ne sont pas significatifs [22, 33, 60].

Ce n'est qu'à un stade avancé de la pathologie, après plusieurs mois, que l'on peut retrouver des images ostéolytiques évocatrices d'une ostéonécrose, laissant apparaître des zones de moindre densité, avec ou sans image de séquestre osseux radio opaque, des zones de sclérose osseuse, ainsi qu'un épaissement de la lamina dura [50]. On peut également observer une zone d'ostéocondensation réactionnelle autour des zones de déminéralisation. Les clichés rétro-alvéolaires et panoramiques révéleront un aspect piqueté de l'os, ainsi que des images d'ostéomyélites (inflammation de l'os avec suppuration) et d'éventuelles images péri apicales [10,19]. Ils pourront également mettre en évidence une éventuelle fracture mandibulaire[22]. Aucune image radiographique n'est réellement spécifique de l'ostéonécrose ; les limites observées sont floues, et mal définies [2].

Un scanner peu être utile pour étudier l'extension du processus nécrotique [16, 55]. A l'examen tomodensitométrique, une image de lyse osseuse, ou de lacune peut parfois être identifiée précocement, avant même l'exposition osseuse clinique [2, 39].

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) peut détecter une altération de la structure osseuse. De même, la scintigraphie au Tc 99 , examen fréquemment réalisé lors de recherche de métastases osseuses, a montré des signes précoces d'hypercaptation des maxillaires, et ceci bien avant l'exposition osseuse [2]. Elle montre une augmentation de la captation, soit par la formation d'un nouvel os, soit par le mécanisme d'ostéocondensation autour de la nécrose [39].

Une biopsie peut être réalisée pour éliminer une éventuelle pathologie maligne. [1, 5, 39, 55, 61]

2.6. Anatomopathologie :

L'examen anatomopathologique révèle qu'il s'agit d'un os nécrotique avec une importante colonisation bactérienne, non spécifique. L'os est avascularisé et caractérisé par des marges rugueuses [2, 8].

Après culture bactérienne, on retrouve une flore banale, constituées de bactéries saprophytes (cocci et filaments) et parfois de candida. Néanmoins, dans 2 cas sur 3, on relève la présence d'actinomyces [2, 40].

L'examen histopathologique de l'os nécrotique montre que toutes les logettes ostéocytaires sont dépourvues de cellule, que les ostéoclastes et les vaisseaux sont limités ou absents, et que les espaces médullaires sont colonisées par des bactéries ainsi qu'un infiltrât inflammatoire dense[4].

D'après une étude réalisée par Abi Najm et coll. sur 26 cas [4], l'ostéonécrose semble comporter différentes phases évolutives. Initialement l'os est encore vivant, mais est le siège d'un infiltrat inflammatoire modéré, associé à une vasodilatation et une fibrose médullaire. Lors de la phase inflammatoire, on observe l'apparition de foyers de nécroses avec un infiltrat inflammatoire très abondant. A la phase terminale, l'os est totalement nécrosé et est le siège d'une importante colonisation bactérienne saprophyte.

L'anatomopathologie doit permettre d'exclure une prolifération tumorale [8, 16, 40, 61].

2.7. Diagnostic différentiel avec l'ostéoradionécrose:

Les lésions observées dans les cas d'ostéonécroses dues aux bisphosphonates sont relativement semblables à celles décrites dans les cas d'ostéoradionécroses, cependant les patients n'ont aucun antécédent de radiothérapie [45]. Contrairement au cas d'ostéoradionécrose, les débris bactériens et le tissu de granulation sont retrouvés dans l'ensemble du tissu osseux et non pas uniquement en surface et en périphérie du séquestre [40].

Dans l'ostéoradionécrose, les dommages tissulaires, caractérisés par une hypoxie, une diminution de la vascularisation et du nombre de cellules, restent réversibles ou dans certaines mesures limités, lorsqu'une revascularisation osseuse est obtenue. Les BPs restent enclavés dans l'os sans être métabolisés. Dans les nécroses associées aux BPs, l'altération métabolique de l'os est telle, que la revascularisation seule ne semble pas suffisante pour entraîner la guérison [45]. L'oxygénothérapie hyperbare n'est pas efficace sur l'ostéonécrose [15, 22, 27, 40, 42, 45].

3. Les facteurs de risques :

Les différents facteurs de risque de l'ostéonécrose peuvent être regroupés en trois catégories.

La première catégorie regroupe les facteurs liés à la molécule, la seconde réunit les facteurs locaux, et la troisième, les facteurs systémiques. Enfin, on relève également des facteurs environnementaux.

3.1. Facteurs inhérents aux bisphosphonates :

3.1.1. Le type de molécules :

Le type de molécules prescrites joue un rôle majeur dans le développement des ostéonécroses, puisque jusqu'à ce jour, elles n'ont été retrouvées uniquement chez des patients ayant reçu des **aminobisphosphonates** [1,4].

A l'heure actuelle, les molécules impliquées dans le développement de cette complication sont: majoritairement l'acide zolédronique (Zométa®), puis le pamidronate (Arédia®), l'alendronate (Fosamax®), le risédronate (Actonel®) et l'ibandronate (Bonviva®) [1,12].

De plus, bien que l'évolution des ostéonécroses ne semble pas être corrélée à leur étiologie, il apparaît cependant qu'elle soit en rapport avec le BP prescrit. En effet, les nécroses observées chez des patients ayant reçus du zolédronate n'aboutissent à aucune cicatrisation ; alors qu'après un traitement à l'alendronate, aucun cas d'extension de l'exposition osseuse n'a été répertorié. On a même constaté, au bout d'un certain temps, un remaniement osseux [2].

Il faut également noter que les doses utilisées chez les patients atteints de cancer sont jusqu'à 12 fois plus élevée que celles utilisées dans le traitement de l'ostéoporose [22].

3.1.2. La dose cumulée :

La dose cumulée correspond à la dose totale de BPs prescrite jusqu'à l'apparition de l'ostéonécrose. Elle prend donc en compte, la durée du traitement, ainsi que la fréquence de prise, la quantité et la puissance de la molécule accumulée lors du traitement. Une étude prospective sur 252 patients a étudié cette variable; elle semble constituée un paramètre primordial dans le développement de cette complication [1].

Cette étude a également montré que la survenue de l'ostéonécrose était plus précoce chez les patients ayant reçu du zolédronate que pour ceux traité par pamidronate ou par l'association pamidronate puis zolédronate [1].

De plus chaque molécule possède une certaine biodisponibilité, une voie d'administration et une puissance qui lui est propre. Tous ces paramètres associés à la posologie à laquelle les médicaments sont administrés, influencent sur la quantité de BPs incorporés dans l'os et donc sur le délai d'apparition potentielle de la nécrose. Plus la molécule est puissante, plus le risque de développer une ostéonécrose est important [1, 41].

3.1.3. La voie d'administration :

La prévalence des ostéonécroses associées à une forme injectable de BPs est très importante par rapport à celle observée sous forme orale.

Les BPs sous forme orale ont une toxicité beaucoup plus faible [1, 4, 15, 41].

3.2. Les facteurs locaux :

3.2.1. Les chirurgies dento-alvéolaires :

Elles correspondent souvent au facteur déclenchant de l'ostéonécrose. Elles regroupent les chirurgies muqueuses et osseuses, telles que les extractions dentaires, les actes de chirurgie parodontale, endodontique (résection apicale) et la chirurgie implantaire.

La majorité des ostéonécroses ont pour une origine un traumatisme de la muqueuse dento-alvéolaire [15, 60, 62]. Dans 60% des cas rapportés par la littérature, les ostéonécroses sont

apparues après des actes chirurgicaux intéressant l'os alvéolaire [1]. Lors d'avulsions dentaires, il est souhaitable d'éviter de lever un lambeau d'épaisseur totale, et de privilégier la réalisation d'un lambeau d'épaisseur partielle, pour préserver au mieux la vascularisation de l'os sous-jacent, et permettre une fermeture étanche de la plaie [32].

Certaines études rapportent que les patients recevant des BPs intraveineux et qui subissent une chirurgie dento-alvéolaire, auraient 7 fois plus de risque de développer une ostéonécrose que ceux n'en ayant pas subis [60].

3.2.2. Les facteurs anatomiques :

Les tori, les exostoses, ainsi que la crête mylohyoïdienne constituent des facteurs de comorbidité. En effet, ces zones qui sont très peu vascularisées et recouvertes par une muqueuse très fine, peuvent aisément être à l'origine de traumatisme muqueux, à plus fortes raisons lorsqu'elles sont en contact avec une prothèse amovible [15, 41, 62]. La zone la plus susceptible d'être atteinte par l'ostéonécrose est la face linguale de la région mandibulaire postérieure [22, 12].

3.2.3. Les pathologies de la cavité buccale :

Dans les cas d'ostéonécrose, il est souvent décrit une comorbidité buccodentaire.

On relève chez ces patients, de nombreux cas de parodontites chroniques, des abcès et des mobilités dentaires, des caries, des lésions apicales ou péri-coronaires au niveau de la zone osseuse concernée par la nécrose [12, 15, 41, 62].

3.2.4. Les traumatismes d'origine prothétique :

Une prothèse amovible dentaire mal adaptée, peut engendrer des blessures ou des coupures de la muqueuse gingivale. Ces lésions constituent des portes d'entrées aux nombreux germes de la flore intra-buccale, rendant ainsi l'os sous-jacent plus vulnérable [12].

3.2.5. Le manque d'hygiène buccodentaire :

Une mauvaise hygiène buccodentaire est un facteur de risque de l'ostéonécrose. Elle est souvent corrélée avec la présence de caries et de parodontites qui sont également des facteurs aggravants [12, 15, 41, 62].

3.3. Les facteurs systémiques :

3.3.1. L'âge :

La prévalence est plus élevée chez les personnes âgées, de façon concomitante à un nombre plus important d'atteintes cancéreuses. Le risque est majoré à partir 65 ans [12, 15, 41, 59, 61].

3.3.2. Le sexe :

Les femmes sont plus sujettes à l'ostéonécrose que les hommes, bien que les deux sexes soient évoqués dans la littérature. Le ratio est de 3 femmes pour 2 hommes [22]. Cela est corrélé au fait que les femmes représentent une part plus importante des patients traités par bisphosphonates (cancer du sein et ostéoporose en expansion)[12, 22, 15, 41, 59, 61].

3.3.3. Les pathologies associées :

Les pathologies cancéreuses favorisent largement l'apparition d'ostéonécrose. Le facteur de risque est le plus important dans les myélomes multiples, puis dans les cancer du sein, dans les cancers de la prostate, et enfin dans les autres cancers [12, 41, 59].

L'insuffisance rénale peut aussi augmenter la survenue d'ostéonécrose, puisque les BPs sont éliminés par les reins, ce qui entraîne, en cas de dysfonctionnement de ces derniers, une accumulation plus importante des molécules au sein de l'organisme [72].

D'autres pathologies sont également susceptibles d'accentuer le risque d'apparition d'ostéonécrose, parmi lesquelles :

- les troubles métaboliques (le diabète, l'hypercholestérolémie, l'hypothyroïdie, la grossesse).
- les hémoglobinopathies (anémies, thalassémie).
- les coagulopathies, les maladies vasculaires, l'hypertension et les crases sanguines.
- les problèmes infectieux (l'ostéomyélite, le VIH, les infections mycosiques) et les immunodéficiences acquises.
- l'ostéoporose, l'arthrite, le lupus érythémateux disséminé et la malnutrition.

Ces pathologies sont susceptibles d'induire une altération de la vascularisation locale, ce qui favorise la nécrose [12, 15, 40, 41, 59, 61].

3.3.4. Les traitements associés :

Les traitements immunosuppresseurs, tels que les chimiothérapies et les corticothérapies au long court, sont également des facteurs de risques de cette complication. En effet, ils altèrent les réponses de défense de l'organisme face à l'infection et diminuent le potentiel de cicatrisation. Les oestrogénothérapies entraînent des modifications du remodelage osseux favorisant le développement de nécrose [12, 15, 59, 61, 72].

3.4. Les facteurs environnementaux :

Ce sont majoritairement le tabac et l'alcool. Certains auteurs relèvent aussi la pratique de la plongée, du fait de la variation de pression atmosphérique, et l'inactivité physique prolongée [12, 40, 41, 59, 61].

4. Population exposée :

Ce sont très majoritairement les patients :

–sujets à une ostéolyse sévère

–traités pour un myélome multiple, ou des métastases des cancers du sein et de la prostate.

–sujets à des traitements par amino-bisphosphonates à long terme et par voie intraveineuse [67].

Mais il a également été rapporté quelques cas traités pour une ostéoporose sévère par des aminoBPs sous forme IV [1].

5. Incidence :

L'incidence exacte est probablement sous estimée, car celle retrouvée dans la littérature est basée uniquement sur les cas répertoriés, et les examens bucco-dentaires ne sont pas encore systématiques chez les patients traités par BPs. L'incidence varie selon les molécules prescrites et leur voie d'administration ; elle varie surtout en fonction de la pathologie initiale pour lesquels les BPs sont prescrits.

Chez les patients atteints de pathologies malignes et traités par BPs intraveineux, elle s'étend de 0.8% à 12%, alors que les ostéonécroses décrites lors d'un traitement par BPs orales (notamment l'alendronate) ne représentent que 0.7 pour 100 000 personnes exposés par an. [59, 60, 67]

La majorité des cas rapportés ont reçu un traitement à l'acide zolédronique, puis ceux ayant reçu l'association pamidronate puis zolédronate et enfin ceux traités par pamidronate. Le nombre de cas d'ostéonécroses reportés chez les patients après la prise d'alendronate est nettement inférieur [60].

La nouvelle forme galénique d'acide zolédronique (Reclast®), administrée annuellement par voie intraveineuse, et durant 3 années consécutives, a été approuvée par la FDA (US food and drug administration) en 2007, pour le traitement des formes sévères d'ostéoporose. 2 cas d'ostéonécroses ont été rapportés après une large étude prospective, unique (étude HORIZON). Cependant, le 1er cas d'ostéonécrose a été décrit dans le groupe traité, le second dans le groupe contrôle (sous placebo) ; cela suggère que le risque serait relativement faible avec ces modalités de traitement [34, 59].

En 2006, Woo et al. ont réalisé une étude sur 368 cas d'ostéonécroses [22]. Il ressort de cette étude que 46,6% des cas étaient atteints d'un myélome multiple, 38,8% d'un cancer du sein, 6,2% d'un cancer de la prostate, 4,1% souffraient d'ostéoporose, 3,5% d'autres maladies métastatiques, et enfin 0,8% atteint de la maladie de Paget.

Le risque d'ostéonécrose étant cumulatif dans le temps, il semble qu'il augmenterait de 21% au bout de la troisième année, dans les traitements par voie intraveineuse [22].

Compte tenu de la démographie actuelle, du nombre croissant de BPs prescrits, et de cas rapportés, il est probable que ces chiffres tendent à augmenter dans les années à venir; d'où l'intérêt d'adopter une attitude préventive [1].

D'autre part, une étude menée sur 208 patients traités par BPs oraux (alendronate), et publiée par l'ADA en janvier 2009, a conclu que le risque de développer une ostéonécrose après un acte de chirurgie dentaire, lorsqu'un traitement par BPs oraux, même de courte durée, était en place, était plus important que ce qui a été rapporté dans la littérature jusqu'à ce jour [64].

6. Délais d'apparition :

Le délai d'apparition des ostéonécroses est de plusieurs mois après le début du traitement, ce qui correspond au temps nécessaire aux molécules de BPs pour être accumulées dans l'os.

Chez les patients atteints de cancer et recevant des BPs par voie IV, le délai d'apparition de l'ostéonécrose est d'environ 25 mois [57]. Cependant quelques cas se sont déclarés dès le 4^{ème} mois de traitement [22].

Les différents facteurs de risques, notamment les chirurgies et traumatismes bucco-dentaires modifient considérablement le délai d'apparition de la nécrose osseuse [1].

En ce qui concerne les nécroses retrouvées chez des patients traités par bisphosphonates sous formes orale, il n'y a pas d'étude permettant d'établir un délai moyen d'apparition. Cependant, plusieurs études rapportent des cas d'ostéonécroses diagnostiquées quelques mois après une intervention chirurgicale [19, 22].

7. Les hypothèses étiopathogéniques :

Plusieurs hypothèses ont été proposées pour expliquer le développement des ostéonécroses, mais leur mécanisme étiopathogénique n'est pas clairement élucidé [1, 44].

L'ostéonécrose serait due à une diminution du remodelage osseux physiologique, provoquée par les BPs en bloquant l'activité des ostéoclastes d'une part (théorie de l'hypocellularité), et par leurs effets anti-angiogéniques d'autre part, entraînant une hypovascularisation intra-osseuse (théorie de l'hypovascularité)[1, 44, 58].

Un traitement à forte dose pourrait aboutir à un "os gelé", inerte ayant perdu toute capacité de réparation des microfractures, qui sont la conséquence des traumatismes impliqués par les fonctions et parafunctions (mastication, déglutition, phonation- bruxisme...). De plus, la vascularisation étant atteinte, les muqueuses sus-jacentes deviennent alors sensibles au moindre traumatisme et peuvent laisser apparaître un os à nu, en contact avec le milieu buccal. Ce dernier étant septique, la contamination bactérienne de l'os nécrosé devient alors évidente. Ce sont ces signes secondaires, d'infection et d'inflammation des tissus environnants, ou la douleur, qui révèlent le plus souvent la nécrose (théorie infectieuse) [1, 44].

Une autre hypothèse suggère que la nécrose osseuse serait consécutive à une atteinte muqueuse. Les BPs, en diminuant le remodelage osseux, auraient un effet toxique sur les muqueuses provoquant ulcérations et déhiscences des tissus mous. Ce ne serait qu'après contamination de l'os sous-jacent par le milieu buccal que l'état de celui-ci pourrait alors évoluer vers la nécrose (théorie toxique) [1].

On sait que le remodelage osseux est augmenté lors de la phase de cicatrisation post chirurgicale, cela peut expliquer que les ostéonécroses surviennent plus fréquemment après un traumatisme osseux. De plus, après une extraction dentaire, il y a un contact direct entre le milieu buccal et le tissu osseux. Le risque de surinfection est donc réellement majoré car les BPs altère le processus de cicatrisation [2].

Certains auteurs suggèrent que l'ostéonécrose pourrait être le stade final d'une inflammation excessive, et dont la sévérité dépendrait de la dose de BPs incorporés. En effet, sur le plan histologique on remarque une inflammation osseuse avant la phase d'état de l'ostéonécrose, et des images d'hypercaptation sont retrouvées à la scintigraphie. Le facteur inflammatoire semble être un facteur prépondérant au développement de l'ostéonécrose Maxillaire [2].

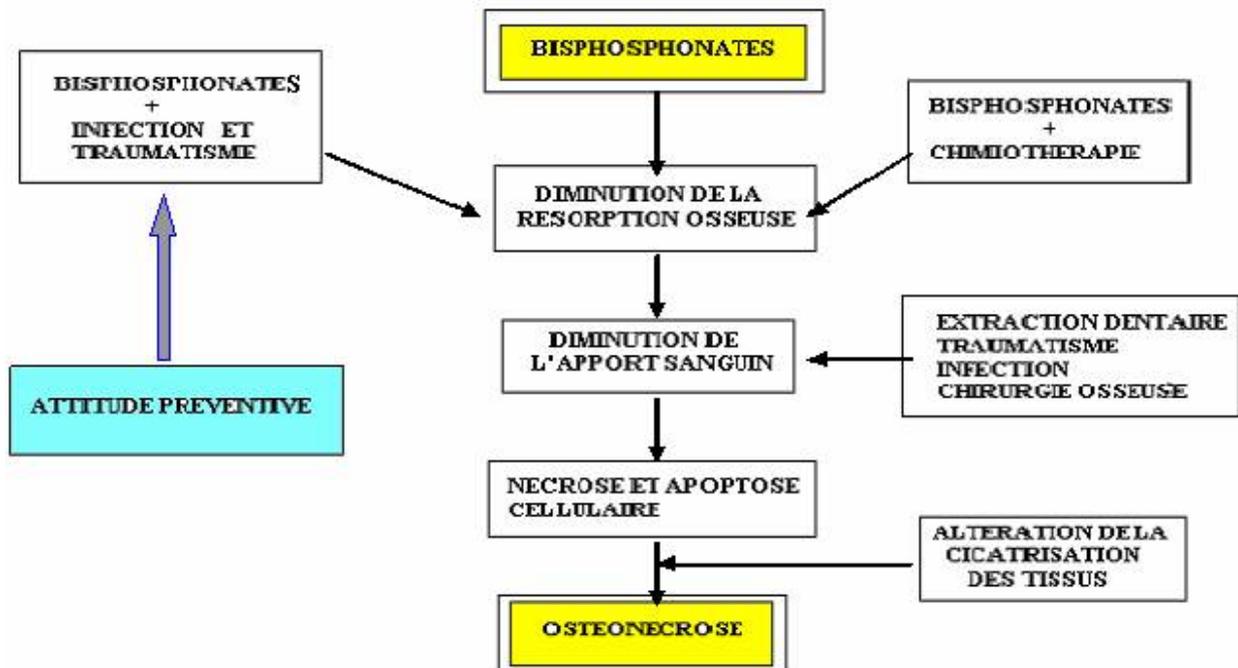


Schéma du développement des ostéonécroses [46].

Les lésions intéressent quasi exclusivement les os maxillaires, et leur point de départ est toujours intra-buccal [14].

L'incorporation des BPs et leur activité est proportionnelle à l'intensité du remodelage osseux, puisqu'ils sont accumulés dans l'os, puis libérés lors de la résorption osseuse. Leur concentration est plus élevée dans les zones de croissance, au niveau des sites en cours de cicatrisation, et dans les zones ayant un taux de remodelage osseux élevé. Les os maxillaires ont un "turn-over" physiologique très important, favorisé par le stress régulier que représentent les forces masticatoires, et celles exercées lors de la phonation et de la déglutition. Cela explique que les ostéonécroses associées aux bisphosphonates concernent presque exclusivement les maxillaires [1]. Les secteurs postérieurs, secteurs prémolo-molaires, notamment à la mandibule et au niveau

de la crête mylohyoïdienne constituent les zones de localisation préférentielle de l'ostéonécrose [1,14, 40].

De plus, l'ostéonécrose atteint classiquement les parties les plus terminales d'un territoire vasculaire osseux, cas des os maxillaires [39]. La très faible vascularisation locale de ce territoire, entraîne une diminution importante des mécanismes de défense et de cicatrisation, d'où la manifestation préférentielle des ostéonécroses dans cette zone [27]. Contrairement au os longs, qui se développent à partir de l'os endochondral, les os maxillaires sont issus de l'os endomembranaire en formation. La mandibule est un os corticospongieux très dense, dont la corticale osseuse est extrêmement épaisse. La vascularisation terminale de la mandibule est beaucoup plus faible qu'au maxillaire supérieur, cela explique sa vulnérabilité. La mandibule est deux fois plus souvent atteinte par l'ostéonécrose que le maxillaire [1, 14, 37].

Les os maxillaires sont séparés du milieu buccal par une simple et fine couche d'épithélium. Cette proximité des os maxillaires avec le milieu buccal, les rend particulièrement susceptibles d'une contamination par la salive : la flore buccale est constituée de plus de 500 espèces bactériennes différentes. Les os maxillaires, par l'intermédiaire des dents, sont les seuls os du corps humain à être en rapport avec un milieu septique ; ce qui favorise largement l'apparition de nécrose [27, 37, 72].

Les traumatismes, même minimes, sont fréquents au niveau de la cavité buccale [40].

Les traumatismes dues aux actes chirurgicaux (extractions, mise en place d'implant, chirurgie parodontale, chirurgie endodontique, biopsie) favorisent très largement le développement d'ostéonécrose. En effet les BPs altèrent la fonction ostéoclastique, ce qui perturbe le remodelage osseux de l'os néoformé cicatriciel : la cicatrisation osseuse post-chirurgicale est ainsi compromise [37]. Le risque de développer un nécrose maxillaire, chez un patient traité par BPs IV , est multiplié par 7 après une chirurgie dento-alvéolaire [59].

Les traumatismes buccaux peuvent également être le résultat, d'une prothèse mal adaptée (intradoss blessant les tissus sous-jacents), de comportements ou de tics (morsures, blessures avec objet...), ou survenir au cours des repas. La muqueuse buccale est une muqueuse extrêmement fragile et particulièrement exposée. Ces traumatismes facilitent le contact des os maxillaires avec le milieu buccal et augmentent ainsi le risque d'infection [27, 37, 40].

IV. CONDUITES À TENIR ET RECOMMANDATIONS :

L'ostéonécrose des maxillaire est à ce jour le principal effet indésirable sévère des aminobisphosphonates. La prise en charge de cette lourde pathologie reste encore mal codifiée, cependant plusieurs panels d'experts ont mis au point des recommandations pour la prévention, le diagnostic, et le traitement de ces ostéonécroses [1, 58, 61].

Il n'existe pas de réel consensus, cependant la similitude des lésions associées aux BPs, à celles observées dans les cas d'ostéoradionécroses, a permis de suggérer des propositions pour leur prise en charge. Il faut rappeler que ces recommandations restent empiriques, et qu'elles sont basées sur des cas cliniques encore relativement peu nombreux [16, 27, 58, 59].

Il est primordial de différencier les cas d'ostéonécroses, en fonction de l'indication du traitement par BPs [2, 59]. Compte tenu du caractère encore récent de cette pathologie, la grande majorité des recommandations publiées, concernent les patients atteints de cancer et traités par BPs IV ; ils représentent effectivement la population la plus touchée par cette complication. Cependant, chez les patients souffrant d'ostéoporose, les mesures préventives adoptées avant la mise en place d'un traitement par BPs, notamment sous forme orale, tendent à se calquer par principe de précaution, sur celles indiquées en cas de traitement par BPs dans le cadre de pathologies malignes [1]. Néanmoins, en cas d'ostéonécrose, l'attitude curative adoptée de manière évidente chez les patients atteints d'affections bénignes, ne sera pas systématique en carcinologie, où l'espérance de vie des patients est relativement faible (de 3 à 5 ans), et pour lesquels, le plus souvent, il semble préférable d'envisager une thérapeutique à visée palliative [2, 72].

L'élaboration des directives de prévention de l'ostéonécrose maxillaire est basée sur la littérature internationale et sur l'expérience clinique accumulée dans le cadre de plusieurs consultations spécialisées et basées sur des observations cliniques. Les recommandations suivantes sont basées sur celles de l'AAOMS (American Association of Oral Maxillofacial Surgeons), de l'ADA (American Dental Association) et de l'AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé) [12, 32, 46, , 59, 60, 61].

A / AVANT LA MISE EN PLACE D'UN TRAITEMENT PAR BISPHOSPHONATES :

Compte tenu de l'absence actuel de traitement curatif efficace, il est indispensable de réaliser une prévention active pour limiter l'apparition de ces nécroses osseuses. Afin de pouvoir prendre les mesures de précautions nécessaires, il est essentiel de savoir distinguer les patients à risque [16]. La première étape consiste donc pour le chirurgien dentiste ou le stomatologue, à intégrer la question relative à la prise d'un traitement par bisphosphonates, au sein du questionnaire médical, réalisé au cours de l'anamnèse [5]. Cela permet de déterminer le profil du patient, et de connaître la pathologie pour laquelle l'indication d'un traitement par BPs a été posée. L'anamnèse détaillée doit permettre de réunir toutes les informations concernant le traitement par BPs : la posologie, la forme galénique, la voie d'administration, la durée du traitement, les traitements antérieurs et associés, les facteurs de risques individuels...[45, 46].

Le protocole de prise en charge a pour but de systématiser, de proposer un algorithme, et d'optimiser la santé bucco-dentaire. Les moyens préventifs passent par le maintien d'une cavité bucco-dentaire saine, pour éviter l'apparition d'une plaie osseuse. La prise en charge est essentiellement médicale et cherchera à minimiser les risques individuels [60].

1.RECOMMANDATIONS GÉNÉRALES :

- anamnèse détaillée du patient, réalisée avec minutie.
- bilan bucco-dentaire complet pratiqué par un chirurgien dentiste ou un stomatologue, de façon systématique avant la mise en place du traitement : examen des tissus durs et des tissus mous intra-oraux.
- réalisation d'un bilan radiologique : **radiographie panoramique dentaire** complétée par des **clichés rétro-alvéolaires**, effectués par la technique du long cône. En cas de doute sur un foyer infectieux, un dentalscanner pourra être effectué [32].
- recherche et élimination de tous les foyers infectieux existants et potentiels.
- remise en état de la cavité buccale indispensable [3, 12, 19, 26] :
 - traitement des caries dentaires.
 - prophylaxie gingivale et assainissement des poches et foyers parodontaux.
 - Assainissement des péri-implantites.

- extraction des dents ayant un pronostic défavorable, des dents semi-incluses, et des dents de sagesse risquant de provoquer des accidents infectieux lors de leur évolution.
- Traitement des foyers infectieux endodontiques et reprise des traitements canaux jugés insuffisants.
- Restauration conservatrice ou prothétique selon les indications.

- recherche et élimination de tous les facteurs locaux irritants [12]:

- Prothèses amovibles ajustées et rendues atraumatiques, examen des muqueuses supports (notamment dans la région mandibulaire postérieure).
- Réfection des restaurations débordantes ou mal adaptées.
- Évaluation des risques de fractures des dents dépulpées, et réalisation si nécessaire de restaurations prothétiques.
- Régularisation des tori éventuels, lorsqu'un conflit avec une prothèse est prévisible, pour éviter une ulcération muqueuse [44, 62].

- Précautions à prendre lors de gestes invasifs:

- Les traitements endodontiques doivent être réalisés sous champ opératoire (digue), avec un rinçage abondant à l'hypochlorite de sodium (0, 37%), afin de minimiser les risques d'infections périapicales [16, 68].

➤ Chirurgies dento-alvéolaires [12]:

- Lorsqu'elles sont nécessaires, elles doivent être réalisées au plus tôt, et dans la mesure du possible, au minimum 6 semaines avant le début du traitement [2, 46].
- Prescription d'un traitement anti-infectieux pré et post-opératoire local sous forme de rinçage buccal, avec un produit bactéricide : chlorhexidine 0,12 %, 4 fois par jour.
- Les extractions doivent être le moins traumatique possible [32, 59].

- Acte réalisé sous anesthésie locale ou loco-régionale sans vasoconstricteurs [12].
- une fermeture primaire étanche des berges opératoires doit être obtenue de façon systématique.
- L'antibiothérapie ne sera prescrite que si l'acte est considéré à risque d'infection (ostéotomie, durée de l'acte...), et selon les risques individuels du patient [51].

- information et éducation du patient [12] :

- Prise de conscience du risque potentiel d'ostéonécrose, information éclairée du patient (information orale et écrite).
- S'assurer que le patient ait intégré la nécessité de signaler à son dentiste, à son médecin traitant, à son rhumatologue ou à son oncologue, le moindre symptôme buccal ou signe clinique : douleur, blessure, gonflement, ulcération, exposition osseuse.
- Éducation et motivation du patient à une hygiène bucco-dentaire parfaite et personnalisée. Entretenir une hygiène dentaire irréprochable ainsi que réaliser des contrôles réguliers est le meilleurs moyen pour réduire le risque d'ostéonécrose [19, 59].
- Instruction de la nécessité d'éviter toute chirurgie invasive non indispensable concernant les os maxillaires.
- Prescription de bain de bouche à la chlorhexidine à 0,12% à réaliser quotidiennement.
- Suivis réguliers, tous les 4 à 6 mois, intégrant le patient dans un protocole spécifique de contrôle et de maintenance [16].
- L'ostéonécrose peut se déclarer de façon spontanée ou secondairement à un acte chirurgical [59].

- Avant la mise en place du traitement par bisphosphonates, il est préférable, si l'état clinique général du patient le permet, d'éradiquer tous les foyers infectieux, d'obtenir un assainissement total de la cavité buccale, et une cicatrisation osseuse après extraction.

2. DANS LE CADRE DE PATHOLOGIES MALIGNES :

➤ Il est nécessaire d'attendre la cicatrisation complète après extraction (au minimum 6 semaines pour la cicatrisation muqueuse), et systématiquement lorsque cela est possible, 120 jours pour permettre la cicatrisation osseuse [32].

La décision de retarder le traitement par BPs pour permettre les soins dentaires et la cicatrisation osseuse, doit être prise par le médecin prescripteur. Il faut juger des bénéfices et des risques en fonction des facteurs de risques individuels de chaque patient. La collaboration étroite du chirurgien dentiste avec l'oncologue, et le médecin généraliste est primordiale pour permettre une prise en charge adéquate du patient [72].

➤ la chirurgie implantaire est contre indiquée. Cependant, pour les implants déjà en place et ostéo-intégrés, seule la maintenance est de rigueur [22].

➤ En fonction du risque carieux, la réalisation de gouttière de fluoruration peut être nécessaire.

3. DANS LE CADRE D'AFFECTIONS BENIGNES :

Les BPs sont utilisés dans le traitement de l'ostéoporose, de la maladie de Paget, de l'ostéogénèse imparfaite... Leur efficacité a été prouvée et leur très large utilisation à travers le monde en témoigne. Les données concernant les conduites à tenir relatives à la prise de BPs oraux sont moins nombreuses, mais de nouveaux protocoles de prise en charge ont été proposés. Actuellement, ils diffèrent peu de ceux recommandés pour les pathologies malignes.

– Chez les patients dont le risque de fractures est jugé trop important, les soins dentaires ne doivent pas retarder le début du traitement par BPs [32].

– En cas d'impossibilité de réaliser l'examen bucco-dentaire avant le début du traitement, il doit être pratiqué le plus rapidement après son initiation [19].

– Les implants indispensables peuvent être réalisés [32].

–Les risques d'ostéonécrose sont faibles, mais ils ne doivent pas être sous estimés en raison du grand nombre de patients traités, et du nombre restreint de données épidémiologiques statistiquement fiables. Les ostéonécroses sont moins virulentes que celles retrouvées dans les traitements par BPs IV chez les patients cancéreux, et répondent mieux aux thérapeutiques [19, 59, 64].

–Actuellement il n'y a aucune technique valable prouvée scientifiquement, permettant de déterminer si le risque de nécrose augmente [19].

–Le praticien doit prendre en compte les facteurs de risques individuels relatif au patient : âge (plus de 65 ans), traitement aux glucocorticoïdes, utilisation prolongée de BPs [3].

➤ **Traitement par BPs sous forme IV :**

Un étude clinique récente a rapporté des résultats concernant les patients ayant reçu la nouvelle forme galénique de BPs IV: dose annuelle de 5 mg d'acide zolédronique (Aclasta®), pendant trois ans. L'efficacité de ce traitement dans les formes sévères d'ostéoporose, a été approuvé depuis 2007. Il a montré une réduction significative du risque de fractures vertébrales et de la hanche. D'après une étude prospective randomisée avec placebo, seulement 2 cas d'ostéonécroses ont été constatés chez ces patients, dont un dans le groupe placebo, l'autre dans le groupe de traitement. Ces données vont dans le sens d'un faible risque d'ostéonécrose. Néanmoins, les effets secondaires néfastes peuvent survenir bien longtemps après la prise des médicaments, et peuvent être favorisés par leur utilisation croissante [59].

Actuellement il n'existe aucune recommandation spécifique concernant cette forme galénique dans le cadre du traitement de l'ostéoporose.

B / PENDANT UN TRAITEMENT PAR BISPHOSPHONATES :

1. RECOMMANDATIONS GÉNÉRALES : ATTITUDE PRÉVENTIVE.

L'évolution des ostéonécroses est difficilement contrôlable, il est donc indispensable de respecter rigoureusement les mesures de prévention, afin de limiter leur survenue.

Les praticiens doivent délivrer des informations claires et précises, orales et écrites, concernant le risque d'ostéonécroses. La prise en charge efficace du patient, exige la participation active de celui-ci, et donc sa prise de conscience indispensable, du risque encouru [16].

L'objectif du traitement, chez les patients à risque ou en phase active de nécrose osseuse, est de préserver la qualité de vie des patients en contrôlant la douleur, et les infections, ainsi que prévenir d'une éventuelle extension de la nécrose [60].

Un suivi bucco-dentaire régulier est impératif : le contrôle devra être effectué tous les 3 à 4 mois chez les patients cancéreux, et au minimum 1 fois par an dans le cadre du traitement de l'ostéoporose, en collaboration avec l'oncologue et le rhumatologue [12, 27, 33]. Les soins dentaires peuvent être pratiqués dans un cabinet en ville, néanmoins le praticien devra respecter un protocole rigoureux concernant les thérapeutiques et l'asepsie.

La radiographie panoramique doit permettre la recherche des signes d'ostéolyses ou d'ostéoscléroses, d'épaississements ligamentaire et d'une atteinte osseuse au niveau de la furcation radiculaire. Il doit être effectué tous les 6 mois. Cependant, il est nécessaire de tenir compte des signes radiologiques tardifs ; l'imagerie à elle seule est insuffisante pour poser un diagnostic. Lorsqu'il persiste un doute sur les radiographies conventionnelles, on effectuera un examen par TDM (tomodensitométrie). De même, la scintigraphie pourra éventuellement révéler une atteinte précoce d'une zone osseuse, par l'ostéonécrose [5, 12, 61].

il est indispensable de pratiquer un examen clinique minutieux et complet, à la recherche des signes suivants :

- Exposition osseuse
- Exposition des furcations radiculaires
- Fistules cutanées ou muqueuses
- Tuméfaction des tissus mous intra-oraux

- Mobilité dentaire accrue par rapport à l'examen précédant
- Changements brusques de l'état de santé parodontale ou des muqueuses intra-orales
- Traumatismes muqueux, ulcérations.
- Examen des muqueuses supports de prothèses amovibles, notamment au niveau de la crête mylohyoïdienne, et des tori et exostoses osseuses lorsqu'ils sont présents [12].

Le praticien interrogera le patient à propos des symptômes suivants :

- Douleur orale non diagnostiquée
- Dysesthésie (sensation de mâchoire lourde, engourdissement...)

2. DANS LE CADRE DE PATHOLOGIES MALIGNES :

-Le dépistage de tous les foyers infectieux, ainsi que leurs traitements doivent être systématiques, et réalisés de façon non invasive, pour la muqueuse, l'os et le parodonte.

-La réhabilitation ou la maintenance de la cavité buccale est effectuée tant que possible par des traitements conservateurs :

- Le parodonte devra être assaini par des détartrages et si nécessaire, par des surfaçages radiculaires non chirurgicaux, sous antibiothérapie de type amoxicilline + métronidazole [32].
- Les caries seront traitées et les dents reconstituées.
- On préférera conserver les dents non mobiles à délabrement important, plutôt que de les extraire. Elles seront meulées au ras de la gencive et les traitements radiculaires devront être réalisés. Cette procédure a pour but d'éviter les extractions dentaires pour raisons carieuses [12, 59].
- Les traitements radiculaires sont considérés comme des actes invasifs. Ils doivent être réalisés sous digue, avec rinçage abondant avec une solution bactéricide et sous antibiothérapie prophylactique prolongée de type amoxicilline + métronidazole, par voie générale [68].
- Élimination des facteurs de risques locaux tels que les restaurations ou couronnes inadaptées, les angles vifs sur des couronnes dentaires [12].

- Réhabilitation prothétique:

- en cas de nécessité prothétique, la prothèse fixée est recommandée car elle ne prend pas appui sur les tissus mous.
- les prothèses amovibles doivent être ajustées et rebasées avec de la résine souple, pour éviter toute blessure des tissus mous, notamment au niveau des tissus de recouvrement des bases osseuses. Il est conseillé aux patients de ne pas porter leurs prothèses la nuit [59].

- Chirurgie:

- Il est souhaitable d'éviter toutes interventions chirurgicales.
- Les extractions doivent se limiter aux dents avec infection en phase active, non traitables différemment, ou aux dents ayant une atteinte parodontale prononcée, de mobilité 3 ou plus. Ainsi une attelle parodontale pourra être confectionnée pour stabiliser les dents de mobilité 2 [12, 32].

➤ En cas de nécessité absolue d'avulsion dentaire :

- L'extraction doit être la moins traumatisante possible, réalisée sans lambeau et doit se dérouler dans des conditions d'asepsie irréprochable [32].
- L'anesthésie locale ou locorégionale ne doit pas contenir de vasoconstricteurs [5, 12]
- Lorsqu'une régularisation des crêtes alvéolaires est nécessaire, elle devra être effectuée, sous irrigation stérile [4, 68].
- Il est impératif d'obtenir une suture des berges, étanche et hermétique, un décollement muqueux (lambeau d'épaisseur partielle) pourra être réalisé pour donner de la laxité aux tissus si nécessaire. Les sutures devront être passives et sans tension [4].
- proscrire les décollements périostés de pleine épaisseur [3, 68].
- L'utilisation de colle de fibrine ainsi que l'adjonction de PRP (platelet-rich plasma) dans l'alvéole favorise les suites opératoires et la cicatrisation muqueuse [2].

-Une antibiothérapie doit être mise en place avant l'intervention chirurgicale et jusqu'à cicatrisation complète de l'alvéole [32].

-La cicatrisation sera évaluée cliniquement, mais également radiologiquement, à l'aide d'une radiographie panoramique [32].

-Prescription de bains de bouche à la chlorhexidine 0,12 % : à commencer 72 heures après l'intervention (pour ne pas risquer de déstabiliser le caillot), et à réaliser 3 fois par jour, pendant 15 jours [12, 68].

- Mise en place d'une antibiothérapie :

L'AFSSAPS, dans ses dernières recommandations en décembre 2007 préconise une antibiothérapie commençant la veille de l'intervention et maintenue jusqu'à cicatrisation complète de l'alvéole. L'évaluation de la cicatrisation doit se faire cliniquement et radiologiquement [32].

De nombreux auteurs, recommandent la prescription de l'association amoxicilline (875mg) + acide clavulanique (125mg) (Augmentin®), 10 jours avant l'intervention, prolongée au moins 10 jours après pour couvrir la première phase de cicatrisation, voire jusqu'à trois semaines après l'intervention. En cas d'allergie aux pénicillines, la prescription est remplacée par des quinolones associées à du métronidazole, ou de l'érythromycine associée à du métronidazole [2]. Contrairement à la clindamycine, ces associations sont efficaces contre Actinomycètes et Eikenella, bactéries fréquemment retrouvées dans les cas d'ostéonécroses [27, 55].

Un groupe d'experts a mis au point des recommandations en 2004 [5]. Dans ce cas, lors d'extraction, ils recommandaient la mise en place d'une antibiothérapie, deux jours avant et 10 jours après l'intervention. L'antibiotique de choix est l'association d'amoxicilline (875mg) à l'acide clavulanique (125mg) en 3 prises par jour. En cas d'allergie aux pénicillines, la clindamycine (300mg) est prescrite 3 à 4 fois par jour [5].

En 2005, l'ADA recommandait la mise en place d'une antibiothérapie prolongée, sans en préciser la durée. Les molécules de choix sont les même que celles citées précédemment [42].

➤ Contre-indications :

- contre-indication absolue à la pose d'implants. Cependant la présence d'implants bien intégrés, ne semble pas avoir de conséquence sur l'incidence d'une l'ostéonécrose éventuelle [12, 32, 59, 61].

-Les chirurgies parodontales sont également contre indiquées [20].

- contre-indication aux chirurgies électives (greffes, chirurgies parodontales, avulsion de dents sagesse enclavées, ...) [12, 16].

➤ Le suivi des patients:

Le suivi des patients est indispensable. Il devra être d'autant plus strict qu'il s'adresse à une population âgée, chez laquelle les traitements par BPs sont fréquemment associés à d'autres traitements (radiothérapie, corticothérapie) et pathologies (diabète...) [12, 15].

La motivation et l'éducation des patients à une hygiène bucco-dentaire optimale est fondamentale. Elle passe par un apprentissage personnalisé de l'hygiène bucco-dentaire, la prescription d'antiseptiques sous forme de bains de bouche à la chlorhexidine à 0,12%, et l'application de fluorures topiques en fonction du risque carieux [12].

➤ Information des patients :

Le praticien doit délivrer les informations concernant la nécessité :

-de réaliser un contrôle radiologique tous les 3 à 4 mois, selon les facteurs de risques individuels associés, ainsi qu'un examen oro-facial pratiqué par un chirurgien dentiste averti ou un stomatologue, en alternance avec les contrôles effectués par l'oncologue. La collaboration des praticiens entre eux et l'échange des informations concernant le patient est indispensable.

-De rapporter le moindre symptôme ou signe clinique, dès leur découverte : douleur, tuméfaction, ulcération, mobilité dentaire, exposition osseuse...[33].

-D'éviter toutes chirurgies dentaires électives ou techniques chirurgicales impliquant le tissu osseux [12].

L'ensemble des décisions doit être prises de façon collégiale et avec le consentement du patient [68].

Selon les recommandations données par l'AFSSAPS en décembre 2007, l'arrêt du traitement par BPs n'est pas nécessaire [12]. Certains auteurs émettent la possibilité d'une suspension temporaire du traitement par BPs, 2 à 3 mois avant l'intervention chirurgicale et jusqu'à cicatrisation complète. Cependant, il n'existe pas de preuves affirmant le réel bénéfice de l'arrêt du traitement, compte tenu de la demi vie osseuse très longue des BPs [5, 44, 51].

Selon l'AAOMS, l'arrêt du traitement de BPs IV n'apporte pas de bénéfice à court terme, alors que leur efficacité contre les complications relatives aux métastases osseuses, la douleur, et les risques de fractures, a largement été prouvée [59].

3. DANS LE CADRE DE PATHOLOGIES BENIGNES : OSTEOPOROSE, PAGET ...

Les patients recevant des BPs oraux risquent également de développer une ostéonécrose, mais à un degré beaucoup moins important que les patients traités par des doses de BPs IV dans le cadre de pathologies malignes. Le risque de nécrose semble associé à la durée du traitement, ainsi qu'aux traitements associés, notamment la prise de corticoïdes. Le risque augmenterait de façon importante à partir de 3 ans de traitement [59]. Les patients doivent être rassurés. Le risque est faible, mais ne doit pas être négligé [19].

➤ Traitements conservateurs et restaurateurs :

–Tous les soins restaurateurs peuvent être réalisés chez les patients traités par bisphosphonates oraux [19].

–Aucune donnée ne permet d'affirmer que les forces masticatoires ou les malocclusions accentuent le risque d'ostéonécrose [3, 19].

–Aucune précaution particulière n'est à prendre en ce qui concerne les techniques classiques d'endodontie.

–Les résections apicales ne sont pas conseillées, elles doivent respecter les mêmes précautions que celles recommandées en cas de chirurgie conventionnelle [3, 19].

–Il est préférable de réaliser les traitements radiculaires des dents fortement délabrées, plutôt que de réaliser leurs extractions dans la mesure où les dents sont conservables.

➤ Traitements parodontaux :

Les protocoles classiques peuvent être réalisés :

–détartrage

–surfaçage à l'aveugle, réévalué au bout de 6 semaines

–surfaçage sous lambeaux. Il est préférable d'obtenir une fermeture primaire des tissus mous après une chirurgie parodontale [3,19].

Si nécessaire, les techniques de dégagement osseux de petite étendue peuvent être réalisées. On ne dispose d'aucune preuve concernant l'augmentation potentielle du risque d'ostéonécrose après la réalisation de greffes osseuses ou de régénération tissulaire guidée [3, 19].

➤ Prothèse :

–Les prothèses fixées doivent être correctement adaptées.

–Les prothèses amovibles doivent être réajustées et rebasées pour éviter tous risques de blessures ou de coupures des tissus mous, et empêcher une exposition osseuse [19].

➤ Chirurgie :

L'objectif majeur de la prévention est de réduire les possibilités d'extension de la nécrose éventuelle.

• technique du quadrant par quadrant :

Bien qu'il n'y ait pas de preuve de la nécessité impérative d'adopter une approche clinique conservatrice, la technique du quadrant peut être appliquée, selon les cas, par principe de précaution [3, 19]. Lorsque plusieurs secteurs nécessitent des traitements impliquant l'os et

le périoste, les actes chirurgicaux pourront être réalisés d'abord dans un quadrant, si cela est possible, puis d'attendre 2 mois de cicatrisation ; pendant lequel sera également effectué un traitement antiseptique type chlorhexidine, en bain de bouche, 2 fois par jour. Si aucun signe d'inflammation n'apparaît, le reste de la cavité buccale peut alors être traité [3].

Bien évidemment, cette approche ne s'applique pas lorsque les actes dentaires sont urgents [3, 19]. Il faut être vigilant face aux sinusites, aux infections apicales en phase active, et aux parodontites sévères avec poches purulentes, car ces pathologies, en impliquant l'os médullaire, représentent des facteurs de risques accrus d'ostéonécroses spontanées. Ces pathologies doivent être traitées immédiatement [12, 19].

D'après l'expérience des cliniciens, la majorité des ostéonécroses sous BPs oraux se développent dans les 2 mois qui suivent la chirurgie. Il est important de bien évaluer l'indication de chirurgie. Les trois premières années de traitement, on considère que le risque de retard de cicatrisation existe, cependant les extractions sont réalisables. Par contre, le risque d'ostéonécrose augmente de façon exponentielle après ces trois années de traitement [2, 59].

•Lorsque des extractions sont nécessaires :

- Bien que le risque soit faible, le patient doit être informé de la survenue éventuelle d'ostéonécrose avant l'intervention.
- Le praticien doit exposer au patient les différentes alternatives thérapeutiques qui lui sont offertes :
 - Les implants peuvent souvent être remplacés par des bridges ou des prothèses amovibles partielles
 - Les extractions peuvent être évitées en réalisant les traitements endodontiques et en rasant les couronnes cliniques au ras de la gencive [19].
- Le praticien doit adopter une attitude conservatrice et privilégier les techniques de propreté sous irrigation stérile. Les extractions doivent être les moins traumatisantes possible [19].
 - Il faut chercher à obtenir une fermeture primaire des berges, des sutures étanches, avec utilisation éventuelle de colle de fibrine. Une régularisation osseuse pourra être effectuée si nécessaire sous irrigation stérile.

- Éviter les lambeaux d'épaisseur totale ; si nécessaire préférer un lambeau d'épaisseur partielle pour préserver la vascularisation de l'os sous jacent [32].
- Des rinçages buccaux à la chlorhexidine seront réalisés juste avant l'intervention et après, jusqu'à cicatrisation du site [3, 19].

Les recommandations de l'AFSSAPS de décembre 2007, évoquaient la nécessité de réaliser les avulsions dentaires sous antibiothérapie [32]. Aucune donnée ne permet d'affirmer que la mise en place d'une antibiothérapie post-chirurgicale préviendrait du risque d'ostéonécrose [19].

Selon un rapport de l'ADA en décembre 2008, aucune antibiothérapie ne serait nécessaire, du propre fait d'un traitement par BPs oraux. Une antibiothérapie sera mise en place uniquement selon les indications classiques représentées par le risque d'infection, et réévaluée en fonction des risques individuels (alvéolectomie, CBS, altération de l'état général, âge du patient, glucocorticoïdes, polymédication...) [19].

➤ Implantologie:

Il y a très peu de données concernant l'implantologie et les traitements sous BPs oraux.

- Le forage implantaire peut représenter un risque face au développement de l'ostéonécrose.
- Un traitement par BPs oraux ne constitue pas, à ce jour, une contre-indication absolue à la pose d'implants. Par principe de précaution, on peut considérer qu'il est préférable de se limiter à la pose d'implants indispensables [19, 32, 59].
- Le risque est essentiellement augmenté lorsque des techniques préalables d'augmentation du volume osseux sont nécessaires, ou dans les poses d'implants multiples [19].
- La maintenance des implants déjà en place se réalise selon les protocoles classiques de nettoyage mécanique et chimique, avec un suivi régulier [3, 12].
- Le traitement des péri-implantites est réalisé par une phase initiale prolongée, puis par un traitement non chirurgical. Si la péri-implantite persiste, une révision chirurgicale des tissus mous sera alors entamée. Lorsque cela est nécessaire, le praticien peut chercher à obtenir une ré-attache osseuse de faible ampleur [3, 19].

➤ Traitements orthodontiques :

Certains auteurs ont rapporté des cas traités par BPs oraux, chez lesquels on a relevé une réduction des mouvements dentaires lors des traitements orthodontiques. Actuellement, il n'y a pas de recommandation à ce sujet. Les patients doivent être avertis du risque potentiel d'ostéonécrose avant le début d'un traitement [19].

◆ Stratégies de prise en charge selon l'AAOMS :

Des catégories ont été proposées pour établir une stratégie de prise en charge, en tenant compte de la durée de traitement et de la prise associée de corticoïdes. Le nombre de preuves scientifiques est encore restreint ; ce protocole ne doit pas remettre en cause la gestion à long terme de la maladie, et devra être réévalué en fonction des nouvelles données à venir [59].

• patients ayant reçu des BPs oraux pendant moins de 3 ans et sans facteur de risque clinique :
Aucune précaution particulière n'est recommandée concernant l'ensemble des actes de chirurgie. Le patient doit être averti des risques d'échec et d'ostéonécrose éventuelle lors de la mise en place d'implant, si le traitement est maintenu après ces 3 années. Les contrôles dentaires doivent être réguliers et programmés [59].

En accord avec le médecin prescripteur, une fenêtre thérapeutique ("drug holidays") peut être ouverte, ou un traitement alternatif aux BPs peut être mis en place, pour permettre la réalisation d'implants éventuels [59].

• Patients traités par BPs oraux de moins de 3 ans et sous corticostéroïdes simultanément :
on considère que le risque de nécrose est plus élevé. Pour les actes de chirurgie, il est nécessaire de suspendre le traitement pendant au moins 3 mois, en accord avec le médecin prescripteur et si les conditions systémiques le permettent. Les BPs ne doivent pas être repris tant que la cicatrisation osseuse n'a pas eu lieu [59].

Rappelons cependant que ces stratégies sont basées sur l'expérience clinique des praticiens, et qu'elles doivent être réactualisées en fonction des données à venir.

- Patients traités par BPs oraux depuis plus de 3 ans, avec ou sans prise de stéroïdes :

Lorsqu'un acte de chirurgie est prévu, le médecin prescripteur doit être contacté, et si les paramètres systémiques le permettent, il faudra ouvrir une fenêtre thérapeutique. De façon identique, on attendra une cicatrisation osseuse complète avant la reprise du traitement [59].

- Patients atteints d'ostéonécrose :

Le traitement aura pour objectifs de contrôler la douleur ainsi que l'infection, et de réduire le processus d'extension de la nécrose. La prise ne charge est identique aux cas d'ostéonécroses provoqués par des BPs IV [59].

La décision de suspendre le traitement devra toujours être prise en collaboration avec le médecin prescripteur. Chez certains patients à risque, on ne peut pas se permettre de suspendre le traitement car le risque de fractures est trop important [19, 59].

◆ Marqueur biologique du turn over :

Un marqueur du remodelage osseux, le C-télopeptide du collagène I, pourrait permettre d'évaluer le risque de nécrose osseuse. Le CTX est utilisé pour mesurer la résorption osseuse, et détecte les fragments de peptides du collagène de type I qui sont relargués dans le système circulatoire après résorption ostéoclastique de l'os [20].

Lorsqu'un patient doit subir une intervention chirurgicale, l'ADA conseille de réaliser un examen sérum du C-Télopeptide du collagène de type I, pour évaluer le risque de fracture avant de prendre la décision d'ouvrir une fenêtre thérapeutique " drug holliday".

On estime que lorsque le résultat du CTX est supérieur à 150 picogrammes par millilitre, le risque de développer une OSN après une chirurgie est faible. Cependant aucune donnée scientifique ne prouve que le dosage du CTX puisse prédire le développement d'ostéonécrose. En effet, ce test reflète le taux de remodelage du squelette tout entier et non uniquement des mâchoires. Il faut noter que l'incidence actuelle de développer une ostéonécrose chez les patients recevant des BPs par voie orale est très faible, puisqu'elle est estimée à 0,7 pour 100 000

personnes traitées par an au USA. Cependant les valeurs relatées en Australie, sont beaucoup plus fortes. Les prescription ne sont pas les même du point de vu des médicaments et de leur posologie [20]. De plus, une étude de l'ADA paru en janvier 2009, a démontré que les taux d'ostéonécrose après traitement par BPs oraux seraient plus élevés que ceux décrits dans la littérature à ce jour [64].

L'AAOMS estime que des données et des études supplémentaires sont nécessaires, pour considérer que le marqueur biologique du remodelage osseux (CTX), est un outil suffisamment fiable pour être un critère décisionnel, dans la prise en charge de ces patients [59].

C / PATIENTS AVEC UNE OSTEONÉCROSE AVÉRÉE :

La prise en charge du patient est beaucoup plus délicate ; il doit impérativement être dirigé vers un service hospitalier de chirurgie Maxillo-faciale ou d'ORL [32]. Les mesures curatives actuelles tendent à faire régresser les symptômes relatifs à l'exposition osseuse, à défaut de pouvoir guérir l'ostéonécrose. Le traitement vise à rassurer le patient et à préserver son confort, par le contrôle de la douleur, par la gestion du risque de surinfection et de l'apparition de nouvelles zones d'ostéonécroses [2]. Il est indispensable de prévenir le médecin prescripteur, ainsi que le centre régional de pharmacovigilance dont il dépend (Coordonnées sur le site de l'Affsaps et dans le cahier complémentaire du Vidal) [1].

Si l'ostéonécrose est diagnostiquée par un chirurgien dentiste en ville, ce dernier doit adresser le patient à un service de chirurgie maxillo-faciale ou d'ORL. Dans l'attente de la prise en charge hospitalière le dentiste devra :

- Éviter tout geste chirurgical.
- Réaliser une radiographie panoramique afin d'apprécier l'importance de la nécrose et la présence d'un éventuel séquestre osseux.
- Traiter médicalement la douleur.

- Prescrire des antiseptiques locaux à la chlorhexidine 0,12% (à effectuer en bains de bouche 3 fois par jour), en cas d'ulcérations ou d'os exposé. Le dentiste doit insister sur l'importance de poursuivre une hygiène bucco-dentaire stricte.
- Prendre contact avec le médecin prescripteur, réunir toutes les informations nécessaires à la constitution du dossier médical, et rédiger un courrier, pour le chirurgien maxillo-facial, le médecin prescripteur, et le médecin généraliste. L'arrêt ou la poursuite du traitement sera décidé au cas par cas, par le médecin prescripteur.
- Informer le patient de la situation clinique, des risques, et de la nécessité du suivi hospitalier [32].

Toute la prise en charge qui suit doit être réalisée en milieu hospitalier dans les services spécialisés (service de stomatologie et chirurgie maxillo-faciale ou d'ORL).

• Prise en charge globale :

- Le praticien réalisera un examen oral approfondi à la recherche des signes suivants :

- Niveau d'exposition osseuse
- Fistules cutanées ou muqueuses
- Tuméfactions locales ou loco-régionales des tissus mous intra-oraux.
- Degré de mobilité dentaire

Le praticien interrogera le patient à propos des symptômes ressentis : douleur, anesthésie ou dysesthésie (engourdissement, sensation de mâchoire "lourde") [12].

L'évaluation de l'ostéonécrose maxillaire due aux BPs est basée sur un suivi clinique périodique (tous les 1 à 2 mois), sur une analyse radiologique, à l'aide d'une radiographie panoramique réalisée tous les 4 mois et d'un scanner dentaire (tous les 6 mois), et sur la détermination du stade clinique (précoce, avancé, tardif) [12].

- information du patient :

- Information éclairée sur l'ostéonécrose, ses complications et sa prise en charge (information orale et écrite) [32].
- Explication des risques encourus et de la nécessité d'éviter toutes les procédures chirurgicales impliquant les os maxillaires, pendant le traitement par BPs et durant les cinq ans qui suivent son arrêt [12, 59].
- Education aux contrôles périodiques, permettant un examen clinique et radiographique, selon la sévérité de l'atteinte [12, 32, 59].

Pour les régions indemnes de nécrose, la prophylaxie est réalisée selon les mêmes principes de précaution que ceux appliqués avant l'apparition d'une nécrose [27]. Dans le cas où le patient n'aurait pas été suivi ultérieurement, ou lorsqu'il y a eu une évolution défavorable de son état de santé bucco-dentaire, il conviendra de réaliser une remise en état de la cavité buccale, parallèlement à la prise en charge de la zone nécrotique.

• **prise en charge de la zone nécrosée** :

– Médication:

- Le traitement anti-infectieux systémique constitue un élément clé de la prise en charge ; il vise à réduire le risque de surinfection ou l'extension de la nécrose [16, 68].
- Prescription d'un antibiotique à large spectre, avant de passer à une antibiothérapie ciblée [12]. Il conviendra de mettre en place une antibiothérapie prolongée, qui pourra être permanente ou discontinuée selon le cas [1]. Les **pénicillines** constituent les molécules de choix. En seconde intention, l'association - pénicillines + métronidazole- est utilisée dans les cas où l'infection est réfractaire au traitement. Lorsque les patients sont allergiques aux pénicillines, les molécules suivantes sont recommandées : les quinolones, la clindamycine, l'erythromycine, le métronidazole, et la doxycycline [59, 61].

Les germes microbiens sont prélevés au niveau de la lésion, pour effectuer une culture, et permettre l'identification des bactéries et agents pathogènes présents sur le site. Cela permettra de choisir une antibiothérapie plus ciblée.

- Si nécessaire, prescription d'antifongiques (Nystatin, Clotrimazole, Fluconazole) [61].
- prescription d'analgésiques systémiques et d'un gel topique pour limiter la douleur [12].

-Prise en charge chirurgicale:

La prise en charge chirurgicale est très controversée. L'orientation de la décision se fera en fonction du contexte médical et général du patient, et avec le médecin traitant [1]. L'indication du geste chirurgical est réfutée par de nombreux praticiens, à cause du risque d'aggravation de la situation clinique, et de la difficulté à obtenir des marges chirurgicales saines et vascularisées, puisque les médicaments sont présents dans la totalité de l'os. De ce fait, il est recommandé de préférer une chirurgie de propreté, et d'adopter une approche conservatrice [16, 32, 59, 61]. Le débridement chirurgical est réservé aux patients atteints d'ostéonécrose de stade 3, ou dans les formes où un séquestre osseux est présent [59]. Quasiment aucun cas traités jusqu'aujourd'hui n'a présenté de guérison apparente de l'os avec formation d'os néoformé au niveau de la zone de nécrose [27].

Stratégies thérapeutiques proposées par l'AAOMS (American Association of Oral Maxillofacial Surgeons), selon les différents stades de l'ostéonécrose :

•**Patients à risque** : Ce sont les patients qui présentent un risque d'ostéonécrose car ils ont été exposés aux BPs (IV ou oral). Ils ne présentent ni symptômes, ni signes cliniques ou radiologiques spécifiques de l'ostéonécrose. Il n'y a pas d'exposition osseuse apparente. Ils ne nécessitent pas de traitements. Ils doivent être informés des risques encourus et être attentifs aux symptômes précoces de la maladie [70].

•**Stade 0** : Patients sans signe clinique de nécrose osseuse, mais qui présentent des symptômes, des signes cliniques, ou des images radiologiques, non spécifiques de l'ostéonécrose [59, 60].

▪les symptômes:

–douleur dentaire non expliquée.

–douleur sinusale associée éventuellement à une inflammation et un épaissement de la membrane sinusienne.

–douleur sourde au niveau du corps mandibulaire irradiant parfois vers la région mandibulaire.

–altération des fonctions neurosensitives.

▪ Signes cliniques :

- pertes dentaires non expliquées par une maladie parodontale chronique.
- fistules péri-apicales ou parodontales non associées à une nécrose pulpaire suite à des raisons carieuses [59].

▪ Images radiologiques :

- épaississement de la lamina dura et diminution de l'espace ligamentaire
- résorption osseuse non associée à une maladie parodontale chronique, avec des changements de l'os trabéculaire : persistance d'un os non remodelé dans les alvéoles dentaires après extraction
- réduction du canal du nerf alvéolaire inférieur.

Ces signes non spécifiques sont parfois également retrouvés dans les stades 1, 2 ou 3, après cicatrisation de l'os exposé. Le traitement est symptomatique, il est associé à un traitement conservateur des caries et de la maladie parodontale. Un traitement systémique peut être nécessaire pour la gestion de la douleur (antalgiques) et des infections (antibiotiques) [59].

•Stade 1 : Patients présentant une exposition osseuse asymptomatique et sans infection apparente [59, 60].

- le suivi doit être systématique et les contrôles très rapprochés.
- rinçage buccale à la chlorhexidine à 0,12%, 3 fois / jour.
- aucune intervention chirurgicale n'est indiquée tant que l'os à nu ne constitue pas un facteur irritant pour les tissus mous adjacents. Dans ce cas une plaque protectrice peut être apposée sur la zone osseuse [60].
- des segments osseux du séquestre peuvent être ôtés sans toucher à l'os sain.
- la décision d'avulsion des dents très mobiles ou infectées, localisées dans la zone exposée, est à prendre avec beaucoup de précaution, car il y a de forte probabilité que l'extraction exacerbe le processus de nécrose déjà entamé [60].

•Stade 2 : Patient présentant une exposition osseuse accompagnée d'infection et de douleurs :

–rinçage buccale à la chlorhexidine à 0,12%, 3 fois /jour.

–Mise en place d'une antibiothérapie. Dans la majorité des cas, les antibiotiques appartenant aux pénicillines sont efficaces. En cas d'allergie à ces derniers, on prescrira des quinolones, du métronidazole, de la clindamycine, de la doxycycline, ou de l'érythromycine. Un antibiogramme peut être effectué pour cibler l'antibiothérapie, et rechercher la présence éventuelle d'actinomyces, bactéries fréquemment retrouvées dans les nécroses osseuses [46, 59, 60].

Certains cas réfractaires nécessiteront une combinaison de plusieurs antibiotiques, un traitement au long court ou parfois la mise en place d'une antibiothérapie par voie intra-veineuse.

–Prescription d'analgésiques adaptés à la douleur décrite du patient.

–Élimination des épines irritative du séquestre [59].

–Une plaque en vinyle pourra être disposée sur la zone osseuse exposée, pour protéger les tissus mous. Plusieurs réévaluations sont nécessaires pour s'assurer qu'il n'y ait pas de zones de compression [46].

–Les prothèses amovibles partielles ou totales, peuvent être portées. Il est recommandé de les réajuster fréquemment, de s'assurer qu'il n'y ait pas de point de compression au niveau de la zone de nécrose, et que l'occlusion soit correctement rétablie de façon à obtenir une répartition adéquate des surfaces de contact. L'appareil pourra être ajusté à l'aide d'une résine molle [46].

•Stade 3: Patients avec ostéonécrose avérée, douleur et infection et n'ayant pas d'évolution favorable sous antibiothérapie:

Le processus nécrotique entraîne une ou plusieurs complications [59] :

– extension de l'os exposé et nécrosé à l'os alvéolaire : à l'arcade zygomatique, au sinus maxillaire ou au bord inférieur de la mandibule. Cela se traduit par une fistulisation cutanée, une fracture pathologique (le plus souvent de la mandibule), ou une communication bucco-sinusienne ou bucco-nasale.

- extension de la lyse osseuse au bord inférieur de la mandibule ou au plancher sinusien.
- Le débridement chirurgical est indiqué. Dans ces cas, la résection osseuse est plus large. Des zones de nécrose peuvent persister après le débridement, ou se développer en périphérie de la résection osseuse [60].
- Une antibiothérapie à long terme est mise en place : pénicillines, doxycycline, levofloxacine, ou érythromycine.
- Des rinçages buccaux sont recommandés, à la chlorhexidine 0,12% et au peroxyde d'hydrogène, 3 fois par jour.
- Le débridement osseux associé à l'antibiothérapie peut aboutir, après une longue période, à une réduction de la douleur, et la résolution de l'infection. Les séquestres mobiles peuvent être dégagés sans qu'il soit nécessaire de toucher à l'os non atteint [59].
- Gestion de la douleur [59].

➤ élimination de l'os exposé ou d'un séquestre osseux :

- les traitements chirurgicaux ne doivent pas être traumatiques ni agressifs [32, 59].
- La chirurgie doit se faire toujours à minima, et se limitera à l'ablation des esquilles osseuses ou des séquestres mobiles [32]. Il est conseillé d'éviter les débridements larges et les lambeaux de couvertures [27]. La résection des tissus osseux affectés devra être aussi peu traumatique que possible (piezochirurgie) [12].
- Il est recommandé d'éliminer les irrégularités des bords nécrotiques pouvant traumatiser les tissus mous environnants [32]. Une attention particulière sera prise au niveau des bords latéraux de la langue, dans les cas d'ostéonécrose du bord lingual de la mandibule.
- le curetage à minima se fera à la fraise boule et à la pince gouge [15].
- Le geste chirurgical sera réalisé sous anesthésie locale sans vasoconstricteur [12, 32].
- Les limites de l'os nécrosé sont difficiles à repérer, car l'os sain avoisinant ne saigne pas non plus. Lorsque le périoste n'adhère plus à l'os sous-jacent, on est en présence d'un os nécrosé, qui devra être éliminé en grande partie [2].

- il faut éviter les décollements larges, mais le lambeau doit être suffisamment décollé pour repérer les limites entre l'os nécrosé et l'os sain [2].

- Une biopsie peut être réalisée, uniquement en cas de suspicion d'une lésion métastatique. Dans le cas où la biopsie a été réalisée, une partie du prélèvement sera mis en culture pour étudier les bactéries présentes sur le site [33, 59].

-On peut réaliser par la suite une gouttière acrylique amovible pour couvrir les zones d'expositions osseuses et protéger les tissus mous adjacents. Cela permet d'améliorer le confort du patient et de maintenir un agent thérapeutique in situ. Cela impose une hygiène parfaite [27, 61].

- Il est impératif d'effectuer un contrôle radiographique à l'aide d'une panoramique tous les 3 ou 4 mois pour évaluer la régression du processus nécrotique. Le potentiel de cicatrisation reste très incertain [32].

➤ Prise en charge des complications :

- Dans le cas de nécroses mandibulaires associées à une fracture pathologique ou lorsque la lyse osseuse atteint le bord inférieur de la mandibule, une résection du segment nécrosé, au voisinage de la fracture, est indiquée. A ce stade, le potentiel de guérison est largement affecté [27, 32, 60]. Les greffes libres ou pédiculées sont déconseillées, et on préférera une chirurgie de propreté [1]. le segment résiduel de la mandibule pourra être stabilisé à l'aide d'une plaque de reconstruction en titane avec ancrage vissé. Le recouvrement de la structure métallique et de l'os environnant par le lambeau de tissus mous devra toujours se faire à distance de la zone de nécrose [60].

- Les ostéonécroses maxillaires de stade 3 avec une large exposition requièrent également une intervention chirurgicale. Elles sont le plus souvent caractérisées par une tuméfaction faciale, ou une sinusite, avec ou sans communication bucco-sinusienne (CBS) [60]. La CBS peut être antérieure ou secondaire à l'ostéectomie. Dans les cas de nécroses maxillaires postérieures, la fermeture est nécessaire de façon quasi systématique, dans la mesure du possible. Il ne faut pas hésiter à réintervenir une 2^{ème} ou une 3^{ème} fois pour éviter la contamination du sinus par le milieu buccal (flore et débris alimentaires) [2].

La reconstruction maxillaire peut être immédiate ou reportée, selon les cas. De plus, un obturateur maxillaire pourra être réalisé pour combler le manque de structures, tant que la fermeture complète, entre le sinus et la cavité buccale, ne se sera pas effectuée [60].

•En cas de surinfection :

Si la surinfection est isolée, on réalisera une prescription : d'une antibiothérapie prolongée et adaptée (d'après l'antibiogramme), d'un bain de bouche à la chlorhexidine ou au peroxyde d'hydrogène (traitement local), et d'un traitement médicamenteux anti-douleur.

La surinfection peut également s'étendre aux tissus mous voisins, provoquant fistules et cellulites, aux sinus (sinusites)...Le drainage de la collection purulente du sinus par voie alvéolaire est nécessaire, ainsi que la fermeture de la CBS, dans un second temps [2].

➤traitements complémentaires :

L'oxygénothérapie hyperbare ne semble pas efficace sur l'ostéonécrose [2,32, 60]. Des études sur son utilisation prolongée, en tant que traitement complémentaire, sont en cours. Les 1er résultats semblent être plus encourageants ; ils rapportent une amélioration de la cicatrisation et du niveau de la douleur, à long terme. Des études supplémentaires sont encore nécessaires [59].

Des vasodilatateurs et des anti-aggrégants plaquettaires ont été utilisés, donnant des résultats mitigés [40]. Certains auteurs évoquent la possibilité d'effectuer une thérapie au laser He-Ne ou au laser diode, comme alternative au traitement classique [12].

On peut également utiliser des substances vaso-actives telles que le naftidurofuryl oxalate, la pentoxyfylline, la vincamine, ou des anticoagulants. Les résultats ne sont pas très probants [39].

Certains traitements utilisés sont à base de PRP (platelet rich plasma), de BMP (bone sialo-metalloprotein) ou à la PTH (parathyroïde hormone) [59].

◆ Arrêt du traitement par BPs :

Les bisphosphonates se fixent dans l'ensemble du squelette, il est donc impossible d'atteindre une zone d'activité ostéoclastique physiologique, par simple curetage osseux. De plus, l'arrêt du traitement ne paraît pas justifié, car leur demi vie-osseuse est très longue ; les bisphosphonates restent dans l'os plus de 10 ans après la fin du traitement, et aucun effet favorable ne paraît évident. [10]. De plus, surtout pour les BPs IV, l'arrêt du traitement favorise la reprise évolutive de la maladie systémique, et la réapparition de douleurs [2, 59].

The international Myeloma Foundation recommande la suspension du traitement par BPs pendant 2 à 3 mois pour faciliter la guérison de l'ostéonécrose. Ils conseillent également la suspension du traitement lorsqu' une chirurgie orale est nécessaire. Il n'existe cependant aucune preuve que cela favorise la cicatrisation [17].

Selon l'AAOMS, l'arrêt du traitement IV à court terme, n'a aucun effet bénéfique par rapport à ce qu'il apporte à la maladie de base (réduction des douleurs et des complications osseuses). Il est donc conseillé d'arrêter le traitement par BPs, uniquement dans les cas où la suspension peut être réalisée à long terme. Cette décision doit être prise par le médecin prescripteur [59].

V.CONCLUSION :

Les bisphosphonates ont largement prouvés leur efficacité dans les complications osseuses de certaines pathologies malignes, ainsi que dans la prévention des fractures liées à l'ostéoporose.

Leur utilisation, de plus en plus courante, a révélé un effet secondaire grave, l'ostéonécrose des maxillaires, qui nécessite l'attention particulière des cliniciens, compte tenu de son caractère dévastateur. L'incidence de cette pathologie varie considérablement selon la posologie, la voie d'administration, et l'indication du médicament, ainsi que selon les pathologies et médications associées. Cela nous amène à différencier l'approche thérapeutique envisagée pour les traitements par bisphosphonates oraux, de ceux sous forme intraveineuse, ainsi que les traitements par BPs prescrits dans le cadre de pathologies malignes de ceux utilisés pour les pathologies bénignes. L'absence de stratégies thérapeutiques efficaces et la résistance de l'ostéonécrose au traitement, impose une attitude préventive et une prise en charge précoce de ces complications.

Les conduites à tenir proposées par l'AFSSAPS, L'ADA et de L'AAOMS sont basées sur l'expérience de praticiens spécialisés ; elles doivent être périodiquement réévaluées en fonction des nouvelles données, et être adaptées en fonction de la situation clinique propre à chaque patient. Le respect de ces protocoles est indispensables pour préserver la qualité de vie des malades, et nécessite une prise en charge pluridisciplinaire incontournable.

Il faut rester vigilant face à cet effet indésirable des bisphosphonates, et il faudra reconsidérer la balance "bénéfices / risques" dans les années à venir, bien qu'actuellement les éléments en faveur de leur utilisation soient beaucoup plus importants que les risques potentiels encourus.

Le débat face au risque d'ostéonécrose dans la nouvelle forme intraveineuse d'acide zolédronique prescrit annuellement, pendant 3 années consécutives, n'est pas clôt. Le recul clinique fait défaut à la prise de décision relative à la protection des individus. Les études en cours permettront de confirmer ou d'infirmer les mesures actuelles relatives à ces molécules de bisphosphonates. En attendant, notre rôle est de permettre une prise en charge efficace de ces patients, en adoptant une attitude préventive primordiale, en respectant de façon rigoureuse les recommandations actuelles, en se formant de façon permanente, et en privilégiant une approche clinique pluridisciplinaire.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1 - ABI NAJM S, LESCLOUS P, LOMBARDI T et coll.

Ostéonécrose des maxillaires dues aux bisphosphonates : mise au point.
Med Buccale Chir Buccale 2008;**14**:5-18.

2 - ABI NAJM S, LESCLOUS P, LOMBARDI T et coll.

Ostéonécrose des maxillaires dues aux bisphosphonates (2ème partie) : expérience genevoise.
Med Buccale Chir Buccale 2008;**14**:63-84.

3 - AMERICAN DENTAL ASSOCIATION COUNCIL ON SCIENTIFIC AFFAIRS.

Dental Management of patients receiving oral bisphosphonate therapy.
J Am Dent Assoc 2006;**137**:1144-1150.

4 – AGENCE FRANCAISE DE SECURITE SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTE.

Lettre aux professionnels de santé : recommandations sur la prise en charge des patients traités par bisphosphonates.

18 Décembre 2007

<http://www.afssaps.fr>

5 - BAGAN J, BLADE J, COEAR JM et coll.

Recommendations for prevention , diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw (ONJ) in cancer patients treated with bisphosphonates.

Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2007;**12**:E336-E340

6 - BAIM S et MILLER P.

Perspective, Assessing the clinical utility of serum CTX in postmenopausal osteoporosis and its use in predicting risk of osteonecrosis of the jaw.

J Bone Miner Res 2009;**24**:561-574.

7 - BALDRIDGE D, SCHWARZE U, MORELLO R et coll.

CRTAP and LEPRE1 mutations in recessive osteogenesis imperfecta.

Hum Mutat 2008 Dec;**29**(12):1435-1442.

8 - BEDOGNI A, BLANDAMURA S, LOKMIC Z et coll.

Bisphosphonates-associated jawbone osteonecrosis: a correlation between imaging techniques and histopathology.

Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2008;**105**:358-64.

9 - BEN SLAMA L

Où allons nous avec les bisphosphonates?

Rev Stomatol Chir Maxillofac 2006;**107**:413-414.

10 - BLANC JL et CHOSSEGROS C.

Bisphosphonates oraux et CTX. Du nouveau dans l'évaluation du risque d'ostéonécrose des maxillaires!

Rev Stomatol Chir Maxillofac 2008;**109**:205-206.

11 - BOUQUOT JE et LAMARCHE MG.

Ischemic osteonecrosis under fixed partial denture pontics : radiographic and microscopic features in 38 patients with chronic pain.

J Prosthet Dent 1999;**81**:148-158.

12 - CAMPISI G, DI FEDE O, MUSCIOTTO A et coll.

Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (bronj) : current dental management designs and issues in diagnosis.

Ann Oncol 2007;**18**(supp6):vi168-vi172.

13 - CAPSONI F, LONGHI M et WEINSTEIN R.

Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw : the rheumatologist's role.

Arthritis Res and Therapy 2006; **8**:1-6

14 - CARREL JP, ABI NAJM S, LYSITSA S et coll.

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

Chir Buccale 2006;**12**:7-14.

15 - CHAPPARD D et GUILLAUME B.

Ostéonécrose de la mâchoire et chirurgie implantaire. Rapport et prévention thérapeutique.

Chir Dent Fr 2008;1337/1338:45-51.

16 - DANNEMANN C, GRATZ KW et ZWAHLEN RA.

Ostéonécrose maxillaire associée aux bisphosphonates (ONB)

Schweiz Monatsschr Zahn Med 2008;**118**:119-123.

17 - DIMOPOULOS MA, KASTRITIS E, ANAGNOSTOPOULOS A et coll.

Osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates : evidence of increased risk after treatment with zoledronic acid.

Hematol J 2006;**91**(7)

18 - DUNFORD J E, THOMPSON K, COXON FP et coll.

Structure–activity relationships for inhibition of farnesyl diphosphate synthetase in vitro and inhibition of bone resorption in vivo by nitrogen-containing bisphosphonates.

J Pharmacol Exp Ther 2001;**296**:235-242.

19 - EDWARDS B, HELLSTEIN JW, JACOBSEN PL et coll.

Updated recommendations for managing the care of patients receiving oral bisphosphonate therapy. An advisory statement from the american dental association council on scientific affairs.

J Am Dent Assoc 2008;**139**(12):1674-1677.

20 - EDWARDS BJ et MIGLIORATI CA

Osteoporosis and its implications for dental patients

J Am Dent Assoc 2008;**139**:545-551.

21 - GARCIA SAENZ JA, TARUELLA SL, GARCIA PAREDES B et coll.

Osteonecrosis of the jaw as an adverse bisphosphonates event : tree cases of bone metastatic prostatic cancer patients treated with zoledronic acid.

Med Oral Pathol Oral Cir bucal 2007;**12**:E351-E356.

22 - GOMEZ-FONT R, MARTINEZ-GARCIA ML et OLMOS-MARTINEZ JM.

Osteonecrosis of the jaws due to bisphosphonate treatments. Update.

Med Oral Pathol Oral Cir Bucal 2008 May 1;**13**(5):E318-E324.

23 - GREEN JR.

Bisphosphonates : Preclinical review.

The Oncologist 2004;**9**(suppl 4):3-13.

24 - GRAHM R et RUSSELL G.

Bisphosphonates : mode of action and pharmacology.
Pediatrics 2007;**119**:S150-S162.

25 - GRIGNON G.

Précis de cytologie et d'histologie.
Paris : Ellipse, 2002.

26 -GUTTA R et LOUIS PJ.

Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws : science and rationale.
Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2007;**104**:186-193.

27 - HUGENTOBLER M et RICHTER M.

Proposition d'un algorithme de prise en charge médico-dentaire pour les patients traités par bisphosphonates.
Rev Stomatol Chir Maxillofac 2006;**107**:441-444.

28 - JUNQUERA L et GALLEGO L.

Nonexposed bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws : another clinical variant.
J Oral Maxillofac Surg 2008;**66**:1516-1517.

29 - KIM HKW.

Osteonecrosis and osteonecrosis of the jaws (ONJ).
J Musculoskelet Neuronal Interact 2007;**7**(4):348-349.

30 - KIMMEL DB.

Mechanism of action, pharmacokinetic and pharmacodynamic profile, and clinical application of nitrogen-containing bisphosphonates.
J Dent Res 2007 **86**(11):1022-1033.

31 - KUMAR V, PASS B, GUTTENBERG SA et coll.

Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. A report of three cases demonstrating variability in outcomes and morbidity.
J Am Dent Assoc 2007;**138**(5):602-609.

32 - LA LETTRE-SANS AUTEUR.

Les recommandations de l'Affsaps pour les patients sous bisphosphonates.
Lettre Ordre Nat Chir Dent 2008;65,11-13.

33 - LA LETTRE- SANS AUTEUR.

Bisphosphonates ce que les praticiens doivent savoir.
Lettre Ordre Nat Chir Dent 2007;60:5-9.

34 - Lambrinouadaki I, Vlachou S, Galapi F et coll.

Once-yearly zoledronic acid in the prevention of osteoporotic bone fractures in postmenopausal women.
Clin Interv Aging 2008;3(3):445-451.

35 - LESCAILLE G, DESCROIX V et CASAMAJOOR P.

Bisphosphonates oraux et ostéoporose.
Inf Dent 2009;91(4):184-187.

36 - LEVIN L,LAVIV A, SCHWARTZ-ARAD D.

Denture related osteonecrosis of the maxilla associated with oral bisphosphonate treatment.
J Am Dental Assoc 2007;138(9):1218-1220.

37 - McCAULEY LK et LI X.

Distinguishing features of the oral cavity and its predisposition to osteonecrosis.
J Musculoskelet Neuronal Interact 2007;7(4):356-357.

38 - MACE B.

Histologie, bases fondamentales.
Sophia- Antipolis : Omniscience, 2008.

39 - MAGREMANNE M, DUFRASNE L, VERVAET C et coll.

Nécrose avasculaire de la mandibule.
Rev Stomatol Chir Maxillofac 2007;108:539-542.

40 - MAGREMANNE M, VERVAET C, DUFRASNE L et coll.

Bisphosphonates et ostéo(chimio)nécrose maxillo-mandibulaire.
Rev Stomatol Chir Maxillofac 2006;107:423-428.

41 - MALDEN N, BELTES C et LOPES V.

Dental extractions and bisphosphonates : the assesement, consent and the management, a proposed algorithm.

British Dental Journal 2009;**206**:93-98.

42 - MARKIEWICZ MR, MARGARONE JE, CAMPBELL JH et AGUIRRE A.

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

J Am Dent Assoc 2005;**136**: 1669-1674

43 - MARX RE, SAWATARI Y, FORTIN M et BROUDMANN V.

Bisphosphonate-Induced Exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws : risk, factors, recognition, prevention, and treatment.

J Oral Maxillofac Surg 2005;**63**:1567-1575.

44 - MEHROTRA B et RUGGIERO S.

Bisphosphonate Complications Including Osteonecrosis of the jaw.

Am Soc Hematol 2006(**1**):356-360.

45 - MELO MD et OBEID G.

Osteonecrosis of the jaws in patients with a history of receiving bisphosphonate therapy.

J Am Dent Assoc 2005;**136**:1675-1681.

46 - MIGLIORATI CESAR A, CASIGLIA J, EPSTEIN J t coll.

Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis.

J Am Dental Assoc 2005;**136**:1658-1668.

47 - MINGUEZ-SERRA MP, SALORT-LLORCA C et SILVESTRE-DONAT FJ.

Oral implants in patients receiving biphosphonates : A review and update.

Patol Oral Cir Bucal 2008 dec 1;**13**(12):E755-E760.

48 - MURRAY JF

Bisphosphonate-related osteonecrosis and diabetes

J Clin Endocrinol Metab 2007;**92**(3):817-818.

49 - NASE JB et SUZUKI JB.

Osteonecrois of the jaw and oral bisphosphonate treatment.

J Am Dent Assoc 2006;**137**:1115-1119

50 - PHAL PM, MYALL RW, ASSAEL LA et WEISSMAN JL.

Imaging findings of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws.
Am J Neuradiol 2007;**28**:1139-1145.

51 - PONTE-FERNANDEZ N, ESTEFANIA-FRESCO R et AGUIRRE-URIZAR JM.

Bisphosphonates and oral pathology I. General and preventive aspects.
Oral Pathol Oral Cir Bucal 2006;**11**:E396-E400

52 - REGARD R.

Bisphosphonates : comment déjouer les risques d'ostéonécrose.
Lettre Ordre Chir Dent 2007;**55**:14-15.

53 - REGEV E, LUSTMANN J, et NASHEFR.

Atraumatic teeth extraction in the bisphosphonate-treated patients.
J Oral Maxillofac Surg 2008;**66**:1157-1161.

54 - REID IR.

Osteonecrosis of the jaw: who gets it, and why?
Bone 2009;**44**(1):4-10.

55 - RINCON IH, RODRIGUEZ IZ, TAMBAYMC et MONTALVO MORENO JJ.

Osteonecrosis of the jaws and biphosphonates. Report of fifteen cases. Therapeutic
recommandations.
Med Oral Pathol Oral Cir Bucal 2007; **12**:E267-E271.

56 - ROELOFS AJ, THOMPSON K, GORDON S, et ROGERS MJ.

Molecular mechanism of action of bisphosphonates : current status.
Clin Cancer Res 2006;**12**(20 supp):6222-6230.

57 - ROGERS MJ, GORDON S, BENFORD HL et coll.

Cellular And molecular mechanisms of action of bisphosphonates.
Cancer 2000;**88**:2961-2978

58 - RONDOT G et EJEIL AL.

Evolution de l'ostéonécrose des maxillaires chez des patients sous bisphosphonates : à propos d'un cas.

Med Buccale Chir Buccale 2007;**13**:153-159.

59 - RUGGIERO SL, DODSON TB, ASSAEL LA et coll.

American association of oral and maxillofacial surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws-2009 update.

J Oral Maxillofac Surg 2009;**67**(suppl 1):2-12.

60 - RUGGIERO SL et DREW SJ.

Osteonecrosis of the jaws and bisphosphonate therapy.

J Dent Res 2007;**86**(11):1013-1021.

61 - RUGGIERO S, GRALOW J, MARX RE et coll.

Practical guidelines for prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with cancer.

J Oncol Pract 2006;**2**(1):7-14.

62 - SAVOLDELLI C, LE PAGE F, SANTINI J et coll.

Ostéonécrose maxillaire sous bisphosphonates et implants dentaires.

Rev Stomatol Chir Maxillofac 2007;**108**:555-558.

63 - SAUSSEZ S, FILLEUL O et LOEB I.

Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw.

Rev Stomatol Chir Maxillofac 2008 Dec;**109**(6):367-373.

64 - SEDGHIZADEH PP, STANLEY K, CALIGIURI M et coll.

Oral bisphosphonate use and the prevalence of osteonecrosis of the jaw. An institutional inquiry.

J Am Dent Assoc 2009;**140**(1):61-66.

65 - SOUEIDAN A et HAMEL L.

Peut-on contrôler la résorption osseuse? En avons nous les moyens?
Cah ADF 2000;10-17.

66 - STEVENS A, LOWE J.

Histologie humaine. 3^{ème} ed.
Paris : Elsevier 2006.

67 - STRUBE N et PRINC G.

Parodontologie, implantologie et Bisphosphonates.
[Http://www.espaceparodontax.fr](http://www.espaceparodontax.fr)

68 - STRUBE N, BERTHOU et PRINC G.

Bisphosphonates et ostéonécrose des maxillaires. Rôle de l'odontologiste et conduite à tenir.
Inf Dent 2007;**89**(23):1321-1324.

69 - TEHRANI R.

SAPHO syndrome treated with pamidronate.
Indian J Dermatol Venereol Leprol 2005;**71**(4):273-275.

70 - TUBIANA-HULIN M

Les bisphosphonates dans le traitement des métastases osseuses des tumeurs solides.
Rev Rhum 2002;**69**:1010-1011.

71 - VAN DEN WYNGAERT T, HUIZING MT et VERMORKEN JB.

Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw: cause and effect or a *post hoc* fallacy?
Ann Oncol 2006;**17**:1197-1204.

72 - WOELLER A, GERING A, BRIX M et coll.

Oostéonécrose des Maxillaires sous bisphosphonates : cinq cas.
Rev Stomatol Chir Maxillofac 2006;**107**:417-422.

BERTHELIN (Marie) - Bisphosphonates et odonto-stomatologie : état des connaissances et recommandations

82f ; ill. ; tabl. ; 72 ref. ; 30cm. (Thèse : Chir.Dent. ; Nantes ; 2009)

RÉSUMÉ :

Les bisphosphonates, puissants inhibiteurs ostéoclastiques, ont largement prouvé leur efficacité dans certaines pathologies osseuses, notamment dans la prise en charge des complications relatives aux métastases osseuses de certains cancers (sein, prostate, myélome multiple), et dans la prévention ainsi que le traitement de l'ostéoporose. Leur large utilisation a révélé en 2003, un effet indésirable grave : l'ostéonécrose des maxillaires.

Ainsi, après avoir développé les caractéristiques des bisphosphonates, ce travail présentera une étude de cette complication des os maxillaires. Les recommandations actuelles, développées dans une troisième partie, privilégient une attitude préventive, ainsi qu'une approche conservatrice, compte tenu de l'absence de stratégie thérapeutique efficace.

RUBRIQUE DE CLASSEMENT : pathologie buccale et péri-buccale - odontologie

MOTS CLÉS MESH : Diphosphonates - Diphosphonates Ostéonécrose - Ostéonécrosis
Maxillaires – Jaws Effets indésirables – Adverse effects

ADRESSE DE L'AUTEUR : 1 Place Delorme - 44000
NANTES marieberthelin@hotmail.fr