

UNIVERSITE DE NANTES

UNITE DE FORMATION ET DE RECHERCHE D'ODONTOLOGIE

Année :

N : 43

**BISPHOSPHONATES ET OSTEONECROSES**  
**DES MAXILLAIRES :**

***ETAT ACTUEL DES CONNAISSANCES***

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE  
DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

*Présenté et soutenue publiquement par*

**PAUTIGNY Mélanie**

Le 11 juillet 2007

*Président* M. Prof O Laboux  
*Assesseur* M. Doct E Lerouxel  
*Assesseur* M. Doct S Leborgne

*Directeur de thèse* : M. Docteur S Kimakhe

# TABLE DES MATIÈRES

## I INTRODUCTION .....5

## II DESCRIPTION DE LA PATHOLOGIE .....6

|                                                                  |    |
|------------------------------------------------------------------|----|
| 1) HISTORIQUE.....                                               | 6  |
| 2) EPIDEMIOLOGIE- INCIDENCE .....                                | 8  |
| A) Population à risque .....                                     | 8  |
| B) Incidence générale.....                                       | 8  |
| C) Incidence selon les pathologies.....                          | 8  |
| D) Incidence selon la molécule et le mode d'administration ..... | 9  |
| E) Durée d'apparition après la mise en place du traitement ..... | 10 |
| 3) DESCRIPTIONS DES SIGNES CLINIQUES .....                       | 10 |
| A) Les signes cliniques .....                                    | 10 |
| B) Les signes subjectifs .....                                   | 11 |
| C) Localisations .....                                           | 12 |
| D) Les signes radiographiques .....                              | 12 |
| E) Les facteurs déclenchant .....                                | 13 |
| F) Examens histo-pathologiques.....                              | 14 |
| G) Evolution .....                                               | 15 |
| 4) FACTEURS DE RISQUES.....                                      | 16 |
| A) L'intervention chirurgicale.....                              | 16 |
| B) Les co-facteurs.....                                          | 16 |
| 1- L'âge.....                                                    | 16 |
| 2- le sexe.....                                                  | 16 |
| 3- les pathologies associées.....                                | 16 |
| 4- les médications associées.....                                | 17 |
| 5) ANALOGIE AVEC L'OSTEORADIONÉCROSE (ORN).....                  | 17 |
| A) Les signes cliniques .....                                    | 17 |
| B) La localisation.....                                          | 18 |
| C) Les antécédents locaux.....                                   | 18 |
| D) Au niveau histopathologique.....                              | 18 |
| E) L'étiologie .....                                             | 19 |
| F) La conduite à tenir.....                                      | 20 |
| G) Conclusion .....                                              | 20 |
| 6) LIEN AVEC LE PHOSSY- JAW .....                                | 20 |

## III LES BISPHOSPHONATES .....22

|                                                       |    |
|-------------------------------------------------------|----|
| 1- PRÉSENTATION .....                                 | 22 |
| A) Introduction .....                                 | 22 |
| B) Les différentes molécules.....                     | 22 |
| 2) ÉTUDE PHARMACOLOGIQUE .....                        | 24 |
| A) Propriétés générales.....                          | 24 |
| B) Pharmacocinétique.....                             | 24 |
| 3) LES INDICATIONS .....                              | 27 |
| a) Les lésions ostéolytiques d'origine tumorale ..... | 27 |

|                                                                                                          |           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| b) Les hypercalcémies malignes .....                                                                     | 29        |
| c) La maladie de Paget .....                                                                             | 29        |
| d) L'ostéoporose .....                                                                                   | 30        |
| e) Les nécroses aseptiques.....                                                                          | 31        |
| f) Le syndrome de Sapho .....                                                                            | 31        |
| g) L'ostéogénèse imparfaite sévère chez l'enfant .....                                                   | 31        |
| h) Indications parodontales .....                                                                        | 32        |
| i) Indications orthopédiques .....                                                                       | 32        |
| 4) LES EFFETS INDESIRABLES.....                                                                          | 33        |
| 5) EFFETS PHARMACOLOGIQUES .....                                                                         | 35        |
| A) <i>Rappel sur le métabolisme osseux</i> .....                                                         | 35        |
| b) <i>Propriétés anti-résorption</i> .....                                                               | 38        |
| 1) Action sur les précurseurs des ostéoclastes .....                                                     | 38        |
| 2) Action sur l'activité des ostéoclastes.....                                                           | 39        |
| 3) Diminution de la demi-vie des ostéoclastes.....                                                       | 42        |
| 4) Altération de la qualité minérale de l'ossification.....                                              | 44        |
| 5) Action sur les ostéoblastes .....                                                                     | 44        |
| C) <i>Propriétés anti-angiogéniques</i> .....                                                            | 45        |
| D) <i>Propriétés anti-tumorales</i> .....                                                                | 47        |
| a) Inhibition de l'invasion tumorale.....                                                                | 47        |
| b) Inhibition de l'adhésion des cellules tumorales.....                                                  | 48        |
| c) Induction de l'apoptose sur les cellules tumorales .....                                              | 49        |
| d) Les effets systémiques .....                                                                          | 49        |
| <b>IV   PHYSIOPATHOLOGIE .....</b>                                                                       | <b>50</b> |
| 1) LES FACTEURS ISCHÉMIQUES.....                                                                         | 50        |
| A) <i>Les propriétés des bisphosphonates</i> .....                                                       | 50        |
| B) <i>L'association à d'autres médicaments</i> .....                                                     | 51        |
| 2) LE TURN OVER OSSEUX .....                                                                             | 53        |
| A) <i>Conséquences sur la pathologie</i> .....                                                           | 54        |
| 1) Augmentation de la densité.....                                                                       | 54        |
| 2) Augmentation de la minéralisation .....                                                               | 54        |
| 3) Accumulation des microlésions .....                                                                   | 54        |
| 4) Conséquences cliniques .....                                                                          | 55        |
| B) <i>L'effet du surdosage et du potentiel actif des molécules</i> .....                                 | 56        |
| 3°) POURQUOI LES MAXILLAIRES ? .....                                                                     | 57        |
| A) <i>Spécificité des maxillaires</i> .....                                                              | 58        |
| 1) Rapport avec la concentration de bisphosphonates .....                                                | 58        |
| 2) Rapport avec la proximité de la flore buccale .....                                                   | 58        |
| B) <i>Effets des interventions chirurgicales</i> .....                                                   | 59        |
| 4) FACTEURS BACTÉRIENS.....                                                                              | 61        |
| 5) CONCLUSIONS.....                                                                                      | 61        |
| <b>V   LES CONDUITES A TENIR.....</b>                                                                    | <b>62</b> |
| 1) HISTORIQUE DES RECOMMANDATIONS .....                                                                  | 62        |
| 2) PRISE EN CHARGE DES PATIENTS PRESENTANT DES SIGNES D'OSTEONECROSES LIEES AUX<br>BISPHOSPHONATES. .... | 64        |
| B) <i>Arrêt des bisphosphonates</i> .....                                                                | 65        |
| 3) RECOMMANDATIONS POUR LES PATIENTS SOUS BPS SANS COMPLICATIONS .....                                   | 65        |

|                                                                                                              |           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 4) RECOMMANDATIONS POUR LES PATIENTS AVANT DE METTRE EN PLACE UNE BISPHOSPHONOTHÉRAPIE EN INTRAVEINEUSE..... | 66        |
| 5) PRISE EN CHARGE DES PATIENTS SOUS BISPHOSPHONATES ORAUX .....                                             | 67        |
| <b>VI CONCLUSIONS.....</b>                                                                                   | <b>71</b> |

# **I INTRODUCTION**

Le phosphore est un élément qui intervient dans de nombreuses réactions chimiques. Les produits dérivés de ces réactions sont bien connus, tant du point de vue de la chimie que de celui de leurs propriétés. Les plus étudiés sont les dérivés de l'acide phosphorique ou phosphates. Ces molécules sont utilisées, par ailleurs, dans de nombreux domaines. Dans l'agriculture par exemple, ces produits servent de fertilisants, les phosphates étant indispensables à la vie végétale et animale. Les polyphosphates sont utilisés, depuis les années 30, dans l'entretien des circuits hydrauliques pour leur propriétés anti-corrosives.

Les phosphonates sont des dérivés de l'acide phosphonique. Ils ont été synthétisés par le chimiste russe Nikolai Alexandrovitch Menshutkin pour la première fois en 1865.

En médecine, l'importance des phosphates est aussi bien connue. Ils entrent dans la composition des acides nucléiques, des os et des dents, et jouent un rôle essentiel dans les réactions nécessaires au transfert d'énergie liés aux molécules d'ATP, ADP et AMP (adénosine tri, di et mono-phosphate). La propriété d'inhibition de la calcification des bisphosphonates fut utilisée pour la première fois chez l'homme en 1968 par Herbert Fleisch pour prévenir la formation des plaques d'athérome, de la calcification des valves cardiaques et de la formation des calculs urinaires.

Ces bisphosphonates ont une très forte affinité pour les cristaux d'hydroxyapatite. Leur liaison, type P-C-P (phosphate-carbone-phosphate) les rend très résistants à l'hydrolyse enzymatique. Ils sont pour la plupart non métabolisés par l'organisme, et seule la partie qui ne s'est pas fixée à l'os est éliminée sous forme inchangée par les reins.

Leur principale propriété est de modifier le métabolisme osseux, surtout en inhibant la résorption osseuse. Ceci offre d'intéressantes perspectives pour le traitement des maladies affectant le métabolisme osseux. Les principales indications sont le traitement de l'hypercalcémie maligne et des métastases osseuses observées dans certains cancers. Ces molécules sont souvent très bien tolérées, ce qui a conduit à élargissement des indications. Ils sont aujourd'hui largement prescrits sous forme orale, dans le traitement de l'ostéoporose sévère, affection de plus en plus fréquente dans les populations vieillissantes. Les bisphosphonates se situent au douzième rang des médicaments les plus prescrits dans le monde (2).

Stomatologues, dentistes et chirurgiens maxillo-faciaux sont maintenant concernés par ces médicaments, non seulement pour leurs indications mais surtout pour les lésions secondaires qui leur sont imputées.

Il apparaît, selon la littérature, que depuis 2003 de nombreux cas d'ostéonécroses des maxillaires émergent chez des patients souffrant d'affections malignes avec métastases osseuses traités par bisphosphonates sous formes injectables. Cliniquement, la lésion se décrit comme une plaie persistante de la gencive, découvrant un os d'aspect nécrotique, s'accompagnant d'épisodes de surinfections. Le tableau clinique ressemble à celui de l'ostéoradionécrose.

L'imputabilité des bisphosphonates a été difficile à établir du fait que l'étiopathogénie de ces lésions demeure encore mystérieuse et qu'elle fût attribuée à la chimiothérapie anti-cancéreuse et/ou aux actes chirurgicaux dans un premier temps.

Ce travail a pour objectif de décrire ces complications émergentes. Nous allons pour cela aborder une étude pharmacologique des bisphosphonates dans le but de mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques des nécroses. Enfin, il nous semble primordial de mettre en place des protocoles adaptés aux différentes situations auxquelles, nous, professionnels de santé, allons être confrontés.

## **II DESCRIPTION DE LA PATHOLOGIE**

### **1) HISTORIQUE**

Les bisphosphonates (BPs) sont des molécules utilisées depuis les années 1970 ; elles constituent un progrès thérapeutique dans les maladies du métabolisme osseux. La « *Food and Drug Administration* » (FDA) a donné l'autorisation de mise sur le marché (AMM) du pamidronate en 1994, et du zolédronate en 2001. En France, les AMM ont été obtenues quelques mois plus tard.

En 1982, Schwartz et coll (57) mentionnent deux cas de patients sous chimiothérapie anticancéreuse qui aurait provoquée une nécrose inhabituelle de la mâchoire.

Depuis 2003, un grand nombre de publications suggère un lien entre des cas d'ostéonécroses des

maxillaires et une thérapie à base de BPs.

Ce sont Wang et coll (65) qui, en 2003, décrivent en premier, le cas de trois femmes atteintes de cancer du sein ayant développé une ostéonécrose, 2 à la mandibule et 1 au maxillaire. Ces trois femmes furent traitées par du pamidronate par voie intra-veineuse (IV), des corticostéroïdes, et une chimiothérapie de la famille des taxoïdes. En 2003 toujours, Marx et coll (34), rapportent 36 cas d'ostéonécroses des maxillaires chez des patients traités par BPS en IV (pamidronate, zolédronate ou les 2), pour une hypercalcémie liée au cancer du sein ou à des myélomes multiples, ou pour de l'ostéoporose sévère. Cliniquement tous ces patients présentaient une plaie de la gencive laissant apparaître un os d'allure nécrotique, avec des phénomènes infectieux purulents, ressemblant à des abcès dentaires. Ces complications sont survenues spontanément chez 8 patients et après une thérapeutique chirurgicale invasive chez les autres.

En 2004, Ruggiero et coll (55) ont décrit 63 cas de ces mêmes complications probablement en lien avec une bisphosphono-thérapie. 56 patients ont reçu des bisphosphonates par voie IV et 7 par voie orale au long court. 34 patients étaient atteints au maxillaire, 40 à la mandibule, et 15 aux deux maxillaires.

En 2005, Carter et coll (14) présentent cinq cas d'ostéonécrose associée à l'utilisation de BPS de deuxième et de troisième générations.

La description de cas afflue à travers le monde, au moyen de multiples publications.

En 2005, *"l'international myeloma foundation"* a recensé 1203 cas d'ostéonécroses des maxillaires chez des patients atteints de cancers du sein et de myélomes multiples, tous traités par des BPs par voie IV (28).

Ces patients ont souvent de multiples médications (chimiothérapie ou corticothérapie). Cependant, les BPs sont les seuls traitements communs de ces patients. On peut se demander si l'ostéonécrose ne serait pas imputable à l'administration de ces médicaments. La relation entre ostéonécrose des maxillaires et le traitement par BPs n'est pas encore totalement élucidée.

Certains auteurs craignent une augmentation croissante de ces cas dans les années à venir,

évoquant le terme d'*"épidémie grandissante"* (34), ou de *"bombe à retardement"* (52). En effet, des cas apparaissent plusieurs années après le traitement. De plus l'alendronate (Fosamax®) est l'un des 20 médicaments les plus prescrits au monde.

Préoccupées par ce problème, les industries pharmaceutiques qui commercialisent ces molécules (1-45) ont publié des messages d'avertissements à partir de novembre 2004, pour prévenir les professionnels de santé des dangers de ce traitement. Depuis, de multiples messages, lettres et communiqués ont été adressés par les autorités de santé aux praticiens concernés : médecins oncologues, médecins généralistes, rhumatologues, stomatologues et chirurgiens-dentistes.

## **2) EPIDEMIOLOGIE- INCIDENCE**

### **A) Population à risque**

Les principales indications des BPs par voie IV sont les affections nécessitant une modification du remodelage osseux, tels que : l'hypercalcémie maligne des tumeurs ostéolytiques, les métastases de certains cancers (cancers du sein, de la prostate, des ovaires, des myélosarcomes utérins), les myélomes multiples ou la maladie de Paget.

D'autres BPs prescrits par voie orale sont utilisés dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique ou cortico-induite.

### **B) Incidence générale**

Une étude menée dans un hôpital de Houston en 2005, rapporte que l'incidence globale de survenue des ostéonécroses des maxillaires, chez des patients traités par BPS en IV est de 1,3% (62). Cependant, cette survenue est fonction de la molécule, du mode d'administration, de la posologie, de la durée de traitement, mais aussi de la pathologie initiale.

### **C) Incidence selon les pathologies**

Il apparaît que l'incidence de survenue de ces complications est fonction de la pathologie pour



laquelle les BPs sont indiqués.

Selon Woo et coll (65), 85% des ostéonécroses des maxillaires sont constatées chez des patients soignés pour des cancers du sein et des myélomes multiples. Dans le journal Clin Oncol en 2005, Bamias et coll (9) ont publié une étude sur les incidences et les facteurs de risque de 252 patients atteints de cancer ayant développé une ostéonécrose après bisphosphonothérapie. Il en est sorti que 9,9% des patients traités pour des myélomes multiples développent une ostéonécrose, alors que cela survient chez 2,9% des patients atteints de cancer du sein. Nous reviendrons sur ces données dans la partie consacrée à la physiopathologie.

## **D) Incidence selon la molécule et le mode d'administration**

L'incidence d'apparition des ostéonécroses est aussi fonction de la molécule administrée. D'après Woo et coll (65) en 2006, une large majorité des patients (94%) est sous BPs de dernières générations (pamidronate et acide zolédronique) administrés par voie IV.

En 2005, Durie et coll (15) rapportent que l'ostéonécrose des maxillaires se développerait chez 10% des patients sous acide zolédronique, et 4% des patients sous pamidronate.

En janvier 2005, d'après Zavras et coll (68), la FDA annonce que sur 654 cas d'ostéonécroses des maxillaires 49% seraient associées à l'utilisation d'acide zolédronique seul, 21% des cas auraient reçu du pamidronate seul, 28% auraient reçu les 2, et 2% seraient liés à d'autres BPS en IV ou oraux.

Les BPs oraux sont plus rarement impliqués dans ces phénomènes. D'ailleurs, aucun cas d'ostéonécroses des maxillaires n'a été recensé après la prise de clorodronate (un non aminophosphonate).

L'American Dental Association Council on Scientific Affairs (ADACSA) (2) rapporte les chiffres donnés par les industriels commercialisant ces médicaments. Ils ne comptabilisent que 170 cas dans le monde de nécroses liées à la prise d'alendronate *per os*, approximativement 12 patients sous risédronate, et une personne prenant de l'ibandronate. On peut en déduire que l'incidence d'apparition d'ostéonécrose est d'environ 0,7 pour 100 000 chez des patients traités par BPs oraux. Ce chiffre est relatif car un certain nombre de cas n'ont pas été diagnostiqués ni

comptabilisés.

Il est certain que le risque de développer une nécrose des maxillaires est beaucoup plus important chez les patients traités par BPS en IV. Ceci aura une incidence sur les mesures de précaution à prendre avec ces patients.

### **E) Durée d'apparition après la mise en place du traitement**

Selon Woo et coll (65) en 2006, la médiane de durée du traitement se situe entre 22 et 39 mois.

Les lésions orales se développent en moyenne 4 mois après l'arrêt du traitement (65).

Avec l'acide zolédronique 1% des lésions apparaissent au bout d'un an et 21% au bout de 3 ans.

Avec du pamidronate, il n'y a aucune ostéonécrose relatée dans la première année, 4% au bout de 3 ans.

Dans les traitements pour l'ostéoporose, les patients sont sous alendronate ou ibandronate au long court. L'apparition des symptômes ne survient que tardivement, aux alentours des 2 ans.

## **3) DESCRIPTIONS DES SIGNES CLINIQUES**

### **A) Les signes cliniques**

Ces lésions concernent d'une part la muqueuse et d'autre part l'os sous jacent. Il s'agit d'ulcérations de la muqueuse buccale avec des bords en lambeaux reposant sur un large tissu inflammatoire et érythémateux qui laissent apparaître des zones d'expositions osseuses. Cet os sous jacent, lisse au début, revêt l'aspect rugueux et friable pour laisser place à des zones nécrotiques et irrégulières. Sa couleur blanchâtre témoigne d'une hypovascularité.

L'apparition de l'ostéonécrose est soit spontanée, soit consécutive à un traitement bucco-dentaire.

La symptomatologie et l'évolution dépendent de la localisation. On peut observer:

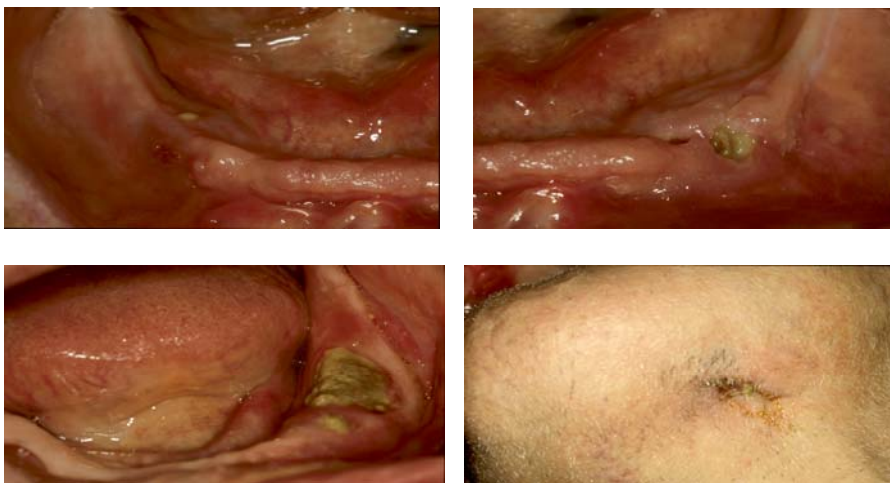
- \* une inflammation gingivale,
- \* un retard de cicatrisation après extraction dentaire,
- \* des tuméfactions,

- \* des expositions osseuses,
- \* des fistulisations chroniques.

Des phases aiguës avec suintement purulent sont fréquentes. Elles sont proches cliniquement des abcès dentaires.

Dans les cas sévères au niveau des maxillaires, on peut constater des sinusites (aiguës ou chroniques) et même des communications bucco-sinusiennes.

Au niveau de la mandibule, le tableau clinique ressemble à celui d'une ostéomyélite, les trismus sont fréquents mais la douleur est moins importante. Les lésions ne guérissent jamais spontanément, les séquestres qui s'y développent ne s'éliminent pas et l'atteinte osseuse semble s'étendre de proche en proche. Dans tous les cas, on observe autour des séquestres un tissu osseux dense, blanc, très remanié et peu vascularisé.



Ostéonécrose qui s'est étendue progressivement .(42)

## **B) Les signes subjectifs**

La douleur ne fait pas systématiquement partie du tableau clinique. Elle est retrouvée dans un tiers des cas environs. Elle est parfois intense, souvent liée aux traumatismes des tissus mous ou à leurs infections secondaires, ainsi qu'à la mastication.

Elle peut être ressentie comme une gêne ou un engourdissement. Certains patients se plaignent de

paresthésies de la lèvre inférieure et de la face lorsque la nécrose est contiguë au tissu nerveux. L'intensité de la douleur n'est pas corrélée à l'étendue des lésions.

### **C) Localisations**

Ces lésions touchent uniquement la mandibule et le maxillaire, et aucune autre structure osseuse ne semble être affectée. La mandibule est plus fréquemment atteinte, Woo et coll (65) en 2006 évoquent un ratio de 2 pour 1. Cependant, Leite et coll (28) publient des images TDM de zones osseuses sclérotiques dans les portions latérales des première et deuxième vertèbres d'un patient souffrant d'ostéonécrose.

Les lésions surviennent au niveau des zones dentées ou non. Les similitudes entre les signes cliniques de l'ostéonécrose des maxillaires et ceux des lésions parodontales peuvent indiquer, à tort, l'avulsion des organes dentaires à proximité.

L'ostéonécrose des maxillaires en secteur édenté est surtout postérieure, elle se localise au niveau de la ligne mylohyoïdienne. Par ailleurs, Marx et coll (34) rapportent que 39% des cas qui apparaissent spontanément sont situés dans des zones d'exostoses osseuses ou de tori. Ces zones correspondent aux endroits où la muqueuse est très fine.

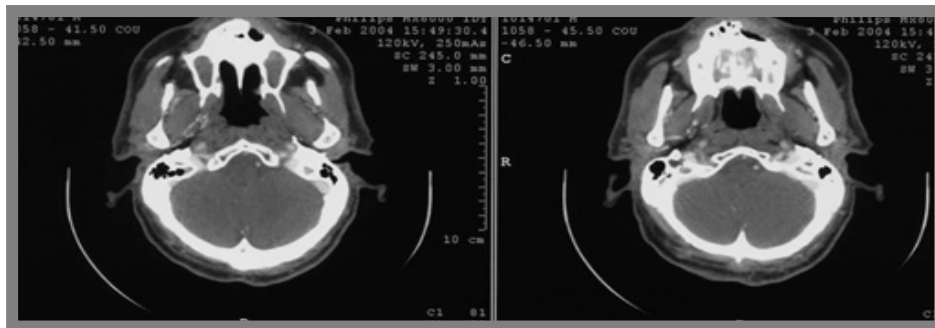
### **D) Les signes radiographiques**

La prise en charge des patients présentant ces symptômes requière une évaluation radiologique de l'os et des tissus mous pour déterminer l'étendue de la nécrose et l'implication des structures avoisinantes.

Les examens radiologiques livrent des images de radio-opacités diffuses correspondant à des zones de remaniement osseux non spécifique; malheureusement les lésions cliniques sont souvent déjà avérées. La radiographie standard s'avère peu utile tant au niveau diagnostique que pour la prise en charge, car les limites sont très approximatives. Les résultats d'une évaluation sur des radiographies panoramiques peuvent s'avérer négatifs, mais des investigations plus poussées mettent en évidence de subtils changements. On note un élargissement du ligament alvéolo-dentaire, malheureusement il est très proche des signes d'une parodontite chronique, et le

diagnostic différentiel s'avère difficile à établir.

La tomodensitométrie (TDM) permet de visualiser très rapidement les lésions et d'explorer leur étendue volumétrique. Des images en trois dimensions sont disponibles à partir de cet examen. Elle révèle des zones de haute et de faible densité, de sémiologie mimant une ostéomyélite. Elle montre des aires de scléroses intenses avec une diminution des espaces médullaires. Les séquestres et les communications oro-sinusiennes peuvent aussi être visualisés.



Examen TDM, on observe une lyse osseuse qui s'est étendue progressivement après extraction (42).

En 2006, Leite et coll (28) ont publié des images TDM d'un patient atteint d'ostéonécrose où l'on peut voir des zones d'os sclérotiques dans les portions latérales des première et deuxième vertèbres.

## **E) Les facteurs déclenchant**

Différents facteurs sont à l'origine de ces manifestations cliniques.

### **1) Facteurs morphologiques**

Les exostoses et les tori se caractérisent par un tissu osseux hypovascularisé et recouvert d'une muqueuse plutôt fine. Toutes sollicitations de ces zones particulières peuvent être à l'origine de ces lésions.

### **2) Facteurs infectieux**

Les traumatismes muqueux peuvent exposer l'os des maxillaires au milieu buccal et aux différentes infections notamment bactériennes et mycologiques. On parle de traumatismes dus à des éléments extérieurs, à l'intrados de prothèses mal adaptées ou de réalisations prothétiques débordantes.

Les maladies parodontales sont aussi d'origine infectieuse, parfois non spécifiques bactériennes, parfois spécifiques.

Les phénomènes carieux conséquents sont retrouvés dans 28% des cas, ils sont à l'origine d'infections apicales provoquant ces complications.

Des antécédents d'interventions chirurgicales (extractions dentaires, chirurgies parodontales, chirurgies apicales ou la mise en place d'implants) sont retrouvés dans environs 60% des cas (62)

Ces interventions mettent l'os alvéolaire en relation avec le milieu buccal et sont suivies d'un défaut de cicatrisation entraînant infections et nécroses.

### **3) Les autres facteurs**

Selon Woo et coll (65), 25% des lésions apparaissent spontanément, sans aucun antécédent de chirurgie ou d'infection préexistant.

## **F) Examens histo-pathologiques**

Ils sont peu concluant pour le diagnostic.

L'examen histologique révèle des lésions contenant de multiples aires d'os nécrotiques qui confluent partiellement, formant une sorte de «nid d'abeilles», avec des pédicules d'os vital et des lacunes dénuées de cellules osseuses. La surface osseuse est localement érodée suite à une digestion enzymatique.

On observe aussi une prolifération d'épithélium non kératinisé dans les espaces médullaires couvrant les trabécules osseuses.

L'hypothèse de foyers secondaires de tumeurs bénignes a été évoquée, ces lésions sont très

inhabituelles dans les maxillaires, il s'agit plutôt d'une complication des os longs. Ces lésions composées d'épithélium squameux s'impliquent de manière centrifuge dans les espaces médullaires; contrairement aux lésions carcinoïdes qui sont plutôt centromédullaires. Ces examens confirment l'absence de cellules cancéreuses.

Ruggiero et coll (55), mentionnent que les examens microscopiques des échantillons des patients étudiés révèlent que l'os nécrotique est associé à des débris bactériens et à du tissu de granulation. On note aussi l'absence de cellules inflammatoires. Cette absence pourrait être expliquée par le manque de vascularisation dans ces aires.

L'examen cytologique des tissus mous met en évidence, à l'inverse un infiltrat inflammatoire, des granulocytes neutrophiles, des lymphocytes, des cellules plasmatiques, des aires d'exsudats fibrineux.

Les analyses microbiologiques montrent majoritairement des surinfections par des germes buccaux, types cocci à gram+, plus particulièrement par des souches nosocomiales, comme *Actinomyces*.

## **G) Evolution**

La prise en charge de ces lésions est très difficile, elle sera plus largement développée dans une quatrième partie. Selon l'ADACSA (2), des experts recommandent une exérèse des tissus nécrosés après quelques jours d'antibiothérapie. La principale difficulté de cette intervention est que l'atteinte osseuse est difficilement prévisible et peut s'avérer très étendue, allant jusqu'à la maxillectomie ou la mandibulectomie totale. De plus, il arrive que la nécrose continue de se développer en dépit du traitement.

Sans traitement, la nécrose s'étend et est à l'origine de fractures spontanées pathologiques. Ces complications sont gravissimes. La perte de tout ou partie d'un maxillaire a des conséquences fonctionnelles et esthétiques dramatiques. Les possibilités de réhabilitation sont faibles.

Les conditions de vie de ces patients sont très altérées du fait de la douleur, des difficultés pour la phonation, la mastication et des problèmes sociaux et psychologiques que cela entraîne.

#### **4)FACTEURS DE RISQUES**

##### **A) L'intervention chirurgicale**

Plus de 60% des ostéonécroses surviennent après une intervention chirurgicale au niveau buccal (62). Cela se traduit par une absence de cicatrisation de la zone et une infection secondaire de l'os sous-jacent et des tissus mous avoisinants.

Zavras et coll (68) ont publié une étude sur les risques qu'ont les patients traités par BPs de nécessiter d'une intervention par rapport à des patients qui n'en utilisent pas. Le résultat montre que les BPs en IV augmentent significativement de 4 fois le risque d'avoir recours à une chirurgie, surtout chez les patients atteints de cancer du foie ou du sein.

En ce qui concerne les BPs oraux, il est noté que le risque augmente aussi mais que les résultats ne sont pas significatifs.

##### **B) Les co-facteurs**

###### ***1- L'âge***

L'âge ne paraît pas significatif dans l'apparition de ces lésions. Il est à mettre en corrélation avec l'âge moyen d'apparition des symptômes nécessitant une bisphosphonothérapie. Les patients répertoriés se situent dans la tranche d'âge : 40-90 ans.

La moyenne se situe selon différentes publications entre 60 et 70 ans.

###### ***2- le sexe***

Il apparaît que cette complication survient plus fréquemment chez les femmes. Le ratio serait de 2 hommes pour 3 femmes selon Woo et coll (65), cependant il n'est pas précisé si ce ratio prend en compte le fait que les femmes sont plus traitées par ces molécules.

###### ***3- les pathologies associées***

La présence de pathologies telles que le diabète, l'anémie, les coagulopathies, les



hypoprotidémies, des dysfonctions rénales, ou d'autres problèmes métaboliques sont souvent associés à l'évolution des cancers et/ou à leurs traitements. Elles sont considérées comme des co-facteurs favorisant l'ostéonécrose.

#### **4- les médicaments associées**

Un grand nombre de ces patients suivent une corticothérapie et/ou une chimiothérapie. Ceux sont des thérapies qui interfèrent les processus de la cicatrisation. Lorsque les premiers cas d'ostéonécroses des maxillaires sont apparus, les thérapeutes ont d'abord pensé qu'il s'agissait d'effets secondaires des chimiothérapies. Même si ces thérapies sont fréquemment utilisées dans ces maladies, elles ne sont pas associées à tous les cas d'ostéonécroses. Aucune corrélation n'a donc pu être prouvée.

Les signes cliniques ressemblent beaucoup à l'ostéonécrose liée à la radiothérapie. Certains patients ont recours à ce type de traitement, mais il ne peut être imputable aux nouvelles formes de nécroses décrites récemment.

### **5) ANALOGIE AVEC L'OSTEORADIONÉCROSE (ORN)**

L'ostéoradionécrose est une complication du traitement par radiothérapie des cancers des voies aéro-digestives supérieures. La dose de rayons administrée au patient entraîne une hypoxie tissulaire, une hypovascularisation et une hypocellularité, selon la théorie des 3H de Marx (33). L'os irradié présente moins de moyens de défense, et devient de ce fait, plus sensible aux infections, surtout lorsqu'il est en contact avec le milieu buccal.

#### **A) Les signes cliniques**

Les symptômes sont similaires: l'ostéoradionécrose se traduit par une plaie de la cavité buccale au départ peu sensible, qui ne saigne pas, ne cicatrise pas, laissant apparaître une zone d'exposition osseuse. L'os se nécrose et les lésions évoluent continuellement pouvant aller jusqu'à la fonte complète du maxillaire.

Des abcès locaux peuvent se former, favorisant le développement de fistules chroniques. Ils sont largement plus fréquents dans l'ostéonécrose liée aux BPs.

On retrouve dans les deux cas des signes radiologiques d'ostéolyses avec parfois des séquestres

osseux et/ou des signes d'ostéomyélites.

## **B) La localisation**

Ces deux formes de nécroses osseuses touchent la mandibule et le maxillaire. L'ORN est beaucoup plus fréquente à la mandibule, et les formes maxillaires sont très exceptionnelles. La structure et la densité osseuse permettent effectivement une concentration vasculaire plus importante au maxillaire, qui améliore les capacités de cicatrisation et de défense.

L'ostéonécrose liée aux BPs est aussi plus fréquente à la mandibule, mais le pourcentage au maxillaire est largement plus important (30 à 45% en fonction des différentes publications). Nous ne pouvons donc attribuer une étiologie exclusivement vasculaire à ce type de nécrose.

## **C) Les antécédents locaux**

Les extractions dentaires, ou des interventions chirurgicales exposant l'os à l'environnement buccal sont des facteurs communs à ces deux complications. Selon (33), 35 à 39% des ostéoradionécroses ne seraient pas secondaire à un traumatisme mais seraient spontanées.

## **D) Au niveau histopathologique**

Hansen et coll (21), ont comparé l'analyse histomorphologique des ostéonécroses des maxillaires liées aux BPs, avec l'ostéoradionécrose. Leur examen histologique révèle du tissu osseux nécrotique dans les deux cas, mais avec une différence morphologique. Les lésions de l'ORN sont caractérisées par des régions étendues et homogènes d'os complètement nécrosé, alors que les lésions de l'ostéonécrose liée au BPs sont formées d'aires d'os nécrotiques multiples qui confluent partiellement en «nid de d'abeilles» avec des résidus d'os vital.

Des oblitérations de vaisseaux sanguins ont été retrouvées dans quelques échantillons de chaque groupe. Dans ceux des ostéonécroses liées aux BPs, une augmentation de la cellularité est observée autant dans l'intima que dans la média des artères, alors que pour l'ORN l'intima et la média sont hyalinisées et un moins grand nombre de cellules sont observées. Il est reconnu que l'oblitération des vaisseaux est un facteur pathogénique primordial dans l'ostéoradionécrose. Cela peut constituer un élément important dans la compréhension du mécanisme physiologique de la nécrose par les BPs. Il faut noter, en effet que l'os autour des séquestres apparaît très remanié et

peu vascularisé.

La notion de réduction de la vascularisation est commune à ces deux complications, cependant les altérations histologiques paraissent différentes.

Des cellules inflammatoires tels que des granulocytes neutrophiles, souvent des lymphocytes et des cellules plasmatiques, sont retrouvées dans les deux cas. Une fibrose des espaces médullaires est retrouvée quasi-systématiquement dans tous les cas. Dans l'ostéonécrose, l'infiltrat inflammatoire et les bactéries sont retrouvés autour des séquestres et à la surface osseuse, mais pas dans l'épaisseur de l'os. L'implication des bactéries semble plus importante dans l'ostéonécrose que dans l'ORN.

Des colonies d'*Actinomyces* ont été retrouvées dans toutes les zones d'os nécrotiques ayant des signes d'érosions. Ces bactéries forment des granules de sulfures. Dans quelques cas d'ostéochimionécroses des filaments de bactéries sont identifiés. Ils ne sont pas observés dans les zones de fistules où se trouvent d'autres cellules inflammatoires.

La présence d'*Actinomyces israelii* a été décrite chez un grand pourcentage de patients atteints d'ostéoradionécrose.

Très peu d'autres micro-organismes sont retrouvés, sauf la présence de spores fongiques, de type *Candida* dans quelques cas de nécroses liées au BPs.

De nombreux ostéoclastes ont été détectés dans une majorité de cas des deux groupes, localisés au contact de l'os. Leur nombre tend à augmenter dans les échantillons de nécroses liées au BPs. Cela peut suggérer l'implication de ces cellules dans les phénomènes d'ostéolyse.

Comme nous l'avons vu précédemment, il a été observé un pseudo-épithélium hyperplasique inhabituel dans les maxillaires, qui se développe de façon centrifuge dans les espaces médullaires, dans des cas d'ostéonécroses liées aux BPs, ainsi que dans l'ORN. Une corrélation entre *Actinomyces* et ce pseudo-épithélium a pu être démontrée dans cette étude (21). Il pourrait jouer un rôle dans le mécanisme par lequel *Actinomyces* atteint le tissu osseux.

## E) L'étiologie

Nous savons que l'administration de rayons X à visée thérapeutique entraîne une hypocellularité

et une hypovascularité. La notion de réduction de la vascularisation est commune à ces deux types de complications, même si les altérations semblent différentes.

#### F) La conduite à tenir

Les blessures intra-buccales cicatrisent mal et ont une évolution très défavorable. Des mesures de prévention efficace doivent être mise en œuvre avant l'instauration d'une bisphosphonithérapies. A partir de la mise en place du traitement, une surveillance régulière est nécessaire afin de limiter le recours à la chirurgie. Les protocoles de prévention préconisés par l'Afssaps pour les patients sous traitement par BP en IV sont similaires à ceux existant pour les patients nécessitant une radiothérapie des cancers des VADS.

#### G) Conclusion

Les similitudes entre ces deux formes d'ostéonécroses laissent à penser à l'existence de mécanismes physiopathologiques communs. Cependant, les différences observées mettent en évidence d'autres facteurs étiologiques. L'étendue des lésions et leurs évolutions sont malheureusement très proches et problématiques pour la réhabilitation bucco-dentaire.

### **6) LIEN AVEC LE PHOSSY- JAW**

Hellstein et coll (23) ont rapproché ces complications à une maladie qui sévissait au XIX<sup>e</sup> siècle entraînant des nécroses des maxillaires. Il s'agissait de personnes jeunes en bonne santé qui travaillaient dans les manufactures d'allumettes ou dans l'industrie de l'armement. Ces personnes étaient exposées à l'inhalation chronique de phosphore blanc. Cette maladie fut nommée «Phossy-Jaw» ou «Bisphossy-Jaw» ou encore «Kieferphosphorneckrose». Ces patients développaient des ostéomyélites aseptiques des maxillaires, qui n'avaient pas d'autre étiologie que la toxicité chimique du phosphore blanc qu'ils inhalaient.

Les premiers cas furent décrits en 1845. Les premiers signes reconnus étaient des douleurs dentaires récurrentes qui nécessitaient leurs extractions. La blessure de la gencive ne cicatrisait jamais, et une portion de l'os alvéolaire était dénudée. Les séquestres étaient représentés comme poreux et légers en poids. Cette maladie évoluait pendant des années provoquant de violentes douleurs et des déformations de la face très handicapantes. Des fractures du fémur associées à la nécrose liée à l'inhalation chronique de phosphore, après un traumatisme minime, ont été décrites au début du vingtième siècle.

Cette exposition au phosphore provoque une hyperostose de la structure du squelette en entier, et l'os spongieux se transforme en os sclérotique.

Cette maladie professionnelle fut responsable d'un taux de mortalité de 20% avant l'arrivée des antibiotiques.

Le phosphore blanc, qui était la cause du "*phossy-jaw*", paraît avoir des effets similaires sur le squelette à la thérapie au BPs.

En 1944, Kennon et coll (27) annoncent qu'ils distinguent deux phases du "*phossy-jaw*", un temps d'extension de la nécrose et de suppuration, et un temps de formation de petit séquestre. Le facteur bactérien et les épisodes de surinfections sont prédominants dans ces types de nécroses liées au phosphore, ce qui n'est pas le cas dans l'ORN. Ils ont radiographiquement montré que les aires affectées étaient plus contrastées que les zones saines, ce qui diffère de l'ostéomyélite.

Il faut noter que ces maladies sont liées à l'intoxication par du phosphore blanc, et non le phosphore rouge. Ces deux phosphores sont allotropes, ce qui leur confère des propriétés chimiques et physiques différentes. Le phosphore blanc est une molécule ayant une configuration en tétraèdre simple, alors que le rouge est un tétraèdre de polymères de longueurs variables. Le phosphore blanc est métaboliquement plus actif ; mais le mécanisme physiopathologique reste méconnu.

L'apparition des antibiotiques et des mesures de sécurité prises, tels que l'installation de système de ventilation moderne et autres mesures d'hygiène industrielle, par les autorités ont fait disparaître cette pathologie (24).

### **III LES BISPHOSPHONATES**

#### **1- PRÉSENTATION**

##### **A) Introduction**

Les BP sont des analogues des pyrophosphates présents naturellement dans l'organisme, ce sont des dérivés de synthèse de type PCP (liaison Phosphore-Carbone-Phosphore), où l'oxygène de l'acide phosphorique est remplacé par un carbone. Cette liaison P-C-P est très résistante à l'hydrolyse par l'organisme.

Ces composés sont connus par les chimistes depuis le dix neuvième siècle, leur première synthèse date de 1895. Ils furent utilisés tout d'abord dans diverses procédures industrielles, comme agents anticorrosifs. Puis la découverte fortuite de ces propriétés anti-tartriques mènera à leur utilisation pour l'entretien des conduites d'eau et comme adoucisseurs.

La première utilisation chez l'homme date de 1968 pour la prévention des calcifications des tissus mous et des lithiases rénales, après la découverte des effets des pyrophosphates sur l'inhibition de la formation et la destruction des cristaux d'hydroxy-apatite.

##### **B) Les différentes molécules**

On distingue différentes formes de BPs : les Amino-phosphonates: la chaîne principale, liée au carbone aliphatique du pyrophosphate, porte une fonction amine ( $\text{NH}_2$ ). Parmi eux, on trouve le pamidronate, l'alendronate, risédronate, l'ibandronate et l'acide zolédronique.

Les autres BPs sont appelés non-aminophosphonates (étidronate et clorodronate).

Le pamidronate disodium est un BP de seconde génération, l'acide zolédronique est de troisième et dernière génération.

La longueur et la composition de la chaîne fixée sur le carbone aliphatique paraît être un élément déterminant au niveau du potentiel.

Ces molécules ont une structure tridimensionnelle qui les rend capables de se lier à des cations divalents tels le  $\text{Ca}^{2+}$ , le  $\text{Mg}^{2+}$  et le  $\text{Fe}^{2+}$ . Leur affinité au calcium augmente si la chaîne

principale comporte un groupe hydroxyle (OH) ou un groupe amine (NH<sub>2</sub>), car cela permet une conformation plus efficace pour la fixation au calcium. Cette affinité leur confère des propriétés pharmacologiques au niveau osseux. Elles forment la classe médicamenteuse la plus prescrite pour les maladies du métabolisme osseux. Il faut noter qu'aux États-Unis, entre mai 2003 et avril 2004, le Fosamax® a été prescrits à 22 millions de reprises, selon l'ADACSA (2).

Chaque molécule a un potentiel différent ; par conséquent les doses cliniques diffèrent énormément en fonction du BP utilisé. Par exemple, pour la maladie de Paget, les doses quotidiennes indiquées d'alendronate sont de 40 mg, alors qu'elle est de 800 mg pour le clodronate.

De hautes concentrations de plusieurs BPs pourraient affecter la minéralisation normale de la matrice osseuse. Le but des recherches actuelles est d'isoler des molécules qui auraient un grand potentiel d'activité anti-résorption sans altérer la minéralisation.

| DCI         | Nom commercial | R1 | R2                                                                 | Puissance |
|-------------|----------------|----|--------------------------------------------------------------------|-----------|
| Etidronate  | Didronel®      | OH | CH <sub>3</sub>                                                    | 1         |
| Clodronate  | Clastoban®     | Cl | Cl                                                                 | 10        |
| Tiludronate | Skelid®        | H  | S-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -Cl                                | 10        |
| Pamidronate | Arédia®        | OH | CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>                  | 100       |
| Alendronate | Fosamax®       | OH | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -NH <sub>2</sub>                   | 1 000     |
| Risédrone   | Actonel®       | OH | CH <sub>2</sub> -C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> -N                  | 5 000     |
| Idronate    | Bondronate®    | OH | CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> | 10 000    |
| Zolédronate | Zométa®        | OH | CH <sub>2</sub> -C <sub>3</sub> H <sub>3</sub> N <sub>2</sub>      | 20 000    |

## **2) ÉTUDE PHARMACOLOGIQUE**

### **A) Propriétés générales**

*In vitro*, ces molécules se fixent sur les cristaux de phosphate de calcium et inhibent leur dissolution. La liaison de l'alendronate aux cristaux est rapide, réversible et saturable.

*In vivo*, elles ont une grande affinité pour l'hydroxy-apatite, elles inhibent la résorption osseuse spontanée ou induite par les Parathormones ou d'autres peptides d'origine tumorale.

Lors du remodelage osseux, ces molécules fixées sur les cristaux d'hydroxy-apatite (HA) sont internalisées par les ostéoclastes en activité. Elles inhibent leur activité de résorption et inhibent aussi la fonction de production d'acide, l'activité de la pyrophosphatase et celles de diverses enzymes lysosomiales.

L'inhibition de la résorption osseuse tend à diminuer la calcémie et la calciurie. Cet effet est net en cas d'hypercalcémie.

### **B) Pharmacocinétique**

Les BPs sont chimiquement stables et non significativement métabolisés. Leur étude est délicate car il n'existe pas de méthode d'analyse sensible et spécifique de la quantité des BPs dans le plasma et dans les fluides biologiques.

#### **Absorption**

Les molécules passent à travers le tractus gastro-intestinal par deux voies, soit *transcellulaire*, soit *paracellulaire*. Dans la voie transcellulaire, les molécules sont transportés à travers les cellules épithéliales et transmises dans la circulation sanguine. Dans la voie paracellulaire ou intercellulaire, elles passent par les "tight junctions" des cellules épithéliales, sorte de petits canaux entre les cellules, perméables à l'eau, aux électrolytes et aux petites molécules (moins de 150 PM).

Cette absorption est lente, et surtout paracellulaire (18). Le bas taux d'absorption est attribué d'une part à la faible lipophilie des BPs qui entrave le passage à travers la membrane des cellules épithéliales. D'autre part, tous les BPs sont ionisés et chargés négativement à pH physiologique.



Les charges négatives gênent les transports para-cellulaires (les bordures ciliaires étant chargées négativement). De plus, le poids moléculaire élevé (249 PM pour l'alendronate à 206 pour l'etidronate) limite la pénétration à travers l'épithélium intestinal.

Il faut noter que l'absorption orale est dose-dépendante, mais que la prise pendant les repas peut réduire le taux d'absorption à zéro. Il est donc recommandé de prendre ces doses quotidiennes une demi-heure avant les repas, avec une eau faiblement minéralisée, afin de limiter les phénomènes de complexation.

L'étude de Lin (30) nous indique que l'absorption est prédominante dans la partie haute de l'intestin grêle, chez le rat, ce qui confirme le passage paracellulaire de ces molécules.

Cette faible absorption orale a contraint les laboratoires à développer d'autres formes d'administrations, telles que les injections sous-cutanées ou intramusculaires. Elle est nettement améliorée mais les sels de sodium ou de calcium créent malheureusement des irritations locales, des douleurs, voire des nécroses tissulaires au point d'injection qui rendent impossible leur usage quotidien.

Le mode d'utilisation le plus fréquent permettant la meilleure absorption est donc la voie intraveineuse.

### Biodisponibilité

Ce sont des molécules ayant une pauvre biodisponibilité lorsqu'elles sont administrées par voie orale. En effet, elle est estimée à 0,3% pour le pamidronate, 0,7% pour l'alendronate et de 3 à 7% pour l'etidronate.

La prise en IV permet d'obtenir une biodisponibilité de plus de 50% pour l'incorporation dans la matrice osseuse.

L'albumine sérique est l'élément protéique principal sur lequel se fixent l'alendronate et l'etidronate. Cette fraction liée aux protéines plasmatiques est dépendante de la concentration, du pH et du calcium. Plus le pH est basique, plus la fraction liée est forte, les mêmes tendances se retrouvent pour les 2 autres facteurs. Cependant, la fraction liée de clodronate chez des patients atteints de cancer du sein est plus faible que chez des patients sains.

### *Distribution tissulaire.*

Excepté le rein, le rapport entre la concentration des BPs dans les tissus non calcifiés et celle du plasma est très faible. Le rein est l'unique organe d'excrétion des BPs, ce qui explique une grande concentration dans ces tissus. Celle des tissus décline rapidement dans le temps parallèlement à la concentration plasmatique.

Les études sur le rat (18) ont montré que l'injection de fortes doses en IV de ces molécules, favorisaient une accumulation dans le foie et les poumons. Il est reconnu que les BPs forment de larges complexes avec des métaux divalents tels que le fer, le calcium, le magnésium et le zinc. Quand les injections sont trop concentrées, la phagocytose de ces complexes entraîne leur accumulation dans les tissus non minéralisés.

Les BPs se lient préférentiellement à l'os, mais cette distribution n'est pas homogène. En effet, ces molécules se fixent en particulier sur les structures osseuses qui ont un fort "turn over", c'est à dire sur l'os trabéculaire. Seuls les cristaux d'hydroxy-apatite des sites de résorption est accessible aux BPs circulants. D'autres facteurs comme la circulation sanguine et le volume osseux contribuent à cette distribution inégalitaire. La présence de vaisseaux sanguins est plus importante au niveau de l'os trabéculaire que pour l'os cortical.

La demi-vie plasmatique est courte : de 1 à quelques heures. Le pic de concentration dans les tissus non calcifiés diminue de 63% de la dose initiale en 5 minutes jusqu'à 5% au bout d'une heure. Néanmoins une grande partie est rapidement captée par le squelette. La concentration osseuse continue d'augmenter une heure après l'administration.

La demi-vie squelettique est à l'inverse très longue, elle est en moyenne d'un an. Le pic de substances libérées par jour après 10 ans de traitement est estimé à 25% du pic de substances absorbées pour un jour. Cela dépend de la localisation squelettique.

Compétition au niveau de la fixation osseuse : Il a été mis en évidence, *in vitro*, que de la poudre d'os humain est saturable par des BPs (30). L'etidronate entre en compétition avec l'alendronate lorsqu'il est en forte concentration.

Métabolisme : le groupe P-C-P est très résistant à l'hydrolyse enzymatique par les pyrophosphatases ou en milieu acide. Aucun métabolite de ces molécules n'a été retrouvé ni chez l'homme ni chez les animaux. Les BPs sont métaboliquement très stables.

L'excrétion : le corps humain élimine les médicaments par deux voies principales, l'élimination rénale et biliaire. Généralement la bile favorise l'élimination de molécules de haut poids moléculaire (500 PM). Après une injection en IV de BPs, on s'aperçoit qu'une très faible proportion est retrouvée dans les fèces (0,36%) ; confirmant l'absence d'excrétion biliaire. Ceci s'explique par la forte polarité de ces molécules. Le rein est donc le seul moyen d'excrétion des BPs. L'élimination de l'etidronate est dépendante de la concentration, elle est saturable et se réalise sûrement par un mécanisme de transport actif au niveau tubulaire.

La pharmacocinétique ne configure pas l'élimination totale des BPs de l'organisme du fait que ces médicaments se fixent à l'os, diminuent l'activité ostéolytique des ostéoclastes et donc diminuent le "turn-over" osseux. Dans le tissu osseux, le rapport entre l'excrétion et résorption locale des BPs conditionne leur état de concentration intra-osseux.

Aujourd'hui on ignore les concentrations osseuses cumulées sur des traitements au long court. Les bisphosphonates « seront emportés dans la tombe ».

### **3) LES INDICATIONS**

Les BPS sont indiqués dans les maladies du métabolisme osseux où l'augmentation de l'activité des ostéoclastes provoque des désordres ostéopéniques.

#### ***a) Les lésions ostéolytiques d'origine tumorale***

Elles sont soit focalisées: cancer primitif ou métastatique; soit elles prennent une forme généralisée, diffuse résultant de l'excès d'activation des ostéoclastes par des peptides apparentés à la parathormone ou des variétés de cytokines produites par les cellules tumorales.

Les métastases osseuses sont à l'origine de douleurs, des fractures pathologiques (hanche, os

longs ou vertèbres).

De manière générale, la chimiothérapie ou l'hormonothérapie constituent les traitements de choix des symptômes de la maladie osseuse. La destruction du squelette conduit à l'augmentation des douleurs provoquant l'immobilité et la dégradation de la qualité de vie. Les BPs sont donc indiqués pour la réduction de ces douleurs en association avec un traitement antalgique conventionnel.

Le pamidronate est fréquemment utilisé à la dose initiale de 90 mg en IV, si la réponse est positive, on passe à 60 ou à 90mg toutes les 3 ou 4 semaines. Le clodronate est utilisé à une dose initiale de 1500mg en IV puis en traitement d'entretien toutes les 2 semaines. Il peut être administré par voie sous cutanée, il est d'autant moins irritant que la concentration initiale est faible.

En 1996, Horthobagyl et coll (24) ont mis en évidence l'efficacité du pamidronate sur la réduction des complications squelettiques dans une étude sur 382 patientes atteintes de cancer du sein avec des métastases osseuses sous chimiothérapie anticancéreuse. Ces patientes ont reçu 90 mg de pamidronate en IV sur 12 cycles de 1 mois. Le pamidronate réduit l'incidence des manifestations cliniques des lésions ostéolytiques et retarde l'apparition des symptômes de manière significative. Les douleurs augmentent mais significativement moins dans le groupe sous pamidronate que dans le groupe placebo. Cependant il n'y a pas de différence sur la moyenne de survie. Le pamidronate est un traitement complémentaire de la chimiothérapie pour diminuer les complications, mais il n'a pas d'action sur le développement de la maladie. Ce traitement peut être considéré comme palliatif.

Berenson et coll (10) ont menés une étude similaire sur l'efficacité du pamidronate et la réduction des symptômes osseux chez des patients atteints de multiples myélomes à un stade avancé. 80% des patients atteints de cette pathologie présentent des zones de destructions osseuses évidentes radiographiquement. Il apparaît que l'etidronate oral serait inefficace et que le clodronate oral inhibe la progression des lésions ostéolytiques sans avoir de conséquence sur les douleurs ou d'incidence des fractures pathologiques. Par contre, le pamidronate, qui est 100 fois plus puissant que le clodronate, réduit significativement les marqueurs de la résorption et de la formation osseuse. Les effets cliniques sont bénéfiques à chaque évaluation pendant le

traitement de 90 mg en IV par mois pendant 9 mois. La morbidité, la nécessité de recourir à une radiothérapie, le niveau de douleur et les épisodes d'hypercalcémies sont réduits après 3 cycles de traitement. La recalcification des lésions ostéolytiques est rare. Après 9 cycles, la fréquence de survenue de fractures pathologiques diminue alors que les marqueurs de la formation osseuse sont réduits eux aussi. Berenson met ainsi en évidence un premier paradoxe que nous développerons dans une quatrième partie.

### ***b) Les hypercalcémies malignes***

Elles proviennent d'une ostéolyse excessive et d'une insuffisance de l'excrétion du calcium. Elles constituent, en effet, des complications métaboliques très fréquentes des affections malignes. Elles affectent environ 30% des patients atteints de cancer, surtout du poumon, du sein, et des atteintes hématologiques.

C'est une affection grave qui entraîne nausées, vomissements, polyurie, état confusionnel voire coma.

Les molécules indiquées sont l'etidronate, le clodronate, le pamidronate, l'ibandronate et le zolédronate. Les patients doivent être correctement hydratés avant et pendant le traitement. Le pamidronate est administré à la dose initiale de 90 mg en perfusion unique ou en plusieurs fois sur 2 à 4 jours consécutifs. La baisse de la calcémie apparaît en 48 heures et est maximum au sixième jour. Le traitement d'entretien est une perfusion de la même dose toutes les 3 à 4 semaines selon la calcémie; mais des études récentes semblent montrer un épuisement de son efficacité.

### ***c) La maladie de Paget***

C'est une ostéite déformante caractérisée par un désordre focale du "turn-over" osseux qui est accéléré et anarchique. Son origine est inconnue, l'hypothèse d'une origine virale est émise. Elle se traduit par l'hypertrophie et la déformation de certaines pièces osseuses (pariétaux, tibias, fémurs, bassin) alors que d'autres sont indemnes. Biologiquement, on constate une augmentation des phosphatases alcalines, et l'excrétion urinaire de l'hydroxy-proline.

Les molécules indiquées sont l'alendronate : Fosamax®; et le risédronate : Actonel®

#### **d) L'ostéoporose**

L'ostéoporose est la principale cause de dépendance fonctionnelle nécessitant une institutionnalisation. Aux Etats-Unis, 10 millions de personnes de plus de 50 ans en sont atteintes, et 34 millions seraient à risque. Avec le vieillissement de la population dans les pays développés, l'incidence ne cesse d'augmenter (2).

C'est une affection caractérisée par un amincissement et une rarification des travées osseuses avec une diminution de la trame protéique et un agrandissement des espaces médullaires, sans décalcification. Elle s'observe dans différentes circonstances : inactivité, sénilité, troubles endocriniens, traumatismes. La prise de corticoïde au long court peut aussi induire une ostéoporose appelé cortico-induite.

Elle est cliniquement latente et seules les complications fracturaires sont symptomatiques. Les BPS sont indiqués dans la prise en charge de l'ostéoporose post-ménopausique, en principe, uniquement lorsqu'elle est compliquée d'au moins une fracture vertébrale.

Les molécules les plus prescrites sont l'alendronate: Fosamax® 70mg, et le risédronate: Actonel® 35mg en comprimés, en cure continue mais espacée (une prise par semaine). Uebelhart et coll (62) précisent qu'une étude à montrer que l'alendronate fait plus rapidement effet sur la résorption osseuse, et que la densité minérale osseuse est significativement plus importante.

L'Etidronate : Didronel®, comprimé de 400 mg, en cure discontinue a aussi une efficacité reconnue.

L'Ibandronate, commercialisé sous le nom de Bonviva®, a pour originalité sa fréquence de prise qui est mensuelle, 2,5mg *per os*. Cette dose paraît être plus efficace sur la densité minérale osseuse et sur le risque de fracture.

Cette forme d'administration doit être prise en dehors des repas, soit à jeun une demi heure avant le petit déjeuner, soit au cours de la journée, 2 heures avant ou après le repas.

En 2006, Uebelhart et coll (62) publient le résultat d'une étude comparative entre alendronate (Fosamax®) et risédronate (Actonel®). Il apparaît que les marqueurs biologiques du remodelage osseux sont significativement plus marqués dès trois mois de traitement de 70mg d'alendronate qu'avec 35mg de risédronate. De même à 12 mois, la densité minérale osseuse sous alendronate est plus importante au niveau de la hanche. Aucune différence d'incidence d'effets secondaires n'a été prouvée. L'alendronate paraît agir plus rapidement sur la résorption que le

risédronate.

### ***e) Les nécroses aseptiques***

L'ostéonécrose aseptique de la tête fémorale est une maladie dont la pathogénie demeure mystérieuse et les indications thérapeutiques discutées. Elles semblent être secondaires à la suppression de l'apport sanguin dans un segment de l'os en dehors de toute cause infectieuse. Le stade de nécrose est suivi soit d'un stade de régénération, aboutissant à la guérison, soit d'une destruction définitive de l'os nécrosé. Les BPs peuvent être là aussi, proposés pour leur tropisme osseux. Dans les formes graves, le recours à une prothèse de hanche totale est nécessaire.

### ***f) Le syndrome de Sapho***

Il désigne un ensemble de pathologies du système ostéo-articulaire, type ostéomyélite multifocale chronique stérile, atteintes articulaires aiguës ou chroniques ou ostéite mono ou polyostotique stérile, associée à des manifestations cutanées. L'étiologie est indéterminée. La manifestation clinique la plus fréquente du Sapho est l'ostéomyélite multifocale chronique récidivante. Le traitement symptomatique est basé sur les AINS (anti-inflammatoire non stéroïdien) ou les sulfamides. La calcitonine ou les BPS peuvent être proposés du fait de leur tropisme osseux.

### ***g) L'ostéogenèse imparfaite sévère chez l'enfant***

C'est un désordre du développement du tissu osseux, héréditaire à transmission autosomique dominante. Elle est caractérisée par une ostéopénie, des fractures fréquentes, une déformation progressive, une perte de la mobilité, et des douleurs osseuses chroniques. Elle est nommée la maladie "des os de verre". Il existe quatre formes cliniques plus ou moins sévères, qui sont toutes liées à une mutation du gène codant pour la formation principalement du collagène de type I.

Il n'existe pas à ce jour de traitement pour cette maladie. Les BPs ont été utilisés pour réduire la

résorption osseuse. En 2002 Glorieux et coll (18) ont mis en évidence l'efficacité de l'administration cyclique du pamidronate en IV (Aredia®) pour réduire la résorption osseuse, le risque de fracture et l'augmentation de la densité osseuse. Les BPs n'apportent pas de solution thérapeutique mais la réduction des symptômes améliore la qualité de vie de ces jeunes patients.

#### ***h) Indications parodontales***

Les parodontites sont à l'origine de perte osseuse plus ou moins importante s'accompagnant de mobilité dentaire. Cette perte osseuse est définitive, l'os ne peut se régénérer.

Etant donné leurs propriétés d'inhibition la résorption osseuse, Tenenbaum et coll (61) en 2002, se sont penchés sur leurs utilités dans le traitement des maladies parodontales. Ce concept a été expérimenté chez le singe, où il a été démontré que l'injection d'alendronate en IV deux fois par semaine à 0,05mg/kg diminue significativement la perte osseuse comparé à un groupe témoin. Malheureusement il n'y a aucun effet sur la profondeur des poches parodontales. De plus, il montre que l'étidronate aurait un effet inhibiteur de la minéralisation osseuse, la conséquence serait une accélération de la formation osseuse. Ainsi les BPs auraient une utilité dans le traitement des maladies parodontales. Mais cela reste très expérimental.

De même, ces auteurs ont mis en évidence que ces molécules auraient un intérêt diagnostique de la perte osseuse dans les parodontites. Des BPs marqués radiologiquement peuvent être utilisés pour détecter les changements métaboliques dans les différents sites squelettiques, tels que la perte osseuse liée aux parodontites et les effets du traitement. Ces techniques sont malheureusement peu exploitables du fait de la radioactivité de ces molécules et de leur coût.

Les propriétés physiologiques de ces molécules pourraient être utiles dans l'art dentaire, mais ces recherches ne sont encore que très expérimentales et restent hypothétiques au vu des connaissances actuelles.

#### ***i) Indications orthopédiques***

En 2005, Aspenberg (4) a commenté les différentes voies de recherches concernant les BPs. En



effet, leur capacité à inhiber l'activité des ostéoclastes donc la résorption osseuse, pourrait s'avérer nécessaire dans la survenue de nécrose lors de la mise en place des prothèses. Cette étude met en évidence une réduction du nombre de nécroses de tête fémorale, qui est le principal échec des prothèses articulaires, grâce à la prise d'alendronate oral. Ces propriétés pourraient être utiles lors de la réparation de fractures. Ces molécules constituent un terrain de recherches pour les orthopédistes.

#### **4) LES EFFETS INDESIRABLES**

Jusqu'en 2003, les BPs jouissaient d'une excellente réputation de tolérance. Les troubles digestifs rapportés ont été grandement améliorés par le passage de la forme quotidienne à la prise hebdomadaire.

##### **a) Atteinte rénale**

Le symptôme le plus grave est une insuffisance rénale aiguë, mais elle peut être prévenue par une administration IV lente (11).

##### **b) Effets secondaires liés à l'administration**

Le mode d'administration qui permet la meilleure biodisponibilité est la voie par injection en intra-veineuse. Il a fréquemment été rapporté des douleurs au point d'injection. Il est donc préconisé une administration lente d'une solution moins dosée sur un temps plus long, tel que 4 à 6 heures.

Avec la majorité des BPs, on observe un syndrome pseudo-grippal avec une élévation temporaire de la température, des frissons, une sensation de fatigue, des arthralgies et des myalgies. Ces symptômes régressent habituellement dans les 48 heures après l'administration (12).

##### **c) Troubles digestifs**

Des manifestations digestives sont régulièrement rapportées : nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales, ulcérations buccales (12).

Il a été rapporté des cas d'oesophagites érosives sous alendronate (Fosamax®, comprimés oraux), ce qui oblige à des précautions d'utilisation : sa prise doit se faire à jeun le matin, 30 minutes avant le petit déjeuner.

Des ulcères d'estomac et une sensation de sécheresse buccale sont parfois observés.

Les contre-indications sont donc les antécédents d'oesophagites, de reflux gastro-oesophagiens et les sténoses ou achalasies oesophagiennes.

#### d) Atteintes hématologiques

La formule sanguine est souvent perturbée : anémies, thrombocytopénies, leucopénies et parfois pancytopénies.

Le système immunitaire peut être aussi concerné : de rares cas d'hypersensibilité immédiate et d'érythème polymorphe ont été notés (12).

#### e) Atteintes neurologiques

Elles se traduisent par des céphalées, des vertiges, des sensations d'hypo-esthésies ou d'hyper-esthésies et des dysgueusies (12).

#### f) Manifestations oculaires

Elles sont rares, de types uvéites ou conjonctivites (12).

#### g) Fractures spontanées

Neufs patients ont subi des fractures non vertébrales (diaphyses fémorales et bassin) de survenue spontanée dont 6 avec consolidation retardée (46). Ces patients étaient sous traitement d'alendronate depuis 3 à 8 ans, associées pour trois patientes à une hormonothérapie substitutive de la ménopause et pour deux autres à l'administration chronique de glucocorticoïdes (63).

#### h) Ostéopétrose

Leite et coll (26) ont rapporté le cas d'un jeune homme de 12 ans sous thérapie au pamidronate au long court, qui avait eu des signes d'ostéopétrose dans les échantillons d'analyses histologiques. L'os enchondral n'a pas été remodelé, restait en état sans os trabéculaire. Il présentait un remodelage osseux anormal avec une augmentation de la densité osseuse. L'ostéopétrose est une maladie génétique caractérisée par la présence d'os sclérotique. Il a été suggéré que la prise de BPs pendant la croissance de l'enfant aurait pu induire les signes de cette maladie.

### **5) EFFETS PHARMACOLOGIQUES**

#### **A) Rappel sur le métabolisme osseux**

L'os n'est pas une structure définitivement construite : au contraire, le tissu osseux est en perpétuel remaniement. Lieu de stockage du calcium, l'os doit pourvoir en permanence aux besoins calciques de l'organisme en se détruisant partiellement; il doit donc continuellement se réparer: c'est le remodelage osseux.

Le tissu osseux primaire apparaît le premier, puis est remanié en tissu osseux lamellaire. L'ostéoblaste fabrique une matrice conjonctive (fibres et substances fondamentales) dans laquelle il va rester emprisonné lorsque celle-ci se minéralisera. L'ostéocyte est la forme mature de l'ostéoblaste, son rôle est d'entretenir la matrice, qui est parcourue par des vaisseaux sanguins. La minéralisation se fait sur des fibres de collagènes disposées sans ordre, autour de cellules réparties au hasard. Ce tissu osseux est qualifié de primaire et fibreux, ses propriétés mécaniques sont insuffisantes, il sera donc transformé en os lamellaire. Une lamelle osseuse correspond à la minéralisation d'une épaisseur de matrice osseuse déposée par un alignement d'ostéoblastes. Chaque lamelle a une épaisseur de 10 à 15 microns.

On distingue plusieurs types de tissus osseux secondaire: le tissu spongieux, trabéculaire ou lacunaire des épiphyses ; et le tissu compact, dense ou haversien des diaphyses.

Dans le tissu spongieux, les lamelles se juxtaposent et forment des travées osseuses qui ménagent des lacunes renfermant la moelle. Il est fait de 70% de tissus mous Ces travées s'orientent selon des directions déterminées pour offrir la meilleure résistance mécanique possible.

Dans le tissu osseux compact, les lamelles osseuses résultent d'un alignement circulaire des ostéoblastes, les lamelles se disposent concentriquement dans un plan formant un système de Havers. Ces systèmes sont centrés par un orifice qui laissent passer les vaisseaux sanguins et les nerfs vasomoteurs. Les multiples systèmes de Havers sont tangents, des systèmes intermédiaires comblent les espaces restants, ce sont d'anciens systèmes non complètement résorbés: cet assemblage forme un ostéone. L'os cortical est minéralisé à 95%, il est 10 à 20 fois plus rigide que l'os spongieux.

**La mandibule** est formée d'un os tubulaire long composé d'une couche corticale externe entourant de l'os spongieux central de densité variable; l'os cortical dense est plus épais au niveau du bord inférieur antérieur et supérieur postérieur.

**Le maxillaire** est composé d'une fine couche externe d'os cortical et d'un noyau d'os spongieux.

Le périoste est un tissu conjonctif orienté, sorte de fine mais très résistante membrane qui enveloppe l'os cortical. En réalité c'est un périchondre qui se trouvait autour d'un tissu cartilagineux qui va être ossifié. Le périchondre devient périoste puisqu'il va participer à l'ossification. Cette membrane comporte une couche externe fibreuse et vasculaire et une couche interne qui est ostéogène: les fibroblastes se transforment en ostéoblastes par métaplasie. Lors de fracture, il jouera un rôle dans la réparation osseuse et la formation du cal.

Les ostéoblastes sont les cellules de la construction osseuse; elles élaborent la matrice osseuse. Elles sont aussi responsables des premiers phénomènes de minéralisation, elles concentrent du  $\text{Ca}^{2+}$  et du  $\text{PO}_4^{2-}$  et les associent sous forme de phosphates tricalciques  $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$  incluses dans des vésicules de calcification. La fraction minérale va ainsi se déposer dans les interstices des fibrilles de collagènes et la cristallisation va ainsi se poursuivre. Ces phénomènes sont possibles grâce à différentes protéines et à la phosphatase alcaline.

Les ostéocytes sont les cellules de l'entretien osseux ; après minéralisation l'ostéoblaste devient un ostéocyte. Son rôle n'est pas encore totalement élucidé. C'est une cellule quiescente ayant une

action sur le remodelage osseux, elle est impliquée dans le maintien homéostatique du taux de calcium sanguin.

Les ostéoclastes ont pour précurseurs des cellules de la lignée monocyttaire de la moelle osseuse et deviendront des macrophages spécialisés du tissu osseux. Après prolifération et fusion de plusieurs cellules, elles deviennent des éléments multinucléés, à forte activité phagocytaire si elles ont été activées.

Des microvillosités de la membrane plasmique se développent au contact de l'os formant une "bordure en brosse" ou elles déversent des substances qui vont dissoudre la matrice minérale et organique. Ces substances sont composées d'acide lactique et citrique, d'anhydrase carbonique et de phosphatases alcalines et des enzymes protéolytiques d'une part, et des ions hydrogènes d'autres parts. Les débris seront ensuite phagocytés. Ils forment une lacune cylindrique dans l'os lamellaire, appelé lacune de Howship.

**La résorption osseuse** nécessite la coopération des ostéoclastes et des ostéocytes, car ce sont les ostéocytes qui mettent en oeuvre la collagénase. La résorption est contrôlée par de nombreux facteurs.

**Le remodelage osseux** consiste en une alternance entre résorption et formation osseuse, il intéresse tout le squelette. Le remaniement commence à l'échelle cellulaire par l'ostéolyse péri-ostéocytaire, chaque cellule va apporter de quoi désagréger la matrice, libérant ainsi le calcium dans la circulation sanguine. Les lacunes ainsi créées seront comblées par une matrice qui subira une ossification primaire, il en résultera un os temporaire de type fibreux, qui sera transformé à son tour en os lamellaire secondaire. L'homéostasie du tissu osseux est sous l'influence de multiples facteurs très complexes. Ainsi, des facteurs de croissances comme le TNF et Il1 stimulent la prolifération des précurseurs des ostéoclastes, la parathormone et la vit D3 activent la fusion de ceux-ci, et permettent l'activation des ostéoclastes inactifs, comme le PGE2, pour favoriser la résorption. A l'inverse, la calcitonine s'oppose à la formation de la "bordure en brosse" des ostéoclastes, et le TGF $\beta$  empêche la fusion des précurseurs, freinant la résorption osseuse. Les oestrogènes renforcent l'action de la calcitonine.

L'hormone de croissance, le phosphore et le fluor augmentent la formation osseuse, alors que les

glucocorticoïdes et la leptine diminuent cette formation.

**La cicatrisation osseuse** ressemble au remodelage.

Les tissus lésés libèrent des médiateurs dans la circulation sanguine; il se forme un tissu de granulation à partir de cellules inflammatoires et mésenchymateuses qui est dégradé par des macrophages et des cellules géantes. Les ostéoblastes se différencient, forment un os immature qui est ensuite remodelé.

## **b) Propriétés anti-résorption**

Les deuxièmes et troisièmes générations de BPs possèdent un potentiel d'activité plus important. Le mécanisme exact au niveau cellulaire et moléculaire n'est pas élucidé à ce jour. L'activité principale de toutes ces molécules semble être similaire, elle est de diminuer le "turn-over" osseux, en réduisant la résorption mais aussi la formation. En effet, elles diminuent l'étendue des aires d'activités des ostéoclastes et la profondeur de résorption, mais ont aussi un effet sur les autres cellules osseuses dans leur environnement.

Il apparaît que le mécanisme d'action soit lié à la structure P-C-P qui leur confèrent ces propriétés anti-résorption. Effectivement, leurs analogues, contenant des liaisons P-C-C-P n'ont pas d'action sur le métabolisme osseux et ont une faible affinité pour le calcium.

### ***1) Action sur les précurseurs des ostéoclastes***

Les BPs peuvent inhiber la résorption osseuse en affectant indirectement la différenciation des cellules de la moelle précurseur en ostéoclastes. Différents mécanismes rentrent en jeu : le recrutement, la prolifération, la migration, la différenciation ou la fusion des précurseurs des ostéoclastes.

Rodan et Fleisch (52) ont mis en évidence, *in vitro* que ces molécules sont efficaces, avant la fusion des précurseurs mononucléaires pour former des cellules multinucléées. Or *in vivo*, après l'administration de ces substances, le nombre de cellules multinucléées augmente, mais elles semblent être inactives; c'est seulement après une administration chronique que ce nombre

diminue. Ce phénomène reste encore inexpliqué, il pourrait être le reflet d'une stimulation de la formation des ostéoclastes en réponse à la diminution de leur activité.

Le mécanisme d'action sur les cellules précurseurs des ostéoclastes est très mal connu. Il apparaît (52) que le pamidronate semble diminuer le recrutement, la différenciation ou la fusion des précurseurs, alors que le clodronate et l'etidronate n'ont pas d'effet. De plus, le pamidronate n'a pas de conséquences sur la prolifération ou la migration des précurseurs. Plusieurs constatations suggèrent que les différentes molécules peuvent avoir des effets sur certains types de cellules en fonction de la concentration présente dans le micro-environnement osseux.

Les difficultés rencontrées pour isoler et mettre en culture des ostéoclastes pures *in vitro*, et leur relative rareté par rapport aux autres cellules osseuses aboutissent à une méconnaissance du mécanisme moléculaire exact des BP sur les ostéoclastes ou leurs précurseurs. C'est pour cette raison que les propriétés pharmacologiques ont été développées à partir de cellules aux caractéristiques proches telles que les macrophages. Ces cellules ont des grandes propriétés d'endocytoses, certaines sont capables de déminéraliser des particules osseuses et elles sont issues de la même lignée hématologique.

Les effets des BP sur les macrophages semblent étroitement similaires aux effets sur les ostéoclastes. Ils diminuent le développement des lignées des macrophages dans les cultures de cellules de moelle osseuse des souris, inhibent la décomposition des particules osseuses et causent leur apoptose. Il semble que ces médicaments interagissent sur les mêmes cibles qu'avec les ostéoclastes.

Il est aujourd'hui reconnu que les cellules de la lignée ostéoblastique contrôlent le recrutement et l'activité des ostéoclastes dans des conditions physiologiques et pathologiques. Les ostéoblastes libèrent un facteur soluble de bas poids moléculaire (moins de 10 kilodaltons), qui agit sur les précurseurs des ostéoclastes et empêcherait leur différenciation. Cependant comme beaucoup de ces effets ont été observés *in vitro*, la signification *in vivo* n'est pas claire.

## 2) Action sur l'activité des ostéoclastes

### Au niveau tissulaire :

Les BP inhibent la résorption osseuse et par conséquent sont responsables de la diminution du "turn-over" ou remodelage. Le remodelage est estimé par des marqueurs biochimiques sériques et urinaires tels que la concentration sérique de la phosphatase alcaline osseuse et en ostéocalcine sérique (marqueurs de la formation), la concentration en antigènes sériques carcino-embryologiques, la concentration en  $\beta$ 2microglobulines sériques, le rapport entre hydroxyproline urinaire et la créatinine et le rapport entre le calcium urinaire et la créatinine.

### Au niveau cellulaire:

#### **Mode d'action intracellulaire**

Les ostéoclastes produisent en temps normal, des molécules qui sont excrétées dans des vésicules au niveau de la "bordure en brosse". Ces molécules sont nécessaires à la dissolution cristalline et à la destruction des fibres de collagènes pour la résorption osseuse.

Le pH dans la zone de résorption est très faible. Or, la faculté des BP à chélater le calcium est réduite lorsque le pH est très acide, du fait de la protonisation du groupe phosphonate. Ces conditions favorisent la libération des BP dans les lacunes ostéoclastiques et ils se retrouvent à des concentrations sélectives à l'interface entre la zone d'activité des ostéoclastes et la surface de résorption osseuse. Ils sont ensuite internalisés dans des vacuoles d'endocytose au niveau de cette "bordure en brosse".

L'hypothèse que ces BP soient libérés par l'os minéral avant d'être internalisés par les ostéoclastes a été très étudiée ; mais ce pré-requis est encore sujet à controverse (53). Les ostéoclastes de souris qui ne peuvent pas développer de "bordure en brosse" et ne peuvent avoir d'activité de résorption, ne semble pas être affectés lorsqu'ils sont placés en présence d'os lié aux BP. D'autres auteurs ont aussi observé que les effets inhibiteurs sur les ostéoclastes apparaissent une fois que la résorption a commencé. De plus l'inhibition de la résorption par la calcitonine peut protéger les ostéoclastes des effets des BP. Deux autres constatations ont été réalisées par Rodan et Fleisch (52), d'une part, les bisphosphonates ne peuvent rentrer dans la cellule que dans



certaines conditions surtout dans les cellules de la lignée des macrophages ; et d'autres part, l'alendronate radioactif est détecté exclusivement dans ces ostéoclastes mais dans aucune autre cellule osseuse ou de la moëlle 12 h après son administration. Ce pic de sélection ne peut être du qu'à cette forte concentration de BPs dans la surface de résorption osseuse et à la nature phagocytaire de ces cellules.

De plus, il a récemment été étudié que ces molécules peuvent affecter ces cellules en l'absence d'activité de résorption, à travers une acidification localisée libérant la liaison os-bisphosphonate (52).

La faculté des ostéoclastes à internaliser ces molécules, malgré leurs charges négatives, suggère que leur mode d'action soit intracellulaire. Il semble que ces molécules puissent rentrer dans le cytoplasme mais aussi dans les mitochondries et les autres organelles.

### **Mécanisme d'action:**

Il est important de rappeler que les différentes variétés de BPs n'ont pas nécessairement les mêmes modes d'actions, surtout au niveau moléculaire. Les différentes observations réalisées nous amènent à développer différentes hypothèses.

Il apparaît que la morphologie des ostéoclastes change sous l'action des BPs. En effet, ils ont une action sur les protéines du cytosquelette cellulaire, en particulier sur les filaments d'actines. Ces substances altèrent leurs propriétés en perturbant leurs arrangements structuraux uniques. Par conséquent le trafic vésiculaire intra-cellulaire est interrompu et la formation de la "bordure en brosse" est entravée.

L'inhibition du fonctionnement des ostéoclastes métaboliquement très actifs, induit indirectement l'inhibition des processus nécessaires à la résorption, tels que la libération des enzymes lysozymiales et des protons qui acidifient le milieu.

Il est reconnu, depuis quelques années, que les BPs sont impliqués dans la production d'acide de ces cellules. L'extrusion de protons par un canal, type pompe ATPases, est une activité principale de l'ostéoclaste. Le pH, présent dans l'espace de résorption avoisine 3,5. Le tiludronate semble avoir une action inhibitrice sur cette fonction *in vitro*.

#### Au niveau moléculaire :

Des molécules comme l'alendronate, le risédronate, l'ibandronate et le pamidronate agiraient en inhibant le métabolisme du mévalonate de la biosynthèse du cholestérol. Cette voie de biosynthèse est responsable de la production du cholestérol et des lipides isoprénoïdes tels que l'isopentyldisphosphates, le farnésyldisphosphate et le géranylgéranyldisphosphate. Certains BPs agissent en partie, en inhibant la squalène-synthase ou d'autres enzymes nécessaires à la phosphorylation post-traductionnelle de certaines protéines. A ce stade de connaissances, la majorité de ces protéines identifiées sont des petites protéines liées aux GTP, ayant une fonction de signalisation. Elles ont un rôle dans divers processus cellulaires nécessaires à la formation et aux fonctions des ostéoclastes. L'inhibition de ce processus enzymatique induirait la perte du contrôle de la morphologie cellulaire par disjonction des molécules d'actine du cytosquelette ; interromperait la signalisation intracellulaire des intégrines, inhiberait la formation de la "bordure en brosse", altérerait le trafic vésiculaire et membranaire et mènerait la cellule à l'apoptose. Le clodronate et l'etidronate ne semblent pas avoir d'effet sur ce mécanisme.

### *3) Diminution de la demi-vie des ostéoclastes*

La durée de vie de ces cellules a été estimée à 2 semaines environs par des études histomorphométriques ; mais cette estimation est délicate et imprécise. Deux modes d'actions sont décrits, l'un parle d'apoptose l'autre de bouleversement métabolique lié à l'analogie de l'ATP.

#### Au niveau moléculaire:

Les BPS seraient directement cytotoxiques pour la cellule et induiraient l'apoptose des ostéoclastes. D'après Rodan et Fleisch (52), en 1996, cette toxicité est obtenue à de très hautes concentrations. Les changements de morphologie sont apparus dans les sections osseuses d'animaux traités par alendronate. Il a été montré au début des années 90 que les BPs (incluant l'etidronate, clodronate pamidronate et le risédronate) augmentent l'apoptose des ostéoclastes de rats, souris et lapin *in vitro* mais aussi *in vivo*. Ce phénomène est différent de la mort toxique de la cellule où des changements morphologiques caractéristiques sont mis en oeuvre. On observe

un rétrécissement du cytoplasme et du noyau, la condensation de la chromatine, la fragmentation du noyau ainsi que des changements biochimiques comme la fragmentation de l'ADN inter-nucléosomale et l'activation de protéases spécifiques. Or les cellules apoptotiques perdent leur adhérence à l'os. Il faut préciser que la perte de l'attachement peut aussi induire l'apoptose. Aujourd'hui, cette hypothèse est largement discutée.

Des molécules comme le clodronate et l'etidronate agiraient en formant des analogues non hydrolysables de l'ATP. De nombreuses études suggèrent que ces molécules peuvent affecter une grande variété de processus métabolique, comme la glycolyse, la production de lactate, l'oxydation des acides gras, l'activité de l'adénylate cyclase et de la phosphohydrolase. Ces fonctions cellulaires peuvent toutes contribuer à inhiber les effets des ostéoclastes sur la résorption osseuse. Il est logique de faire le lien entre ces fonctions et les similitudes structurelles des BPS avec ceux des pyrophosphates. Il n'est pas surprenant que les BP's puissent affecter le fonctionnement de certaines enzymes et des voies métaboliques qui nécessitent physiologiquement des composées contenant des groupes pyrophosphates ou phosphates. Cependant aucun de ces effets n'explique complètement la faculté de ces molécules à inhiber les ostéoclastes et induire leur apoptose.

Même si ces substances sont considérées comme métaboliquement inertes, certains auteurs (53) ont montré que le méthyl-ène bisphosphonate pourrait être incorporé à un analogue de l'ATP (AppCp-type) chez une amibe dont le fonctionnement est proche de l'ostéoclaste et du macrophage. Il a été montré que le clodronate et l'etidronate pourraient aussi être métabolisés en analogue de l'ATP (AppCp-type). L'incorporation des BPS dans l'analogue de nucléotide apparaît être possible par un membre de la famille de type 2 des ARNt amino acyl synthétases qui joue un rôle essentiel dans la synthèse de ces protéines. Il semble que le tiludronate et d'autres BP's avec des chaînes principales courtes puissent remplacer les pyrophosphates et se fixer sur des sites actifs d'enzymes.

La pompe à protons ATPase, présente au niveau de la "bordure en brosse" des ostéoclastes, est nécessaire pour acidifier les lacunes de résorption. Une des voies métaboliques pour l'inhibition de la résorption est effectivement cette enzyme. Certaines molécules peuvent inhiber l'activité de cette pompe à protons *in vitro*. De plus, la concentration de tiludronate nécessaire pour cela est

très proche de celle retrouvée dans les ostéoclastes.

D'autres auteurs ont trouvé que les BP<sub>s</sub> peuvent inhiber les vacuoles d'acidification dans des ostéoclastes intacts. On en déduit que l'effet n'est peut être pas un effet direct sur la pompe à protons ATPase mais une conséquence d'une des formes d'inhibition du fonctionnement de la cellule.

Elles peuvent de plus, inhiber l'activité de certaines enzymes hydrolytiques telles que la phosphatase et l'acide phosphohydrolase et prévenir la libération des enzymes lysosomiales. La résorption osseuse nécessite l'intégrité de ces enzymes.

Une autre fonction a été étudiée, celle de l'inhibition de la Protéine Tyrosine Phosphatase (PTP). Elle semble être due à l'oxydation du site actif du résidu cystéine qui est conservé dans les PTP et qui est dépendante des ions calcium et du H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Les PTP sont hautement exprimées dans les ostéoclastes et sont essentielles pour leur formation et leur fonction de résorption. Cette faculté n'est pas majeure, cependant elle peut avoir un rôle dans la voie de signalisation pour le fonctionnement de la cellule et peut contribuer à diminuer la résorption osseuse.

#### *4) Altération de la qualité minérale de l'ossification*

La première hypothèse concernant le mode d'action des BPS, porte sur leurs effets physiques sur la dissolution minérale. Il est évident aujourd'hui que les faibles concentrations nécessaires (spécialement avec les nouvelles générations plus actives) pour obtenir des effets pharmaceutiques ne peuvent avoir d'impact sur la dissolution minérale. Leur action est donc intracellulaire.

#### *5) Action sur les ostéoblastes*

Les BP<sub>s</sub> ont aussi pour cible la formation osseuse. La réduction de celle-ci est secondaire à la

diminution de la résorption.

Le lien entre résorption et formation est nommé "couplage" ou remodelage. La quantité d'os formé par BMU (Unité de Base Multicellulaire), mesuré par l'épaisseur du nouvel os formé ne diminue pas, au contraire, elle aurait tendance à augmenter. Ces informations se confirmeraient pour de nombreux BPs. Elles peuvent être mis en relation avec les observations sur le clodronate qui augmenterait la synthèse de collagènes et sur l'alendronate qui augmenterait la formation de nodules de formation de la minéralisation dans les cultures de moelle osseuse.

Un mécanisme d'action plus indirect fut aussi évoqué par Tenenbaum et coll (61), en 2002. Il semble que les ostéoblastes produisent un facteur inhibiteur-ostéoclastique lorsqu'ils sont en contact avec les BPs. Ils ont voulu démontrer que certains BPs avaient le pouvoir de stimuler la formation de la matrice osseuse par des médiateurs et que l'arrêt du traitement par ces molécules augmentait la minéralisation de cette matrice.

Les ostéoblastes et ostéocytes sont ralentis dans leur fonction de formation osseuse, mais au niveau tissulaire il en résulte tout de même une augmentation de la masse ou de la densité osseuse.

### **C) Propriétés anti-angiogéniques**

L'angiogenèse est un processus physiologique très complexe aboutissant à la formation de nouveaux vaisseaux sanguins dans les phénomènes de croissance ou de réparation. C'est un événement relativement rare chez un adulte sain. Mais elle est un élément essentiel dans le développement de certaines pathologies comme pour la croissance des tumeurs malignes.

Les BPs semblent avoir une activité anti-angiogénique. Plusieurs recherches sont menées à l'heure actuelle pour mieux comprendre cette propriété et son implication dans les différentes thérapies.

En 2002, Boissier et coll (10) mettent en évidence que les BPs inhibent la mise en place

de l'endothélium vasculaire. Tout d'abord, *in vitro*, il prouve que les BPs inhibent la prolifération des cellules endothéliales, induisent l'apoptose de ces cellules et qu'ils inhibent la mise en place des cellules pour former des tubes capillaires. Ces propriétés sont dose-dépendantes.

Ensuite *in vivo*, il étudie les effets des BPs (clodronate, ibandronate, risédronate et acide zolédronique) sur des rats castrés sous stimulation par testostérone. La prostate de ces rats involue du fait de la castration, et la stimulation par la testostérone permet une recroissance de la face ventrale de la prostate. Ces molécules n'interagissent ni avec la testostérone ni avec les récepteurs aux androgènes. Les résultats montrent que la prostate régénère moins rapidement et est plus petite sous l'effet des BPs. Le clodronate a une influence moindre sur la recroissance. Il apparaît que le traitement à la testostérone augmente l'expression des ARNm pour le vEGF (vascular Endothelial Growth Factor) dans l'épithélium de la prostate.

Or, il a déjà été observé que le pamidronate réduit le taux de vEGF circulant chez les patients atteints de cancer (24). Il est donc possible que les BPs agissent indirectement sur les vaisseaux élaborés par l'épithélium de la prostate, en inhibant l'activité angiogénique.

Ces études restent très expérimentales et le mécanisme d'action exact reste à définir. Il faut les mettre en relation avec différents travaux de recherches.

De plus, il a déjà été rapporté que dans la maladie de Paget, la réduction du "turn-over" osseux avec le traitement par clodronate soit associée à un changement histologique. On observe une réduction de la vascularisation et une fibrose de la moelle osseuse. Il a été suggéré que cet effet soit secondaire à la réduction de la population d'ostéoclaste. Cependant il reste possible que le clodronate exerce un effet direct ou indirect sur les cellules endothéliales de la moelle dans la maladie de Paget.

Wood et coll (66) en 2002, ont décrit le potentiel inhibiteur de l'angiogénèse de l'acide zolédronique. Ils ont également étudié les effets du zolédronate, *in vitro*, sur les cellules endothéliales des veines ombilicales humaines. Cette molécule inhibe, en fonction de la dose, la prolifération des cellules endothéliales humaines, module leur adhésion et leur migration. A de forte concentration, elle induit l'apoptose des cellules. Ces recherches suggèrent que le zolédronate peut aussi interférer au niveau du cytosquelette des cellules endothéliales.

Au niveau moléculaire, le nitrogène contenu dans les BPs bloque la voie de biosynthèse des mévalonates, donc réduit la synthèse du farnésyl-disphosphate et du géranyl-géranyl-disphosphate, qui sont des substrats essentiels pour la phénylation de petites protéines liées au GTP, telles que Rab, Rac, Ras et Rho. Ces protéines sont impliquées, aussi dans la voie de signalisation nécessaire à la migration des cellules endothéliales.

Ces nouvelles propriétés constituent un potentiel de recherche pour des thérapies anti-angiogéniques, à mettre en oeuvre dans les maladies où l'activité angiogénique est prépondérante comme les diverses maladies inflammatoires telles que l'arthrite rhumatoïde ou encore dans le développement des tumeurs cancéreuses.

## **D) Propriétés anti-tumorales**

Depuis le début des années 2000, de nombreux chercheurs se sont penchés sur les effets des BPs. Il semble que ces molécules aient une action potentielle sur le développement de certaines cellules tumorales.

### *a) Inhibition de l'invasion tumorale*

Nous avons développé, auparavant, le rôle avéré des BPs dans la diminution des complications squelettiques des métastases de cancer du sein, de la prostate et de myélome (25,27). Selon Paterson (49), ils pourraient avoir un rôle potentiel comme thérapies adjuvantes de la prévention des métastases osseuses.

Les connaissances concernant la pathogenèse des métastases osseuses sont encore limitées à ce jour. Nous savons qu'une multitude de mécanismes se met en place pour favoriser la croissance de ces foyers secondaires. L'angiogenèse, d'une part, est stimulée par des facteurs angiogéniques dérivés des cellules tumorales. Elle permet l'embolisation des cellules tumorales dans la circulation sanguine. L'adhésion cellulaire, d'autre part, permet aux cellules tumorales de se fixer dans la vascularisation de la moelle osseuse pour envahir ensuite les espaces inter-trabéculaires.

A partir des observations réalisées sur les récives des métastases osseuses après

chimiothérapies ou hormonothérapies, on observe que les BPs réduisent l'incidence d'apparition de nouvelles métastases.

Sachant que le tamoxifène (agent alkylant chimiothérapeutique) a aussi des effets bénéfiques sur la réduction de la résorption utilisée chez les femmes ménopausées, on peut s'interroger sur les effets préventifs des maladies métastatiques. Il est possible que le mécanisme d'action des BPs puisse servir de protection de l'ostéolyse et que, l'inhibition de la fonction des ostéoclastes puisse avoir un effet "feed-back" permettant d'inhiber la croissance des métastases osseuses. En affectant le micro-environnement dans lequel vont se développer les cellules métastatiques, on peut les modifier. Il a été montré (49) que le pré-traitement à de faibles doses de BPs pouvait inhiber le développement des métastases osseuses chez les rats. Cet effet de protection diminue avec le temps et une thérapie continue est nécessaire.

Une large étude randomisée, en double aveugle, sur 1079 patients atteints de carcinomes du sein opérable, traités par diverses chimiothérapies et hormonothérapie, a été réalisée (23). Du clodronate oral a été administré pendant deux ans à un groupe et du placebo à un autre. L'incidence des métastases osseuses a été réduite significativement durant le temps de la médication. Mais l'incidence des métastases non osseuses et la survie n'ont pas changé.

Cet effet est relatif car les études mises en oeuvre pour mettre en évidence les effets palliatifs des BPS sur les complications osseuses des patients atteints du cancer du sein (25) montrent que leurs apparitions sont retardées et non éradiquées.

#### *b) Inhibition de l'adhésion des cellules tumorales*

Il a aussi été démontré que les BPs les plus actifs ont le potentiel d'inhiber l'adhésion des cellules tumorales du sein dans la matrice osseuse de l'embryon de la murine.

Colluci et coll (52) ont suggéré que l'alendronate peut interférer sur l'attachement des ostéoclastes sur certaines protéines de la matrice via des intégrines, protéines de surfaces cellulaires.

Ceci est en accord avec l'hypothèse que les BPs peuvent prévenir la fixation de cellules cancéreuses à la surface osseuse. Ces effets anti-prolifératifs ont été observés chez une grande variété de cellules *in vitro* incluant les macrophages, les cellules tumorales et les "amibes". Cependant, les BPs n'affectent pas l'adhésion et la prolifération des fibroblastes (10).



De nombreuses études ont de plus, mis en évidence l'inhibition de certaines métalloprotéinases par les BPs, telles que MMP-2. Ces enzymes seraient impliquées dans la croissance de tumeur et des métastases (37).

#### *c) Induction de l'apoptose sur les cellules tumorales*

De nombreuses études *in vitro* ont mis en évidence que les amino-bisphosphonates induisent l'apoptose de certaines cellules. Il apparaît que les effets sont identiques sur les cellules tumorales *in vitro*. Or les résultats *in vivo* chez les patients atteints de tumeurs montrent malheureusement qu'aucune cytotoxicité directe n'est observée sur les cellules cancéreuses à ce jour.

Aucune étude ne montre de diminution de lésions malignes primaires ou secondaires suite à la mise en place de traitement par ces molécules.

De plus, la concentration d'antigène carcino-embryologique sérique n'évolue pas avec le traitement, alors que c'est un marqueur biochimique de la résorption osseuse.

#### *d) Les effets systémiques*

Comme nous l'avons vu précédemment, les BPs ont un effet inhibiteur sur l'angiogenèse, qui est particulièrement active dans la prolifération tumorale. Ils inhibent le fonctionnement des cellules endothéliales en diminuant leur prolifération, en induisant leur apoptose et en inhibant la formation des tubes capillaires.

Les cellules tumorales sécrètent des facteurs de croissance qui favorisent la croissance des néovaisseaux sanguins, tels que le vEGF. Les BPs ont la faculté, par un mécanisme lui aussi inconnu, d'interférer avec ces médiateurs et de diminuer le niveau de circulation de ces substances.

Ces propriétés peuvent interférer dans la prévention de l'apparition des métastases osseuses, et constituent une zone de recherche dans la lutte contre le cancer.

## **IV PHYSIOPATHOLOGIE**

Pour une majorité des cas décrits, l'ostéonécrose est diagnostiquée à un stade tardif, après que les symptômes soient apparus et qu'elle soit déjà considérablement développée. Des études supplémentaires seraient nécessaires afin de déterminer les premiers signes cliniques, l'observation radiologique doit permettre d'évaluer le degré de minéralisation et les traces éventuelles d'ostéopétroses. De plus, il est difficile d'orienter les recherches de paramètres biologiques dans ces conditions.

### **1) LES FACTEURS ISCHÉMIQUES**

#### **A) Les propriétés des bisphosphonates**

Nous avons vu précédemment que les BP ont des effets inhibiteurs sur l'angiogenèse. Or elle est, rappelons-le, un phénomène relativement rare chez un adulte sain. C'est un processus actif de la cicatrisation autant muqueuse qu'osseuse. Sachant que les lésions de l'ostéonécrose sont caractérisées par un défaut de cicatrisation, il est logique de s'interroger sur le rôle de l'activité anti-angiogénique dans cette pathologie.

Deux constatations doivent être approfondies, l'une porte sur l'action de ces molécules sur le flux sanguin au niveau de la moelle osseuse, l'autre sur l'inhibition de la formation de néo-vaisseaux.

Il a été rapporté que le pamidronate a la capacité de diminuer le flux sanguin osseux chez le rat (30). Le mécanisme peut être attribué à une interaction complexe du pamidronate avec des hormones de croissance et l'insuline-like growth factor 1, qui ont tous les deux un rôle actif sur la circulation sanguine osseuse. De plus, une étude (17) a comparé les résultats de la biopsie de la moelle osseuse avant et après le traitement par BPs chez des patients atteints de la maladie de Paget. On observe qu'il existe une réduction marquée du nombre de capillaires dans la moelle.

Une grande majorité des lésions nécrotiques observées se produisent après des extractions ou des interventions chirurgicales et nous savons que la formation d'un caillot osseux dans l'alvéole est

indispensable à une cicatrisation satisfaisante.

De plus, de nombreuses études ont mis en évidence (11) que les BPs inhibent la fonction des cellules endothéliales *in vitro* et *in vivo*, par trois processus différents. Premièrement en diminuant la prolifération de ces cellules, deuxièmement en augmentant le taux de cellules se trouvant dans la phase de mort cellulaire et enfin en désorganisant la formation des tubes capillaires. Même si ces processus n'ont pas encore livré tous leurs secrets, il semble que cette formation de néo-vaisseaux soit altérée.

Or ils sont indispensables à la revascularisation d'un tissu lésé, qu'il soit osseux ou muqueux. Il est donc probable que ces propriétés jouent un rôle important dans la physiopathologie des nécroses. Ces hypothèses sont relatives. Ces complications n'ont pas été reconnues durant les essais cliniques de ces médicaments.

## **B) L'association à d'autres médicaments**

On ne peut discuter des effets sur la vascularisation des maxillaires sans parler des pathologies et des médications associées.

Il faut rappeler qu'une majorité de cas observés survient chez des patients atteints de cancer avec des complications osseuses importantes. Un grand nombre de patients ont reçu une chimiothérapie anti-cancéreuse qui n'est pas sans conséquence sur l'intégrité du corps humain.

### Effet de la chimiothérapie

Des effets toxiques des chimiothérapies sont décrits plus de 20 ans après le traitement pour des tumeurs de la tête et du cou. On parle en particulier de la toxicité squelettique et vasculaire, qui peuvent parfois devenir symptomatiques des années voire des décennies après l'initialisation du traitement. Il est clair que, malgré les progrès sur les effets secondaires de la chimiothérapie, elle induit des dommages sur les cellules endothéliales.

D'après certains auteurs (24), la chimiothérapie peut accélérer les événements physiopathologiques de ces nécroses. L'effraction d'une petite branche d'une artère nutritive, peut provoquer une thrombose de ces capillaires, une liquéfaction de ces éléments myéloïdes, une

résorption de l'os lacunaire et l'élargissement des espaces osseux. La nécrose avasculaire peut être une maladie induite chimiquement et comparée à un autre désordre sur les os des maxillaires que l'on appelle "les nécroses phosphoriques" ou "Phossy-Jaw". Lenz et coll (29) ont comparé le cas de patients présentant ce type de complications avec un traitement aux BP et une patiente ayant les mêmes symptômes mais qui n'avait jamais reçu ce type de traitement. Il semble que cette patiente aurait souffert d'une réaction chimio-induite. La nécrose des tissus mous et des tissus durs est apparue spontanément 6 ans après le début de sa chimiothérapie chez cette femme qui était, de plus, anémique. Ces lésions ont été traitées par des antibiotiques systémiques et locaux, sans obtenir de cicatrisation. Il a fallu recourir à une chirurgie résectrice. Il semble que les antibiotiques donnent de relativement faibles résultats car ils ont un accès limité à l'os lorsque l'ostéonécrose est apparue. Cet accès difficile est dû à l'angiopathie des maxillaires.

Une autre considération évoquée (55) est que ces agents chimiothérapeutiques peuvent interagir synergiquement avec les BP pour favoriser la nécrose osseuse. Cette hypothèse est probable mais n'est pas suffisante car elle exclut les cas d'ostéonécroses apparues chez des patients traités pour ostéoporose sans antécédent carcinologique ou de chimiothérapie.

### Effet de l'anémie

L'anémie semble être un facteur important dans le développement de la nécrose après bisphosphonathérapie. Selon Lenz et coll (29), l'incidence de l'anémie est 4 à 6 fois plus importante chez les personnes âgées qu'elle ne l'est suspectée cliniquement. L'incidence et la prévalence augmentent aussi chez les patients cancéreux. Cela supporte l'hypothèse d'une origine multifactorielle de la nécrose des maxillaires. Dans les cas de nécroses idiopathiques, d'autres facteurs doivent être considérés comme des facteurs de risques physiopathologiques. Malheureusement, aucune corrélation entre l'anémie et l'ostéonécrose n'a été mise en évidence dans la littérature. Il faut donc considérer la chimiothérapie, la radiothérapie et les autres médicaments telles que les stéroïdes comme des facteurs favorisants.

### Effets des autres molécules

Les patients atteints de myélomes sont plus exposés aux risques de développer des problèmes

thrombotiques. Ils sont souvent traités par d'autres agents anti-angiogéniques, comme des glucocorticoïdes, la thalidomide et des nouveaux inhibiteurs de protéasomes tels que le bortezomibe, en plus des BPs.

### Effets des stéroïdes

Ce sont des facteurs non négligeables dans la cicatrisation des plaies, mais il ne faut pas croire que ce sont les seuls facteurs étiologiques.

## **2) LE TURN OVER OSSEUX**

Les BPs sont indiqués pour augmenter la masse osseuse et réduire le risque de fracture.

Les connaissances actuelles de la physiologie osseuse suggèrent que les BPs peuvent augmenter la solidité osseuse en prévenant les perforations des travées osseuses et en améliorant la minéralisation. Ces molécules ont un intérêt majeur dans la prévention des fractures chez les patients ostéoporotiques où la densité de minéralisation est faible. En effet, on voit qu'après 9 cycles de traitement, la proportion de fractures pathologiques chez des patients traités par BPs est significativement plus faible que dans le groupe placebo (56). Cependant on observe une diminution des marqueurs biologiques de la formation. Dans un premier temps on a pensé qu'elle était une réponse physiologique sans conséquences cliniques négatives (10). Aujourd'hui, on sait que ces marqueurs biologiques ne reflètent pas l'importance de la suppression du "turn-over" et de la formation osseuse.

Dans l'homéostasie osseuse normale, la résorption osseuse ostéoclastique est étroitement liée à la déposition de la matrice osseuse par les ostéoblastes. Cela se nomme le couplage ou le remodelage ou encore "turn-over". Ceci est nécessaire pour la réparation des microlésions. Les BPS inhibant la résorption osseuse, ils altèrent par conséquent sa formation, ce qui amène à une diminution du renouvellement osseux. La production de la matrice osseuse par les ostéoblastes n'est diminuée qu'en réponse à la diminution de la résorption. Les études de biopsies montrent

que la formation osseuse en surface est inhibée de 60 à 90% avec des doses usuelles de ces molécules (47).

## **A) Conséquences sur la pathologie**

Les conséquences de la diminution du renouvellement osseux sont multiples : on assiste d'abord à une augmentation de la densité osseuse, puis à une augmentation de la minéralisation et enfin à une accumulation de microlésions.

### *1) Augmentation de la densité*

On observe une augmentation de la densité des espaces trabéculaires mesurée par tomodensitométrie. Le "vieux" os est plus dense, contient moins d'eau et plus de minéraux que l'os néoformé.

De même, cette densité ne permettrait pas le développement d'un réseau de capillaires identiques à un os sain.

Il faut noter que l'augmentation de la densité est un facteur commun aux nécroses liées aux phosphores blancs décrites au début du XIX siècle.

### *2) Augmentation de la minéralisation*

Par ailleurs, les ostéocytes ont plus de temps pour minéraliser la matrice. Ce qui donne à l'os un aspect dur et cassant. Il a été démontré, selon Lin (30) que les propriétés biomécaniques de l'os varient selon la minéralisation. L'hypermérialisation rend l'os plus dur donc plus cassant, l'hypominéralisation rencontrée dans l'ostéomalacie, diminue elle aussi, les qualités de dureté et de solidité. Nous ne connaissons pas la densité de minéralisation optimale pour le squelette humain.

### *3) Accumulation des microlésions*

L'inhibition du "turn-over" osseux rendrait l'os hypodynamique. Les ostéoclastes ne pouvant plus intervenir normalement avec les ostéocytes afin de le régénérer, on obtiendrait un os "vieux". Jour après jour, il est soumis à de multiples tensions, plus ou moins fortes et continues. Ces tensions sont à l'origine de l'apparition de micro-fractures ou micro-lésions de la matrice minérale. Elles sont physiologiquement réparées ou régénérées. Elles sont détectées par des ostéocytes qui initient une unité de remodelage osseux pour réparer les dégâts. Si la résorption est

inhibée, les lésions ne peuvent être réparées, les ostéoclastes ne pouvant dissoudre la matrice minérale. Le but du remodelage est de remplacer l'os vieillissant avec des microlésions par un os nouveau. Si ce processus est stoppé, on craint une accumulation de ces microlésions qui peuvent altérer les qualités mécaniques de l'os. Ces accumulations furent observées chez des animaux soumis à de hautes doses de BPs (46-47). Nous ignorons toujours si cette accumulation est présente dans l'os humain.

#### *4) Conséquences cliniques*

Jusqu'à présent la suppression sévère et prolongée du remodelage osseux n'avait jamais entraîné d'effets secondaires négatifs. Certains auteurs pensent que les BPs utilisés au long court peuvent retarder la réparation de fracture et défavoriser la formation d'un cal osseux, mais que cela n'affecte pas la minéralisation ou les propriétés mécaniques (67).

Cependant, Odvina et coll en 2004 (46) ont décrit le cas de 9 patients atteints d'ostéoporose qui présentaient des fractures inhabituelles et spontanées, avec un retard de cicatrisation. Ces patients ont tous été traités par de l'alendronate oral à des doses usuelles pendant 3 à 5 ans, alors que les fractures sont apparues à partir de 6 ans jusqu'à 8 ans après le début du traitement. L'analyse histomorphométrique des échantillons a révélé une suppression marquée du "turn-over" osseux, similaire à celle de maladies nommées "os hypodynamique". Il apparaît que le taux de fracture augmente après un traitement au long terme d'alendronate. Il faut donc s'interroger sur les conséquences au long terme de ces molécules sur la solidité osseuse et mettre ces constatations en rapport avec les ostéonécroses observées. Même si le mécanisme n'est pas clairement défini, il semble évident que le ralentissement du remodelage osseux soit une des causes de cette nécrose.

La suppression excessive du "turn-over" par les BPs peut affecter les compétences biomécaniques de l'os. Dans l'étude de Odvina et coll (46), d'autres facteurs tels qu'une glucocorticothérapie, une oestrogénothérapie ou une insuffisance parathyroïde sont associés et peuvent amplifier les effets de l'alendronate. Ces médications sont souvent associées aux BPs et semblent avoir un rôle de co-facteur dans le développement de ces complications.

## B) L'effet du surdosage et du potentiel actif des molécules

Les ostéonécroses sont donc très probablement d'origine ischémique et comme les BPS ne sont pas métabolisés, le degré de minéralisation et d'ischémie est sans doute en rapport direct avec la dose cumulée (12).

Le facteur prédisposant le plus important pour le développement des nécroses associées aux BP est le type et la dose de médicaments administrés. En effet, 94% des patients atteints de ces complications ont reçu du pamidronate ou de l'acide zolédronique. Les doses indiquées en oncologie sont 12 fois plus importantes que celles utilisées pour l'ostéoporose. Au contraire, le clodronate n'a jamais été impliqué dans le développement d'ostéonécrose. Le risque de développer ces effets est donc largement plus important pour les patients ayant pris de l'acide zolédronique et augmente encore en fonction du temps de thérapie. Ceci est sûrement lié à la demi-vie très longue de ces molécules, puisqu'elles ne sont libérées que lorsque l'os auquel elles sont liées est lui-même résorbé. Elles sont encore actives 5 à 10 ans après leur administration, attestant de leur rétention sur le long terme dans le tissu osseux. Les formes intraveineuses sont plus actives et ont des effets plus longs que les formes orales.

Une explication supplémentaire de ces phénomènes a été rapportée (24) sur le fait que l'acide zolédronique soit administré par des injections qui durent 15 minutes seulement, alors que d'autres BPS comme l'ibandronate (6mg) ou le pamidronate (90mg) requièrent de 1 à 4 heures d'injections.

L'incorporation de ces molécules dans la structure de l'os adulte et la quantité disponible libérée dans la circulation systémique sont directement corrélées **à la dose totale, à la durée de traitement et surtout au type de molécules**. On observe que les lésions apparaissent après des périodes similaires avec des doses régulières d'acide zolédronique.

Même si l'administration par voie intra veineuse de zolédronate et de pamidronate est largement plus fréquemment impliquée dans l'ostéonécrose des maxillaires, il existe un certain nombre de cas



pour lesquels les **bisphosphonates oraux** sont en cause.

Selon Ott en coll (47), en 2004, les BP indiqués contre l'ostéoporose dans les doses utilisées aujourd'hui, diminuent la formation osseuse de façon plus importante que les autres médicaments anti-résorption. L'accumulation des microlésions peut se développer jusqu'à 15 à 20 ans après le début du traitement, qui correspond à la fourchette de temps compris entre le début de la ménopause et l'âge où se situe le pic de fracture lié à l'ostéoporose.

Contrairement aux autres médicaments, ces molécules sont absorbées pour une très longue durée. Il n'existe pas de méthodes connues pour extraire ces molécules de l'os humain. Ainsi la durée des effets physiologiques reste encore inconnue. Après la prise d'alendronate pendant 5 ans, la résorption osseuse et les marqueurs de la formation sont encore inhibés plus de 5 ans après leur arrêt. Cela donne une période de 10 ans pendant laquelle ces molécules sont actives et peuvent être toxiques.

### **3°) POURQUOI LES MAXILLAIRES ?**

La fixation et par conséquent, les effets des BP se repartissent sur l'intégralité du squelette mais de façon inhomogène. Comme nous l'avons vu précédemment, ces molécules se fixent préférentiellement sur l'hydroxy-apatite des os ayant un grand "turn-over" osseux tels que l'os trabéculaire.

Selon Odvina et coll (46), en 2004, les marqueurs biochimiques de la résorption analysés ne sont pas le reflet exact de la suppression du "turn-over" osseux. Il apparaît que l'alendronate peut entraîner une suppression "turn-over" osseux de 90% mais en réalité elle correspondrait à une réduction de 50% du taux de marqueurs biologiques. Ceci peut s'expliquer par la variabilité du degré d'inhibition selon les différents sites squelettiques.

## **A) Spécificité des maxillaires**

### *1) Rapport avec la concentration de bisphosphonates*

Il semble que les BPs soient retrouvés en fortes concentrations dans les os des maxillaires. Plusieurs explications peuvent le justifier. On pense dans un premier temps à la structure de ces os. La mandibule est composée d'un os spongieux de densité variable entouré d'une épaisse couche d'os cortical, le maxillaire est composé d'os spongieux moins dense avec une fine corticale. Nous avons vu auparavant que les BPs se fixent préférentiellement sur des os trabéculaires qui sont richement vascularisés.

De plus, les os des maxillaires ont un renouvellement osseux qui est très rapide par rapport aux autres sites squelettiques. Ils sont soumis, en effet, à de fortes pressions liées aux forces de mastication, de phonation et de déglutition. Ils subissent des contraintes en continu avec des forces variables. Ces forces sont à l'origine du grand taux de remodelage osseux. Or nous savons, que les BPs se fixent à l'hydroxy-apatite et sont internalisés par les ostéoclastes dans les zones de résorption. Donc plus la résorption est importante, plus les BPS sont actifs.

Il n'est donc pas étonnant que ces molécules se fixent préférentiellement au niveau des os maxillaires.

Il faut rappeler que les nécroses décrites au début du XIX<sup>e</sup> siècle, en rapport avec l'inhalation de phosphore blanc industriel, se situaient au niveau des os maxillaires. Les scientifiques de l'époque ont d'abord pensé que le phosphore blanc s'était accumulé dans cette région car c'était la première porte d'entrée du phosphore et qu'elle était plus exposée que les autres. Aujourd'hui, il semble que ce soit la rapidité du "turn-over" qui soit à l'origine de cette forte concentration.

### *2) Rapport avec la proximité de la flore buccale*

Les os des maxillaires sont recouverts d'une fine barrière constituée par la muqueuse, avec un épithélium kératinisé ou non et le périoste (42). Cette fragile barrière, ne dépassant pas par endroit 2 mm, comme sur la zone linguale mandibulaire en regard de la ligne mylo-hyoïdienne, peut subir d'intenses traumatismes. Cette zone où il existe une légère protubérance osseuse, est fréquemment impliquée dans l'ostéonécrose. Il est probable que des traumatismes soient à l'origine de dommages locaux sur la muqueuse et le périoste et puissent mener au développement

de la nécrose osseuse.

L'intrados de prothèses amovibles exerçant de trop fortes pressions sur ces zones peuvent les léser, créer une porte d'entrée pour une infection et aboutir à la nécrose osseuse.

Une autre hypothèse peut être discutée. On a vu que les effets secondaires les plus fréquents des BPs oraux sont des inflammations de la muqueuse oesophagienne. Or, la muqueuse buccale est histologiquement similaire à celle-ci. Il se peut donc que les propriétés systémiques des BPs agressent la muqueuse buccale et soient à l'origine d'ulcérations mettant l'os à nu, ce qui entraîne le développement d'ostéonécrose.

La grande spécificité des maxillaires est la présence des organes dentaires. Elles transmettent d'une part les forces de mastication à l'os sous-jacent, elles sont d'autre part une porte d'entrée des micro-organismes pathogènes.

Les dents ne sont séparées de l'os que par 2 ou 3 mm de tissus conjonctifs. De nombreux phénomènes infectieux peuvent se propager au niveau osseux. L'extension du phénomène carieux par voie endodontique au péri-apex, les maladies parodontales, et autres traumatismes sont très fréquents et aboutissent facilement à une infection osseuse.

Cette proximité avec les micro-organismes buccaux joue un rôle déterminant dans le développement des nécroses et de leurs phases aiguës.

## **B) Effets des interventions chirurgicales**

On remarque qu'une large majorité des ostéonécroses des maxillaires apparaît après une intervention chirurgicale la plus fréquente étant l'extraction dentaire. Dans les cas publiés, on trouve peu de renseignements sur ce qui conduit les praticiens à réaliser ces extractions et qui apparaît être un facteur déclenchant l'ostéonécrose. Zavras et coll (68) ont réalisé une étude pour savoir si le risque d'avoir recours à une chirurgie est influencé par la prise de BPs. Ils ont observé une large augmentation du risque d'avoir recours à une chirurgie pour les patients sous traitement en intraveineuse et une faible augmentation pour les patients traités par voie orale. Ils n'ont pas réalisé de mesure permettant de mettre en exergue la relation dose- réponse, mais cela semble avoir un intérêt pour les recherches.

Il semble donc qu'il s'agit le plus souvent d'accidents infectieux ou inflammatoires qui sont favorisés par la prise de BPs. L'extraction dentaire révélerait l'existence de l'ostéonécrose et n'en serait pas une cause directe.

Cela est une hypothèse intéressante, qui est à mettre en relation avec l'implication des médications associées. On sait que les patients traités pour différents cancers subissent de lourds traitements qui peuvent atteindre leur capacité immunitaire. Les complications dentaires et parodontales sont effectivement plus nombreuses chez des patients sous chimiothérapies. On doit donc s'interroger sur les effets des différentes thérapies sur la santé bucco-dentaire des patients.

Les interventions chirurgicales les plus fréquemment décrites sont effectivement les extractions dentaires. Elles exposent une large zone à l'environnement buccal, mais d'autres interventions plus minimales ont été observées. Naze et coll (43), ont publié le cas de nécrose osseuse survenue après la réalisation d'une thérapeutique endodontique associée à une élévation coronaire chez un patient traité par alendronate oral. D'autres actes sont répertoriés comme la chirurgie parodontale ou la pose d'implants.

Les procédures chirurgicales chez ce type de patient impliquent une rupture d'un équilibre biologique délicat entre les ostéoblastes, les ostéoclastes et les ostéocytes. Il semble que l'atteinte de la structure osseuse inhibe ses capacités à se défendre. De plus, on a vu que le réseau capillaire osseux est affecté. Il faut s'interroger sur l'implication des anesthésiques locaux dans lesquels peuvent être présents des vasoconstricteurs qui défavorisent l'afflux sanguin nécessaire à la cicatrisation.

### **C) Cas de patients atteints de myélome multiple**

Selon Delibasi et coll (14), la fréquence de survenue de l'ostéonécrose est plus importante chez des patients traités pour des myélomes multiples que pour des cancers du sein. Le myélome multiple est une maladie systémique caractérisée par un nombre excessif de cellules anormales dans la moelle osseuse. Les os de la mandibule et des maxillaires sont aussi impliqués dans ces phénomènes, cependant ils sont rarement impliqués dans des métastases de cancers du sein ou d'autres tumeurs solides. On sait que les BPs sont retenues spécifiquement dans des sites osseux où le remodelage est actif. Ceci peut donc expliquer que les ostéonécroses sont plus fréquentes

chez les patients atteints de myélome multiple que d'autres cancers.

#### **4) FACTEURS BACTÉRIENS**

L'environnement buccal est fréquemment concerné par deux phénomènes infectieux prépondérants que sont les phénomènes carieux et la maladie parodontale. Il semble évident que les micro-organismes buccaux sont impliqués dans le processus décrit.

L'examen microbiologique des tissus mous met en évidence un infiltrat inflammatoire, des granulocytes neutrophiles, des lymphocytes, des cellules plasmiques, des aires d'exsudats fibrineux. Ces cellules et les bactéries sont retrouvées autour des séquestres et à la surface osseuse mais pas dans l'épaisseur de l'os.

Les analyses microbiologiques montrent majoritairement des surinfections par des germes buccaux, types cocci à gram+, plus particulièrement par des souches nosocomiales, comme *Actinomyces*. On ne sait pas à ce jour, si elles jouent un rôle prépondérant dans le développement de cette maladie.

Des spores fongiques type *Candida* sont aussi présents.

Ce facteur n'est pas négligeable. En effet, une hygiène bucco-dentaire insuffisante et un état dentaire négligé semblent favoriser l'apparition de ces lésions.

Le manque de vascularisation de l'os diminue son potentiel de défense immunitaire et le rend donc sensible aux phénomènes infectieux.

#### **5) CONCLUSIONS**

La physiopathologie de ces nécroses n'est pas clairement définie et de nombreuses recherches sont nécessaires pour mieux comprendre et éviter ces complications. Il semble évident que les origines de cette complication soient **multifactorielles**. Elle résulte sûrement d'une incompétence de l'os, devenu hypodynamique et hypovasculaire, à se défendre contre les agressions physiologiques (force de mastication), traumatiques (extractions dentaires ou autres procédures chirurgicales), et bactériennes (infections dentaires, parodontales ou liés à des artifices prothétiques). La présence de médicaments telles que la chimiothérapie, corticothérapie

ou autres, joue un rôle de co-facteurs aggravants du phénomène.

La nature de la molécule utilisée, la dose, la durée de traitement et le mode d'administration sont des facteurs de risques importants de la maladie.

Il est donc nécessaire d'accentuer les recherches sur le mode d'action des BPS au niveau moléculaire, cellulaire et tissulaire pour mieux comprendre leur toxicité relative. Il est important de connaître le mécanisme physiopathologique de ces complications afin de mieux prendre en charge les patients atteints mais aussi pour diminuer leur fréquence et prévenir leur survenue.

## **V LES CONDUITES A TENIR**

Des recommandations sur la prévention, le diagnostic et le traitement des ostéonécroses liées aux bisphosphonates chez des patients traités avec du pamidronate ou de l'acide zolédronique en intraveineuse ont été établies par une firme pharmaceutique (Novartis) en juin 2004.

On peut distinguer trois grand groupes: le premier comprenant les personnes qui ont développé une ostéonécrose liée aux BPs ; le deuxième comporte des patients qui n'ont pas ces complications mais qui ont reçu une bisphosphonothérapie; le troisième intéresse les patients dont l'état général indique la mise en place de ces traitements.

### **1) Historique des recommandations**

A partir de l'afflux de publications concernant la survenue d'ostéonécrose chez des patients sous BPs, mais aussi de l'inquiétude que cela a suscité chez les scientifiques et les cliniciens, une forme de mise de garde à commencer à voir le jour entre les différentes disciplines médicales (oncologues, odontostomatologistes, chirurgiens maxillo-faciaux et aussi médecins généralistes).

Les BPs possèdent une affinité très forte pour l'os et leur demi-vie est très longue, estimée pour la plupart des BPs de deuxième et troisième générations à plusieurs années. Ce sont des traitements au long cours. Leur propriétés sont responsables de leur accumulation au sein du tissu osseux. Cette accumulation est amplifiée par l'utilisation de fortes posologies et par leur mode

d'administration. Il faut aussi préciser que les molécules de deuxième génération sont 10 à 100 fois plus active sur la résorption, et que les molécules de troisièmes générations sont 1000 à 2000 fois plus actives que celles de la deuxième. Ceci a provoqué une grande inquiétude dans le milieu médicale.

C'est donc, en novembre 2004 que la firme pharmaceutique Novartis, qui commercialise l'acide zolédronique et le pamidronate, a publié une lettre d'avertissement et d'alerte aux professionnels de santé. Celle-ci vise à informer ces derniers de santé des changements apportés aux précautions d'emplois et de pharmacovigilances des monographies de l'Aredia® et Zométa® sous forme injectable. Elle explique que des cas d'ostéonécroses ont été rapportés en lien avec ces traitements chez des patients atteints de cancer. Elle précise qu'*"il est supposé que les incidences rapportées déterminées en fonction des manifestations indésirables spontanément signalés durant la pharmaco-vigilance sous-estiment les risques associés aux traitements médicamenteux."* Elle veut mettre en garde les professionnels de la santé et les patients face à ces complications, mais dans cette lettre il n'existe aucune précision sur les bisphosphonates oraux. D'ailleurs, Peter Tarassof en 2004 (60), annonce que tous les BPs s'accumulent dans la matrice minérale osseuse et restent fixés pendant une longue période, mais seuls les BPs en IV, utilisés classiquement dans la population de patients atteints de cancer, sont impliqués dans le développement d'une nécrose avasculaire des maxillaires

L'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps) a lancé un communiqué suite à cette lettre en juillet 2005, s'adressant aux médecins oncologues, rhumatologues, stomatologues et chirurgiens-dentistes sur les informations relatives aux ostéonécroses de la mâchoire en lien avec Zométa® et Aredia®. *"Elle recommande aux prescripteurs de suivre ces précautions pour les autres bisphosphonates indiqués dans les hypercalcémies malignes et le traitement palliatif des ostéolyses d'origine maligne, dans l'attente d'éventuelles données complémentaires."*(1)

L'Afssaps rappelle que tout effet indésirable grave ou inattendu doit être déclaré aux centres régionaux de pharmacovigilance.

## **2) Prise en charge des patients présentant des signes d'ostéonécroses liées aux bisphosphonates.**

Cette complication réduit considérablement la qualité de vie des patients qui sont, rappelons-le, déjà très affaiblis dans leur santé physique et morale. Nombres de ces patients sont en soins palliatifs pour des cancers à l'origine de la prescription des BPs. Les spécialistes ont unanimement constaté que ces complications sont extrêmement rebelles à toutes formes de traitements (35). L'objectif thérapeutique est celui d'assurer un meilleur confort possible aux patients et la mise en place d'un traitement anti-infectieux. L'indication d'une chirurgie mutilante est difficile à poser.

### **A) Analyse clinique**

Dans un premier temps, il est nécessaire d'évaluer les différents facteurs de risque : l'âge du patient, l'évolution de la maladie à l'origine de la prescription, les maladies et médicaments associées. Il faut connaître le type de molécules utilisées, la fréquence, la dose, la durée et le mode d'administration du traitement aux BPs.

Ensuite, pour évaluer l'étendue de la nécrose, il est indispensable de réaliser une tomodensitométrie. Les clichés radiographiques standards ne permettent pas d'en évaluer les limites.

Dans les premiers cas rencontrés, les chirurgiens maxillo-faciaux ont d'abord tenté de réaliser de large exérèse pour atteindre un os apparemment sain et le recouvrir d'une muqueuse, pouvant aller jusqu'à la mandibulectomie ou la maxillectomie totale. Mais ces interventions qui sont très lourdes et altèrent l'intégrité physique, morale et psychologique du patient, n'aboutissent pas à une guérison complète. Aujourd'hui les gestes chirurgicaux invasifs ou agressifs sont contre-indiqués.

Les professionnels de santé préconisent de réaliser une exérèse la plus conservative possible, en minimisant le plus possible les traumatismes des tissus mous et des tissus durs adjacents. Il est très difficile d'obtenir des bords marginaux d'os viable, mais il faut éliminer le plus possible d'os nécrotique, car il est une source constante d'infection et est peu sensible aux antibiotiques.

Il faut effectivement mettre en place une antibiothérapie systémique :  $\beta$  lactames, tétracycline, macrolide, métronidazole et/ou clindamycine.



Il faut aussi faire mettre en place des irrigations locales antiseptiques, par des bains de bouches à la chlorexidine dosé à 0,12% et au peroxyde d'hydrogène. La diminution de la vascularisation au niveau des trabécules osseuses réduit l'action de l'antibiothérapie systémique et la mise en place de ces irrigations locales répétées semble diminuer le processus infectieux.

On peut installer une thérapeutique analgésique en fonction des besoins. Effectivement, la sévérité de ces lésions n'est pas corrélée à la douleur.

Le traitement vasodilatateur par *pentoxifylline* et *vitamine E*, bien que théoriquement bénéfique, donne des résultats mitigés.

L'utilité de l'oxygénothérapie hyperbare préconisée par certains spécialistes ne semble pas être bénéfique ; ainsi cette solution, déjà difficile à appliquer, est aujourd'hui abandonnée.

## **B) Arrêt des bisphosphonates**

Il n'a pas encore été publié d'étude qui mette en évidence les effets de l'arrêt du traitement sur le développement de la nécrose ou les risques liés à la nécessité d'un acte thérapeutique. Il semble reconnu que l'arrêt du traitement n'a pas d'impact majeur sur la progression de la nécrose. Etant donné la durée de la demi-vie des bisphosphonates au niveau osseux, il faut relativiser ces conséquences par rapport à l'amélioration que ces molécules apportent à la maladie initiale.

La meilleure prise en charge reste le dépistage précoce des lésions et leur prévention. Cela nécessite une réelle collaboration entre les différents professionnels de santé: médecins oncologues, rhumatologues, médecins généralistes, stomatologues, chirurgiens-dentistes, les patients mais aussi les industries pharmaceutiques. Les informations doivent être relayées entre ces différents acteurs par les autorités de santé et les pharmaciens.

## **3) Recommandations pour les patients sous BPS sans complications**

On doit distinguer différents groupes de personnes: tout d'abord les patients qui sont sous pamidronate ou acide zolédronique en intra veineuse. En effet, le risque de survenue de ces complications est très rare chez ceux qui prennent ces molécules *per os*. Ces recommandations ne s'appliquent qu'aux patients sous traitement par intraveineuse. Nous rappelons que la prévalence de ces complications chez des patients atteints de cancer varie de 6 à 12%.

Les recommandations (2) pour cette catégorie de patients ressemblent fortement à celles pour les patients ayant ou devant subir une radiothérapie de la zone maxillo-faciale afin de prévenir l'ostéoradionécrose.

Le but de ces mesures est surtout préventif. Elles comportent le contrôle des caries dentaires, le contrôle de la maladie parodontale et l'information aux patients.

Les patients qui ont débuté leur traitement doivent être suivis par leurs chirurgiens dentistes tous les 3 à 6 mois, même plusieurs années après leur traitement.

Le spécialiste réalisera un examen de la cavité buccale à la recherche d'œdème de la muqueuse et des gencives, de lésions indolentes, de dénudations radiculaires, de perte de sensibilité ou lourdeur des maxillaires et de zones d'os maxillaire à nu, friable, surinfecté.

Il est recommandé aux chirurgiens-dentistes d'éviter d'avoir recours à des interventions invasives. Il peut sans risque réaliser des soins de lésions carieuses sans atteintes pulpaires.

Il peut entreprendre une thérapeutique endodontique et des détartrages locaux avec une antibiothérapie systémique appropriée et une antisepsie locale.

L'indication d'une chirurgie bucco-dentaire doit être posée avec prudence. L'évaluation doit tenir compte de l'espérance de vie du patient et son état de santé général. Si une procédure chirurgicale est nécessaire, il pourra réaliser la ou les extractions ou d'autres actes chirurgicaux en minimisant le plus possible les traumatismes osseux. Il faut recouvrir les zones osseuses découvertes par une muqueuse saine avec des sutures bords à bords. Une antibiothérapie systémique appropriée est mise en place, ainsi qu'un suivi régulier jusqu'à cicatrisation complète des lésions.

La pose d'implant est fortement contre-indiquée.

#### **4) Recommandations pour les patients avant de mettre en place une bisphosphono-thérapie en intraveineuse**

Il est primordial qu'il existe une réelle coordination entre les différents professionnels de santé avant la mise en place d'un tel traitement. Toute pathologie bucco-dentaire doit être diagnostiquée et soignée avant d'initier ceci (2, 65).

Les foyers d'infections ou les sites à hauts risques d'infections doivent être éliminés : les dents partiellement incluses, les dents non restaurables, les dents avec une perte osseuse parodontale conséquente doivent être éliminées. Le dentiste doit motiver le patient pour réaliser un examen buccal deux à trois fois par an, avec des radiographies panoramiques une fois par an. Les lésions carieuses sans atteinte pulpaire doivent être soignées sans risque.

L'inflammation parodontale doit être éradiquée et une hygiène parfaite doit être conservée.

Les thérapeutiques endodontiques doivent être mises en oeuvre avant le traitement, elles ne nécessitent pas d'antibiothérapie même sur dents nécrosées.

Selon Woo et coll (65), la bisphosphonothérapie n'entraîne pas de risque immédiat au niveau osseux et par conséquent, les soins invasifs peuvent être réalisés jusqu'à trois mois après le début du traitement.

## **5) Prise en charge des patients sous bisphosphonates oraux**

Bien qu'aucune causalité entre les BPs et l'ostéonécrose des maxillaires n'ait pu être démontrée, leur association dans de nombreux cas rapportés ces dernières années est néanmoins très suggestive. Ce phénomène est préoccupant car la prescription de ces médicaments est très répandue. Les BPs oraux sont surtout indiqués pour l'ostéoporose, or cette maladie touche une grande proportion de la population vieillissante. Selon l'ADACSA (2), la classe des BPs se range au deuxième rang des médicaments les plus vendus dans le monde. En mars 2006 (2), on comptabilisait 170 cas d'ostéonécroses associées à l'alendronate, (Fosamax®), dans le monde ; 12 avec le risédronate, (Actonel®) ; et un avec l'ibandronate, (Boniva®). La prévalence est relativement faible, mais on ne connaît pas le nombre de complications qui n'ont été ni diagnostiquées ni signalées.

Le journal JADA a publié des recommandations, à partir de l'*American Dental Association Council on Scientific Affairs* (2) pour guider les chirurgiens-dentistes dans la prise en charge de ces patients, en août 2006. Etant donné qu'aucune étude sur la prise en charge de ces patients n'ait été réalisée à ce jour, ces recommandations sont basées sur l'opinion d'experts de santé.

### **Recommandations générales.**

Comme pour tous les patients, un examen dentaire de routine est conseillé tous les 6 mois.

Le dentiste doit informer le patient sur le fait que la prise de bisphosphonates oraux implique:

Qu'il existe un risque faible, estimé à 0,7/100 000 de développer une ostéonécrose des maxillaires.

Que l'on peut minimiser ces risques mais qu'on ne peut les réduire.

Qu'entretenir une bonne hygiène buccale est la meilleure façon de réduire ces risques.

Qu'il n'existe pas de méthode diagnostique pour identifier ce qui pourrait augmenter le risque d'ostéonécrose.

Que ces risques sont valables même 10 ans après le traitement

Le patient doit être informé des traitements dentaires nécessaires, des alternatives possibles et des risques que cela comprend si on réalise ces traitements ou l'évolution possible si on ne les réalise pas.

### **Recommandations sur les soins**

Les soins dentaires non invasifs peuvent être réalisés sans précaution particulière. Cependant, il faut faire attention à la présence de facteurs de risque supplémentaires tels que : des médicaments comme des oestrogènes et des glucocorticoïdes, l'âge (au dessus de 65 ans) et l'utilisation prolongée des BPs.

#### Les maladies parodontales

Selon Tenenbaum et coll (61), les BPs pourraient avoir des effets bénéfiques sur la perte osseuse dans la maladie parodontale.

Les patients atteints de parodontites chroniques ou aiguës, ou de gingivites peuvent recevoir un traitement initial non chirurgical sans risque particulier.

Si la maladie ne se résout pas avec cette phase non chirurgicale, on peut envisager une phase chirurgicale pour avoir accès aux surfaces radiculaires. Le dentiste doit avoir des gestes précis et le moins traumatiques possibles. Ces techniques chirurgicales exposent la paroi osseuse aux micro-organismes buccaux de façon relativement minime. Il existe un risque faible de développer

une ostéonécrose. La mise en place d'une antibiothérapie systémique et de rinçages locaux antiseptiques à base de chlorhexidine sont donc conseillés.

En ce qui concerne les techniques de régénération osseuse guidée ou de régénération tissulaire guidée, on sait que les BPs ont tendance à diminuer la vascularisation des tissus. Il paraît donc risquer d'utiliser ces techniques.

### Les implants

La mise en place d'implant nécessite une ostéotomie relativement importante. L'os subit des contraintes dynamiques et thermiques non négligeables. Les BPs diminuent les capacités de cicatrisation de l'os et des tissus mous. La mise en place d'implant augmente considérablement les risques de développer une ostéonécrose et est donc contre-indiquée. Les différentes alternatives pour la réhabilitation de la cavité buccale doivent être discutées avec le patient.

Si des reconstructions prothétiques sur implants sont en place chez ces patients, il convient de réaliser une maintenance régulière avec des méthodes mécaniques et pharmaceutiques afin d'éviter des péri-implantites.

### Chirurgie buccale

Les actes chirurgicaux nécessitent la manipulation de l'os et du périoste, cela comporte des risques de survenus de nécrose, même s'ils sont faibles.

Des examens buccaux réguliers et une hygiène parfaite doivent être mis en place afin d'éviter tout phénomène infectieux qui mènerait à l'indication d'extraction. Or si une ou des extractions s'avère(nt) indispensable(s), le patient doit être informé des risques inhérents aux procédures chirurgicales. Le praticien doit réaliser ces extractions en traumatisant le moins possible l'os et les tissus mous. La/les alvéole(s) doi(ven)t être refermée(s) avec des sutures de la muqueuse bords à bords.

Une antibioprophylaxie systémique est indiquée un à deux jours avant l'intervention jusqu'à la cicatrisation soit environ 14 jours. Elle est fonction de la nature du patient et des facteurs de risques : l'utilisation prolongée des BPS, l'âge, l'utilisation concomitante de glucocorticoïdes ou d'oestrogénothérapie. L'Amoxicilline 500mg 3 fois par jour pendant 14 jours, pouvant être

associée à du Métronidazole 250 mg 3 fois par jour pendant 14 jours est recommandé. Si les patients sont allergiques aux pénicillines, on prescrit du Clindamycine 300 mg 3 fois par jour pendant 14 jours ou de l'Azithromycine 250 mg, 1 fois par jour pendant 10 jours.

Des bains de bouches doivent être prescrits avant et après l'intervention. On utilise généralement de la chlorexidine dosée à 0,12% à faire en bain de bouche 2 à 3 fois par jour pendant 2 mois après l'intervention jusqu'à cicatrisation.

#### Thérapeutiques endodontiques

Les thérapeutiques endodontiques sont préférables aux techniques chirurgicales si les dents sont restaurables. Les techniques classiques peuvent être utilisées sans risque.

La chirurgie apicale en cas d'échec est contre- indiquée.

#### Odontologie restauratrices et prothétiques

Toutes les techniques classiques peuvent être réalisées. Aujourd'hui rien ne prouve que des malocclusions ou des forces masticatoires excessives n'augmentent le risque de survenue d'une ostéonécrose.

L'intrados des prothèses adjointes amovibles doit être parfaitement adapté pour ne pas générer de blessures.

## **VI CONCLUSIONS**

L'utilisation de chaque classe médicamenteuse va de paire avec l'apparition d'effets secondaires. Il semble que cela soit le cas des bisphosphonates, qui à long terme entraînent des complications dévastatrices. Cette ostéonécrose liée aux BPs est une affection grave, son traitement reste discuté. Aucune donnée sur l'interêt de l'arrêt de la cure n'est disponible pour le moment.

L'imputabilité des bisphosphonates a été difficile à établir pour de multiples raisons. D'une part, la fréquence relative de ces complications n'a pas permis de rapprocher ces cas rapidement. D'autre part, les connaissances sur le mode d'action des médicaments et leurs conséquences sur la structure osseuse sont insuffisantes. De plus, certains auteurs (12) relatent une inertie des firmes pharmaceutiques qui ont tardé à admettre l'origine de ces complications. Ces molécules ne sont pas métabolisées par l'organisme, elles persistent et s'accumulent dans l'os. On assiste donc à une véritable **intoxication osseuse** par ces médicaments qui, prescrits aujourd'hui "seront emportés dans les tombes".

Certes, ces molécules constituent un progrès important dans la prise en charge des affections du métabolisme osseux. La réduction de la douleur et d'autres symptômes de ces maladies sont incontestablement bénéfiques pour les patients. Il faut tout de même s'interroger sur les risques liés à ces molécules, car le mécanisme d'action, le potentiel d'activité et les doses cumulées ne sont à l'heure actuelle, pas encore totalement élucidés.

La date de découverte d'une ostéonécrose conditionne sa prise en charge. C'est pour cela que les professionnels de santé doivent mettre en œuvre des protocoles pour d'une part, prévenir la survenue de l'ostéonécrose chez les patients à risques et d'autre parts, dépister les ostéonécroses à leur stade le plus précoce possibles.

L'émergence de ces complications relance le débat sur les intérêts économiques des industries pharmaceutiques et sur la précocité des mises sur le marché de nouvelles molécules

dont les effets secondaires ne sont pas réellement maîtrisés.



## **RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

- 1- AGENCE FRANCAISE DE SECURITE SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTE.  
Lettre aux prescripteurs : acide zolédronique / pamidronate de sodium et ostéonécrose de la mâchoire, 7 Juillet 2007.  
<http://agmed.santé.gouv.fr/htm/alertes/indreco.htm>.
- 2- AMERICAN DENTAL ASSOCIATION COUNCIL ON SCIENTIFIC AFFAIRSS.  
Dental management of patients receiving oral bisphosphonates therapy. expert panel recommendations.  
J Am Dent Assoc 2006;**137**:1144-1150.
- 3- AMERICAN DENTAL ASSOCIATION DIVISION OF SCIENCE.  
Bisphosphonates ( letters)  
J Am Dent Assoc 2006;**137**:584.
- 4- ASPENBERG.  
Pharmacological treatment of osteonecrosis.  
Acta Orthopéd 2006;**77**(2):175-176.
- 5- ASSAEL L.  
Time for Perspective on bisphosphonates.  
J Oral Maxillofac Surg 2006;**64**:877-879.
- 6- ASSAEL LA.  
New foundations in understanding osteonecrosis of the jaws  
J Oral Maxillofac Surg 2004;**62**:125-126.

7- ASTRAND J, HARLING AK, ASPENBERG P et TAGIL M.

Systemic zoledronate treatment both prevents resorption of allograft bone and increases the retention of new formed bone during revascularization and remodelling.

BMC Musculoskelet Disord 2006;**7**:63.

8- BAGAN JV, MURULLO J, JIMENEZ Y et coll.

Avascular jaw osteonecrosis in association with cancer chemotherapy: series of 10 cases.

J Oral Pathol Med 2005;**34**:120-123.

9- BAMIAS A, KASTRISIS E, BAMIA C et MOULOPOULOS LA.

Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors.

J Clin Oncol 2005;**23**:8580-8587.

10- BERENSON JR, LICHTENSTEIN AL, PORTER L et coll.

Efficacy of Pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiples myeloma.

New Engl J Med 1996;**334**(8):488-44.

11- BOISSIER S, FOURNIER P, FILLEUR S et coll.

Bisphosphonates inhibit angiogenesis in vitro and testosterone-stimulated vascular regrowth in the ventral prostate in castrated rats.

Cancer Res 2002;**62**(15):6538-6544.

12- CARREL JP, NAJM SA, LYSITSA S et coll.

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

Med Buccal Chir Buccal 2006;**12**:7-14.

13- CARTER G, GOSS AN et DOECKE C.

Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw: a possible association.

Med J Austr 2005;**182**(8):413-415.

- 14- DELIBASI T, ALTUNDAG K et KANLIOGLU Y.  
Why Osteonecrosis of the jaw after bisphosphonates treatment is more frequent in multiple myeloma than in solid tumors.  
J Oral Maxillofac Surg 2006;**64**(6):995-996.
- 15- DURIE MD, KATZ M et CROWLEY J.  
Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates.  
N Engl J Med 2005; **353**:99-102.
- 16- FARRUGIA MC, SUMMERLIN DJ, FROWIAK E et coll.  
Osteonecrosis of the mandible or maxilla associated with the use of new generation bisphosphonates.  
Laryngoscope 2006;**116**:115-120.
- 17- FICARRA G, BENINATI F, RUBINO I et coll.  
Osteonecrosis of the Jaws in periodontal patients with a history of bisphosphonates treatment.  
J Clin Periodontol 2005;**32**(11):1123-1128.
- 18- GERING A, GRANGE L, VILLIER C et coll.  
Les ostéonécroses de la mâchoire associées aux bisphosphonates : Synthèse bibliographique.  
Thérapie 2007;**62**(1) :49-54.
- 19- GLORIEUX FH, BISHOP NJ, PLOTKIN H et coll.  
Cyclic Administration of Pamidronate in children with severe Osteogenesis Imperfecta.  
New Engl J Med 1998;**339**(14):947-952.
- 20- GREENBERG MS.  
Intravenous bisphosphonates and osteonecrosis.  
Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2004;**98**(3):259-260.

- 21- HANSEN T, KUNKEL M, WEBER A et KIRKPATRICK J.  
Osteonecrosis of the jaws in patients treated with bisphosphonates- histomorphologic analysis in comparison with infected osteoradionecrosis.  
J Oral Pathol Med 2006;**35**:155-160.
- 22- HELLSTEIN JW et MAREK CL.  
Bis phossy jaw, phossy jaw, and the 21st Century: bisphosphonate-associated complications of the jaws.  
J Oral Maxillofac Surg 2004;**62**:1563-1566.
- 23- HELLSTEIN JW et MAREK CL  
Bisphosphonates osteochemonecrosis (Bis-Phossy Jaw): Is this phossy jaw of the 21st Century?  
J Oral Maxillofac Surg 2005;**63**:682-689.
- 24- HORTOBAGYL GN et RICHARD L.  
Efficacy of Pamidronate in reducing skeletal complications in patients with breast cancer and lytic bone metastases.  
New Engl J Med 1996;**335**(24):1785-1791.
- 25- JIMENEZ Y et BAGAN JV.  
Bisphosphonates, as a new cause of drug induced jaw osteonecrosis: An Update.  
Med Oral Pathol Oral Chir Buccal 2005;**10**(2):88-91.
- 26- JUNOD AF, CARREL JP, RICHTER M et VOGT-FERRIER N.  
Ostéonécrose des maxillaires et bisphosphonates.  
Rev Med Suisse 2005;**1**:2537-2543
- 27- KENNON R et HALLAM JW.  
Modern phosphorus caries and necrosis.  
Br Dent J 1944;**76**:321.

- 28- LEITE AF, FIGUEIREDO PT, MELO NS et coll.  
Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. Report of a case and literature review.  
Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2006;**102**:14-21.
- 29- LENZ JH, STEINER-KRAMMER B, SCHMIDT W, FIETKAU R et coll.  
Does avascular necrosis of the jaws in cancer patient only occur following treatment with bisphosphonates.  
J CranioMaxillofac Surg 2005;**33**(6):395-405.
- 30- LIN JH.  
Bisphosphonates: A review of their pharmacokinetic properties.  
Bone 1996;**18**(2):75-85.
- 31- LIPTON A.  
Bisphosphonates and breast carcinoma.  
Cancer 2000;**88**(12):3033-3036.
- 32- LUGASSY G, SHAMAM R, NEMETS A et coll.  
Severe osteomyelitis of the jaw in long-term survivors of multiples myeloma: A new clinical entity.  
Am J Med 2004;**117**:440-441.
- 33- MARX RE.  
Osteonecrosis : a new concept of this pathophysiology.  
J Oral Maxillofac Surg 1983;**41** :283-288.
- 34- MARX RE.  
Pamidronate (Aredia) and Zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: Growing Epidemic.  
J Oral Maxillofac Surg 2003;**61**:1115-1118.

- 35- MARX RE, SAWATARI Y, FORTIN M et BROUMAND V.  
Bisphosphonate-Induced Exposed Bone (osteonecrose/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention and treatment.  
J Oral Maxillofac Surg 2005;**63**:1567-1575.
- 36- MARKIEWICK 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**:1669-1673.
- 37- MELO M et BETHESDA D.  
Necrosis of the jaws: A Pathophysiologic Paradox?  
J Oral Maxillofac Surg 2004;**62**: 66.
- 38- MELO MD et OBEID G.  
Osteonecrosis of the jaws in patients with a history of receiving bisphosphonates Therapy.  
Strategies for prevention and early recognition.  
J Am Dent Assoc 2005;**136**:1675-1681.
- 39- MERIGO E, MANFREDI M, MELETI M et coll.  
Jaw bone necrosis without previous dental extractions associated with the use of bisphosphonates (pamidronate and zoledronate): a four-case report.  
J Oral Pathol Med 2005;**34**:613-617.
- 40- MIGLIORATI CA, CASIGLIA J, EPSTEIN J et coll.  
Managing the care of patients with bisphosphonates associated osteonecrosis. An American position paper.  
J Am Dent Assoc 2005;**136**:1658-1667.
- 41- MIGLIORATI CA, SCHUBERT MM, PETERSON DE et SENEDA LM.  
Bisphosphonate-associated osteonecrosis of mandibular and maxillary bone. An emerging oral complication of supportive cancer therapy.  
Cancer 2005;**104**:83-93.

42- NAJM SA, LYSITSA S, CARREL JP et coll.

Ostéonécroses des maxillaires chez des patients traités par bisphosphonates.

Presse Med 2005;**34**:1073-1077.

43- NASE JB et SUZUKI JB.

Osteonecrosis of the jaw and oral bisphosphonates treatment.

J Am Dent Assoc 2006;**137**(8)1115-1119.

44- NYMAN JS, YEH OC, HAZELWOOD SJ et MARTIN RB.

A Theoretical analysis of long term bisphosphonates effects on trabecular bone volume and microdamage.

Bone 2003;**35**:296-305.

45- NOVARTIS PHARMACEUTICALS (laboratoire).

Appendix 11: Expert panel recommendation for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw: Zometa (zoledronic acid) injection and Aredia (pamidronate disodium) injection. Submitted as an Appendix at the FDA Oncologic Drugs Advisory Committed Meeting, March 2004.

[http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/briefing2005\\_4095B2\\_02\\_12-Novartis-Zometa-App611.html](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/briefing2005_4095B2_02_12-Novartis-Zometa-App611.html).

46- ODVINA CV, ZERWEKH JE, RAO DS, MAALOUF N et coll.

Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy

J Endocrinol Metab 2005;**90**:1294-1301.

47- OTT SM.

Long term safety of bisphosphonates.

J Clin Endo Metab 2005;**90**:1897-1899.

- 48- PAPAPOULOS SE, HAMDY NA et PLUIJM G.  
Bisphosphonates in the management of prostate carcinoma metastatic to the skeleton.  
Cancer 2000;**88**(12):3047-3052.
- 49- PATERSON AH.  
The potential role of Bisphosphonates as adjuvant therapy in the prevention of bone metastases.  
Cancer 2000;**88**(12):3038-3044.
- 50- PURCELL et BOYD I.  
Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw.  
Med J Aust 2005;**182**(8):417-418.
- 51- RICHTER M.  
Bisphosphonates et ostéonécrose maxillo mandibulaires: Une bombe à retardement.  
Rev Stomatol Chir Maxillofac 2005;**106**:265-266.
- 52- RODAN GA et FLEISCH HA.  
Bisphosphonates: mechanisms of action.  
J Clin Invest 1996;**97**(12):2692-2696.
- 53- ROGERS MJ, GORDON S, BENFORD HL et coll.  
Cellular and molecular mechanisms of actions of bisphosphonates.  
Cancer 2000;**88**(12):2961-2974.
- 54- ROGERS MJ.  
Review: from molds and macrophages to mevalonates: a decade of progress in understanding the molecular mode of action of bisphosphonates.  
Calcif Tissue Int 2004;**75**:451-461.



- 55- RUGGIERO SL, ROSENBERG TJ et ENGLOFF SL.  
Osteonecrosis of the jaws associated with the use of Bisphosphonates: a review of 63 cases.  
J Oral Maxillofac Surg 2004;**62**:527-534.
- 56- RUGGIERO SL et MEHROTRA B.  
Ten Years of Alendronate. Treatment for osteoporosis in postmenopausal women.  
N Engl J Med 2004;**351**:190-192.
- 57- SCHWARTZ HC.  
Osteonecrosis of the jaws: a complication of cancer chemotherapy.  
Head Neck Surg 1982;**4**:251.
- 58- SCHWARTZ HC.  
Osteonecrosis: the need for an evidence based approach.  
J Oral Maxillofac Surg 2006;**64**:1177-1178.
- 59- SARATHY AP, BOURGEOIS SL et GOODELL GG.  
Bisphosphonates-associated osteonecrosis of the jaws and endodontic treatment: two case reports.  
J Endod 2005;**31**(10):759-763.
- 60- TARASSOFF P et CSERMAK K.  
Avascular necrosis of the jaws: risk factors in metastatic cancer patients.  
J Oral Maxillofac Surg 2004;**61**:1238-1239.
- 61- TENENBAUM CH, SHELEMAY A, GIRARD B et coll.  
Bisphosphonates and periodontics: potential applications for regulation of bone mass in the periodontium and other therapeutic/Diagnostic Uses\*  
J Periodontol 2002;**73**:813-822.

- 62- UEBELHART B et RIZZOLI R.  
Osteoporose.  
Rev Med Suisse 2006;**2**:47-51.
- 63- VAUTHIER T et RHEINFELDEN R.  
Ostéochimionécroses associées aux bisphosphonates: ce n'est que la pointe de l'iceberg!  
Schweiz Monatsschr Zahnmed 2006;**116**:586-590.
- 64- WANG J, GOODGER NM et POGREL MA.  
Osteonecrosis of the jaws associated with cancer chemotherapy.  
J Oral Maxillofac Surg 2003;**61**:1104-1107.
- 65- WOO SB, HELLSTEIN JW et KALMAR JR.  
Narrative Review: Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws.  
Ann Intern Med 2006;**144**:753-761.
- 66- WOOD J, BONJEAN K, RUETZ S et coll.  
Novel angiogenic effects of the Bisphosphonates compounds zoledronic acid.  
J Pharmacol Exp Ther 2002;**302**:1055-1061.
- 67- WOOLTORTON E.  
Patients receiving Intravenous Bisphosphonates should avoid invasive dental procedures.  
Can Med A J 2005;**172**(13):1684.
- 68- ZAVRAS AI et ZHU S.  
Bisphosphonates are associated with increased risk for jaw surgery in medical claims data:  
Is it osteonecrose.  
J Oral Maxillofac Surg 2006;**64**:917-923.

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | THESE N° : |
| <b>PAUTIGNY Mélanie.-</b> Bisphosphonates et ostéonécroses des maxillaires : Etat actuel des connaissances.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |            |
| <u>Résumé de la thèse :</u><br>Les bisphosphonates sont des molécules utilisées depuis les années 1970, dans les pathologies du métabolisme osseux. Depuis 2003, de nouvelles complications sont apparues chez des patients ayant été traités par ces molécules. Il s'agit de nécrose osseuse avasculaire des maxillaires, peut être rare mais potentiellement dramatique. Elle se manifeste par une plaie de la gencive, découvrant un os d'aspect nécrotique avec des épisodes de surinfections. Ces complications surviennent secondairement à un acte chirurgical dans une majorité des cas, où de façon apparemment spontanée. Le mécanisme physiopathologique n'est pas, à ce jour élucidé et de nombreuses hypothèses sont évoquées. La prise en charge de ces patients et la prévention de ces complications nécessitent une collaboration entre les différents acteurs : médecins, oncologues, odontostomatologues et les industries pharmaceutiques en lien avec les autorités de santé. |            |
| <u>Rubrique de classement :</u> PATHOLOGIE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |            |
| <u>Domaine Bibliodent :</u> PATHOLOGIE MAXILLO-FACIAL                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |            |
| <u>Mots clés Bibliodent :</u> Ostéopathie - Pathologie Maxillo-Faciale – Pharmacovigilance.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |            |
| <u>Mots Clés :</u><br>Ostéonécrose - Bisphosphonates- Prévention                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |            |
| <u>Mots Clés Mesh :</u> Osteonecrosis – Primary prevention                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |            |
| <u>Jury :</u> Président : Monsieur le Professeur Olivier Laboux<br>Assesseurs : Monsieur Le Docteur Sylvain Leborgne<br>Mademoiselle Le Docteur Emmanuel Lerouxel<br>Madame Le Docteur Anne Chiffolleau                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |            |
| <u>Adresse de l'auteur :</u> Melle Pautigny Melanie – 34 rue de la madeleine 59800 Lille<br>mela.pautigny@hotmail.fr                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |            |