



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

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

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

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

ACADEMIE DE NANCY-METZ

**UNIVERSITE DE LORRAINE
FACULTE D'ODONTOLOGIE**

Année 2015

N° 6889

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Par **Cédric RETORNAZ**

Né le 26 Février 1990 à Audincourt (Doubs)

**Prise en charge des patients sous molécules
ostéoclastiques (BP et DNS) en odonto-stomatologie :
Moyens thérapeutiques actuels et perspectives d'avenir**

Présentée et soutenue publiquement le 11 Juin 2015

Examineurs de la thèse :

Pr J.-M. MARTRETTE	Professeur des Universités	Président
<u>Dr J. GUILLET-THIBAUT</u>	Maître de Conférences des Universités	Directeur de Thèse
Dr C. CLEMENT	Maître de Conférences des Universités	Juge
Dr F. MASCHINO	Assistant Hospitalo-Universitaire	Juge

Vice-Doyens : Pr Pascal AMBROSINI — Dr Céline CLEMENT

Membres Honoraires : Dr L. BABEL – Pr. S. DURIVAUX – Pr A. FONTAINE – Pr G. JACQUART – Pr D. ROZENCWEIG - Pr M. VIVIER – Pr ARTIS -

Doyen Honoraire : Pr J. VADOT, Pr J.P. LOUIS

Professeur Emérite : Pr J.P. LOUIS

Maître de conférences CUM MERITO : Dr C. ARCHIEN

Sous-section 56-01 Odontologie pédiatrique	Mme M. Mlle Mlle Mlle	<u>DROZ Dominique (Desprez)</u> PREVOST Jacques HERNANDEZ Magali JAGER Stéphanie LAUVRAY Alice	Maître de Conférences* Maître de Conférences Assistante* Assistante* Assistante
Sous-section 56-02 Orthopédie Dento-Faciale	Mme M. Mlle Mlle	<u>FILLEUL Marie Pierryle</u> EGLOFF Benoît BLAISE Claire LACHAUX Marion	Professeur des Universités* Maître de Conf. Associé Assistante Assistante
Sous-section 56-03 Prévention, Epidémiologie, Economie de la Santé, Odontologie légale	Mme M. Mme	<u>CLEMENT Céline</u> CAMELOT Frédéric LACZNY Emily	Maître de Conférences* Assistent* Assistante
Sous-section 57-01 Parodontologie	M. Mme M. M. Mlle Mlle	<u>AMBROSINI Pascal</u> BISSON Catherine PENAUD Jacques JOSEPH David BOLONI Eszter PAOLI Nathalie	Professeur des Universités* Maître de Conférences* Maître de Conférences Maître de Conf. Associé Assistante Assistante*
Sous-section 57-02 Chirurgie Buccale, Pathologie et Thérapeutique Anesthésiologie et Réanimation	Mme M. Mlle M. Mlle M. Mlle M.	<u>GUILLET-THIBAUT Julie</u> BRAVETTI Pierre PHULPIN Bérengère VIENNET Daniel BALZARINI Charlotte DELAITRE Bruno KICHENBRAND Charlene MASCHINO François	Maître de Conférences* Maître de Conférences Maître de Conférences* Maître de Conférences Assistante Assistent Assistante* Assistent
Sous-section 57-03 Sciences Biologiques (Biochimie, Immunologie, Histologie, Embryologie, génétique, Anatomie pathologique, Bactériologie, Pharmacologie)	M. M. M.	<u>YASUKAWA Kazutoyo</u> MARTRETTE Jean-Marc WESTPHAL Alain	Maître de Conférences* Professeur des Universités* Maître de Conférences*
Sous-section 58-01 Odontologie Conservatrice, Endodontie	M. M. M. M. M. Mlle M.	<u>ENGELS-DEUTSCH Marc</u> AMORY Christophe BALHAZARD Rémy MORTIER Éric BON Gautier MUNARO Perrine VINCENT Marin	Maître de Conférences Maître de Conférences Maître de Conférences* Maître de Conférences Assistent Assistante Assistent*
Sous-section 58-02 Prothèse complète, Prothèse maxillo-faciale)	M. x M. Mlle M. M. Mlle Mme	<u>DE MARCH Pascal</u> xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx SCHOUVER Jacques CORNE Pascale LACZNY Sébastien MAGNIN Gilles SIMON Doriane VAILLANT Anne-Sophie	Maître de Conférences Maître de Conférences* Maître de Conférences Assistante* Assistent Assistent Assistante Assistante*
Sous-section 58-03 Sciences Anatomiques et Physiologiques Occlusodontiques, Biomatériaux, Biophysique, Radiologie	Mlle M. Mme M. M.	<u>STRAZIELLE Catherine</u> RAPIN Christophe (Sect. 33) MOBY Vanessa (Stutzmann) SALOMON Jean-Pierre HARLE Guillaume	Professeur des Universités* Professeur des Universités* Maître de Conférences* Maître de Conférences Assistent Associé

souligné : responsable de la sous-section

* temps plein

Mis à jour le 01.10.2014

*Par délibération en date du 11 décembre 1972, la
Faculté de chirurgie dentaire a arrêté que les
opinions émises dans les dissertations qui lui
seront présentées doivent être considérées
comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend
leur donner aucune approbation ni improbation.*

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur Jean-Marc MARTRETTE

Docteur en chirurgie dentaire

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

Doyen de la Faculté d'odontologie de Nancy

Chef de service du CSERD de Nancy

Docteur en Sciences Pharmacologiques

Habilité à diriger des recherches

Sous-section : Sciences biologiques (Biochimie, Immunologie, Histologie, Embryologie, Génétique, Anatomie pathologique, Bactériologie, Pharmacologie).

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant la présidence de cette thèse.

Nous vous sommes reconnaissant de l'écoute et de la sympathie dont vous avez fait preuve à notre égard tout au long de nos études et pour le savoir que vous nous avez délivré.

Nous vous prions de trouver ici le témoignage de notre gratitude et de notre respect.

A NOTRE JUGE ET DIRECTEUR DE THÈSE

Madame le Docteur Julie GUILLET-THIBAUT

Docteur en Chirurgie Dentaire

Maître de Conférences des Universités - Praticien Hospitalier

Ancien interne des hôpitaux

Ancien Assistant hospitalo-universitaire

Responsable de la sous-section Chirurgie Buccale, pathologie et thérapeutique,
anesthésiologie et réanimation.

*Vous nous avez fait l'honneur de diriger cette thèse.
Veuillez trouver ici le témoignage de notre gratitude
et de notre estime.*

*Nous vous remercions de votre disponibilité et de
tous vos conseils donnés au cours de nos années
d'études.*

*Veuillez trouver, ici, le témoignage de notre
profonde reconnaissance et l'assurance de nos
remerciements les plus respectueux.*

A NOTRE JUGE

Madame le Docteur Céline CLEMENT

Docteur en Chirurgie Dentaire

Docteur de l'Université de Lorraine

Assesseur en charge de la pédagogie

Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier

Responsable de la sous-section: Prévention, Epidémiologie, Economie de la Santé,
Odontologie Légale

*Vous nous avez fait l'honneur de bien vouloir juger
ce travail.*

Nous vous remercions de votre disponibilité.

*Soyez assuré de notre sincère gratitude et de notre
reconnaissance.*

A NOTRE JUGE

Monsieur le Docteur François MASCHINO

Docteur en Chirurgie dentaire

Assistant hospitalier universitaire

Sous-section: Chirurgie Buccale, Pathologie et Thérapeutique, Anesthésiologie
et Réanimation

Lauréat de l'Académie de chirurgie dentaire

*Nous vous remercions d'honorer notre travail de
votre attention en acceptant de participer à notre
jury de thèse. Nous vous prions d'agréer toute notre
gratitude.*

A mes Parents.

Merci de m'avoir permis de faire de telles études, de m'avoir soutenu et encouragé durant toutes ces années. Merci de toujours avoir cru en moi même lorsque c'était difficile et de m'avoir toujours poussé vers l'avant. Sans vous je n'en serais pas là aujourd'hui, je vous suis infiniment reconnaissant.

A ma maman, merci de toujours avoir été là pour moi, et de tout ce que tu as fait pour moi. Merci pour l'amour que tu as su me donner et que tu me donnes encore chaque jour. Merci pour les nombreuses relectures de cette thèse...

A mon papa, merci pour tous les conseils que tu m'as donnés et que tu me donnes encore au quotidien. Merci pour le sens de l'organisation et du travail que tu m'as transmis. Merci pour les multitudes de photocopies et d'impressions que tu as pu réaliser au cours de ces années...

A Pauline.

Merci pour ton soutien et ta compréhension durant ces dernières années d'études et durant l'écriture de cette thèse. Merci de partager ta vie avec moi, merci de tout simplement être toi. Que l'achèvement de ce travail ouvre la voie à d'autres projets...

A mon Frère.

Merci d'avoir été là les week-end quand je rentrais : les sorties VTT, le ski et les jeux vidéos nous ont permis de nous retrouver et de décompresser. Et c'est pas fini...

A mon Grand-père.

Merci de ce que tu as fait pour moi. J'espère que tu es fier de moi.

A ma Grand-mère

Toi qui est partie trop tôt. Merci de tout ce que tu as fait pour moi. J'espère que de là où tu es, tu es fière de moi.

A Jean Claude.

Merci pour ton soutien tout au long de mes études. Et merci pour les apéros!

A mon Parrain.

Merci d'avoir su répondre présent quand j'ai eu besoin de toi.

A Madame DOTAL Julienne

Merci de votre soutien et de m'avoir hébergé lors de mon stage à Besançon

A Michel et Eliane

Merci de ce que vous avez fait pour moi, de près ou de loin. Merci de m'avoir accompagné la première fois à Nancy.

Et je remercie également tous les membres de ma famille qui ont contribué à la réussite de mes études.

A Maxime et Thibaud

Merci pour tous les bons moments que nous avons partagés durant ces études. Je ne vais pas commencer à tout détailler, ce serait plus long que cette thèse. Surtout restez comme vous êtes, ne changez rien, vous êtes des mecs géniaux.

A Laura, Apolline, Clémence

Merci pour tous ces moments passés avec vous.

A Monique et Jean-Louis, Merci pour tous les bons moments passés chez vous et à ceux à venir

Au Docteur Morfaux et son épouse, Merci de m'avoir accepté au sein de votre cabinet et de m'avoir transmis vos nombreux conseils afin de débiter sereinement mon exercice professionnel.

A Madame LIEGEOIS Chantal, Merci pour vos conseils, votre disponibilité et votre bonne humeur lors de mes stages au cabinet dentaire.

Au membre de l'équipe du service d'Odontologie, Stomatologie et Maxillo-Faciale du CHRU de Besançon, Merci pour votre accueil et pour tout le savoir que vous m'avez transmis lors du stage de 6^{ième} année.

A ceux qui sont parti trop tôt, ceux que je n'ai pas eu la chance de connaitre...

A tous ceux qui ont contribués de près ou de loin à ce travail

TABLE DES MATIERES

PARTIE I : REMODELAGE OSSEUX ET MOLECULES OSTEOCLASTIQUES

1	Le tissu osseux et l'os alvéolaire.....	19
1.1	Généralités sur le tissu osseux	19
1.2	Organisation microscopique du tissu osseux	19
1.3	Histologie osseuse	20
1.4	Histogenèse de l'os	23
1.5	Physiologie du tissu osseux	25
1.6	Le tissu osseux alvéolaire	27
2	Molécules affectant le remodelage osseux	31
2.1	Molécules anti-ostéoclastiques	31
2.2	Molécule ostéoformatrice : téraparatide, 1-34 PTH (Forsteo®)	39
2.3	Molécule agissant à la fois sur la formation et la résorption : ranélate de strontium, Protelos®	41
2.4	Nouveaux inhibiteurs de la résorption : dénosumab (Xgeva® - Prolia®)	43
2.5	Comparaison entre biphosphonates et dénosumab.....	48
2.6	Autres molécules en cours de développement.....	52
3	Pathologies traitées par anti-résorbeurs	54
3.1	L'ostéoporose	54
3.2	La maladie osseuse de Paget.....	69
3.3	Prévention des complications osseuses des métastases osseuses.....	74

PARTIE II : L'OSTEOCHIMIONECROSE INDUITE PAR LES ANTI-RESORBEURS ET LES ANTI-ANGIOGENIQUES

1	Definition.....	81
2	Diagnostic de l'ONM.....	82
2.1	Aspect clinique de l'ONM	82
2.2	Aspect radiologique.....	83
2.3	Diagnostic différentiel	86
3	Facteurs de risques et facteurs déclenchant de l'ONM.....	88
3.1	Généraux.....	88
3.2	Locaux	90
4	Hypothèses physiopathologiques	92
4.1	Inhibition des ostéoclastes et du remodelage osseux	92

4.2	Inhibition de l'angiogenèse.....	92
4.3	Théorie infectieuse et / ou inflammatoire	93
4.4	Toxicité sur les tissus mous	94
4.5	Autres théories	94
5	Epidémiologie de l'ONM : Comparaison BP et DNS	95
5.1	Ostéonécrose dans les pathologies bénignes	95
5.2	Ostéonécrose dans les pathologies malignes.....	96
6	Prédiction du risque d'ONM.....	99
7	Anti-angiogéniques et ONM.....	100
7.1	Le bévacicumab	101
7.2	Le sunitinib.....	103
7.3	Conclusions	105
8	Autres substances affectant le remodelage osseux et ONM.....	106

PARTIE III : PRISE EN CHARGE DES PATIENTS SOUS TRAITEMENT ANTI-RESORBEURS OU ANTI-ANGIOGENIQUES

1	Recommandations actuelles en chirurgie orale.....	108
1.1	Concernant la prévention avant traitement	108
1.2	Concernant la surveillance pendant le traitement.....	111
1.3	Concernant le suivi après le traitement	113
1.4	Concernant la prise en charge d'un patient traité pour une pathologie bénigne (ostéoporose, maladie de Paget) et devant bénéficier d'un geste chirurgical.....	113
1.5	Concernant la prise en charge d'un patient atteint d'un cancer avec métastases osseuses et devant bénéficier d'un geste chirurgical	115
1.6	Concernant la prise en charge du patient présentant une ONM.....	116
2	Adjuvants aux techniques conventionnelles de chirurgie orale	126
2.1	Thérapeutiques actuelles	126
2.2	Autres approches.....	141
3	Recommandations actuelles en implantologie.....	146
3.1	Patients porteurs d'implants dentaires et candidats à un traitement par molécules ostéoclastiques (BP et DNS)	146
3.2	Patients recevant un traitement par molécules ostéoclastiques (ou ayant reçu un traitement) et candidats à la pose d'implants dentaires	147
3.3	Prise en charge des complications implantaire chez les patients sous BP et DNS	148

CONCLUSION	149
TABLE DES ILLUSTRATIONS.....	151
TABLE DES TABLEAUX.....	152
BIBLIOGRAPHIE.....	153

LISTE DES ABREVIATIONS

AAOMS : American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons
ADA : American Dental Association
AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AMM : Autorisation de mise sur le marché
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament
ARIF (Cycle) : Activation - Résorption - Inversion - Formation
ATP : Adénosine Tri Phosphate
BP : Biphosphonates
BVZ : Bevacizumab
CBCT : Cone Beam Computed Tomodensitometry = Tomographie volumique à faisceau conique dentaire
CHX : Chlorhexidine
Col : Collagène
CSM : Cellules Souches de Moelle osseuse
DMO : Densité minérale osseuse
DNS : Dénozumab
DXA : Ostéodensitométrie par absorption biphotonique à rayon X
FDA : Food and Drug Administration
FPPS : Farnésyl Pyrophosphatase Synthétase
GGOH : Geranylgeraniol
GRIO : Groupe de Recherche et d'Information sur les Ostéoporoses
Hb : Hémoglobine
IFN : Interféron
IG : Immunoglobuline
IL : Interleukine
IRM : Imagerie par Résonnance Magnétique
LLLT : Low Level Laser Therapy = laser à faible puissance
M-CSF : Macrophage Colony Stimulating Factor = facteur stimulant le développement des macrophages
N-BP : Amino Biphosphonate
NSW Health : New South Wales Ministry of Health
SFSCMFCO : Société Française de Stomatologie, Chirurgie Maxillo-faciale et Chirurgie Orale
SNT : Sunitinib
TGF : Transforming Growth Factor = facteur de croissance transformant
TNF : Tumor Necrosis Factor = facteur de nécrose tumoral
OHB : Oxygène hyperbare
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
ONM : Ostéochimionécrose

OPG : Ostéoprotégérine

OPT : Panoramique Dentaire

ORL: Oto-Rhino-Laryngologie

PGE2 : Prostaglandine E2

PPGF : Plasma Poor in Growth Factor = Plasma pauvre en facteurs de croissance

PRGF = PRF : Plasma Rich in Growth Factor = Concentré plasmatique riche en facteurs de croissance

PRP : Platelet Rich Plasma = Plasma riche en plaquette = Concentré plasmatique de facteurs de croissance

PTH : Parathormone

RANK : Receptor Activator of Nuclear factor kappa-B = récepteur du RANKL

RANKL : Receptor Activator of Nucléar factor kappa-B ligand = ligand du récepteur RANK

SFR : Société Française de Rhumatologie

SNP : Polymorphismes Nucléotidiques Simples

VEGF : Vascular Endothelial growth factor = facteur de croissance vasculaire endothéliale

INTRODUCTION

Les biphosphonates (BP) sont des médicaments utilisés depuis plus de 40 ans pour traiter de multiples pathologies caractérisées par une résorption osseuse excessive telles que l'ostéoporose, la maladie de Paget, les métastases osseuses, l'hypercalcémie maligne ou encore les myélomes multiples. Bien que les bénéfices de ces molécules soient importants et les risques moindres, d'autres substances anti-ostéoclastiques ont fait leur apparition dans l'arsenal thérapeutique visant à traiter ces pathologies. Depuis son approbation en 2010, le dénosumab, anticorps monoclonal humain, a fait ses preuves dans le traitement de l'ostéoporose mais également dans le traitement des métastases osseuses de certaines pathologies malignes.

Décrit pour la première fois en 2003 par Marx, l'ostéochimionécrose (ONM) des maxillaires est un effet secondaire bien connu des traitements par biphosphonates. Elle est caractérisée par la mise à nu d'os nécrotique dans la cavité orale persistant depuis plus de huit semaines en l'absence d'antécédent de radiothérapie dans la région cervico-faciale ou d'antécédents de métastases osseuses des mâchoires. Plus récemment, des cas d'ONM ont aussi été rapportés chez des patients traités par dénosumab en l'absence d'antécédent de traitement par BP. Dernièrement, l'emploi de nouveaux anti-angiogéniques tel le bévacizumab (BVZ) ou le sunitinib (SNT), utilisé dans le traitement des métastases osseuses, ont également été la cause de survenue d'ONM.

Bien que l'ONM ait été décrite et identifiée de façon clinique depuis plus de 10 ans, la physiopathologie quant à elle n'a toujours pas été précisément élucidée. De même, aucune étude n'a déterminé de façon précise l'incidence de la pathologie et aucun consensus international sur sa prise en charge n'a été proposé.

L'objectif de ce travail est de présenter les effets secondaires des anti-résorbeurs osseux, les avancées en matière de physiopathologie, de prévention et de traitements. Après quelques rappels sur la physiologie du tissu osseux, la pharmacologie de l'ensemble des molécules ostéoclastiques ainsi que la présentation des principales pathologies traitées par ces substances, la description clinique et épidémiologique de l'ONM sera abordée. Une importance toute particulière sera portée sur la précision de l'incidence de la pathologie. Elle sera suivie par l'exposition des principales recommandations actuelles concernant la prise en charge des patients en chirurgie orale et en implantologie en termes de prévention et de traitements. Les nouvelles modalités thérapeutiques et leurs perspectives seront présentées.

PARTIE I

REMODELAGE OSSEUX

ET

MOLECULES OSTEOCLASTIQUES

1 LE TISSU OSSEUX ET L'OS ALVEOLAIRE

1.1 Généralités sur le tissu osseux

Le tissu osseux fait partie des tissus squelettiques avec le tissu cartilagineux qu'il va ensuite remplacer au cours de la formation et de la croissance des os. C'est un tissu conjonctif qui dérive du mésenchyme, comportant une substance fondamentale amorphe dans laquelle baignent des cellules et des fibres. La particularité de ce tissu est que la substance fondamentale est très volumineuse et calcifiée. Elle est donc rigide, imperméable et dure. Le tissu osseux est en remaniement constant par le remodelage osseux permettant l'adaptation des structures aux contraintes et sa réorganisation. Ce tissu constitue la charpente du corps humain et forme les pièces osseuses. Il a trois fonctions principales, la première étant mécanique. La deuxième est une fonction de protection des organes vitaux; Enfin, l'os par ses fonctions métaboliques assure un stock de sels minéraux rapidement mobilisables, intervenant dans le métabolisme phosphocalcique. L'os proprement dit est composé de plusieurs substances dont le tissu osseux à hauteur de 25% et de moelle à 60% (1–3).

1.2 Organisation microscopique du tissu osseux

Il existe deux types d'os, le tissu osseux primaire d'une part, dit non lamellaire ou réticulaire et le tissu osseux secondaire d'autre part aussi appelé tissu osseux lamellaire.

Le tissu osseux primaire est le premier à apparaître. On le retrouve dans les ébauches osseuses au cours du processus d'ossification. C'est un os immature et temporaire qui sera remplacé par du tissu osseux lamellaire sauf au niveau des osselets de l'oreille et des alvéoles dentaires. Il est constitué de faisceaux de fibres de collagène entrecroisés dans toutes les directions de l'espace et d'un grand nombre d'ostéocytes dispersés au sein de la matrice minérale sans organisation précise. Cette matrice est beaucoup moins minéralisée que celle du tissu osseux lamellaire.

Le tissu osseux secondaire est dit mature, il se forme à partir du tissu osseux primaire. Les fibres de collagènes suivent une organisation précise, en lamelle, superposée les unes sur les autres. Il existe deux types de tissu osseux lamellaires : le tissu spongieux ou trabéculaire et le tissu compact ou haversien.

Le tissu spongieux est parsemé d'alvéoles et constitué d'un lacs tridimensionnels de spicules et de trabécules qui sont ramifiés et anastomosés entre elles formant alors un véritable labyrinthe d'espaces communicants occupés par de la moelle et des vaisseaux. Ce tissu constitue les épiphyses des os longs et le diaphyse des os courts.

Le tissu osseux compact forme les corticales des pièces osseuses. Il est constitué d'unités cylindriques appelé système de Havers ou ostéone. Les fibres de collagènes sont rangées de façon périodique, parallèles, hélicoïdales et l'os apparaît formé de strates concentriques ou lamelles de 3 à 7 microns d'épaisseurs. L'ostéone se développe autour du canal de Havers suivant le grand axe de l'os, relié entre eux par les canaux de Volkmann. On trouve des ostéocytes entre les lamelles. A l'intérieur des canaux on trouve des vaisseaux assurant la nutrition du tissu, du tissu conjonctif, et des fibres nerveuses (3,4).

1.3 Histologie osseuse

Comme tout tissu conjonctif, le tissu osseux est composé de cellules et d'une matrice extracellulaire faite de fibre, essentiellement du collagène de type I, et de substance fondamentale avec une matrice organique qui se minéralise (4).

1.3.1 La substance fondamentale

Elle ressemble à celle d'un tissu conjonctif banal mais s'y différencie par son imprégnation en sel de calcium et sa faible concentration en eau 50% ce qui en fait le tissu le moins hydraté de l'organisme (4).

1.3.1.1 La phase organique (21%)

Elle est composée majoritairement de glyco-amino-glycane, de protéines et de glycoprotéines. On retrouve aussi des lipides mais en faible quantité. Les protéines peuvent être des protéines de structures (fibronectine par exemple) ou des facteurs de croissance (4).

1.3.1.2 La phase minérale (70%)

Elle est constituée de cristaux d'hydroxy-apatite ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) et de cristaux de carbonate de calcium. Leur forme est allongée, lamellaire, disposée entre les fibres de collagènes et parfois à l'intérieur de celle-ci. Autour des cristaux, on trouve un espace avec des ions Calcium et Phosphate qui peuvent s'en échapper, ce qui constitue une zone d'échange rapide avec le liquide interstitielle et le sang = coque d'hydratation.

Le tissu osseux est un réservoir d'ions pour l'organisme, contenant 99% du calcium, 88% du phosphore, 80% des bicarbonates et 50% du magnésium (4).

1.3.1.3 La phase aqueuse (9%)

1.3.2 Les cellules du tissu osseux

Les cellules appartiennent à deux lignées différentes : la ligne ostéoblastique d'une part, constituée des cellules bordantes, des ostéoblastes et des ostéocytes et la lignée ostéoclastiques d'autre part, formée par les ostéoclastes (1).

1.3.2.1 Ostéoblastes

Ce sont des cellules responsables de la synthèse des composés organiques de la matrice extracellulaire donc de la construction osseuse. Elles se situent à la surface du tissu osseux en formation au contact avec la fraction organique qu'ils synthétisent. Ils sont généralement alignés à la manière d'un épithélium simple et ne sont jamais inclus dans le tissu osseux. Les ostéoblastes sont des cellules cuboïques d'environ 20 microns de diamètre, parfois cylindriques. Le noyau est volumineux, sphérique, excentré, opposé à la face cytoplasmique sécrétante. Les contours cellulaires sont irréguliers car la cellule émet des prolongements s'enfonçant dans la matrice osseuse et allant en contact avec des prolongements identiques provenant d'autres ostéoblastes ou des ostéocytes. Dans les cytoplasmes, nous retrouvons de nombreuses enzymes dont des phosphatases alcalines. Ils possèdent de nombreux récepteurs, notamment à la parathormone, pour des facteurs de croissance ou encore des cytokines, ceci permettant de réguler son activité.

Son rôle est l'élaboration de la plupart des constituants de la matrice extracellulaire ostéoïde appelée également substance pré-osseuse. Il synthétise notamment le collagène de type I. Il est impliqué dans la minéralisation de l'ostéoïde grâce à la phosphatase alcaline et joue un rôle indirect dans la résorption par l'intermédiaire de substances agissant sur les ostéoclastes (RANKL, MCSF, Ostéoprotégérine). L'ostéoblaste a une durée de vie d'environ 3 à 4 mois.

Les ostéoblastes dérivent de cellules mésenchymateuses donnant naissance aux cellules bordantes de l'os. Ces ostéoblastes se divisent pour donner d'autres ostéoblastes, peuvent mourir par apoptose ou encore se transformer en cellules bordantes inactives. Leur principale destinée est, qu'au cours de la croissance osseuse, ils vont s'entourer progressivement de substance ostéoïde qui va se minéraliser. La cellule emprisonnée diminue alors son activité, modifie sa forme et se transforme en ostéocytes (1,2).

1.3.2.2 Ostéocytes

Ils sont issus de la différenciation terminale des ostéoblastes. Ils peuvent garder des liaisons avec les ostéoblastes restés en surface par la mise en place de jonction communicante. Ces cellules sont donc emmurées au sein d'une logette appelée ostéoplastes reliés entre eux par de fins canalicules. Morphologiquement c'est une cellule fusiforme avec un noyau ovoïde au centre de la cellule. Les contours cellulaires sont irréguliers avec de fins prolongements cytoplasmiques permettant des communications et des échanges entre elles

et avec les cellules de l'extérieur. Ceci permet un échange d'O₂ et de nutriments via les canaux sanguins qu'ils comprennent et l'élimination des déchets métaboliques. Le cytoplasme possède des organites beaucoup moins développés que ceux de l'ostéoblaste. L'ostéocyte joue un rôle important dans le maintien de la matrice extracellulaire grâce à sa capacité de synthèse. Il permet la régulation des échanges ioniques dans le maintien de l'équilibre phosphocalcique en agissant comme des mécano-récepteurs. L'ostéocyte est une cellule mature ne se divisant pas. Elle peut vivre plusieurs années (1,2).

1.3.2.3 Cellules bordantes

Elles sont localisées à la surface de la matrice osseuse minéralisée où elles forment une monocouche. Elles tapissent la plupart des surfaces osseuses du squelette de l'adulte lorsque ces surfaces ne sont soumises ni à la formation ni à la résorption. Ce sont des cellules au repos, dites quiescentes. Ce sont des cellules aplaties, allongées, fusiformes, très peu épaisses, qui ne contiennent que peu de cytoplasme et d'organite intracellulaires traduisant une activité de synthèse réduite. Sur le plan cinétique, elles sont généralement inactives mais, lorsqu'elles sont soumises à une stimulation (par exemple une contrainte mécanique, hormones, facteurs de croissance), elles deviennent actives et prolifèrent pour se différencier en ostéoblastes (1,2).

1.3.2.4 Ostéoclastes

Ce sont de grandes cellules plurinucléées de la famille des macrophages avec une taille comprise entre 50 et 100 microns. Elles se situent en groupe au niveau des zones de résorption dans des lacunes appelées lacunes de Howship. L'ostéoclaste se fixe solidement à l'os par des intégrines délimitant une zone appelée la chambre de résorption. Sa forme est variable, souvent arrondie ou ovalaire. Il présente des ramifications au contact avec l'os, avec de nombreux replis formant la bordure en brosse. Ce sont des microvillosités entre lesquelles s'ouvrent des micros canalicules en contact avec des lysosomes et des vacuoles. La cellule peut posséder jusqu'à 20 noyaux, ronds, réguliers, nucléolés, situés à l'opposé de la surface osseuse. Le cytoplasme est riche en lysosomes contenant des collagénases, des enzymes protéolytiques, des phosphatases qui vont être déversés dans la lacune de Howship entraînant une acidification du milieu.

Son principal rôle est la résorption directe du tissu osseux en agissant sur la substance fondamentale, sur les fibres, sur les cristaux d'hydroxyapatite, par l'intermédiaire des sécrétions enzymatiques et de la phagocytose des débris.

Cette cellule dérive du tissu hématopoïétique, de la cellule GM-CFC qui donne deux précurseurs : la M-CFC et la G-CFC. Les M-CFC naissent dans la moelle, migrent dans le sang sous forme de monocytes puis se transforment au niveau du tissu osseux en macrophage puis après fusion, en ostéoclastes. Le M-CSF est le facteur de stimulation indispensable pour engager les cellules dans la lignée monocyttaire. L'expression du récepteur RANK permet

ensuite la liaison RANK/RANKL (RANKL élaboré par les ostéoblastes) et la différenciation des pré-ostéoclastes en ostéoclastes. Ces cellules ne se divisent pas et meurent sur place par apoptose. Leur durée de vie est d'environ 12 jours (1,2).

1.3.3 Les fibres

Elles constituent la majeure partie de la fraction organique de la substance osseuse à hauteur de 90 à 95%. Ce sont essentiellement des fibres de collagène de type I (80%). D'autres fibres sont présentes avec du collagène III (10%), collagène IV et VII (5%). Elles sont disposées en fibrilles ou en faisceaux avec une disposition et une orientation variable en fonction des contraintes appliquées sur l'os. Elles sont généralement parallèles entre elles au sein d'une même lamelle osseuse. Dans le tissu osseux, il n'existe pas de fibre élastique (1,2).

1.4 *Histogenèse de l'os*

La formation de l'os s'effectue toujours en deux étapes : la première est la sécrétion d'une matrice ostéoïde qui, dans un second temps va se minéraliser. Ces étapes se réalisent toujours dans une zone où préexiste un tissu conjonctif riche en collagène en cartilage ou du tissu osseux déjà formé. L'os est en constant remodelage, ce qui permet le maintien de la masse osseuse, c'est-à-dire que la formation et la résorption s'effectuent en même temps au cours du développement, de la croissance et ce, tout au long de la vie. La formation et la destruction permettent donc de maintenir le taux de sels minéraux dans l'organisme mais aussi d'adapter les structures osseuses aux contraintes mécaniques. L'apposition osseuse est principalement réalisée par les ostéoblastes et la résorption exclusivement par les ostéoclastes (3,4).

1.4.1 Formation du tissu osseux

Cette formation est liée à la prolifération et à la différenciation des précurseurs ostéoblastiques en ostéoblastes et ce, sous l'influence de nombreux facteurs. Ces facteurs peuvent être d'une part, des facteurs de croissance et des facteurs de différenciation comme des cytokines (BMF, TGF β), ou des facteurs de transcription. D'autre part, ils sont représentés par des hormones, œstrogènes, progestérone, leptine.

La formation osseuse se réalise par appositions de couches successives. Les ostéoblastes disposés en rangée unicellulaire vont sécréter la substance pré-osseuse (ostéoïde). L'ostéoblaste va ensuite se retrouver à l'intérieur de la matrice ostéoïde et devenir un ostéocyte. Après environ 10 jours, la substance pré-osseuse se minéralise en débutant par un front de minéralisation du côté du tissu osseux. Au niveau du tissu en formation, on distingue donc trois couches : une assise d'ostéoblastes, un liseré de substance pré-osseuse et une de tissu calcifié séparé par un front de calcification.

Le mécanisme de minéralisation n'a pas encore été totalement éclairci. La minéralisation nécessite des concentrations locales en calcium et en phosphate très élevées. Pour obtenir de telle concentration, l'hypothèse de la nécessité d'avoir d'autres substances telle l'ostéocalcine, la phosphatase alcaline sur le site a été émise. L'ensemble de ces phénomènes va permettre la formation de cristaux d'hydroxy-apatite (3,4).

1.4.2 Résorption

Elle est réalisée par les ostéoclastes qui, sous l'influence de certains facteurs comme la parathormone (PTH), la vitamine D3 ou la PGE2, vont traverser la couche de cellules bordantes pour accéder à la surface de l'os. Il existe de très nombreux facteurs ostéoclastogéniques comme la PTH, la vitamine D3, des cytokines (IL1, TNF α) mais qui ont en fait pour cible l'ostéoblaste. Ce dernier, stimulé par ces facteurs, va synthétiser des substances solubles (RANKL, OPG ostéoprotogérine, M-CSG macrophagic colony stimulating factor) qui vont avoir une action sur l'ostéoclaste. On parle donc de relations paracrines entre les ostéoclastes et les ostéoblastes. RANKL est fabriqué par l'ostéoblaste et va venir se fixer à son récepteur RANK sur l'ostéoclaste, activant alors différentes voies de signalisation permettant entre autres, la différenciation des pré-ostéoclastes en ostéoclastes matures et fonctionnels. L'OPG également synthétisée par l'ostéoblaste, va bloquer le récepteur RANK en prenant la place de RANKL. Elle a donc une action inverse, inhibant la maturation et la survie des ostéoclastes. M-CSF, facteur de croissance, provenant aussi de l'ostéoblaste, va se lier à son récepteur sur les précurseurs des ostéoclastes pour entraîner leur maturation.

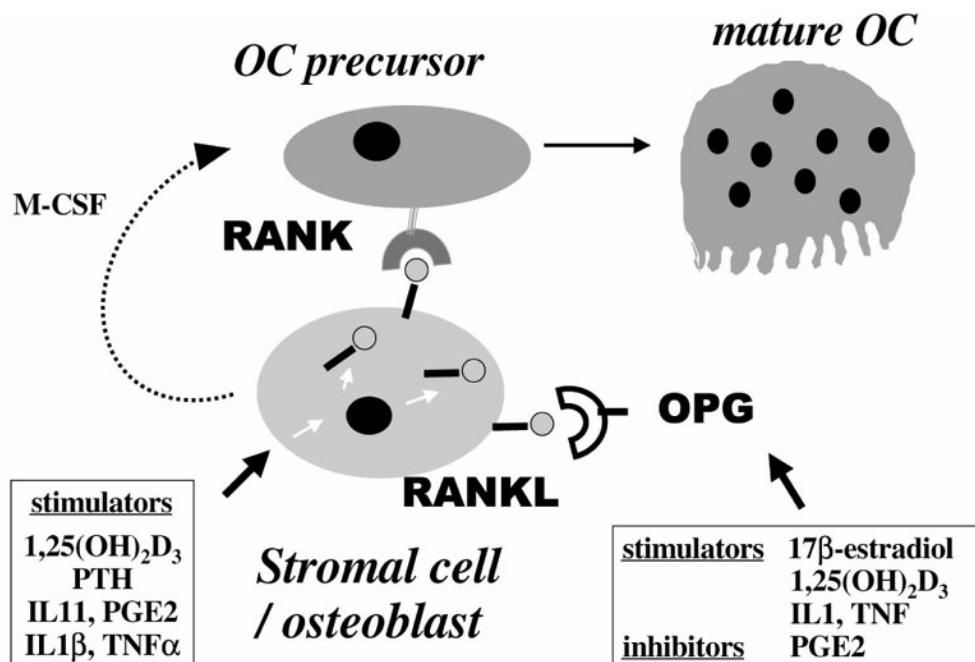


Figure 1 : Rôle des différents facteurs de la famille des récepteurs/ligands du TNF sur l'activation et la différenciation des ostéoclastes (5)

La résorption débute par la fixation de l'ostéoclaste à la surface de l'os par l'intermédiaire d'intégrines ($\alpha\text{v}\beta 3$) et de systèmes de jonction (podosomes). Une fois l'adhésion réalisée, la bordure en brosse se crée et la chambre de résorption se met en place. L'ostéoclaste va y libérer par exocytose des enzymes lysosomiales qui vont dégrader la matrice organique. Pour obtenir une acidification du microenvironnement, la cellule met en place des pompes à proton H^+ entraînant la dissolution des sels de calcium. Les produits de dégradation sont phagocytés et expulsés par transcytose (3,4).

1.5 *Physiologie du tissu osseux*

Le tissu osseux est en constant remaniement, quel que soit l'âge, alternant des phases d'apposition et de résorption (cycle ARIF). La séquence de remodelage commence toujours par une résorption, ce qui montre que l'os ne peut être créé que si un site a été déminéralisé préalablement.

Le remodelage de l'os alvéolaire est étroitement lié à l'organe dentaire (dent, cément, desmodonte). Il traduit son adaptation aux contraintes mécaniques au niveau de la cavité orale. Son remaniement est aussi lié à sa maturation et au métabolisme phospho-calcique (3).

1.5.1 Mécanismes histo-physiologiques

1.5.1.1 *La phase d'activation*

Elle débute par le recrutement des ostéoclastes puis la reconnaissance d'une zone de surface osseuse à résorber. Les ostéoclastes vont ensuite adhérer à la surface pour devenir actifs (1,3).

1.5.1.2 *La phase de résorption*

L'ostéoclaste détruit le tissu osseux (1,3).

1.5.1.3 *La phase d'inversion*

L'ostéoclaste diminue progressivement son activité jusqu'à l'arrêt de la résorption. Dans le même temps, le recrutement des ostéoblastes a lieu à partir des cellules bordantes qui sont réactivées (1,3).

1.5.1.4 *La phase d'apposition*

L'ostéoblaste appose une nouvelle matrice ostéoïde qui va se minéraliser pour obtenir un nouveau tissu osseux (1,3).

1.5.1.5 La phase de quiescence

C'est une phase de repos où la surface de l'os est recouverte de cellules bordantes. Sa durée est variable dépendant de la régulation hormonale ou de facteurs locaux.

Pour l'os cortical, le cycle a une durée approximative de 3,5 mois et de 6 mois pour l'os spongieux (1,3).

1.5.2 Régulations du remodelage

La régulation du remodelage osseux met en jeu deux paramètres : mécanique et moléculaire.

1.5.2.1 Paramètres mécaniques

Ils sont représentés par l'ensemble des sollicitations fonctionnelles que subit l'os. C'est l'ostéocyte qui, par ses récepteurs, va capter les différentes pressions exercées sur l'os ou sur les tissus avoisinant et ensuite, transférer ces informations aux ostéoblastes ou aux ostéoclastes. Ceci permet le modelage des os en fonction des contraintes mécaniques qu'ils subissent (2,3).

1.5.2.2 Paramètres moléculaires

- Facteurs hormonaux

La PTH a pour rôle l'activation et la stimulation de l'ostéoclaste et donc la libération de calcium osseux suite à la résorption. La Calcitonine quant à elle, joue le rôle inverse en inhibant l'ostéoclaste (2,3).

- Facteurs vitaminiques

La vitamine D active ($1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ ou calcitriol) joue un rôle essentiel en tant que régulateur de l'homéostasie phosphocalcique et de la minéralisation du squelette, en stimulant l'absorption digestive du calcium et du phosphate. Elle a aussi des effets directs sur les cellules osseuses. En effet, elle stimule ainsi l'expression de nombreux gènes par les ostéoblastes, tels que la phosphatase alcaline, l'ostéocalcine et le collagène de type I (2,3).

1.6 *Le tissu osseux alvéolaire*

1.6.1 Embryogénèse

La formation de l'os basal débute avant la fin du 2^{ème} mois in utéro. La formation de l'os alvéolaire débute en même temps que l'édification des racines, il se forme à partir de l'enveloppe conjonctive du germe dentaire. Dans les deux cas le processus met en jeu celui de d'ossification intra-membranaire (2,6).

1.6.2 Aspect macroscopique de l'os alvéolaire

L'os alvéolaire est creusé par des alvéoles, d'où son appellation. Avec le cément, il forme la composante minérale du parodonte. La partie non minéralisée du parodonte étant représentée par la gencive et le desmodonte ou ligament alvéolo-dentaire faisant par ailleurs le lien entre la dent et cet os. Le développement de cet os se fait conjointement avec l'éruption de la dent ; on dit que l'os alvéolaire "naît et meurt avec la dent". Sa structure dépend donc directement de l'organe dentaire. L'os alvéolaire est en continuité avec l'os basal de la mandibule et du maxillaire, il est le support des dent déciduales puis des dents permanentes.

L'os maxillaire et mandibulaire peut être divisé en deux compartiments qui sont en continuité, sans limite anatomique précise. Les procès alvéolaires d'une part, qui se constituent conjointement avec le développement et l'éruption des dents et qui se résorbent progressivement après leur chute. C'est la partie de l'os maxillaire et mandibulaire qui contient les alvéoles dentaires. Le corps basal d'autre part, qui supporte les procès alvéolaires.

Les procès alvéolaires peuvent être divisés en trois portions distinctes. Une portion vestibulaire appelée table vestibulaire ou externe, une portion linguale appelée table linguale ou interne et une portion située entre les racines de deux dents adjacentes dites septum interdentaire ou située entre les racines d'une même dent pluriradiculée dites septum inter-radiculaire.

Leur anatomie peut varier en fonction des secteurs de la cavité buccale, de leur localisation (maxillaire ou mandibule, vestibulaire ou palatin), du nombre de racines dentaires au niveau du site, de la direction et de l'intensité des forces occlusales (1,6).

1.6.3 Aspect microscopique de l'os alvéolaire

Sur le plan histologique, l'os alvéolaire se présente sous la forme d'une enveloppe d'os compact à la périphérie enfermant en son centre de l'os spongieux parsemé d'espaces médullaires. On distingue quatre couches, de l'extérieur vers l'intérieur : le périoste, la corticale externe, la couche centrale d'os spongieux, la corticale interne en rapport avec l'alvéole dentaire (1,2).

1.6.3.1 Le périoste

Le périoste est formé par une membrane blanchâtre et fibreuse qui recouvre la surface externe de l'os auquel elle adhère. Il joue un rôle majeur dans les remaniements osseux car c'est un tissu osseux ostéogène dans lequel on retrouve des ostéoblastes (1).

1.6.3.2 Les corticales

On distingue deux types de corticales : externe et interne. Les corticales externes sont représentées par les corticales externes vestibulaires et les corticales externes palatines ou linguales. Elles forment les parois externes de l'os alvéolaire, en continuité avec celle de l'os basale, recouverte par la gencive adhérente. Elle forme une enveloppe d'os compact continue, lisse en continuité avec celui de l'os basal sans limite visible. Elle est plus épaisse du côté palatin ou lingual que du côté vestibulaire. Leur épaisseur s'accroît en allant postérieurement au niveau de l'arcade. Ces corticales externes sont reliées entre-elle par les septas interdentaires et inter-radiculaires.

La corticale interne est discontinue, c'est-à-dire qu'elle est percée de nombreux pertuis contenant les canaux de Volkman permettant le passage d'éléments vasculo-nerveux. Elle est aussi appelée lame cribliforme ou lame criblée. Elle permet l'ancrage des fibres desmodontales : les fibres de Sharpey. Radiologiquement on l'appelle lamina dura (1,3,4,6).

1.6.3.3 La couche intermédiaire = l'os spongieux

La couche intermédiaire est formée d'un os spongieux contenant des espaces médullaires. Sa quantité est variable d'un site à un autre, elle est plus importante au niveau maxillaire qu'au niveau mandibulaire. Sa quantité est plus réduite au niveau antérieur de l'arcade et au niveau des racines mésiale de 16 et 26. Parfois elle peut être absente, les corticales étant alors fusionnées. Cette situation peut se retrouver au niveau des incisives ou des canines mandibulaires, au niveau de la bosse canine maxillaire lorsque les racines de ces dents sont trop volumineuses ou font saillies hors de l'arcade.

La caractéristique principale de ce tissu spongieux est qu'il contient de nombreux espaces médullaires contenant de la moelle osseuse et des éléments vasculo-nerveux. Il permet le soutien de la dent et constitue des réserves nutritives de la paroi externe (1,6).

1.6.3.4 *La crête alvéolaire*

La limite cervicale de l'os alvéolaire est formée par la crête alvéolaire. Elle suit de façon harmonieuse et festonnée les collets des dents et les saillies des racines. Ce bord cervical se trouve au niveau de la limite émail-cément ou 1 à 2 mm apicalement. Il est de forme arrondie, légèrement effilée lorsque l'os est mince comme au niveau des faces vestibulaires des canines. Sa position dépend du degré d'éruption de la dent, de son inclinaison, de son égression, d'une éventuelle parodontite (1,6).

1.6.3.5 *Les septas -interdentaires et inter-radiculaires*

La forme et la taille des racines des dents déterminent l'anatomie globale de l'alvéole osseuse. Leur anatomie dépend aussi de la position des dents sur l'arcade, de l'angle des racines, des forces appliqués. Ces septas sont perforés par les canaux de Zukerkandl et Hirschfeld apportant innervation et nutrition (1,6).

1.6.4 Vascularisation et Innervation

La vascularisation du tissu osseux est assurée par deux voies principales. Soit elle provient d'artérioles cheminant à travers les espaces médullaires de l'os spongieux puis se poursuivant au niveau du desmodonte, de la gencive et de la pulpe. Soit elle est issue de voie supra-périostée, les vaisseaux circulant le long des corticales externes vestibulaires, linguales ou palatines. L'innervation est majoritairement représentée par les branches du V3 (7).

1.6.4.1 *Au niveau maxillaire*

La vascularisation est commune avec les autres éléments du parodonte. Elle est assurée par l'artère sous orbitaire pour la face antéro-vestibulaire du maxillaire, l'artère alvéolaire pour la face postéro-vestibulaire, l'artère palatine et le pédicule naso-palatin pour la face antéro-palatine et l'artère sphéno-palatine pour la face postéro-palatine.

L'innervation provient également du parodonte. Elle est représentée par les éléments suivant : Le nerf sous-orbitaire pour la face antéro-vestibulaire, le nerf dentaire postérieur pour la face postéro-vestibulaire, le nerf naso-palatin pour la face antéro-palatine et le nerf buccal pour la face postéro-palatine (7).

1.6.4.2 *Au niveau mandibulaire*

Au niveau mandibulaire, la vascularisation est assurée par l'artère sous mentale pour la face antéro-vestibulaire, l'artère dentaire inférieure pour la face postéro-vestibulaire et l'artère linguale pour la face linguale du corps mandibulaire.

L'innervation est issue du nerf dentaire inférieur (avec le pédicule incisif et mentonnier) pour la face antéro-vestibulaire, du nerf buccal pour la face postéro-vestibulaire et du nerf dentaire inférieure pour la face lingual (7).

2 MOLECULES AFFECTANT LE REMODELAGE OSSEUX

2.1 *Molécules anti-ostéoclastiques*

2.1.1 Les biphosphonates

2.1.1.1 *Pharmacologie (forme, structure)*

Les pyrophosphates sont des composants naturels de notre organisme présents au niveau du tissu osseux et impliqués dans sa minéralisation. Leur activité anti-ostéoclastique in-vitro a été mise en évidence par *Fleish* dans les années 1960. Cependant, au sein de l'organisme, les pyrophosphates naturels sont instables et rapidement métabolisés par des pyrophosphatases d'où une utilisation limitée pour les traitements. Il a donc été nécessaire de synthétiser une molécule ayant la même efficacité que ce dernier, mais avec une plus grande résistance (8,9).

Les biphosphonates ou bisphosphonates sont donc des analogues synthétiques des pyrophosphates inorganiques. Ils sont capables de se fixer sur l'hydroxyapatite de la matrice osseuse et d'inhiber sa résorption. Pour leur conférer leur grande résistance à l'hydrolyse, l'atome d'Oxygène (O) situé entre les deux atomes de Phosphates (P) a été remplacé par un atome de Carbone (C). On passe donc de P-O-P à P-C-P se qui a également comme effet d'augmenter leur affinité pour le tissu osseux et leurs propriétés anti-résorbantes (8,9).

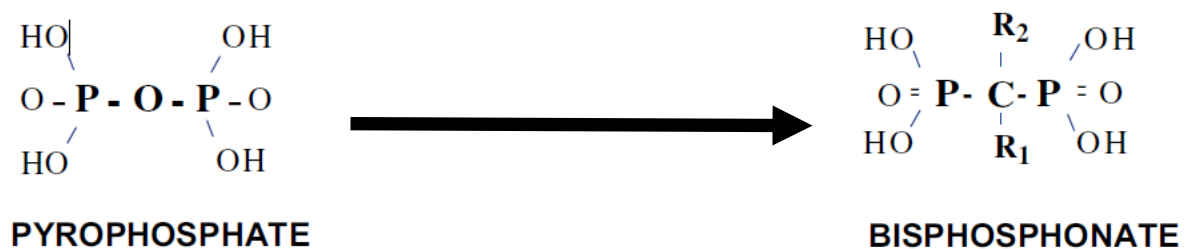


Figure 2 : Structures des pyrophosphates et d'un biphosphonate (8)

Les biphosphonates possèdent en plus de la molécule de pyrophosphates, deux chaînes latérales R_1 et R_2 liées au carbone central, leur donnant plusieurs propriétés différentes. La chaîne R_1 conditionne l'affinité à la molécule de calcium, c'est généralement un groupement hydroxyl (-OH). Elle permet une meilleure adhésion au tissu osseux. La chaîne R_2 potentialise l'action de la molécule, c'est le plus souvent un ou plusieurs groupements amines (- H_2N). En fonction de la chaîne R_2 , la molécule sera plus ou moins puissante (8,9) .

On distingue alors deux grandes familles de biphosphonates (8) :

- Ceux ne comportant pas d'atome d'azote (N) : biphosphonates simple, de 1^{ère} génération ou non-aminobiphosphonates (*tiludronate, étidronate, clodronate*)
- Ceux comportant un groupement azote : amino-biphosphonate ou biphosphonates nitrogénés. (*ibandronate, risédronate, alendronate, pamidronate, zolédronate*).

A l'heure actuelle on dénombre trois générations de biphosphonates (9) :

- De 1^{ère} génération : ne possède pas d'atome d'azote
- De 2^{ème} génération : possède un groupement aminé
- De 3^{ème} génération : le groupement aminé est méthylé

Les biphosphonates les plus anciens (*étidronate et clodronate*) sont considérés comme les substances de références pour évaluer la puissance d'action des molécules. Les biphosphonates de 2^{ème} génération (*pamidronate et alendronate*) sont 100 à 1000 fois plus puissant et ceux de 3^{ème} génération (*risédronate, ibandronate, zolédronate*) sont 10 à 20 000 fois plus puissant (9).

Tableau I : Principaux biphosphonates utilisés en France (9)

GENERATION ET PUISSANCE RELATIVE DES BIPHOSPHONATES					
STRUCTURE MOLECULAIRE ET PUISSANCE DES BP COMMERCIALISEES					
DCI	NOM COMMERCIAL	VOIE D'ADMINISTRATION	CHAINE R1	CHAINE R2	PUISSANCE
BIPHOSPHONATES 1 ^{re} GENERATION : SANS FONCTION AMINE					
Etidronate	DIDRONEL	Orale	OH	CH3	
Clodronate	CLASTOBAN LYTOS	Orale, IV Orale	Cl	Cl	10
Tiludronate	SKELID	Orale	H	S-Cl	10
AMINO BIPHOSPHONATES 2 ^e GENERATION					
Pamidronate	AREDIA	IV	OH	CH2-CH2-NH2	100
Alendronate	FOSAMAX FOSAVANCE	Orale Orale	OH	CH2-CH2-CH2-NH2	1000
AMINO BIPHOSPHONATES 3 ^e GENERATION					
Risédrone	ACTONEL	Orale	OH	CH-N	5000
Ibandronate	BONDRONAT BONVIVA	IV Orale, IV	OH	CH2-CH2-N-C5H11	10 000
Zolédronate	ZOMETA ACLASTA	IV IV	OH	CH2-N-N	20 000

Un nouveau groupe de biphosphonates (4^{ème} génération), avec un atome d'azote directement lié au carbone central est en cours d'étude. Son fonctionnement est différent de ceux de 3^{ème} génération. Il possède des propriétés antimicrobienne et antiparasitaire. L'incadronate ou acide incadronique a bien évidemment une activité anti-ostéoporotique. Il est déjà commercialisé dans certains pays d'Asie sous le nom de Bisphonal[®] (10).

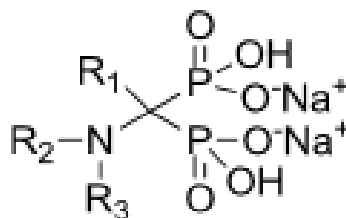


Figure 3 : Structure d'un BP de 4^{ème} génération (10)

2.1.1.2 Mode d'action

Les biphosphonates sont captés par le squelette, principalement dans les zones actives de remodelage. Le calcium alors bien exposé, permet à la molécule de se lier très fortement à l'os minéral. Les études ont montré que le groupement -OH au niveau de la chaîne R₁ augmente la force du lien entre biphosphonates et os, indépendamment de la structure de la chaîne R₂ (8,9).

L'inhibition de l'activité des ostéoclastes s'effectue de deux manières différentes en fonction de la structure de la molécule. Les biphosphonates non nitrogénés ont une activité cytotoxique directe alors que les biphosphonates nitrogénés ont une action par altération du cytosquelette. Dans les deux cas la cellule est menée à l'apoptose (8).

Les biphosphonates liés à l'os sont libérés dans le milieu acide de la lacune de résorption des ostéoclastes et capté par ces derniers via endocytose. Les ostéoclastes sont capables de capter beaucoup de biphosphonates en raison de leur grande habilité à le libérer de la surface osseuse lors de la résorption, contrairement aux cellules non ostéoclastiques qui ne captent qu'une mince partie, celle devenue disponible par la résorption naturelle de la surface osseuse (8,11).

Les biphosphonates non azotés, une fois dans l'ostéoclaste, fusionnent avec la molécule d'adénosine triphosphate (ATP) générant un métabolite non hydrolysable. L'accumulation de ces métabolites inhibe l'action des enzymes ATP dépendante conduisant la cellule à l'apoptose par manque d'énergie (8,11).

Les biphosphonates azotés entraînent des modifications au niveau du cytosquelette des ostéoclastes telles que la disparition de la bordure en brosse ou encore une altération des vésicules. Ceci résulte de l'inhibition de la farnésyl pyrophosphatase synthétase (*FPPS*), une enzyme de la voie de synthèse du mévalonate, connue pour son rôle dans la biosynthèse du cholestérol. La FPPS est indispensable à la fonction et à la survie de la cellule. Son inhibition empêche la prénylation des GTPases jouant un rôle dans les mécanismes de signalisation intracellulaire. D'autres enzymes sont également affectés mais leur action contribue minoritairement à la résorption osseuse (8,11).

D'autres cellules peuvent voir leur activité modifiée par les biphosphonates, notamment celles utilisant la voie du mévalonate. Cependant, la forte affinité à l'os de la molécule limite leur action sur les autres cellules. Il est aussi possible que les biphosphonates aient une action sur les ostéoblastes en stimulant leur activité, ceci dépendant très largement des concentrations utilisées, mais cela n'a pas encore été prouvé *in vivo*. Une possible action sur les ostéocytes a aussi été émise, en prolongeant leur durée et en réduisant leur taux d'apoptose (8,11).

2.1.1.3 Pharmacocinétique

Les biphosphonates ont une très faible absorption par voie digestive. Leur demié vie plasmatique est très courte, seulement une à quelques heures. Ils sont, soit rapidement intégrés à l'os pour environ la moitié d'entre eux, soit éliminés par voie rénale pour l'autre moitié. Par contre, leur demié vie osseuse est très longue, par exemple 10,9 ans pour l'alendronate. La vitesse de réversion de l'effet des biphosphonates après l'arrêt des traitements est lente et différente de celle des autres traitements anti résorption comme le raloxifène ou les œstrogènes. Ceci est probablement dû à la libération lente par le squelette. On pense que les biphosphonates restent dans l'os jusqu'à ce que la zone soit de nouveau résorbée. On ignore toujours la durée optimale du traitement (8,9,12).

Leur absorption est diminuée par le bol alimentaire, la biodisponibilité étant quasi nulle au cours du repas. Cette absorption est aussi diminuée par les antiacides, les sels de calcium, le magnésium, l'aluminium, le fer (9,12).

L'affinité de la molécule pour le tissu osseux est grande. Il est très difficile voir impossible de saturer l'os avec les doses utilisé pour les traitements de l'ostéoporose (8).

Les biphosphonates dépourvus de radicaux aminés (*clodronate, étidronate*) ont une administration per os. Leur biodisponibilité est plus ou moins variable (5%). Les aminobiphosphonates (*pamidronate, zolédronate, ibandronate*) sont administrés par voie intraveineuse, leur biodisponibilité étant supérieure à 60% (12).

Chaque biphosphonates a une structure chimique, physico-chimiques et des caractéristiques biologiques spécifiques : leur activité, leur cinétique pharmacologique, et leur toxicité sont donc différentes (12).

2.1.1.4 Effets biologiques

Les biphosphonates ont deux effets biologiques fondamentaux : l'inhibition de la calcification dans les tissus mous et l'inhibition de la résorption osseuse. Ils préviennent les calcifications ectopiques in vivo grâce à leur propriété régulatrice sur le métabolisme du calcium. Ils sont utilisés dans le traitement de la myosite ossifiante.

Grâce aux mécanismes énoncés ci-dessus, les biphosphonates permettent d'inhiber la résorption osseuse, aussi bien chez les sujets sains, que chez les sujets atteints d'une affection ostéolytique. Ils entraînent donc une réduction de l'activité des ostéoclastes, diminuant le remaniement osseux, maintenant les trabéculations et la microarchitecture corticale (8,12).

2.1.1.5 Indications thérapeutiques

Les biphosphonates sont le traitement de choix de plusieurs pathologies notamment celles comportant des anomalies de la résorption osseuse. Ils sont utilisés dans les affections bénignes comme l'ostéoporose, la maladie de Paget, les dysplasies fibreuses, les nécroses aseptiques de hanche, l'ostéogénèse imparfaite. Leur emploi, lors de processus ostéolytiques des affections malignes est aussi important : myélome multiples, métastases osseuse solides (9).

Leur emploi en rhumatologie, dans le traitement et la prévention de l'ostéoporose post-ménopausique notamment, permet de réduire le risque fracturaire et d'augmenter la densité minérale osseuse. L'utilisation dans le traitement de la maladie de Paget permet de normaliser le remaniement osseux, d'éviter des complications de type fractures ou compressions nerveuses. Couplés à des antalgiques ou des anti-inflammatoires non stéroïdiens, ils peuvent avoir un effet antalgique secondaire (9,13).

En oncologie, ils sont très largement utilisés lors des métastases osseuses des cancers, comme ceux du sein ou de la prostate ; l'os étant le site préférentiel pour les métastases de nombreuses tumeurs solides. Les biphosphonates réduisent de façon importante la fréquence des manifestations liées à l'atteinte osseuse, en diminuant les douleurs, les fractures pathologiques, les compressions radiculaires ou médullaires et les épisodes d'hypercalcémie maligne. Les biphosphonates entraîneraient une altération du microenvironnement médullaire, notamment une diminution de l'angiogenèse qui rendrait l'invasion tumorale moins aisée et aurait une action antalgique marquée par diminution de la vascularisation (9,14).

L'hypercalcémie maligne est due à la libération de calcium par stimulation des ostéoclastes par un peptide d'origine tumorale. Une hyperparathyroïdie primaire peut également être à l'origine d'une hypercalcémie. L'utilisation des biphosphonates permet de normaliser cette calcémie dans 90% des cas (9).

2.1.1.6 Contre indications

L'emploi des biphosphonates est contre-indiqué en cas d'hypocalcémie, d'insuffisance rénale sévère, lors de la grossesse et de l'allaitement. Un mauvais état bucco-dentaire est aussi une contre indication à l'utilisation de cette molécule, une ostéochimionécrose des maxillaires (ONM) pouvant se déclarer. Une infection gastro-intestinale haute évolutive est une contre indication relative (9).

2.1.1.7 Effets indésirables

Les biphosphonates sont d'une grande efficacité et présentent peu d'effets secondaires. On note des troubles digestifs, des céphalées et des vertiges, des douleurs ostéo-articulaires ou musculaires, des hypocalcémies, des réactions cutanées, un syndrome pseudo-grippal post traitement immédiat, une réaction au point d'injection, une irritation de la muqueuse digestive (9).

La prise par voie orale est contraignante : il est important de bien évaluer l'autonomie du patient avant l'introduction de tel traitement. Il faut également rappeler le risque d'ONM possible avec l'emploi de telle molécule (9).

2.1.2 Les SERMS : Modulateurs Sélectifs des récepteurs aux œstrogènes (raloxifène, Evista®)

2.1.2.1 Pharmacologie (forme, structure)

Il existe deux principaux SERM : le raloxifène et le tamoxifène. En France, seul un SERM possède une autorisation de mise sur le marché (AMM) : le raloxifène, commercialisé sous le nom d'Evista® ou d'Optrume® (15,16).

Les SERM sont des modulateurs des récepteurs aux œstrogènes. Ils peuvent être divisés en deux groupes : les dérivés du triphényléthylène avec le tamoxifène et les dérivés du benzothithiophène avec le raloxifène. Les effets biologiques de chacune de ces molécules sont différents selon le tissu considéré (16).

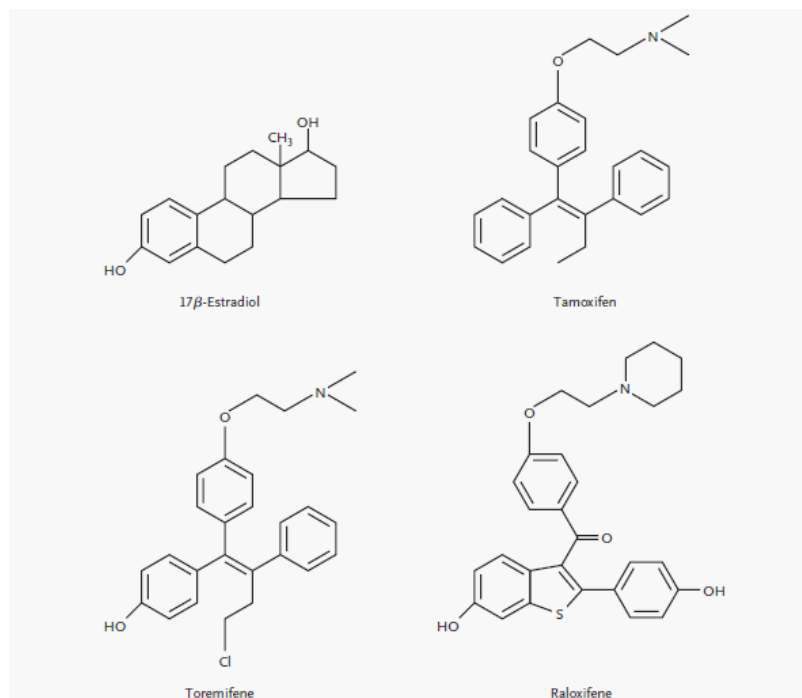


Figure 4 : Structure chimique du 17β œstradiol et des trois principaux SERM approuvé par la FDA (17)

2.1.2.2 Mode d'action

Les œstrogènes agissent sur leurs cellules cibles par l'intermédiaire de récepteurs sur lesquels ils se fixent. Il existe deux types de récepteurs, α et β , dont la distribution dans les tissus n'est pas homogène. Les deux types de récepteurs sont retrouvés dans les cellules osseuses, la concentration de récepteurs α étant importante au niveau des corticales, et les récepteurs β plutôt retrouvés en territoires spongieux. Comme les œstrogènes, les SERM vont entraîner une diminution de l'activité ostéoclastique. Pour ce faire, les SERMs vont se fixer sur les récepteurs aux œstrogènes, ce qui va entraîner un changement de conformation de ce dernier, modifiant alors les voies d'activations de la transcription génique intracellulaire. Le raloxifène active le gène codant pour le transforming growth factor $\beta 3$ qui augmente l'apoptose des ostéoclastes et leur différenciation, régulant alors le remodelage osseux. Il réduit également la production des interleukines responsables du recrutement des ostéoclastes. Des études in-vitro ont également montré que le raloxifène exerce des effets positifs sur les ostéoblastes, les protégeant de l'apoptose. Ils stimuleraient aussi la synthèse de l'ostéoprotégérine (*OPG*) du collagène de type 1.

Le raloxifène entraîne donc la diminution du remodelage osseux, prévient la perte osseuse lombaire et fémorale chez les femmes en augmentant la densité minérale osseuse. (15–17)

2.1.2.3 Pharmacocinétique

Les SERMS sont très rapidement absorbés après administration orale. La dose absorbée avoisine les 60% et leur biodisponibilité absolue est de 2%. Le raloxifène est métabolisé par le foie, transformé en métabolites glucuroconjugués. La demie-vie plasmatique est de 22,7 heures (18).

2.1.2.4 Indications thérapeutiques

Le raloxifène est prescrit uniquement pour la prévention et le traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées ayant eu une fracture ostéoporotique. Une réduction significative de l'incidence des fractures vertébrales, mais non de la hanche, a été démontrée avec une prise de 60mg par jour. Le traitement peut être complété par des apports en calcium et en vitamine D. Le raloxifène possède également un effet préventif sur le cancer du sein invasif.

Le tamoxifène est utilisé dans le traitement du cancer du sein, mais il ne possède pas d'AMM en France. (15–17)

2.1.2.5 Contre indications

Le raloxifène ne doit pas être prescrit en cas d'insuffisance hépatique et rénale sévère. Les patients ayant ou étant susceptibles de développer des thromboses emboliques veineuse ne peuvent pas bénéficier de ce traitement. Il est aussi contre-indiqué chez les femmes ayant eu un cancer du sein ou de l'endomètre (18).

2.1.2.6 Effets indésirables

La molécule est généralement bien tolérée chez les patients et présente peu d'effets indésirables. Des bouffées de chaleur ainsi que des crampes des membres inférieures, peuvent être signalées par les patients, le plus souvent en début de traitement. Des céphalées ont aussi été rapportées. Un risque d'œdème périphérique doses dépendants est possible chez certains sujets (18).

Un cas d'ONM chez un patient sous raloxifène été retrouvé dans la littérature. A noter, que le patient avait préalablement reçu des biphosphonates oraux et qu'ils présentaient de nombreuses comorbidités. L'imputation de l'ONM au raloxifène n'a pas été démontrée (19).

2.2 Molécule ostéoformatrice : tériparatide, 1-34 PTH (Forsteo®)

2.2.1 Pharmacologie (forme, structure)

Le tériparatide est le fragment 1-34 recombinant humain de la parathormone (PTH). Cette hormone est constituée de 84 acides aminés dont seule la partie N terminale 1-34 est biologiquement active (20,21).

Le rôle de la PTH est la régulation du calcium circulant afin de maintenir des taux stables dans l'organisme. Lors d'une hypocalcémie, il y a alors une augmentation de la PTH entraînant une déminéralisation osseuse, une diminution de l'élimination urinaire et une augmentation de la synthèse de vitamine D par le rein (20,21).

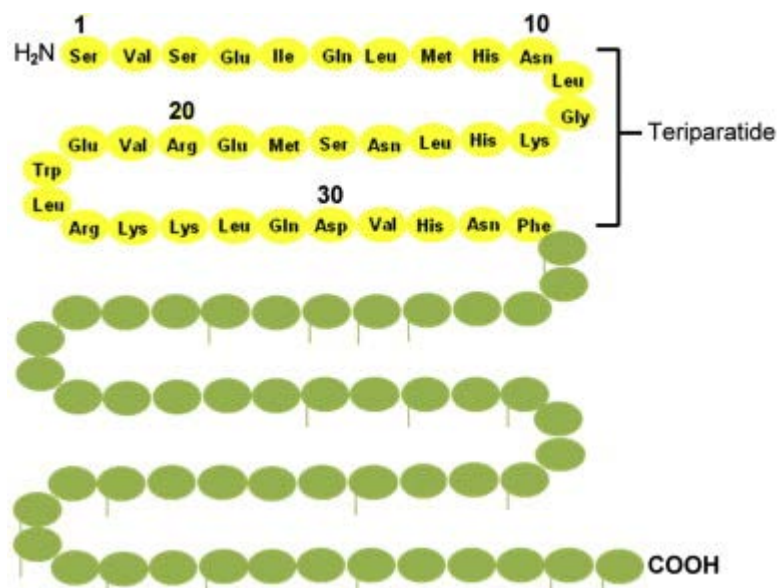


Figure 5 : Parathormone humaine recombinante (hrPTH 1-84) et fragment 1-34 de la parathormone humaine recombinante (tériparatide) (22)

2.2.2 Mode d'action

Un taux sérique élevé en permanence de PTH entraîne un effet catabolisant sur le tissu osseux, celui-ci subit une déminéralisation afin d'augmenter la concentration en calcium dans le sang. Une administration intermittente de PTH stimule quant à elle, la formation osseuse. On observe un recrutement des préostéoblastes et une diminution du taux d'apoptose chez les ostéoblastes matures. L'ensemble des mécanismes à l'origine de ces effets n'a pas encore été établi (20,22).

Le premier effet de la PTH est d'agir sur les voies de signalisation des ostéoblastes et des cellules bordant la surface osseuse. La liaison de l'hormone à son récepteur induit la

prolifération des cellules ostéoblastiques. La PTH entraîne également une production de facteurs de croissance tel IGF-1 et TGF- β à l'origine de la prolifération des cellules ostéoblastiques. L'hormone joue aussi un rôle sur le système RANK-RANKL et sur le récepteur à l'ostéoprotégérine. La PTH administrée de façon intermittente entraîne une modification rapide et transitoire de l'expression d'OPG et de RANK-L limitant alors l'effet stimulant sur la résorption osseuse et rendant prédominant l'action anabolique. La PTH prolongerait la durée de vie des ostéoblastes en diminuant leur l'apoptose (20,22).

L'administration intermittente de PTH améliore donc l'architecture et la résistance osseuse. L'étude PIVOT montre une augmentation significative de la densité minérale osseuse (DMO). Le téraparatide diminue aussi la fréquence des douleurs rachidiennes chez les femmes ostéoporotiques (20).

2.2.3 Pharmacocinétique

Le médicament se présente sous forme de stylo injectable. Après injection sous cutanée, la molécule atteint des concentrations plasmatiques maximales en environ 30 minutes. Il est totalement métabolisé après 3 à 4 heures. Son élimination est hépatique et rénale (23).

2.2.4 Indications thérapeutiques

Le téraparatide est prescrit dans le traitement de l'ostéoporose chez les patients à risque élevé de fracture comprenant l'ostéoporose post-ménopausique et masculine ainsi que le traitement de l'ostéoporose cortisonique chez les femmes et les hommes à risque élevé de fractures recevant une corticothérapie au long cours par voie générale. La dose quotidienne est de 20 μ g et le traitement ne doit pas dépasser 24 mois. Une supplémentation en vitamine D et calcium concomitante au traitement doit être instaurée en cas de carence. Des études d'associations thérapeutiques avec par exemple la prescription simultanée de téraparatide et de biphosphonates sont en cours pour tenter de mettre en évidence des avantages en terme d'augmentation de masse osseuse (13,21–23).

2.2.5 Contre indications

L'effet anabolique de la molécule contre indique tous les patients ayant reçu une radiothérapie osseuse ou étant atteint d'une pathologie osseuse, telle que la maladie de Paget où le risque de développement d'ostéosarcome est envisageable. Bien évidemment, l'hypercalcémie n'est pas compatible avec le traitement. Une insuffisance rénale, des métastases osseuses sont aussi des contre- indications au téraparatide (20,21).

2.2.6 Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients traités par Forstéo[®] sont des nausées, des douleurs dans les membres, des céphalées et des sensations de vertiges. Une hypercalcémie, ainsi qu'une dyspnée ou des troubles thoraciques peuvent aussi survenir de façon fréquente. Une augmentation de la concentration sérique d'acide urique est généralement observée sans qu'il n'y ait de conséquence sur l'incidence des crises de goutte, d'arthralgies ou de lithiases urinaires (20).

2.3 Molécule agissant à la fois sur la formation et la résorption : ranélate de strontium, Protelos[®]

2.3.1 Pharmacologie (forme, structure)

Le ranélate de strontium est un sel de strontium, métal alcalino-terreux de numéro atomique 38, juste en dessous du calcium dans le tableau périodique. Il possède une forte affinité pour le tissu osseux où il est absorbé par les cristaux se substituant partiellement au calcium. On peut également le retrouver dans l'émail des dents. Il est composé de deux atomes de strontium stable et d'une molécule d'acide ranélique, la partie organique permettant le meilleur compromis en termes de poids moléculaire, de pharmacocinétique et d'acceptabilité du médicament (24,25).

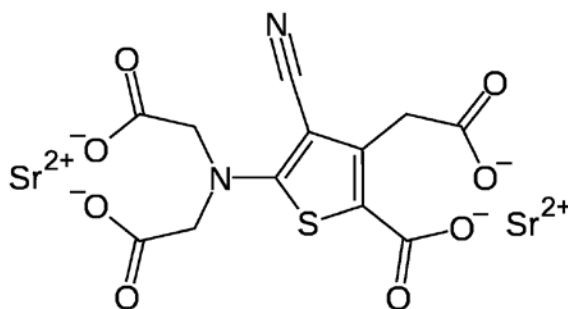


Figure 6 : Molécule de ranélate de strontium

2.3.2 Mode d'action

Le mécanisme d'action de la molécule est original par le fait qu'elle a à la fois une action sur la formation osseuse d'une part et sur la résorption d'autre part. In vitro, le ranélate de strontium augmente la réplique des précurseurs ostéoblastiques et donc par conséquent l'apposition osseuse. Il entraîne une diminution de la résorption osseuse en

limitant la différenciation des ostéoblastes. Le ranélate de strontium augmente aussi la synthèse in vitro de collagène.

Chez le rat, on observe une augmentation de la masse osseuse trabéculaire, du nombre et de l'épaisseur des travées ce qui confère alors une meilleure résistance à l'os. Les études cliniques réalisées chez la femme ostéoporotiques ont démontré une augmentation de la formation osseuse au niveau de l'os cortical et trabéculaire, une meilleure résistance osseuse ainsi qu'une augmentation de la densité minérale osseuse.

Le sel de strontium, par sa grande affinité au tissu minéralisé, est capté à la surface du cristal osseux, se substituant alors faiblement au calcium. Cela ne modifie donc pas les caractéristiques du cristal osseux (24,25).

2.3.3 Pharmacocinétique

Le ranélate de strontium connaît une absorption active et passive par l'estomac. Après une administration orale de 2g, la biodisponibilité de la substance est de 25%. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes après 3 à 5 heures. La prise doit être effectuée en dehors des repas car les aliments et le calcium ont un impact négatif sur la biodisponibilité de la molécule. L'élimination est dose et temps dépendant, elle se fait par voie rénale et gastro-intestinale (24,25).

2.3.4 Indications thérapeutiques

Une multitude d'essais cliniques ont mis en évidence une réduction significative du risque de fracture chez les femmes ménopausées. L'étude SOTI a évalué l'effet de la molécule pendant trois ans à la posologie de 2g/j chez 1649 femmes d'âge moyen 70 ans et de T-score de -3,6. Après un an de traitement on observe une réduction du risque de récurrence de fracture de 49% et de 41% au bout de trois ans. Une augmentation de 6,8% de la DMO lombaire par rapport au groupe placebo a été démontrée. L'étude TROPOS a montré une diminution des fractures extra-vertébrales (24–26).

Depuis le 24 mai 2012, après plusieurs évaluations du rapport bénéfice/risque, la molécule en France peut être prescrite uniquement dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique pour réduire le risque de fractures vertébrales et de hanche chez les patientes à risque élevé de fracture ayant une contre-indication ou une intolérance aux biphosphonates ; n'ayant pas d'antécédent de thrombose veineuse embolique ou d'autres facteurs de risque d'évènement thromboembolique veineux, notamment l'âge supérieur à 80 ans. La dose recommandée est alors de 2g par jour en une seule prise par voie orale (13).

2.3.5 Contre- indications

Le ranélate de strontium est contre indiqué chez les sujets ayant ou ayant eu un épisode de thrombo-embolie veineuse ainsi que ceux devant rester immobilisés de façon temporaire ou permanente (26).

2.3.6 Effets indésirables

Les études TROPOS et SOTI ont mis en évidence les indications et l'efficacité thérapeutique du ranélate de strontium mais également ces effets indésirables. Il a été rapporté, notamment durant les trois premiers mois de traitement, des épisodes de diarrhées, de nausées et de céphalées. Cependant, il existe deux effets indésirables majeurs pour cette molécule. Le premier est le risque thromboembolique veineux et le second le risque allergique avec le DRESS syndrome (*Drug Rash with Eosinnophilia and Systemic Syndrom*) (26).

2.4 Nouveaux inhibiteurs de la résorption : dénosumab (Xgeva® - Prolia®)

Dans les années 1990, une nouvelle voie moléculaire conduisant à la formation des ostéoclastes a été mise en évidence : c'est celle du RANK-RANKL (*Receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand = Ligand du récepteur activateur du facteur nucléaire kappa-B*). Cette découverte a permis d'ouvrir de nouvelles perspectives en terme de développement d'agent capable de réduire la résorption ostéoclastique (11).

2.4.1 Le système RANK-RANKL-OPG

2.4.1.1 Acteurs du système

Le rôle du système RANK-RANKL-OPG dans la différenciation et l'activité des ostéoclastes est aujourd'hui bien établi. Ces trois membres de la superfamille des TNF (*tumor necrosis factor = facteur de nécrose tumorale*) interagissent entre eux et permettent alors de moduler la balance apposition-résorption.

Le RANKL est une protéine transmembranaire de la famille des ligands du TNF, exprimée par les ostéoblastes. Il se lie au récepteur RANK. C'est un facteur essentiel à la différenciation ostéoclastique et à la résorption osseuse. En association avec M-CSF (*macrophage colony-stimulating factor = facteur de stimulation des colonies macrophagique*), il induit la différenciation ostéoclastique par effet direct sur les précurseurs entraînant la survie et l'activation des ostéoclastes.

Le RANK appartient à la famille des récepteurs du TNF. Il est situé à la surface des ostéoclastes et de ses précurseurs et il est le récepteur membranaire du RANKL. Lors du contact cellulaire, une liaison s'établit entre RANK et RANKL et induit alors la transduction de signaux intracellulaire responsables de la différenciation ostéoclastique.

L'ostéoprotégérine (*OPG*) est un inhibiteur de la résorption osseuse. Elle est exprimée par les ostéoblastes. C'est aussi un membre de la famille des récepteurs solubles du TNF. L'OPG correspond au récepteur soluble du RANKL et va donc bloquer l'activité de ce dernier, inhibant alors la résorption. L'inhibition de la résorption pourrait aussi être liée à un effet direct sur les ostéoclastes par modulation de l'expression d'enzymes protéolytiques. L'OPG inhiberait aussi l'expression de la cathepsine K et de la TRAP et stimulerait MMP-9. Elle aurait également la capacité d'induire l'apoptose des ostéoclastes (11,27,28).

2.4.1.2 Interactions RANK/RANKL/OPG

Les interactions RANKL-RANK permettent, en présence de M-CSF, d'induire la différenciation ostéoclastique, et interviennent également dans l'activation de l'ostéoclaste mature. Ce système est complété par l'OPG, facteur inhibiteur de la résorption osseuse produit par les ostéoblastes. L'OPG est l'équivalent d'un récepteur soluble et agit comme un récepteur "piège" qui lie RANKL et bloque ainsi les interactions entre RANKL et RANK et donc la différenciation et l'activation des ostéoclastes (11,27,28).

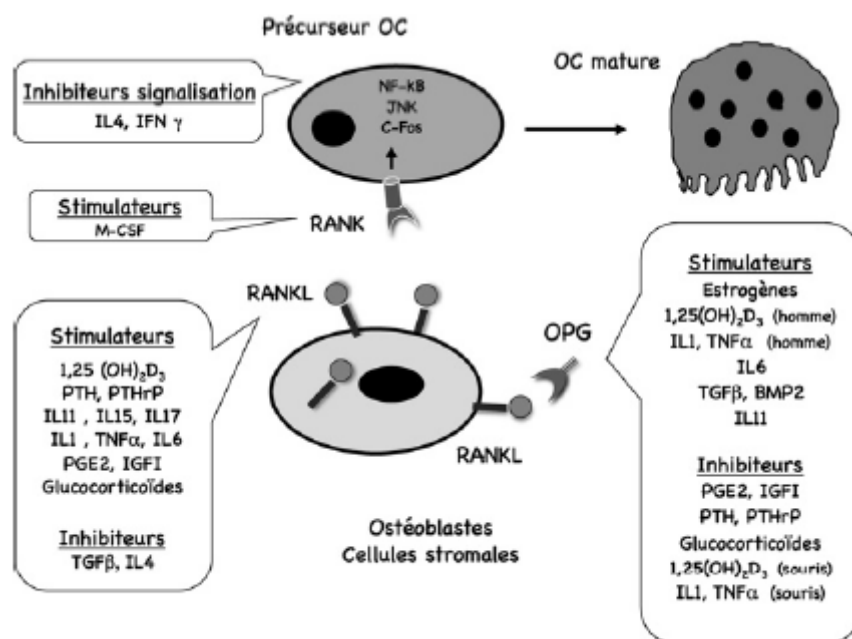


Figure 7 : Régulation de la voie RANK-RANKL et OPG (27)

2.4.1.3 Régulation du système

L'expression de RANKL et OPG sont régulés par des facteurs locaux et systémiques impliqués dans la résorption osseuse. L'expression de RANK semble stable.

Les facteurs connus pour stimuler la résorption osseuse ostéoclastique tels que les hormones PTH, PTHrP, et 1,25(OH)2D3, les cytokines IL1, TNF α , PGE2, IL6, IL11, IL-15, IL-17, IGF1, et les glucocorticoïdes, stimulent l'expression de RANKL par les ostéoblastes. Ces mêmes facteurs diminuent l'expression de l'OPG et/ou augmentent le rapport RANKL/OPG (27).

Parmi les cytokines inhibitrices de la résorption osseuse, l'IL4 diminue l'expression de RANKL. L'IFN γ comme l'IL4 bloquent par ailleurs la signalisation induite par RANKL. Le TGF- β , dont l'effet net est de diminuer la résorption osseuse d'inhiber l'expression de RANKL et de stimuler celle de l'OPG. Les estrogènes, connus pour leur effet protecteur osseux, ont comme principal effet sur le remodelage osseux d'inhiber la résorption osseuse, et il a été montré que l'œstradiol augmentait l'expression de l'OPG dans des cellules ostéoblastiques humaines (27).

Tableau II : Régulateurs du système RANK-RANKL-OPG (27)

	Stimulateurs	Inhibiteurs
RANK	M-CSF	IL-4, IFN γ
RANKL	1,25(OH)2D3 PTH, PTHrP IL11, IL15, IL17 IL1, TNF α PGE2, IGF1 Glucocorticoïdes	TGF β IL4
OPG	Estrogènes 1,25(OH)2D3(homme) IL1, TNF α (homme) TGF β , BMP2 IL11	PGE2, IGF1 PTH, PTHrP Glucocorticoïdes

2.4.2 Pharmacologie (forme, structure)

Les premières substances développées ont été des protéines de fusion réalisées à partie d'IgG1 et de l'OPG puis d'IgG1 et du domaine extracellulaire du récepteur RANK. Puis, les laboratoires ont synthétisé un anticorps monoclonal humain complet capable de bloquer le ligand du RANK : le dénosumab. C'est une immunoglobuline de type IgG2 qui présente de nombreux avantages comparés aux protéines de fusion. Premièrement, le dénosumab a une plus grande affinité et spécificité pour le RANKL que les protéines de fusion qui elles, se lient aussi aux ligands des TNF. Le second avantage est lié à sa masse moléculaire qui lui confère une demi-vie beaucoup plus longue que les protéines de fusion. De plus, il n'existe pas dans l'organisme d'anticorps circulant neutralisant dirigés contre le dénosumab contrairement au cas des autres molécules de fusion (11,29).

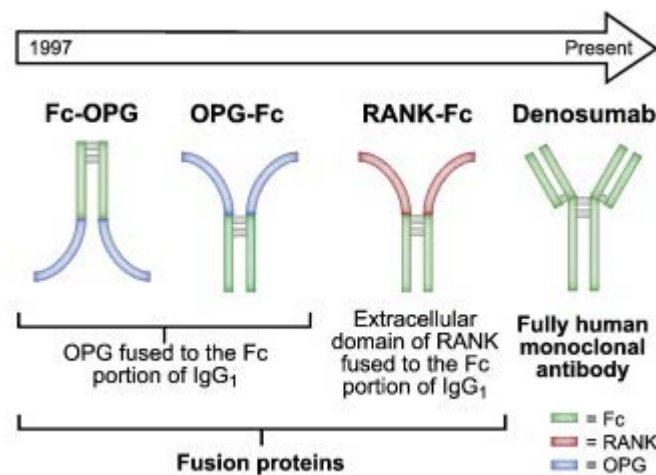


Figure 8 : Historique du développement de l'antagoniste du RANKL (11)

2.4.3 Mode d'action

Le récepteur RANK est situé sur la surface des ostéoclastes et de ces précurseurs. Son ligand RANKL est une cytokine transmembranaire ou soluble essentielle pour la formation, la fonction et la survie des ostéoclastes. Le dénosumab est un anticorps monoclonal humain (IgG2) dont la cible est le RANKL. Il s'y lie avec une affinité et une spécificité élevée, s'opposant ainsi à l'interaction RANK-RANKL et bloquant les voies de signalisation intracellulaire, réduisant alors le nombre et la fonction des ostéoclastes, diminuant de ce fait la résorption et la destruction osseuses induites par un cancer métastatique ou l'ostéoporose (11,27).

L'étude FREEDOM de phase III, multicentrique, randomisée et contrôlée a permis de démontrer les effets thérapeutiques du dénosumab. Elle porte sur 7868 femmes ménopausées et ostéoporotiques, d'âge moyen 72 ans et ayant reçu soit 60mg de dénosumab en sous cutanée, soit un placebo. Après trois ans de traitement, on a observé une diminution de manière significative de l'incidence de nouvelles fractures vertébrales de 68% dans le groupe dénosumab, comparé à celui du placebo. Il en a été de même pour les fractures non vertébrales et les fractures de hanches. La DMO au niveau du rachis et des hanches a augmenté également sous dénosumab. Cependant, il n'y a pas eu d'étude comparative de réaliser entre le dénosumab et les biphosphonates concernant la survenue de fracture. Les études STAND et DECIDE suggèrent que le dénosumab est une alternative thérapeutique aux biphosphonates en tant qu'agent anti catabolique, lors de l'initiation d'un traitement anti ostéoporotique ou après traitement par biphosphonates (27,28).

2.4.4 Pharmacocinétique

Les données pharmacocinétique varient d'une substance à l'autre. La biodisponibilité différent entre XGEVA[®] et PROLIA[®]. Cependant concernant la demi-vie de la molécule, elle se situe entre 26 et 28 jours. Cinquante-trois pour cent des patients n'avaient plus de quantité mesurable de dénosumab (PROLIA[®]) six mois après la dernière dose administrée (30,31).

2.4.5 Indications thérapeutiques

En France, seuls deux médicaments sont commercialisés : l'XGEVA[®] et le PROLIA[®] avec chacun des indications très précises. L'XGEVA[®] possède une AMM pour la prévention des complications osseuses chez des patients adultes atteints de tumeurs solides présentant des métastases osseuses. Le PROLIA[®], quant à lui peut être prescrit dans deux cas. Le premier, pour le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes à risque élevé de fractures. Le second pour le traitement de la perte osseuse associé à un traitement hormono-ablatif chez les hommes atteints de cancer de la prostate à risque élevé de fractures (27,32,33).

Le PROLIA[®] est administré en sous cutané à raison de 60mg en dose unique tous les six mois. La posologie recommandée pour l'XGEVA[®] est de 120mg, administrée en une fois toutes les quatre semaines, par injection sous cutanée. Dans le cas de l'XGEVA[®], une supplémentation en calcium et vitamine D est nécessaire (13,32,33) .

2.4.6 Contre- indications

Le dénosumab est très bien toléré et présente très peu de contre-indication. Il ne doit pas être prescrit chez les patients présentant une hypocalcémie ou une hypersensibilité à la substance active (28,32).

2.4.7 Effets indésirables

L'étude FREEDOM ne met en évidence aucune différence majeure de survenue de cancer, d'infection ou d'évènement cardio-vasculaire par rapport au placebo. Une supplémentation en vitamine D et en calcium est nécessaire avant le traitement car il a été observé une hypocalcémie transitoire (28).

Des cas d'ostéonécrose des mâchoires ont aussi été observés (32,33).

2.5 Comparaison entre biphosphonates et dénosumab

La principale différence entre les biphosphonates et le dénosumab sur les ostéoclastes est leur mécanisme d'action. Les biphosphonates sont internalisés par endocytose au sein des ostéoclastes et c'est à ce moment qu'ils sont efficaces. Le dénosumab a lui, une action plus précoce car elle débute dans le milieu extracellulaire (11).

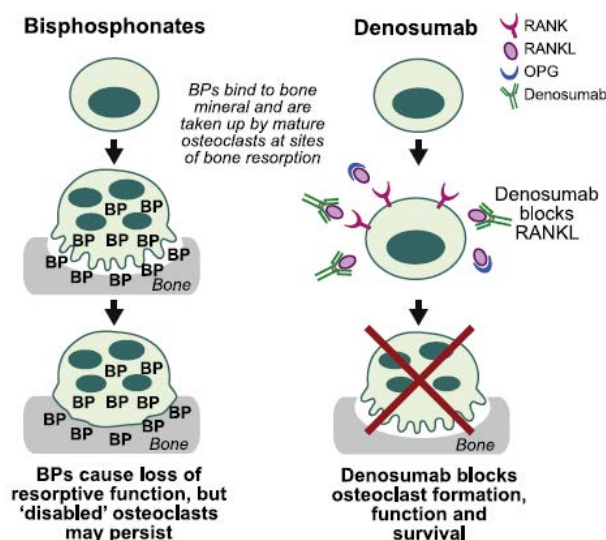


Figure 9 : Comparaison du mécanisme d'inhibition de l'ostéoclastes entre le dénosumab et les biphosphonates (11)

L'inhibition du RANKL prévient donc la différenciation des macrophages et des monocytes en cellules multinucléées tels que les ostéoclastes, alors qu'avec des traitements longs par biphosphonates, on observe une augmentation du nombre de ces cellules qui subiront par la suite une apoptose prolongée. L'inhibition de l'activité des ostéoclastes par les biphosphonates pourrait déclencher une boucle rétro-active, entraînant une augmentation du RANKL dans le milieu, avec pour conséquence, une augmentation de la différenciation des cellules pré-ostéoclastiques. Les récentes études menées sur cette hypothèse montrent que l'utilisation du dénosumab conduit à une diminution du taux de RANKL dans le milieu osseux, alors que les traitements à base d'acide zolédronique entraînent une augmentation de ce dernier (11,27,28).

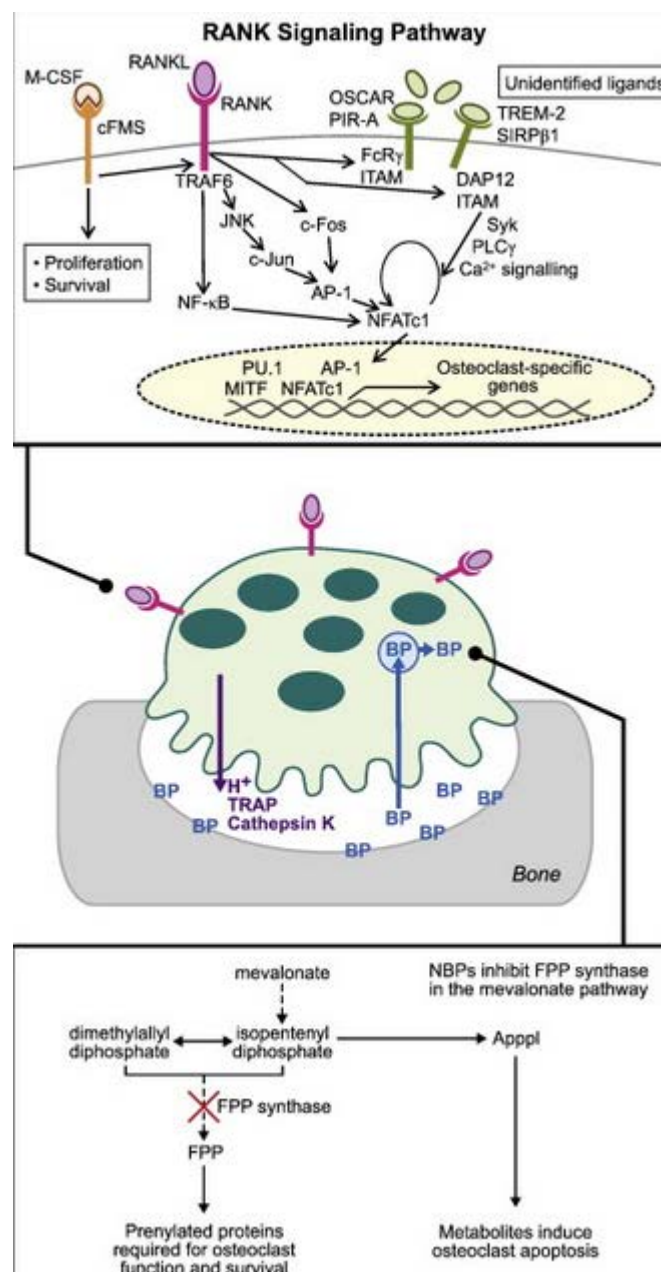


Figure 10 : Comparaison du mécanisme d'action entre biphosphonates et dénosumab (11)

Deux grandes études DECIDE et STAND ont comparé les biphosphonates au dénosumab. Le dénosumab a une action plus rapide et plus importante. Ceci s'explique par deux phénomènes. Le premier, par son action au stade précoce du développement des cellules ostéoclastiques avant même leur adhérence à la surface de l'os. On observe alors une diminution plus rapide des marqueurs biologiques du remodelage osseux. Le second, par le fait que le dénosumab est un anticorps et qu'il va pénétrer plus en profondeur dans l'os, en sortant des espaces extravasculaires pour atteindre l'os spongieux par exemple.

Par ailleurs, les traitements par dénosumab montre une augmentation plus importante de la densité minérale osseuse après un an, dans tous les sites osseux, même au niveau des corticales (11,27,28).

Le dernier aspect de cette comparaison est la réversibilité rapide du dénosumab comparé aux biphosphonates dont on ne connaît encore pas précisément la demi-vie intra osseuse (28).

Un autre avantage du dénosumab est son absence d'effets secondaires gastro-intestinaux. Il est aussi plus facile d'utilisation car administré en sous cutané, alors que les biphosphonates nécessitent un abord intra-veineux. Son utilisation est possible en cas d'insuffisance rénale chronique, sachant que 85% des femmes ayant une ostéoporose ont une fonction rénale altérée, et que les biphosphonates sont contre indiqués en dessous d'une clairance de la créatinine à 35mL/min (28).

Tableau III : Synthèse des différences entre biphosphonates et dénosumab (11)

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

2.6 *Autres molécules en cours de développement*

2.6.1 Inhibiteurs de la résorption

2.6.1.1 *Inhibiteurs de la cathepsine K*

La cathepsine K est une enzyme contribuant à la dégradation de la matrice osseuse, notamment du collagène de type I. Elle est retrouvée en grande quantité dans les ostéoclastes. Ils entraînent donc une réduction des marqueurs de la résorption osseuse et une augmentation de la densité minérale osseuse. Deux substances ont été développées : le balicatib et l'odanacatib. Le balicatib, en raison de l'apparition d'évènements cutanés importants, a été retiré. A ce jour, seul l'odanacatib est en développement, dans une étude de phase III (27).

2.6.1.2 *Antagonistes de l'intégrine $\alpha\beta3$*

L' $\alpha\beta3$ est la principale intégrine des ostéoclastes. Elle leur permet de s'ancrer et d'adhérer à la surface osseuse. Elle est aussi responsable de la transmission d'un message anti-apoptotique qui est favorable à la survie des ostéoclastes. L'ensemble de ces fonctions peut être inhibé par des protéines ayant une séquence RGD ou par un anticorps dirigé contre l'intégrine. Cette voie n'en est encore qu'à son développement (27).

2.6.2 Nouveaux agents ostéoformateurs

2.6.2.1 *Blocage de la voie Wnt*

Le blocage de cette voie peut être réalisé par deux anticorps différents, soit l'anticorps anti-sclérostine, soit l'anticorps anti-Dkk1.

La sclérostine est une protéine principalement exprimée dans les cellules osseuses. C'est un antagoniste circulant de la voie Wnt, voie impliquée dans la formation osseuse. C'est donc un inhibiteur physiologique de la formation osseuse.

Le Dkk1 est un antagoniste naturel de la voie Wnt, inhibant les interactions du corécepteur LRP5/6 et du récepteur frizzeld. Il a été montré que chez la souris, la masse osseuse était inversement proportionnelle au niveau d'expression de Dkk1 (27).

2.6.2.2 *Les calcilytiques*

La sécrétion de PTH est régulée par la concentration extra-cellulaire de calcium, via un récepteur de surface couplé à une protéine G. Les calcilytiques ont pour rôle de diminuer la sensibilité du récepteur au calcium et donc d'augmenter la production de PTH. Comme nous l'avons déjà vu, une élévation constante de PTH entraîne un effet catabolique sur l'os ,

alors que des augmentations intermittentes ont l'effet inverse. Des études ont toutefois souligné le manque d'efficacité de ce traitement (27).

3 PATHOLOGIES TRAITEES PAR ANTI-RESORBEURS

3.1 L'ostéoporose

3.1.1 Définition (OMS)

Selon l'organisation mondiale de la santé (OMS), l'ostéoporose est une maladie généralisée du squelette, caractérisée par une faible masse osseuse et des altérations de la microarchitecture osseuse, responsable d'une fragilité osseuse exagérée et d'un risque accru de fracture. Considérée pendant longtemps comme un processus physiologique associé au vieillissement, l'ostéoporose est aujourd'hui reconnue comme une maladie multifactorielle systémique chronique (13,34).

Pour affirmer un diagnostic d'ostéoporose, l'OMS préconise l'utilisation des techniques de densitométrie osseuse basée sur le T-score. Ce T-score correspond au nombre d'écart type entre la valeur du sujet et la valeur moyenne de référence des adultes de même sexe. Cependant la DMO (*densité minérale osseuse*) n'est pas l'unique facteur dans la survenue des fractures ostéoporotiques : la qualité de l'os joue un rôle non négligeable (13,34).

Tableau IV : Valeurs seuil de la DMO (34)

	Valeurs seuil de la densité minérale osseuse (DMO)
Sujet normal	T-score > -1 DS
Ostéopénie	-1 DS > T-score > -2,5 DS
Ostéoporose	T-score < -2,5 DS
Ostéoporose sévère	T-score < -2,5 DS et présence d'une ou plusieurs fractures

3.1.2 Epidémiologie

Selon l'OMS, près de 75 millions de personnes en Europe, aux Etats-Unis et au Japon, souffrent d'ostéoporose. La morbidité et la mortalité associées aux fractures ostéoporotiques sont devenues un problème majeur de santé publique. Ce risque de fractures croît avec l'âge. Une femme sur trois en post-ménopause et un homme sur huit après 50 ans vont présenter une fracture ostéoporotique ; 20 à 30% des patients qui vont déclarer une fracture du col de l'humérus décéderont dans l'année qui suit.

La mortalité en France due à une fracture ostéoporotique est, comme dans les autres pays, plus importante après une fracture de hanche qu'après une fracture du bras. Les hommes souffrent d'une mortalité plus importante, alors que les fractures sont plus fréquentes chez les femmes (13,35–37).

3.1.3 Forme clinique de l'ostéoporose

L'os se renouvelle perpétuellement. En temps normal, il existe un équilibre parfait entre la formation et la dégradation osseuse. Quand on souffre d'ostéoporose, cet équilibre est rompu avec une dégradation plus importante que la formation. Il existe deux formes d'ostéoporose : primaire et secondaire.

L'ostéoporose primaire se dissocie en ostéoporose post-ménopausique et en ostéoporose sénile.

L'ostéoporose primaire post-ménopausique est la forme la plus fréquente. La femme, lors de la ménopause, connaît une chute de la production d'œstrogène favorisant cette perte de masse osseuse. Chez l'homme, c'est la diminution du taux de testostérone qui va favoriser cette perte.

L'ostéoporose sénile est liée au vieillissement du tissu osseux qui connaît alors une augmentation de l'activité des ostéoclastes et, par conséquent, du remodelage osseux. Cette forme apparaît vers l'âge de 70 ans et touche deux fois plus les femmes que les hommes. D'autres causes ont également été mise en évidence comme une altération du métabolisme vitamino-calcique ou une inactivité physique.

L'ostéoporose secondaire connaît plusieurs formes. Elle peut être générée par excès de glucocorticoïdes d'origine endogène et exogène, par alcoolisation (ostéoporose toxique) ou encore par hypogonadisme (13,35,36,38–40).

3.1.4 Physiopathologie de l'ostéoporose post-ménopausique

L'ostéoporose post-ménopausique est une forme primaire d'ostéoporose et c'est la forme la plus fréquente. Elle survient entre 50 et 75 ans essentiellement chez les femmes. Elle est la conséquence de modification de la fonction ovarienne entraînant une diminution du taux d'œstrogènes. Ce manque d'œstrogène entraîne à son tour une chute du taux d'interleukine et d'autres cytokines qui sera à l'origine d'une augmentation du recrutement et de la disponibilité des ostéoclastes. Ainsi, l'os devient plus sensible à l'effet de résorption par la parathormone, la conséquence étant alors un déséquilibre de la balance apposition/résorption, entraînant une destruction de l'os spongieux et donc un risque de fracture plus important.

Ce manque d'œstrogènes va également diminuer la durée de minéralisation osseuse secondaire (13,35,38).

3.1.5 Outils diagnostics

3.1.5.1 Mesure de la densité osseuse

L'utilisation de l'ostéodensitométrie par absorption biphotonique à rayon-X (DXA) est la méthode de choix pour dresser le diagnostic d'ostéoporose. Elle permet de mesurer la DMO qui est corrélée à la résistance de l'os et donc au risque fracturaire. On obtient alors un T-score qui est la différence entre la densité osseuse mesurée et la densité osseuse théorique des femmes jeunes au même site osseux. Un T-score inférieur à 2,5 signe la pathologie ostéoporotique (13).

3.1.5.2 Outil FRAX[®] (appréciation du risque individuel de fracture)

L'OMS a mis en place l'outil FRAX[®], programme informatique, disponible gratuitement en ligne (<http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=12>). Cet algorithme a été réalisé à partir de plusieurs études prospectives. Il permet de combiner la mesure de DMO avec d'autres facteurs de risque clinique de l'ostéoporose, afin de prédire à 10 ans le risque de fracture de l'extrémité supérieure du fémur, du poignet ainsi que des fractures vertébrales cliniques (13,41).

Le GRIO (*groupe de recherche et d'information sur les ostéoporoses*) propose les recommandations suivantes :

- Le calcul du FRAX n'est pas utile chez les sujets pour lesquels l'indication de traiter est évidente : antécédent de fracture ostéoporotique sévère ou T-score inférieur ou égal à -3 au site vertébral et fémoral.
- Le calcul du FRAX est utile en cas d'antécédent de fracture non sévère, ou autres facteurs de risques et T-score supérieur à -3. Il n'existe pas de seuil d'intervention en France. Le seuil d'intervention proposé est de choisir la valeur de FRAX qui correspond au risque calculé des femmes de même âge ayant déjà subi une fracture (figure ci-dessous). La valeur du seuil de décision qui augmente avec l'âge, illustre bien l'évolution spontanée du risque de récurrence de fracture liée à la présence de la fracture et à l'âge (13).

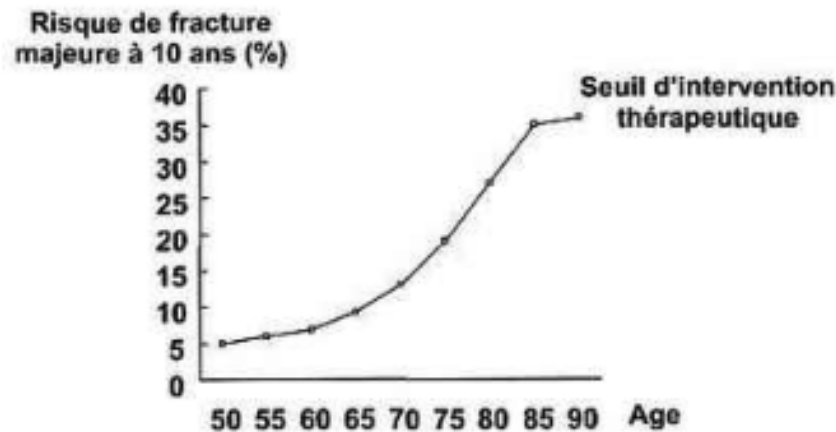


Figure 11 : Seuil d'intervention (traitement pharmacologique) en fonction de la valeur du FRAX® pour fracture majeure de l'ostéoporose selon l'âge en France (13)

3.1.5.3 Marqueurs biologiques

Le remodelage osseux peut être évalué de manière simple et non invasive par différents paramètres biologiques. Ces marqueurs biologiques sont utilisés, soit pour aider à la décision thérapeutique, soit pour le suivi de l'efficacité des traitements.

Ces derniers peuvent être un composant de la matrice osseuse libéré dans la circulation lors de la formation, lors de la résorption ou alors une activité enzymatique spécifique des ostéoblastes ou des ostéoclastes. Ils sont généralement classés en marqueurs de la formation et marqueurs de la résorption.

Les marqueurs les plus utilisés aujourd'hui pour la formation osseuse sont l'ostéocalcine, la phosphatase alcaline osseuse et les propeptides N et C-terminaux du procollagène de type I. Les marqueurs pour la résorption les plus utilisés à ce jour sont les produits de dégradation du collagène de type I (désoxypyridinoline DPD) et les télépeptides associés (CTX, NTX et ICTP) (41,42).

Tableau V: Marqueurs biochimiques du remodelage osseux (42)

Formation	Résorption
Sérum Ostéocalcine Phosphatase alcaline totale et osseuse (PAO) Propeptides C et N-terminaux du collagène de type I (PICP et PINP)	Plasma/sérum Télopeptides N (NTX) et C (CTX)-terminaux du collagène de type I Urine Pyridinoline (PYD) et déoxypyridinoline (DPD) libres et totales Télopeptides N (NTX) et C-terminaux (CTX) du collagène de type I Peptide Hélicoidal de la chaîne alpha I du collagène de type I Calciurie Hydroxyprolinurie

En gras sont indiqués les marqueurs les plus performants et mieux validés dans l'ostéoporose postménopausique

Concernant l'aide à la décision thérapeutique, les marqueurs de la formation osseuse sont peu efficaces, c'est pourquoi ce sont ceux de la résorption qui sont les plus utilisés. En effet, des taux de CTX sérique ou urinaire ou de DPD libre urinaire au-dessus de la limite supérieure des valeurs observées chez les femmes non ménopausées étaient associés à un risque multiplié par environ deux de fracture de la hanche, de fractures vertébrale ou non vertébrales (41).

Les marqueurs biologiques sont le plus souvent utilisés pour suivre l'efficacité des traitements sur le remodelage osseux, mais aussi pour évaluer l'observance des patients. Les traitements antirésorptifs entraînent dans les premières semaines une diminution des marqueurs de résorption, puis ensuite un plateau après 3 à 6 mois, suivi d'une diminution retardée des marqueurs de formation avec un plateau atteint après 6 à 12 mois. L'amplitude de la diminution dépend de la puissance de la molécule administrée, du marqueur suivi et du mode d'administration. Ces marqueurs sont généralement employés pour le suivi à court terme de l'ostéoporose (3 à 6 mois) après maîtrise de leur variabilité. En effet, l'âge du patient, son sexe, son statut hormonal, sa fonction rénale ou hépatique ou encore l'heure du prélèvement, la nature et le mode de conservation des échantillons peuvent faire varier la concentration des marqueurs (41,43).

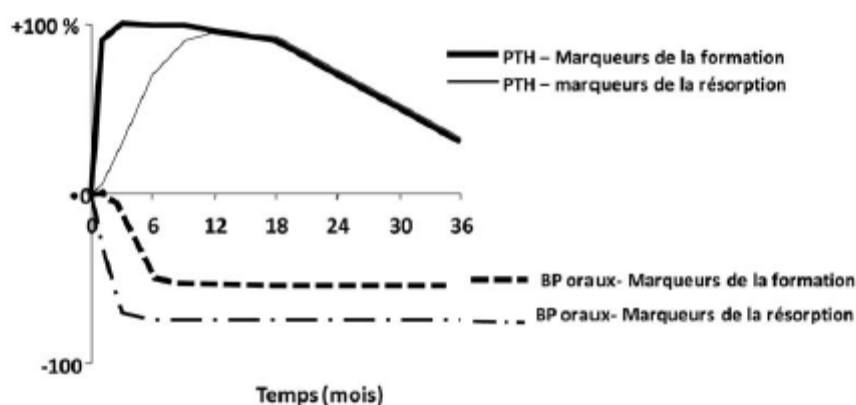


Figure 12 : Représentation schématisée des effets de traitements par des BP oraux et la PTH sur les marqueurs du remodelage osseux (41)

De nouveaux marqueurs du remodelage osseux, plus récemment développés pourraient aussi être utiles à l'évaluation du métabolisme osseux. Cependant, les données cliniques restent aujourd'hui encore limitées.

Tableau VI: Les nouveaux marqueurs biologiques du métabolisme osseux (42)

Protéines non collagéniques de la matrice osseuse	Enzymes ostéoclastiques	Régulateurs de la différenciation/activité ostéoclastique/ostéoblastique	Modifications post-traductionnelles du collagène osseux
Fragments urinaires de l'ostéocalcine Sialoprotéine osseuse	Isoenzyme 5b de la phosphatase acide résistante à l'acide tartrique (TRACP 5b) Cathepsine K	Ostéoprotégérine/RANK-L (ostéoclastes) Molécules de la voie de signalisation Wnt (Dkk-1, FRPs)	Formes isomères des C-telopeptides du collagène de type I (α/β CTX) Produits glycatés de Maillard (pentosidine, vesperlysine...)

RANK-L : ligand du récepteur activateur du NF- κ B, Dkk-1 : Dickkopf-1, FRPs : *frizzled-related protein soluble*

3.1.5.4 Appréciation de l'architecture osseuse par imagerie : Le panoramique dentaire comme outil de diagnostic

Différentes techniques d'imagerie sont utilisées pour évaluer les modifications osseuses de sites intra-oraux chez les patients ostéoporotiques. Compte tenu des coûts et du matériel nécessaire à la réalisation des examens type IRM ou scanner, il s'avère que les radiographies rétro-alvéolaires et les panoramiques dentaire sont les plus utilisés (36).

De récentes études ont montré que les panoramiques dentaires peuvent être un moyen d'identifier les individus avec une DMO faible, un remaniement osseux important ou un grand risque de fracture ostéoporotique. Il a été prouvé qu'il existe des liens entre la morphologie et l'anatomie des mâchoires. Des index ont été développés afin de réaliser des mesures fiables pouvant être comparées entre elle et avec la DMO squelettique (37).

L'évaluation de la densité minérale osseuse de l'ensemble du squelette, par l'analyse des panoramique dentaire peut être réalisé de deux façons (44) :

- En réalisant des mesures linéaires (analyse morphologique)
- En mesurant la densité minérale osseuse de façon visuelle et en la comparant à des registres de référence (analyse densitométrique)

Les analyses morphologiques sont limitées à la mesure de l'épaisseur des corticales, notamment mandibulaire en différents sites et aux calculs d'index. De nombreux index ont été développés :

- *L'index panoramique mandibulaire (PMI)* = ratio entre l'épaisseur de la corticale mandibulaire sur la distance entre le foramen mentonnier et le bord inférieur de la corticale mandibulaire.
- *L'index mentonnier (MI)* = mesure la largeur de la corticale inférieure mandibulaire entre les deux foramens mentonniers.
- *L'index goniale (GI)* = mesure l'épaisseur des corticales au niveau de chaque angle mandibulaire

- L'index *MCW* (*mandibular cortical width*) : mesure l'épaisseur de la corticale inférieure mandibulaire au niveau des forams mentonnier, à droite et à gauche. C'est l'indice le plus fiable et le plus utilisée (*figure 12*) (44,45).

K.Z. Vlasidis and coll montrent des relations entre la densité osseuse vertébrale et l'épaisseur des corticales mandibulaire. En effet, l'étude conclue qu'une perte de un millimètre de l'épaisseur de la corticale mandibulaire augmente la probabilité d'ostéopénie ou d'ostéoporose dans 47% des cas ; après avoir pris en considération l'effet des années s'étant écoulées depuis la ménopause. De plus, une perte de un millimètre de l'épaisseur de la corticale mandibulaire augmente la probabilité de façon modéré ou sévère d'érosion des corticales (36).

L'évaluation clinique des tissus oraux et l'analyse des panoramiques dentaire par le chirurgien- dentiste pourrait être un moyen de diagnostiquer précocement les femmes atteinte d'ostéoporose, bien qu'aujourd'hui cette technique ne remplace pas encore la mesure de la DMO par le scanner (37). C'est pourquoi, des chercheurs se sont associés sous le nom de projet "Osteodent" dans le but d'identifier les indices radiologiques d'ostéoporose sur les panoramiques dentaires.

3.1.6 Le projet "OSTEODENT "

Le projet "Osteodent" est une collaboration entre cinq centres européens de recherche qui étudie la possibilité d'utilisation des radiographies panoramique dentaire pour réaliser un diagnostic précoce de l'ostéoporose. Plusieurs études ont été menées afin d'identifier l'indice radiologique le plus valable, le plus fiable et le plus efficace ou la combinaison d'indices radiologiques et cliniques afin de diagnostiquer la maladie (45–48).

3.1.6.1 Combinaison de l'épaisseur de la corticale mandibulaire (MCW) et de l'indice clinique OSIRIS

L'épaisseur de la corticale inférieure de la mandibule située en dessous des forams mentonnier (*MCW = mandibular cortical width*), a été proposé par *Klemetti & All*, comme indicateur du statut minéral osseux squelettique et donc comme un moyen potentiel d'identifier les sujets devant bénéficier d'une DMO par DXA. Des études ultérieures s'appuyant sur ces travaux ont confirmé ces conclusions et ont établi l'utilité du diagnostic, bien qu'à ce jour, il n'y ait encore aucun consensus concernant l'épaisseur de la corticale, indiquant qu'un patient doit être adressé pour DMO. Pour *Harper & All*, une épaisseur inférieure à trois millimètres dans la région des foramen mentonniers est un signe d'ostéoporose et donc qu'une DXA doit être effectuée (45).

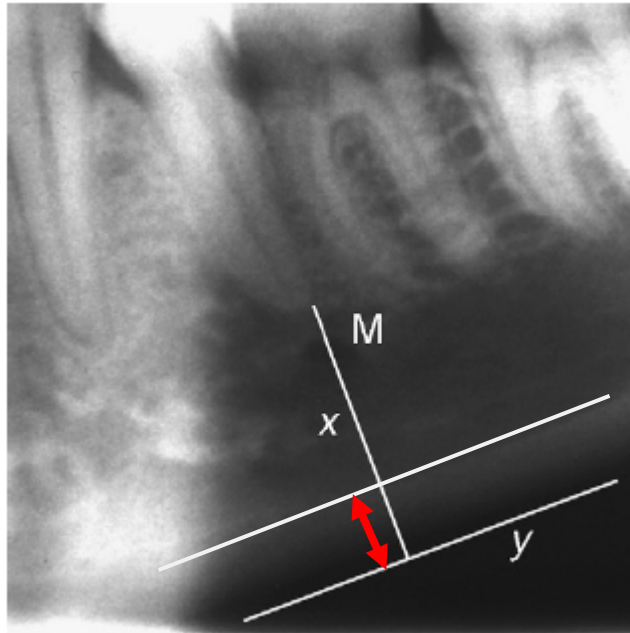


Figure 13 : Partie d'un panoramique dentaire montrant le corps mandibulaire droit au niveau de la région du foramen mentonnier (M) (45).

La ligne x est la verticale passant par le centre du foramen mentonnier jusqu'au bord inférieur de la mandibule et formant un angle droit avec la ligne y étant la tangente au bord inférieur. L'épaisseur corticale est représentée par la flèche rouge, elle est mesurée le long de la ligne X

D'autres outils basés sur des questionnaires (ex : *OSIRIS = Osteoporosis index of risk*) évaluant les facteurs de risque peuvent aussi être un guide pour décider de la nécessité de réaliser une DXA. *Tagushi & All* ont montré que la MCW mesurée sur les panoramiques dentaires avait une sensibilité et une spécificité similaire à celui d'une méthode d'évaluation de risque clinique.

Il existe donc deux stratégies de pré-diagnostic de l'ostéoporose. Une équipe du projet "Ostéodent" a tenté de combiner les deux méthodes pour obtenir un diagnostic encore plus fiable. L'étude inclue 653 femmes. La DMO a été évalué chez chacune d'entre elles par DXA, puis elles ont été divisées en deux populations : normale et ostéoporotique. Elles ont ensuite répondu aux questionnaires OSIRIS et un score leur a été attribué. Un score OSIRIS < -3 indique un risque élevé de faible DMO et un score OSIRIS $> +1$ un risque faible. La MCW a été mesurée sur des panoramiques dentaires : les patientes ont été classé en deux catégories MCW $> 3\text{mm}$ et MCW $< 3\text{mm}$ (45).

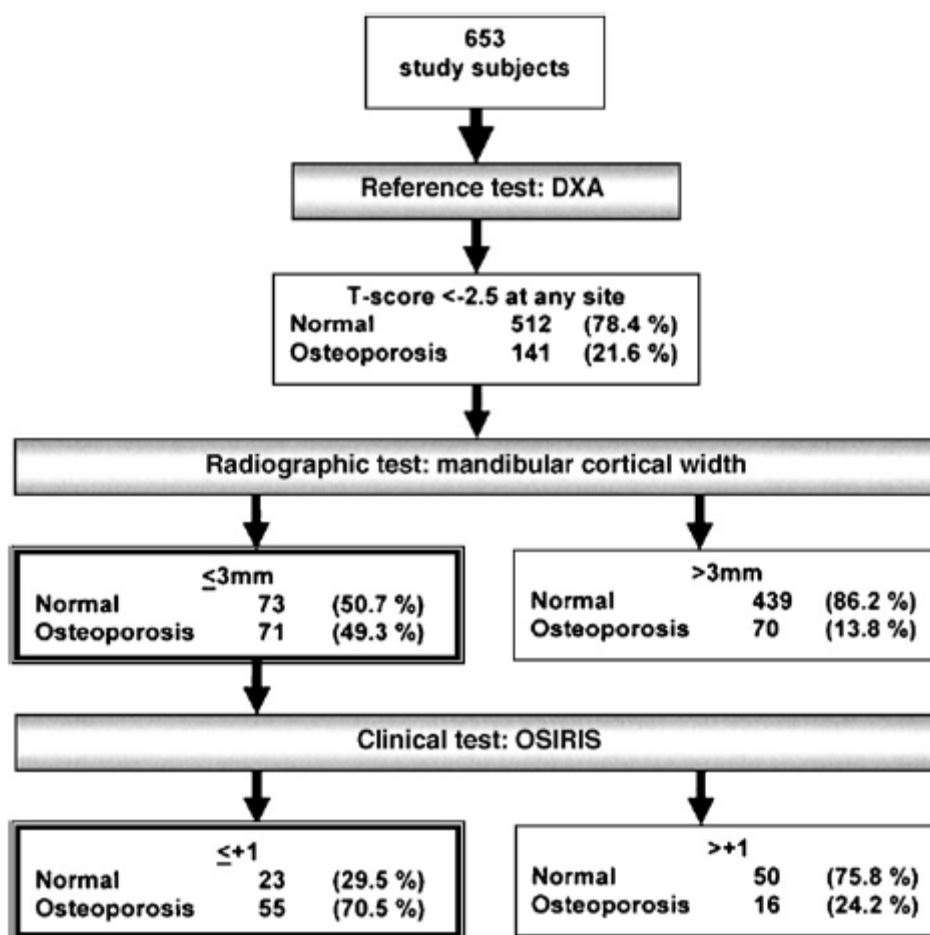


Figure 14 : Diagramme de diagnostic de l'ostéoporose par combinaison de radiographie et tests cliniques (45)

L'étude conclue que le questionnaire OSIRIS a une validé diagnostic plus élevée que la mesure de la MCW. La réalisation spécifique de panoramiques dentaire pour le diagnostic précoce de l'ostéoporose n'est donc pas indiquée. Cependant, si des patients ont subi récemment ce type de radiographie pour soins habituels dentaire, cette méthode peut être une alternative au questionnaire OSIRIS (45).

3.1.6.2 Comparaison de l'indice MCW et de l'indice CI

Une étude a été menée afin de déterminer quel indice radiologique était le plus fiable entre la mesure de l'épaisseur de la corticale mandibulaire (MCW) et l'évaluation de la porosité de la corticale mandibulaire (CI). L'index CI reflète la densité minérale osseuse de la mandibule

L'index MCW a été mesuré de la même façon que présenté dans le paragraphe ci-dessus. L'index CI a été mesuré en distale de chaque foramen mentonnier, à droite et à gauche.

L'étude démontre que l'index MCW est plus efficace que l'index CI pour réaliser un diagnostic précoce de l'ostéoporose et qu'il n'y a aucun avantage à combiner les deux index. La porosité de la corticale mandibulaire (CI) n'est pas assez spécifique et sensible. Cette dernière ne reflète pas le statut osseux squelettique et elle dépend de nombreux facteurs pouvant la faire varier. L'exemple le plus intéressant est la pose d'implant chez la personne ostéoporotique : les échecs ne sont pas beaucoup plus importants que pour un patient avec un statut osseux sain. De plus, ces recherches confirment qu'un MCW inférieur à 3mm serait un signe d'ostéoporose et que le patient devrait être adresser pour examen complémentaire (46).

3.1.6.3 Identification des femmes ostéoporotiques sur radiographie rétro-alvéolaire

Il a été montré des corrélations entre l'organisation et l'assemblage des trabéculations osseuses mandibulaire au niveau de la région des prémolaires et de la DMO squelettique. Cette comparaison est fondée sur l'hypothèse que la structure trabéculaire bidimensionnelle reflétait de façon fiable les altérations tridimensionnelle de l'os de la mâchoire. Le projet "Ostéodent" a mené une étude afin de diagnostiquer les femmes ostéoporotiques à l'aide de clichés rétro-alvéolaire. Les trabéculations ont été évaluées visuellement et distinguées en trois catégories :

- Structure trabéculaire dense et homogène
- Structure trabéculaire hétérogène
- Structure trabéculaire clairsemée et hétérogène

Les patientes avec une trabéclation clairsemée et hétérogène sont donc plus à risque d'ostéoporose. L'étude conclut que ce diagnostic visuel pourrait permettre d'identifier de façon précoce les femmes à risque d'ostéoporose. Compte tenu du nombre de radiographies rétro-alvéolaire réalisées chaque année dans les cabinets dentaire, cette méthode peu onéreuse, couplée à une anamnèse et une recherche des facteurs de risque pourrait faciliter le diagnostic de la pathologie. Cependant, cette technique nécessite une grande rigueur et une grande précision dans la prise du cliché ainsi qu'une lecture aguerrie de la radiographie (47).

3.1.6.4 Lien entre l'outil FRAX[®] et l'index OSTEODENT

L'index OSTEODENT donne la probabilité d'être atteint d'ostéoporose en combinant la mesure de l'épaisseur de la corticale mandibulaire (MCW) avec les informations cliniques du questionnaire OSIRIS. Cet index permet donc d'identifier de manière précoce les femmes atteintes d'ostéoporose mais il n'existe pas de lien entre ce dernier et le risque de fracture. Une étude a tenté de montré un lien entre le FRAX[®] et l'index OSTEODENT. Les résultats ont

montré que l'index OSTEODENT est significativement identique à celui du FRAX[®] concernant la probabilité de fracture à 10 ans. Cependant, les auteurs insistent sur le fait que des études prospectives sont encore nécessaires afin de confirmer ces résultats (48).

3.1.6.5 Développement d'un logiciel de mesure de la MCW

Afin d'éviter les variations de mesures entre les différents opérateurs et pour réduire les temps de lecture, un logiciel d'analyse des radiographies dentaires panoramique a été développé. La mesure de l'épaisseur de la corticale mandibulaire est automatisée. Elle a lieu en deux points de la mâchoire inférieure sur 50 localisations différentes. Il a été montré une forte corrélation entre l'épaisseur de la corticale et la DMO. Cliniquement, ce programme permet le diagnostic moderne et précoce de l'ostéoporose lors de visite de routine chez le chirurgien- dentiste. De plus, il pourrait permettre l'évaluation de DMO mandibulaire avant la pose d'implant (48).

3.1.7 Conséquence de l'ostéoporose au niveau bucco-dentaire

Il est évident que l'ostéoporose affecte les structures orales et maxillo-faciales bien que son rôle dans les parodontopathies, les récessions et la perte dentaire n'ait pas été complètement élucidé. Le but n'est pas de réaliser un diagnostic d'ostéoporose au cabinet mais de déceler les risques pour ensuite orienter le patient. De même le chirurgien- dentiste pourra donner des conseils de prévention aux patients sur leur santé orale (35,37).

Une étude prospective de 97 articles issue de MEDLINE, montre que les patients ostéoporotiques pourraient être plus à risque de développer des pathologies buccales en rapport avec l'ostéoporose. Cependant ce risque n'est pas réellement prouvé (35).

3.1.7.1 Au niveau du tissu osseux : aspect radiologique

Les modifications du tissu osseux ainsi que ces aspects radiologiques ont été exposés ci-dessus.

Cependant, les patients ostéoporotiques peuvent aussi montrer une érosion du bord inférieur de la mandibule et une diminution du nombre et de l'épaisseur des trabéculations osseuses conduisant à une altération de la résistance aux contraintes bio-mécaniques et une augmentation du risque fracturaire. La partie antérieure du maxillaire est le site le plus approprié pour distinguer un patient ostéoporotique en raison de la relative largeur des trabécules et de la relativement faible épaisseur des corticales au niveau de ce site (35–37). *Southard et Al* ont montré que la densité osseuse des procès alvéolaires maxillaires était relativement proche de celles des procès de la mandibule, des vertèbres lombaires, du coccyx

et du radius chez des femmes en bonne santé et que la densité osseuse des procès alvéolaires maxillaire diminuait avec l'âge (35).

3.1.7.2 Au niveau parodontal

Wactawki-Wend a trouvé plusieurs similitudes et corrélations entre l'ostéoporose et les pathologies parodontales. Comme l'ostéoporose, la parodontite est une pathologie silencieuse sans symptômes importants jusqu'à ce que la pathologie détruise l'os et que les dents deviennent mobiles, soient perdues, ou que des abcès se développent. On sait que les pathologies parodontales sont multifactorielles. Des études (35,39,49) ont montré une association entre l'ostéoporose et le développement, la progression de la maladie parodontale sans que cela n'ait été véritablement prouvé. Les études tendent à montrer que l'ostéoporose ne serait pas une cause de pathologies parodontales mais un facteur supplémentaire de développement ou de risque au même titre que l'hygiène, l'âge, le statut socio-économique, le tabac (49).

L'étude de *Moeintaghavi et al* a tenté de montrer le lien entre ostéoporose et maladie parodontale. Les patients ont été classés en trois groupes : ostéoporose, ostéopénie, sains. Les résultats ne montrent pas de différences entre les trois groupes en ce qui concerne la profondeur de poche, la perte d'attache et la perte dentaire. La perte osseuse moyenne est plus importante chez les femmes ostéoporotiques sans que cela ne soit très significatif. Concernant l'index de plaque, la profondeur de poche, la perte d'attache et la perte dentaire, elle est sensiblement identique dans les trois groupes. L'étude conclue qu'il n'y a pas de différence de statut parodontale entre les trois groupes (50).

Une analyse prospective de dix-sept études recherchant un lien entre ostéoporose et maladie parodontales, montre qu'onze d'entre elles trouvent une relation positive alors que six ne trouvent aucun lien.

Les études s'accordent sur une perte plus importante d'os alvéolaire chez les patients ostéoporotiques surtout chez ceux déjà atteints préalablement par la pathologie parodontale. Ceci pourrait indiquer que l'ostéoporose ou une DMO basse serait un facteur de risque de la progression de la maladie parodontale. Cependant, les remaniements hormonaux durant la ménopause rendent également les femmes plus à risque de maladie parodontale (39).

Le facteur principal de la pathologie parodontale reste le biofilm dentaire. L'ostéoporose pourrait être un facteur supplémentaire de prédisposition ou de progression de la maladie parodontale au même titre que le tabac par exemple. Il paraît nécessaire de réaliser des études sur des populations plus larges et sur des temps plus longs (39,50).

3.1.7.3 Statut dentaire et ostéoporose

Le taux de perte osseuse chez les femmes ménopausée serait, d'après certaines études (51,52), significativement corrélé à des pertes dentaires.

Kribbs a montré que les femmes sévèrement touchées ont trois fois plus de chance d'être édentée. Cependant, aucune étude ne prouve réellement l'association entre perte dentaire et statut osseux. Dans une étude longitudinale, *Famili et Al.* ne trouve aucun liens entre perte osseuse systémique, pathologie parodontale ou édentation. La perte d'os alvéolaire, dentaire et perte osseuse systémique est multifactorielle et non encore entièrement comprise (51,52).

Le statut dentaire des femmes ménopausées n'est pas lié à leur densité osseuse et ce statut dentaire ne peut être un indicateur de la DMO.

Le statut dentaire est fortement variable d'une femme à une autre. Les pertes dentaires pouvant être le plus souvent d'origine multifactorielle, la cause principale étant les lésions carieuses (51,52).

3.1.7.4 Au niveau des crêtes édentées

S. Singhal et al., ont montré que six mois après la réhabilitation prothétique complète, les performances et l'efficacité masticatoire est significativement plus importante chez les patients sains que chez des patients ostéoporotiques. Ils ont noté une fonte sagittale des crêtes du maxillaire et de la mandibule. La vitesse et l'importance de la perte osseuse étant plus rapide chez les patients ostéoporotiques (53).

Singhal et al., conclue que la diminution de l'épaisseur des crêtes chez les patients malades est plus rapide et qu'elle entraîne une perte d'efficacité masticatoire, d'où l'importance du suivi de ces patients, de la prise en compte de leur pathologie dans la réalisation des prothèses amovibles complètes et aussi de refaire plus souvent ces dernières (53).

3.1.7.5 Conclusions

L'association entre ostéoporose et santé bucco-dentaire reste très controversée. Il paraît nécessaire de réaliser des études complémentaires pour confirmer ou infirmer le rôle de l'ostéoporose dans la perte osseuse des maxillaires, dans les pathologies parodontales, les pertes dentaires, ainsi que son action sur les autres tissus oraux.

3.1.8 Traitement de l'ostéoporose

L'objectif du traitement de l'ostéoporose est de réduire le risque de fractures en renforçant les structures osseuses. Ceci passe d'abord par une prévention des chutes, mais aussi par une éducation thérapeutique du patient et par la mise en place de règles hygiéno-diététiques. En 2012, une publication actualisant les recommandations dans la prise en charge de l'ostéoporose post-ménopausique est sortie en France et permet de guider les professionnels de santé (13).

Les traitements médicamenteux ont trois actions différentes : soit ils sont réducteurs de la destruction osseuse (*biphosphonates, raloxifène, traitements hormonaux substitutifs, dénosumab*), soit stimulateurs de la formation osseuse (*hormone parathyroïdienne*), soit les deux (*ranélate de strontium*).

Ci-dessous la liste non exhaustive des traitements de l'ostéoporose.

1. Traitements anti-résorptifs

- Supplémentation en Calcium et Vitamine D
- Biphosphonates
- Modulateurs Sélectifs des récepteurs aux œstrogènes (SERMS)

2. Traitement ostéoformateur : Le téraparatide

3. Traitement agissant à la fois sur la formation et la résorption : Le protelos

4. Nouvelles cibles thérapeutiques

- Nouveaux inhibiteurs de la résorption
 - Inhibiteurs du RANKL (dénosumab)
 - Inhibiteurs de la cathepsine K
 - Antagonistes de l'intégrine $\alpha\beta3$
- Nouveaux agents ostéoformateurs
 - Les calcilytiques
 - Blocage de la voie Wnt
 - Anticorps Anti-sclérotine
 - Anticorps Anti-Dkk1

Tableau VII : Traitement en cas de fracture sévère (hors fracture vertébrale) (13)

Molécule	Nom commercial	Dose	Administration
Acide zolédronique	ACLASTA [®]	5 mg	1 fois par an, IV
Alendronate	FOSAMAX [®]	10mg	1 fois par jour, PO
Dénosumab	PROLIA [®]	60mg	1 fois tous les 6 mois, SC
Ranélate de strontium	PROTELOS [®]	2g	1 fois par jour, PO
Risédrone	ACTONEL [®]	5mg	1 fois par jour, PO
Tériparatide	FORSTEO [®]	20µg	1 fois par jour, SC

PO : per os ; IV : intraveineux ; SC : sous-cutanée

Tableau VIII : Traitement hors cas de fracture sévère (13)

Molécule	Nom commercial	Dose	Administration
Acide zolédronique	ACLASTA [®]	5 mg	1 fois par an, IV
Alendronate	FOSAMAX [®]	10mg	1 fois par jour, PO
Dénosumab	PROLIA [®]	60mg	1 fois tous les 6 mois, SC
Ranélate de strontium	PROTELOS [®]	2g	1 fois par jour, PO
Risédrone	ACTONEL [®]	5mg	1 fois par jour, PO
Tériparatide	FORSTEO [®]	20µg	1 fois par jour, SC
Ibandronate	BONVIVA [®]	150mg	1 fois par mois, PO/IV
Raloxifène	EVISTA [®]	60mg	1 fois par jour, PO

PO : per os ; IV : intraveineux ; SC : sous-cutanée

L'ostéochimionécrose est une conséquence buccale des traitements par biphosphonates désormais connue de tout praticien. Aujourd'hui de nouvelles molécules sont de plus en plus employées pour traiter certaines formes d'ostéoporose, comme le dénosumab, pouvant tout comme les biphosphonates, entraîner des nécroses osseuses (13,38,40).

3.2 La maladie osseuse de Paget

3.2.1 Définition (OMS)

La maladie de Paget a été décrite pour la 1ère fois en 1877 par Sir James Paget sous le terme d'ostéite déformante. Aujourd'hui on parle d'avantage d'ostéopathie évolutive focalisée chronique (54).

3.2.2 Etiologie

La maladie osseuse de Paget (ostéite déformante) est une pathologie relativement commune sans étiologie connue. L'hypothèse étiologique la plus probable est une origine virale (*meales virus antigen*) mais elle n'a pas été démontrée. On note également plusieurs facteurs génétiques (*mutation du gène SQSTM1*) : 15 à 40% des patients atteints ont un parent pagétique. D'autres causes ont pu être invoquées comme une origine auto-immune ou inflammatoire (55–58).

3.2.3 Epidémiologie

La maladie touche 1 à 3% de la population, les hommes étant plus fréquemment atteint que les femmes avec un ratio de 3 pour 1. Elle est le plus souvent diagnostiquée après 50 ans. La maladie de Paget est fréquente en Australie et en Europe mais reste rare en Asie. L'incidence (*nombre de nouveaux cas observés dans une population donnée, divisé par la taille de cette population et la durée de la période d'observation*) de la pathologie augmente avec l'âge, la morbidité restant toutefois faible (10%). La dégénérescence sarcomateuse, évolution la plus grave de la maladie atteint 0,7 à 1% des patients (55–57,59).

3.2.4 Histopathologie

Les caractéristiques histologiques de la maladie de Paget sont une production anarchique de séquences de destruction et de réparation osseuse sans aucune sollicitation fonctionnelle. L'os se remanie de façon incontrôlée pour obtenir une masse irrégulière plus ou moins sclérotique.

L'augmentation de l'activité des ostéoclastes est marquée par un accroissement du taux de phosphatase alcaline (*marqueur le plus sensible au remaniement osseux*), directement corrélé au degré d'extension de la maladie. Elle peut toucher un ou plusieurs sites osseux en même temps (55,58).

3.2.5 Diagnostic et aspect clinique de la maladie de Paget

Le diagnostic de la maladie de Paget est basé sur la clinique et la radiologie, associé à des analyses biologiques (*dosage des phosphatases alcalines et de l'hydroxyprolinurie*). Les caractéristiques cliniques et radiologiques sont variables mais relativement classiques dans les cas avancés (55).

L'examen clinique révèle des structures osseuses qui se déforment et s'hypertrophient, leur forme se modifie pouvant alors entraîner des compressions nerveuses, vasculaires ainsi que des fractures par fragilisation des pièces osseuses. La pathologie peut toucher un seul site ou plusieurs. Une augmentation de la température cutanée de la peau en regard des lésions osseuses peut être observée. Elle peut rester asymptomatique mais peut se manifester par des complications d'ordre orthopédique ou neurologique : douleurs osseuses, articulaires ou des complications neurosensorielles. Des cas rares de dégénérescences cancéreuses avec pronostic sombre ont été rapportés (54,55,57).

Le diagnostic radiologique est difficile car il existe de nombreuses causes de radioclarité ou d'opacité, notamment au niveau des mâchoires. Cependant, les anomalies radiologiques sont de quatre types et permettent le plus souvent de fixer le diagnostic :

1. Hypertrophie et déformation des os
2. Epaissement de la corticale
3. Epaissement des travées osseuses dans l'axe des contraintes mécaniques
4. Perte de la différenciation corticospongieuse (57).

Les anomalies biologiques mettent en évidence une augmentation du remaniement cellulaire osseux. L'activité importante des ostéoclastes est montrée par une élévation des phosphatases alcalines. Cette augmentation est parallèle au niveau d'activité de la maladie et à son extension. La mesure de la résorption osseuse est parfois utilisée.

La scintigraphie osseuse est l'examen de choix dans l'évaluation initiale d'une maladie de Paget en permettant de localiser les atteintes et en permettant de suivre l'extension et l'évolution de la maladie. Elle permet aussi de suivre l'efficacité des traitements. L'IRM permet parfois d'avoir un complément d'information pour objectiver le diagnostic. La biopsie osseuse est aussi utilisée en cas de doute (54,55,57).

3.2.6 Conséquences de la maladie de Paget au niveau bucco-dentaire

Les manifestations crânio-faciales peuvent être les premiers signes de la pathologie. Une atteinte du crâne est présente dans environ 17% des cas. Le maxillaire et la mandibule peuvent être touchés, parfois en même temps. Le maxillaire est plus fréquemment impliqué que la mandibule. La maladie affecte les patients dentés et édentés. Glickman en 1943 et Smith en 1978 ont décrit des cas isolés de Paget au niveau des mâchoires sans que le diagnostic réel n'ait pu être établi, la confusion avec des fibromes ossifiant ou encore des dysplasies fibreuses étant possible (55,56,60).

3.2.6.1 Altération de la trabéculatation osseuse et perte de lamina dura

La manifestation radiologique la plus commune de la maladie de Paget est le remplacement d'une trabéculatation osseuse normale par une zone dense, avec un os en grain. L'os prend alors l'apparence de coton avec des zones radio-claire bien circonscrites. Ceci est accompagné par un élargissement localisé ou généralisé d'un des maxillaires. Parfois, la maladie se traduit par une spectaculaire perte de densité osseuse pouvant être généralisée à l'ensemble de la mâchoire (55,58).

Dans certains cas, les marges radio-claire sont irrégulières, le diagnostic différentiel avec une tumeur métastatique doit être réalisé (55).

Lorsque la pathologie implique la périphérie des racines dentaire, on note une perte de la lamina dura. Cette perte de lamina permet de faire la différence entre la maladie de Paget et des lésions dues à une hyperparathyroïdies (55).

3.2.6.2 Hypercémentose

L'hypercémentose est fréquente dans la maladie de Paget et la fusion entre le ciment hyperplasique et l'os pagétique entraîne une ankylose. Les difficultés pour extraire les dents s'avèrent nombreuses et l'approche chirurgicale souvent délabrante. Lors des phases d'ostéolyse, des saignements importants surviennent et compliquent la chirurgie, mais la phase d'ostéosclérose réduit la vascularisation et augmente le risque d'infection en postopératoire. Une couverture antibiotique lors des soins chirurgicaux est indispensable (55).

Lucas (1976) a indiqué que l'hypercémentose est seulement observée lorsque les modifications osseuses de la mâchoire sont avancées et que l'hypercémentose pourrait être absente dans les cas débutant (55).

3.2.6.3 Mobilités dentaires et migrations

Les dents, lorsqu'elles sont encore présentes dans la zone pagétique, peuvent tomber spontanément ou migrer (*Novak et Burket 1944*). Durant la phase d'ostéolyse, les dents peuvent migrer et une résorption radiculaire peut entraîner leurs pertes. Les migrations dentaires causent des problèmes importants pour les restaurations prothétiques et peuvent entraîner des malocclusions (55,60).

3.2.6.4 Remaniements osseux

Une hypertrophie et un élargissement de la mâchoire sont la manifestation la plus commune. La crête alvéolaire s'élargit et le palais s'aplanit. Le remaniement osseux oblige donc à une maintenance et une adaptation plus fréquente des prothèses amovibles. Une réduction osseuse chirurgicale des crêtes excessives peut être envisagée en prenant bien en compte le bénéfice-risque pour le patient (infections, saignement, problème cardiaque, antibiothérapie...) (55).

3.2.6.5 Résorption externe radiculaire

La résorption externe radiculaire (*résorption cémentaire*) peut résulter d'une augmentation de la mobilité de la dent ou des migrations. Elle est associée le plus souvent à un développement d'os pagétique ou d'une hypercémentose entraînant une ankylose. Le fait que l'os et le ciment aient une structure histologique proche, pourrait expliquer ce phénomène de résorption cémentaire : la phase ostéoblastique et la phase ostéoclastiques seraient alors respectivement responsables de l'hypercémentose et des résorptions (60).

3.2.6.6 Autres manifestations bucco-dentaire

Des cas calcifications pulpaire ont été décrits compliquant alors les soins endodontiques. Des calcifications salivaires et radiculaires peuvent également être retrouvés (55).

Le traitement de la maladie de Paget par biphosphonates intraveineux peut entraîner une ostéonécrose des maxillaires. Ce risque est augmenté lors de cures répétées avec de fortes doses cumulées (54,58).

Une nécrose osseuse peut également être observée lorsque l'os est exposé à la flore buccale en l'absence de traitement médicamenteux, comme après une extraction par exemple. La sclérose et la diminution de la vascularisation retardant les possibilités de cicatrisation de l'alvéole vide (58).

3.2.6.7 Autres manifestations au niveau du massif-facial

Un comblement des sinus fronto-maxillaires, un épaississement des parois ethmoïdales, des cornets, de la cloison nasale et du palais osseux sont observés lors d'atteinte de la base du crâne. Lors de cette même atteinte, il est possible d'observer une paralysie des nerfs crâniens par compression (*rétrécissement des foramens*) : paralysie occulo-motrice, anosmie, douleur irradiante... (54,55,57,59).

3.2.7 Traitement de la maladie de Paget

Les traitements ont trois objectifs principaux :

1. Normaliser le remaniement osseux
2. Supprimer les symptômes douloureux
3. Prévenir les complications.

Deux substances sont actuellement utilisées : les biphosphonates et la calcitonine. L'effet anti-ostéocalcique de la calcitonine est très intéressant car rapide mais il cesse dès l'arrêt du traitement. Elle est de moins en moins utilisée mis à part dans les cas de contre-indications ou d'intolérance aux biphosphonates. La calcitonine permet de normaliser les phosphatases alcalines et de diminuer les symptômes douloureux. Les biphosphonates inhibent l'activité excessive des ostéoclastes et peuvent dans certains cas normaliser le remaniement cellulaire osseux. Leur activité est plus puissante et durable que celle de la calcitonine. A ce jour, l'acide zolédronique et le risédronate sont les molécules les plus actives. Cependant ces molécules ne peuvent être utilisées en cas d'insuffisance rénale : la créatininémie doit être suivie de manière rigoureuse (61,62).

A ces deux substances il faut coupler une supplémentation en calcium et vitamine D surtout dans le cas d'utilisation des biphosphonates pouvant entraîner une hypocalcémie (54,58).

Tableau IX : Principaux biphosphonates utilisés pour le traitement de la maladie osseuse de Paget en France (61–63)

Molécule	Nom commercial	Dose	Administration
Etidronate	DIDRONEL [®]	5 à 10mg/kg/j soit environ 400mg/j	6 mois, PO
Tiludronate	SKELID [®]	400mg/j	3 mois, PO
Pamidronate	AREDIA [®]	180mg sur 3 jours	3 jours, 1 par an, IV
Risédronate	ACTONEL [®]	30mg/j	2 mois, PO
Zolédronate	ACLASTA [®]	5mg	1 injection, IV

3.3 *Prévention des complications osseuses des métastases osseuses*

3.3.1 *Epidémiologie*

Les métastases osseuses compliquent essentiellement les cancers du sein, de la prostate et le myélome multiple. Elles sont aussi retrouvées dans le cancer du poumon mais de façon moins fréquente. En 2010 en France, l'incidence des tumeurs solides a été de 357 500 nouveaux cas dont 71 500 cancers de la prostate, 52 500 cancers du sein et 37 000 cancers du poulmon (33,64).

Pour le cancer du sein, le stade métastatique d'emblée représente 5 à 15% des cas et le stade métastatique après évolution locale représente 28% ces cas. La proportion ayant une localisation osseuse parmi l'ensemble de ces patients au stade métastatique est estimée entre 41 et 57%. Les patients avec métastases osseuses ont une durée de vie plus longue que s'ils étaient atteints de métastases extra-osseuse : 10% sont encore en vie 5 à 10 ans après le diagnostic initial (33,64).

Pour le cancer de la prostate, le stade métastatique est de l'ordre de 20% avec une localisation osseuse estimée entre 63 et 79% (33).

De façon plus globale, environ 50% des patients atteints de métastases osseuses vont développer des complications squelettiques : douleurs, complications nerveuses, hypercalcémie, fractures. L'hypercalcémie représente 10 à 15% de complications. Des fractures spontanées peuvent se produire dans 10 à 20% des cas, notamment lors de l'envahissement des os longs, surtout dans le cancer métastatique du sein. La douleur est généralement présente chez tous les patients, mais de façon plus exacerbée dans le cancer métastatique de la prostate. Dans le myélome multiple, la douleur est présente chez 3/4 des patients. Les lésions ostéolytiques sont très fréquentes et régressent peu, voire pas, même malgré les traitements antinéoplasiques. L'ensemble de ces complications peuvent affecter lourdement la qualité de vie des patients et mettre en jeu le pronostic vital (64,65).

La prise en charge des métastases osseuses repose sur les traitements spécifiques de la tumeur primitive, les traitements locaux par chirurgie couplée ou non à de la radiothérapie et les médicaments agissant spécifiquement sur la minéralisation (33).

3.3.2 But des traitements

3.3.2.1 Prévention de l'ostéolyse et des fractures

Les tumeurs osseuses induisent une ostéolyse en stimulant la déminéralisation par les ostéoclastes. Dans le cancer du sein, les cellules cancéreuses inhibent la prolifération des ostéoblastes et augmentent la synthèse du second messenger responsable de l'agent ostéolytique. Certaines cellules cancéreuses inhibent aussi la synthèse du collagène. Les biphosphonates, par leur action anti-ostéoclastique, permettent de contrer ce phénomène. Ils ont également le pouvoir d'inhiber de façon directe la croissance des cellules malignes dans le cancer du sein et le myélome multiple, entraînant alors l'apoptose des cellules et la nécrose de la tumeur (64–66).

3.3.2.2 Prévention de l'hypercalcémie

La résorption induite par les cellules cancéreuses est responsable d'une hypercalcémie. Les biphosphonates luttent contre cette dernière par leur action anti-résorbante. Dans le myélome multiple ou les lymphomes, les glucocorticoïdes sont plus fréquemment employés que les biphosphonates pour traiter cette dernière (64).

3.3.2.3 Prévention des douleurs

Les biphosphonates, majoritairement intraveineux, sont utilisés pour diminuer les douleurs localisées ne pouvant pas être traitées par radiothérapie ou dans les cas où les douleurs métastatiques sont généralisées (64).

3.3.3 Traitements des complications osseuses

3.3.3.1 Les biphosphonates

Les biphosphonates sont indiqués en cas de métastases osseuses, confirmées radiologiquement, pour traiter l'hypercalcémie maligne et la douleur ou pour prévenir les complications osseuses des métastases (33).

Les biphosphonates réduisent la migration ostéoclastique et ralentissent la boucle d'auto-activation de la cellule tumorale métastatique. Dans le cancer de la prostate, l'acide zolédronique diminue de 20% les événements osseux des métastases osseuses (66).

Les biphosphonates agissent majoritairement par leur action anti-résorbante. D'autres propriétés de ces molécules ont été étudiées in vitro. Les amino-biphosphonates

inhibent l'adhésion des cellules cancéreuses à l'os et créeraient par conséquent un environnement moins favorable au développement des métastases osseuses (65).

Par action sur la voie du mévalonate, les amino-biphosphonates inhibent l'invasion, la migration et la croissance des cellules cancéreuses, les conduisant alors à l'apoptose. Ce phénomène se réalise majoritairement avec l'acide zolédronique dans le cancer du sein et de la prostate (65).

Le pamidronate et le zolédronate entraînent aussi une diminution du VEGF responsable d'une inhibition de l'angiogénèse. La croissance tumorale s'en retrouve donc freinée. Le zolédronate a également une action inhibitrice sur FGF (65).

Des études sont en cours pour vérifier et évaluer l'ensemble des actions des biphosphonates chez l'homme (65).

Le zolédronate pourrait avoir une action prophylactique des métastases osseuses par effet anti-tumoral et angiogénique direct (66).

Les biphosphonates les plus utilisés en pratique sont l'acide zolédronique et le pamidronate administré en perfusion intraveineuse. A ce jour, il n'existe pas de durée de traitement recommandé. Une supplémentation en vitamine D et en calcium doit être associée aux traitements (33).

3.3.3.2 Le dénosumab

En France, seul l'XGEVA[®] à la dose de 120mg toutes les quatre semaines a une AMM pour traiter les complications des métastases osseuses. Il constitue une alternative aux biphosphonates avec cependant un niveau d'efficacité supérieur sur les complications osseuses des métastases du cancer du sein et de la prostate. La population cible de la molécule est comprise entre 30 000 et 36 000 patients (33).

Il a été montré que le dénosumab retarde d'avantage la survenue de la première complication squelettique, comparé au pamidronate ou au zolédronate. Pour le cancer de la prostate, il la retarde d'environ 3,6 mois et pour les autres cancers d'environ 4,3 mois. Il diminue également de façon plus globale le risque de complications osseuses (67).

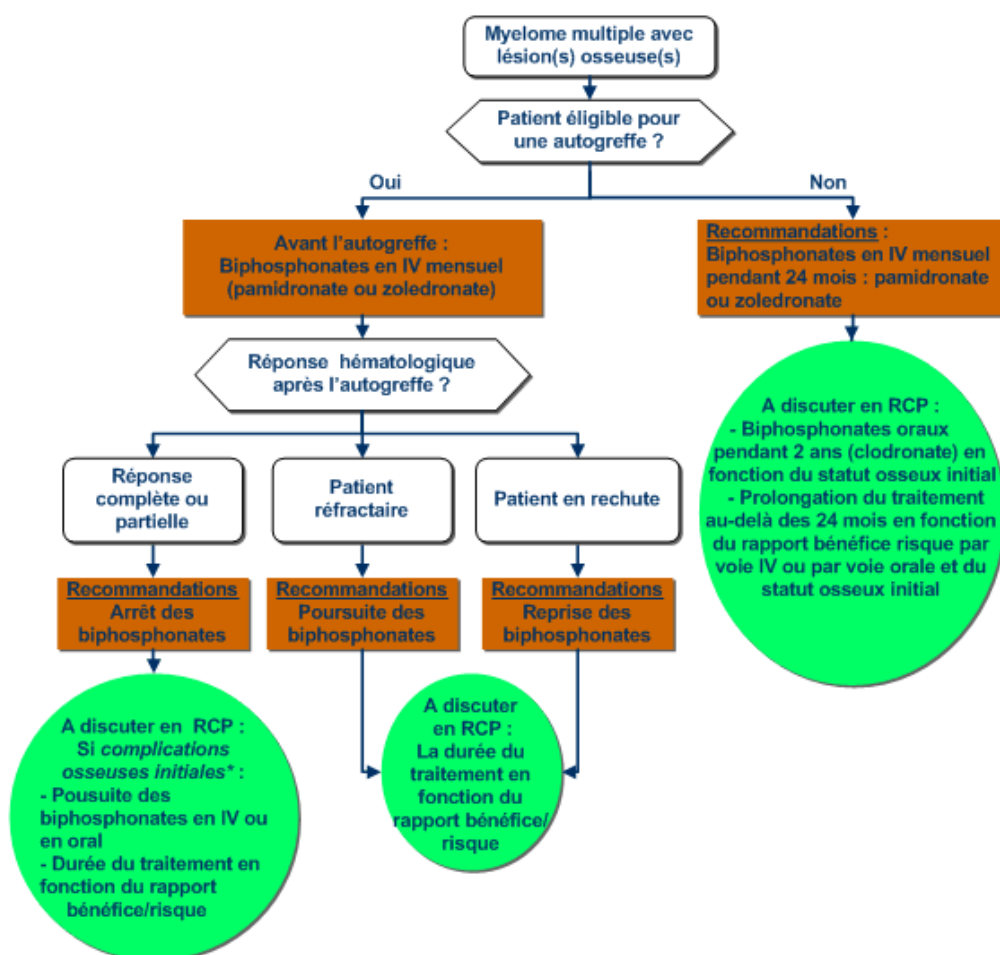
Le dénosumab, dans le cancer du sein ou de la prostate, est plus efficace que les biphosphonates dans la réduction du taux de morbidité osseuse. Cependant, peu de données concernant l'amélioration des douleurs ou de la qualité de la vie ont été rapportées. Le dénosumab retarderait d'avantage l'arrivée des douleurs. Il ne semble pas non plus avoir une incidence sur la survie globale des patients (33,67).

3.3.4 Schéma thérapeutique et dose

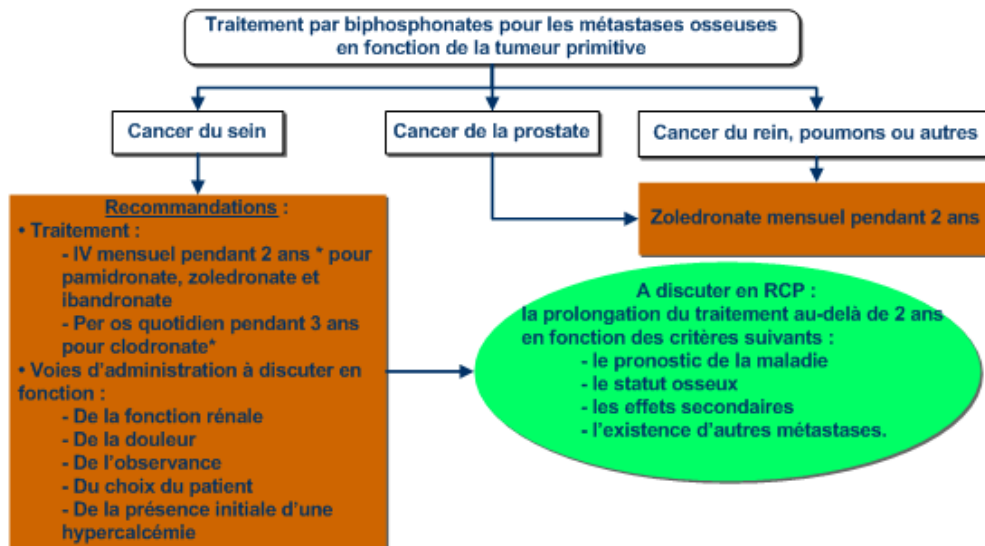
En 2010, un groupe de travail pluridisciplinaire de professionnels des réseaux ONCOLOR et Rhône Alpes ont élaboré un référentiel de prescription et de dosage des biphosphonates.

([http://www.oncologik.fr/index.php/Oncolor:Biphosphonates Hypercalc%C3%A9mie#Traitement_du_myelome_multiple](http://www.oncologik.fr/index.php/Oncolor:Biphosphonates%20Hypercalc%C3%A9mie#Traitement_du_myelome_multiple)).

3.3.4.1 Dans le cadre du myélome multiple



3.3.4.2 Dans le cadre des tumeurs solides



3.3.4.3 Indications des molécules et posologies

Molécules utilisées		Indications		
		Myélome multiples	Tumeurs osseuses	Hypercalcémie
Zolédronate ZOMETA®		4 mg dans 100 mL de NaCl à 0,9% ou de glucose 5% pendant au moins 15 minutes		
Pamidronate AREDIA®		90 mg dans 250 mL de NaCl à 0,9% ou de glucose à 5% pendant au moins 2 heures		90 mg dans 500mL de NaCl à 0,9% ou de glucose à 5% pendant au moins 4 heures
Clodronate	LYTOS®	2 comprimés à 520 mg par jour		Non recommandé
	CLASTOBAN®	1600 mg par jour en 1 prise (comprimés à 400 ou 800 mg)		Non recommandé
Ibandronate BONDRONAT®		Non recommandé	6 mg dans 100 mL de NaCl 0,9% ou de glucose 5% pendant au moins 15 minutes	En cas d'hypercalcémie sévère (calcémie corrigée en fonction du taux d'albumine > 3 mmol/L) : 4 mg dans 100 mL de NaCl 0,9% ou de glucose à 5% pendant au moins 15 minutes
				En cas d'hypercalcémie modérée (calcémie corrigée en fonction du taux d'albumine < 3 mmol/L) : 2 mg dans 100 mL de NaCl 0,9% ou de glucose à 5% pendant au moins 15 minutes

3.3.5 Conclusions

Les biphosphonates et le dénosumab réduisent donc la fréquence des complications osseuses suite aux métastases osseuses. Cependant leur impact sur la survie globale n'est pas toujours démontré (66).

PARTIE II

L'OSTEOCHIMIONECROSE INDUITE

PAR LES ANTI-RESORBEURS :

BIPHOSPHONATES ET DENOSUMAB

1 DEFINITION

Le premiers cas d'ostéochimionécrose (ONM) a été décrit en 2003 par Marx. Elle est définie par une surface osseuse de la mâchoire mise à nue qui ne cicatrise pas après huit semaines d'évolution, après constatation par un professionnel de santé, chez un patient recevant des biphosphonates et qui n'a pas eu de radiothérapie régionale (68).

Cependant, suite aux ostéonécroses survenues sous l'influence d'autres molécules modifiant le remodelage osseux, l'AAOMS (*American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*) a modifié cette définition. On considère aujourd'hui un patient atteint d'une ONM s'il présente l'ensemble des caractéristiques suivantes (14) :

1. Patient ayant reçu ou étant en cours de traitement avec une molécule anti-résorption ou anti-angiogénique
2. Avec une exposition osseuse ou un os probablement atteint avec fistule orale ou extra-orale dans la région maxillo-faciale qui persiste depuis plus de huit semaines
3. Sans antécédent de radiothérapie dans la région maxillo-faciale ou d'antécédent de métastases osseuses des mâchoires

2 DIAGNOSTIC DE L'ONM

Le diagnostic d'ONM s'établit principalement par l'observation clinique. L'évaluation radiologique est un complément de diagnostic, il permet également de suivre l'extension du processus nécrotique. Le diagnostic précoce d'ONM est parfois difficile car l'ensemble des signes peut être identique à d'autres pathologies dentaires ou parodontales.

2.1 Aspect clinique de l'ONM

Classiquement, les signes cliniques suivants sont retrouvés lors d'une ONM : douleurs plus ou moins variables, œdèmes des tissus mous, infections, perte dentaire, halitose, exposition osseuse, fistule et suppuration, ulcération. Les signes cliniques et les symptômes sont variables d'un individu à l'autre et sont généralement liés au stade d'évolution de la pathologie. L'ONM se caractérise initialement par une inflammation modérée de la muqueuse de surface, souvent étendue et mal limitée, peu douloureuse voire indolore. Cette douleur est plus ou moins similaire à celle d'un abcès dentaire, elle peut être spontanée ou provoquée par la mastication ou le brossage par exemple. Les dents situées dans la zone inflammatoire deviennent mobiles avec un tableau clinique pouvant évoquer une infection dentaire ou parodontale. Cependant, le plus souvent il n'y a aucune atteinte parodontale expliquant la mobilité dentaire. Puis par la suite, l'ostéonécrose se développe soit spontanément, soit après un acte chirurgical. Elle entraîne une exposition osseuse peu étendue, entourée par une muqueuse légèrement inflammatoire. En l'absence ou malgré le traitement, l'exposition osseuse progresse. Une perte spontanée d'une ou plusieurs dents peut se produire. Une surinfection du site peut se développer entraînant des fistules extra-orales. La nécrose osseuse peut aussi conduire à des hypoesthésie labio mentonnière (signe de Vincent), à des sinusites, des fractures spontanées des pièces osseuses... (14,29,69–71).

Le diagnostic positif sera établi si les trois conditions suivantes sont retrouvées :

- Absence de radiothérapie sur la zone correspondant à l'ostéonécrose
- Absence de métastases locales
- Absence de cicatrisation après trois à six semaines malgré un traitement local adapté (14).

Selon l'AAOMS, l'ONM est classée en quatre stades, en fonction de son évolution, des signes cliniques et radiologiques retrouvées (14).

- *Patients à risque* : Patients ayant reçu des substances anti-résorbantes et ne présentant pas de nécrose osseuse visible.
- *Stade 0* : Aucun signe clinique apparent de nécrose osseuse mais présence de signes et symptômes cliniques non spécifiques

- *Stade 1* : Nécrose osseuse apparente chez des patients asymptomatiques sans infection associée
- *Stade 2* : Nécrose osseuse apparente associée à une infection avec présence de douleurs et d'érythème dans la zone exposée avec ou sans écoulement purulent
- *Stade 3* : Nécrose osseuse apparente associée à un ou plusieurs signes suivants : nécrose osseuse apparente s'étendant au-delà de l'os alvéolaire (bord basilaire et bord postérieur du ramus mandibulaire, sinus maxillaire et zygoma) entraînant une fracture, fistule extra-orale, communication bucco-sinusienne ou bucco-nasale, ou ostéolyse s'étendant au bord inférieur mandibulaire ou au plancher sinusien.

Le plus souvent l'ONM se déclare au niveau d'un site d'avulsion non cicatrisé. Dans deux tiers des cas, les patients montrent une douleur localisée avec une tuméfaction en regard, plus ou moins inflammatoire et, ou, infectée. Dans certains cas, les signes cliniques ne sont pas immédiatement identifiables. Dans d'autres cas, les patients peuvent présenter des douleurs, des œdèmes et des fistules purulentes en l'absence d'os nécrotique exposée dans le milieu oral. Un patient asymptomatique peut être atteint d'une ONM depuis plusieurs semaines ou mois avant que l'exposition osseuse ne soit mise en évidence lors d'une visite de contrôle. La présence d'une douleur ou de symptôme non spécifiques, sans infection ou exposition osseuse, peut aussi conduire le patient à consulter. Chez d'autres patients, les symptômes de l'ONM ressemblent à ceux d'une pathologie dentaire ou parodontale. Cependant, ces symptômes doivent disparaître après un traitement dentaire ou parodontal classique adapté. Le diagnostic précoce d'ONM est difficile et la prise de traitement anti-résorbeurs doit alerter le praticien (14,29,69–71).

2.2 Aspect radiologique

L'imagerie ne permet pas à elle seule d'affirmer le diagnostic d'ostéonécrose, elle est seulement un examen complémentaire. La scintigraphie osseuse est la technique la plus sensible pour mettre en évidence un foyer d'ostéonécrose précoce. Cependant, ce type d'imagerie fixe l'ensemble des foyers inflammatoires de façon non spécifique et il est difficile de différencier un foyer infectieux dentaire d'une ONM (72,73).

Le panoramique dentaire est l'acte de choix dans la réalisation du diagnostic initial puisqu'il permet une observation globale des structures osseuses oro-faciale. Son rôle est triple : premièrement il joue un rôle avant la mise en place des traitements anti-résorbeurs, en permettant la mise en évidence des foyers infections bucco-dentaire, kystes et granulomes péri-apicaux par exemple. Deuxièmement, il permet la détection précoce des foyers asymptomatiques correspondant à des zones d'ostéonécrose non exposées dans la

cavité buccale. Puis finalement, associé ou non au scanner conventionnel ou à un examen CBCT (*Cone Beam Computed Tomodensitometry*), il permet de préciser l'atteinte osseuse à type d'ostéosclérose seule ou associée à une ostéolyse. Au cours du traitement, le panoramique dentaire permet de suivre l'évolution et la consolidation osseuse (70,72).

Les signes radiologiques observés lors des ostéonécroses des mâchoires ne sont pas spécifiques. On peut retrouver des lésions ostéolytiques plus ou moins bien circonscrites traduisant une anomalie du remodelage osseux, un épaississement de la lamina dura, une hétérogénéité de la trame osseuse alliant ostéosclérose et ostéolyse, un aspect en sucre mouillé de l'os, un liseré d'ostéosclérose péri-radriculaire, un épaississement de la corticale externe, un aspect en double contour de la corticale externe, un retard de cicatrisation avec une alvéole vide. On peut aussi visualiser des séquestres osseux, fracture, fistule, sinusite... L'ensemble de ces signes peut être retrouvé à tous les stades de l'ostéonécrose, la destruction de la structure trabéculaire de l'os spongieux et l'érosion de l'os cortical étant les plus fréquents. Dans les stades très avancés, il est parfois observé la formation d'os périoste. Cependant, dans quasi tous les cas, on trouve une condensation osseuse encore non élucidée à ce jour : est-ce la traduction de l'imprégnation de l'os par les biphosphonates ou un signe évocateur d'ONM? (70–73).

Bedogni A & Coll, en 2012, ont tenté d'isoler les aspects radiologiques de l'ONM pour chaque stade défini par l'AAOMS afin d'établir une nouvelle classification. Ils ont d'abord distingué les signes précoces d'ONM des manifestations plus tardives avant de les mettre en parallèle avec les signes cliniques (74).

Tableau X : Signes non spécifiques en CBCT associés à une ONM (74)

Aspects radiologiques précoces	Aspects radiologiques avancés
<ul style="list-style-type: none"> – Rupture de corticale – Ostéosclérose localisée – Epaississement et sclérose de la lamina dura – Persistance de l'alvéole vide – Epaississement trabéculaire – Formation d'un séquestre 	<ul style="list-style-type: none"> – Ostéosclérose diffuse – Fistule orale et ou extra orale – Ostéolyse étendue au plancher sinusien – Ostéosclérose des os adjacents (zygoma, palais dur) – Fracture spontanée – Réaction périostée – Proéminence du canal du nerf mandibulaire – Sinusite

Tableau XI : Relation entre les stades d'ONM définies par l'AAOMS, les signes cliniques et radiologiques (74)

	Signes cliniques et symptômes	Aspects radiologiques (Scanner)
Stade 1 : ONM focale 1a : Asymptomatique 1b : Symptomatique (douleur ou pus)	<ul style="list-style-type: none"> – Exposition osseuse – Mobilité dentaire soudaine – Absence de cicatrisation de l'alvéole après avulsion – Fistule muqueuse – Gonflement – Abscès – Trismus – Déformation du corps mandibulaire – Hypoesthésie / Paresthésie des lèvres 	<ul style="list-style-type: none"> – Augmentation de la densité osseuse limitée à la région alvéolaire – Epaissement trabéculaire et ou ostéosclérose focale avec ou sans les signes suivant : <ul style="list-style-type: none"> ○ Epaissement marqué et sclérotique de la lamina dura ○ Persistance alvéole et/ou disparition de la corticale
Stade 2 : ONM diffuse 2a : Asymptomatique 2b : Symptomatique (douleur ou pus)	<ul style="list-style-type: none"> – Identique Stade 1 	<ul style="list-style-type: none"> – Augmentation de la densité osseuse étendue à l'os basale – Ostéosclérose diffuse avec ou sans les signes suivant : <ul style="list-style-type: none"> ○ Proéminence du canal du nerf alvéolaire inférieur ○ Réaction périostée ○ Sinusite ○ Formation d'un séquestre et/ou fistule oro-antrale
Stade 3 : ONM compliquée	<ul style="list-style-type: none"> – Idem Stade 2 avec un ou plusieurs des signes cliniques suivant : <ul style="list-style-type: none"> ○ Fistule extra-orale ○ Déplacement de fragments mandibulaires ○ Fuite nasale de liquide 	<ul style="list-style-type: none"> – Ostéosclérose des os adjacents (zygomatique, palais dur) – Fracture mandibulaire pathologique – Ostéolyse étendue au plancher sinusal

La classification des ONM de l'AAOMS peut être mise en relation avec celle de *Bedogni A & Coll*, bien que cette dernière ne s'intéresse pas aux ONM sans exposition osseuse correspondant au stade 0.

Les signes radiologiques sont peu spécifiques et peu évocateurs des ONM. Il conviendra donc de toujours mettre en lien la clinique et l'imagerie. La recherche d'un traitement par molécule anti-résorbantes doit être systématique dès lors que des images décrites dans le paragraphe ci-dessus sont retrouvées (72,73).

2.3 Diagnostic différentiel

2.3.1 Tumeurs osseuses primitives

Il peut s'agir de tumeurs bénignes qui se développent au sein du tissu osseux ou de tumeurs malignes tels des ostéosarcomes par exemple. Ces derniers peuvent entraîner une nécrose de l'os. La tumeur peut dépasser les corticales et entraîner une ostéogénèse périostée réactionnelle. Ce type de tumeurs est rare au niveau des os plats et du crâne (75,76).

2.3.2 Métastases

Les métastases se développent le plus souvent dans le cadre d'un cancer du sein, du rein, de la prostate, du poumon ou de l'estomac. Les symptômes ressemblent fortement à ceux d'une ONM à la différence que l'exposition osseuse est plus rare. La biopsie est le meilleur moyen de réaliser le diagnostic différentiel mais elle n'est pas recommandée compte tenu du risque d'importer d'aggravation de l'ONM potentielle (75).

2.3.3 Ostéoradionécrose

Elle est retrouvée chez les patients ayant reçu de la radiothérapie au niveau cervico-faciale. Les rayons sont responsables d'une diminution de la vascularisation et d'une sclérose osseuse. L'os cicatrise donc moins bien et les cellules sont peu actives. La mandibule est plus fréquemment touchée que le maxillaire (75).

2.3.4 Gingivite ulcéro-nécrotique (GUN) et Parodontite Ulcéro-nécrotique (PUN)

La GUN est une gingivite aiguë nécrosante d'évolution rapide entraînant une nécrose de la papille interdentaire s'étendant à la gencive adhérente et des signes généraux. Lorsque l'os est touché, on parle de PUN mais cet os est rarement exposé dans le milieu buccal. Ce peut être un premier signe d'une atteinte par le VIH (*virus de l'immunodéficience humaine*) (76).

2.3.5 Ostéomyélite chronique

Il s'agit d'une inflammation des espaces contenant la moelle pouvant apparaître suite à une infection dentaire chronique, une fracture, une immunodépression... Elle peut s'accompagner d'un œdème, d'une douleur et d'un écoulement purulent. Cependant, la mise à nu de l'os nécrotique est rare (75).

2.3.6 Alvéolite

Elle apparaît deux ou trois jours après une extraction dentaire, l'alvéole déshabillée ne cicatrise pas. Les douleurs sont très intenses. Il peut s'agir, soit d'une alvéolite sèche, soit d'une alvéolite suppurée si il y a une surinfection. Dans le premier cas on retrouve un os exposé en bouche extrêmement sensible au contact contrairement à l'ONM où l'os est insensible car nécrosé. Un séquestre osseux peut être expulsé quelque semaine après l'avulsion (76).

2.3.7 Ostéite

Il s'agit d'une affection inflammatoire du tissu osseux touchant la corticale. Elle peut être sèche ou suppurée et entraîner une nécrose de l'os avec possible séquestres osseux. Les étiologies sont multiples : infectieuses, dentaires, traumatiques, tumorales, primitive, parfois inconnues (76).

2.3.8 Autres

D'autres pathologies peuvent mimer les symptômes de l'ONM comme les sinusites, les pathologies péri-apicales dentaires, les traumatismes prothétiques ou autres, les pathologies de l'articulation temporo-mandibulaire ou encore une lésion cavitationnelle ostéo-nécrotique neuropathique (52).

3 FACTEURS DE RISQUES ET FACTEURS DECLENCHANT DE L'ONM

3.1 Généraux

3.1.1 Age et Sexe

L'âge et le sexe sont des facteurs très variables. La plus forte prévalence des ONM se retrouve dans la population féminine, ceci étant très probablement le reflet des maladies sous-jacentes pour lesquelles les agents sont prescrits, à savoir ostéoporose et cancer du sein. Cependant le nombre d'ONM relevé chez les patients étant atteints d'un myélome est le même chez l'homme ou chez la femme (14).

Il n'y a encore à ce jour, aucune ONM de relevé chez les enfants bien que ces derniers soient traités par BP intraveineux dans le cadre d'une ostéogénèse imparfaite par exemple et que des gestes dentaires invasifs soient réalisés. Cependant, il faut souligner qu'il y a peu d'étude réalisée dans ce domaine (70).

3.1.2 Diabète

Une étude réalisée en 2013, montre que sur 46 patients atteints d'ONM, 67,4% était diabétique ou avait une glycémie élevée à jeun. Le diabète entraîne une ischémie de la micro vascularisation osseuse, une diminution du remodelage osseux et une dysfonction des cellules endothéliales retardant alors la cicatrisation. De plus, le stress oxydatif présent chez les patients diabétiques pourrait favoriser le développement des ONM (14,77).

3.1.3 Corticothérapie prolongée

Les corticoïdes en cure prolongée sont parfois associés au traitement de certains cancers. Il a été prouvé qu'ils augmentent le risque de survenue des ONM. Leur effet immunosuppresseur ralentit la cicatrisation et modifie la microflore buccale, augmentant alors le risque d'infection par voie orale et donc la surinfection au niveau d'un site d'exposition osseux (14,78).

3.1.4 Autres traitements concomitants

Au même titre que la corticothérapie prolongée, les chimiothérapies et les immunosuppresseurs augmentent le risque de survenue d'une ONM. En effet, ils diminuent les possibilités de cicatrisation et de défenses (14,78).

3.1.5 Tabac

Le tabac pourrait être un facteur de risque supplémentaire ou aggravant mais cependant les études restent très contradictoires. La nicotine pourrait augmenter la vasoconstriction dans l'os et créer une ischémie, retardant la cicatrisation. Les carcinogènes contenues dans la fumée aggraveraient le phénomène (14).

3.1.6 Facteurs génétiques

Des polymorphismes nucléotidiques simples (SNP) pourraient être associés au risque de développement d'ONM. La plupart de ces SNP sont situés dans des régions du gène associé au remodelage osseux, à la formation du collagène ou à certaines pathologies osseuses. *Katz* a rapporté un taux d'ONM de 57% quand des SNP étaient présents au niveau de cinq gènes impliqués dans le turn-over osseux. Dans une vaste étude du génome, *Nicoletti* a montré que les patients avec un SNP dans le gène RBMS3 (associé à la densité osseuse et à la formation du collagène) étaient 5,8 fois plus susceptibles de développer une ONM. Dans une étude qui a analysé les polymorphismes liés à l'activité de synthèse de diphosphate de farnésyle (enzyme spécifiquement inhibé par les BP) une corrélation positive a été établie avec le statut de porteur et la survenue d'ONM. Collectivement, ces études suggèrent qu'une sensibilité de la lignée germinale aux BP peut exister (14).

3.1.7 Néphropathies

Les BP étant majoritairement éliminés par voie rénale, il est probable qu'une dysfonction de cet organe, notamment une insuffisance rénale amplifie le risque d'ONM. En effet, les BP plus présents au sein de l'organisme pourraient se retrouver en plus grande quantité dans le tissu osseux (14).

3.1.8 Autres

Plusieurs autres facteurs de risque potentiels ont été décrits comme l'obésité, les maladies systémiques inflammatoires (arthrite rhumatoïde), l'anémie (Hb inf à 10g/dL), hypocalcification, déficit en vitamine D ou encore le type de cancer (14,70,78).

3.2 Locaux

3.2.1 Hygiène

Il paraît évident qu'une mauvaise hygiène bucco-dentaire est un élément favorable à la survenue d'une ONM. De manière générale, elle est associée au biofilm dentaire retrouvé sur l'ensemble des surfaces orales comportant un nombre important de bactéries organisées, capables de se développer et d'entraîner des infections voire des surinfections, par exemple sur une exposition osseuse spontanée. De même, une mauvaise hygiène est responsable de l'apparition de lésion carieuses et de problèmes parodontaux entraînant l'avulsion des dents et donc d'un traumatisme osseux (14,70).

3.2.2 Geste chirurgical

L'acte chirurgical, notamment l'avulsion dentaire, est le facteur de risque le plus important d'ONM. Plusieurs études ont rapportés que 52 à 61% des ONM seraient survenues après une avulsion. Cependant, les chiffres sont très divergents d'une étude à l'autre mais tous s'accordent sur le fait qu'il s'agit du facteur de risque majeur.

Les études où les résultats sont les plus similaires sont celles réalisées sur des patients traités par BP oraux. Une étude prospective sur 194 patients a relevé un cas d'ONM : le risque de survenue d'une ONM chez un patient traité par BP oraux après une avulsion est donc d'environ 0,5%.

Les études menées sur les patients étant traités par BP intraveineux sont quant à elles beaucoup plus aléatoires dans leurs résultats. En effet, certaines études trouvent que le risque pour un patient cancéreux subissant une extraction dentaire, est multiplié par 16 s'il est traité par zolédronate, alors que d'autres montrent que ce risque est multiplié par 33. Le risque de développer une ONM chez un patient cancéreux traité par BP intraveineux après avulsion se situe entre 1,6 et 14,8%.

Le risque de survenue d'une ONM après chirurgie autre que l'avulsion dentaire est inconnu. En effet, on ne connaît pas le risque après chirurgie parodontale ou résection apicale par exemple, mais tout laisse à croire que ce dernier est probablement comparable à celui d'une avulsion dès lors qu'une exposition osseuse a lieu lors du geste (14,70,78).

3.2.3 Particularités anatomiques

Peu d'études semblent s'intéresser aux facteurs anatomiques. L'ONM survient le plus souvent à la mandibule (73%) et majoritairement dans son niveau postérieur. Les cas d'ONM au maxillaire sont retrouvés dans 22,5% et dans 4,5% l'ONM se situe à la fois au maxillaire et à la mandibule. Les exostoses, les toris linguaux ou palatins, les crêtes mylo-hyoidiennes très

marquées sont des facteurs de risque supplémentaire par les saillies osseuses qu'elles représentent et qui sont alors facilement irritables par des prothèses par exemple (14,70).

3.2.4 Autres pathologies orales préexistantes

Les maladies inflammatoires (gingivite et parodontite), les pathologies parodontales ou encore les pathologies péri-apicales sont des facteurs de risque bien identifiés d'après l'AAOMS. Cependant, *Vahtsevanos et All* ne retrouve aucun lien entre l'indice CPITN et le risque d'ONM : il n'y aurait alors pas de lien de cause à effet entre caries, hygiène, pathologie parodontale et ONM. L'étude de *Saad & All* montre que dans environ 50% des cas d'ONM survenue chez des patients cancéreux, une pathologie inflammatoire préexistait. Cependant le traitement de ces pathologies passent parfois par la chirurgie (avulsion notamment) et des confusions peuvent survenir : l'extraction est-elle le facteur principal ou est-ce la pathologie pré-existante (14,78,79)?

3.2.5 Prothèses inadaptées

Le port de prothèses est associé à une augmentation du risque d'ONM. *Vahtsevanos et All* ont suivi 1621 patients cancéreux et traités par BP intraveineux. Ils ont conclu que le risque de survenue d'ONM était multiplié par deux chez les porteurs de prothèses. En effet, une prothèse amovible inadaptée est responsable de lésions de la muqueuse entraînant une porte d'entrée pour les bactéries. Une cicatrisation retardée par frottement de l'intrados sur la zone a lieu. Cependant cette non cicatrisation pourrait être imputée à l'hypothétique toxicité des BP sur les tissus mous qui aurait un effet direct sur les kératinocytes et les fibroblastes (79).

3.2.6 Présence d'implants

La présence d'implant comme facteur de risque d'ONM sera abordé dans la partie trois.

Il existe donc de nombreux facteurs de risques à la survenue d'une ONM. Cependant, il reste très difficile d'affirmer que tel ou tel élément puissent être déclencheur d'une ONM, car cette pathologie reste multifactorielle. De plus, les patients cumulent très souvent plusieurs facteurs de risques de par leur traitement médicamenteux, leur pathologies multiples ou encore leur état bucco-dentaire.

4 HYPOTHESES PHYSIOPATHOLOGIQUES

Bien que le premier cas d'ostéochimionécrose ait été rapporté il y a plus de 10 ans, la physiopathologie de la maladie n'a toujours pas été élucidée. Plusieurs grandes hypothèses ont été émises pour tenter d'expliquer ce phénomène, mais aussi sa localisation particulière au niveau des maxillaires.

4.1 *Inhibition des ostéoclastes et du remodelage osseux*

C'est la théorie la plus probable mais n'a jamais été complètement démontrée. Les biphosphonates et le dénosumab inhibent la différenciation et la fonction des ostéoclastes, augmentant alors leur apoptose, conduisant à une diminution de la résorption et donc du remodelage osseux. Les ostéoclastes jouent un rôle majeur dans la préservation de la vitalité osseuse en remodelant tous les sites du squelette ; cependant l'ONM survient principalement au niveau de l'os alvéolaire du maxillaire et de la mandibule. Un remodelage plus actif du tissu osseux des mâchoires, par rapport aux autres os du squelette, pourrait expliquer cette prédisposition. Cette hypothèse a été montrée chez l'animal : plus l'inhibition du remodelage osseux semble important, plus le risque de développer une ONM est important (41,42,52,53).

4.2 *Inhibition de l'angiogenèse*

Cette hypothèse est basée sur la condition qu'il faut une rupture de vascularisation pour avoir une nécrose comme dans le cas d'une nécrose avasculaire de la hanche ou d'une ostéoradionécrose. L'angiogenèse est le processus par lequel se développent, migrent et se différencient les cellules endothéliales pour former les nouveaux vaisseaux. Elle influence favorablement le développement des tumeurs et leur dissémination en métastase. Elle nécessite des liaisons entre molécules de signalisation comme le VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) à son récepteur situé sur la cellule endothéliale. Les biphosphonates possèdent des propriétés anti-angiogéniques. Des études in-vitro ont montré une diminution de l'angiogenèse sous zolédronate. D'autres études menées sur des patients cancéreux traités par zolédronate vont dans ce sens car elles ont démontré une diminution du taux de VEGF circulant. Cette hypothèse est également confortée par le fait que des ONM sont à présent décrites sous traitement anti-angiogénique : Inhibiteur des Tyrosine Kinase et Anticorps anti-VEGF. Cependant, cette inhibition de l'angiogenèse n'a pas été rapportée pour le dénosumab.

La réduction de l'angiogenèse au niveau osseux serait rendue possible par la suppression du remodelage : chaque unité de remodelage recevant ses nutriments à travers des vaisseaux. La conséquence serait que remodelage et angiogenèse seraient liés. La

réduction de l'angiogenèse serait un effet secondaire du remodelage osseux. Tout ceci reste difficile à prouver.

D'autres auteurs pensent qu'une perturbation de l'angiogenèse lors du processus de cicatrisation de l'alvéole après avulsion (l'avulsion étant le facteur déclenchant principal des ONM) associée à une diminution de l'activité des ostéoclastes sous biphosphonates (activité normalement plus élevée car site d'effraction osseux) entrainerait une absence de cicatrisation de l'alvéole et par la suite une ONM.

Une autre hypothèse est basée sur le fait que le débit sanguin est proportionnel à l'activité des tissus. Une diminution du remodelage serait alors à l'origine d'une diminution du débit sanguin car les cellules osseuses seraient moins actives. Les vaisseaux deviendraient plus petits et se renouvelleraient plus lentement. Lors d'un traumatisme ou d'une infection, il serait alors impossible d'obtenir un apport suffisant de cellules de défenses et de nutriments pour une cicatrisation optimale : l'os se nécroserait (41,42,52,53).

4.3 Théorie infectieuse et / ou inflammatoire

Les facteurs de risques systémiques et locaux sont tous les deux impliqués dans la physiopathologie de l'ONM. Plusieurs études ont montré l'implication de pathologies dentaires et parodontales. La plupart des cas d'ONM rapportées ont eu lieu après avulsion mais il existerait préalablement, chez certains patients, des pathologies parodontales ou péri-apicales au niveau du site d'extraction. Plusieurs modèles animales ont prouvé qu'une inflammation ou une infection peut suffire à déclencher une ONM.

De récentes études ont montré que de nombreuses bactéries sont retrouvées au sein de l'os nécrotique dont *Actinomyces* en proportion importante. Les *Actinomyces* dont *A. Israeli* sont les bactéries les plus présentes sur les 500 de la microflore orale. Ils forment un biofilm sur les surfaces buccales permettant l'adhérence d'autres espèces qui s'organisent alors en une population hétérogène responsable des infections. A ce jour, il est impossible d'affirmer que l'infection est un événement primaire ou secondaire de l'ONM. Il a été observé une augmentation de la résorption osseuse sans stimulation secondaire des ostéoblastes. Les bactéries et les fibroblastes associés entre eux, libèrent des acides et des protéases, réalisant alors une résorption indépendante des ostéoclastes, déséquilibrant la balance apposition/résorption. Ce phénomène reste à élucider (41,42,52,53).

4.4 Toxicité sur les tissus mous

Bien que la cible des biphosphonates soit l'ostéoclaste et qu'ils se lient à l'hydroxyapatite de l'os, une toxicité sur la muqueuse buccale a été rapportée comme des cas de stomatite par prise orale de la molécule. Cependant, l'utilisation de BP sous forme de gel dans les lésions parodontales (technique peu employée et peu étudiée) ne montre pas d'effet sur la muqueuse alors que les concentrations utilisées sont élevées. Plusieurs cellules ont subi une augmentation d'apoptose ou une diminution de leur prolifération après exposition in-vitro à des BP comme les cellules de l'épithélium orale. La muqueuse buccale ne fixe pas les BP, ces derniers peuvent donc exercer leur toxicité par deux phénomènes hypothétiques. Premièrement, il est possible qu'une grande quantité de BP soit libérée lors d'une avulsion ou d'un traumatisme entraînant une toxicité rapide et directe. Mais ceci n'explique pas les cas d'ONM spontanée. Deuxièmement, la concentration de BP salivaire et du fluide gingivale pourrait entraîner un niveau élevé de substance sur une période longue. Ceci couplé à d'autres facteurs de fragilisation de la muqueuse comme le diabète, le tabac ou les médicaments serait responsable de l'ouverture du fourreau muqueux et de la nécrose osseuse.

Contrairement aux BP, aucune toxicité sur les tissus mous n'a été rapportée avec le dénosumab (41,42,52,53).

4.5 Autres théories

De nombreuses autres hypothèses ont été émises pour tenter d'élucider la physiopathologie des ONM. Certains auteurs pensent que les BP sont responsables d'une perturbation de l'immunité acquise ou innée. D'autres, pensent qu'une déficience en vitamine D ou encore une prédisposition génétique pourrait être à l'origine de la nécrose.

A ce jour, on ne connaît toujours pas de façon précise les mécanismes qui entrent en jeu dans la survenue d'une ONM. Cependant, toutes les études et les nombreux modèles animales montrent que la physiopathologie semble être multifactorielle (41,42,52,53).

5 EPIDEMIOLOGIE DE L'ONM : COMPARAISON BP ET DNS

5.1 Ostéonécrose dans les pathologies bénignes

La pathologie bénigne la plus couramment traitée par ces molécules est l'ostéoporose post-ménopausique. Les BP sont la plupart du temps administrés sous forme orale bien que l'acide zolédronique (ACLASTA[®]) puisse être injecté à hauteur d'une fois par an. Le dénosumab est représenté par le PROLIA[®], à raison d'une injection de 60mg tous les 6 mois (13).

5.1.1 Sous biphosphonates oraux

Dès 2011, les experts de l'American Dental Association (ADA) ont tenté de mettre en évidence la prévalence d'ONM chez des patients recevant un traitement contre l'ostéoporose. Les études canadiennes ont démontré un taux de 2,87% d'ONM chez les patients étant ou ayant été traités par alendronate, étidronate ou risédronate. En Australie, la prévalence (*nombre de cas malade présent dans une population à un moment donné*) a été estimée entre 0,04% et 0,01%, dans 73% cas l'ONM est survenue après une avulsion. Ce chiffre atteint donc entre 0,09% et 0,34% après avulsion dentaire. Aux USA, la prévalence est de 0,10%. Le risque de développer une ONM apparaîtrait en moyenne quatre ans après le début du traitement par alendronate (29).

En Juillet 2013, la Société Française de Stomatologie Chirurgie Maxillo-Faciale et Chirurgie Orale (SFSCMFCO) élargit les recherches. Les études s'intéressent aux ONM survenues après traitement antirésorbeurs osseux et antiangiogénique contrairement aux études de l'ADA qui n'avait pris en compte que les traitements visant l'ostéoporose. La prévalence d'ONM sous BP oraux se situe alors entre 0,001% et 0,10%. Cette prévalence augmenterait après avulsion dentaire entre 0,09% et 0,34%, comme le démontraient les études australiennes citées dans le rapport de l'ADA. La durée du traitement pourrait jouer un rôle important puisque l'on note une moyenne de 0,21% d'ONM après 4 ans de traitement alors qu'elle n'est que de 0,04% en dessous de 4 ans. Le risque de développer une ONM apparaîtrait le plus souvent après deux ans de traitement. Ce risque serait multiplié par deux au-delà de deux ans de traitement et par 5 au-delà de 5 ans (69,70).

Le récent rapport de l'American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) de 2014, montre une prévalence de 0,1% d'ONM sous BP oraux, pouvant monter à 0,21% après 4 ans d'exposition. Ils estiment que la durée moyenne d'exposition aux BP oraux est d'environ 4,4 ans pour développer une ONM (14).

5.1.2 Sous biphosphonates IV

L'AAOMS estime à 0,017% le risque de développer une ONM sans geste endo-buccal après injection intraveineuse de zolédronate, à raison d'une injection par an, après 3 ans de traitement (14).

5.1.3 Sous dénosumab

En novembre 2011, l'ADA démontre une prévalence de 0,061% après traitement intraveineux par dénosumab. L'étude FREEDOM, rapportée dans le rapport de la SFSCMCO de juillet 2013, analysant le PROLIA[®], montre un risque faible : seulement deux ONM diagnostiquées après 6 ans de traitement, soit 0,09% des patients. A noter, que la cicatrisation de ces deux sites a été obtenue après 137 jours pour l'un et 227 jours l'autre. La Société Française de Rhumatologie évalue également à 0,09% ce risque. L'AAOMS, quant à elle, estime le risque d'ONM sous dénosumab dans le cadre de l'ostéoporose à 0,04% (14,29,68,70)

5.1.4 Synthèse

Tableau XII : Risque de survenue d'ONM chez les patients traités pour pathologie bénigne : Comparaison BP et DNS

	BP ORAUX	BP IV	DENOSUMAB
ADA (2011)	0,04 à 0,1	NC	0,061
SFSCMCO (2013)	0,001 à 0,1	NC	0,09
AAOMS (2014)	0,1 à 0,21	0,017	0,04

Pour une pathologie bénigne, le risque de développer une ONM chez un patient traité par zolédronate ou dénosumab (0,017 - 0,04%) est approximativement le même que celui des patients n'en recevant pas (0 - 0,02%). Le risque de développer une ONM chez un patient traité pour une ostéoporose recevant des BP oraux ou IV ou bien du dénosumab est réel mais très faible. Comparativement au patient atteint d'un cancer et recevant un traitement anti-résorbeurs, le risque de développer une ONM chez un patient ostéoporotique est cent fois plus inférieur (14).

5.2 Ostéonécrose dans les pathologies malignes

5.2.1 Sous biphosphonates IV

Le BP le plus souvent administré dans le cas des pathologies malignes est l'acide zolédronique ou zolédronate. En Novembre 2011, l'ADA estimait le prévalence du risque d'ONM à 1,4% chez les patients recevant ce BP dans le cadre d'un cancer avec métastases osseuses (29).

La SFSCMO en Juillet 2013, montrait une prévalence de 1 à 10% avec une moyenne d'apparition de l'ONM située entre 9,4 et 24 mois avec le zolédronate et entre 39 et 72 mois pour le pamidronate. L'ONM survenait pour le zolédronate après 18 doses environ, soit vers le 21^{ème} mois, après 29 doses pour le pamidronate, soit environ 36 mois. La combinaison zolédronate + pamidronate entraînait une ONM vers le 36^{ème} mois en moyenne soit après 36 doses environ (69,70).

L'incidence de l'ONM estimée pour chaque pathologie cancéreuse se situe :

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

L'AAOMS estime le risque de développer une ONM chez un patient atteint d'un cancer métastatique et traité par zolédronate à environ 1%. C'est 50 à 100 fois plus important que chez les patients ayant un cancer métastatique et ne recevant pas de traitement (0 à 0,19%) (14).

5.2.2 Sous dénosumab

La molécule la plus utilisée est l'XGEVA[®], administrée en une injection de 120mg toutes les quatre semaines. La SFR, en 2013, a réalisé une étude de synthèse sur six articles. Elle recense 85 cas d'ONM sur 3578 patients soit 2,4%. 30% des ONM sont survenues durant la première année et 85% au terme des deux années de traitements. La cicatrisation muqueuse n'ayant été obtenue que chez 36 patients. L'étude met en évidence plusieurs facteurs de risques notamment locaux (86% des cas). 67% des patients avait reçu une chimiothérapie et 16% un traitement antiangiogénique. L'ensemble de ces facteurs peut entraîner des biais dans les résultats ci-dessus. Les patients ayant développé l'ONM étaient atteints d'un cancer métastatique de la prostate pour 64,7%, du sein à hauteur de 23,5% et d'un myélome multiple ou autres pour 11,7%. L'étude conclue donc que le dénosumab utilisé dans le traitement des métastases osseuses entraîne plus d'ONM (2,4%) que lorsqu'il est utilisé dans le traitement de l'ostéoporose (0,09%). Ceci pourrait s'expliquer par les dosages plus importants utilisés pour le traitement des complications des métastases ainsi que par la plus grande fréquence d'administration (68).

En novembre 2011, l'ADA comparait le dénosumab et l'acide zolédronique chez des patients atteints de cancer avec métastases osseuses. Le dénosumab était responsable de 2% d'ONM alors que les BP de 1,4% (29).

La SFSCMO, en juillet 2013, estimait le risque d'ONM sous XGEVA[®] entre 1 et 2%. Ils ont rapporté que durant les deux premières années de traitement, le DNS était responsable

de 1,1 à 2% d'ONM et le zolédronate de 1 à 1,3%. Une autre étude confirme ces résultats avec une prévalence de 1,8% pour le DNS et 1,3% pour l'acide zolédronique (70).

L'AAOMS tout récemment, évalue le risque d'ONM chez un patient cancéreux avec métastases osseuses traité par DNS entre 0,7 et 1,9% (14).

5.2.3 Synthèse : Risque d'ONM en % chez patients cancéreux avec métastases osseuses traité par BP et DNS

Tableau XIII : Risque de survenue d'ONM chez les patients traités pour métastases osseuses : Comparaison BP et DNS

	ADA 2011	SFR 2013	SFSCMCO 2013	AAOMS 2014
Acide Zolédronique	1,4	NC	1 à 10	1
Dénosumab	2	2,4	1 à 2	0,7 à 1,9
Aucun traitement	NC	NC	NC	0 à 0,019

Tableau XIV : Evolution du risque de survenue d'ONM en fonction de la durée d'administration chez les patients traités pour pathologie bénigne : Comparaison BP et DNS

Risque d'ONM après	1 an	2 ans	3 ans
ZOLEDRONATE	0,6%	0,9%	1,3%
DENOSUMAB	0,5%	1,1%	1,1%

Le risque d'ONM chez un patient cancéreux métastatique recevant du dénosumab est sensiblement le même que s'il recevait des BP. Le dénosumab est une alternative au BP, en sachant qu'il est plus efficace que ces derniers sur les métastases osseuses du cancer du sein et de la prostate. Que ce soit avec le DNS ou les BP, le risque d'ONM augmente avec la durée du traitement. En comparaison, les patients atteints du cancer ont un risque multiplié par 100 de développer une ONM par rapport à un patient ostéoporotique recevant le même traitement anti-résorbeurs (14).

6 PREDICTION DU RISQUE D'ONM

De nombreuses études ont été menées dans le but de prédire le risque d'ONM. La valeur prédictive du dosage sérique du Télopeptide C-Terminale (CTX test), marqueur du remodelage osseux, n'a toujours pas été validée. Un taux de CTX inférieur à 100pg/mL reflèterait un très faible remodelage et donc un risque élevé d'ONM. Un taux compris entre 100 et 150 pg/mL représenterait un risque modéré et un taux supérieur à 150pg/mL un risque faible. Ces valeurs à ce jour sont seulement un guide de décision dans la mise en route de traitement, mais ne peuvent être associées de façon précise à un risque d'ONM (44,45).

Des prédispositions génétiques ont aussi été recherchées afin d'identifier les patients à risque. Les études sont peu nombreuses et les résultats très divergents (14).

A ce jour, aucune méthode ne permet de prédire le risque d'ONM.

7 ANTI-ANGIOGENIQUES ET ONM

Les patients atteints de cancer avec métastases osseuses sont principalement traités par biphosphonates (BP) afin de réduire les risques de complications osseuses. Cependant ,d'autres molécules sont employées pour traiter l'ensemble des tumeurs malignes comme des chimiothérapies ou encore des immunothérapies. Les anti-angiogéniques, majoritairement représentés par le bévécizumab (BVZ) et le sunitinib (SNT), font partie intégrante des thérapeutiques utilisées contre le cancer. Des cas d'ONM ont été rapportés avec ses deux substances (80,81).

Une étude portant sur le risque d'ONM sous anti-angiogéniques (BVZ et SNT) a été réalisée par *Christodoulou & All.* Ils ont suivi 116 patients traités par zolédronate et par ibandronate dont 25 recevaient aussi un anti-angiogénique. Un taux global d'ONM de 4,3% a été observé dont 1,1% sous BP seul. Sur les 25 patients traité par BP et anti-angiogénique, 16% ont déclaré une ONM alors que la durée moyenne de traitement par BP était similaire dans les deux groupes (82).

L'incidence d'ONM sous anti-angiogénique de façon globale serait plus importante chez les patients atteint d'un myélome multiple que d'un cancer métastatique (83).

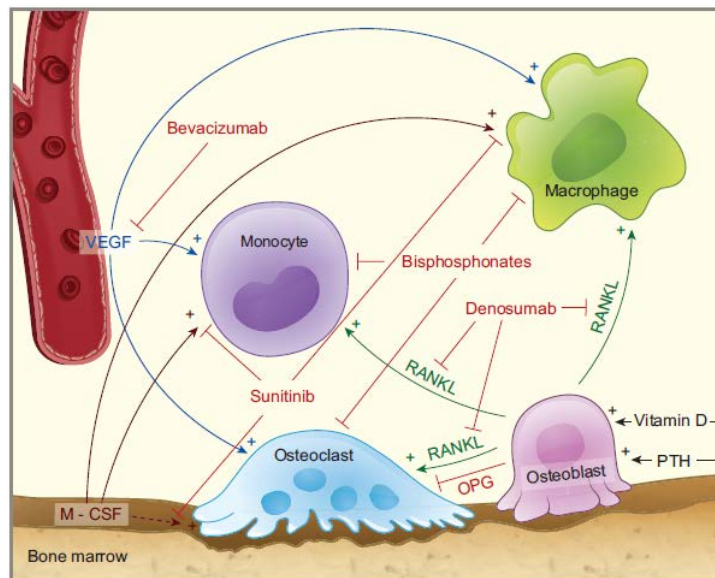


Figure 15 : Physiologie osseuse et actions du BVZ, SNT, BP et DNS sur le remodelage osseux (57)

7.1 Le bévacicumab

7.1.1 Pharmacologie

Le bévacicumab est commercialisé en France sous le nom d'AVASTIN®. Il est employé dans le traitement des cancers métastatiques du colon, du rectum, du pancréas, du sein, du poumon et du rein, pour ses propriétés anti-angiogéniques. Il se présente sous la forme de perfusion à administrer en intraveineux. C'est un anticorps monoclonal dirigé contre le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (*VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor*). Il fixe VEGF l'empêchant alors de se lier à son récepteur situé sur les cellules endothéliales, inhibant donc l'angiogénèse. La neutralisation de l'activité biologique du VEGF fait régresser les vaisseaux tumoraux, normalise les vaisseaux tumoraux restants, et inhibe la formation de nouveaux vaisseaux tumoraux, inhibant ainsi la croissance tumorale (80,84).

Les posologies sont différentes pour chaque cancer métastatique et sont ajustées en fonction de l'avancé de la pathologie (85).

Il a été recensé environ 55 cas d'ONM sur 800 000 patients traités, ces derniers ayant reçu une chimiothérapie ou un traitement antérieur ou concomitant par biphosphonates (80).

7.1.2 Bévacicumab seul et ONM

Le premier cas d'ONM sous BVZ, sans traitement concomitant par BP et en l'absence de geste dentaire, a été décrit en 2008 par *Estilo*. En 2013, huit cas d'ONM sous BVZ en l'absence de BP avaient été répertoriés. *Greuter* puis *Serra* décrivent eux aussi, chacun un cas d'ONM survenue spontanément après traitement par BVZ et en l'absence d'antécédent ou de traitement par BP (86).

Guarneri & All estime le risque d'ONM sous BVZ entre 0,3 et 0,4% après avoir fait la moyenne de trois études prospectives incluant au total 3560 patients traités pour un cancer du sein métastatique ou des récurrences locales de métastases (84).

	BVZ	BVZ + BP
Etude AVADO	0,5%	1,3%
Etude RIBBON-1	0%	0,6%
Etude ATHENA	0%	2,4%

Tableau XV : Résultats des trois études prospectives analysées par Guarneri & All (84)

7.1.3 Bévacizumab et biphosphonates

Une étude de la littérature réalisée en 2010 par *Guarneri & All*, montre que le BVZ couplé aux biphosphonates, principalement à l'acide zolédronique serait responsable de 0,9 à 2,4% d'ONM. *Ayllon & All* trouvent quant à eux un risque d'environ 2% de survenue d'ONM sous BVZ et BP. *Mc Arthur* confirme les 2% dans son étude (84,87,88).

Les biphosphonates, principalement l'acide zolédronique, diminue la prolifération des vaisseaux et la concentration de VEGF. Ils inhibent donc l'angiogenèse. Cet effet couplé à celui du BVZ amplifie l'action anti-angiogénique et supprime les possibilités de cicatrisation des tissus (83,84).

Les amino-biphosphonates couplé au BVZ entraîneraient plus d'ONM que les non-amino-BP. L'acide zolédronique couplé au BVZ diminue le temps moyen d'apparition de l'ONM. Cette association augmente également le risque d'apparition spontanée d'ONM. Elle augmente aussi le nombre de lésions mais n'aurait pas d'incidence sur le processus d'extension de la nécrose (83,84).

Le BVZ en traitement simultané avec l'acide zolédronique est donc responsable d'ONM. Cependant, d'autres cas ont été rapportés avec le BVZ en association avec le pamidronate, le clodronate ou l'ibandronate (84).

Les prévalences d'ONM sous BVZ ne sont donc pas plus élevées que celles sous zolédronate ou dénosumab. Cependant, il reste très difficile de chiffrer les risques car l'ensemble des patients traités par BVZ reçoivent de façon concomitante un traitement par chimiothérapie dans le cadre de leur cancer. La chimiothérapie perturbant le renouvellement cellulaire, les défenses immunitaire et donc le turn-over au niveau osseux. De plus, la majorité des patients présentent de nombreuses comorbidités, bien que des cas spontanés d'ONM sous BVZ en l'absence de traitement concomitant par BP et chez des patients sans comorbidités associées, ont été observés(84,86).

Les études menées n'ont pas encore permis de mettre en évidence la physiopathologie mais tous s'accordent à dire que le BVZ est un facteur de risque additionnel à la survenue d'une ONM. C'est pourquoi certains auteurs préconisent d'étendre les recommandations, les précautions et la prévention déjà utilisée pour les biphosphonates et le dénosumab aux molécules anti-angiogéniques (80,82,84).

7.1.4 BVZ et dénosumab

Aucune étude relative à l'ONM avec l'association BVZ + DNS n'a été retrouvée.

7.2 Le sunitinib

7.2.1 Pharmacologie

Le sunitinib possède une AMM en France sous le nom commercial de SUTENT[®]. C'est un inhibiteur de plusieurs récepteurs à tyrosine kinase impliqués dans la croissance tumorale, la néo-angiogenèse pathologique et la progression métastatique du cancer. Il inhibe notamment le récepteur aux facteurs de croissance VEGF. Il est employé dans le traitement des cancers avancés non accessibles à une résection chirurgicale. Cette substance est très souvent utilisée dans le traitement des cancers du rein avancés ou métastatiques. Il est administré sous forme orale (81,89).

Dans les tumeurs stromale gastro-intestinale et les cancers du rein métastatiques, la dose de Sutent[®] recommandée est de 50 mg, par voie orale, à raison d'une prise quotidienne pendant 4 semaines consécutives, suivie d'une fenêtre thérapeutique de 2 semaines, correspondant à un cycle complet de 6 semaines. Dans les tumeurs neuroendocrines du pancréas, la dose de Sutent[®] recommandée est de 37,5 mg, par voie orale, à raison d'une prise quotidienne, sans fenêtre thérapeutique préétablie (90).

Une étude, fin 2010, a évalué à 27 le nombre de cas d'ONM chez 101 000 patients traités par cette substance. Cependant ces patients avaient reçu ou recevaient également un traitement par biphosphonates intraveineux (81).

7.2.2 Sunitinib seul et ONM

Des cas d'ONM sous sunitinib ont été décrits en l'absence de traitement concomitant par BP. En effet, *Nicolatou & All* décrivent deux cas étant survenus de façon spontanée chez des patients traités pour un cancer du rein (91).

La plupart du temps les ONM sous SNT seul surviennent après un geste invasif. *Koch & All* rapportent un cas d'un patient traité par sorafenib puis SNT, sans traitement concomitant par BP ou corticostéroïdes ayant déclaré une ONM, deux mois après l'avulsion d'une première molaire. *Fleisseig & All* décrivent un cas similaire, l'ONM étant survenue huit mois après l'extraction d'une dent de sagesse (92,93).

Le SNT entraîne des modifications orales dans 10 à 50% des cas comme des altérations du goût, une sécheresse buccale, une muqueuse hypersensible, des douleurs, des saignements gingivaux ou encore des mucites et stomatites. Il serait responsable de gingivite ulcéro-nécrotique qui pourrait être le point de départ d'ONM. Les mucites seraient également un facteur de risque supplémentaire à la survenue d'ONM. En cas d'association aux BP, les mucites seraient encore plus prononcées (91,94).

La thérapie par sunitinib seul est donc responsable d'ONM en l'absence ou après un geste invasif. Cependant à ce jour, aucune étude n'a encore évalué le risque de survenue d'ONM imputable à cette substance.

7.2.3 Sunitinib et biphosphonates

Le SNT associé aux biphosphonates est responsable de plusieurs cas d'ONM. *Hoefert et All* rapportent les cas de trois patients atteints d'un cancer du rein métastatique, traité par biphosphonates intraveineux et sunitinib. Le premier était traité par ibandronate 6mg/mois et a déclaré une ONM spontanée. Le deuxième sous zometa® 4mg/mois a déclaré l'ONM sur un site d'avulsion n'ayant jamais cicatrisé, réalisé un mois avant la thérapie par BP. Le dernier patient, traité par acide zolédronique 4mg/mois a déclaré une ONM après une avulsion. Ces trois cas montrent donc que l'ONM sous SNT et BP peut survenir en présence ou en l'absence d'un geste invasif ou encore avec des BP différents (94).

Nicolatou & All décrivent un autre cas d'ONM chez un patient avec cancer du rein métastatique sous sunitinib et zolédronate survenu en l'absence de geste (91).

Brunello & Coll, ont rapporté plusieurs cas, caractérisés par une fistule cutanée et un séquestre osseux chez des patients traités par biphosphonates et sunitinib pour un cancer métastatique du rein. La pathologie s'améliorait avec l'arrêt du sunitinib mais s'aggravait rapidement avec sa reprise. Ils ont émis l'hypothèse que l'activité anti-angiogénique du sunitinib pourrait amplifier l'inhibition du remodelage osseux exercé par les amino-biphosphonates piégés dans la matrice ostéonécrotique, empêchant alors la muqueuse de cicatriser et l'exposant alors à des infections. Cependant, le rôle spécifique du zolédronate ou du sunitinib n'a pas été élucidé dans ce cas (89).

Beuselinck & All, ont montré que l'association sunitinib et BP améliorait l'efficacité des traitements dirigés contre le cancer métastatique du rein, mais qu'il augmentait considérablement le risque d'ONM. Ils ont suivi 76 patients dont 49 étaient traités par BP et sunitinib et 27 par sunitinib seule. L'incidence d'ONM dans le groupe BP + sunitinib est de 10% et elle atteint 17% après 12 mois de traitement. Tous les patients du groupe sauf deux étaient traités par zolédronate à raison d'une dose toutes les quatre semaines. *Bozas & All* rapportent un taux d'ONM de 24% sous sunitinib + zolédronate. Cependant, l'étude inclue

seulement 21 patients . *Keizman* quant à lui, n'observe aucun cas d'ONM parmi ces 35 patients traité par SNT + BP (95).

Pour *Beuselinck & All*, l'association SNT-BP induirait plus d'ONM que l'association BVZ-BP (95).

L'action de chacune des substances, SNT et BP, n'a à ce jour, pas encore été précisée pour expliquer la survenue d'ONM. Cependant, l'ensemble des études montrent que le SNT, comme le BVZ, sont un facteur de risque supplémentaire, notamment par ses effets oraux pouvant être des éléments déclencheurs de la pathologie.

7.2.4 Sunitinib et dénosumab

Aucune étude relative à l'ONM avec l'association SNT + DNS n'a été retrouvée.

7.3 Conclusions

Les anti-angiogéniques, notamment lorsqu'ils sont associés à des traitements par biphosphonates intraveineux, sont responsables d'une augmentation du nombre de cas d'ONM. Cependant, les nombreuses comorbidités dont sont atteints les patients, rendent difficile l'interprétation du rôle de chacune des substances dans la physiopathologie de la maladie. De plus, ces dernières, ainsi que les autres traitements administrés aux patients compliquent également le calcul d'une incidence précise.

Les facteurs de risques oraux connus de l'ONM telle la maladie parodontale ou encore la réalisation d'acte invasif doivent être contrôlées pour éviter la survenue des ONM.

L'ensemble des études s'accordent sur le fait que les traitements par antiangiogéniques doivent être suspendus en cas d'ONM.

L'utilisation croissante des traitements anti-angiogénique et le risque d'ONM réel imputable à ces substances justifient la nécessité de mieux évaluer l'incidence de la pathologie dans des études incluant de plus grands nombres de patients.

Tableau XVI : Risque de survenue d'ONM pour chaque substance ou association de substances

Substance ou associations de substances	Risque de survenue d'ONM (en %)
Aucun traitement	0 à 0,019
Acide zolédronique Zometa [®]	1
Dénosumab Xgeva [®]	0,7 à 2,4
Bevacizumab	0,2 à 0,5
Sunitinib	NC
Bevacizumab + Acide zolédronique	0,9 à 2,4
Sunitinib + Acide zolédronique	10%
Bevacizumab + Dénosumab	NC
Sunitinib + Dénosumab	NC

8 AUTRES SUBSTANCES AFFECTANT LE REMODELAGE OSSEUX ET ONM

A ce jour, d'après eVidal, il n'y a pas eu de cas d'ONM répertoriés avec le raloxifène (Evista[®]), le téraparatide (Forstéo[®]) et le ranélate de strontium (Protélos[®]). Concernant les nouvelles molécules en voie de développement, aucune donnée n'a été retrouvée concernant la survenue d'ONM.

PARTIE III

PRISE EN CHARGE DES PATIENTS

SOUS TRAITEMENT

ANTI-RESORBEURS et ANTI- ANGIOGENIQUES:

BIPHOSPHONATES ET DENOSUMAB

1 RECOMMANDATIONS ACTUELLES EN CHIRURGIE ORALE

1.1 Concernant la prévention avant traitement

1.1.1 Généralités

Les généralités exposées ci-dessous concernent l'ensemble des patients, indifféremment de leur pathologie, maligne ou bénigne, qu'ils soient traités par biphosphonates ou dénosumab. La prise en charge de ces derniers nécessite une étroite collaboration entre médecin prescripteur, oncologue et chirurgien- dentiste.

Le prescripteur du traitement doit informer le patient sur le risque de survenue d'ONM. Il doit aussi évaluer les facteurs de risque avant initiation d'un traitement anti-résorbeur ou anti-angiogénique. Le patient doit être adressé à un chirurgien- dentiste pour réaliser un bilan bucco-dentaire avant de débiter la thérapie (14,32,33,96,97).

Le chirurgien- dentiste doit être informé du type de traitement, de la molécule utilisée, de la posologie et de la durée approximative du traitement (98,99).

La consultation auprès du professionnel de la santé bucco-dentaire va, d'une part permettre le dépistage précoce des patients à risques et d'autre part, permettre la mise en place de soins appropriés dans le but d'obtenir une situation dentaire saine et donc de diminuer l'incidence de survenue de l'ONM (14,96).

De nombreuses études (100–102) ont montré que ces consultations réduisaient le risque d'ONM par rapport aux patients n'ayant pas subi de mesures de prévention dentaire. *Dimopoulos & all* rapporte une incidence d'ONM divisée par trois après prévention, *Vandone & all* une incidence divisée par deux et *Bonacina & all* ne rapporte aucun cas d'ONM après dépistage et soins. Certains auteurs préconisent l'usage des protocoles utilisés avant radiothérapie cervico-faciale (99).

Le premier rôle du chirurgien- dentiste est de réaliser une éducation thérapeutique de son patient en lui enseignant les mesures de prévention et en lui mentionnant les risques encourus en cas de refus des soins. Il doit aussi lui expliquer les manifestations cliniques de la pathologie de telle manière à ce qu'il puisse les reconnaître et en alerter immédiatement le professionnel de santé (14,32,33,96).

Outre l'éducation thérapeutique du patient, cette consultation a pour but l'identification clinique et radiologique des foyers infectieux bucco-dentaires et des sites potentiels de survenue d'ONM, de façon à éviter les séquelles après instauration du

traitement. Un bilan radiologique comprenant un panoramique dentaire et des radiographies rétro-alvéolaire est indiqué. Ils pourront si nécessaire être complétés par un dentascanner ou un CBCT (Cone-Beam Computed Tomography) en cas de doute sur certaines zones (14,96,99).

Dans un second temps, la suppression des foyers infectieux diagnostiqués initialement doit être réalisée le plus tôt possible avant l'instauration du traitement, afin de laisser cicatriser les structures muqueuses et osseuses. Des visites de contrôle devraient être effectuées tous les 6 mois au minimum. Des bains de bouche à la chlorhexidine peuvent être prescrits afin de diminuer la charge bactérienne en bouche. Une application de fluorures peut aussi être envisagée pour renforcer les structures dentaires conservées et limiter le risque carieux (14,98,99).

Le prescripteur ou le médecin oncologue devraient si l'état général du patient le permet, laisser le temps au chirurgien- dentiste d'assainir la cavité orale avant de débiter le traitement anti-résorbeur ou anti-angiogénique (14).

Le patient doit être informé de la nécessité de signaler toute mobilité dentaire ou toute douleur, œdème, ou inflammation de la muqueuse gingivale à son chirurgien- dentiste ou à son (ses) médecin(s) (32,97).

Concernant le dénosumab, l'XGEVA[®] ne doit pas être initié chez les patients souffrant d'une affection dentaire ou de la mâchoire, nécessitant une intervention chirurgicale, ou chez les patients ne présentant pas une guérison complète après une chirurgie bucco-dentaire. Au même titre que les biphosphonates, une évaluation individuelle du bénéfice-risque doit être effectuée chez les patients présentant des facteurs de risque d'ONM, avant instauration d'un tel traitement (33).

1.1.2 Patient allant bénéficier d'un traitement anti-résorbeur pour traitement de l'ostéoporose

Tous les patients doivent subir des examens dentaires avant instauration du traitement, surtout si ces derniers n'ont pas eu de suivi depuis plusieurs années. Malgré un risque d'ONM faible (0,10%), le chirurgien- dentiste doit sensibiliser son patient à ce risque, surtout si le traitement est susceptible de dépasser 4 ans (14,29).

Lors de la visite avant instauration du traitement, les foyers infectieux bucco-dentaires seront recherchés et éliminés. Du fait du risque moins important d'ONM comparé aux patients cancéreux métastatiques, les traitements sont moins agressifs. Les soins découlant de cet examen initial ne doivent pas retarder l'instauration du traitement par BP chez les patients à risque élevé de fractures (32,97).

1.1.3 Patient allant bénéficier d'un traitement anti-résorbeur IV ou anti-angiogénique dans le cadre du traitement d'un cancer métastatique.

Les oncologues devraient évaluer et gérer les patients devant recevoir des anti-résorbeurs intraveineux ou des antiangiogéniques comme des patients recevant de la radiothérapie cervico-faciale. En effet, les protocoles de prise en charge de radiothérapie sont généralement bien connus des médecins et des chirurgiens- dentistes (14).

Le traitement se doit d'être agressif : tous les foyers infectieux actifs ou potentiels doivent être éradiqués. La prise en compte de l'historique dentaire du patient, ainsi que sa motivation doivent guider le clinicien dans sa prise de décision de conservation ou non de certaines dents (97,99).

Les racines résiduelles, les dents non reconstituables de façon pérenne, les dents mobiles, les dents avec atteintes de furcation ou pathologies apicales doivent être extraites. De même, les dents de sagesse en désinclusion, les dents de sagesse incluses avec kyste odontogène doivent aussi être avulsées. Les berges osseuses doivent être régularisées pour éviter toutes lésions des tissus mous. Une fermeture primaire des plaies doit être recherchée. Les autres chirurgies dento-alvéolaire doivent être réalisées dans ce même temps (14,96,99).

Les patients porteurs de tori ou d'exostoses recouverts par une muqueuse fine sont à risque élevé de traumatisme surtout s'ils possèdent une prothèse amovible. De ce fait, ces excroissances osseuses doivent être éliminées avant instauration du traitement (99).

Les patients porteurs de prothèses amovibles doivent être examinés pour mettre en évidence les zones de traumatismes muqueux, notamment le long de la région des brides linguales et des niches rétro-molaire (14).

La mise en place de résine souple type Soft Liner (CoeSoft®) dans l'intrados peut être réalisée et fréquemment renouvelée pour éviter les zones de surpressions. Les extensions trop profondes au niveau des crêtes mylohyoïdiennes doivent être supprimées (99).

Le patient ne doit pas non plus porter sa prothèse la nuit (99).

Des rendez-vous de contrôles, de préventions, des séances de soins doivent être réalisés de manière périodique, au minimum deux fois par an, afin d'éviter le délabrement des dents restantes et donc les extractions, et ce indéfiniment (14,96,98).

L'instauration d'un traitement par anti-angiogénique (Avastin® ou Sutent®) doit impérativement être précédée d'un examen bucco-dentaire et de soins préventifs appropriés (80,81).

1.2 *Concernant la surveillance pendant le traitement*

1.2.1 Recommandations générales

Ces recommandations concernent les patients traités pour une pathologie bénigne ou maligne. Les soins dentaires peuvent être réalisés en ville ou à l'hôpital. Le chirurgien-dentiste doit s'assurer que le patient est correctement informé du risque d'ONM et de la nécessité de maintenir une bonne hygiène dentaire. Le patient doit signaler toute mobilité dentaire, toute douleur ou gonflement, ou inflammation de la muqueuse gingivale à son chirurgien dentiste ou à son médecin (29,97).

Au cours du traitement, les patients traités par Prolia® ou Xgeva® et présentant des facteurs de risque doivent éviter si possible toute intervention dentaire invasive (32,33).

1.2.2 Patient asymptomatique recevant un traitement anti-résorbeur pour traitement de l'ostéoporose

Le suivi bucco-dentaire de ces patients est le même que celui recommandé dans la population générale : au minimum un contrôle une fois par an. Cependant, au moindre symptôme, le patient doit en informer son chirurgien- dentiste traitant (29).

Les avulsions dentaires, lorsqu'elles sont nécessaires, doivent être effectuées sous traitement antibiotique et de la façon la plus atraumatique possible. La levée d'un lambeau de pleine épaisseur doit être évitée. Un lambeau d'épaisseur partielle sera privilégié si des difficultés de fermeture du site opératoire surviennent, afin de préserver la vascularisation de l'os sous-jacent (97).

Les pathologies dentaires ou parodontales doivent être traitées, même si un risque d'ONM existe, car les complications éventuelles qu'elles peuvent entraîner sont susceptibles d'être plus graves et étendues. Leur prise en charge par la suite en sera d'autant plus difficile (29).

Les pathologies parodontales doivent être traitées de manière classique : séance d'hygiène, détartrage et surfaçage le plus atraumatique possible avec réévaluation à 4 ou 6 semaines. Des séances de maintenances doivent être programmées. La chirurgie n'est pas contre-indiquée, mais il est préférable d'éviter d'exposer l'os alvéolaire (29).

Les soins endodontiques sont préférables aux extractions, lorsque la dent peut ensuite être restaurée ou maintenue sur l'arcade de façon pérenne. Le traitement endodontique s'effectue de manière classique en veillant à ne pas sur-instrumenter l'apex. Il

n'y a pas de différence significative en termes de cicatrisation du péri-apex lors de granulome entre les patients traités par biphosphonates ou non. La résection apicale n'est pas contre-indiquée : les recommandations sont les mêmes que pour une chirurgie d'avulsion (29).

Les soins conservateurs doivent être réalisés afin de diminuer au maximum le risque d'infection. En termes de prothèses, aucune preuve n'affirme que les malocclusions ou les forces de mastications importantes, augmentent le risque d'ONM. Afin d'éviter les avulsions et pour stabiliser les dents mobiles, des attelles parodontales peuvent être posées ou des prothèses fixées ou amovibles réalisées (29).

1.2.3 Patient asymptomatique recevant un traitement anti-résorbeur IV ou anti-angiogénique dans le cadre d'un traitement d'un cancer métastatique.

Les patients dentés sont considérés comme sujets à haut risque d'ONM. Ils doivent subir une visite de contrôle au moins tous les trois ou quatre mois, ou au moindre symptôme bucco-dentaire. Les patients non dentés, donc moins à risque d'ONM, devront être examinés tous les six mois. Cette visite comprendra un examen clinique et radiologique et permettra de vérifier le maintien de la bonne hygiène bucco-dentaire, de rappeler les consignes d'hygiène, notamment alimentaire, d'identifier précocement les zones de nécroses et si nécessaire, de réaliser une fluoruration topique. Elle permettra également de dépister et de traiter les foyers infectieux par des gestes aussi peu agressifs que possible pour l'os, le parodonte et la muqueuse (97,99).

Les soins conservateurs doivent être réalisés pour éviter au maximum les avulsions. Les actes entraînant des lésions osseuses comme les traitements parodontaux chirurgicaux doivent être évités. Les dents non reconstituables peuvent être traitées par suppression de la couronne (mise à plat) et par un traitement radiculaire. Un contrôle des prothèses amovibles doit aussi être réalisé (14,97,99).

Chez les patients traités par anti-angiogénique, qui reçoivent ou qui ont précédemment reçu des biphosphonates injectables, les interventions dentaires invasives doivent être évitées autant que possible (80,81).

Les avulsions doivent se limiter aux dents non conservables, c'est-à-dire celles au stade 3 de mobilité ou présentant un foyer infectieux actif. Le traitement par biphosphonates ne doit pas être arrêté. Un anesthésique sans vasoconstricteur doit être utilisé. Une antibiothérapie doit être instaurée la veille du geste et poursuivie jusqu'à cicatrisation complète (évaluée cliniquement et radiologiquement). Une régularisation de la

crête alvéolaire et la pose de suture hermétique avec rapprochement berge à berge est préconisée.

La stabilisation des dents mobiles en stade 1 et 2 à l'aide d'une attelle parodontale doit être préférée à l'avulsion (97).

1.3 *Concernant le suivi après le traitement*

Plus les traitements sont longs, plus les risques de survenue d'ONM augmentent, et ce, indépendamment de la pathologie (bénigne ou maligne). C'est pourquoi les patients sous molécules anti-ostéoclastiques doivent, au même titre que les patients traités par chimiothérapie ou radiothérapie cervico-faciale, bénéficier de consultations bucco-dentaires de contrôles périodiques. Ces examens cliniques et radiologiques permettront d'identifier précocement les modifications des tissus mous et des tissus durs, car il faut garder à l'esprit que le risque d'ONM pour ces patients continue d'exister, même si le traitement est terminé (14,29,99).

1.4 *Concernant la prise en charge d'un patient traité pour une pathologie bénigne (ostéoporose, maladie de Paget) et devant bénéficier d'un geste chirurgical.*

A ce jour, il n'existe aucune recommandation fondée sur des modèles de recherches cliniques validés concernant la prise en charge des patients sous biphosphonates oraux. La synthèse des études cliniques réalisées par l'AAOMS (*American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*) montre que le risque d'ONM augmente avec la durée du traitement et devient plus important après 4 ans de thérapie. Ce délai est raccourci, si des comorbidités sont associées (corticostéroïdes, anti-angiogéniques). Les stratégies de prise en charge ci-dessous ne sont donc que des lignes directrices (14).

Les patients traités par BP oraux semblent avoir des manifestations moins sévères de la nécrose, comparés aux patients cancéreux et semblent mieux répondre aux traitements. La chirurgie dento-alvéolaire, si elle est nécessaire, n'est pas contre-indiquée, mais elle doit s'effectuer de manière atraumatique et conservatrice. Si cette dernière concerne plusieurs sites oraux, il est alors préférable de la réaliser quadrant par quadrant, en s'assurant avant chaque nouveau geste, que le site opératoire précédent a complètement cicatrisé afin de ne pas multiplier les éventuels sites de nécrose. La fermeture primaire du site doit toujours être recherchée. Si les berges sont difficiles à rapprocher, des membranes semi-perméables peuvent être utilisées. Des antiseptiques locaux comme la chlorhexidine doivent être prescrit avant et après le geste jusqu'à cicatrisation, à raison de deux fois par jour pendant 4 à 8 semaines. Une antibioprophylaxie à J-1 et poursuivie à J+3 ou J+7 peut être instaurée (14,29).

1.4.1 Patient ayant pris un BP oral pendant moins de 4 ans avec absence de facteurs de risque clinique

Il n'est pas nécessaire de retarder ou de modifier le plan de traitement dentaire, car il n'existe aucune contre-indication. La chirurgie buccale, maxillo-faciale et parodontale est possible. Il est conseillé de se mettre en relation avec le prescripteur des BP pour connaître le statut médical du patient (14).

1.4.2 Patient ayant pris un BP oral pendant moins de 4 ans, mais ayant aussi eu de façon concomitante un traitement par corticostéroïde ou anti-angiogénique

Il est impératif de contacter le prescripteur des BP pour envisager la mise en place d'une fenêtre thérapeutique, bien que le bénéfice de cette dernière n'a, à ce jour, pas été prouvé. Si l'état général du patient le permet, le traitement sera arrêté deux mois avant le geste et repris trois mois après, une fois la cicatrisation osseuse obtenue. Ceci est basé sur le fait que les corticoïdes et les anti-angiogéniques associés aux BP augmentent le risque d'ONM et que la suspension temporaire du traitement diminuerait ce dernier (14,29).

1.4.2.1 La fenêtre thérapeutique : état actuel des connaissances

L'arrêt des biphosphonates oraux ou du dénosumab avant la réalisation d'un acte invasif reste controversé. Peu de données sont disponibles pour prouver son efficacité et l'absence de risque encouru par le patient (14).

En 2009, l'AAOMS préconisait l'arrêt des BP trois mois avant le geste et une reprise du traitement trois mois après. Cependant, aucune preuve de la modification du risque d'ONM après avulsion n'avait été apportée (14).

En 2011, l'ADA recommandait la poursuite du traitement par BP ou DNS si ce dernier n'avait pas dépassé 2 ans. La même année, la FDA (*Food and Drug Administration*) rapportait qu'il n'y avait pas de donnée suffisante et importante pour recommander la réalisation de fenêtre thérapeutique (29).

En 2013, un groupe de travail international recommandait une fenêtre thérapeutique jusqu'à cicatrisation du site chez les patients ayant un traitement par BP depuis plus de 4 ans, un risque élevé d'ONM, des facteurs concomitants de risque ou ayant une polyarthrite rhumatoïde, du diabète, un tabagisme non sevré ou un traitement par glucocorticoïde (14).

En 2013, *Damm & Jones* proposent une alternative à la fenêtre thérapeutique classique. Leur approche est fondée sur la physiologie osseuse et la pharmacodynamie de la molécule. Cependant, aucune étude ne confirme la validité de leur proposition. Etant donné que 50% des BP est éliminé par le rein et que l'ostéoclaste, principal réservoir de BP a une durée de vie de deux semaines, le taux sérique de BP libre serait extrêmement faible après deux mois d'arrêt de traitement. Donc, une fenêtre thérapeutique de deux mois devrait suffire avant un geste invasif (103).

En 2014, l'AAOMS reconnaît que les données sont limitées pour affirmer le bénéfice ou non de la fenêtre thérapeutique chez un patient traité pour pathologie bénigne. Cependant, elle admet le bénéfice théorique que pourrait apporter la fenêtre thérapeutique de 2 mois et la recommande chez les patients ayant pris des BP pendant plus de 4 ans (14).

1.4.3 Patient ayant reçu des BP oraux pendant plus de 4 ans avec ou sans traitement médical concomitant.

Les recommandations sont les mêmes que pour un patient traité depuis moins de 4 ans, mais ayant aussi reçu un traitement par corticostéroïdes ou antiangiogénique (14).

1.5 Concernant la prise en charge d'un patient atteint d'un cancer avec métastases osseuses et devant bénéficier d'un geste chirurgical

Les protocoles à mettre en œuvre sont basés sur des mesures de contrôle de l'infection au niveau local et systémique. Il est recommandé de réduire l'inflammation, et/ou l'infection locale, par un traitement parodontal (*détartrage*) et par des bains de bouche quotidiens à la chlorhexidine (0,12%, 3 fois par jours, après les repas) avant l'intervention et pendant les jours suivants

La prescription d'antibiotiques est recommandée la veille de l'intervention et jusqu'à la cicatrisation muqueuse (*Amoxicilline 2g/j, en deux prises, ou en cas d'allergie clindamycine 1200mg/j, en deux prises, chez l'adulte*). Cette antibiothérapie peut être modifiée en fonction du risque pour le patient ou de la pathologie traitée.

Aucune étude ne privilégie un type d'anesthésie particulier par rapport à un autre. Seule la NSW Health propose, lorsque c'est possible, de recourir à des anesthésies régionales plutôt que locales sans démontrer par ailleurs le bénéfice apporté. Elle préconise aussi de minimiser l'usage des vasoconstricteurs. Cependant aucune donnée ne contre-indique leur emploi.

Le geste chirurgical doit être le plus atraumatique possible, avec régularisation des bords osseux. Si besoin, un lambeau mucopériosté ou d'épaisseur partielle peut être levé. Une fermeture primaire de la plaie, par des sutures sans tension, doit être recherchée.

Lorsque les besoins chirurgicaux sont multiples, il est conseillé de procéder secteur par secteur et, si possible, d'attendre deux mois avant l'intervention suivante. Cela afin d'éviter d'exposer le patient à un risque d'ONM étendu.

L'arrêt temporaire du traitement, ou sa modification, doivent être discutés avec l'oncologue afin d'évaluer le rapport bénéfice/risque.

Une surveillance prolongée de la cicatrisation osseuse et des mesures d'hygiène sont recommandées (98,99).

1.5.1 La fenêtre thérapeutique : état actuel des connaissances

Comme pour les patients traités pour une pathologie bénigne, l'arrêt du traitement par BP intraveineux reste très controversé avant la réalisation d'un geste chirurgical. Contrairement au BP, le dénosumab ne se fixe pas à la matrice osseuse. Par conséquent, ces effets anti-résorbeurs devraient cesser au bout de 6 mois après le traitement. Cependant, aucune étude n'appuie ou ne réfute la stratégie d'arrêt du traitement dans la prévention de l'ONM. Il en est de même concernant les anti-angiogéniques (14).

1.6 Concernant la prise en charge du patient présentant une ONM

1.6.1 Recommandations de l'ANSM (2007) et mise à jour de 2014

Bien que ces recommandations datent 2007, elles sont ici exposées pour comparaison. Elles ne prennent pas en compte les ONM sous dénosumab ou anti-angiogénique. L'ANSM dans sa lettre (97), évoque une prise en charge indifférente du stade de la pathologie. Ces lignes directrices se composent de quatre points :

Le patient doit être impérativement adressé à un service hospitalier de chirurgie maxillo-faciale, d'ORL ou d'odontologie. Dans l'attente de la prise en charge hospitalière, il est recommandé de réaliser un bilan radiologique (panoramique dentaire) afin d'apprécier l'importance de la nécrose et la présence éventuelle d'un séquestre, d'éviter tout geste chirurgical, de traiter médicalement la douleur, de poursuivre une hygiène bucco- dentaire stricte.

Des rinçages quotidiens à l'aide d'une solution antiseptique (chlorhexidine aqueuse 0,1%) sont recommandés en présence d'ulcérations avec zone d'os nécrotique visible en bouche.

Les traitements chirurgicaux ne doivent s'envisager qu'à minima. Il conviendra de préférer une chirurgie de propreté : régularisation des bords traumatisants les tissus mous environnants, élimination de séquestre mobile. En cas de fractures, et lorsque la nécrose osseuse envahit largement la mandibule, il faut éviter les reconstructions par greffes osseuses libres ou pédiculées. Après résection de l'os nécrotique au voisinage de la fracture, un fixateur externe peut être envisagé, ou mieux, une plaque de reconstruction avec des ancrages vissés les plus éloignés possibles de la zone de nécrose.

Il est nécessaire d'informer le médecin prescripteur de la complication du traitement par biphosphonates. La poursuite du traitement par BP doit être décidée au cas par cas par le médecin prescripteur (97).

En septembre 2014, l'ANSM a publié deux lettres concernant la prise en charge des patients sous dénosumab ayant développé une ONM. Elle préconise une prise en charge individuelle adaptée par un chirurgien- dentiste ou un stomatologue ayant une bonne connaissance de l'ONM. L'ANSM recommande l'interruption temporaire du traitement par Prolia® ou Xgeva® jusqu'à la résolution complète de l'ONM et la diminution des facteurs de risques, lorsque cela est possible (32,33).

1.6.2 Recommandations de l'ADA 2011

1.6.2.1 Généralités

L'ADA (29) utilise les différents stades de l'ONM décrit par l'AAOMS pour émettre ces recommandations dans la prise en charge de la pathologie. Elle prône la mise en œuvre au maximum des traitements conservateurs.

1.6.2.2 Prise en charge du patient à risque

Le chirurgien- dentiste doit enseigner au patient les techniques d'hygiène bucco-dentaire. Les soins dentaires de routine doivent être réalisés afin d'éviter toute lésion carieuse compromettant l'organe dentaire (29).

1.6.2.3 Prise en charge du patient au stade 0

Des mesures conservatrices locales, une prescription analgésique et d'antibiotiques doivent être réalisées afin de diminuer les symptômes douloureux et infectieux. Une communication avec le médecin prescripteur doit se mettre en place, afin d'éventuellement modifier ou arrêter le traitement (29).

1.6.2.4 Prise en charge du patient au stade 1

Le patient doit réaliser des bains de bouche antiseptiques. Un débridement superficiel de l'os nécrosé permettra la suppression des irritations des tissus mous. Les séquestres osseux doivent être éliminés. Un traitement antalgique et antibiotique doit être instauré. Le patient devra être examiné tous les 3 à 6 mois. La poursuite du traitement par biphosphonates devra être évaluée avec le médecin prescripteur (29).

1.6.2.5 Prise en charge du patient au stade 2

Les mesures sont identiques à celles du stade 1 en ajoutant des contrôles plus fréquents (29).

1.6.2.6 Prise en charge du patient au stade 3

Le protocole est le même que celui du stade 2. Un nouveau débridement chirurgical, voire une résection du segment de l'os nécrosé, doit être réalisée afin de pallier l'infection persistante et la douleur. Après antibiogramme, une antibiothérapie par voie intraveineuse pourra être réalisée (29).

1.6.3 Recommandations de la SFSCMFCO (2013)

Contrairement à l'AAOMS, qui en 2009 utilisait les différents stades de la pathologie pour exposer ces traitements, la SFSCMFCO différencie sa prise en charge en deux catégories : une approche conservatrice non chirurgicale et une approche chirurgicale radicale.

L'approche conservatrice non chirurgicale est préconisée pour les stades 0 à 2. Elle vise à réduire la douleur, l'infection des tissus mous et osseux et à minimiser la progression de la nécrose.

Elle se détaille en cinq points (98) :

- Une éducation du patient avec maintenance et hygiène bucco-dentaire
- Des rinçages buccaux antiseptiques à raison de 2 fois par jour (chlorhexidine ou peroxyde d'hydrogène)
- Un traitement analgésique
- Un traitement antibiotique de 7 à 14 jours ou plus si nécessaire. La prescription d'amoxicilline, de phénoxy méthylpénicilline, d'amoxicilline/acide clavulanique ou de clindamycine, avec ou sans métronidazole est suggérée. Un antibiogramme peut être réalisé pour confirmer les germes responsables et adapter la molécule.
- Un suivi rapproché est indispensable et la poursuite du traitement par BP sera discutée avec le médecin prescripteur.

Un débridement superficiel peut compléter ces mesures si nécessaire, afin d'éliminer les irritations des tissus mous. L'élimination des séquestres osseux mobiles et des dents symptomatiques sans lever de lambeau mucopériosté et sans exposer davantage l'os sain doit être réalisée.

Lorsque l'ensemble des mesures exposées ci-dessus auront échoué, ou dans les stades d'ONM plus avancés, des mesures chirurgicales avec résection de l'os nécrosé, sous traitement antalgique et antibiothérapie locale et systémique, sont préconisées. Ces procédures chirurgicales sont les suivantes :

- Débridement chirurgical avec ostectomie (séquestrectomie)
- Régularisation de tous les bords osseux
- Fermeture primaire de la plaie, sans tension

Le curetage de l'os nécrosé et l'obtention d'une fermeture fiable des tissus mous par une technique chirurgicale donnent des résultats satisfaisants dans 60 à 100% des cas. Toutefois, ces résultats méritent d'être évalués à long terme.

Concernant la question de la quantité d'os à retirer, deux écoles s'affrontent. La première technique est non agressive. Elle est basée sur le retrait du séquestre à minima, avec une intervention la plus conservatrice possible au niveau des tissus mous. La seconde technique est plus radicale, préconisant d'emblée un débridement plus important, généralement la suppression complète du tissu nécrosé, jusqu'à l'obtention d'un saignement, signe d'un état osseux sain. Quoi qu'il en soit, la fermeture du site par rapprochement berge à berge de la muqueuse est recherchée. Diverses techniques sont décrites comme par exemple, la fermeture en plusieurs plans ou encore les fermetures par lambeau (muscle mylohyoïdien).

Lorsque toutes les approches ont échoué, en présence d'importants segments d'os nécrosé ou en présence d'une fracture pathologique, une chirurgie plus radicale peut être proposée, mais elle doit concerner un faible nombre de patients. Cette chirurgie associe une résection segmentaire de la mandibule ou une maxillectomie partielle et éventuellement une reconstruction par lambeaux osseux microvascularisés (fibula) ou un lambeau tissulaire régional (lambeau infra-hyoïdien, lambeau naso-génien).

En conclusion, la SFSCMFCO insiste sur le fait qu'à ce jour, aucune technique de prise en charge de l'ONM ne peut être considérée comme ayant des résultats plus satisfaisants qu'une autre, chaque auteur ayant des critères de "guérison" ou de réussite propre à son étude (98). Il est cependant admis par la plupart des praticiens que ce critère est défini par l'obtention d'une fermeture muqueuse.

1.6.4 Recommandations de l'AAOMS (2014)

1.6.4.1 Généralités

Dès 2009, l'AAOMS publiait déjà un ensemble de recommandations concernant la prise en charge des patients atteints d'ONM, notamment due à la prise de biphosphonates. Ces recommandations ont été mise à jour récemment, en 2014 (14). Elles reprennent celles de 2009, en y apportant des modifications basées sur les expériences et les connaissances actuelles de la pathologie en élargissant par exemple, aux nouvelles molécules responsables d'ONM telles le dénosumab ou l'association des anti-angiogéniques aux anti-ostéoclastiques.

1.6.4.2 Objectifs du traitement

Les objectifs du traitement sont triples. Premièrement, il a pour but la suppression de la douleur et l'amélioration de la qualité de vie du patient ; deuxièmement, le contrôle de l'infection des tissus mous et des tissus durs ; et troisièmement, la réduction de la progression et de l'apparition de la nécrose osseuse.

1.6.4.3 Prise en charge générale

L'AAOMS divise les traitements de l'ONM en deux catégories : médical d'une part et chirurgical d'autre part. Quel que soit le traitement, de nombreux rapports ont souligné leur efficacité pour l'ensemble des stades de la pathologie.

Cependant, l'AAOMS préconise d'éviter au maximum les chirurgies dento-alvéolaires pouvant entraîner d'autres sites de nécroses, sauf pour les cas avancés de stade 3 où les cas avec présence de séquestre osseux. Il semble prudent d'adopter un traitement chirurgical, seulement si les traitements non chirurgicaux ont échoué.

L'AAOMS propose un traitement pour chaque stade de l'ONM. Cela permet d'orienter les traitements et de recueillir des données afin d'évaluer ces derniers.

L'oncologue peut envisager l'arrêt du dénosumab jusqu'à la fermeture des tissus mous, selon l'état du malade. Comme pour les biphosphonates, aucune étude à ce jour ne prouve le bénéfice de cet arrêt temporaire (14).

1.6.4.4 Prise en charge du patient à risque

Cet ensemble de patients regroupe tous les sujets à risque de développer une ONM. En font partie tous les patients avec antécédents ou sous traitement anti-résorbeurs ou anti-angiogénique. Ces derniers ne présentent pas d'exposition osseuse.

Aucun traitement n'est requis pour ce type de patients. Ils doivent néanmoins être informés du risque de survenue d'ONM et des signes et symptômes de l'évolution de la pathologie (14).

1.6.4.5 Prise en charge du patient au stade 0

Le stade 0 inclue les patients sans symptômes spécifiques ou avec des anomalies cliniques et radiologiques non spécifiques mais qui peuvent être dues à l'exposition à un agent anti-résorbeur. A ce moment, le risque encouru par le patient en stade 0 de passer dans les stades supérieurs est inconnue. Cependant, de nombreuses études cliniques ont montré qu'environ 50% de ces patients progressent vers les stades 1, 2 ou 3. Par conséquent, il semble que le stade 0 soit un stade valide de l'ONM où le patient serait atteint par des signes annonciateurs. En outre, la notion de pathologie avec os exposé a été élargie pour inclure les cas avec présence de fistule cutanée ou muqueuse sans exposition osseuse (14) .

Le traitement de ce type de patient est symptomatique. Il vise à contrôler la douleur par des antalgiques et l'infection par des antibiotiques. Les autres facteurs de risques tels qu'une lésion carieuse ou une pathologie parodontale doivent être gérés de façon conservatrice. La surveillance doit être rapprochée car l'évolution vers les stades supérieurs est possible. En présence de signes radiologiques seuls, la surveillance doit également être étroite (14).

1.6.4.6 Prise en charge du patient au stade 1

Le traitement est uniquement médical. Il comprend une hygiène bucco-dentaire stricte, une suppression des facteurs irritants, et une antiseptie locale par bains de bouche à la chlorhexidine à 0,12% (14).

1.6.4.7 Prise en charge du patient au stade 2

Le traitement est d'abord médical. Il est le même que pour le stade 1 mais couplé à un traitement antibiotique. Bien que l'infection locale de l'os et des tissus mous ne soit pas considérée comme l'étiologie primaire, la colonisation secondaire de l'os nécrosé est fréquente. La plupart des souches bactériennes sont sensibles aux pénicillines. Il est tout à fait possible, chez les patients allergiques aux pénicillines, de prescrire des quinolones, du métronidazole, de la clindamycine, de la doxycycline ou encore de l'érythromycine. La réalisation d'un antibiogramme afin d'ajuster le traitement peut être envisagée en cas de mauvaise réponse aux traitements.

La formation de biofilm sur la surface osseuse nécrosée a été rapportée dans plusieurs études comme une cause possible d'échec du traitement antibiotique systémique. Dans ces cas réfractaires, un traitement chirurgical visant à réduire le volume d'os colonisé nécrotique peut être couplé à la thérapie antibiotique (14).

1.6.4.8 Prise en charge du patient au stade 3

Le traitement est à la fois médical et chirurgical. Un traitement antalgique et antibiotique à visée palliative est instauré dans le but de diminuer l'infection aiguë et les douleurs. Dans un second temps, une procédure chirurgicale de débridement et si nécessaire de résection, doit être envisagée. Si cette dernière est large et étendue, une reconstruction par plaque ou obturateur maxillaire peut être envisagée. Compte tenu de l'effet généralisé des biphosphonates, le risque d'échec avec une plaque de reconstruction est important. Des rapports portant sur des petits échantillons, montrent le succès de la reconstruction immédiate avec de l'os vascularisé (14).

1.6.4.9 Conclusions

Quel que soit le stade de la pathologie, les séquestres osseux mobiles doivent être supprimés pour faciliter la cicatrisation des tissus mous.

L'avulsion des dents symptomatiques dans la zone de nécrose doit être réalisée, car il est peu probable que le geste exacerbe le processus de nécrose.

Les échantillons d'os de résection, surtout chez les patients avec antécédent de pathologie maligne, doivent être analysés afin d'écarter un possible diagnostic de métastases osseuses.

(14)

1.6.5 Synthèse des recommandations

Tableau XVII : ONM et traitements recommandés (SFSCMFCO modifié) (98)

Catégorie ONM	ANSM 2007 + 2014	ADA 2011	SFSCMFCO 2013	AAOMS 2014
<u>Patient à risque</u> : Patient asymptomatique traité ou ayant été traité par anti-résorbeurs ou anti-angiogénique	<ul style="list-style-type: none"> • Soins dentaire de routine • Chirurgie en milieu hospitalier • Education du patient 	<ul style="list-style-type: none"> • Soins dentaires de routine • Education du patient 		<ul style="list-style-type: none"> • Aucun traitement • Education du patient
CAT pour tous les stades			<ul style="list-style-type: none"> • Elimination des séquestres osseux mobiles • Avulsion des dents symptomatiques dans les zones de nécrose 	<ul style="list-style-type: none"> • Elimination des séquestres osseux mobiles • Avulsion des dents symptomatiques dans les zones de nécrose
<u>Stade 0</u> : aucun signe clinique apparent de nécrose osseuse mais présence de signes et symptômes cliniques non spécifiques	<ul style="list-style-type: none"> • Bilan radiologique • Antalgiques • Bain de bouche quotidien à la CHX • Poursuite du traitement à voir avec le prescripteur 	<ul style="list-style-type: none"> • Mesures conservatrices locales • Analgésiques et antibiothérapie • Communication avec le médecin prescripteur 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>APPROCHE CONSERVATRICE NON CHIRURGICALE</u> : • Education du patient • Bain de bouche antiseptique 2x/j (CHX ou Peroxyde d'hydrogène) 	<ul style="list-style-type: none"> • Traitement systémique incluant analgésiques et antibiothérapie
<u>Stade 1</u> : Nécrose osseuse apparente ou fistule purulente chez un patient asymptomatique sans infection associée	<ul style="list-style-type: none"> • Traitements chirurgicaux à éviter au maximum, si besoin à minima • Régularisation des bords osseux, suppression des séquestres mobiles • Diminuer les facteurs de risques d'ONM • Interruption temporaire 	<ul style="list-style-type: none"> • Bain de bouche antiseptique • Débridement superficiel pour supprimer irritations des tissus mous • Retrait des os du séquestre(s) • Analgésiques et antibiothérapie • Suivi tous les 3 à 6 mois • Voir poursuite BP avec le médecin prescripteur 	<ul style="list-style-type: none"> • Antalgiques • Antibiothérapie 7 à 14 jours, plus si besoin • Suivi rapproché • Poursuite du traitement BP à discuter avec le prescripteur • Débridement superficiel et conservateur si nécessaire 	<ul style="list-style-type: none"> • Bain de bouche antiseptique • Suivi clinique tous les 3 mois • Education du patient • Revue des indications pour la poursuite du traitement

<p><u>Stade 2</u> : Nécrose osseuse apparente ou fistule, associée à une infection avec présence de douleurs et d'érythème dans la zone exposée avec ou sans écoulement purulent</p>	<p>jusqu'à résolution complète de l'ONM des traitements par dénosumab selon l'état général du patient</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Idem stade 1 + suivi plus fréquent 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Si échec</i> : <u>APPROCHE CHIRURGICALE</u> • Débridement, curetage avec ostéectomie et sequestrectomie • Régularisation des bords osseux • Rechercher fermeture primaire 	<ul style="list-style-type: none"> • Antibiothérapie orale systémique (adapté à antibiogramme) • Bain de bouche antiseptique • Contrôle de la douleur par antalgique • Suppression de l'os nécrosé pour diminuer l'irritation des tissus mous et contrôler l'infection
<p><u>Stade 3</u> : Nécrose osseuse apparente ou fistule, associée à un ou plusieurs signes suivants : nécrose osseuse apparente s'étendant au delà de l'os alvéolaire entraînant fracture, fistule extra orale, CBS ou bucco-nasale, ou ostéolyse s'étendant au bord inférieur mandibulaire ou au plancher sinusien</p>		<ul style="list-style-type: none"> • Idem stade 2 • Débridement chirurgical ou résection pour pallier l'infection persistante et la douleur 	<ul style="list-style-type: none"> • Idem Stade 0 à 2 • <i>Si échec</i> : • Approche chirurgicale moins conservatrice avec curetage étendu 	<ul style="list-style-type: none"> • Bain de bouche antiseptiques • Antibiothérapie orale systémique et contrôle de la douleur • Débridement chirurgical ou résection pour pallier de façon plus pérenne l'infection et la douleur

2 ADJUVANTS AUX TECHNIQUES CONVENTIONNELLES DE CHIRURGIE ORALE

2.1 Thérapeutiques actuelles

2.1.1 PRGF (Plasma Rich in Growth Factors)

Le PRGF (ou PRF) est un concentré plasmatique riche en facteurs de croissance obtenu après centrifugation du sang. Le PRP (Platelet Rich Plasma) est aussi un concentré plasmatique de facteurs de croissance, également obtenu par centrifugation (104,105).

Mozzati & Coll, ont développé en 2012, un protocole utilisant un gel de PRGF pour traiter les ONM. Ils ont réalisé leur étude sur 32 patients traités par biphosphonates intraveineux (zolédronate et pamidronate) pour des pathologies cancéreuses. L'ensemble des patients étaient atteints d'une ONM de stade 2. Parmi les 32 patients, 15 bénéficiaient également d'un traitement par stéroïde ou chimiothérapie. Tous les patients ont subi une séance d'hygiène professionnelle une semaine avant la chirurgie de résection extensive. Une antibiothérapie par amoxicilline a été instaurée la veille de la chirurgie et poursuivie 10 jours.

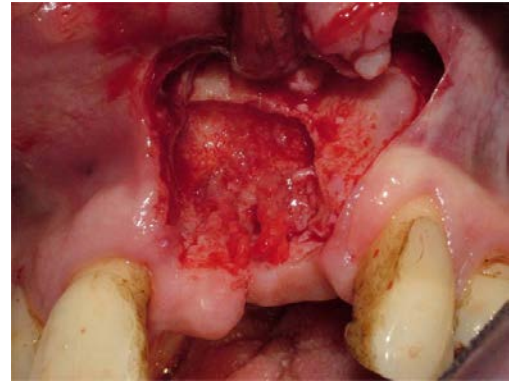
Un prélèvement de 10 à 20mL de sang, dans des tubes de 5mL contenant 3,8% de citrate trisodique (anticoagulant), a été réalisé avant l'anesthésie du patient. Les tubes ont été centrifugés durant 8 minutes, à 1800 rotations par minute à température ambiante. On obtient alors trois couches distinctes : au fond du tube les globules rouges, au milieu le PRGF et au-dessus le PPGF (Plasma Poor in Growth Factors = plasma pauvre en facteurs de croissance). Le PRGF est récupéré (environ 0,5mL), est placé dans un tube stérile avec du chlorure de calcium à 10%. Après 15 à 20 minutes de repos, un gel se forme.

L'os nécrosé est supprimé jusqu'à obtention d'un saignement. Les bords osseux sont régularisés à la piézo-chirurgie. Le gel de PRGF est placé sur l'os sain puis recouvert par le PPGF formant une membrane dont le but est de promouvoir la cicatrisation et de prévenir les saignements. Un lambeau muco-périosté est suturé berge à berge pour obtenir une fermeture primaire de la plaie. Des soins locaux sont instaurés et les sutures sont déposées à 14 jours post-opératoires.

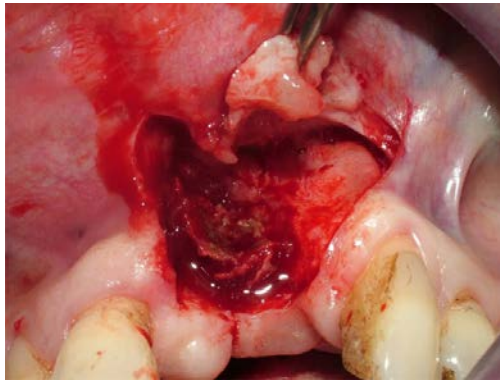
La cicatrisation muqueuse a été obtenue chez tous les patients avec un suivi à 48-50 mois (104).



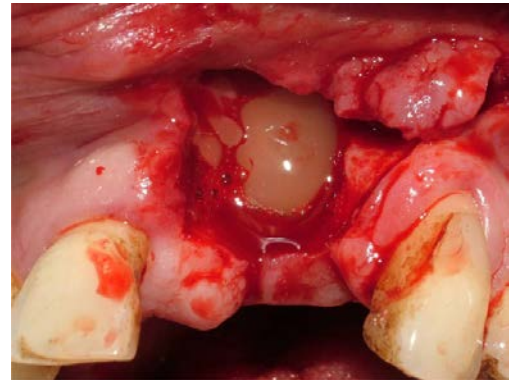
Avant chirurgie



Après résection de l'os nécrosé



Après décollement du lambeau



Après mise en place du gel de PRGF

Figure 16 : Etapes de mise en place du gel de PRGF (104)

Bocanegra-Perez & Coll ont, quant à eux, utilisé le PRP pour traiter des ONM de stade 2 sur huit patients atteints de pathologies cancéreuses ou d'ostéoporose. Les patients bénéficiaient tous d'un traitement par biphosphonates oral ou intraveineux. Le protocole utilisé est similaire à celui de *Mozzati*. La cicatrisation muqueuse a été obtenue chez tous les patients après 2 à 4 semaines post-chirurgie avec un suivi à 12-26 mois (106).

Curi & Coll ont suivi 25 patients traités par biphosphonates intraveineux, zolédronate et pamidronate, pour métastases osseuses. La majorité d'entre eux étaient aussi traités par corticostéroïdes et chimiothérapie. Tous les stades d'ONM étaient représentés et tous les patients étaient réfractaires aux traitements conservateurs de l'ONM. Les patients ont tous bénéficié d'une antiseptie locale à la chlorhexidine à 0,12% et d'un traitement antibiotique pré-chirurgical. Le traitement par biphosphonates n'a pas été interrompu pour la chirurgie. Une antibioprophylaxie par Clindamycine 600mg avant la chirurgie a été instaurée et poursuivie jusqu'à J+7. La chirurgie s'est déroulée sous anesthésie générale. La résection de l'os nécrosé s'est effectuée à la fraise jusqu'à obtention d'un saignement. La membrane de PRP a été déposée sur l'os sain, puis le site a été recouvert par un lambeau suturé sans tension afin d'obtenir une fermeture primaire. Les sutures ont été déposées à J+10.

La cicatrisation muqueuse complète a été obtenue chez 20 patients, soit 80% d'entre eux avec un recul de 12 mois (105).

Une étude a tenté de comparer l'efficacité du PRF à celle du téraparatide. Neuf patientes traitées par biphosphonates oraux pour ostéoporose ont été divisées en deux groupes. Un groupe A avec cinq patientes et traité par chirurgie de résection et PRF. Un groupe B traité par injection de 20 µg de téraparatide par jour pendant au maximum 10 mois. L'ONM a disparu chez toutes les patientes traitées par PRF, alors que la cicatrisation a été obtenue chez seulement une patiente sous téraparatide (107).

Bien que le PRF semble donner des résultats satisfaisants, il est difficile d'affirmer que ce dernier soit la thérapie idéale. En effet, l'étude n'a ciblé qu'un petit nombre de patientes ostéoporotiques. Aucun patient cancéreux n'a été inclus dans l'étude. De plus, il est difficile de comparer des techniques différentes sur des patients n'ayant pas eu le même passé médical.

A la lumière de toutes ces études, ils semblent que la chirurgie de résection sous antibiothérapie, associée à la mise en place de gel ou de membrane PRP ou PRGF soit efficace pour traiter les cas réfractaires aux traitements conservateurs, ou les cas avancés d'ONM. Les facteurs de croissances contenus dans ces membranes améliorent l'angiogenèse et la régénération des tissus osseux et épithéliaux. Ils réduisent également l'inflammation post-chirurgicale. De plus, ce sont des produits autologues, donc entièrement biocompatibles. Des études contrôlées et randomisées portant sur de plus grands nombre de patients sont encore nécessaires (104–106).

2.1.2 Laser

2.1.2.1 Généralités sur les lasers en chirurgie orale

Actuellement, les thérapies utilisant le laser, notamment à faibles puissances comme les LLLT (*Low Level Laser Therapy*), sont employées dans le traitement de nombreuses pathologies cutanées ou muqueuses. Ses actions bio-stimulatrice et analgésiques ont été prouvées et c'est pourquoi ces derniers pourraient apporter un bénéfice dans la prise en charge des ONM (108).

En chirurgie orale, deux types de laser sont fréquemment retrouvés : les Nd:YAG (dit LLLT) et les Er:YAG, chacun possédant leurs caractéristiques et donc leur domaine d'application. Les Nd:YAG (longueur d'onde de 1064nm) ont une action biostimulatrice et sont utilisés dans le but d'obtenir une cicatrisation plus rapide. Les Er:YAG (longueur d'onde de 2940nm) sont d'avantage utilisés pour l'ablation des tissus nécrosés par vaporisation. Ces derniers permettant une chirurgie moins invasive, plus précise, avec moindre élévation de la température comparée aux instruments rotatifs (109).

2.1.2.2 Effets du laser in-vitro

De nombreuses études in-vitro ont tenté de mettre en évidence les effets de la biostimulation des LLLT sur les cellules des tissus oraux. Cependant, à ce jour, les effets sur ces dernières n'ont pas encore été entièrement élucidés (110,111).

Nogueira & All ont récemment étudié les effets in vitro des LLLT sur la prolifération et l'apoptose des fibroblastes gingivaux traité par acide zolédronique. Deux populations cellulaires ont été différenciées : une traitée par acide zolédronique, l'autre saine non traitée. Les auteurs notent une augmentation de la prolifération des fibroblastes irradiés par rapport à ceux non irradiés sur les cellules saines. En revanche, ils ne rapportent aucune différence de prolifération entre les cellules ayant été traitées par zolédronate, qu'elles aient été irradiées ou non.

Cette étude prouve deux phénomènes. Premièrement, que le fibroblaste, une fois contaminé par le zolédronate, est conduit de manière irréversible vers l'apoptose. Ceci met donc en évidence la toxicité de la molécule sur les tissus mous. Deuxièmement, les auteurs de l'étude concluent que les LLLT pourraient par leur effet biostimulateur, accroître la prolifération des populations cellulaires adjacentes à la zone de nécrose et donc accélérer la cicatrisation (110).

Basso & All ont étudié les effets biostimulateurs in-vitro des LLLT sur les ostéoblastes traités par acide zolédronique. Ils ont montré une légère augmentation de la prolifération des cellules non traitées par zolédronate après application de séances de laser. Seule une faible augmentation de l'expression de Col-I a été observée chez les ostéoblastes traités par acide zolédronique (111).

Les études réalisées in-vitro sont parfois très contradictoires. Cependant, toutes concluent qu'il est difficile de montrer les effets biostimulateurs des LLLT sur les cellules orales, parce que de nombreux paramètres aléatoires sont à prendre en compte, comme la concentration d'acide zolédronique absorbé par les cellules ou encore les types et longueurs d'onde des lasers (110,111).

2.1.2.3 Effets du laser in-vivo

Vescovi & All ont procédé à 589 extractions sur 217 patients en appliquant un protocole préventif utilisant la thérapie au laser, la finalité de l'étude étant de démontrer les effets bénéfiques des irradiations sur la cicatrisation des tissus mous chez des patients susceptibles de développer une ONM. Tous les patients étaient sous biphosphonates oraux ou intraveineux. 95 patients étaient atteints de pathologie maligne dont la majorité traitée par zolédronate avec une durée moyenne de traitement de 17 mois. 122 patients étaient

suivis pour pathologie bénigne avec une moyenne de traitement de 53 mois. Le protocole de prévention mis en œuvre est résumé dans le tableau suivant :

Tableau XVIII : Protocole chirurgical mis en œuvre par Vescovi (108)

1	Réalisation d'une séance d'hygiène professionnelle une semaine avant l'acte
2	Antibiothérapie systémique (Amoxicilline 2g/j, débuté 3j avant l'acte)
3	Avulsion atraumatique, chirurgie conservatrice Rinçage de l'alvéole à l'iode povidoné (Bétadine®) Application de LLLT (Nd:YAG laser: 1,25 W, 15Hz) pendant 1 minute à 2mm des tissus et répété 5 fois.
4	Antibiothérapie durant 14 jours jusqu'à dépose des sutures (Amoxicilline 2g/j) Antisepsie locale, bain de bouche à la chlorhexidine ou au peroxyde d'hydrogène 3x/j jusqu'à cicatrisation
5	Contrôle à J+3 Application d'une séance de laser une fois par semaine pendant 6 semaines jusqu'à cicatrisation de la muqueuse
6	Contrôle tous les mois pendant les 2 premiers mois puis à 3 et 6 mois. Panoramique après 12 mois.

Les résultats montrent que la cicatrisation muqueuse a été obtenue chez tous les patients, sauf cinq où une exposition osseuse d'environ 3mm a persisté. A noter que cette exposition osseuse était circonscrite d'une muqueuse non inflammatoire, non douloureuse avec une absence d'écoulement purulent. Pour 15 patients des délais de cicatrisation augmentés ont été observés mais cette dernière a été obtenue après 8 semaines.

Un protocole supplémentaire a été réalisé pour les cinq patients réfractaires : une antisepsie locale, une antibiothérapie (Amoxicilline 2g/j et Métronidazole 500mg/j), une intervention de curetage couplée à une vaporisation au laser Er:YAG. La cicatrisation a fini par être obtenue au bout de 2 mois. Il faut préciser que ces cinq patients étaient traités par zolédronate pour des métastases osseuses et qu'ils cumulaient plusieurs facteurs de risques tels qu'une chimiothérapie ou hormonothérapie et une corticothérapie.

Une fenêtre thérapeutique de 2 mois avant et 2 mois après l'acte, a été réalisée pour 49 patients. L'étude montre que cette dernière n'a aucune influence sur la cicatrisation des sites d'extraction.

L'étude conclut que l'utilisation de la thérapie au LLLT couplée à une antibiothérapie et à la chirurgie mini-invasive donne de résultats satisfaisants en terme de cicatrisation des tissus mous (108).

Rugani & All, ont utilisé le laser ErCr:YSGG sur cinq patients atteints de pathologie cancéreuse. Les cinq sujets en stade II d'ONM ont suivi le protocole médical préconisé par l'AAOMS afin d'obtenir une régression de la pathologie. Une fois le stade I atteint, une antibiothérapie par amoxicilline + acide clavulanique a été mise en place à J+1 et poursuivie à J+10 où les sutures ont été déposées. Une suppression classique de l'os nécrosé et séquestres osseux a été réalisée à la fraise ainsi qu'une régularisation des bords osseux. Une suppression de l'os nécrotique au laser (à 1 mm de distance) a été réalisée jusqu'à obtention d'un saignement. Une fermeture par lambeau en double couche suturée sans tension protège le site. La cicatrisation muqueuse a été obtenue chez tous les patients avec un recul d'un an (112).

La chirurgie au laser peut aussi être guidée par fluorescence. Cette technique permet de différencier de façon objective l'os nécrosé de l'os sain. Le patient absorbe 100 mg de doxycycline, 2 fois par jour pendant 10 jours avant la chirurgie. Durant l'acte, sous lumière UV, l'os vital apparaît avec des pigmentations dorée-jaune et l'os nécrosé apparaît blanchâtre. Ceci permet alors une élimination plus précise du tissu osseux nécrotique (109).

Pour montrer les effets bénéfiques de l'utilisation du laser comme adjuvant à la prise en charge des ONM, *Vescovi & All*, ont comparé plusieurs approches chirurgicales. Ils ont suivi 190 patients sur 7 ans, ce qui correspond à 166 sites oraux traité. Chaque patient est classé dans une catégorie, au nombre de cinq, correspondant au traitement qu'il a reçu. Le succès du traitement est défini par une cicatrisation muqueuse complète. Les cinq traitements comparés sont résumés dans le tableau ci-dessous :

Tableau XIX : Protocoles mis en œuvre et comparé par Vescovi (113)

Traitement		Protocole
G1	Thérapie Médicale seule	Antibiothérapie pendant 2 semaines (Amoxicilline 2g/j + Métronidazole 500mg/j, en 2 prise par jour) Bain de bouche à la chlorhexidine à 0,2% ou au peroxyde d'hydrogène à 3%, 2 à 3 fois par jours
G2	Thérapie Médicale + LLLT	Protocole G1 Application de LLLT une fois par semaine pendant 2 mois avec laser Nd:YAG pendant 1 minute répété 5 fois
G3	Chirurgie conventionnelle	Antibiothérapie commencé à J-3 et continué jusqu'à J+10 Chirurgie aux instruments rotatifs de façon conservatrice consistant en une suppression des séquestres osseux, de l'os nécrosé, curettage et débridement superficiel
G4	Chirurgie conventionnelle + LLLT	Protocole G3 Application de LLLT une fois par semaine pendant 2 mois avec laser Nd:YAG pendant 1 minute répété 5 fois
G5	Chirurgie au laser Er:YAG	Antibiothérapie commencé à J-3 et continué jusqu'à J+10 Résection par vaporisation de l'os nécrosé au laser Er:YAG

La cicatrisation muqueuse a été obtenue chez tous les patients traités pour une pathologie non cancéreuse, quel que soit le stade de l'ONM initiale, avec les protocoles G3, G4 et G5.

La chirurgie au laser seul (G5) a montré un taux de succès de 90,3% pour les patients traités pour une pathologie cancéreuse alors que les protocoles G4 et G3 obtiennent respectivement 70,6% et 53,8% de réussite pour le même profil de patients. Cependant, aucun stade III n'a cicatrisé chez les patients atteints de pathologie cancéreuse métastatique.

Cette étude démontre que les patients traités pour des pathologies bénignes répondent mieux aux traitements, et ce, quel que soit le protocole mis en œuvre. D'autre part, elle montre qu'une approche chirurgicale conservatrice, avec ou sans laser permet d'obtenir des résultats plus satisfaisants en terme de cicatrisation. Les auteurs concluent que pour tous les patients, l'antibiothérapie couplée à une chirurgie conservatrice au laser Er:YAG ou à une biostimulation par LLLT, permet d'obtenir les meilleurs résultats (113).

2.1.2.4 Conclusions

A ce jour, les études in-vitro n'ont toujours pas permis d'objectiver les effets du laser sur les cellules gingivales ou osseuses. Cependant, les résultats des études cliniques sont quant à eux beaucoup moins contradictoires. La plupart des auteurs sont unanimes sur le fait que le laser apporte un bénéfice à la résolution des ONM. Le laser LLLT paraît efficace lorsqu'il est couplé à une antisepsie locale, une antibiothérapie systémique et une chirurgie conservatrice (au laser Er:YAG ou à l'aide de rotatif). Les meilleurs résultats sont obtenus sur des stades I et II de la classification de l'AAOMS. Cependant, il faut préciser que la cicatrisation est obtenue après de nombreuses séances d'application de laser, en moyenne après 6 semaines à raison d'une séance par semaine.

Les études cliniques ont montré que la biostimulation au laser LLLT augmente la vitesse de cicatrisation, la prolifération des fibroblastes, des chondroblastes et des cellules endothéliales, l'activité des phosphatases alcalines et la production des prostaglandines. Il augmente la synthèse du collagène, la circulation sanguine, la différenciation cellulaire et permet une diminution des œdèmes. Il a aussi un effet de stimulation positive sur l'ostéogénèse et un effet antibactérien, il préviendrait l'infection secondaire à Actinomyces. Il a également un effet analgésique (108–113).

2.1.3 Oxygène hyperbare

La thérapie par l'oxygène hyperbare (OHB) est employée dans de nombreux domaines médicaux. Elle a notamment fait ses preuves dans la prise en charge des nécroses osseuses maxillaires consécutives à une radiothérapie. Bien que l'efficacité de l'OHB n'a pas été établie formellement pour le traitement des ONM, les études animales suggèrent des bénéfices (114,115).

L'OHB entraîne une augmentation des concentrations locales en radicaux libres de l'oxygène et de l'azote. Ces derniers ont pour effet d'augmenter la différenciation et l'activité des ostéoclastes, en simulant l'expression de RANKL, modifiant alors le ratio RANKL/ostéoprotégérine en faveur de la différenciation. L'OHB s'opposerait alors aux effets des BP sur les ostéoclastes (114).

Freiberger & All, ont réalisé une étude contrôlée et randomisée sur 24 mois afin d'évaluer les effets de l'OHB sur la cicatrisation gingivale, la douleur et la qualité de vie des patients. Ils ont suivi 46 patients divisés en deux groupes (116) :

- Un groupe de 25 patients ayant subi une chirurgie, un traitement antibiotique et une thérapie par OHB comprenant 40 séances sous deux pressions d'atmosphères, à raison de 2 fois par jour pendant 2h.
- Un groupe de 21 patients ayant reçu une chirurgie et un traitement antibiotique.

Il est important de préciser que le traitement par biphosphonate a été suspendu chez tous les patients. Un protocole d'hygiène bucco-dentaire et des bains de bouche antiseptiques ont été instaurés. Les patients ont aussi tous subi un débridement chirurgical à minima de l'os nécrosé sous couverture antibiotique.



Figure 17 : Patiente en chambre hyperbare (114)

Après environ 40 semaines, une amélioration de l'ONM chez 68% des patients traités par OHB a été constatée. L'amélioration de l'ONM a été observée chez seulement 38,1% des patients non traités après environ 68 semaines.

Cependant, la cicatrisation gingivale a été obtenue chez seulement 52% des patients après 59 semaines de traitement par OHB. Seuls 33,3% des patients non traités ont vu leur ONM guérir (cicatrisation muqueuse) après 70 semaines.

Concernant la douleur, une diminution rapide a été observée dès 3 semaines de traitement. Les patients traités par OHB ont également vu leur qualité de vie se maintenir.

Les auteurs concluent qu'il n'y a pas de différence significative en terme de recouvrement gingival entre les deux groupes. La thérapie par OHB entraîne une diminution plus rapide de la taille de la lésion et de la douleur. Elle aide au maintien de la qualité de vie.

La thérapie par OHB peut être utilisée comme adjuvant au traitement conventionnel, ou dans le cadre d'une thérapie multimodale (incluant chirurgie, antibiothérapie, arrêt du traitement). Elle peut s'avérer utile dans le cas d'ONM de stade 3 ou dans les cas avancés et résistants aux autres thérapeutiques. L'OHB augmente l'activité des cellules souches et l'angiogenèse. Elle accélère la cicatrisation, et prévient des infections secondaires. Elle permet aussi une diminution rapide de la douleur, de l'œdème et de l'inflammation et prévient la dégradation de la qualité de la vie (116).

2.1.4 Ozone

L'ozone (O₃) est un gaz naturellement produit par l'air atmosphérique. L'O₃ médical est synthétisé à partir d'oxygène. La thérapie par l'ozone est utilisée depuis plus de cent ans en médecine et chirurgie dentaire. L'ozone est par exemple utilisé sous forme de gaz dans le soin des lésions carieuses en odontologie conservatrice. Du fait de ses propriétés antimicrobiennes et cicatrisantes, il a été étudié en pré clinique et clinique comme adjuvant au traitement de l'ONM puisqu'il induirait la réparation tissulaire en assainissant les lésions nécrotiques et en conduisant à la cicatrisation muqueuse (117,118).

Petrucci, en 2007, fut un des pionniers à utiliser l'ozone comme thérapie complémentaire au traitement des ONM. Les 22 patients étudiés ont subi un traitement par zolédronate ou zolédronate + pamidronate pendant en moyenne 19 mois dans le cadre du traitement du myélome multiple. Il a appliqué le protocole suivant :

- Suspension du traitement par biphosphonates (*délai avant mise en route du protocole non précisé dans l'étude*)
- Antibiothérapie 15 jours avant l'application d'ozone (Amoxicilline + Acide clavulanique 2g/J et Métronidazole 1g/j)

- Application d'ozone gazeux 1 fois par jour, 7 jours avant le geste et 7 jours après
- Curetage / Séquestrectomie et applications de 2 séances d'ozone

Une cicatrisation complète des tissus mous a été observée chez 75% des patients suivis. Une cicatrisation partielle chez 25% d'entre eux pouvant s'expliquer par une longue histoire de la maladie et un nombre d'injections de biphosphonates plus élevé. Cependant, chez tous les patients, il a été montré une diminution des douleurs, de l'infection et de l'halitose (118).

Andriani a réalisé une étude dans laquelle il compare quatre protocoles appliqué à 53 patients atteints de myélomes multiples ou de macroglobulinémie de Waldenstrom et ayant développé une ONM. Tous les patients ont reçu un traitement injectable dont 97% de zolédronate ou de zolédronate + pamidronate. Le suivi moyen des patients est de 26 mois. Les protocoles sont les suivant :

- Antibiothérapie seule (*Systémique large spectre ou après antibiogramme et locale*)
- Antibiothérapie + Curetage
- Antibiothérapie + Oxygénothérapie hyperbare / Ozonothérapie + Curetage
- Antibiothérapie + Oxygénothérapie hyperbare / Ozonothérapie + Séquestrectomie ou ostéoectomie partielle

Les auteurs entendent par curetage le débridement complet de l'os nécrosé. Il faut comprendre par sequestrectomie la suppression totale d'un fragment d'os "mort" jusqu'à l'obtention d'un os sain. Cette dernière est donc plus large et plus invasive qu'un simple curetage et s'apparente d'avantage à une ostéoectomie partielle.

	<i>Total patients</i>	<i>Resolution</i>	<i>Improvement</i>	<i>No change/ progression</i>
Antibiotic (Abt) only	19	2 (10.5%)	10 (52.6%)	7 (36.9%)
Abt+Curettage	22	10 (45.5%)	9 (40.9%)	3 (13.6%)
Abt+Sequestrectomy	12	8 (66.6%)	2 (16.7%)	2 (16.7%)
O ₂ hyperbaric/ ozonotherapy	27	12 (44.4%)	13 (48.2%)	2 (7.4%)
No O ₂ hyperbaric/ ozonotherapy	26	8 (30.8%)	8 (30.8%)	10 (38.4%)

^aTwo pts were not evaluable: one refused treatment and one was lost to follow-up.

Figure 18 : Réponse aux différents traitements chez les 53 patients de l'étude (119)

L'étude montre que l'antibiothérapie seule n'est pas un traitement efficace puisque seulement 10,5% des patients ont cicatrisé. La thérapie par ozone et OHB montre des résultats très satisfaisants, 44,4% de cicatrisation muqueuse complète obtenue et 48,2% de régression de la lésion. Toutefois, cette étude confirme que la chirurgie conservatrice couplée à une antibiothérapie reste la thérapeutique donnant les meilleurs résultats (119).

En 2012, *Agrillo*, publie une étude portant sur 94 patients traités par biphosphonates pour pathologie bénigne ou maligne et ayant développé une ONM. Son protocole inclue une antisepsie locale à la chlorhexidine à 0,2%, un traitement médical associant antibiothérapie et antifongique, une sequestrectomie et une application d'ozone gazeux durant trois minutes, deux fois par semaines. Une cicatrisation complète des tissus mous a été observée chez 60% des patients et une réduction importante de la taille de la lésion chez 30% des patients (120).

Ripamonti & All, a réalisé deux études utilisant l'ozone sous deux formes différentes, gazeux ou emprisonné dans un gel, pour montrer les bénéfices apportés par cette technique (117,121).

La première étude comprend 18 patients traités pour métastases osseuses ou ostéoporose et ayant développé une lésion nécrotique d'une taille supérieure à 2,5 cm. La thérapie médicale standard ayant échoué chez ces patients, un protocole incluant l'ozone sous forme gazeux est proposé. Ce dernier inclue une antibiothérapie par azithromicine 500mg/j pendant 10 jours, un nettoyage du tissu nécrosé et de la gencive infectée par ultrasons, avant l'application topique de 10 séances d'ozone à raison d'une tous les trois jours pendant une durée de 10 minutes. Le nombre de séance d'ozone peut être réduit car il est stoppé dès l'expulsion d'un séquestre osseux. En revanche, des séances supplémentaires peuvent être nécessaires en cas de non expulsion de séquestre ou de surinfection.

Sur les 18 patients, une expulsion spontanée de séquestres osseux suivie d'une ré épithélialisation du site a été observée chez 6 patients après 4 à 27 séances d'insufflation. Un séquestre a été produit chez les 12 patients restant ayant une ONM plus étendue après 10 à 38 séances d'ozone. Ce séquestre a été retiré par voie chirurgicale. Une cicatrisation complète de la gencive s'en est suivie. Après un suivi moyen de 18 mois, aucune survenue d'ONM n'a été notée (121).

L'ozone a montré ses bénéfices dans le traitement de l'ONM lorsqu'il est utilisé sous forme gazeux et associé à un traitement médical ou chirurgical. La seconde étude de *Ripamonti* porte sur l'O₃ emprisonné dans un gel appliqué de façon locale sur des ONM avec une taille inférieure à 2,5 cm et une profondeur inférieure à 0,5 cm. Il a suivi 10 patients traités à 90% par zolédronate pour des métastases osseuses. Le protocole inclue une antibiothérapie par azithromicine 500mg/j pendant 10 jours avant l'application d'ozone, un

nettoyage de la zone nécrotique exposée et des bords osseux par ultrasons et 3 à 10 applications d'huile O₃ pendant 10 minutes tous les 3 jours.

Le gel conservé à 4°C est mis en place dans une gouttière en silicone sur mesure et appliqué sur la zone d'ONM. La chaleur du corps entraîne une réaction exothermique faisant passer le gel en huile relarguant alors l'O₃ gazeux. Une aspiration chirurgicale évite au patient d'avaler ou d'inhalier des particules.

Les patients présentant encore une exposition osseuse après les 10 applications, mais avec des bords de lésions sains ont subi une chirurgie de résection de l'os nécrosé, avec lambeau et fermeture berge à berge.

La cicatrisation muqueuse complète avec ré épithélialisation a été observée chez trois patients après trois applications d'O₃, quatre patients après quatre applications et trois patients après dix applications. La durée moyenne pour obtenir une cicatrisation a été de 27 jours (7 à 78 jours). Chez 80% des patients, une expulsion spontanée d'un séquestre osseux sans douleur ni saignement s'est produite, suivie d'une ré épithélialisation. De ce fait, aucune procédure chirurgicale invasive n'a été nécessaire. Pour 20% des patients, une ossification par formation d'un nouvel os s'est produite. Une fois la cicatrisation obtenue, les patients ont pu reprendre une alimentation normale et des prothèses amovibles adaptées ont pu être réalisées. Après un suivi de 8 mois, aucun nouveau site d'ONM n'est réapparu (117).

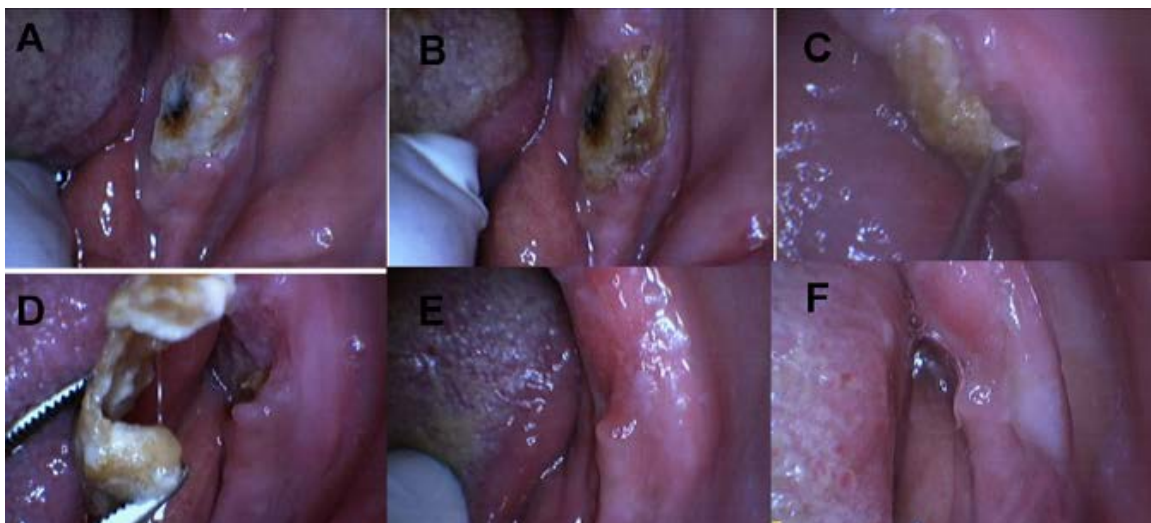


Figure 19 : Les différentes étapes de l'expulsion du séquestre osseux (117)

Les auteurs de ces deux études insistent sur le fait qu'une détersion locale du site est importante avant l'application de l'ozone. Cet assainissement est obtenu par antibiothérapie et détartrage ultrasonique visant à diminuer l'infection et l'inflammation du site, favorisant ainsi la pénétration de l'ozone dans l'os. Dans les deux analyses, l'ozone entraîne la

formation et l'expulsion spontanée d'un séquestre osseux suivie d'une ré épithélialisation du site, évitant alors une intervention chirurgicale. Les auteurs concluent que l'ozone gazeux pour les ONM de taille supérieure à 2,5 cm et l'ozone huileux pour les ONM inférieures à 2,5 cm pourraient être une thérapie valable dans le traitement de l'ONM (117,121).

L'ensemble des études démontrent que l'ozone comme adjuvant à une chirurgie conservatrice est une thérapie permettant d'obtenir de très bons résultats en termes de cicatrisation muqueuse. Bien que la plupart des patients rapportent un mauvais goût après application, aucun effet secondaire, ni intolérance n'ont été rapportés. Les avantages de l'ozone sont nombreux :

- Propriétés antibactériennes sur les aérobies et anaérobies (Efficace sur *Staphylocoque doré*)
- Propriétés antimycosiques et virucides
- Augmentation de la vascularisation (angiogenèse) et de l'oxygénation des tissus
- Amélioration de la phagocytose et de la diapédèse des phagocytes (agit comme une cytokine)
- Augmentation de la différenciation des fibroblastes
- Diminution de la douleur
- Stimulation de la formation d'un tissu de granulation
- Induction de la formation d'un séquestre osseux

Des études contrôlées sont encore nécessaires pour déterminer précisément ces avantages et pour mettre au point un protocole le plus simple et efficace possible (117–121).

2.1.5 Tériparatide [rhPTH(1-34)]

Le tériparatide représente la séquence active (1-34) de la parathormone humaine endogène. Cette molécule possède l'AMM en France pour le traitement de l'ostéoporose chez les patients à risque élevé de fracture : ostéoporose post ménopausique, ostéoporose masculine, ostéoporose cortisonique chez les hommes et les femmes recevant une corticothérapie au long cours par voie générale. C'est le seul traitement induisant la formation osseuse (122).

Haper & Coll, dès 2007, ont montré l'intérêt du tériparatide dans la prise en charge des ONM. Ils ont suivi un patient traité par Fosamax[®] pour ostéoporose et ayant développé une ONM. Le traitement a d'abord consisté en une prise en charge médicale par arrêt du traitement par biphosphonates, antisepsie locale à la chlorhexidine et antibiothérapie systémique. Puis le patient a bénéficié d'une injection de 20µg de tériparatide par jour associée à une supplémentation en calcium et vitamine D. Après trois mois de traitement, une chirurgie d'exérèse d'un séquestre osseux a été réalisée. La cicatrisation muqueuse a été

obtenue au bout de 10 mois avec une absence de douleur au niveau de la zone d'ONM (122).

En 2012, *Kwon & Coll*, ont suivi six patients atteints d'ostéoporose et traités par biphosphonates, principalement oraux et ayant développé des ONM de stade 2 ou 3. Le traitement par biphosphonates a été arrêté pour tous les patients et une antibiothérapie instaurée. Cinq des six patients ont bénéficié d'une chirurgie. Puis, tous les patients ont reçu 20µg de téraparatide par jour (Forstéo®) pendant 1 à 3 mois. Une augmentation des marqueurs du remodelage osseux et de la cicatrisation muqueuse a été observée et obtenue chez tous les patients (123).

La seule étude répertoriée concernant la prise en charge d'une ONM sous dénosumab pour traitement de l'ostéoporose par téraparatide est très récente (2014). *Neuprez & All*, ont rapporté le cas d'un homme ostéoporotique traité par dénosumab et ayant développé une ONM. Après arrêt du traitement par dénosumab, suppression de l'os nécrotique et antibiothérapie, le patient a bénéficié d'injection de téraparatide à raison de 20µg par jour en sous cutanée avec une supplémentation en calcium et vitamine D. Une amélioration de l'ONM a été notée après deux mois de traitement et la cicatrisation muqueuse observée après 130 jours. L'arrêt du traitement par dénosumab et l'instauration du téraparatide ont eu un effet synergique. En effet, l'augmentation du remodelage osseux après arrêt du dénosumab et l'effet stimulant du téraparatide ont conduit à une accélération de la guérison (124).

Bien que le téraparatide semble être efficace dans le traitement des ONM, peu d'études portant sur des grands nombres de patients ont été trouvées. Il en est de même concernant la comparaison de ce traitement aux autres techniques ou molécules adjuvantes au traitement classique de l'ONM.

Il est important de rappeler que le téraparatide ne possède pas d'AMM en France pour le traitement de l'ONM.

Cependant, l'ensemble des études semblent être en accord concernant le protocole à adopter. Ce dernier comprend donc l'arrêt du traitement par biphosphonates (*malgré la rémanence de la molécule au niveau osseux*) ou dénosumab, une antiseptie locale, une antibiothérapie, un débridement de la zone nécrotique et l'injection de 20µg/j de téraparatide jusqu'à cicatrisation avec une durée de traitement maximale de 24 mois (122,123,125).

Une injection de 56,5µg par semaine pourrait aussi avoir les mêmes effets (126).

L'arrêt du traitement par biphosphonates ne serait pas délétère pour le patient, puisque le téraparatide peut être prescrit pour traiter l'ostéoporose. Dans ce cas, ce dernier aurait une double action : traitement de l'ostéoporose et de l'ONM. Une fois la cicatrisation obtenue, le traitement par biphosphonates ou dénosumab pourrait être réintroduit (123).

Il est important de préciser que le téraparatide ne peut être utilisé pour traiter les ONM chez des patients atteints de pathologies osseuses malignes et métastatiques (122).

A ce jour, des études contrôlées et randomisées sont encore nécessaires pour affirmer l'efficacité du traitement de l'ONM par téraparatide.

2.2 *Autres approches*

2.2.1 Piézochirurgie

La chirurgie assistée par instrumentation ultrasonique est déjà employée dans de nombreux domaines médicaux et dentaires, en particulier en parodontologie. *Blus & Coll* sont les premiers à avoir utilisé cette méthode pour la prise en charge chirurgicale des ONM. Huit patients atteints de cancer métastatique ou d'ostéoporose sous zolédronate ou alendronate ont été soumis à un protocole utilisant la piézochirurgie afin de traiter leur ONM de stades 2 ou 3. Des bains de bouche à la chlorhexidine à 0,2% à raison de deux fois par jourss, ainsi qu'une antibiothérapie sur deux fois deux semaines séparées d'une semaine ont été instaurés. A l'issue de ce traitement médical, les patients tous résistants ont subi le protocole chirurgical suivant :

- Antibioprophylaxie (Amoxicilline + Acide clavulanique 2g/j et Métronidazole 1g/j, pendant 2 semaines, débuté la veille de l'intervention)
- Lambeau d'accès
- Suppression de l'os nécrosé en surface puis séquestrectomie à l'aide d'insert ultrasonique
- Régularisation des bords osseux
- Gingivoplastie et fermeture de première intention.

La cicatrisation muqueuse complète a été obtenue entre deux semaines et un mois avec disparition des symptômes. Le suivi moyen des patients était de 23 mois.

L'utilisation des ultrasons présente de nombreux avantages. L'effet de cavitation permet la destruction de la membrane des bactéries du biofilm présent sur l'os nécrosé. Les ultrasons ont un effet bactéricide sur les gram + et les gram -. L'inflammation post-chirurgicale est moins importante lors de leur utilisation, comparée à celle engendrée par les instruments rotatifs. Une augmentation rapide des BMP-4 (*Bone Morphogenic Protein*) a également été observée après utilisation de ces derniers (127).

2.2.2 Pentoxifylline et α -tocophérol

La pentoxifylline associée à l' α -tocopherol est utilisée dans le traitement des ostéoradionécrose, la durée de traitement variant de 6 à 24 mois. C'est pourquoi certains auteurs ont pensé que ce traitement pouvait aussi s'appliquer aux ostéochimionécroses.

La pentoxyfilline est un vasodilatateur artériel puissant. Elle améliore la circulation sanguine périphérique, augmente la microcirculation, l'oxygénation des tissus et l'activité des collagénases. L' α -tocophérol diminue l'inflammation et stimule la cicatrisation (128,129).

Epstein & Coll, en 2007, ont suivi six patients, quatre atteints de cancer et deux d'ostéoporose, traités par biphosphonates et ayant développé une ONM. Ils ont appliqué le protocole suivant : antibiothérapie systémique, antiseptie locale à la chlorhexidine, pentoxyfilline 400mg 2 fois par jour et α -tocophérol 400mg 2 fois par jour. La douleur, l'inflammation et les suintements purulents ont disparu chez tous les patients. La taille de la lésion nécrotique s'est réduite en moyenne de 74% après 10 mois de traitement. Aucun effet indésirable n'a été rapporté. Les auteurs ont conclu que ce traitement pourrait être un adjuvant à la prise en charge médicale des ONM (128).

Récemment, *Magremmane & Coll*, rapporte le cas d'un patient ostéoporotique ayant développé une ONM de stade 3, après 3 ans de traitement par acide zolédronique. Des rinçages à la chlorhexidine 4 fois par jour ont été instaurés, ainsi qu'un traitement par pentoxyfilline (400mg 2x/j) et α -tocophérol (500mg 2x/j), plus un traitement par antibiotiques en cas d'infection. Les douleurs ont rapidement disparu. La cicatrisation des tissus mous a été obtenue après 12 moi (129).

Des études contrôlées supplémentaires sont nécessaires pour prouver l'efficacité d'un tel traitement.

2.2.3 Geranylgeraniol

Le Geranylgeraniol (GGOH) est un analogue de la diphosphate de géranylgéranyle, une molécule se trouvant en aval de la farnésyl pyrophosphatase dans la voie du mévalonate. Les amino-biphosphonates (N-BP) ont une influence importante sur cette voie puisqu'ils inhibent la pyrophosphate synthétase et donc entraînent un arrêt de la prénylation des petites protéines G impliquées dans de nombreuses fonctions cellulaires, comme la prolifération et la migration des ostéoclastes. Ceci bloque donc le remodelage osseux et peut être responsable d'ONM (130,131).

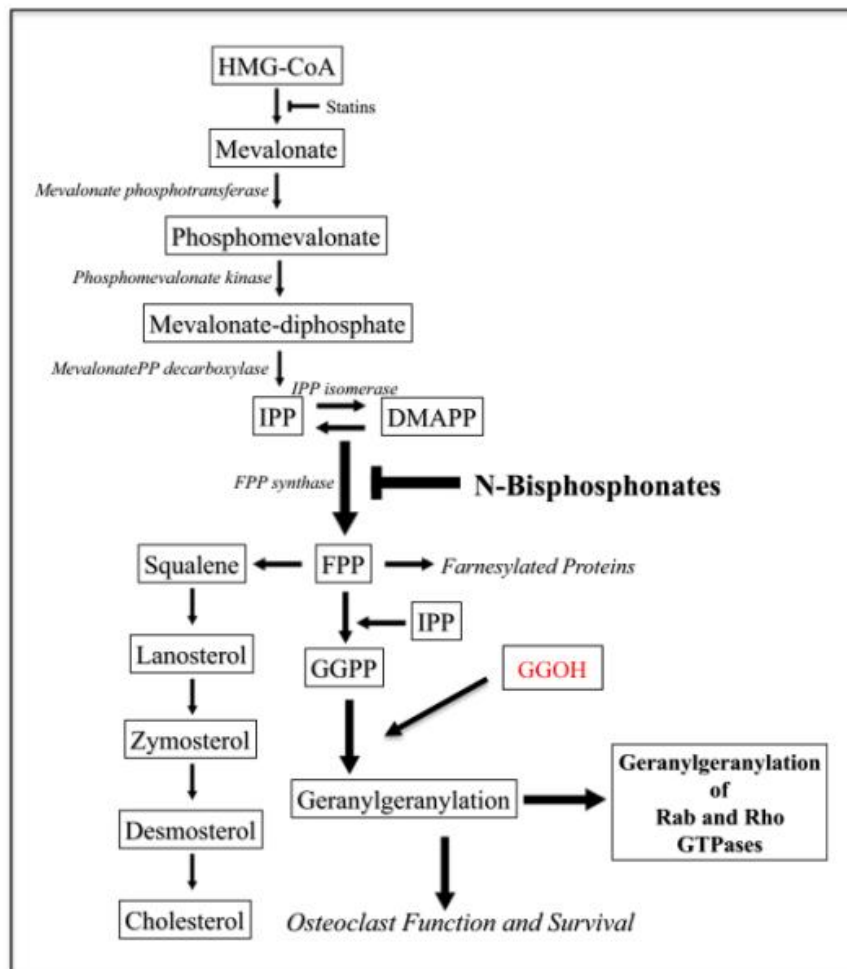


Figure 20 : Actions des N-BP et du GGOH sur la voie du mévalonate (131)

Une étude a tenté de montrer que le GGOH pourrait inverser l'action des N-BP et avoir un effet bénéfique sur les cellules impliquées dans les ONM. Les chercheurs ont appliqué à des cellules endothéliales, des fibroblastes et des cellules ostéogéniques, des concentrations de N-BP reflétant les doses reçues par les patients durant leur traitement. Puis les cellules ont été traitées par GGOH. Ils ont ensuite analysé la viabilité des cellules, leur migration et leur microarchitecture.

Il a été montré que le GGOH pourrait restaurer la viabilité des cellules ainsi que leur capacité de migration. La modification de leur architecture serait évitée lorsque les N-BP et le GGOH sont utilisés simultanément. L'ensemble de ces effets cumulés au sein de l'ostéoclaste pourrait conduire à une reprise du remodelage osseux. Cependant le GGOH n'a aucun effet sur les cellules traitées par BP non azoté, puisque ce dernier n'a pas d'influence sur la voie du mévalonate. Il reste toutefois de nombreuses interrogations concernant la méthode d'application du GGOH sur les lésions, la concentration à utiliser et la durée du traitement. De plus ces résultats sont pour le moment, uniquement le fruit d'une recherche in-vitro (130).

Une autre étude a montré que le GGOH couplé à un facteur de croissance (rhPDGF-BB) restaurait partiellement la prolifération, la migration et l'adhésion de fibroblastes gingivaux traités par pamidronate et zolédronate (131).

2.2.4 Bortezomib

Le bortezomib est une substance utilisée dans le traitement des myélomes multiples. Un cas de régression d'ONM sous bortezomib a été retrouvé dans la littérature. Il s'agit d'une femme de 58 ans, atteinte d'un myélome multiple et traitée par zolédronate. La patiente, après avulsion dentaire, a développé une ONM extensive. L'infection de la zone a été traitée par antibiothérapie, mais les douleurs n'ont pas régressé. Le traitement par zolédronate a été arrêté. Le myélome évoluant, la patiente a été traitée par quatre cycles de bortezomib. Dès le premier cycle, il a été observé une régression de l'ONM sans aucun autre traitement. Les auteurs de ce rapport de cas, concluent que le bortezomib pourrait influencer la résolution des ONM. Cependant, peu d'études cliniques ou de recherches in-vitro ont été retrouvées pour affirmer l'efficacité du bortezomib comme traitement de l'ONM (38).

2.2.5 Cellules souches mésenchymateuses de moelle osseuse

Les cellules souches de moelle osseuse (CSM) sont connues pour leur caractère multipotent. Elles possèdent également la faculté de se différencier en différentes lignées de cellules ou de tissus comme le cartilage ou l'os (132).

Cella et All ont traité une ONM par application de cellules souches de moelle osseuse chez une femme ostéoporotique réfractaire aux traitements médicamenteux et à la chirurgie conservatrice, y compris au laser. Un débridement conservateur de la lésion a été réalisé. La moelle osseuse a été ponctionnée au niveau de la crête iliaque postérieure, puis les cellules ont été concentrées par centrifugation. Une éponge hémostatique jouant le rôle de support pour les CSM (4mL), a été placée au contact de la lésion, ainsi que du PRP (1mL). Deux semaines après la chirurgie, les symptômes ont régressé et la muqueuse a cicatrisé. La reformation osseuse a été observée après 15 mois. Plus aucun signe d'ONM n'était visible lors de la visite de contrôle à 30 mois. Ce cas clinique montre alors, que la régénération des tissus par apposition topique de CSM, est possible au niveau des sites de lésions d'ONM (133).

Des chercheurs ont développé un modèle animal (souris) pour l'étude des ONM. Une fois traité par zolédronate et l'ONM déclaré, *Kikuri & Coll*, ont observé une suppression des lymphocytes T régulateurs (Treg) et une activation des lymphocytes T helper avec augmentation de la production d'interleukine IL-17 pro inflammatoire (Th17). Ils ont par la

suite réalisé une injection systémique de CSM. Ils ont alors constaté une diminution des Th17 et une augmentation des Treg, accompagnés de la cicatrisation des sites d'ONM. Cette étude démontre alors un nouveau mécanisme pathophysiologique de l'ONM basé sur l'immunité. Elle montre également la possibilité d'une thérapie immuno-modulatrice par les Treg ou les CSM pour traiter et prévenir les ONM (134).

Une étude similaire à celle de *Kikuri*, réalisée sur le porc, a montré les mêmes résultats. La cicatrisation muqueuse ayant été observée après 12 semaines et la reformation osseuse entre 12 semaines et 12 mois. Ces deux études montrent que l'injection systémique de CSM permet la cicatrisation des sites d'ONM chez l'animal. Des études cliniques sur l'homme n'ont pour le moment pas été retrouvées dans la bibliographie internationale (135).

3 RECOMMANDATIONS ACTUELLES EN IMPLANTOLOGIE

3.1 *Patients porteurs d'implants dentaires et candidats à un traitement par molécules ostéoclastiques (BP et DNS)*

3.1.1 Informations du patient

Les informations à délivrer au patient sont identiques à celles données à un patient non porteur d'implant. Ce dernier doit être informé des risques et bénéfices du traitement. Un examen bucco-dentaire clinique et radiologique avant l'instauration du traitement est indispensable. Les foyers infectieux bucco-dentaires doivent être éliminés. La prise en charge, les recommandations et le suivi du patient sont les mêmes que pour un patient sans implant (29,69).

3.1.2 Prédiction du risque d'ONM (Test CTX et valeur scientifique du test)

Comme pour les patients non porteurs d'implant, aucune méthode à ce jour ne permet de prédire le risque d'ONM. La validité et la fiabilité du test CTX n'ont toujours pas été prouvées (69).

3.1.3 Analyses des facteurs de risques potentiels à la survenue d'une ONM

Les facteurs de risques sont identiques à ceux d'un patient sans implant. La présence d'implant déjà ostéo-intégrés, n'augmente pas le risque d'ONM ; ces derniers doivent être conservés (69,97).

3.2 *Patients recevant un traitement par molécules ostéoclastiques (ou ayant reçu un traitement) et candidats à la pose d'implants dentaires*

3.2.1 *Evaluation des risques chez les patients traités pour une affection bénigne (Ostéoporose)*

La pose d'implants n'est pas contre-indiquée chez les patients traités par biphosphonates oraux pour une ostéoporose. Une évaluation rigoureuse pré chirurgicale de l'ensemble des facteurs de risque est nécessaire (29,69,97).

La pose d'implants est également possible chez les patients ayant une ostéoporose traitée par biphosphonates intra-veineux après la même évaluation des facteurs de risque. Cependant le patient devra être informé de l'absence de données concernant le risque associé à la pose d'implant chez ce type de patient (29,69,97).

Aucune recommandation concernant la pose d'implant chez un patient ostéoporotique traité par dénosumab, n'a été retrouvée. Cependant, l'AAOMS assimile le risque d'ONM après la pose d'implant, à celui après une avulsion (14).

3.2.2 *Evaluation du risque chez les patients traités pour une affection maligne*

La pose d'implants est contre-indiquée chez les patients traités par biphosphonates intra-veineux dans le cadre de pathologies malignes (69).

Aucune recommandation concernant la pose d'implant chez un patient cancéreux métastatique traité par dénosumab n'a été retrouvée. Cependant, l'ANSM recommande d'éviter tout geste chirurgical pouvant entraîner des lésions osseuses : il paraît dès lors évident que la pose d'implant est déconseillée (33).

3.2.3 *Précautions particulières*

Le patient doit être informé des risques, des contre-indications et des solutions alternatives à la pose d'implants. Il doit bénéficier d'une information claire et précise qui sera consignée dans le dossier médical.

L'interruption temporaire du traitement par biphosphonates n'est pas recommandée, que ce soit, avant ou après la chirurgie.

La technique chirurgicale doit être la plus atraumatique possible. Une antibioprophylaxie et des rinçages antiseptiques locaux sont recommandés jusqu'à la cicatrisation muqueuse. Ils seront débutés la veille de la l'intervention.

La pose de plusieurs implants doit s'effectuer secteur par secteur, avec attente de la cicatrisation de chaque site, avant nouvelle pose afin de diminuer le risque de nécrose extensive.

Une maintenance à raison de deux fois par an est recommandée, afin de détecter et de traiter précocement toute pathologie péri-implantaire (69).

3.3 Prise en charge des complications implantaires chez les patients sous BP et DNS

3.3.1 Péri-implantite

La péri-implantite doit être traitée rapidement car c'est un facteur de risque de survenue d'ONM. Le traitement initial comprend une désinfection de surface, ainsi qu'un curetage, associé à un traitement pharmacologique.

Si cette approche non chirurgicale échoue, une révision des tissus autour de l'implant de façon chirurgicale doit être entreprise. L'exposition osseuse à minima et la fermeture primaire de la plaie sera recherchée.

En cas de nouvel échec, l'implant devra être déposé en appliquant les mêmes précautions que pour sa pose (69).

3.3.2 ONM péri-implantaire

Les mesures de prise en charge sont identiques à celles d'une ONM classique, à la différence que l'implant devra être déposé en cas d'évolution défavorable (69).

CONCLUSION

Depuis de nombreuses années, les biphosphonates se sont imposés comme des molécules de choix dans le traitement des pathologies osseuses caractérisées par une résorption excessive. D'abord principalement prescrit dans la prise en charge des pathologies bénignes telles que l'ostéoporose et la maladie de Paget, les BP sont aussi aujourd'hui employés pour traiter les métastases osseuses de certains cancers.

L'ostéonécrose des maxillaires représente aujourd'hui un effet indésirable majeur des traitements par BPs. Cette complication est principalement observée chez les patients recevant des BP intraveineux pour le traitement de métastases osseuses. Cependant, depuis la mise sur le marché du dénosumab, de nouveaux cas d'ONM sont apparus et sont imputables à cette nouvelle molécule. Plus récemment le développement de nouveaux anti-angiogéniques ont aussi fait croître le nombre d'ONM recensée.

La synthèse des études épidémiologiques réalisées montre des taux d'incidence d'ONM très variable. Que ce soit sous BP ou DNS, les taux d'ONM sont souvent sous-estimés dans la littérature. En effet, de plus en plus de cas sont aujourd'hui diagnostiqués sans que les institutions de pharmacovigilance soient informés. La déclaration systématique de chaque nouveaux cas d'ONM devrait être réalisée afin d'obtenir des chiffres plus proches de la réalité clinique.

La physiopathologie de l'ONM n'a à ce jour pas été élucidée bien que l'ensemble des études soit unanime sur le fait qu'il s'agisse d'une pathologie multifactorielle. La complexité de l'ONM explique aussi sa difficulté à la traiter. En effet de nombreux protocoles ont été développés afin d'obtenir une cicatrisation muqueuse des sites osseux exposés. Cependant aucun de ces derniers ne permet à ce jour une guérison de toutes les ONM. Il paraît dès lors important de poursuivre les recherches afin de mettre en place un protocole le plus sûr et le plus fiable possible.

De récentes études ont mis en lumière l'efficacité du téraparatide dans le traitement de l'ONM sous BP ou DNS dans le cadre de pathologies bénignes. Cependant les ONM les plus réfractaires aux traitements sont le plus souvent celles se déclarant dans le cadre de pathologies malignes.

C'est pourquoi il reste primordial de mettre la prévention au centre de la prise en charge des patients : une éducation thérapeutique de ces derniers ainsi que la suppression de l'ensemble des foyers infectieux sont indispensables avant le début des thérapies. Des informations concernant la survenue des ostéonécroses doivent également être communiquées aux médecins prescripteurs, tout comme la nécessité d'attendre au minimum la cicatrisation muqueuse post-extractions avant l'instauration de tout traitement anti-ostéoclastique. Seules ces mesures préventives permettront de réduire le risque de développement de complications telles que l'ONM.

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Rôle des différents facteurs de la famille des récepteurs/ligands du TNF sur l'activation et la différenciation des ostéoclastes (5)	24
Figure 2 : Structures des pyrophosphates et d'un biphosphonate (8)	31
Figure 3 : Structure d'un BP de 4 ^{ème} génération (10)	33
Figure 4 : Structure chimique du 17 β œstradiol et des trois principaux SERM approuvé par la FDA (17)	37
Figure 5 : Parathormone humaine recombinante (hrPTH 1-84) et fragment 1-34 de la parathormone humaine recombinante (tériparatide) (22)	39
Figure 6 : Molécule de ranélate de strontium	41
Figure 7 : Régulation de la voie RANK-RANKL et OPG (27)	44
Figure 8 : Historique du développement de l'antagoniste du RANKL (11)	46
Figure 9 : Comparaison du mécanisme d'inhibition de l'ostéoclastes entre le dénosumab et les biphosphonates (11)	48
Figure 10 : Comparaison du mécanisme d'action entre biphosphonates et dénosumab (11)	49
Figure 11 : Seuil d'intervention (traitement pharmacologique) en fonction de la valeur du FRAX [®] pour fracture majeure de l'ostéoporose selon l'âge en France (13)	57
Figure 12 : Représentation schématique des effets de traitements par des BP oraux et la PTH sur les marqueurs du remodelage osseux (41)	58
Figure 13 : Partie d'un panoramique dentaire montrant le corps mandibulaire droit au niveau de la région du foramen mentonnier (M) (45).....	61
Figure 14 : Diagramme de diagnostic de l'ostéoporose par combinaison de radiographie et tests cliniques (45).....	62
Figure 15 : Physiologie osseuse et actions du BVZ, SNT, BP et DNS sur le remodelage osseux (57)	100
Figure 16 : Etapes de mise en place du gel de PRGF (104)	127
Figure 17 : Patient en chambre hyperbare (114)	133
Figure 18 : Réponse aux différents traitements chez les 53 patients de l'étude (119)	135
Figure 19 : Les différentes étapes de l'expulsion du séquestre osseux (117).....	137
Figure 20 : Actions des N-BP et du GGOH sur la voie du mévalonate (131).....	143

TABLE DES TABLEAUX

Tableau I : Principaux biphosphonates utilisés en France (9)	32
Tableau II : Régulateurs du système RANK-RANKL-OPG (27)	45
Tableau III : Synthèse des différences entre biphosphonates et dénosumab (11)	51
Tableau IV : Valeurs seuil de la DMO (34)	54
Tableau V: Marqueurs biochimiques du remodelage osseux (42)	57
Tableau VI: Les nouveaux marqueurs biologiques du métabolisme osseux (42)	59
Tableau VII : Traitement en cas de fracture sévère (hors fracture vertébrale) (13).....	68
Tableau VIII : Traitement hors cas de fracture sévère (13).....	68
Tableau IX : Principaux biphosphonates utilisés pour le traitement de la maladie osseuse de Paget en France (61–63)	73
Tableau X : Signes non spécifiques en CBCT associés à une ONM (74)	84
Tableau XI : Relation entre les stades d'ONM définies par l'AAOMS, les signes cliniques et radiologiques (74).....	85
Tableau XII : Risque de survenue d'ONM chez les patients traités pour pathologie bénigne : Comparaison BP et DNS	96
Tableau XIII : Risque de survenue d'ONM chez les patients traités pour métastases osseuses : Comparaison BP et DNS	98
Tableau XIV : Evolution du risque de survenue d'ONM en fonction de la durée d'administration chez les patients traités pour pathologie bénigne : Comparaison BP et DNS	98
Tableau XV : Résultats des trois études prospectives analysées par Guarneri & All (84)	101
Tableau XVI : Risque de survenue d'ONM pour chaque substance ou association de substances	106
Tableau XVII : ONM et traitements recommandés (SFSCMFCO modifié) (98)	124
Tableau XVIII : Protocole chirurgical mis en œuvre par <i>Vescovi</i> (108)	130
Tableau XIX : Protocoles mis en œuvre et comparé par <i>Vescovi</i> (113)	131

BIBLIOGRAPHIE

1. Goldberg M. Manuel d'histologie et de biologie buccale. Paris: Masson; 1989. 137 p.
2. Berkovitz BKB, Holland GR, Moxham BJ. Oral anatomy, histology and embryology. 3^e éd. Londres: Mosby; 2002. 344 p.
3. Thomas T, Martin A, Lafage-Proust MH. Physiologie du tissu osseux. EMC Podologie. 2011;1-16. [Article 27-025-A-20].
4. Orcel P, De Vernejoul MC. Histologie de l'os normal. EMC Appareil locomoteur. 1995;1-0. [Article 14-002-A-10].
5. Roux S, Orcel P. Bone loss. Factors that regulate osteoclast differentiation: an update. Arthritis Res. 2000;2(6):451-6.
6. Lorimier S, Kemoun P. Histophysiologie du parodonte. EMC Médecine buccale. 2012;7(6):1-23. [Article 28-115-P-10].
7. Baker EW. Anatomie tête et cou en odontostomatologie. Paris: Lavoisier; 2012. 370 p.
8. Papapoulos SE. Bisphosphonates: how do they work? Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2008;22(5):831-47.
9. Faure S. Médicaments de l'ostéoporose. Actual Pharm. 2014;53(533):53-6.
10. Alanne AL. Novel applications related to bisphosphorus compounds [en ligne]. Kuopio: University of Eastern Finland; 2014. [consulté le 19/11/2014]. Disponible sur : http://epublications.uef.fi/pub/urn_isbn_978-952-61-1350-0/urn_isbn_978-952-61-1350-0.pdf
11. Baron R, Ferrari S, Russell RGG. Denosumab and bisphosphonates: different mechanisms of action and effects. Bone. 2011;48(4):677-92.
12. Cremers S, Papapoulos S. Pharmacology of bisphosphonates. Bone. 2011;49(1):42-9.
13. Briot K, Cortet B, Thomas T, Audran M, Blain H, Breuil V, et al. Actualisation 2012 des recommandations françaises du traitement médicamenteux de l'ostéoporose post-ménopausique. Rev Rhum. 2012;79(3):264-74.
14. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw—2014 Update. J Oral Maxillofac Surg. [en ligne]. 2014 [consulté le 9 juill 2014];72(10):1938-56. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0278239114004637>
15. Alexandre C. Les SERM(s). Rev Rhum. 2006;73(8):828-33.

16. Legrand E, Hoppé E, Chappard D, Audran M. Les SERMs dans le traitement de l'ostéoporose : état des lieux et perspectives. *Gynécol Obstét Fertil*. 2006;34(5):423-8.
17. Riggs BL, Hartmann LC. Selective Estrogen-Receptor Modulators — Mechanisms of Action and Application to Clinical Practice. *N Engl J Med*. 2003;348(7):618-29.
18. Dictionnaire eVIDAL. EVISTA 60mg cp pellic [en ligne]. 21/10/2014 [consulté le 18/11/2014]. Disponible sur: <http://evidal.fr/showProduct.html?productId=6502>
19. Baur DA, Altay MA, Teich S, Schmitt Oswald M, Quereshy FA. Osteonecrosis of the jaw in a patient on raloxifene: a case report. *Quintessence Int*. 2015;46(5):423-8.
20. Debiais F, Durand G. Le téraparatide. *Rev Rhum*. 2006;73(8):838-45.
21. Quattrocchi E, Kourlas H. Teriparatide: a review. *Clin Ther*. 2004;26(6):841-54.
22. Lin WP, Lin J. Parathyroid hormone for osteoporosis treatment. *Formos J Musculoskelet Disord*. 2011;2(4):113-7.
23. Debiais F. Efficacy data on teriparatide (parathyroid hormone) in patients with postmenopausal osteoporosis. *Joint Bone Spine*. 2003;70(6):465-70.
24. Meunier PJ. Le ranélate de strontium. *Rev Rhum*. 2006;73(8):834-7.
25. Cortet B. Ranélate de strontium : une nouvelle approche de l'ostéoporose post-ménopausique. *Rev Rhum*. 2005;72(Suppl 1):S16-22.
26. Jonville-Bera AP, Autret-Leca E. Ranélate de strontium (Protelos®) : effets indésirables rapportés en France. *Presse Méd*. 2011;40(10):e453-62.
27. Roux S. Nouvelles cibles thérapeutiques dans l'ostéoporose. *Rev Rhum*. 2010;77(3):257-63.
28. Quemerais-Durieu MA, Kerlan V, Chabre O. Innovations thérapeutiques dans l'ostéoporose (anticorps antiscélérostine et denosumab). *Ann Endocrinol*. 2011;72:S15-22.
29. Hellstein J, Adler R, Jacobsen P, Kalmar J, Koka S, Migliorati C, et al. Managing the care of patients receiving antiresorptive therapy for prevention and treatment of osteoporosis : recommendations from the American Dental Association Council on Scientific Affairs [en ligne]. 2011 [consulté le 24/06/2014]. Disponible sur: http://www.aae.org/uploadedfiles/publications_and_research/endodontics_colleagues_for_excellence_newsletter/bonj_ada_report.pdf
30. Dictionnaire VIDAL. PROLIA®. Issy-les-Moulineaux : Vidal ; 2014, p.1986-1989
31. Dictionnaire VIDAL. XGEVA® Issy-les-Moulineaux : Vidal ; 2014, p.2794-2796

32. Labouret P, Danten S. Lettre aux professionnels de santé : Denosumab 60mg (PROLIA) : mise à jour des informations de sécurité d'emploi afin de minimiser les risques d'ostéonécrose de la mâchoire et d'hypocalcémie [en ligne]. 2014 [consulté le 13/10/2014]. Disponible sur:
http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/82daab129594f097be360cd8ac1265b6.pdf
33. Labouret P, Danten S. Lettre aux professionnels d santé : Denosumab 120mg (XGEVA) : mise à jour des informations de sécurité d'emploi pour minimiser les risques d'ostéonécrose de la mâchoire et d'hypocalcémie [en ligne]. 2014 [consulté le 13/10/2014]. Disponible sur:
http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/973fb391ab0b4c0b57498286a8cbab9c.pdf
34. HAS, Meyer F, Michel P. Prévention, diagnostic et traitement de l'ostéoporose : note de synthèse [en ligne]. 2006 [consulté le 12/11/2014]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/osteoporose_synthese.pdf
35. Dervis E. Oral implications of osteoporosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2005;100(3):349-56.
36. Vlasidis KZ, Damilakis J, Velegrakis GA, Skouteris CA, Fragouli I, Goumenou A, et al. Relationship between BMD, dental panoramic radiographic findings and biochemical markers of bone turnover in diagnosis of osteoporosis. *Maturitas.* 2008;59(3):226-33.
37. Božič M, Ihan Hren N. A novel method of dental panoramic tomogram analysis: a perspective tool for a screening test for osteoporosis. *J Cranio-Maxillofac Surg.* 2013;41(8):808-15.
38. Bartl R, Frisch B. Osteoporosis: diagnosis, prevention, therapy. 2e ed. Berlin: Springer; 2009. 313 p.
39. Esfahanian V, Sadighi Shamami M, Sadighi Shamami M. Relationship Between Osteoporosis and Periodontal Disease: Review of the Literature. *J Dent Tehran Univ Med Sci.* 2012;9(4):256-64.
40. Meunier PJ. L'ostéoporose. 3^e éd. Issy-les-Moulineaux: Masson; 2005. 227 p.
41. Garnero P. L'exploration biochimique du remodelage osseux dans l'ostéoporose : quels marqueurs utiliser ? *Rev Francoph Lab.* 2012;2012(446):43-51.
42. Garnero P. Nouveaux marqueurs biologiques du remodelage osseux dans l'ostéoporose. *Médecine Nucl.* 2009;33(1):17-27.
43. Roux C, Garnero P, Thomas T, Sabatier JP, Orcel P, Audran M. Recommandations pour le suivi des traitements antirésorptifs au cours de l'ostéoporose postménopausique. *Rev Rhum.* 2005;72(1):27-33.

44. Leite AF, Figueiredo PT de S, Guia CM, Melo NS, de Paula AP. Correlations between seven panoramic radiomorphometric indices and bone mineral density in postmenopausal women. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2010;109(3):449-56.
45. Karayianni K, Horner K, Mitsea A, Berkas L, Mastoris M, Jacobs R, et al. Accuracy in osteoporosis diagnosis of a combination of mandibular cortical width measurement on dental panoramic radiographs and a clinical risk index (OSIRIS): The OSTEODENT project. *Bone.* 2007;40(1):223-9.
46. Devlin H, Karayianni K, Mitsea A, Jacobs R, Lindh C, van der Stelt P, et al. Diagnosing osteoporosis by using dental panoramic radiographs: the OSTEODENT project. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007;104(6):821-8.
47. Lindh C, Horner K, Jonasson G, Olsson P, Rohlin M, Jacobs R, et al. The use of visual assessment of dental radiographs for identifying women at risk of having osteoporosis: the OSTEODENT project. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2008;106(2):285-93.
48. Horner K, Allen P, Graham J, Jacobs R, Boonen S, Pavitt S, et al. The relationship between the OSTEODENT index and hip fracture risk assessment using FRAX. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2010;110(2):243-9.
49. Wactawski-Wende J. Periodontal diseases and osteoporosis: association and mechanisms. *Ann Periodontol Am Acad Periodontol.* 2001;6(1):197-208.
50. Moeintaghavi A, Pourjavad M, Dadgar S, Tabbakh NS. Evaluation of the Association Between Periodontal Parameters, Osteoporosis and Osteopenia in Post Menopausal Women. *J Dent Tehran Univ Med Sci.* 2013;10(5):443-8.
51. Kribbs PJ. Comparison of mandibular bone in normal and osteoporotic women. *J Prosthet Dent.* 1990;63(2):218-22.
52. Famili P. Oral Bone Loss May Be Influenced by Infection and Osteoporosis. *J Evid Based Dent Pract.* 2009;9(2):99-100.
53. Singhal S, Chand P, Singh BP, Singh SV, Rao J, Shankar R, et al. The effect of osteoporosis on residual ridge resorption and masticatory performance in denture wearers. *Gerodontology.* 2012;29(2):e1059-66.
54. Karunakaran K, Murugesan P, Rajeshwar G, Babu S. Paget's disease of the mandible. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2012;16(1):107-9.
55. Smith BJ, Eveson JW. Paget's disease of bone with particular reference to dentistry. *J Oral Pathol.* 1981;10(4):233-47.
56. Rajkumar GC, Ramesh B, Shashikala R, Manjunath. Paget's Disease of Maxilla. *World J Dent.* 2011;2(1):49-51.

57. MIQUEL A, ROCHER L, TASU JP, RONDEAU Y, BL+RY M. Maladie de Paget : aspects radiologiques. *Feuill Radiol.* 1998;38(4):297.
58. Venkatesh R, Joshi RK, Ballal S. Paget's Disease of the Bone: a Clinical Report. *Acta Stomatol Croat.* 2011;45(2):125-30.
59. Thomas DW, Shepherd JP. Paget's disease of bone: current concepts in pathogenesis and treatment. *J Oral Pathol Med.* 1994;23(1):12-6.
60. Monteiro M, Rout J. Multiple root resorption as a presenting sign of Paget's disease of bone. *Oral Surg.* 2008;1(1):53-5.
61. Seton M, Krane SM. Use of zoledronic acid in the treatment of Paget's disease. *Ther Clin Risk Manag.* 2007;3(5):913-8.
62. Meunier PJ. Place des bisphosphonates dans le traitement de la maladie osseuse de Paget. *Rev Rhum.* 2003;70(8):658-61.
63. Audran M, Baslé MF. Maladie osseuse de Paget. EMC AKOS (Traité Médecine). 2007;2(2):1-7. [Article 7-0650].
64. Body JJ, Mancini I. Bisphosphonates for cancer patients: why, how, and when? *Support Care Cancer.* 2002;10(5):399-407.
65. Neville-Webbe HL, Coleman RE. Bisphosphonates and RANK ligand inhibitors for the treatment and prevention of metastatic bone disease. *Eur J Cancer.* 2010;46(7):1211-22.
66. Bessede T. Prévention osseuse dans le traitement du cancer de la prostate. *Prog Urol.* 2011;21(Suppl 2):S58-62.
67. Ford JA, Jones R, Elders A, Mulatero C, Royle P, Sharma P, et al. Denosumab for treatment of bone metastases secondary to solid tumours: systematic review and network meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2013;49(2):416-30.
68. Saule E, Ricard E, Vergne-Salle P, Bonnet C, Trèves R, Bertin P. Évaluation du risque d'ostéonécrose des maxillaires sous dénosumab. *Rev Rhum.* 2014;81(2):191-2.
69. Société Française de Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale. Implantologie et Biphosphonates : recommandations de bonne pratique [en ligne]. 2012 [consulté le 09/07/2014]. Disponible sur: <http://www.sfscmfco.fr/wp-content/uploads/2012/11/Reco-BPs-et-implantologie-V-12-8-12.pdf>
70. Société Française de Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale. Ostéonécrose des mâchoires en chirurgie oromaxillofaciale et traitements médicamenteux à risque (antirésorbeurs osseux, antiangiogéniques) : recommandations de bonne pratique [en ligne]. 2012 [consulté le 09/07/2014]. Disponible sur: <http://www.sfscmfco.fr/wp-content/uploads/2012/12/Reco-chirurgie-oromaxillofaciale-et-m%C3%A9dicaments-antir%C3%A9sorbeurs...VF-juillet-2013.pdf>

71. Facon T, Bensadoun RJ, Blanc JL, Confavreux C, Gourmet R, Maes JM, et al. Ostéonécrose des maxillaires et bisphosphonates en cancérologie. *Bull Cancer (Paris)*. 2008;95(4):413-8.
72. Orlandini F, Bossard D, Blanc G, Bodard AG, Gourmet R. Ostéonécrose de la mâchoire sous biphosphonates: aspects radiologiques. *J Radiol*. 2009;90(2):199-205.
73. Arce K, Assael LA, Weissman JL, Markiewicz MR. Imaging Findings in Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of Jaws. *J Oral Maxillofac Surg*. 2009;67(5, Suppl):75-84.
74. Bedogni A, Fusco V, Agrillo A, Campisi G. Learning from experience. Proposal of a refined definition and staging system for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *Oral Dis*. 2012;18(6):621-3.
75. Bisdas S, Chambron Pinho N, Smolarz A, Sader R, Vogl TJ, Mack MG. Biphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: CT and MRI spectrum of findings in 32 patients. *Clin Radiol*. 2008;63(1):71-7.
76. Ruggiero SL. Emerging Concepts in the Management and Treatment of Osteonecrosis of the Jaw. *Oral Maxillofac Surg Clin N Am*. 2013;25(1):11-20.
77. Molcho S, Peer A, Berg T, Futerman B, Khamaisi M. Diabetes microvascular disease and the risk for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a single center study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(11):E1807-12.
78. Saad F, Brown JE, Van Poznak C, Ibrahim T, Stemmer SM, Stopeck AT, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. *Ann Oncol*. 2012;23(5):1341-7.
79. Vahtsevanos K, Kyrgidis A, Verrou E, Katodritou E, Triaridis S, Andreadis CG, et al. Longitudinal cohort study of risk factors in cancer patients of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Clin Oncol*. 2009;27(32):5356-62.
80. ANSM. Ostéonécrose de la mâchoire chez les patients atteints de cancer et traités par bevacizumab (Avastin) ayant reçu précédemment ou de façon concomitante des biphosphonates [en ligne]. 2011 [consulté le 13/10/2014]. Disponible sur : <http://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Traitement-par-bevacizumab-Avastin-R-osteonecrose-de-la-machoire-chez-les-patients-atteints-de-cancer-ayant-recu-precedemment-ou-de-facon-concomitante-des-bisphosphonates>
81. ANSM. Information importante de pharmacovigilance : ostéonécrose de la mâchoire chez les patients traités par sunitinib (Sutent) et ayant reçu précédemment ou de façon concomittante des biphosphonates [en ligne]. 2010 [consulté le 13/10/2014]. Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Traitement-par-sunitinib-Sutent-R-Osteonecrose-de-la-machoire-chez-les-patients-ayant-recu-precedemment-ou-de-facon-concomitante-des-bisphosphonates>

82. Christodoulou C, Pervena A, Klouvas G, Galani E, Falagas ME, Tsakalos G, et al. Combination of Bisphosphonates and Antiangiogenic Factors Induces Osteonecrosis of the Jaw More Frequently than Bisphosphonates Alone. *Oncology*. 2009;76(3):209-11.
83. Lescaille G, Coudert AE, Baaroun V, Ostertag A, Charpentier E, Javelot MJ, et al. Clinical study evaluating the effect of bevacizumab on the severity of zoledronic acid-related osteonecrosis of the jaw in cancer patients. *Bone*. 2014;58:103-7.
84. Guarneri V, Miles D, Robert N, Diéras V, Glaspy J, Smith I, et al. Bevacizumab and osteonecrosis of the jaw: incidence and association with bisphosphonate therapy in three large prospective trials in advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2010;122(1):181-8.
85. Dictionnaire VIDAL. AVASTIN®. Issy-les-Moulineaux : Vidal ; 2014, p.246-253
86. Santos-Silva AR, Belizário Rosa GA, Castro Júnior G de, Dias RB, Prado Ribeiro AC, Brandão TB. Osteonecrosis of the mandible associated with bevacizumab therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2013;115(6):e32-6.
87. Ayllon J, Launay-Vacher V, Medioni J, Cros C, Spano JP, Oudard S. Osteonecrosis of the jaw under bisphosphonate and antiangiogenic therapies: cumulative toxicity profile? *Ann Oncol*. 2009;20(3):600-1.
88. Ngamphaiboon N, Frustino JL, Kossoff EB, Sullivan MA, O'Connor TL. Osteonecrosis of the jaw: dental outcomes in metastatic breast cancer patients treated with bisphosphonates with/without bevacizumab. *Clin Breast Cancer*. 2011;11(4):252-7.
89. Brunello A, Saia G, Bedogni A, Scaglione D, Basso U. Worsening of osteonecrosis of the jaw during treatment with sunitinib in a patient with metastatic renal cell carcinoma. *Bone*. 2009;44(1):173-5.
90. Dictionnaire VIDAL. SUTENT®. Issy-les-Moulineaux : Vidal ; 2014, p.2356-2361
91. Nicolatou-Galitis O, Migkou M, Psyrri A, Bamias A, Pectasides D, Economopoulos T, et al. Gingival bleeding and jaw bone necrosis in patients with metastatic renal cell carcinoma receiving sunitinib: report of 2 cases with clinical implications. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2012;113(2):234-8.
92. Koch FP, Walter C, Hansen T, Jäger E, Wagner W. Osteonecrosis of the jaw related to sunitinib. *Oral Maxillofac Surg*. 2011;15(1):63-6.
93. Fleissig Y, Regev E, Lehman H. Sunitinib related osteonecrosis of jaw: a case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2012;113(3):e1-3.
94. Hoefert S, Eufinger H. Sunitinib may raise the risk of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: presentation of three cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2010;110(4):463-9.

95. Beuselinck B, Wolter P, Karadimou A, Elaidi R, Dumez H, Rogiers A, et al. Concomitant oral tyrosine kinase inhibitors and bisphosphonates in advanced renal cell carcinoma with bone metastases. *Br J Cancer*. 2012;107(10):1665-71.
96. Campisi G, Fedele S, Fusco V, Pizzo G, Di Fede O, Bedogni A. Epidemiology, clinical manifestations, risk reduction and treatment strategies of jaw osteonecrosis in cancer patients exposed to antiresorptive agents. *Future Oncol*. 2014;10(2):257-75.
97. Marimbert J, AFSSAPS. : Lettre aux professionnels de santé pharmacovigilance : recommandations sur la prise en charge bucco-dentaire des patients traités par bisphosphonates [en ligne]. 2007 [consulté le 07/10/2014]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Recommandations-sur-la-prise-en-charge-bucco-dentaire-des-patients-traites-par-bisphosphonates>
98. Société Française de Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale. Ostéonécrose des mâchoires en chirurgie oromaxillofaciale et traitements médicamenteux à risque (antirésorbeurs osseux, antiangiogéniques) : recommandations de bonne pratique [en ligne]. 2013 [consulté le 06/10/2014]. Disponible sur: <http://www.sfscmfco.fr/wp-content/uploads/2012/12/Reco-chirurgie-oromaxillofaciale-et-m%C3%A9dicaments-antir%C3%A9sorbeurs...VF-juillet-2013.pdf>
99. Hinchy NV, Jayaprakash V, Rossitto RA, Anders PL, Korff KC, Canallatos P, et al. Osteonecrosis of the jaw - prevention and treatment strategies for oral health professionals. *Oral Oncol*. 2013;49(9):878-86.
100. Vandone AM, Donadio M, Mozzati M, Ardine M, Polimeni MA, Beatrice S, et al. Impact of dental care in the prevention of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a single-center clinical experience. *Ann Oncol*. 2012;23(1):193-200.
101. Bonacina R, Mariani U, Villa F, Villa A. Preventive strategies and clinical implications for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a review of 282 patients. *J Can Dent Assoc*. 2011;77:b147.
102. Dimopoulos MA, Kastiris E, Bamia C, Melakopoulos I, Gika D, Roussou M, et al. Reduction of osteonecrosis of the jaw (ONJ) after implementation of preventive measures in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid. *Ann Oncol*. 2009;20(1):117-20.
103. Damm DD, Jones DM. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a potential alternative to drug holidays. *Gen Dent*. 2013;61(5):33-8.
104. Mozzati M, Gallesio G, Arata V, Pol R, Scoletta M. Platelet-rich therapies in the treatment of intravenous bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a report of 32 cases. *Oral Oncol*. 2012;48(5):469-74.

105. Curi MM, Cossolin GSI, Koga DH, Zardetto C, Christianini S, Feher O, et al. Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws—An Initial Case Series Report of Treatment Combining Partial Bone Resection and Autologous Platelet-Rich Plasma. *J Oral Maxillofac Surg.* 2011;69(9):2465-72.
106. Bocanegra-Pérez S, Vicente-Barrero M, Knezevic M, Castellano-Navarro JM, Rodríguez-Bocanegra E, Rodríguez-Millares J, et al. Use of platelet-rich plasma in the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2012;41(11):1410-5.
107. Pelaz A, Junquera L, Gallego L, García-Consuegra L, Junquera S, Gómez C. Alternative treatments for oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a pilot study comparing fibrin rich in growth factors and teriparatide. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2014;19(4):e320-6.
108. Vescovi P, Meleti M, Merigo E, Manfredi M, Fornaini C, Guidotti R, et al. Case series of 589 tooth extractions in patients under bisphosphonates therapy. Proposal of a clinical protocol supported by Nd:YAG low-level laser therapy. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2013;18(4):e680-5.
109. Porcaro G, Amosso E, Scarpella R, Carini F. Doxycycline fluorescence-guided Er:YAG laser ablation combined with Nd:YAG/diode laser biostimulation for treating bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2015;119(1):e6-e12.
110. Pansani TN, Basso FG, Turirioni APS, Kurachi C, Hebling J, de Souza Costa CA. Effects of low-level laser therapy on the proliferation and apoptosis of gingival fibroblasts treated with zoledronic acid. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2014;43(8):1030-4.
111. Basso FG, Turrioni APS, Soares DG, Bagnato VS, Hebling J, de Souza Costa CA. Low-level laser therapy for osteonecrotic lesions: effects on osteoblasts treated with zoledronic acid. *Support Care Cancer.* 2014;22(10):2741-8.
112. Rugani P, Acham S, Truschnegg A, Obermayer-Pietsch B, Jakse N. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws: surgical treatment with ErCrYSGG-laser. Case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2010;110(6):e1-6.
113. Vescovi P, Merigo E, Meleti M, Manfredi M, Fornaini C, Nammour S. Surgical Approach and Laser Applications in BRONJ Osteoporotic and Cancer Patients. *J Osteoporos.* 2012;2012:585434.
114. Freiburger JJ. Utility of Hyperbaric Oxygen in Treatment of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009;67(5, Supplement):96-106.
115. Freiburger JJ, Padilla-Burgos R, Chhoeu AH, Kraft KH, Boneta O, Moon RE, et al. Hyperbaric Oxygen Treatment and Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Jaw: a Case Series. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007;65(7):1321-7.

116. Freiburger JJ, Padilla-Burgos R, McGraw T, Suliman HB, Kraft KH, Stolp BW, et al. What Is the Role of Hyperbaric Oxygen in the Management of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw: a Randomized Controlled Trial of Hyperbaric Oxygen as an Adjunct to Surgery and Antibiotics. *J Oral Maxillofac Surg.* 2012;70(7):1573-83.
117. Ripamonti CI, Cislighi E, Mariani L, Maniezzo M. Efficacy and safety of medical ozone (O₃) delivered in oil suspension applications for the treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastases treated with bisphosphonates: preliminary results of a phase I-II study. *Oral Oncol.* 2011;47(3):185-90.
118. Petrucci MT, Gallucci C, Agrillo A, Mustazza MC, Foà R. Role of ozone therapy in the treatment of osteonecrosis of the jaws in multiple myeloma patients. *Haematologica.* 2007;92(9):1289-90.
119. Andriani A, Petrucci MT, Caravita T, Montanaro M, Villivà N, Levi A, et al. Evolution of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma and Waldenstrom's macroglobulinemia: a retrospective multicentric study. *Blood Cancer J.* 2012;2(3):e62.
120. Agrillo A, Filiaci F, Ramieri V, Riccardi E, Quarato D, Rinna C, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): 5 year experience in the treatment of 131 cases with ozone therapy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2012;16(12):1741-7.
121. Ripamonti CI, Maniezzo M, Boldini S, Pessi MA, Mariani L, Cislighi E. Efficacy and tolerability of medical ozone gas insufflations in patients with osteonecrosis of the jaw treated with bisphosphonates—Preliminary data: medical ozone gas insufflation in treating ONJ lesions. *J Bone Oncol.* 2012;1(3):81-7.
122. Harper RP, Fung E. Resolution of Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Mandible: possible Application for Intermittent Low-Dose Parathyroid Hormone [rhPTH(1-34)]. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007;65(3):573-80.
123. Kwon YD, Lee DW, Choi BJ, Lee JW, Kim DY. Short-term teriparatide therapy as an adjunctive modality for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Osteoporos Int.* 2012;23(11):2721-5.
124. Neuprez A, Rompen E, Crielaard JM, Reginster J-Y. Teriparatide therapy for denosumab-induced osteonecrosis of the jaw in a male osteoporotic patient. *Calcif Tissue Int.* 2014;95(1):94-6.
125. Lau AN, Adachi JD. Resolution of osteonecrosis of the jaw after teriparatide [recombinant human PTH-(1-34)] therapy. *J Rheumatol.* 2009;36(8):1835-7.
126. Yoshiga D, Yamashita Y, Nakamichi I, Tanaka T, Yamauchi K, Yamamoto N, et al. Weekly teriparatide injections successfully treated advanced bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Osteoporos Int.* 2013;24(8):2365-9.

127. Blus C, Szmukler-Moncler S, Giannelli G, Denotti G, Orrù G. Use of Ultrasonic Bone Surgery (Piezosurgery) to Surgically Treat Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws (BRONJ). A Case Series Report with at Least 1 Year of Follow-Up. *Open Dent J*. 2013;7:94-101.
128. Epstein MS, Wicknick FW, Epstein JB, Berenson JR, Gorsky M. Management of bisphosphonate-associated osteonecrosis: pentoxifylline and tocopherol in addition to antimicrobial therapy. An initial case series. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2010;110(5):593-6.
129. Magremanne M, Reyckler H. Pentoxifylline and Tocopherol in the Treatment of Yearly Zoledronic Acid–Related Osteonecrosis of the Jaw in a Corticosteroid-Induced Osteoporosis. *J Oral Maxillofac Surg*. 2014;72(2):334-7.
130. Ziebart T, Koch F, Klein MO, Guth J, Adler J, Pabst A, et al. Geranylgeraniol – a new potential therapeutic approach to bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw. *Oral Oncol*. 2011;47(3):195-201.
131. Cozin M, Pinker BM, Solemani K, Zuniga JM, Dadaian SC, Cremers S, et al. Novel therapy to reverse the cellular effects of bisphosphonates on primary human oral fibroblasts. *J Oral Maxillofac Surg*. 2011;69(10):2564-78.
132. Handschel J, Meyer U. Infection, vascularization, remodelling - are stem cells the answers for bone diseases of the jaws? *Head Face Med*. 2011;7:5.
133. Cella L, Oppici A, Arbasi M, Moretto M, Piepoli M, Vallisa D, et al. Autologous bone marrow stem cell intralesional transplantation repairing bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw. *Head Face Med*. 2011;7:16.
134. Kikui T, Kim I, Yamaza T, Akiyama K, Zhang Q, Li Y, et al. Cell-based immunotherapy with mesenchymal stem cells cures bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw-like disease in mice. *J Bone Miner Res*. 2010;25(7):1668-79.
135. Li Y, Xu J, Mao L, Liu Y, Gao R, Zheng Z, et al. Allogeneic mesenchymal stem cell therapy for bisphosphonate-related jaw osteonecrosis in Swine. *Stem Cells Dev*. 2013;22(14):2047-56.

RETORNAZ Cédric - Prise en charge des patients sous molécules ostéoclastiques (BP et DNS) en odonto-stomatologie : Moyens thérapeutiques actuels et perspectives d'avenir.

Nancy : 2015 - 162 pages - 20 figures

Th : Chir-Dent : Nancy 2015

Mots clés :

- Ostéonécrose
- Maxillaires
- Biphosphonates
- Dénosumab
- Anti-angiogéniques

RETORNAZ Cédric - Prise en charge des patients sous molécules ostéoclastiques (BP et DNS) en odonto-stomatologie : Moyens thérapeutiques actuels et perspectives d'avenir.

Th : Chir-Dent : Nancy 2015

Décrit pour la première fois en 2003 par Marx, l'ostéochimionécrose des maxillaires est un effet secondaire bien connu des traitements par biphosphonates. Plus récemment, des cas d'ostéochimionécroses ont aussi été rapportés chez des patients traités par dénosumab en l'absence d'antécédent de traitement par biphosphonates. Dernièrement, l'emploi de nouveaux anti-angiogéniques tel le bévacizumab ou le sunitinib, utilisé dans le traitement des métastases osseuses, ont également été la cause de survenue d'ostéochimionécrose. La majorité des cas d'ostéochimionécroses apparaissent après réalisation d'un acte invasif mais certains cas se développent spontanément. De nombreuses études et recommandations ont été publiées sans qu'aucun consensus sur la prise en charge des patients n'ait été adopté. L'objectif de cette thèse est de préciser la physiopathologie, l'incidence et les différents traitements de cette pathologie.

Jury :

Pr J.-M. MARTRETTE	Professeur des Universités	Président
<u>Dr J. GUILLET-THIBAUT</u>	Maître de Conférences des Universités	Directeur de Thèse
Dr C. CLEMENT	Maître de Conférences des Universités	Juge
Dr F. MASCHINO	Assistant Hospitalo-Universitaire	Juge

Adresse de l'auteur :

Cédric RETORNAZ
10 Rue du Maquis
25150 PONT DE ROIDE

Jury : Président : J.-M. MARTRETTE – Professeur des Universités
Juges : J. GUILLET-THIBAUT – Maître de Conférences des Universités
C. CLEMENT – Maître de Conférences des Universités
F. MASCHINO – Assistant Hospitalier Universitaire

Thèse pour obtenir le diplôme D'Etat de Docteur en Chirurgie Dentaire

Présentée par: Monsieur RETORNAZ Cédric, Maurice, Joseph

né(e) à: AUDINCOURT (Doubs)

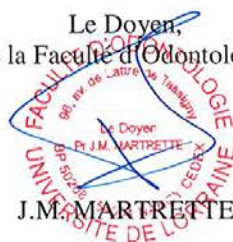
le 26 février 1990

et ayant pour titre : « Prise en charge des patients sous molécules ostéoclastiques (BP et DNS)
en odonto-stomatologie : moyens thérapeutiques actuels et perspectives d'avenir ».

Le Président du jury


J.M. MARTRETTE

Le Doyen,
de la Faculté d'Odontologie


J.M. MARTRETTE

Autorise à soutenir et imprimer la thèse 6889

NANCY, le

Le Président de l'Université de Lorraine

Pour le Président et par délégation
Le Vice-Président

P. MUTZENHARDT

Martial DELIGNON