Ostéonécrose des maxillaires dues aux bisphosphonates (2^e partie) : expérience genevoise

Bisphosphonates-related jaw osteonecrosis (2nd part): experience from Geneva dental school

SEMAAN ABI NAJM¹, PHILIPPE LESCLOUS², LOMBARDI TOMMASO¹,
IMEN BOUZOUITA¹, JEAN PIERRE CARREL¹, JACKY SAMSON¹

RÉSUMÉ

Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur les 30 premiers cas d'ostéonécrose associée au traitement par BPs diagnostiqués dans la Division de Stomatologie, Chirurgie orale et Radiologie dento-maxillo-faciale de l'Ecole de Médecine dentaire de l'Université de Genève. Les caractéristiques cliniques, radiologiques et histologiques des ostéonécroses sont précisées ainsi que leur évolution sous traitement.

L'ostéonécrose des maxillaires représente le principal effet indésirable d'un traitement par aminoBPs mais on doit distinguer les formes rencontrées en oncologie de celles survenant dans le traitement de l'ostéoporose. Dès le début, nous avons adopté une approche thérapeutique raisonnée et moins passive que celles conseillée par l'ensemble des auteurs: dans les formes sévères, cette prise en charge a toujours permis au minimum de ralentir l'évolution et de contrôler la symptomatologie assurant ainsi une qualité de vie correcte aux patients.

Med Buccale Chir Buccale 2008 ; 14 : 63-84.

mots clés : ostéonécrose, bisphosphonates

médecine
buccale
chirurgie
buccale

VOL. 14, N° 2
2008

page 63

SUMMARY

A retrospective study about 30 cases of osteonecrosis of the jaws associated to BPs therapy diagnosed in the Division of Stomatology, Oral Surgery and Radiology of the dental School of the University of Geneva is presented. Different clinical, radiological and histological characteristics are showed as well as evolution further to the treatment of this osteonecrosis. The osteonecrosis of jawbones represents the main undesirable effect of a treatment by nitrogen-containing BPs, but we have to distinguish kinds found in cancer patients from that found in patients treated for osteoporosis. From the beginning, our treatment attitude towards osteonecrosis was less passive than other clinicians: in severe cases the treatment decelerated the evolution and controlled the symptoms leading to a better quality of life for the patients. **Med Buccale Chir Buccale 2008 ; 14 : 63-84.**

key words : osteonecrosis, bisphosphonates.

1. Division de Stomatologie, Chirurgie orale et Radiologie dento-maxillofaciale, Faculté de Médecine Genève

2. Laboratoire sur la Réparation et les Remodelages orofaciaux EA 2496 Faculté de Chirurgie dentaire Université Paris Descartes

Demande de tirés à part :

Semaan Abi Najm Rue Barthélemy-Menn 19 1205 Genève Suisse abns77@hotmail.com

Accepté pour publication le 21 janvier 2008

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Présentations de 30 cas d'ostéonécrose due aux BPs

Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur les 30 premiers cas d'ostéonécrose diagnostiqués

dans la Division de Stomatologie, Chirurgie orale et Radiologie dento-maxillo-faciale de l'Ecole de Médecine dentaire de l'Université de Genève (Prof. J. Samson) entre novembre 2003 et février 2007. Les principales données concernant ces patients et leur traitement par BPs sont résumés dans le Tab. 4.

Tableau 4 : Données concernant les premiers 30 cas d'ostéonécrose traités dans la Division de Stomatologie, Chirurgie orale et Radiologie dento-maxillo-faciale de l'Ecole de Médecine dentaire de l'Université de Genève.

Data concerning the first 30 cases of osteonecrosis treated in the Division of Stomatology, Oral Surgery and Radiology of the Dental School of the University of Geneva.

+	Sexe âge	Indication du traitement	BPs prescrits	Protocole suivi	Voie d'administration	Durée du traitement	Dose cumulée
1	♂ 45 ans	Myélome multiple + Ostéoporose cortisonique	Pamidronate puis Zolédronate	30 mg/3 mois 4 mg/mois	IV IV	78 mois 8 mois	1410 mg 32 mg
2	♂ 53 ans	Myélome multiple	Pamidronate puis Zolédronate	90 mg/3 mois 4 mg/3 mois	IV IV	51 mois 18 mois	1530 mg 24 mg
3	♀ 62 ans	Myélome multiple	Pamidronate puis Zolédronate	90 mg/mois 4 mg/mois	IV IV	37 mois 5 mois	3330 mg 20 mg
4	♂ 67 ans	Myélome multiple	Pamidronate puis Zolédronate	90 mg/mois 4 mg/mois	IV IV	4 mois 19 mois	360 mg 76 mg
5	♀ 68 ans	Myélome multiple	Pamidronate	90 mg/mois	IV	34 mois	3060 mg
6	♀ 72 ans	Myélome multiple	Zolédronate	4 mg/mois	IV	10 mois	40 mg
7	♀ 75 ans	Myélome multiple	Pamidronate puis Zolédronate puis Pamidronate	90 mg/mois 4 mg/mois 90 mg/mois	IV IV IV	16 mois 6 mois 11 mois	1440 mg 24 mg 990 mg
8	♂ 76 ans	Myélome multiple	Pamidronate	90 mg/mois	IV	9 mois	810 mg
9	♂ 84 ans	Myélome multiple	Pamidronate puis Zolédronate	90 mg/mois 4 mg/mois	IV IV	4 mois 29 mois	360 mg 116 mg
10	♂ 88 ans	Myélome multiple	Pamidronate	90 mg/mois	IV	60 mois	5400 mg
11	♀ 32 ans	Cancer du sein	Pamidronate	90 mg/mois	IV	32 mois	2880 mg
12	♀ 43 ans	Cancer du sein	Pamidronate puis Zolédronate	90 mg/mois 4 mg/mois	IV IV	12 mois 36 mois	1080 mg 144 mg
13	♀ 59 ans	Cancer du sein	Pamidronate puis Zolédronate	90 mg/mois 4 mg/mois	IV IV	84 mois 36 mois	7560 mg 144 mg
14	♀ 60 ans	Cancer du sein	Zolédronate	4 mg/mois	IV	20 mois	80 mg
15	♀ 66 ans	Cancer du sein	Pamidronate	90 mg/mois	IV	78 mois	7020 mg
16	♀ 70 ans	Cancer du sein	Pamidronate	90 mg/mois	IV	30 mois	2700 mg
17	♀ 70 ans	Cancer du sein	Pamidronate puis Zolédronate	90 mg/mois 4 mg/mois	IV IV	5 mois 25 mois	450 mg 100 mg

+	Sexe âge	Indication du traitement	BPs prescrits	Protocole suivi	Voie d'administration	Durée du traitement	Dose cumulée
18	♀ 79 ans	Cancer du sein	Pamidronate puis Zolédronate	90 mg/mois 4 mg/mois	IV IV	68 mois 14 mois	6120 mg 56 mg
19	♀ 85 ans	Cancer du sein	Pamidronate	90 mg/mois	IV	17 mois	1530 mg
20	♂ 69 ans	Cancer de la prostate	Pamidronate puis Zolédronate	90 mg/mois 4 mg/mois	IV IV	24 mois 16 mois	2160 mg 1440 mg
21	♂ 79 ans	Cancer de la prostate	Zolédronate	4 mg/mois	IV	13 mois	52 mg
22	♂ 81 ans	Cancer de la prostate	Zolédronate	4 mg/mois	IV	3 mois 6 mois	12 mg 8 mg
23	♀ 71 ans	Cancer du poumon	Zolédronate	4 mg/mois	IV	25 mois	100 mg
24	♀ 78 ans	Cancer de l'utérus	Zolédronate puis Ibandronate	4 mg/mois 6 mg/mois	IV IV	24 mois 12 mois	96 mg 48 mg
25	♀ 59 ans	Ostéoporose cortisonique	Alendronate	70 mg/sem	per os	5 mois	30 mg
26	♀ 84 ans	Ostéoporose cortisonique	Alendronate	70 mg/sem	per os	48 mois	7560 mg
27	♀ 69 ans	Ostéoporose post-ménopausique	Alendronate	70 mg/sem	per os	25 mois	7000 mg
28	♀ 76 ans	Ostéoporose post-ménopausique	Alendronate	70 mg/sem	per os	60 mois	18200 mg
29	♀ 78 ans	Ostéoporose post-ménopausique	Pamidronate puis Alendronate	30 mg/3 mois 70 mg/sem	IV per os	120 mois 24 mois	36400 mg 240 mg
30	♀ 83 ans	Ostéoporose post-ménopausique	Alendronate	70 mg/sem	per os	56 mois 44 mois	16800 mg 12320 mg

médecine
buccale
chirurgie
buccale

VOL. 14, N° 2
2008

page 65

Devant cette nouvelle pathologie dont l'étiologie fut un temps controversée ^[68], la plupart des auteurs ont initialement préconisé l'abstention thérapeutique ou un traitement peu interventionniste (bains de bouche, antibiothérapie...), soutenant sans beaucoup d'arguments qu'une intervention chirurgicale pouvait entraîner une évolution défavorable. Quelques auteurs ont d'emblée fait une analogie entre l'ostéonécrose des maxillaires due aux BPs et l'ostéoradionécrose ^[35]. Bien que l'ischémie semble constituer le primum movens de ces deux affections et qu'il existe d'autres similitudes (rôle du traumatisme chirurgical, exposition osseuse en contact avec le milieu buccal septique, séquestration tardive...), cette analogie apparaît abusive car, dans l'ostéonécrose due aux BPs, il n'y a pas de limites

cliniques entre l'os nécrosé et l'os sain. Par contre, il existe sans doute une analogie entre l'ostéonécrose des maxillaires due aux BPs et certaines maladies ostéocondensantes comme la maladie de Paget et surtout l'ostéopétrose ^[68]. Mais là aussi, il n'y a pas véritablement de similitude car les BPs n'entraînent pas d'ostéocondensation importante et il n'y a pas de disparition de l'os spongieux.

Pour chaque patient, un suivi clinique et un suivi radiologique réguliers ont été réalisés, au moins tous les 1 mois la première année, puis tous les 2-3 mois, excepté lorsque l'ostéonécrose avait pu être éliminée en totalité. Un examen histologique du tissu osseux excisé a été effectué pour chaque patient ayant eu un débridement ou une ostéectomie.

Aspect clinique de l'ostéonécrose

L'aspect clinique est très variable. Initialement l'ostéonécrose se traduit par une inflammation modérée de la muqueuse de surface, peu douloureuse ou indolore, souvent étendue et mal limitée [36]. Les dents situées dans la zone inflammatoire deviennent mobiles (Fig. 8). Ce tableau clinique fait évoquer une infection d'origine dentaire et l'extraction de la dent ou des dents révèle l'ostéonécrose. Ce tableau ne correspond pas à celui d'une infection dentaire classique : l'inflammation qui intéresse principalement la fibromuqueuse gingivale, est modérée, peu douloureuse, assez étendue et sans limites nettes ; le plus souvent, il n'y a pas d'atteinte parodontale expliquant la mobilité dentaire. Secondairement, l'exposition osseuse se développe soit après un geste chirurgical, soit spontanément entraînant éventuellement la perte spontanée d'une ou plusieurs dents. Cette expo-

sition osseuse est peu étendue, entourée par une muqueuse légèrement inflammatoire (Fig. 9). En l'absence de traitement ou parfois malgré le traitement, l'exposition osseuse progresse. Cette évolution défavorable s'accompagne le plus souvent de l'apparition de douleurs et d'une surinfection bactérienne pouvant entraîner des complications locorégionales : cellulite, fistule cutanée (Fig. 10 et 11), infection sinusienne... Les lésions étendues sont le plus souvent accompagnées de douleurs [7].

Imagerie médicale

Les signes dépendent principalement de deux facteurs :

1. stade de l'ostéonécrose
2. type d'examen

Au stade initial, les signes radiologiques sont absents en radiologie conventionnelle, radiologie

Figure 8 : Inflammation gingivale sans exposition osseuse.

Gingival inflammation without bone exposure.

Figure 9 : Exposition osseuse de faible étendue.

Small area of bone exposure.

Figures 10 et 11 : Exposition osseuse étendue, associée à une fistule cutanée.

Large area of bone exposure associated with cutaneous fistula.

Figure 12 : Les trois différents stades d'évolution. Phases initiale ou pré-inflammatoire : l'os est vivant et on note la présence d'un infiltrat inflammatoire modéré. Phase intermédiaire ou inflammatoire : on observe des zones d'os vivant et des foyers de nécrose avec un infiltrat inflammatoire abondant. Phase terminale ou phase de nécrose : les logettes ostéocytaires sont déshabitées et les zones d'ostéoclasie ne comportent plus d'ostéoclastes, les espaces médullaires sont dépourvus de moelle osseuse et remplis de bactéries saprophytes.

There are three different stages of evolution. Initial stage or pre-inflammatory: bone is vital and the presence of little inflammatory infiltrate. Intermediate stage or inflammatory: there are areas of vital bone and some areas of necrotic bone with acute inflammatory infiltrates. Final stage or stage of necrosis: osteocyte lacunae are empty and absence of osteoclast in osteoclastic zone resorption, bacterial infiltrates filling the medullary space.

(apicale, orthopantomogramme) (Fig. 16, 28, 35). Avec l'examen tomодensitométrique, une image de lyse osseuse peut être identifiée parfois précocement, parfois même avant l'exposition clinique (Fig. 29) à un stade tardif ou pour observer la formation d'un séquestre. La scintigraphie, examen fréquemment effectué pour la recherche des métastases osseuses, a montré des signes précoces d'hypercaptation dans les maxillaires, et ceci bien avant l'apparition clinique d'une ostéonécrose [A]. Aucune image radiologique n'est spécifique à l'ostéonécrose.

Examen histopathologique

Chez tous les patients qui ont eu une intervention chirurgicale (26 sur 30), l'os exposé réséqué a été examiné. Après décalcification et coloration à l'hématoxyline-éosine-safran, l'examen histopathologique a montré qu'il s'agissait d'un os nécrotique comportant une importante colonisation bactérienne. Toutes les logettes ostéocytaires étaient déshabitées et les zones d'ostéoclasie ne comportaient plus d'ostéoclastes. Les espaces médullaires étaient dépourvus de moelle osseuse et remplis de bactéries saprophytes - principalement des cocci et des filaments - associées souvent à des grains d'actinomyces et parfois à des levures (*Candida*). La colonisation intéressait quel-

quefois les canaux de Havers. Il y a aussi, dans les espaces médullaires, un infiltrat inflammatoire lymphoplasmocytaire dense avec, par endroits, des polynucléaires neutrophiles. Cet examen histopathologique doit être systématique afin d'exclure une prolifération tumorale. Dans un cas, l'examen a révélé la présence d'un foyer myélomateux, confirmée par l'immunohistochimie.

Chez 10 patients, un prélèvement d'os cliniquement sain a été effectué au voisinage de l'os nécrosé excisé. L'examen histopathologique a montré principalement de l'os en voie de nécrose avec quelques ostéocytes vivants dans leur logette, mais les espaces médullaires étaient déjà colonisés par des amas de bactéries associés à un important infiltrat lymphoplasmocytaire. Les polynucléaires neutrophiles y apparaissent plus abondants qu'au sein de l'os nécrosé. Parfois l'os était vivant et on observait des ostéocytes dans leur logette, des signes de remaniement osseux actif avec du tissu ostéοide bordé par des ostéoblastes et la présence de lignes d'inversion régulières au sein des lamelles osseuses. Les espaces médullaires comportaient un infiltrat inflammatoire avec quelques amas de bactéries ; l'infiltrat lymphoplasmocytaire était moins important que dans l'os en voie de nécrose. Dans la moelle osseuse, certains adipocytes avaient un noyau pycnotique et les vaisseaux sanguins étaient dila-

tés. L'ostéonécrose semble donc comporter différentes phases évolutives (Fig. 12). A la phase initiale, l'os est encore vivant mais il est le siège d'un infiltrat inflammatoire modéré, associé à une vasodilatation et une fibrose médullaire. A la phase intermédiaire, on observe des zones d'os vivant et des foyers de nécrose, et l'infiltrat inflammatoire est très abondant. A la phase terminale, l'os totalement nécrosé est le siège d'une importante colonisation bactérienne saprophyte.

RESULTATS

Ces 30 patients (21 femmes soit 70 % des cas et 9 hommes soit 30 % des cas) ont un âge compris entre 43 et 88 ans (âge moyen 69 ans). Les BPs ont été prescrits dans 80 % des cas pour le traitement de métastases osseuses de tumeurs solides [cancer du sein (30 %), cancer de la prostate (10 %), cancer du poumon (3.33 %), adénocarcinome de l'utérus (3.33 %), myélome multiple (33.33 %)] ou pour le traitement d'une ostéoporose dans 20 % des cas (Tab. 5). Chez tous les patients atteints d'un myélome multiple (10 patients) et chez ceux atteints d'une tumeur solide avec métastases osseuses (14 patients au total), il y a eu une chimiothérapie au cours du traitement, mais jamais de radiothérapie cervico-faciale. Une corticothérapie a été prescrite à 18 d'entre eux et, pour 2 patients, l'indication du traitement par BPs était une ostéoporose cortisonique. Enfin, sur ces 30 patients, 7 étaient des fumeurs actifs (également répartis dans les deux populations) et 4 diabétiques (3 dans la population cancéreuse et 1 dans le myélome) et 3 avaient un diabète équilibré.

Le dosage des phosphatases alcalines sériques, témoin de l'activité de formation osseuse, a été effectué chez 8 patients : pour 7 d'entre eux, les valeurs enregistrées (min = 44 IU/L - max = 110 IU/L) sont situées dans les normes (n = 30 à 125 IU/L). Pour un de ces patients qui avait un myélome multiple en récurrence, le taux était élevé (228 - 235 IU/L) traduisant un intense remodelage osseux. La localisation préférentielle est mandibulaire dans 53.33 % des cas (16 cas sur 30), maxillaire dans 43.33 % des cas (13 cas sur 30), et bimaxillaire dans 3.33 % des cas (1 cas sur 30).

Il apparaît clairement que l'ostéonécrose se développe principalement dans les régions portant les dents cuspidées – dans 27 cas sur 31 (87, 1 %) –, donc dans les régions portant des dents impliquées dans la mastication.

Lorsque l'ostéonécrose a été révélée par un geste opératoire [27 cas sur 30 (90 %)], le délai pour établir le diagnostic a été en moyenne de 5 mois. Il faut noter que ce diagnostic a été plus tardif pour les premiers cas rencontrés (Tab. 6).

Tous les cas d'ostéonécrose ont été observés chez des patients traités par aminoBPs : 7 cas (23.3 %) par pamidronate, 5 cas (16.7 %) par zolédronate, 5 cas (16.7 %) par alendronate, 11 cas (36,6 %) par pamidronate puis zolédronate, 1 cas (3.33 %) par zolédronate puis ibandronate, et 1 cas (3.33 %) par pamidronate puis alendronate. La durée de traitement avant la survenue de l'ostéonécrose des maxillaires est deux fois plus courte avec le zolédronate qu'avec le pamidronate et 3 fois plus courte qu'avec l'alendronate ou l'association pamidronate/ zolédronate (Tab. 7). Avec le pamidronate, cette durée est inférieure de 50 % par rapport à celle observée avec l'alendronate et l'association pamidronate/zolédronate. En examinant les différents protocoles de traitement utilisés, il apparaît assez clairement que le

Tableau 5 : Répartition des ostéonécroses selon le sexe, l'âge et l'affection traitée.
Characteristics of osteonecrosis according to sex, age and treated disease.

	Nombre	Age	Myélome multiple	Cancer du sein	Cancer de la prostate	Autres cancers	Ostéoporose
♂	9	71.33 + 4.81	6		3		
♀	21	68.85 + 2.87	4	9		2	6
Total	30	69.60 + 2.43	10	9	3	2	6

Tableau 6 : Siège des ostéonécroses et modalité d'apparition. (PM.M : Prémolaire-Molaire, I.C : Incisive-Canine)
Localisation of osteonecrosis and modality of appearance. (PM.M: Premolar-Molar, I.C: Incisor-canine)

	Nombre	Facteur favorisant	Spontanée	Région anatomique
Mandibule	16	Extraction : 12 Implant : 1	3	PM.M : 15 I.C : 1
Maxillaire	13	Extraction : 12 Implant : 1		PM.M : 11 I.C : 2
Maxillaire + Mandibule	1	Extraction : 1	1	I.C : 1 PM.M : 1

Tableau 7 : Type et caractéristiques du traitement BPs. (a: différence $p=0.05$ vs alendronate et vs pamidronate + zolédronate. b,c,d : différence $p=0.05$, $p=0.01$ and $p=0.003$ vs respectivement pamidronate, alendronate, pamidronate + zolédronate)

Type and characteristics of BPs regimens.

	Nombre de patients	Voie administration	Durée (mois)	Médiane (mois)	Dose cumulée (mg)	Médiane (mg)
Pamidronate	7	IV	$38.14 \pm 8.77a$	32	3026 ± 929.92	2880
Zolédronate	5	IV	$17.60 \pm 3.41b,c,d$	20	67.2 ± 15.86	80
Alendronate	5	per os	59.40 ± 6.16	a72	16296 ± 5414.50	12320
Pamidronate + Zolédronate	11	IV	55.09 ± 9.72 16 ± 3.09	33	1890.54 ± 639.19 73.20 ± 5.77	360 76
Zolédronate + Ibandronate	1	IV	12 5	–	48 30	–
Pamidronate + Alendronate	1	IV per os	24 56	–	240 16760	–

médecine
buccale
chirurgie
buccale

VOL. 14, N° 2
2008

page 69

nombre d'ostéonécrose des maxillaires augmente avec la dose cumulée. Ainsi pour le zolédronate, un seul cas d'ostéonécrose est apparu avec une dose cumulée de 40 mg (10 injections de zolédronate à raison de 4 mg/mois) ; pour le pamidronate, un seul cas d'ostéonécrose pour une dose de 1980 mg (soit 22 injections de 90 mg de pamidronate/mois) ; pour l'alendronate, un seul cas d'ostéonécrose pour une dose 10 000 mg (soit moins de 3 ans de traitement). En ce qui concerne le traitement par pamidronate puis zolédronate, il est important de noter que l'administration de pamidronate a toujours précédé celle du zolédronate et que la plus faible combinaison pour l'apparition d'une ostéonécrose est de 1440 mg de pamidronate et 52 mg de zolédronate (16 injections mensuelles de 90 mg de pamidronate/mois + 13 injections mensuelles de 4 mg de zolédronate/mois). Toutefois il est difficile de faire la part de chaque BP dans la genèse de l'ostéonécrose tant la dose cumulée de chaque molécule est différente d'un cas à l'autre.

Les traitements réalisés, toujours associés à une antibiothérapie, ont été adaptés à chaque cas mais on peut les regrouper en trois types principaux :

1. désinfection locale (soins locaux) et sans geste chirurgical intéressant l'os,
2. curetage de la surface de l'os exposé (débridement),
3. ablation de tout ou partie de l'os nécrosé (on parle souvent de séquestrectomie alors qu'il s'agit d'une ostéo-ectomie).

Il est intéressant de noter la discordance de l'évolution entre l'os et la muqueuse. On peut observer radiologiquement une extension de l'ostéonécrose alors que le traitement a permis d'obtenir une cicatrisation muqueuse : cette évolution apparemment paradoxale est observée dans 20 % des cas. Dans 20 % des cas également, l'extension osseuse continue à progresser alors que la taille de l'exposition a été réduite (évolution favorable de la muqueuse de surface) (Tab. 8). Tous les résultats sont donnés par la moyenne $\pm$ l'erreur standard. La médiane est également

Tableau 8 : Traitements effectués et évolution de l'ostéonécrose.
Modalities of the treatment and evolution of osteonecrosis.

	Nombre de patients	Suivi (mois)	Exposition osseuse	Evolution radiologique
Soins locaux	4	8.75 ± 2.62	Extension : 0 Régression : 3 Cicatrisation muqueuse : 1	Extension : 0 Stabilisation : 2 Amélioration : 2
Débridement	5	11.60 ± 2.67	Extension : 1 Régression : 2 Cicatrisation muqueuse : 2	Extension : 3 Stabilisation : 0 Amélioration : 2
Ostéo-ectomie	21	12.90 ± 1.85	Extension : 6 Régression : 7 Cicatrisation muqueuse : 8	Extension : 13 Stabilisation : 2 Amélioration : 6

mentionnée. Les données ont été analysées pour chaque paramètre à l'aide de tests non paramétriques. Une analyse de variance de Kruskal-Wallis a d'abord été utilisée puis suivie, lorsqu'elle était significative, d'un test comparatif de Mann et Whitney. Les comparaisons sont jugées comme significativement différentes à $p \leq 0.05$.

PRÉSENTATION CLINIQUE DE QUATRE CAS CARACTÉRISTIQUES D'UNE OSTÉONÉCROSE DUE AUX BPS

Ostéonécrose tardive

En août 2004, un patient âgé de 75 ans, traité pour un myélome multiple, vient consulter pour deux foyers mandibulaires d'ostéonécrose, symétriques, situés dans les régions canines, révélés par un accident infectieux aigu (Fig. 13). Ce patient a été traité successivement pendant 16 mois par pamidronate (90 mg/mois), pendant 6 mois par zolédronate (4 mg/mois) et de nouveau depuis 11 mois par pamidronate (90 mg/mois) (traitement qui était toujours en cours). Les extractions de 33 et 43 ont été réalisées en novembre 2002, soit 12 mois après le début du traitement par BPs. Huit mois après les extractions, le patient aurait expulsé spontanément un petit fragment osseux. Il mentionne, en mai 2004, l'apparition de douleurs mandibulaires, intenses et irradiantes, évoluant favorablement sous antibiothérapie (amoxicilline + acide clavulanique + métronidazole).

Une ostéo-ectomie limitée a été réalisée sur chaque foyer d'ostéonécrose ; respectivement en septembre 2004 pour celui de gauche et en novembre 2004 pour celui de droite. Dans les suites opératoires, on a observé une désunion des sutures sur le foyer gauche. Malgré les soins locaux, il persistait une petite exposition osseuse qui a nécessité une reprise chirurgicale en septembre 2005, soit un an après la première intervention ; après cicatrisation la crête alvéolaire formait un cratère et, à la sonde, on retrouvait le contact osseux. Alors que la cicatrisation muqueuse avait été obtenue d'emblée sur le foyer droit, le patient a éliminé un petit séquestre en avril 2006. L'OPT, effectué en janvier 2007, montrait que l'ostéonécrose d'abord limitée aux régions 33 et 43, touchait maintenant toute la symphyse mandibulaire donnant l'impression que cette extension s'était faite à partir du foyer mandibulaire gauche (Fig. 14 et 15).

Ostéonécrose extensive

En décembre 2003, un patient âgé de 67 ans (Fig. 16-26), traité pour un myélome multiple, est venu consulter pour l'extraction de la 13 et de la racine résiduelle de 24 (Fig. 16). Il était traité par BPs : pamidronate 90 mg/mois pendant 4 mois, puis zolédronate 4 mg/mois depuis 19 mois. Il y a eu retard de cicatrisation et, deux semaines après les extractions, on observait une large exposition osseuse intéressant toute la crête alvéolaire maxillaire antérieure et l'os exposé avait un aspect nécrotique (Fig. 19). L'examen tomodensitométrique montrait l'existence d'une lyse osseuse tou-

Figure 13 : Foyers d'ostéonécrose mandibulaires symétriques, apparus après l'extraction des canines.
Symmetrical mandibular osteonecrosis, appeared after canines extractions.

Figure 14 : Extension de l'ostéonécrose alors qu'elle semblait contrôlée car il n'y avait plus d'exposition osseuse ni de symptomatologie.
Extensive osteonecrosis, pain and bone exposure are absent.

Figure 15 : Progression de l'ostéonécrose se traduisant par une extension du foyer d'ostéolyse gauche à toute la symphyse mandibulaire.
Osteolysis of the left mandible progressing to the center.

chant l'os alvéolaire et la partie antérieure du palais dur. La lyse osseuse touchait également la paroi antéro-inférieure du sinus maxillaire gauche et il y avait une atteinte sinusienne bilatérale et probablement une communication bucco-nasale (Fig. 17). A la scintigraphie osseuse, l'atteinte osseuse semblait très étendue (Fig. 18). En

février 2004, une première ostéo-ectomie a été effectuée, sous anesthésie locale (Fig. 20). Après deux mois, l'évolution n'était pas totalement satisfaisante : il existait toujours une exposition osseuse, une communication bucco-sinusienne et une exposition de la muqueuse du plancher des fosses nasales (Fig. 21). Une deuxième et une

Figure 16 : L'orthopantomogramme réalisé avant les extractions dentaires ne montre aucune atteinte osseuse.
Lack of bone signs on panoramic radiograph before dental extraction.

Figure 17 : Les coupes tomodensitométriques confirment la persistance des alvéoles et l'existence d'une large communication bucco-nasale gauche (status après la 1^{re} ostéo-ectomie).
CT scan shows persistence of sites of extraction and oro-antral communication.

Figure 18 : Scintigraphie au TC99m. Les foyers hypercaptants vertébraux, costaux et sternaux correspondent à des lésions du myélome multiple, les foyers maxillaires à l'ostéonécrose. Noter l'étendue de ces derniers, surtout celui intéressant le maxillaire gauche.

Increased uptake of the bone-seeking radionuclide Tc 99m in vertebral, costal and sternal sites in relation with multiple myeloma, the maxilla uptakes are related to the area of osteonecrosis.

Figure 19 : Exposition osseuse 1 mois après les extractions dentaires.
Bone exposure one month after dental extractions.

Figure 20 : Plage osseuse blanchâtre, d'aspect crayeux, observée au cours de l'intervention.
Whitish bone area with cretaceous aspect noticed during intervention.

Figure 21 : Exposition osseuse persistant après la première intervention. Au centre on observe la muqueuse du plancher des fosses nasales (→).
Persistent exposed bone after the first intervention. Notice the nasal floor mucosa in the centre (→).

Figure 22 : Aspect après la 2^e intervention. L'épithélialisation s'est effectuée correctement mais il persiste une large communication bucco-sinusienne gauche.
Aspect after the second intervention: healing occurred in the left area and a large oral-antral communication is visible.

troisième intervention ont été réalisées pour éliminer en totalité l'os exposé et le maximum d'os nécrosé ; au total les 2/3 antérieurs du palais dur ont été éliminés. Une épithélialisation complète de l'os résiduel a été obtenue, les deux communications bucco-sinusiennes persistaient mais elles avaient diminué de taille (Fig. 22 et 23).

Ce patient a été réhabilité de façon satisfaisante en réalisant une prothèse complète amovible supérieure avec un obturateur pour fermer les deux communications bucco-sinusiennes. En décembre 2004, le patient a présenté un accident infectieux se traduisant par une cellulite sous-orbitaire gauche se drainant par une fistule vestibulaire (Fig. 24). Cet accident infectieux, qui confirmait l'atteinte de la paroi antérieure du sinus maxillaire révélée par la scintigraphie, a été traité par des soins locaux (drainage + rinçages au peroxyde d'hydrogène) et une antibiothérapie associant amoxicilline et métronidazole. Lors de la première récurrence, l'antibiogramme a montré la présence de bactéries pénicillino-résistantes. Cette cellulite a récidivé plusieurs fois (février 2005, novembre 2005, janvier 2006 et avril 2006) et chaque épisode a été contrôlé par une antibiothérapie associant amoxicilline, acide clavulanique et métronidazole. (Fig. 25 et 26). Le patient est décédé en avril 2006.

Ostéonécrose spontanée

En mai 2004, un patient âgé de 45 ans a consulté 3 semaines après l'apparition de douleurs associées à une tuméfaction submandibulaire homolatérale, un trismus et la perte spontanée de la 37 (Fig. 27-31). Ce patient avait été traité en 1996 pour un myélome multiple par une greffe de moelle osseuse. Il avait développé une GVHD aiguë, puis chronique sévère qui avait nécessité, entre autres, la prescription d'une corticothérapie. Elle avait induit une ostéoporose traitée par pamidronate 30 mg tous les 3 mois pendant 72 mois, puis par zolédronate 4 mg/mois pendant 19 mois ; ce dernier traitement était toujours en cours.

L'examen clinique a révélé une exposition osseuse intéressant la crête alvéolaire et la corticale linguale adjacente dans la région de la 37

Figure 23 : Huit mois après l'apparition de l'exposition osseuse et une troisième intervention, l'épithélialisation est terminée. Noter la nette diminution de la taille des communications bucco-sinusiennes.
After the third intervention, the healing of the mucosa is achieved 8 months after bone exposure. Notice the smallest size of the oral-antral communication.

Figure 24 : Cellulite naso-génienne haute, confirmant l'atteinte osseuse étendue de la paroi antérieure du sinus maxillaire gauche.
Infra-orbital cellulites reflecting the involvement of the anterior part of the left maxillary sinus.

Figure 25 : Fistule sous-orbitaire gauche (→), avec persistance d'un empâtement de la région naso-génienne haute.
Left infra-orbital fistula (→), with persistence of oedema in this area.

Figure 26 : Nouvelle exposition osseuse dans la région vestibulaire para-médiane gauche, apparue après plusieurs épisodes infectieux du côté gauche (→); noter que la taille de la communication bucco-sinusienne gauche a encore diminué.
New exposed bone in the left paramedian area seen after multiple infections in the left side (→); notice that the size of the oral-antral communication is getting smaller.

Figure 27 : Aspect de l'exposition osseuse après la perte spontanée de la 37.
Exposed necrotic bone after losing spontaneously the lower left second molar.

Figure 28 : Orthopantomogramme réalisé lors de la 1^{re} consultation après la perte spontanée de la 37. Il montre une denture complète, excepté la 37. On note l'absence de foyers infectieux parodontaux et apicaux.
Panoramic radiograph after losing spontaneously the lower left second molar. This radiograph shows a full dentition except the missing tooth. Notice the lack of periodontal and apical diseases.

Figure 29 : Examen tomodensitométrique montrant une lyse de la corticale linguale et de l'os spongieux dans la région de la 37 ; il existe également une lyse de la corticale linguale droite en regard de la 47 sans traduction clinique.

Ct scan shows osteolysis of the lingual cortical and spongy bone in the lower left second molar region. There is an image of cortical bone disruption on the right side but without clinical manifestation.

expulsée (Fig. 27). L'orthopantomogramme montrait une denture complète (excepté la 37), sans foyers infectieux péri-apicaux ou parodontaux et des maxillaires ayant une structure d'aspect normal (Fig. 28), l'examen tomodensitométrique une lyse de la corticale linguale dans la région de la 37 et une déminéralisation modérée de l'os spongieux autour de l'alvéole déshabité ; cet aspect était compatible avec une ostéomyélite. Il existait également une solution de continuité de la

corticale linguale en regard de la 47 (Fig. 29). L'accident infectieux a été traité par antibiothérapie (amoxicilline + métronidazole). Compte tenu du mauvais état général du patient (GVHD chronique sévère et développement d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage sur lichen induit), son médecin traitant a opté initialement pour un traitement conservateur (soins locaux et antibiothérapie uniquement). Une année plus tard, en juin 2005, le patient a consulté pour un nouvel

Figure 30 : Aspect clinique de la tuméfaction latéro-mandibulaire gauche.
Clinical aspect of the tumefaction in the latero-mandibular area.

Figure 31 : Aspect de l'ostéonécrose après 12 mois d'évolution : extension de l'ostéonécrose et perte spontanée de la 36.
12 months later, progress of jaw osteonecrosis and loose of the first left lower molar.

Figure 32 : Drainage filiforme externe de la cellulite latéro-mandibulaire collectée.
External drainage of the latero-mandibular cellulitis.

épisode infectieux. L'examen clinique montrait une volumineuse cellulite péri-mandibulaire gauche et l'extension de l'exposition osseuse avec perte spontanée de la 36 et une importante mobilité de la 35 (Fig. 29-31). Un drainage cutané filiforme a été réalisé, associé à une antibiothérapie (amoxicilline et métronidazole) (Fig. 32). La disparition de la suppuration a été obtenue après deux mois d'antibiothérapie et de soins locaux mais, 4 mois plus tard, on a constaté l'apparition d'une fracture spontanée dans la région molaire mandibulaire gauche. Aucun traitement n'a été effectué pour la fracture car l'état général du patient continuait à se dégrader et il est décédé en novembre 2005 des complications de son carcinome épidermoïde de l'œsophage.

Ostéonécrose sur implants et alendronate

En juin 2003, une patiente de 82 ans, traitée par alendronate pour une ostéoporose post-ménopausique depuis 44 mois, consulte pour une tuméfaction mandibulaire droite avec suppuration dans la région 46-47 édentée. En avril 2000, soit 6 mois après le début du traitement par alendronate, deux implants ont été posés dans cette région après extraction de 46 et 47 qui étaient mobiles et présentaient des foyers périapicaux (Fig. 33), la mise en charge a été effectuée deux mois plus tard (Fig. 34). Progressivement les implants sont devenus mobiles et le médecin dentiste les a déposés en novembre 2002 après plusieurs épisodes inflammatoires et douloureux qui ont été considérés comme d'origine infectieuse (Fig. 35). La cicatrisation ne s'est pas effectuée correctement et il persistait une exposition osseuse d'environ 1 cm² compliquée par une infection des tissus mous du voisinage en juin 2003.

Une antibiothérapie (amoxicilline et métronidazole) et des soins locaux ont permis de contrôler l'infection mais ce traitement n'a eu aucune influence sur l'exposition osseuse. Après deux semaines d'antibiothérapie, une intervention a été réalisée (août 2004) : extraction de la 45 qui était mobile et ostéo-ectomie emportant une baguette de 2 cm de long et de 1 cm de hauteur (Fig. 36 et 37). Dans les suites opératoires, on a observé

Figure 33 : Radiographie avant la pose des deux implants.
Radiograph before dental implant placement.

Figure 34 : Radiographie post-opératoire.
Post-operative radiograph.

Figure 35 : Radiographie après mise en charge.
Radiograph after implant function.

Figure 36 : Ostéonécrose dans la région molaire mandibulaire droite, 12 mois après la dépose des implants.
Osteonecrosis of the right lower molar region, 12 months after removing dental implants.

Figure 37 : Radiographie après ostéo-ectomie.
Radiograph after osteo-ectomy.

une désunion partielle de la suture muqueuse. Avec des soins locaux réguliers (rinçages au peroxyde d'hydrogène et contrôle de l'hygiène bucco-dentaire), la cicatrisation par seconde intention s'est effectuée lentement pour se terminer 12 mois après l'intervention (Fig. 38). Progressivement on a assisté à un remodelage osseux qui s'est achevé 30 mois après l'intervention (Fig. 39 et 40).

Figure 38 : Aspect de la cicatrice muqueuse 12 mois après l'intervention.
Healthy mucosa 12 months after intervention.

Figure 39 : Radiographie 30 mois après l'ostéo-ectomie : la cicatrisation osseuse semble terminée.
Radiograph 30 months after osteonecrosis resection: bone healing seems accomplished.

Figure 40 : Noter qu'il y a eu un remodelage osseux et des extractions dentaires (14,15,16,17,36 et 37) sans entraîner l'apparition d'une ostéonécrose.

Bone remodelling after multiple dental extractions (14,15,16,17,36 and 37) without any bone exposure.

DISCUSSION

Cette étude permet de rappeler les principaux éléments de l'ostéonécrose due aux BP. Ils sont parfois différents de ceux retrouvés dans la littérature. Comme dans d'autres études [7, 43, 59], on observe une nette prédominance féminine (70 % des cas). L'âge moyen des patients (69.6 ans) est comparable à celui retrouvé dans l'importante série publiée par Ruggiero et coll. [59].

Dans les indications du traitement par BP, le myélome multiple représente également la pathologie la plus fréquemment retrouvée dans notre série [37, 59, 67]. Cela s'explique probablement par la prise quasi systématique de BP pour le traitement de cette affection. Dans notre étude, on doit noter le nombre élevé de patientes atteintes

d'un cancer du sein métastatique, presque aussi important que celui des cas de myélome multiple, et celui des patients ostéoporotiques qui représentent 20 % des cas, c'est-à-dire un pourcentage plus élevé de ce qui est généralement rapporté [59].

L'ostéonécrose associée aux bisphosphonates touche exclusivement les maxillaires si l'on écarte le cas intéressant le conduit auditif interne [51]. La mandibule est plus atteinte (65 %) que le maxillaire (26 %) ; on retrouve des foyers bimaxillaires dans 9 % des cas. Dans notre série, la différence est moins marquée et l'atteinte mandibulaire est à peine plus fréquente que l'atteinte maxillaire.

L'atteinte exclusive des maxillaires a fait rechercher d'emblée un facteur local favorisant le développement de l'ostéonécrose. Le modelage

osseux semble jouer un rôle prépondérant. Depuis longtemps, il a été démontré que le modelage osseux est plus important dans les maxillaires que dans les autres régions anatomiques [1, 28, 36]. Après une intervention chirurgicale, le modelage osseux est augmenté pendant la cicatrisation osseuse, ce qui pourrait expliquer la survenue plus fréquente de ces nécroses après un traumatisme osseux. Lorsque le traitement est très actif, la diminution du modelage osseux se traduit par la persistance des alvéoles dentaires plusieurs mois, voire des années après les extractions dentaires.

Lors d'une intervention chirurgicale intéressant les maxillaires, le plus souvent une extraction dentaire, il se produit un contact direct entre l'os et le milieu buccal. Ce contact peut favoriser la survenue d'une surinfection car l'os se défend mal contre l'infection. De plus, cette exposition osseuse au milieu buccal tend à se prolonger car il y a une altération du processus de cicatrisation muqueuse due à la toxicité directe des BP^s [54] et à une altération de l'activité des kératinocytes [36]. Cette susceptibilité pourrait participer au développement de l'ostéonécrose et expliquer certaines extensions rapides. Les secteurs postérieurs des maxillaires, qui sont les régions les plus sollicitées lors de la mastication, présentent un taux de modelage osseux plus important : il semble logique que la majorité des ostéonécroses se développe à ce niveau.

Pour la plupart des auteurs, c'est l'importante diminution du remodelage osseux, secondaire au traitement par BP^s, qui serait à l'origine de l'ostéonécrose. Cependant le facteur inflammatoire semble jouer un rôle clé dans l'étiopathogénie de l'ostéonécrose sur BP^s [A]. L'ostéonécrose pourra être le stade final d'un processus inflammatoire dont la sévérité serait reliée à la dose cumulée des aminoBP^s [A]. Cela expliquerait les différents stades de l'histologie où une inflammation osseuse est diagnostiquée au premier stade avant l'ostéonécrose. En plus, l'apparition d'une image d'hypercaptation au niveau des scintigraphies avant l'ostéonécrose confirme le rôle inflammatoire dans ses ostéonécroses [A].

Tous les cas d'ostéonécrose rapportés sont survenus chez des patients traités par aminoBP^s.

On ne retrouve dans la littérature aucun cas d'ostéonécrose chez des patients traités avec des BP^s simples. Ceci est probablement lié à la puissance antirésorbante beaucoup plus importante des aminoBP^s (10 fois au minimum) comparée à celle des BP^s simples (Tab. 1). Le zolédronate représente la molécule la plus puissante actuellement sur le marché ce qui explique qu'elle soit la plus incriminée. En plus de son action antirésorbante, le zolédronate a un effet anti-angiogénique qui pourrait constituer un co-facteur étiopathogénique important pour le développement de l'ostéonécrose.

La durée de traitement avant l'apparition d'une ostéonécrose est plus courte pour les BP^s administrés par voie IV que pour les BP^s per os. Les BP^s per os sont administrés à des doses bien plus élevées que les BP^s par voie IV mais ils sont peu absorbés : il faut plusieurs années de traitement avant d'observer le développement d'une ostéonécrose chez les patients traités pour ostéoporose. Cette durée est plus courte avec le zolédronate qui est la molécule la plus puissante, qu'avec l'association du pamidronate/ zolédronate ou le pamidronate seul. Pour chaque aminoBP^s, la durée du traitement nécessaire avant d'observer une ostéonécrose est proportionnelle à la dose cumulée. De même, le risque de développer une ostéonécrose est proportionnel à la dose cumulée.

L'évolution des ostéonécroses semble indépendante de l'étiologie, post-chirurgicale ou spontanée. En revanche, il semble exister une corrélation entre le BP prescrit et l'évolution de l'ostéonécrose : aucune cicatrisation muqueuse n'a été observée avec le zolédronate ; à l'opposé, aucun cas d'extension de l'exposition osseuse et/ou de l'ostéolyse n'a été rapporté avec l'alendronate. Enfin, pour chaque aminoBP^s, l'extension et/ou l'absence de cicatrisation augmente avec la dose cumulée.

La réponse aux traitements réalisés est variable. L'évolution clinique, après le geste opératoire, n'apparaît pas liée au mode de survenue de l'ostéonécrose : toutes les évolutions peuvent être observées quel que soit le mode d'apparition de l'ostéonécrose. En revanche, il semble exister une corrélation entre la nécrose et le BP prescrit :

aucun cas d'extension n'a été constaté avec l'alendronate et, à long terme, on observe même un remodelage osseux (cf. Fig. 39). Aucun remodelage osseux n'a été observé avec le pamidronate et le zolédronate, seuls ou associés. Il est vrai que ces patients sont les plus sévèrement atteints. Excepté pour l'alendronate, il semble que les doses cumulées influencent l'évolution puisque, pour chaque protocole, le pourcentage d'évolution favorable et de cicatrisation diminue quand la dose cumulée augmente. Si l'on effectue l'analyse en fonction de la pathologie, il semble que le processus soit plus extensif chez les patients atteints de myélome (dans 50 % des cas) que chez les patients atteints d'une autre pathologie maligne (35 % des cas) chez lesquels les épisodes d'amélioration sont plus fréquents (plus de 50 % des cas).

Cette étude a permis de corroborer le rôle de certains facteurs comme la nature de la molécule, la voie et la durée d'administration et donc la dose cumulée.

Conduite à tenir

L'ostéonécrose des maxillaires représente le principal effet indésirable d'un traitement par aminoBPs. La prise en charge de cet effet indésirable, décrit en 2003, reste mal codifiée.

Il convient tout d'abord de différencier les cas en fonction de l'indication de prescription des aminoBPs. En carcinologie où le taux de survie est relativement faible (3 à 5 ans), l'attitude thérapeutique est plus à visée palliative : l'objectif est alors de limiter au maximum les douleurs et la gêne fonctionnelle à la mastication. Chez les patients atteints d'affections bénignes, il semble légitime d'avoir une attitude curative et pour objectif une réhabilitation buccale pérenne.

Actuellement, il n'existe pas suffisamment de preuves scientifiques pour justifier et/ou conseiller un protocole de traitement pour les ostéonécroses des maxillaires plus qu'un autre. Cependant il semble que l'adjonction d'un élément biologique comme la fibrine [3] ou le plaquet-rich plasma (PRP) [18], lors du débridement, de l'ostéo-ectomie ou de la séquestrectomie, semble favoriser les suites post-opératoires et la cicatrisation

muqueuse. Cependant, ces protocoles doivent être évalués sur un plus grand nombre de patients.

Mesures à visée curative

Elles visent à faire régresser les signes et les symptômes associés à l'exposition osseuse, à défaut d'obtenir la guérison de l'ostéonécrose. Devant une surinfection osseuse isolée, on prescrit une antibiothérapie adaptée aux résultats de l'antibiogramme, avec un traitement local (rinsages au peroxyde d'hydrogène et bains de bouche à base de chlorhexidine) et si besoin un antalgique. Si la surinfection s'étend aux tissus du voisinage (tissus mous, sinus maxillaire...), on effectue un drainage de la collection purulente ou du sinus par voie alvéolaire, avec fermeture secondaire de la communication bucco-sinusienne.

Pour l'os nécrosé, on réalise toujours une exérèse à minima en plus du traitement médical et du traitement local. Les limites de l'os nécrosé sont difficiles à cerner car le saignement est aussi absent dans l'os non nécrosé de voisinage. Pour l'intervention il faut éviter les larges décollements mais le lambeau doit être suffisamment large pour tenter de localiser la limite entre l'os nécrosé et l'os sain. Quelquefois le périoste n'adhère plus à l'os ou il se décolle facilement : ceci signifie que l'os sous-jacent est nécrosé et qu'il doit être éliminé en grande partie. Bien que la localisation maxillaire postérieure s'accompagne presque toujours d'une sinusite maxillaire, on réalise néanmoins une fermeture de la CBS (déjà présente ou secondaire à l'ostéo-ectomie) en première intention, même si l'échec est fréquent. Pour obtenir cette fermeture, il ne faut pas hésiter à intervenir une deuxième ou une troisième fois car la fermeture de la CBS évite la contamination du sinus par le milieu buccal (flore buccale et débris alimentaires).

L'arrêt du traitement par les aminoBPs ne semble avoir aucun effet favorable, car la demi-vie de ces molécules est très longue dans l'os, environ 10 ans après l'injection d'une dose unique d'alendronate [29]. De plus, surtout pour les aminoBPs prescrits par voie intraveineuse, l'arrêt du traitement favorise la reprise évolutive de la maladie et souvent la réapparition des douleurs.

Mesures à visée préventive

Même si certains facteurs de risque ont été identifiés (nature du BP, indications, facteurs de comorbidité), le traitement de l'ostéonécrose reste décevant : les mesures préventives, avant et pendant le traitement par BPs, doivent être définies et détaillées afin d'être réalisées systématiquement.

Avant le traitement par aminoBPs (per os ou par voie intraveineuse)

On doit appliquer systématiquement les mesures suivantes :

- 1- effectuer un bilan bucco-dentaire avant la prescription de tout aminoBP (mise en état de la denture, instruction d'hygiène bucco-dentaire...),
- 2- éliminer tous les foyers infectieux,
- 3- réaliser les interventions chirurgicales, par exemple une extraction, au minimum six semaines avant le début du traitement afin que la cicatrisation muqueuse soit terminée ; lorsque cela est possible, il est préférable d'attendre que la cicatrisation osseuse soit aussi terminée.

Pendant le traitement par les aminoBPs par voie intraveineuse

Ce traitement comporte un risque élevé d'ostéonécrose dont l'évolution est difficilement contrôlable, d'où la nécessité d'appliquer systématiquement les mesures suivantes :

- 1- contrôler régulièrement l'état bucco-dentaire,
- 2- effectuer un examen clinique attentif car le dépistage par l'imagerie est insuffisant (signes radiologiques tardifs),
- 3- bien peser l'indication d'une extraction (conservation des racines éventuellement) ou de toute intervention chirurgicale intéressant les maxillaires, surtout l'os alvéolaire,
- 4- effectuer une régularisation osseuse après toute extraction,
- 5- réaliser les extractions sous antibiothérapie (amoxicilline + acide clavulanique, car on a souvent observé la présence de germe résistant à l'amoxicilline, ou clindamycine en cas d'allergie), commencée une semaine avant l'intervention et poursuivie une à deux semaines après l'intervention en fonction de l'évolution), et stabiliser le caillot alvéolaire avec des sutures et de la colle de fibrine,

- 6- éviter toute intervention chirurgicale qui n'est pas indispensable ; en particulier, il existe une contre-indication absolue à la mise en place d'implants dentaires [1, 3, 28, 63].

Pendant le traitement par les aminoBPs per os

Ce traitement comporte un risque faible, en pourcentage et en gravité, d'ostéonécrose mais il ne doit pas être sous-estimé en raison du nombre très important de patients traités. On doit appliquer systématiquement les mesures suivantes :

- 1- contrôler régulièrement l'état bucco-dentaire,
- 2- effectuer un examen clinique attentif car le dépistage par l'imagerie standard est insuffisant (signes radiologiques tardifs),
- 3- réaliser les extractions sous antibiothérapie (amoxicilline + acide clavulanique ou clindamycine en cas d'allergie), commencée une semaine avant l'intervention et poursuivie une à deux semaines après l'intervention en fonction de l'évolution,
- 4- effectuer une régularisation osseuse, des sutures et une stabilisation du caillot alvéolaire avec de la colle de fibrine,
- 5- bien évaluer l'indication d'une intervention chirurgicale (normalement possible pendant les trois premières années de traitement avec toutefois un risque de retard de cicatrisation ; après les trois premières années de traitement le risque de développer une ostéonécrose augmente d'une façon exponentielle),
- 6- contre-indication relative à la mise en place d'implants dentaires, mais obligation d'informer du risque d'ostéonécrose et de la perte secondaire éventuelle de l'ostéointégration pour les implants déjà en place [1, 28].

Perspectives

L'efficacité de la prise en charge de ces patients ne peut progresser de façon significative sans une meilleure compréhension des mécanismes intervenant dans l'étiopathogénie de l'ostéonécrose due aux BPs. Cela nécessite des études pour améliorer l'efficacité des mesures thérapeutiques proposées et pour mieux évaluer la posologie des différents aminoBPs. Plusieurs études sont en cours et elles devraient aboutir à une évolution

sensible des protocoles d'administration des aminoBPs sans perdre le bénéfice du traitement. Dans l'attente de ces résultats, il faut s'efforcer de diffuser les mesures préventives de l'ostéonécrose due aux aminoBPs et de bien différencier les risques liés aux aminoBPs prescrits dans l'ostéoporose de ceux prescrits pour les affections osseuses malignes. Pour ces patients, il n'est guère possible de guérir l'ostéonécrose mais il est possible de la contrôler ce qui permet de leur assurer une survie de bonne qualité. Si l'ostéonécrose est correctement prise en charge, les complications restent mineures et elles grèvent peu les bénéfices du traitement par les aminoBPs.

CONCLUSION

L'ostéonécrose des maxillaires constitue aujourd'hui un effet indésirable majeur au traitement par BPs. Cet effet indésirable est principalement retrouvé chez les patients traités par des BPs administrés par voies IV presque uniquement

prescrits en oncologie. La fréquence, la sévérité ainsi que le délai d'apparition de ces ostéonécroses chez les patients traités par des BPs per os sont différents de ceux retrouvées avec les BPs IV. Ainsi, le risque d'ostéonécrose des maxillaires liés à l'administration orale des BPs principalement dans l'ostéoporose est très faible (1 cas/20000 patients) [8]. La relation exacte entre les BPs et ces ostéonécroses n'est pas clairement élucidée. D'autres études sont nécessaires pour connaître la prévalence exacte de cet effet indésirable, pour comprendre son étiopathogénie, pour mieux cibler la prise en charge et surtout pour mieux adapter les doses thérapeutiques des différentes pathologies.

Peut-être n'est-il pas nécessaire d'utiliser des doses aussi élevées pour le traitement de l'ostéoporose qu'en oncologie où l'association avec un anti-angiogénique comme l'Avastin® permet sans doute de réduire les doses de BPs, voire d'utiliser des BPs de 1^{re} génération qui n'induisent pas d'ostéonécroses des maxillaires.

RÉFÉRENCES

- 1 - AAOMS position paper. American association of oral and maxillofacial surgeons position paper on bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2007 ; 65 : 369-76.
- 2 - Aapro M, Abrahamsson PA, Body JJ, Coleman RE, Colomer R, Costa L, Crinò L, Dirix L, Gnant M, Gralow J, Hadji P, Hortobagyi GN, Jonat W, Lipton A, Monnier A, Paterson AH, Rizzoli R, Saad F, Thürlimann B. Guidance on the use of bisphosphonates in solid tumours: recommendations of an international expert panel. *Ann Oncol* 2008 ;19 : 420-32.
- 3 - Abi Najm S, Lysitsa S, Carrel J-P, Lesclous P, Lombardi T, Samson J. Ostéonécrose des maxillaires chez des patients traités par bisphosphonates. *Presse Med* 2005 ; 34 : 1073-7.
- 4 - Agarwala S, Sule A, Pai BU, Joshi VR. Alendronate in the treatment of avascular necrosis of the hip. *Rheumatology* 2002 ; 41 : 346-7.
- 5 - Amital H, Applbaum H, Aamar S, Daniel N, Rubinow A. SAPHO syndrome treated with pamidronate: an open-label study of 10 patients. *Rheumatology* 2004 ; 43 : 658-61.
- 6 - Badros A, Weikel D, Salama A, Goloubeva O, Schneider A, Rapoport A, Fenton R, Gahres N, Sausville E, Ord R, Meiller T. Osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients: clinical features and risk factors. *J Clin Oncol* 2006 ; 24 : 945-52.
- 7 - Bagan JV, Murillo J, Jimenez Y, Poveda R, Milian MA, Sanchis JM, Silvestre FJ, Scully C. Avascular jaw osteonecrosis in association with cancer chemotherapy : series of 10 cases. *J Oral Pathol Med* 2005 ; 34 : 120-3.
- 8 - Bamias A, Kastritis E, Bamia C, Moulopoulos LA, Mekeleopoulos GB, Koutsoukou V, Gika D, Anagnostopoulos A, Papadimitriou C, Terpos E, Dimopoulos MA. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 8580-7.
- 9 - Baron R. L'ostéoclaste et les mécanismes moléculaires de la résorption osseuse. *Med Sci* 2001 ; 17 : 1260-9.
- 10 - Bartl R. Ostéoporose. Maloine, Paris, 2003.
- 11 - Bezzi M, Hasmim M, Bieler G, Dormond O, Ruegg C. Zolédronate sensitizes endothelial cells to tumor necrosis factor-induced programmed cell death: evidence for the suppression of sustained activation of focal adhesion kinase and protein kinase B/Akt. *J Biol Chem* 2003 ; 278 : 43603-14.
- 12 - Body J-J. Comment traiter l'hypercalcémie tumorale ? *Rev Prat* 2003 ; 53 : 2128-35.

- 13 - Brown JE, Neville-Webbe H, Coleman RE. The role of bisphosphonates in breast and prostate cancers. *Endocr Relat Cancer* 2004; 11 : 207-24.
- 14 - Carrel JP, Abi Najm S, Lysitsa S, Lesclous Ph, Lombardi T, Samson J. Phosphore et bisphosphonates : ou quand on oublie les leçons du passé ! *Med Bucc Chir Bucc* 2006; 12 : 7-14.
- 15 - Carter GD, Goss AN. Bisphosphonates and avascular necrosis of the jaws. *Aust Dent J* 2003; 48 : 268.
- 16 - Clézardin Ph. Bisphosphonates et métastases osseuses des tumeurs solides: intérêt thérapeutique au-delà de l'activité anti-ostéolytique. *Prog Urol* 2003; 13 : 28-35.
- 17 - Compendium suisse des médicaments, 2007.
- 18 - Curie MM, Cossolin GSI, Aroujo SR, Feher O, Dos Santos MO, Zardetto C. Treatment of alveolar osteonecrosis of the mandible in cancer patients with a history of bisphosphonates therapy by combining bone resection and autologous platelet-rich plasma: report of 3 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65 : 349-55.
- 19 - Dobnig H, Turner RT. The effects of programmed administration of human parathyroid hormone fragment (1-34) on bone histomorphometry and serum chemistry in rats. *Endocrinology* 1997; 138 : 4607-12.
- 20 - Durie BG, Katz M, Crowley J. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. *N Engl J Med* 2005; 353 : 99-102.
- 21 - Facon T, Gastinne T, Leleu X. Myélome multiple: espoirs thérapeutiques. *Rev Prat* 2003; 17 : 515-7.
- 22 - Fisher J, Rodan GA, Reszka AA. In vivo effects of bisphosphonates on the osteoclast mevalonate pathway. *Endocrinology* 2000; 12 : 4793-6.
- 23 - Fleisch H. Bisphosphonates: mechanisms of action. *Endocrine Rev* 1998; 19 : 80-100.
- 24 - Greenberg MS. Intravenous bisphosphonates and osteonecrosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004; 98 : 259-60.
- 25 - Hellstein JW, Marek CL. Bis-phossy jaw, phossy jaw, and the 21st century: bisphosphonate-associated complications of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62 : 1563-6.
- 26 - Heymann D, Ory B, Gouin F, Green JR, Redini F. Bisphosphonates : new therapeutic agents for the treatment of bone tumors. *Trends Mol Med* 2004; 10 : 337-43.
- 27 - Hwang D, Wang HL. Medical contraindications to implant therapy: Part I: absolute contraindications. *Implant Dent* 2006; 4 : 353-60.
- 28 - Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster DW, Ebeling PR, Felsenberg D, Gagel RF, Gilsanz V, Guise T, Koka S, McCauley LK, McGowan J, McKee MD, Mohla S, Pendrys DG, Raisz LG, Ruggiero SL, Shafer DM, Shum L, Silverman SL, Van Poznak CH, Watts N, Woo SB, Shane E. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2007; 22 : 1479-91.
- 29 - Lin JH. Bisphosphonates: a review of their pharmacokinetic properties. *Bone* 1996; 18 : 75-85.
- 30 - Loeb J, Sohrab SA, Huq M, Fuerst DR. Brain calcification induce neurological dysfunction that can be reversed by a bone drug. *Neurol Sci* 2006; 243 : 77-81.
- 31 - Lugassy G, Shaham R, Nemets A, Ben-Dor D, Nahlieli O. Severe osteomyelitis of the jaw in long-term survivors of multiple myeloma: a new clinical entity. *Am J Med* 2004; 117 : 440-1.
- 32 - Maes JM, Vieillard MH, Penel G, Raoul G, Ferri J. Ostéonécrose des maxillaires sous bisphosphonates. *Encyc Med Chir Stomatol*, Elsevier Masson SAS, Paris, 22-062-D-30, 2007.
- 33 - Marie P. Différenciation, fonction et contrôle de l'ostéoblaste. *Med Sci* 2001; 17 : 1252-9.
- 34 - Marini JC. Do bisphosphonates make children's bones better or brittle? *N Engl J Med* 2003; 349 : 423-6.
- 35 - Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61 : 1115-7.
- 36 - Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2005; 63 : 1567-75.
- 37 - Mavrokiki T, Cheng A, Stein B, Goss A. Nature and frequency of bisphosphonates-associated osteonecrosis of the jaws in Australia. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65 : 415-23.
- 38 - Mavropoulos A, Rizzoli R, Ammann P. Different responsiveness of alveolar and tibial bone to bone loss stimuli. *J Bone Miner Res* 2007; 22 : 403-10.
- 39 - Merigo E, Manfredi M, Meleti M, Corradi D, Vescovi P. Jaw bone necrosis without previous dental extractions associated with the use of bisphosphonates (pamidronate and zoledronate): a four-case report. *J Oral Pathol Med* 2005; 34 : 613-7.
- 40 - Meunier PJ. Apport des bisphosphonates au traitement médical de l'ostéoporose, de la maladie osseuse de Paget et de la dysplasie fibreuse des os. *Conférences d'enseignement de la Sofcot* 2001; 78 : 301-12.
- 41 - Micheletti AM. Bisphosphonates. *Info Dent* 2005; 30 : 1793-6.
- 42 - Migliorati CA. Bisphosphonates and oral cavity avascular bone necrosis. *J Clin Oncol* 2003; 21 : 4253-4.
- 43 - Migliorati CA. Bisphosphonate-associated oral osteonecrosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005; 99 : 135.
- 44 - Migliorati CA, Casiglia J, Epstein J, Jacobsen PL, Siegel MA, Woo S-K. Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis. *JADA* 2005; 136 : 1658-68.
- 45 - Migliorati CA, Siegel MA, Elting LS. Bisphosphonates-associated osteonecrosis: a long-term complication of bisphosphonate treatment. *Lancet Oncol* 2006; 7 : 508-14.
- 46 - Montazeri AH, Erskine JG, McQuaker IG. Oral sodium clodronate induced osteonecrosis of the jaw in a patient with myeloma. *Eur J Haematol* 2007; 79 : 69-71.

- 47 - Nyman JS, Yeh OC, Hazelwood SJ, Martin RB. A theoretical analysis of long-term bisphosphonate effects on trabecular bone volume and microdamage. *Bone* 2004; 35 : 296-305.
- 48 - Odvina CV, Zerwekh JE, Rao DS, Maalouf N, Gottschalk FA, Pak CY. Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90 : 1294-301.
- 49 - Parfitt AM, Mundy GR, Roodman GD, Hugues DE, Boyce BF. A new model for the regulation of bone resorption, with particular reference to the effects of bisphosphonates. *J Bone Miner Res* 1996; 11 : 150-9.
- 50 - Pogrel A. Bisphosphonates and bone necrosis. *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62 : 391-2.
- 51 - Polizzotto M, Cousins V, Schwarzer A. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the auditory canal. *Br J Haematol* 2006; 132 : 114.
- 52 - Recommandations de l'AFSSAPS. Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique. (actualisation 2006). <http://afssaps.sante.fr/htm/5/rbp/indrbp.htm>
- 53 - Recommandations de l'AFSSAPS. Recommandations sur la prise en charge bucco-dentaire des patients traités par bisphosphonates. www.afssaps.santé.fr (18 décembre 2007).
- 54 - Reid IR, Bolland MJ, Grey AB. Is bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw caused by soft tissue toxicity? *Bone* 2007; 41 : 318-20.
- 55 - Reid IR, Davidson JS, Wattie D, Wu F, Lucas J, Gamble GD, Rutland MD, Cundy T. Comparative responses of bone turnover markers to bisphosphonate therapy in Paget's disease of bone. *Bone* 2004; 35 : 224-30.
- 56 - Rizzoli R. Long-term outcome of weekly bisphosphonates. *Clin Orthop Related Res* 2006; 443 : 61-5.
- 57 - Rogers MJ. From molds and macrophages to mevalonate: a decade of progress in understanding the molecular mode of action of bisphosphonates. *Calcif Tissue Int* 2004; 75 : 451-61.
- 58 - Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, Howell A, Belch A, Mackey J, Apffelstaedt J, Hussein M, Coleman RE, Reitsma DJ, Seaman JJ, Chen BL, Ambros Y. Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma: a phase III, double-blind, comparative trial. *Cancer J* 2001; 7 : 377-87.
- 59 - Ruggiero SL, Gralow J, Marx R, Hoff AO, Schubert MM, Huryn J, Toth B, Damato K, Valero V. Practical guidelines for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. *J Oncol Pract* 2006; 2 : 7-14.
- 60 - Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62 : 527-34.
- 61 - Russell RG, Rogers MJ. Bisphosphonates: from the laboratory to the clinic and back again. *Bone* 1999; 25 : 97-106.
- 62 - Senaratne SG, Pirianov G, Mansi JL, Arnett TR, Colston KW. Bisphosphonates induce apoptosis in human breast cancer cell lines. *Br J Cancer* 2000; 82 : 1459-68.
- 63 - Starck WJ, Epker BN. Failure of osseointegrated dental implants after diphosphonate therapy of osteoporosis: a case report. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1995; 10 : 74-8.
- 64 - Suei Y, Taguchi A, Tanimoto K. Diagnosis and classification of mandibular osteomyelitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005; 100 : 207-14.
- 65 - Tarassoff P, Csermak K. Avascular necrosis of the jaws: risk factors in metastatic cancer patients. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61 : 1238-9.
- 66 - Whyte MP, Wenkert D, Clements KL, McAlister WH, Mumm S. Bisphosphonates-induced osteopetrosis. *N Engl J Med* 2003; 439 : 457-63.
- 67 - Woo SB, Hellstein JW, Kalmar J. Systematic review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med* 2006; 144 : 753-61.
- 68 - Wood J, Bonjean K, Ruetz S, Bellahcene A, Devy L, Foidart JM, Castronovo V, Green JR. Novel antiangiogenic effects of the bisphosphonate compound zoledronic acid. *J Pharm Exp Therapeutics* 2002; 302 : 1055-61.
- 69 - Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, Yamaguchi K, Kinosaki M, Mochizuki S, Tomoyasu A, Yano K, Goto M, Murakami A, Tsuda E, Morinaga T, Higashio K, Udagawa N, Takahashi N, Suda T. Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. *Proc Natl Acad Sci* 1998; 95 : 3597-602.
- 70 - Zervas K, Verrou E, Teleioudis Z, Vahsevanos K, Banti A, Mihou D, Krikelis D, Terpos E. Incidence, risk factors and management of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma: a single-center experience in 303 patients. *Br J Haematol* 2006; 134 : 620-3.

RÉFÉRENCES COMPLÉMENTAIRES

- A - Lesclous P, Abi Najm S, Carrel JP, Baroukh B, Lombardi T, Rizzoli R, Saffar JL, Samson J. Bisphosphonates-associated osteonecrosis of the jaws: a possible role for inflammation (soumis pour publication au *J Bone Miner Res*).
- B - Rizzoli R, Burlet N, Cahall D, Delmas PD, Eriksen EF, Felsenberg D, Grbic J, Jontell M, Landesberg R, Laslop A, Wollenhaupt M, Papapoulos S, Sezer O, Sprafka M, Reginster JY. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonate treatment for osteoporosis. *Bone* 2008; 42 : 841-7.