Cas clinique et revue de littérature

Ostéonécrose induite par les biphosphonates chez une patiente atteinte d'ostéogenèse imparfaite

Mohammed Farouk^{1,*}, Sofia Haitami¹, Ihsane Ben Yahya¹

¹ CUH Ibn Rochd, Centre de consultation et traitement dentaire, service d'odontologie chirurgicale, Casablanca, Maroc

(Reçu le 30 novembre 2015, accepté le 12 septembre 2016)

Mots clés :
ostéonécrose /
biphosphonates /
ostéogenèse imparfaite

Résumé – Introduction : L'ostéogenèse imparfaite (OI) est un groupe de maladies héréditaires caractérisées par une fragilité osseuse. Elle est généralement transmise selon un mode autosomique dominant. L'incidence globale des OI est d'environ un sur 10 000 naissances. Le tableau clinique est dominé par les manifestations musculo-squelettiques. Les biphosphonates sont le traitement de choix de l'OI. **Observation :** Il s'agissait du cas d'une femme âgée de 30 ans atteinte d'ostéogenèse imparfaite de type 4 traitée par des biphosphonates. Le motif de consultation était l'apparition d'une dénudation osseuse au niveau du site prémolaire gauche après avulsion dentaire. La prise en charge a été médico-chirurgicale. **Discussion :** L'OI est une maladie génétique rare. Le traitement médical à base de biphosphonates est le traitement de choix pour les formes modérées à sévères. Cependant les biphosphonates présentent des effets indésirables dont le plus connu est l'ostéonécrose, qui est définie par la persistance d'une zone d'os exposé dans la région maxillo-faciale, pendant plus de huit semaines, chez un patient ayant reçu ou recevant un traitement aux biphosphonates, sans antécédent de radiothérapie cranio-faciale. Le risque d'apparition de l'ostéonécrose est lié au type de biphosphonates, à la dose administrée et à la durée du traitement.

Key words:
osteonecrosis/
bisphosphonates /
Osteogenesis
imperfecta

Abstract – Osteonecrosis induced by bisphosphonates in a patient with osteogenesis imperfecta. **Introduction:** Osteogenesis imperfecta (OI) is a group of hereditary diseases characterized by bone fragility and usually inherited as an autosomal dominant trait. The overall incidence of OI is about one in 10,000 births. The clinical picture is dominated by musculoskeletal manifestations. Bisphosphonates are the treatment of choice for OI. **Observation:** We describe the case of a woman aged 30 years with osteogenesis imperfecta type 4 treated with bisphosphonates. The chief complaint was the appearance of bone denudation at the left premolar site after tooth extraction. The management was medical-surgical. **Discussion:** OI is a rare genetic disease. Medical treatment with bisphosphonates is the therapy of choice for moderate and severe forms. However bisphosphonates have side effects: the best known is osteonecrosis, which is defined by the persistence of exposed bone area in the maxillofacial region for over eight weeks in a patient who received or is receiving treatment with bisphosphonates, who had not been exposed to craniofacial radiotherapy. The risk of developing osteonecrosis is related to the type of bisphosphonate, dose, and duration of treatment.

Introduction

L'ostéogenèse imparfaite (OI) est un groupe de maladies héréditaires caractérisées par une fragilité osseuse, elle est généralement transmise selon un mode autosomique dominant [1].

Elle est due à une mutation dans le gène codant pour le collagène de type 1 alpha 1 situé sur le chromosome 17 [2]. Cette mutation se manifeste par une anomalie quantitative et qualitative dans la production du collagène 1 alpha 1 [2].

L'incidence globale des OI est d'environ un sur 10 000 naissances [3]. En 1979, Sillence et al. ont classé l'OI en quatre types [4]. En se basant sur les éléments cliniques et la sévérité de la maladie [5]. Le type 1 est une forme légère de l'OI. Le type 2 est la forme la plus grave et létale, elle survient pendant la période périnatale. Le type 3 est caractérisé par une déformation squelettique progressive, et le type 4 est caractérisé par une fragilité osseuse légère à modérée avec des degrés de déformations variables [6-8].

* Correspondance : mohammed.dentiste@gmail.com

Dans tous les cas, le tableau clinique est dominé par les manifestations musculo-squelettiques : des fractures fréquentes au niveau des os longs, une dysmorphie cranio-faciale, une hyperlaxité ligamentaire et articulaire et une hypotonie musculaire [5]. Le nombre de fractures diminue de manière significative au-delà de l'âge de l'adolescence. D'autres manifestations extra-osseuses peuvent coexister : dentinogenèse imparfaite, surdité, sclérotiques bleues, fragilité capillaire, tachycardie, tachypnée... [5].

Les biphosphonates sont le traitement de choix de l'OI [6]. Chez les enfants, ce traitement permet une réduction du remodelage osseux, une augmentation de la densité minérale osseuse, une amélioration de la structure, et, dans certaines études, une diminution du taux de fracture [9]. Chez les adultes, les évaluations des effets de ce traitement sont rares, mais la littérature rapporte que la réduction significative du taux de fractures n'a pas été démontrée avec une administration orale ou intraveineuse, bien que les biphosphonates entraînent une augmentation de la densité minérale osseuse [9, 10].

Une revue systématique sur les cas d'ostéonécrose induite par les biphosphonates chez une population atteinte d'ostéogenèse imparfaite a montré que cette entité est très rare et nécessite des études de causalité [11].

L'objectif de ce travail était d'illustrer à travers un cas clinique les caractéristiques de cette maladie, ses aspects thérapeutiques, les effets secondaires liés au traitement médical par les biphosphonates, notamment l'ostéonécrose, en précisant son étiologie, sa physiopathologie, ainsi que sa prise en charge.

Observation

Il s'agissait d'une jeune femme âgée de 33 ans qui consultait suite à l'absence de cicatrisation du site d'avulsion de la 24. Elle présentait des douleurs continues depuis 1 mois. L'interrogatoire a révélé qu'elle était suivie dans le service de traumatologie au CHU Ibn Rochd de Casablanca, pour une ostéogenèse imparfaite de type 4. Elle était traitée par des biphosphonates intraveineux (acide zolédronique) depuis trois ans, à raison d'une injection par an.

La patiente mesurait 1,10 m. Elle avait une déformation squelettique touchant le thorax, les membres supérieurs et inférieurs, et une dysharmonie cranio-faciale. Elle ne présentait aucune manifestation cutanée ou oculaire. Elle ne rapportait aucun antécédent de fracture spontanée ou traumatique (Fig. 1).

Au niveau de la cavité orale, l'examen clinique a montré des arcades de forme ogivale étroite, une hypertrophie des crêtes, une microglossie et un palais profond. Les prémolaires supérieures étaient absentes.

Fig. 1. Patiente de petite taille présentant une déformation cranio-squelettique.

Fig. 1. Small patient with craniofacial skeletal deformation.

Au niveau du site prémolaire maxillaire gauche, l'examen a révélé la présence d'une dénudation osseuse d'un diamètre de 0,7 cm, entourée par une muqueuse inflammatoire érythémateuse et ulcérée (Fig. 2a, b).

L'examen radiologique a montré une agénésie des sinus maxillaires, et une image mixte au niveau du site prémolaire supérieur gauche avec rupture des corticales externe et interne (Fig. 3).

Le diagnostic d'ostéonécrose induite par les biphosphonates a été évoqué.

La prise en charge de l'ostéonécrose a consisté en une séquestrectomie associée à un curetage de la lésion, ce qui a permis d'éliminer un os mou, fétide, avasculaire, de couleur grisâtre, entouré d'un tissu de granulation (Fig. 4).

L'examen anatomopathologique du séquestre osseux a montré la présence de lamelles osseuses irrégulières, un séquestre osseux avec infiltrat inflammatoire polymorphe d'intensité modérée, constitué de lymphocytes, plasmocytes et granulocytes, a confirmé le diagnostic de l'ostéonécrose.

Le traitement médical a consisté en une prescription d'une bithérapie antibiotique à base d'amoxicilline (1 g 2/j pendant 15 jours), et de métronidazole (500 mg 3/j pendant 15 jours), un corticoïde (60 mg de prednisolone pendant 3 jours), un

Fig. 2a. b. Vue endobuccale montrant une dénudation osseuse d'un diamètre de 0,7 cm, entourée par une muqueuse ulcérée et érythémateuse.

Fig. 2. a,b. Intraoral view showing a bone denudation with a diameter of 0.7 cm, surrounded by an ulcerated and erythematous mucosa.

antalgique (paracétamol 1 g 3/j pendant 3 jours), associées à l'utilisation régulière d'un antiseptique buccal à base de chlorhexidine.

Le contrôle clinique après 7 mois a montré une cicatrisation du site. Le contrôle radiologique a montré la présence de zones irrégulières pouvant témoigner de la présence de petits séquestres. Le suivi régulier de la patiente jusqu'à 7 mois postopératoire n'a montré aucun accident infectieux (Fig. 5a, b).

Fig. 3. a, b. Examen radiologique montrant une agénésie des sinus maxillaires, une image mixte au niveau du site prémolaire supérieur gauche avec rupture des corticales externe et interne.

Fig. 3. a,b. Radiological examination showing agenesis of the maxillary sinuses, a mixed picture at the site left upper premolar with rupture of external and internal cortical.

Discussion

L'OI est une maladie rare. Plusieurs termes ont été utilisés pour décrire cette maladie, « idiopaticaosteopsathyrosis », « fragilitososseum », la fragilité héréditaire des os, la maladie des os fragiles, la maladie des os de verre. Le nom actuel « ostéogenèse imparfaite » a été proposé par Vrolik en 1845 [4].

Fig. 4. Curettage de la lésion sous antibioprophylaxie éliminant un os mou, fétide, avasculaire, de couleur grisâtre, entouré d'un tissu de granulation.

Fig. 4. Curettage of the lesion under antibiotic prophylaxis, which has eliminated a soft bone, foul, avascular, greyish in color, surrounded by a granulation tissue

C'est une maladie génétique dans laquelle le défaut est soit lié à une transmission autosomique dominante ou récessive, soit résulte de mutations spontanées. 150 mutations ont été décrites au niveau des gènes codant pour le collagène 1 Alpha 1 et Alpha 2, ce qui induit des troubles quantitatifs et qualitatifs de synthèse du pro-collagène de type I [12]. L'examen génétique est important pour les familles avec des membres touchés par l'OI, souhaitant avoir des enfants. Le diagnostic prénatal des formes sévères est possible par échographie fœtale, à partir de 14 à 18 semaines de grossesse [5, 13]. Le diagnostic de l'OI peut être difficile, surtout si l'histoire familiale est négative. L'examen clinique approfondi et l'investigation génétique peuvent faciliter le diagnostic [4].

De nombreuses études ont montré qu'il n'y avait aucune différence dans l'incidence d'OI entre les sexes ou les groupes ethniques [10]. Les types I et IV constituent plus de la moitié de tous les cas [4, 13].

La prise en charge de la maladie est pluridisciplinaire, impliquant le chirurgien orthopédique, le médecin de réadaptation, l'endocrinologue, le physiothérapeute, l'odontologiste et le pédiatre chez le sujet jeune [13]. Le médecin-dentiste à un rôle important dans cette équipe, par la prise en charge des manifestations orales de cette maladie qui touche essentiellement les dents sous forme d'une dentinogenèse imparfaite, et par la nature du traitement de cette maladie qui implique

Fig. 5. a, b. Le contrôle montrant une cicatrisation du site à 7 mois postopératoire.

Fig. 5. a, b. Control showing a healing site at 7 months postoperatively.

une prévention des complications et une surveillance régulière. Le traitement de l'OI varie selon la gravité, il peut être médical, orthopédique, chirurgical ou physique. Il doit aussi tenir compte des complications qui peuvent être soit primaires liées à la maladie elle-même, soit secondaires aux différents traitements instaurés [13]. Le traitement médical à base de biphosphonates est le traitement de choix pour les formes modérées à sévères [14] ; ce qui correspondait à notre patiente qui présentait une forme modérée. Leur action principale est la diminution de la résorption osseuse, et l'augmentation de la densité

minérale chez les patients atteints de l'OI [15]. Cependant les biphosphonates présentent des effets indésirables comme l'ostéonécrose [16], qui est définie par la persistance d'une zone d'os exposé dans la région maxillo-faciale, pendant plus de huit semaines, chez un patient qui recevait ou reçoit un traitement aux biphosphonates, sans antécédent de radiothérapie craniofaciale [15] ; ce qui correspond au cas présenté. Le risque d'apparition de l'ostéonécrose est lié au type de biphosphonates, à la dose et à la durée du traitement [11,17-18]. Les maxillaires et notamment la mandibule sont les sites de prédilection de cette complication [16, 19-21] car ils ont un taux de remodelage osseux élevé [20]. Les biphosphonates ont une demi-vie qui dépend de la résorption osseuse. Leur demi-vie est le plus souvent très élevée [22].

Le développement de l'ostéonécrose est spontané dans 50 % des cas [19, 14]. Cependant plusieurs facteurs de risques ont été rapportés [11, 21]. La prévalence de l'ostéonécrose induite par les biphosphonates est plus élevée chez les patients âgés de plus de 60 ans, de sexe féminin, et chez les patients qui ont reçu un traitement dentaire invasif [19]. Aucun cas d'ostéonécrose n'a été décrit chez les enfants traités par biphosphonates [14, 23, 24]. Le diagnostic de l'ostéonécrose induite par les biphosphonates est basé sur un antécédent de traitement par ce médicament, l'évaluation clinique de la douleur, l'exposition de l'os, et la présence de sécrétions purulentes ou de séquestres [15]. Sur le plan radiologique, le cone beam serait plus performant dans le diagnostic précoce de l'ostéonécrose que le denta-scanner [15]. Il existe plusieurs classifications de l'ostéonécrose induite par les biphosphonates, celle de Ruggiero et al., en 2009, propose quatre stades d'évolution avec des aspects clinico-radiologiques variables :

- 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 des 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 fracture, fistule extra-orale, communication bucco-sinusienne, ou ostéolyse s'étendant au bord inférieur mandibulaire ou au plancher sinusien [25]. Notre patiente présentait une ostéonécrose de stade 3 selon cette classification.

Selon la SDCEP (Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme), les patients diagnostiqués avec OI sont placés dans la catégorie « risque élevé » de développer une ostéonécrose [11], ce risque est lié au traitement mais aussi à la nature de la maladie caractérisée par une fragilité du tissu conjonctif

[25]. Cependant une revue systémique de la prévalence de l'ostéonécrose chez les patients atteints de l'OI traités par biphosphonates a montré qu'aucun cas d'ostéonécrose n'a été détecté chez ces patients [11, 23]. Concernant notre cas, l'ostéonécrose a été diagnostiquée après avulsion dentaire réalisée sans précaution spécifique, ce qui pourrait être à l'origine de la survenue de celle-ci.

Le traitement des ostéonécroses induites par les biphosphonates dépend du stade d'évolution. Il est le plus souvent conservateur pour les stades 1 et 2. Il consiste en la prescription d'une antibiothérapie et d'antalgiques associés à l'irrigation locale avec de la povidone-iode, et un rinçage quotidien avec un bain de bouche à base de chlorhexidine à 12 % [20]. Le traitement chirurgical est le plus souvent indiqué pour les stades 3 et 4. L'élimination de l'os nécrosé qui constitue un facteur d'irritation chronique permet une cicatrisation du site. Dans les formes graves, une chirurgie large résectrice peut être indiquée [20]. La patiente présentait une ostéonécrose au stade 3, ce qui a justifié sa prise en charge par un traitement chirurgical associé au traitement médical.

Conclusion

L'instauration d'une approche préventive à l'égard des patients atteints d'ostéogénèse imparfaite doit faire partie du traitement. Ainsi une évaluation de l'état bucco-dentaire de ces patients et l'explication de l'importance de l'hygiène bucco-dentaire sont nécessaires avant d'instaurer le traitement par les biphosphonates, pour diminuer le risque d'apparition de l'ostéonécrose.

Conflits d'intérêt : aucun

Références

1. Abdulrahman A, Mahmood S, Al-Shakhs M, Al-Suhaim F. An unusual case of atrophic mandible fracture in a patient with osteogenesis imperfecta and on oral bisphosphonate therapy: Case report. *Saudi Dent J* 2014;26:68-73.
2. Wallace DJ, Chau FY, Santiago-Turla C, Hauser M, Challa P, Lee PP, et al. Osteogenesis imperfecta and primary open angle glaucoma: Genotypic analysis of a new phenotypic association. *Mol Vis* 2014;20:1174-1181.
3. Dogba M, Rauch F, Wong T, Ruck J, Glorieux F, Bedos C. From pediatric to adult care: strategic evaluation of a transition program for patients with osteogenesis imperfecta. *BMC Health Serv Res* 2014;14:489.
4. Edelu B, Ndu I, Asinobi I, Obu H, Adimora G. Osteogenesis Imperfecta: A Case Report and Review of Literature. *Ann Med Health Sci Res* 2014;4(Suppl 1):S1-S5.
5. Eugênia R. What is new in genetics and osteogenesis imperfecta classification? *jped*.2014.05.003

6. Tosi L, Oetgen M, Floor M, Huber M, Kennelly A, McCarter RJ, et al. Initial report of the osteogenesis imperfecta adult natural history initiative. *Orphanet J Rare Dis* 2015;10:146.
7. Caouette C, Rauch F, Villemure I, Arnoux P, Gdalevitch M, Veilleux LN, et al. Biomechanical analysis of fracture risk associated with tibia deformity in children with osteogenesis imperfecta: a finite element analysis. *Musculoskelet Neuronal Interact* 2014;14:205-212.
8. Jagtap SR, Bakhshi RG, Jain A. A rare occurrence of pyloric stenosis in an infant with osteogenesis imperfecta: Anesthetic implications. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2014; 30:270-272.
9. Grafe I, Yang T, Alexander S, Homan EP, Lietman C, Jiang MM, et al. Excessive TGF signaling is a common mechanism in Osteogenesis Imperfecta. *Nat Med* 2014;670-675.
10. Abukabbosa H, Al-Sineedib F. Clinical manifestations and dental management of dentinogenesis imperfecta associated with osteogenesis imperfecta: Case report. *Saudi Dent J* 2013;25: 159-165.
11. Boyce AL, Tosi LM, Paul SM. Bisphosphonate treatment for children with disabling conditions. *PMR* 2014;6:427-436.
12. Georgescu I, Vlad C, Gavrilu TS, Dan S, Pârvan AA. Surgical treatment in Osteogenesis imperfecta – 10 years experience. *J Med Life* 2013;6(2):205-213.
13. Van Dijk FS, Cobben JM, Kariminejad A, Maugeri A, Nikkels PG, van Rijn RR, et al. Osteogenesis Imperfecta: A Review with Clinical Examples. *Mol Syndromol* 2011;2:1-20.
14. Henedige AA, Jayasinghe J, Khajeh J, Macfarlane TV. Systematic review on the incidence of bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw in children diagnosed with osteogenesis imperfecta. *J Oral Maxillofac Res* 2014;4:e1.
15. Maines E, Monti E, Doro F, Morandi G, Cavarzere P, Antoniazzi F. Children and adolescents treated with neridronate for osteogenesis imperfecta show no evidence of any osteonecrosis of the jaw. *J Bone Miner Metab* 2012;30:434-438.
16. Fedele S, Kumar N, Davies R, Fiske J, Greening S, Porter S. Dental management of patients at risk of osteochemonecrosis of the jaws: a critical review. *Oral Dis* 2009;15:527-537.
17. Pazianas M, Miller P, Blumentals WA, Bernal M, Kothawala P. A review of the literature on osteonecrosis of the jaw in patients with osteoporosis treated with oral bisphosphonates: prevalence, risk factors, and clinical characteristics. *Clin Ther* 2007; 29:1548-1558.
18. Beninati F, Pruneti R, Ficarra G. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2013;18:752-758.
19. Brown J, Ramalingam L, Zacharin MR. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: does it occur in children? *Clin Endocrinol* 2008;68:863-867.
20. Chahine C, Cheung MS, Head TW, Schwartz S, Glorieux FH, Rauch F. Tooth extraction socket healing in pediatric patients treated with intravenous pamidronate. *J Pediatr* 2008;153:719-720.
21. Ezra A, Golomb G. Administration routes and delivery systems of bisphosphonates for the treatment of bone resorption. *Adv Drug Deliv Rev* 2000;42:175-195.
22. Drake MT, Clarke BL, Khosla S. Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice. *Mayo Clin Proc* 2008; 83(9):1032-1045.
23. Lin H. Bisphosphonates: a review of their pharmacokinetic properties. *Bone* 1996;18:75-85.
24. Marx R, Cillo J, Ulloa J. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65:2397-2410.
25. Olutayo J, Agbaje JO, Jacobs R, Verhaeghe V, Velde FV, Vinckier F. Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw Bone: Radiological Pattern and the Potential Role of CBCT in Early Diagnosis. *J Oral Maxillofac Res* 2010;1:3.