

UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE DE LILLE 2

FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE

Année de soutenance : 2019

N°:

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

Présentée et soutenue publiquement le 26 AVRIL 2019

Par Camille LANDAS

Née le 18 Décembre 1993 à Seclin – France

Les inhibiteurs de la résorption osseuse chez l'enfant.

JURY

Président : Monsieur le Professeur Guillaume PENEL

Assesseurs : Madame le Docteur Caroline DELFOSSE

Madame le Docteur Cécile OLEJNIK

Madame le Docteur Mathilde LAUMAILLÉ

Président de l'Université	:	Pr. J-C. CAMART
Directeur Général des Services de l'Université	:	P-M. ROBERT
Doyen	:	Pr. E. DEVEAUX
Vice-Doyens	:	Dr. E. BOCQUET, Dr. L. NAWROCKI Pr. G. PENEL
Responsable des Services	:	S. NEDELEC
Responsable de la Scolarité	:	M. DROPSIT

PERSONNEL ENSEIGNANT DE L'U.F.R.

PROFESSEURS DES UNIVERSITES :

P. BEHIN	Prothèses
T. COLARD	Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux
E. DELCOURT-DEBRUYNE	Professeur Emérite Parodontologie
E. DEVEAUX	Dentisterie Restauratrice Endodontie Doyen de la Faculté
G. PENEL	Responsable du Département de Biologie Orale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

K. AGOSSA	Parodontologie
T. BECAVIN	Dentisterie Restauratrice Endodontie
A. BLAIZOT	Prévention, Epidémiologie, Economie de la Santé, Odontologie Légale.
P. BOITELLE	Prothèses
F. BOSCHIN	Responsable du Département de Parodontologie
E. BOCQUET	Responsable du Département d' Orthopédie Dento-Faciale
C. CATTEAU	Responsable du Département de Prévention, Epidémiologie, Economie de la Santé, Odontologie Légale.
A. de BROUCKER	Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux
M. DEHURTEVENT	Prothèses
T. DELCAMBRE	Prothèses
C. DELFOSSE	Responsable du Département d' Odontologie Pédiatrique
F. DESCAMP	Prothèses
A. GAMBIEZ	Dentisterie Restauratrice Endodontie
F. GRAUX	Prothèses
P. HILDELBERT	Responsable du Département de Dentisterie Restauratrice Endodontie
C. LEFEVRE	Prothèses
J.L. LEGER	Orthopédie Dento-Faciale
M. LINEZ	Dentisterie Restauratrice Endodontie
G. MAYER	Prothèses
L. NAWROCKI	Responsable du Département de Chirurgie Orale Chef du Service d'Odontologie A. Caumartin – CHRU Lille
C. OLEJNIK	Biologie Orale

P. ROCHER	Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux
L. ROBBERECHT	Dentisterie Restauratrice Endodontie
M. SAVIGNAT	Responsable du Département des Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux
T. TRENTESAUX	Odontologie Pédiatrique
J. VANDOMME	Responsable du Département de Prothèses

Réglementation de présentation du mémoire de Thèse

Par délibération en date du 29 octobre 1998, le Conseil de la Faculté de Chirurgie Dentaire de l'Université de Lille 2 a décidé que les opinions émises dans le contenu et les dédicaces des mémoires soutenus devant jury doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'ainsi aucune approbation, ni improbation ne leur est donnée.

Remerciements

Aux membres de mon jury,

Monsieur le Professeur Guillaume PENEL

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

Section Chirurgie Orale, Parodontologie, Biologie Orale

Département Biologie Orale

Docteur en Chirurgie Dentaire

Docteur en Odontologie de l'Université René DESCARTES (PARIS V)

Certificat d'Études Supérieures d'Odontologie Chirurgicale

Habilitation à Diriger des Recherches

Vice-Doyen Recherche de la Faculté de Chirurgie-Dentaire

Responsable du Département de Biologie Orale

Je vous remercie sincèrement d'avoir accepté de présider cette thèse, c'est un immense honneur. Je vous remercie également pour la qualité de vos

enseignements qui m'ont poussée à traiter ce sujet et à mener à bien ce travail.

Veillez trouver à travers ce travail le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Madame le Docteur Mathilde LAUMAILLE

Assistante Hospitalo-Universitaire des CSERD

Section Développement Croissance et Prévention

Département Odontologie Pédiatrique

Docteur en Chirurgie Dentaire

Attestation Universitaire d'Études Complémentaires : soins dentaires sous sédation consciente (MEOPA) – Lille

Formation Certifiante « Concevoir et Évaluer un programme éducatif adapté au contexte de vie d'un patient »

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury.

Merci également pour votre gentillesse lors de nos échanges.

Soyez assurée de mon profond respect.

Madame le Docteur Cécile OLEJNIK

Maître de Conférence des Universités – Praticien Hospitalier des CSERD

Section Chirurgie Orale, Parodontologie, Biologie Orale

Département Biologie Orale

Docteur en Chirurgie Dentaire

Docteur en Odontologie de l'Université de Lille 2

Je vous remercie d'avoir accepté de siéger dans ce jury.

J'ai eu l'occasion de travailler avec vous en vacation « biphosphonates » ou encore aux urgences, merci pour votre pédagogie et votre gentillesse.

Veillez croire en ma sincère reconnaissance.

Madame le Docteur Caroline Delfosse

Maître de Conférence des Universités – Praticien Hospitalier des CSERD

Section Développement, Croissance et Prévention

Département Odontologie Pédiatrique

Docteur en Chirurgie Dentaire

Doctorat de l'Université de Lille 2 (mention Odontologie)

Diplôme d'Études approfondies Génie Biologie & Médical – option Biomatériaux

Maîtrise de Sciences Biologiques et Médicales

Diplôme d'Université « Sédation consciente pour les soins bucco-dentaires »

(Strasbourg I)

Responsable du Département d'Odontologie Pédiatrique

Merci de m'avoir proposé ce sujet si intéressant et d'avoir accepté de diriger mon travail.

Merci également pour votre disponibilité et votre aide.

Je suis fier de ce travail que je n'aurais pas pu mener à bien sans votre contribution, et qui je l'espère vous donnera satisfaction.

Je vous prie de croire en ma reconnaissance et ma profonde considération.

A mes proches,

Table des Abréviations

ABP : Amino-biphosphonates

DF : Dysplasie fibreuse

DI : Dentinogenèse imparfaite

DMO : Densité minérale osseuse

FV : Fracture vertébrale

FVMS : Fractures vertébrales multiples spontanées

IRO : Inhibiteurs de la résorption osseuse

IV : Intraveineuse

LAL : Leucémie lymphocytaire aiguë

MICI : Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

NABP : Non-amino-biphosphonates

OCN : Ostéochimionécrose

OI : Ostéogenèse imparfaite

ONM : Ostéonécrose des maxillaires

OPG : Ostéoprotégérine

ORN : Ostéoradionécrose

RANK-L = Receptor activator of nuclear factor kappa-b ligand

RANK = Receptor activator of nuclear factor kappa-b

Table des matières

Introduction	13
1 Définitions	14
1.1 Synthèse et résorption osseuse	14
1.2 Les Inhibiteurs de la résorption osseuse	15
1.2.1 Les Biphosphonates	15
1.2.2 Le Déno-sumab	19
2 Indications chez l'enfant	22
2.1 Les anomalies osseuses primaires	23
2.1.1 Les anomalies structurales du collagène de type 1	23
2.1.1.1 L'ostéogenèse imparfaite	23
2.1.1.2 La dysplasie fibreuse des os.....	26
2.1.2 Les déficits primaires de la minéralisation osseuse	27
2.1.2.1 L'ostéoporose juvénile idiopathique	27
2.1.3 Les anomalies de la matrice osseuse	27
2.1.4 Autres maladies génétiques	28
2.2 Les anomalies osseuses secondaires.....	29
2.3 Les hypercalcémies et les calcifications hétérotopiques	33
2.4 Les tumeurs osseuses à cellules géantes.....	34
2.5 Tableaux récapitulatifs des indications	34
3 Les effets indésirables et contre-indications chez l'enfant	38
3.1 Les effets indésirables des Biphosphonates	38
3.1.1 Les effets indésirables à court terme.....	40
3.1.1.1 La réaction aiguë : le syndrome pseudo-grippal	40
3.1.1.2 L'hypocalcémie	40
3.1.2 Les effets indésirables à long terme.....	40
3.1.2.1 Les fractures fémorales atypiques	40
3.1.2.2 Les effets sur le développement dentaire et le risque d'ONM	41
3.1.2.3 L'ostéopétrose iatrogène.....	42
3.1.2.4 Le reflux gastro-intestinal et l'oesophagite.....	42
3.1.2.5 La néphrocalcinose.....	42
3.1.2.6 La tératogenèse	43
3.1.3 Les contre-indications des biphosphonates	43
3.2 Les effets indésirables du déno-sumab	43
3.2.1 L'effet rebond post-arrêt	44
3.2.2 Effets indésirables communs aux BP	44
3.2.3 Contre-indications du déno-sumab.....	45
3.3 Synthèse des contre-indications des IRO chez l'enfant	45
4 Soins dentaires et recommandations	46
4.1 Avant la mise en place du traitement	46
4.2 Pendant le traitement	47
4.3 Après l'arrêt du traitement	48
Conclusion	50
Références bibliographiques	51
Table des figures	55
Table des tableaux	55

Introduction

De très nombreuses maladies osseuses peuvent toucher l'enfant.

Ce sont le plus souvent des maladies rares, qui se caractérisent en général par une diminution de la résistance osseuse avec une susceptibilité à la fracture augmentée par rapport à la population générale, même pour des traumatismes minimes.

Ces pathologies ont des répercussions importantes sur le mode de vie de l'enfant et peuvent également avoir des conséquences au niveau de la sphère buccale et notamment au niveau des dents.

Les médicaments inhibiteurs de la résorption osseuse sont de plus en plus prescrits à ces patients et peuvent également avoir des répercussions buccodentaires.

Face à un nombre grandissant d'enfants ayant recours à ces médicaments, il est important pour le chirurgien-dentiste d'identifier clairement les patients susceptibles de prendre ce type de traitement, de connaître leur pathologie ainsi que les modalités de leur traitement afin d'adapter la prise en charge bucco-dentaire et de prendre les précautions nécessaires pour la réalisation des soins.

De plus, le chirurgien-dentiste a un rôle de prévention et d'information du patient, notamment en terme d'hygiène buccodentaire.

Cette thèse présentera tout d'abord les médicaments inhibiteurs de la résorption osseuse, puis les indications, les effets indésirables et les contre-indications chez l'enfant, et enfin les recommandations dans la prise en charge odontologique.

1 Définitions

1.1 Synthèse et résorption osseuse

L'os se renouvelle en permanence selon un cycle de formation et de destruction, ce qui lui permet d'être solide et résistant. Ce phénomène s'appelle le « remodelage osseux » (1). Deux types de cellules interviennent dans ce cycle : les ostéoclastes, qui vont d'abord détruire l'os anciennement formé, et les ostéoblastes, qui eux, vont intervenir pour reconstruire un nouvel os. Dans un premier temps, les ostéoclastes arrivent et creusent de véritables lacunes dans l'os, c'est la phase de résorption.

Ensuite arrivent les ostéoblastes au fond de ces lacunes, ces cellules vont alors les combler avec des protéines, c'est la phase de formation.

Enfin, c'est sur ce tissu osseux et jeune appelé tissu ostéoïde que le calcium va venir se fixer, c'est la phase de minéralisation osseuse (Fig. 1)(1).

La densité minérale osseuse (DMO) correspond à la quantité de calcium dans les os. Elle augmente jusqu'à 20-30 ans, reste constante jusqu'à 40 ans et diminue ensuite progressivement. Une densité osseuse faible constitue un excellent indicateur du risque de fracture (2).

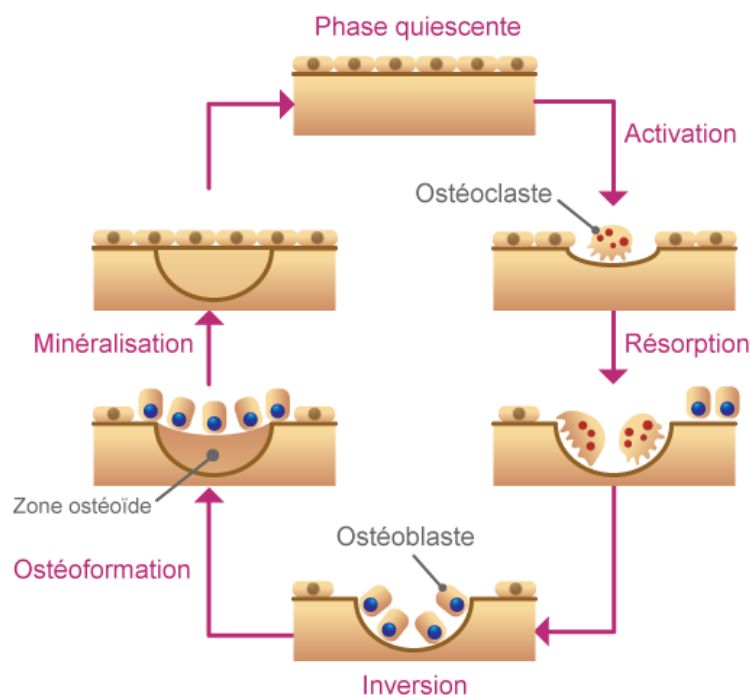


Figure 1 : le remodelage osseux (1).

A l'état physiologique, il existe un équilibre entre synthèse et résorption osseuse permettant de maintenir une masse osseuse stable. C'est ce qu'on appelle l'homéostasie minérale (3).

Lorsqu'un déséquilibre se crée, il se fait soit en faveur de la formation osseuse, soit en faveur de la résorption osseuse (ostéoporose).

1.2 Les Inhibiteurs de la résorption osseuse

Les inhibiteurs de la résorption osseuse (IRO) sont des agents qui inhibent la résorption osseuse et/ou favorisent la minéralisation et la régénération osseuses. Les IRO sont utilisés pour traiter les fractures osseuses mais aussi les nombreuses affections du métabolisme osseux qui peuvent affecter l'enfant (4).

Il existe deux types de médicaments qui permettent d'inhiber la résorption osseuse : les biphosphonates et le dénosumab.

1.2.1 Les Biphosphonates

Les biphosphonates (BP) sont une classe de médicaments qui augmentent la densité minérale osseuse en inhibant l'activité ostéoclastique responsable de la résorption osseuse, ce sont donc des IRO (Fig. 2) (5).

Les BP sont des analogues synthétiques des pyrophosphates, composés naturellement présents dans le sang et les urines, permettant de réguler la minéralisation osseuse et de prévenir la calcification des tissus mous, en se liant aux cristaux d'hydroxyapatite (6).

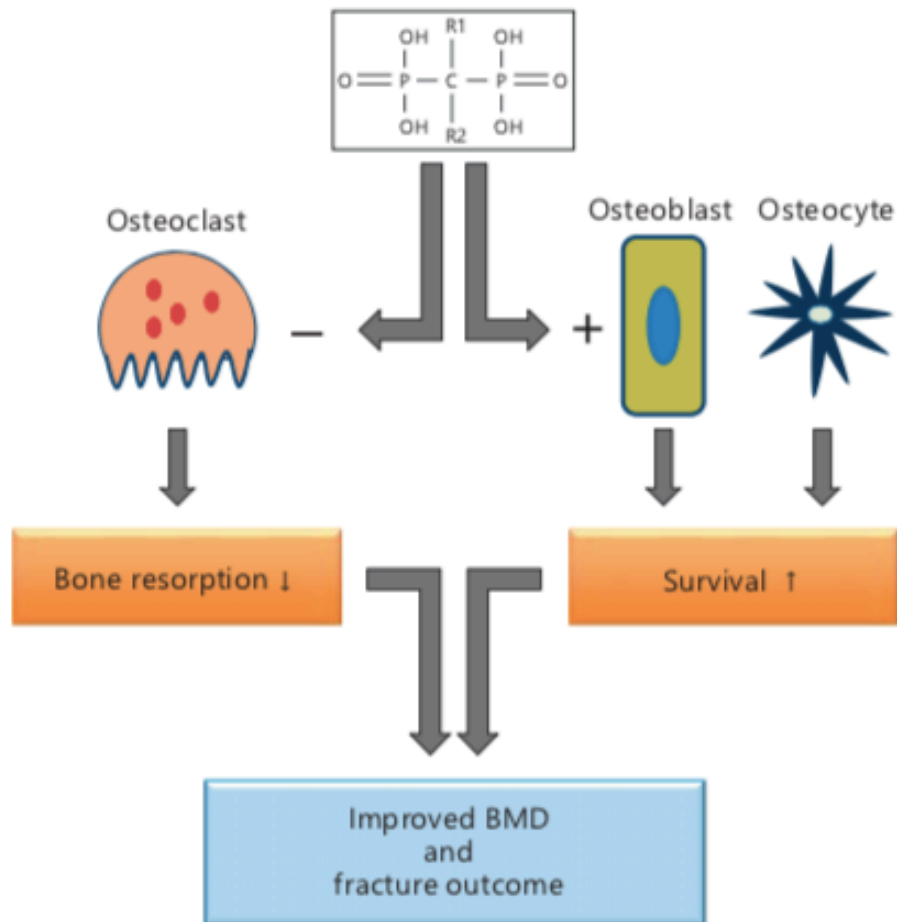


Figure 2 : Description schématique des effets principaux des BP sur les cellules (9).

La diminution de la résorption osseuse est permise par les BP grâce à leur activité inhibitrice des ostéoclastes et par une prévention de l'apoptose des ostéoblastes et ostéocytes, ce qui augmente leur survie.

Ces deux mécanismes améliorent la DMO et diminuent la fréquence de survenue des fractures (9).

Dans la molécule de BP, l'atome central d'oxygène de la molécule de pyrophosphate est remplacé par un atome de carbone, rendant la molécule résistante à l'hydrolyse enzymatique, contrairement à celle de pyrophosphate (Fig. 3 a et b) (7).

Ce groupement central P-C-P est aussi responsable de la forte affinité des BP pour le tissu osseux (5).

Le groupement hydroxyle sur la chaîne latérale R1 donne également une forte affinité pour le calcium de la molécule d'hydroxyapatite, ce qui permet un ciblage rapide et efficace des surfaces minérales osseuses par la molécule de BP.

Quant à la structure de la chaîne latérale R2, elle constitue le principal déterminant du pouvoir antirésorbant (Fig. 3a et 3b) (9).

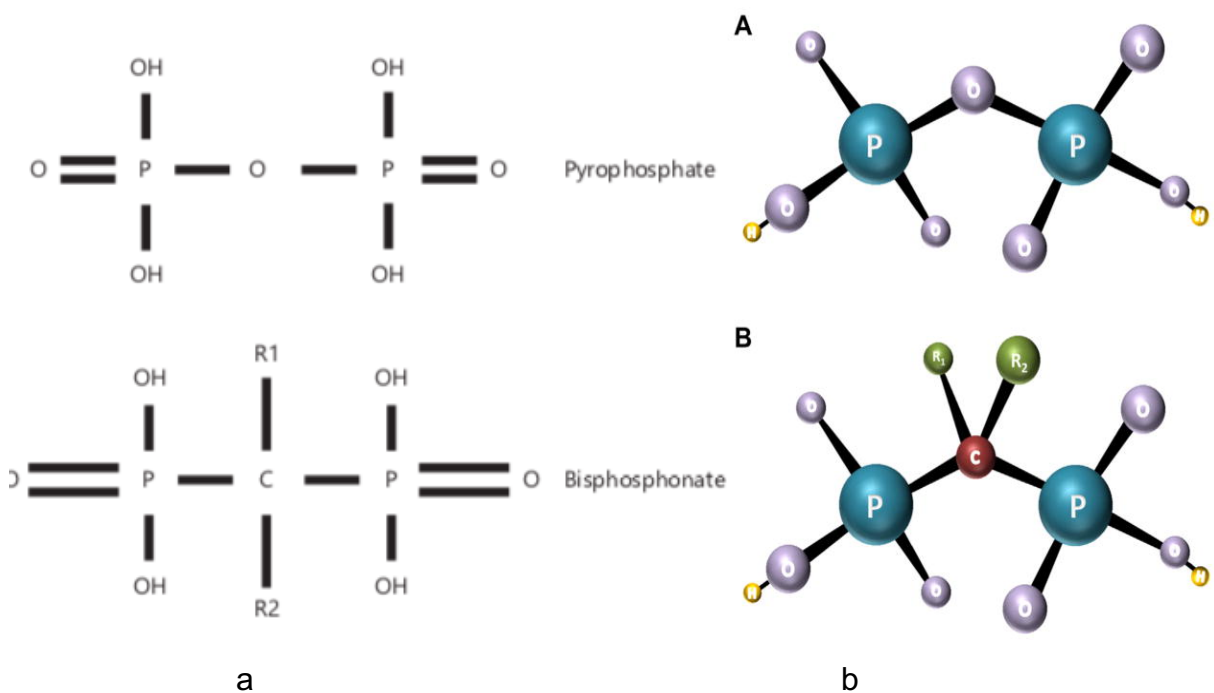


Figure 3a : structure chimique du pyrophosphate en comparaison avec la structure du biphosphonate (9).

Figure 3b : Structure chimique du Pyrophosphate (A) et des Biphosphonates (B) (5).

P = Phosphore, O = Oxygène, H = Hydrogène, C = Carbone, R = chaîne latérale.

L'action biologique des BP dépend de la structure chimique des chaînes latérales (8). Les BP actuels sont disponibles soit sous forme orale, soit sous forme injectable par voie intraveineuse (IV) (tableau 1).

Tableau 1 : les biphosphonates actuels (10).

DCI	Nom commercial	Voie d'administration	Puissance
<i>Biphosphonates / 1^{ère} génération</i>			
Étidronate	Didronel [®]	Per os	1
Clodronate	Clastoban [®]	Per os/IV	10
	Lytos [®]	Per os	
Tiludronate	Skelid [®]	Per os	10
<i>Biphosphonates / 2^{ème} génération</i>			
Pamidronate	Aredia [®]	IV	100
Alendronate	Fosamax [®]	Per os	1000
	Fosavance [®]	Per os	
<i>Biphosphonates / 3^{ème} génération</i>			
Risédrone	Actonel [®]	Per os	5000
Ibandronate	Bonviva [®]	Per os, IV	10'000
	Bondronat [®]	IV	
Zolédronate	Zometa [®]	IV 1 injection/mois	20'000
	Aclasta [®]	IV 1 injection/an	

Nous pouvons distinguer deux familles de biphosphonates en fonction de la présence ou non d'un groupement amine (contenant un atome d'azote) : les amino-biphosphonates (ABP) et les non amino-biphosphonates (NABP) (tableau 1) (10, 11). Les ABP perturbent la formation des ostéoclastes et leur survie alors que les NABP provoquent leur apoptose (12).

Les NABP constituent la première génération de biphosphonates, ils sont les moins puissants et comprennent étidronate, clodronate et tiludronate.

Les biphosphonates de deuxième et troisième génération sont des ABP.

La deuxième génération comprend alendronate et pamidronate, ils sont 10 à 100 fois plus puissants que les NABP (première génération) quant à leur pouvoir inhibiteur de résorption osseuse.

Les ABP faisant partie de la troisième génération de BP, comprenant risédronate, ibandronate et zolédronate (acide zolédronique), contiennent un atome d'azote dans un cycle aromatique et sont jusqu'à 10.000 fois plus puissants que les NABP (8).

La voie d'administration des BP dépend de leur indication (bénigne, maligne). De plus, les BP administrés par voie orale auront une biodisponibilité très faible, alors que les BP administrés par voie IV auront une demi-vie très longue, associée à une rémanence de leur effet dans l'organisme (7).

L'absorption des BP est rapide, ainsi que la distribution osseuse depuis la circulation sanguine (13). Les BP ayant une affinité supérieure pour les os à remodelage rapide, leur distribution n'est pas homogène (7). Plus de 50% de la dose injectée est susceptible d'être incorporée dans la matrice osseuse, l'autre moitié est éliminée très lentement sous forme inactive par voie rénale. Les BP sont encore détectables dans les urines plusieurs années après l'arrêt du traitement (jusqu'à 8 ans pour le pamidronate) (7)(13).

Des études montrent que leur demi-vie peut aller de 1,5 ans jusqu'à plus de 10 ans après une seule dose injectée (14). Les molécules intégrées à la surface de l'os sont libérées lentement après le remodelage osseux, cette libération prolongée soulève la question des conséquences à long terme sur la croissance et des effets de la persistance dans le corps plusieurs années après l'arrêt du traitement (13).

1.2.2 Le Dénozumab

Le Dénozumab est une biothérapie, c'est un anticorps monoclonal humain qui mime l'ostéoprotégérine (OPG) naturelle, en se fixant sur la protéine RANK-Ligand (receptor activator of nuclear factor kappa-b ligand), qui intervient dans le métabolisme osseux en activant les ostéoclastes, pour la masquer et l'empêcher de se fixer à son récepteur RANK (receptor activator of nuclear factor kappa-b), présent à la surface des ostéoclastes (15). Ceci a pour effet une inhibition de la maturation des ostéoclastes et donc une inhibition de leur activité (Fig. 4)(16).

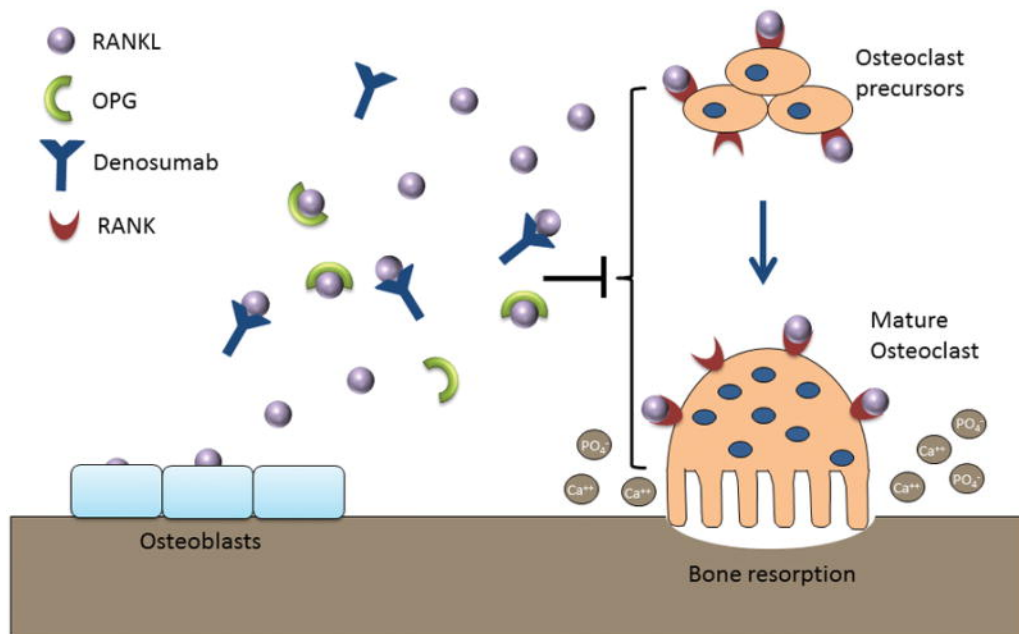


Figure 4 : Régulation de la résorption osseuse par les ostéoclastes (16).

RANK-L est exprimé par les ostéoblastes et se lie à son récepteur RANK à la surface des précurseurs des ostéoclastes et des ostéoclastes matures. Cette liaison stimule la différenciation, l'activité et la survie des ostéoclastes, conduisant à la résorption osseuse et à la libération de calcium et de phosphore dans le sérum sanguin.

OPG est un récepteur leurre sans signalisation qui se lie à RANK-L et empêche son interaction avec RANK. L'équilibre entre RANK-L et OPG est donc un déterminant important de la résorption osseuse et de l'homéostasie minérale.

Le Dénosumab est un anticorps monoclonal entièrement humain anti-RANKL qui mime l'OPG en se liant à RANK-L pour inhiber son effet sur l'activité des ostéoclastes (16).

Le Dénosumab est un inhibiteur de la résorption osseuse, ce qui en fait un traitement efficace contre l'ostéoporose, simple d'utilisation et bien toléré chez l'adulte (15).

Il présente une élimination non rénale, non linéaire, dose-dépendante et son effet est rapidement réversible après l'arrêt du traitement, contrairement aux biphosphonates (16).

Le Dénosumab est commercialisé sous deux formes, toutes deux administrées par voie sous-cutanée. Le Prolia® est utilisé dans le traitement de l'ostéoporose (une injection tous les 6 mois), tandis que le Xgeva® est utilisé dans le cas de métastases osseuses de tumeurs solides (une injection par mois) (tableau 2) (15).

Les données pédiatriques sont limitées, cependant des études suggèrent que le Dénosumab pourrait être efficace pour réduire le remodelage osseux, augmenter la densité osseuse et prévenir la croissance de certaines tumeurs osseuses chez l'enfant. C'est un traitement prometteur pour les troubles squelettiques de l'enfant (16).

Tableau 2 : les formes de Dénosumab (illustration personnelle).

	Prolia®	Xgeva®
Dosage	60 mg	120 mg
Voie d'administration	Sous-cutanée	Sous-cutanée
Temps entre deux injections	6 mois (+/- 3 semaines)	1 mois
Indication	Ostéoporose	Métastases osseuses de tumeurs solides

2 Indications chez l'enfant

Le recours aux IRO est plus récent chez l'enfant que chez l'adulte.

Chez l'enfant, l'équilibre est physiologiquement orienté en faveur de la synthèse osseuse, ce qui permet la croissance squelettique.

Un excès d'activité ostéoclastique (résorption osseuse) par rapport à l'activité ostéogénique (formation osseuse) aboutira à une ostéoporose, se traduisant par une masse osseuse réduite et une détérioration microarchitecturale de la structure osseuse entraînant une fragilité accrue des os (17).

Le diagnostic de l'ostéoporose chez l'enfant peut être posé en présence d'une combinaison de faible DMO et d'antécédents de fractures dues à un faible traumatisme ou à une ou plusieurs fractures vertébrales (FV) en l'absence de traumatisme important ou de maladie locale, indépendamment de la DMO (28).

Face à une ostéoporose chez l'enfant, un traitement inhibiteur de la résorption osseuse pourra être proposé (8).

L'utilisation des biphosphonates chez l'enfant se fait préférentiellement par voie IV du fait des difficultés d'observance (13). Alendronate, pamidronate et zolédronate sont les plus utilisés (7).

Le dénosumab sera toujours injecté en sous-cutané.

Il existe différentes catégories de pathologies pédiatriques qui nécessitent un traitement par IRO. Tout d'abord les anomalies osseuses primaires, qui sont présentes dès la naissance, telles que l'ostéogenèse imparfaite ; ensuite les anomalies osseuses secondaires, acquises au cours de la vie de l'enfant et pouvant être causées par des pathologies endocriniennes par exemple, et enfin l'hypercalcémie et les calcifications hétérotopiques.

2.1 Les anomalies osseuses primaires

Les anomalies osseuses primaires sont dues à des défauts intrinsèques de la structure osseuse, qui peuvent être d'origine génétique, comme dans le cas de l'ostéogénèse imparfaite, ou idiopathique (7).

Ces défauts entraînent une diminution de la résistance osseuse ainsi qu'une détérioration de la structure de l'os qui ont pour conséquence la survenue de fractures de fragilité pouvant être causées par des traumatismes mineurs, notamment dans les os de la colonne vertébrale car leur proportion en os trabéculaire (plus métaboliquement actif que l'os cortical) est plus grande (8,17).

2.1.1 Les anomalies structurales du collagène de type 1

2.1.1.1 L'ostéogénèse imparfaite

L'ostéogénèse imparfaite (OI) est la forme la plus fréquente d'ostéoporose primitive chez l'enfant avec une prévalence de 1/10.000 à 1/20.000 (16).

C'est une maladie osseuse héréditaire caractérisée par un trouble du tissu conjonctif associé à une fragilité osseuse, une déformation, et un retard de croissance.

Elle est causée par des mutations dans les gènes du collagène de type I, protéine la plus abondante de la matrice extracellulaire osseuse (18).

Les OI ont de multiples caractéristiques secondaires, notamment la macrocéphalie, les sclérotiques bleues, la dentinogénèse imparfaite, la perte auditive, des anomalies neurologiques (macrocéphalie et invagination basilaire) et les complications cardiopulmonaires (principale cause de mortalité directement liée à l'OI) (19).

Il existe plusieurs types d'OI avec plusieurs degrés de sévérité dans la diminution de la DMO et l'augmentation de la susceptibilité aux fractures (19, 20). La majorité sont des formes génétiques autosomiques dominantes (types 1 à 4). La gravité clinique varie considérablement d'une forme presque asymptomatique à une incapacité profonde voire mortelle (21). Dans la classification de Sillence, l'OI de type 1 est une forme légère, l'OI de type 2 est une forme létale, l'OI de type 3 est une forme sévère et l'OI de type 4 est une forme modérée. Les formes rares d'OI (types 5 à 12) ont principalement un héritage autosomique récessif et ont des degrés de sévérité variables (19, 20, 22).

Dans les formes modérées à sévères, les patients subissent de multiples fractures récurrentes pouvant survenir lors de traumatismes minimes.

Les types 3 et 4 d'OI sont associés à une dentinogenèse imparfaite (DI) qui est une anomalie de structure dentinaire qui affecte la denture primaire (temporaire) et secondaire (définitive) (23, 24).

Cliniquement, les dents présentent une coloration ambrée ainsi que des défauts structurels. Ceux-ci entraînent souvent le cisaillement de l'émail, laissant la dentine affaiblie exposée et sujette à l'usure (Fig. 5, 6) (23).

Radiologiquement, une oblitération pulpaire est constatée (Fig. 7).

Le traitement de la DI commence dès la petite enfance et implique l'élimination des sources d'infection ou de douleur, l'amélioration de l'esthétique et la protection des dents postérieures contre l'usure. Le traitement se poursuit généralement jusqu'à l'âge adulte avec diverses options, notamment l'utilisation de couronnes et d'implants dentaires, en fonction de l'âge du patient et de l'état de la denture.

Lorsque le diagnostic est précoce et que le traitement suit les recommandations énoncées, il est possible d'obtenir une esthétique et une fonctionnalité satisfaisantes (24).



Figure 5 : Aspect de la dentinogenèse imparfaite en denture permanente (23)



Figure 6 : Aspect de la dentinogenèse imparfaite en denture temporaire (cortoisie du Docteur Delfosse)



Figure 7 : Aspect radiologique de la DI (cortoisie du Docteur Delfosse)

Il n'existe aucun traitement étiologique pour l'ostéogenèse imparfaite. Le traitement par IRO est justifié dans les formes modérées à sévères d'OI et permet d'améliorer la qualité de vie des patients en augmentant la densité osseuse et en réduisant le risque de fractures ainsi que la douleur. Ce traitement prend place dans une approche multidisciplinaire de la maladie (7). Dans les formes légères à modérées d'OI la prescription des BP peut se faire, sous forme orale, contrairement aux formes sévères pour lesquelles l'administration se fera uniquement par injections IV (25). Dans l'OI de type 6, ne répondant pas bien aux biphosphonates, le DénoSumab semble être plus efficace (16).

2.1.1.2 La dysplasie fibreuse des os

La dysplasie fibreuse (DF) est une dystrophie osseuse bénigne rare, congénitale mais non héréditaire, sa prévalence est difficile à évaluer en raison de son caractère fréquemment asymptomatique. La DF se caractérise par le remplacement de l'os et de la moelle osseuse par un tissu pseudofibreux, faiblement calcifié, ceci entraîne des déformations, des fractures pathologiques et des douleurs.

La dysplasie fibreuse peut toucher un seul os (DF monostotique) ou plusieurs os (DF polyostotique) et touche préférentiellement le fémur, le tibia, le crâne, les côtes, et dans une moindre mesure les maxillaires (13).

Elle peut être associée à une pigmentation cutanée de couleur « café-au-lait » et des troubles endocriniens, cette triade caractérise le syndrome de Mc Cune-Albright.

Les lésions de DF dans la région cranio-faciale entraînent une déformation orofaciale importante, des anomalies dentaires compromettant la santé bucco-dentaire, et des douleurs osseuses (26).

Le traitement de la DF repose sur la prise en charge de la douleur et l'inhibition de la résorption osseuse. Le pamidronate et l'alendronate ont montré leur efficacité par voie IV sur le plan radiographique et dans l'amélioration des douleurs. Une supplémentation en calcium et en vitamine D est associée au traitement par BP (13). En effet, la vitamine D a pour fonction principale d'augmenter les concentrations en calcium et phosphore dans le sang en facilitant leur absorption intestinale et en diminuant leur élimination rénale (27).

Le dénoSumab a également des effets bénéfiques sur la croissance des lésions et la douleur osseuse associée (16).

2.1.2 Les déficits primaires de la minéralisation osseuse

2.1.2.1 *L'ostéoporose juvénile idiopathique*

L'ostéoporose juvénile idiopathique est une maladie d'étiologie et de prévalence inconnues qui se manifeste, entre la deuxième et la quatorzième année de vie, par des douleurs osseuses, des fractures et des déformations squelettiques causées par des traumatismes mineurs. Le diagnostic se fait par exclusion de toutes les autres causes d'ostéoporose généralisée chez l'enfant (28).

2.1.3 Les anomalies de la matrice osseuse

Des pathologies rares causent des anomalies de la matrice osseuse et entraînent une diminution de la densité minérale osseuse, ceci est à l'origine de multiples fractures osseuses, notamment des fractures vertébrales.

Le syndrome d'ostéoporose-pseudogliome est une forme rare d'ostéoporose juvénile, associée à une cécité congénitale, et provoquée par une perte de fonction génétique entraînant une diminution de la densité minérale osseuse (29).

L'ostéomyélite chronique multifocale récurrente est une pathologie rare caractérisée par une inflammation du squelette d'origine inconnue. Elle suit généralement un parcours intermittent, impliquant souvent plusieurs sites, classiquement les régions métaphysaires des os longs. Les lésions peuvent être asymptomatiques, mais peuvent également être douloureuses avec une réduction de la fonction physique et de la qualité de vie (9).

La nécrose avasculaire chez l'enfant peut être idiopathique, se produire après un traumatisme ou suivre une administration de corticoïdes. Elle peut se limiter à un seul os, comme dans le cas de la maladie de Perthes, ou toucher plusieurs sites osseux (25). **La maladie de Legg-Calvé-Perthes** ou **nécrose aseptique du noyau osseux de la tête fémorale**, résulte de troubles circulatoires primitifs (rupture traumatique d'une artère ou artériosclérose) ou, le plus souvent, secondaires à une hyperpression intra-osseuse qui réduit le débit sanguin intra osseux.

Cette hyperpression résulte d'une augmentation de volume des adipocytes de la moelle, secondaire à la prise de cortisone.

Est tout d'abord observée une nécrose de la moelle hématopoïétique suivie d'une nécrose des cellules osseuses et des travées osseuses. Un séquestre osseux se constitue et la tête fémorale, fragilisée, s'effondre.

Les IRO diminuent les douleurs osseuses et préviennent l'effondrement de la tête fémorale, des études supplémentaires sont nécessaires pour bien comprendre le rôle des IRO dans la nécrose vasculaire (25).

Les IRO sont utilisés pour augmenter la DMO, diminuer les douleurs osseuses, et améliorer la qualité de vie des patients atteints d'une anomalie de la matrice osseuse.

2.1.4 Autres maladies génétiques

D'autres maladies rares, d'origine génétique, sont à l'origine d'une baisse de la DMO.

La maladie de Paget juvénile ou hyperphosphatasie familiale idiopathique est principalement causée par des mutations dans les gènes codant l'ostéoprotégérine. Une perte d'action de l'OPG cause un remodelage osseux extrêmement rapide. Les manifestations cliniques sont squelettiques, avec une déformation osseuse progressive, et extra-squelettiques incluant notamment une perte de l'audition, une rétinopathie, une calcification vasculaire. Au niveau biochimique, une très grande activité de la phosphatase alcaline est retrouvée. Les IRO sont utilisés pour réduire la vitesse du remodelage osseux mais aussi pour améliorer le phénotype squelettique (30).

Figurent également dans cette catégorie de maladies génétiques rares à l'origine d'anomalies osseuses primaires : **la neurofibromatose, l'homocystinurie, le syndrome d'hyper IgE**, dérèglement immunitaire qui a des conséquences au niveau du squelette et du développement dentaire, avec un faciès caractéristique (asymétrie faciale, front proéminent, yeux enfoncés, arête nasale large, prognathisme), des fractures pathologiques répétées, une anomalie de la dentinogenèse, et une diminution de la résorption des racines des dents temporaires empêchant l'apparition des dents définitives (31).

Le syndrome de Hajdu-Cheney est un syndrome d'ostéolyse génétique rare caractérisé par une ostéoporose généralisée associée à une dysmorphie cranio-faciale et des anomalies dentaires, une micrognathie, parfois une fente palatine, et une perte précoce des dents permanentes (31).

Le syndrome d'Ehlers-Danlos, le syndrome de Turner, le syndrome de Marfan, ou encore les maladies lysosomales (faisant partie des erreurs innées du métabolisme), parmi lesquelles **la maladie de Gaucher** est la plus fréquente, font également partie de cette catégorie. Les mécanismes de perte osseuse dans ces maladies n'ont pas été étudiés en détail (17).

2.2 Les anomalies osseuses secondaires

Les anomalies osseuses secondaires ne sont pas présentes à la naissance, elles sont acquises au cours de la vie de l'enfant et peuvent être causées par une déficience motrice, une maladie inflammatoire chronique, une carence nutritionnelle ou une malabsorption, un cancer, une endocrinopathie, ou encore par la prise de certains médicaments.

De nombreux essais cliniques ont été publiés concernant des maladies osseuses secondaires entraînant un risque d'ostéoporose, incluant par exemple **l'arthrite juvénile** ou **la maladie de Crohn**. Tous ces essais ont montré une amélioration de la DMO grâce à l'utilisation des IRO mais le plus souvent le suivi n'était pas assez long. De plus, aucun essai n'explorait la mesure du nombre de fractures (25).

Des études supplémentaires sont nécessaires mais la prise d'IRO est recommandée en présence de fractures, particulièrement de fractures vertébrales.

Certaines maladies sont à l'origine d'une déficience motrice voire une immobilité, c'est le cas de la **paralysie cérébrale**, le **spina bifida**, les **lésions de la moelle épinière**, les **lésions cérébrales traumatiques**, la **dystrophie musculaire de Duchenne** ou encore le **myéloméningocèle**. Des facteurs mécaniques tels que la force musculaire régulent la masse et la forme de l'os.

La perturbation de cet équilibre due au manque d'activité physique affecte l'intégrité de l'unité musculo-squelettique (17). Les muscles et les os non sollicités, s'atrophient, ceci entraîne une déminéralisation osseuse pouvant justifier la prise d'IRO.

Dans le cas de la paralysie cérébrale, de nombreux facteurs engendrent cette baisse de la DMO et l'augmentation du risque de fractures, tels qu'une mobilité réduite, une mauvaise nutrition, l'utilisation d'anticonvulsivants, une exposition au soleil limitée, une puberté retardée ou arrêtée et un hypogonadisme. Les BP augmentent la DMO chez les enfants atteints de paralysie cérébrale mais des études sont encore nécessaires (25).

Les maladies inflammatoires chroniques sont également à l'origine d'une déminéralisation osseuse.

La baisse de la DMO représente la principale manifestation osseuse décrite au cours des **maladies inflammatoires chroniques de l'intestin** (MICI), incluant la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique.

La perte osseuse est une complication fréquente mais non constante de ces pathologies, le dépistage par densitométrie osseuse doit être systématique chez les patients à risque (activité physique réduite, maladie chronique active...) (32)

L'**arthrite chronique juvénile** ainsi que d'autres maladies inflammatoires chroniques telles que le **lupus érythémateux systémique**, maladie auto-immune, sont à l'origine d'une baisse de la DMO.

Les troubles nutritionnels et la malabsorption sont à l'origine d'une carence calcique, une hypoprotidémie, entraînant une déminéralisation osseuse. La carence en vitamine D entraîne également une carence en calcium.

Dans les troubles nutritionnels, les marqueurs biochimiques de la formation osseuse sont le plus souvent diminués, les marqueurs de la résorption sont parfois élevés.

L'ostéoporose est fréquemment retrouvée dans l'anorexie mentale.

Une prise en charge nutritionnelle est nécessaire, il faut veiller à un apport quotidien en calcium et en vitamine D suffisant (33).

Dans cette catégorie sont retrouvées le syndrome de malabsorption intestinale, notamment la maladie cœliaque, l'insuffisance hépatique, l'insuffisance rénale chronique, mais aussi la fibrose kystique ou mucoviscidose.

En effet la mucoviscidose est une maladie génétique sévère affectant plusieurs organes, dont les complications à long terme comprennent une ostéoporose ainsi que des fractures de fragilité. La pathogenèse, entraînant un métabolisme et un remodelage osseux altérés et conduisant à une perte osseuse, est complexe. Elle implique une malnutrition, une malabsorption, un manque d'activité physique, une carence en vitamines D et K, une inflammation systémique, une faiblesse respiratoire, et un traitement aux glucocorticoïdes.

Une supplémentation en calcium et en vitamine D n'est pas toujours suffisante pour améliorer la DMO dans la mucoviscidose, c'est pourquoi les IRO peuvent être utilisés (34).

Certains traitements ont des effets iatrogènes sur le métabolisme osseux et peuvent engendrer une perte osseuse ou ostéoporose.

C'est le cas des **antiépileptiques**, qui, pour les plus anciens, tels que la phénytoïne, induisent une faible masse osseuse et une carence en vitamine D (par induction du cytochrome P450) entraînant un risque accru de fractures. En revanche, les nouveaux antiépileptiques ayant peu ou pas d'effet inducteur de ces enzymes, ont démontré un meilleur profil d'innocuité sur le métabolisme osseux.

La supplémentation en vitamine D et en calcium chez ces patients est recommandée. (17)

Les **glucocorticoïdes** sont largement utilisés dans le traitement des maladies inflammatoires chroniques de l'enfance, et ont des effets indésirables tels que l'ostéoporose, l'obésité et le diabète. En effet, des niveaux élevés de glucocorticoïdes sont associés à une diminution de l'activité des cellules formatrices de l'os et une activité accrue des cellules qui fragilisent les os, ce qui peut entraîner une accélération de la perte osseuse. Les glucocorticoïdes sont des médicaments ostéotoxiques, d'autant plus sur les vertèbres car leur proportion en os trabéculaire, plus métaboliquement actif que l'os cortical, est plus grande que les os des membres (17).

L'ostéonécrose non traumatique est reconnue comme une complication potentielle chez les enfants suivant une **chimiothérapie**. Elle cause de sévères douleurs osseuses, une réduction de la mobilité articulaire, une invalidité à long terme. La hanche et le genou sont les articulations les plus fréquemment touchées (9).

Quant à la **radiothérapie**, elle pourra causer une ostéoradionécrose (ORN) de la mandibule, qui ne disparaît pas spontanément. Un traitement standard n'a pas encore été défini mais les IRO pourraient être utilisés (35). Les hormones interviennent dans de nombreux processus, notamment l'homéostasie minérale. Un **dérèglement hormonal causé par une endocrinopathie** aura donc des conséquences au niveau squelettique.

L'euthyroïdie (activité normale de la glande thyroïde) est essentielle au développement squelettique normal chez l'enfant. Une hyperthyroïdie sera associée à un développement squelettique accéléré et à un âge osseux avancé pouvant justifier la prise d'IRO (36).

D'autres maladies endocriniennes telles que l'hyperparathyroïdie, l'hypogonadisme, une déficience en hormone de croissance ou un diabète sucré auront des conséquences négatives sur le métabolisme osseux.

Les **maladies cancéreuses** telles que la leucémie, le lymphome, l'ostéosarcome, le myélome multiple, ou encore les métastases osseuses de différents cancers ont pour conséquence un dérèglement du remodelage osseux et des douleurs osseuses.

La **leucémie lymphocytaire aiguë** (LAL), qui est la tumeur maligne la plus répandue chez l'enfant, est associée à un risque accru de fracture, dû à une augmentation de la résorption osseuse (17).

Des études ont montré un réel soulagement de la douleur et une réduction de taille des lésions dans les métastases osseuses de neuroblastomes et hépatoblastomes grâce à l'acide zolédronique (BP de troisième génération) (25).

Enfin, des **hémopathies** telles que la neutropénie congénitale ou la thalassémie, pourront également causer une ostéoporose secondaire et pourront faire l'objet d'une prescription d'IRO.

Dans le cas de la thalassémie, une expansion de la moelle osseuse (due à une érythropoïèse inefficace) entraîne une réduction du tissu osseux trabéculaire et un amincissement cortical.

Il existe en plus un dysfonctionnement endocrinien (consécutif à une charge excessive en fer), entraînant une augmentation du remodelage osseux.

Il existe des preuves indiquant une augmentation de la DMO au niveau du col fémoral, de la colonne lombaire et de l'avant-bras après l'administration de biphosphonates et au niveau de la colonne lombaire et de la hanche après une supplémentation en sulfate de zinc (37).

2.3 Les hypercalcémies et les calcifications hétérotopiques

L'hypercalcémie symptomatique nécessite un traitement agressif à cause de sa cardiotoxicité. Les causes principales d'hypercalcémie sévère chez l'enfant sont l'intoxication à la vitamine D et l'hypercalcémie due à l'invasion du squelette par des cellules malignes (9). Mais il existe d'autres causes d'hypercalcémie telles que la nécrose graisseuse sous-cutanée, l'hypercalcémie infantile idiopathique, l'hypercalcémie d'immobilisation, la cytotéatonécrose, l'hyperparathyroïdie sévère néonatale ou encore le syndrome de Williams, qui sont des maladies rares.

Quand l'hypercalcémie persiste malgré l'adaptation alimentaire et l'hydratation intraveineuse, des BP sont prescrits (25).

Les glucocorticoïdes sont le traitement de choix de l'hypercalcémie induite par la vitamine D, si ce traitement n'est pas suffisant, des IRO seront prescrits.

Les **calcifications hétérotopiques**, comme leur nom l'indique, correspondent à des calcifications que l'on retrouve à des endroits du corps où elles ne devraient pas se trouver normalement. La fibrodysplasie ossifiante progressive est une maladie génétique invalidante rare caractérisée par des malformations congénitales des gros orteils, une ossification endochondrale hétérotopique progressive. Il n'y a pas de traitement médical efficace pour prévenir la formation de l'os hétérotopique dans cette maladie. Les biphosphonates ont montré une amélioration de la mobilité, une réduction des calcifications existantes et la disparition de certaines nouvelles ossifications ectopiques (9). La calcification artérielle généralisée est une maladie rare d'origine génétique, potentiellement létale, caractérisée par une calcification diffuse et généralisée des artères larges et moyennes causée par des mutations génétiques.

Les biphosphonates sont efficaces dans la réduction de la progression de la maladie chez certains enfants (9 ; 25). Il existe d'autres pathologies entraînant des calcifications hétérotopiques notamment la dermatomyosite juvénile, la sclérodermie, ou encore l'oxalose.

2.4 Les tumeurs osseuses à cellules géantes

Les tumeurs osseuses à cellules géantes sont une indication spécifique au dénosumab. Ce sont des tumeurs peu communes, localement agressives et qui peuvent rarement métastaser. Elles sont composées de cellules géantes et de cellules stromales prolifératives ressemblant à des ostéoclastes multinucléés. Ces cellules stromales expriment fortement RANK-L.

La prise en charge consiste en une résection chirurgicale.

Dans les cas où les tumeurs ne sont pas complètement résécables, on peut utiliser le dénosumab, qui empêche la progression tumorale et empêche ou diminue la morbidité chirurgicale et les douleurs osseuses (16).

2.5 Tableaux récapitulatifs des indications

En raison des progrès rapides de la génétique, même la liste la plus récente des anomalies osseuses chez l'enfant sera difficilement exhaustive (tableau 3 a b et c) (17).

Tableau 3a : anomalies osseuses primaires chez l'enfant (illustration personnelle)

Anomalies osseuses primaires			
<u>Anomalies structurales du collagène de type 1</u>	<u>Déficit primaire de la minéralisation osseuse</u>	<u>Anomalies de la matrice osseuse</u>	<u>Autres maladies génétiques</u>
<ul style="list-style-type: none"> - Ostéogenèse imparfaite - Dysplasie fibreuse des os 	<ul style="list-style-type: none"> - Ostéoporose juvénile idiopathique 	<ul style="list-style-type: none"> - Syndrome d'ostéoporose pseudogliome - Nécrose vasculaire traumatique de la tête fémorale - Ostéomyélite chronique multifocale récurrente 	<ul style="list-style-type: none"> - Maladie de Paget juvénile (hyperphosphatasie familiale idiopathique) - Neurofibromatose - Maladies lysosomales (Maladie de Gaucher) - Syndrome d'hyper-IgE - Syndrome de Hajdu-Cheney - Syndrome d'Ehlers-Danlos - Syndrome de Turner - Syndrome de Marfan

Tableau 3b : anomalies osseuses secondaires chez l'enfant (illustration personnelle).

Anomalies osseuses secondaires						
<u>Déficience motrice</u>	<u>Maladies inflammatoires chroniques</u>	<u>Déficiences nutritionnelles et malabsorption</u>	<u>Médicaments et effets iatrogènes</u>	<u>Endocrinopathies</u>	<u>Maladies cancéreuses</u>	<u>Hémopathies</u>
<ul style="list-style-type: none"> - Paralysie cérébrale - Spina bifida - Lésions de la moelle épinière - Lésions cérébrales traumatiques - Dystrophie musculaire de Duchenne - Myéloméningocèle 	<ul style="list-style-type: none"> - Arthrite chronique juvénile - Maladie de Crohn (MICI) - Lupus érythémateux systémique 	<ul style="list-style-type: none"> - Carence calcique - Carence en vitamine D - Maladie cœliaque - Anorexie mentale - Insuffisance hépatique - Insuffisance rénale chronique - Syndrome de malabsorption - Mucoviscidose 	<ul style="list-style-type: none"> - Antiépileptiques - Glucocorticoïdes - Chimiothérapie - Radiothérapie 	<ul style="list-style-type: none"> - Hypogonadisme - Hyperparathyroïdie - Hyperthyroïdie - Déficience en hormone de croissance - Diabète sucré 	<ul style="list-style-type: none"> - Leucémie - Lymphome - Ostéosarcome - Myélome multiple - Métastases osseuses de cancers - Tumeurs solides à cellules géantes 	<ul style="list-style-type: none"> - Neutropénie congénitale - Thalassémie

Tableau 3c : hypercalcémie et calcifications hétérotopiques chez l'enfant (illustration personnelle).

Hypercalcémie et calcifications hétérotopiques	
<u>Hypercalcémie</u>	<u>Calcifications hétérotopiques</u>
<ul style="list-style-type: none"> - Intoxication à la vitamine D - Hypercalcémie maligne - Nécrose graisseuse sous-cutanée - Hypercalcémie infantile idiopathique - Hypercalcémie d'immobilisation - Cystostéatonécrose - Syndrome de Williams - Hyperparathyroïdie primitive sévère néonatale 	<ul style="list-style-type: none"> - Fibrodysplasie ossifiante progressive - Dermatomyosite juvénile - Calcification artérielle généralisée - Sclérodémie - Oxalose

Pour résumer nous retrouvons dans les indications des IRO chez l'enfant :

- Les anomalies osseuses primaires :
 - Ostéogénèse imparfaite
 - Dysplasie fibreuse des os
 - Ostéoporose juvénile idiopathique
 - Maladie de Paget juvénile
- Les anomalies osseuses secondaires à :
 - Déficience motrice
 - Maladie inflammatoire chronique
 - Déficiences nutritionnelles et malabsorption
 - Médicaments et effets iatrogènes
 - Maladie endocrinienne
 - Cancer
 - Maladie hématologique
- L'hypercalcémie
- Les calcifications hétérotopiques

3 Les effets indésirables et contre-indications chez l'enfant

3.1 Les effets indésirables des Biphosphonates

Les BP occupent une place non négligeable dans la prise en charge de nombreuses pathologies osseuses chez l'enfant, bénignes comme malignes. Ils sont généralement bien tolérés, aussi bien par voie orale que par voie IV, mais les effets indésirables à long terme sont moins bien connus que chez l'adulte. La sécurité d'emploi à long terme n'est pas encore établie (9, 13).

Les lignes sclérotiques dans les métaphyses des os longs représentent une manifestation typique de l'administration cyclique des BP avant la fermeture de la plaque de croissance épiphysaire. Elles résultent de l'inhibition temporaire de l'activité épiphysaire à chaque dose (16) (Fig. 8). La distance entre deux bandes sclérotiques dépend de l'âge du patient, du taux de croissance osseuse et de la dose de BP. Ces lignes n'ont pas de conséquences négatives sur la croissance osseuse et disparaissent progressivement après l'arrêt du traitement (9, 38).



Figure 8 : Radiographie du fémur distal et du tibia proximal d'un patient (15,2 ans) atteint d'une ostéogénèse imparfaite de type 4, montrant de multiples lignes sclérotiques au cours d'un traitement par pamidronate IV (9).

Les diaphyses fémorales et tibiales sont étroites tandis que la métaphyse fémorale est large, ceci est dû à une altération du remodelage osseux associée au traitement par BP (9).

3.1.1 Les effets indésirables à court terme

3.1.1.1 La réaction aiguë : le syndrome pseudo-grippal

Les effets indésirables à court terme de l'injection IV de BP sont fréquents et consistent en une réaction de phase aiguë (symptômes pseudo-grippaux : fièvre, malaise, nausée, diarrhée, myalgie, arthralgie) 24 à 48 h après la première injection. Cette réaction de phase aiguë est due aux effets des BP sur les lymphocytes.

Ces symptômes pourraient être atténués par l'utilisation prophylactique de paracétamol ou d'ibuprofène (8).

Des douleurs osseuses apparaissant après la perfusion ont été rapportées chez des patients adultes et pourraient également se produire chez les enfants (8).

3.1.1.2 L'hypocalcémie

L'hypocalcémie est un problème plus rare qui se déclare dans les 72 heures qui suivent la première injection, elle peut s'accompagner d'une hypophosphatémie et d'une hypomagnésémie (9). L'hypocalcémie peut être prévenue en garantissant un apport journalier en calcium et en vitamine D suffisant (8). L'utilisation de calcitriol pendant 3 jours après la première injection pourrait réduire la sévérité de l'hypocalcémie.

3.1.2 Les effets indésirables à long terme

3.1.2.1 Les fractures fémorales atypiques

Les fractures fémorales atypiques sont des complications rares chez l'enfant, associées à l'utilisation prolongée des biphosphonates (39).

Elles font suite à des traumatismes mineurs et leur guérison se fait tardivement.

Elles ne sont pas nécessairement une indication motivant l'arrêt du traitement (25).

3.1.2.2 Les effets sur le développement dentaire et le risque d'ONM

Les dents sont ancrées dans l'os alvéolaire, qui est un os avec un fort taux de remodelage. L'éruption des dents permanentes nécessite la résorption des racines de la dent déciduale ainsi que de l'os coronal à la dent en développement.

Étant donnée l'action des BP d'inhibition de la résorption osseuse, ceux-ci pourraient être à l'origine d'un retard d'éruption (9, 20).

Des études menées chez le rat ont montré que l'administration de BP durant le développement dentaire a le potentiel d'inhiber l'éruption et induit des anomalies dentaires (13). Certaines études ont montré un retard d'éruption chez les patients atteints d'OI sous IRO (14).

A cause de la présence d'hydroxyapatite aussi dans l'émail et la dentine, les IRO pourraient être incorporés dans ces structures et altérer leurs propriétés mécaniques et réduire leur résistance aux acides libérés par les bactéries cariogènes (7).

Les IRO sont aussi liés à l'ostéonécrose des mâchoires (ONM). Elle se caractérise par l'exposition d'un os nécrosé dans la région maxillo-faciale, persistant plus de 8 semaines, sans qu'il y ait eu d'irradiation dans cette zone, chez une personne sous BP ou ayant pris des BP (14, 40).

A ce jour il n'existe aucun cas rapporté dans la littérature d'ONM chez l'enfant (39). Ceci est à considérer avec prudence du fait de comorbidités moindres chez l'enfant (tabac, alcool...). De plus, trop peu de données actuelles sur les effets à long terme sont disponibles chez les enfants (13).

Des cas pourraient apparaître dans le futur chez ces enfants car le risque d'ONM semble être lié à l'accumulation des doses et à la durée du traitement (40).

Chez l'adulte, il est admis que les risques d'ONM sont essentiellement liés à un geste d'avulsion, une chirurgie ou une intervention traumatique des mâchoires quand il y a eu administration prolongée et à haute dose de BP en IV, entraînant une suppression chronique du remodelage osseux et une dévascularisation (due à leur activité anti-angiogénique) (16 ; 40).

La dose administrée à l'enfant expose à un risque moindre voire faible d'ONM, le nombre de cures est plus limité, de plus la vascularisation osseuse est plus importante chez l'enfant (39).

La période acceptable pour réaliser une procédure chirurgicale serait au minimum deux ans après l'arrêt des BP.

Les antibiotiques en prophylaxie ne devraient être utilisés que chez les enfants considérés à haut risque d'ONM : geste invasif, contamination bactérienne du site opératoire, traitement par BP supérieur à deux ans (11).

3.1.2.3 L'ostéopétrose iatrogène

L'ostéopétrose ou « maladie des os de marbre » peut être secondaire à un traitement par BP, c'est un effet indésirable rare qui semble être associé à des surdosages répétés. Le remodelage squelettique défectueux compromet la qualité des os en raison d'une activité ostéoclastique réduite. La DMO a une valeur supérieure à la normale, et il y a également une hyperphosphatasémie. Les patients ont des douleurs squelettiques intermittentes et la manifestation cliniquement significative de l'ostéopétrose est représentée par les fractures (41).

3.1.2.4 Le reflux gastro-intestinal et l'oesophagite

Le reflux gastro-intestinal et l'oesophagite ne concernent que les BP pris par voie orale, comme dans les cas d'ostéogénèse imparfaite légère à modérée. Les BP oraux ne devraient donc être utilisés que chez les enfants capables d'avaler correctement un comprimé avec un verre d'eau et non sujets habituellement au reflux gastro-oesophagien (25).

3.1.2.5 La néphrocalcinose

La calcinose désigne la calcification des tissus mous.

Dans le cas de la néphrocalcinose, des dépôts de calcium sont retrouvés dans les tubules rénaux, il s'agit d'un effet indésirable des BP (42).

3.1.2.6 La tératogenèse

Des effets tératogènes potentiels pourraient apparaître durant la grossesse mais peu de données sont disponibles. Certains cas de naissance prématurée, faible poids de naissance, hypocalcémie transitoire du nouveau-né ont été montrés. Les quelques cas d'avortement spontané et d'anomalies congénitales résultaient probablement de maladies maternelles sous-jacentes et de médications concomitantes (9).

3.1.3 Les contre-indications des biphosphonates

Les BP sont contre-indiqués durant la grossesse à cause des effets tératogènes potentiels retrouvés chez le rat (9).

Il faut être très prudent chez les patients insuffisants rénaux, en effet les BP étant excrétés par voie rénale, il y a un risque de toxicité pour les reins si leur élimination ne se fait pas correctement. Un contrôle de la calcémie (taux de calcium sanguin) doit être effectué avant l'administration de BP (25).

Les BP sont également contre-indiqués pour des pathologies dans lesquelles la diminution de la résorption osseuse ne ferait qu'accroître la fragilité du squelette, telles que l'hypophosphatasie ou des pathologies à masse osseuse trop élevée comme l'ostéopétrose.

C'est pourquoi un dosage de la phosphatase alcaline est toujours effectué avant l'administration de BP (43).

Chez les patients rachitiques il faut faire attention à la carence minérale, les BP sont donc contre indiqués (25).

3.2 Les effets indésirables du dénosumab

A l'heure actuelle, les problèmes de sécurité liés au remodelage osseux et à l'homéostasie minérale ont un impact sur l'utilisation du dénosumab chez les enfants. Des recherches sont nécessaires pour déterminer comment atténuer ces effets. Son utilisation devrait être limitée aux essais cliniques et à un usage chez les patients présentant une altération significative de la qualité de vie (16).

3.2.1 L'effet rebond post-arrêt

La réversibilité du remodelage osseux après l'arrêt du dénosumab entraîne une perte rapide de ses effets thérapeutiques, ce phénomène est appelé « effet rebond » et se caractérise par une chute rapide des valeurs de la DMO.

Le remaniement osseux accru, provoqué par l'effet rebond à l'arrêt du dénosumab, a entraîné une hypercalcémie sévère chez plusieurs patients pédiatriques (16).

Des cas de fractures vertébrales multiples spontanées (FVMS) ont aussi été décrits. Elles se produisent 9 à 16 mois après la dernière injection.

L'effet rebond est d'autant plus sévère que le traitement est prolongé.

Il a été proposé que les patients traités par dénosumab reçoivent des BP (zoledronate ou alendronate) après le traitement afin d'atténuer ces effets (16).

3.2.2 Effets indésirables communs aux BP

Une hypocalcémie a été observée chez 30% des patients insuffisants rénaux graves et sous dialyse, le dénosumab devrait donc être utilisé avec prudence en surveillant judicieusement le taux de calcium dans cette population (16).

La prise de dénosumab entraîne la formation de bandes sclérosées denses qui finissent par s'estomper après l'arrêt du traitement, la libération de minéraux de ces bandes pourrait contribuer à l'hypercalcémie post-arrêt (16).

D'autre part, les études précliniques du traitement par dénosumab chez les rongeurs, ont montré des effets inhibiteurs sur l'éruption dentaire (16).

L'ostéonécrose de la mâchoire est une complication rare des IRO, en particulier chez les patients recevant un traitement au long cours avec suppression chronique du remodelage osseux mais à ce jour, aucun cas n'a été signalé chez les patients prenant du dénosumab (16).

Les fractures atypiques du fémur sont une complication plus rare des IRO, elles ont été rapportées chez un petit nombre de patients traités par Dénosumab (16).

3.2.3 Contre-indications du dénosumab

Le dénosumab est contre-indiqué chez les patients présentant des lésions non cicatrisées résultant d'une chirurgie bucco-dentaire, en prévention du risque d'ostéonécrose des mâchoires, bien qu'à ce jour aucun cas n'ait été rapporté chez l'enfant (15).

3.3 Synthèse des contre-indications des IRO chez l'enfant

- Contre-indications des biphosphonates :
 - Grossesse (chez l'adolescente)
 - Insuffisance rénale sévère
 - Hypocalcémie
 - Hypophosphatasie
 - Ostéopétrose
 - Rachitisme

- Contre-indications du dénosumab :
 - Hypocalcémie
 - Présence d'un site chirurgical non cicatrisé

4 Soins dentaires et recommandations

4.1 Avant la mise en place du traitement

Tout d'abord les IRO ne devraient être prescrits qu'à des patients symptomatiques dont la qualité de vie est altérée. Les enfants atteints d'ostéoporose symptomatique présentent des antécédents de fractures récurrentes sans traumatisme majeur ou de maux de dos modérés à sévères (17).

Le traitement prophylactique par IRO en l'absence de fracture n'est pas recommandé (24).

Examens à réaliser avant la première injection d'IRO :

- Numération de la formule sanguine
- Évaluation de la fonction rénale : urée et électrolytes
- Évaluation de la fonction hépatique
- Dosage de la Vitamine D
- Dosage de l'hormone parathyroïdienne (PTH)
- Dosage du calcium, magnésium et phosphore
- Dosage de la phosphatase alcaline
- Évaluation de la DMO (25).

Il serait également prudent de demander un test de grossesse aux jeunes filles avant toute injection de biphosphonates (9, 25).

Dans un contexte de **pathologie bénigne** comme l'ostéoporose, il est indispensable de :

- Effectuer un bilan bucco-dentaire (BBD)
- Réaliser les soins dentaires nécessaires sans retarder l'instauration du traitement chez les enfants à risque élevé de fractures (44).

Dans un contexte de **pathologie maligne** il est indispensable de :

- Réaliser un BBD
- Réaliser un bilan radiologique (panoramique dentaire)
- Compléter par des clichés rétro alvéolaires, voire un cône beam en cas de doute concernant un foyer infectieux.
- Éliminer les foyers infectieux.
- Réaliser les soins dentaires nécessaires.

Il est préférable de ne débiter le traitement par IRO, que si l'état clinique du patient le permet, une fois la situation dentaire assainie et après cicatrisation des muqueuses et, dans la mesure du possible, cicatrisation osseuse complète (120 jours) (44).

Avant d'envisager un traitement par IRO, il est important de veiller à l'optimisation des mesures générales favorisant la masse osseuse. L'apport quotidien en calcium doit être équivalent à l'apport quotidien recommandé, l'apport en vitamine D doit être adéquat, il convient d'optimiser l'exercice physique et de minimiser les médicaments tels que les glucocorticoïdes, connus pour nuire à l'accumulation de masse osseuse (8).

4.2 Pendant le traitement

Actuellement, peu de données existent pour guider les recommandations sur la durée de traitement optimale chez les enfants.

Une surveillance clinique régulière des patients sous IRO est nécessaire et devrait inclure une évaluation annuelle de la DMO lorsqu'elle est possible, une surveillance de la vitamine D ainsi que du taux de calcium (25).

Un programme de prévention active devrait être mis en place à partir du moment du diagnostic incluant une information du patient, un bilan buccodentaire, des conseils concernant l'hygiène buccodentaire et alimentaire, mais aussi le mode de vie et l'activité physique et enfin, un suivi régulier (40).

Dans un contexte de **pathologie bénigne** il est recommandé de :

- Réaliser un suivi bucco-dentaire au minimum une fois par an.
- Réaliser les avulsions dentaires et procédures chirurgicales nécessaires de la façon la moins traumatique possible, dans un contexte de bonne hygiène orale (40).

Les données actuellement disponibles ne permettent pas de considérer que la prise d'IRO en contexte bénin soit une contre-indication à la mise en place d'un implant.

Dans un contexte de **pathologie maligne** il est indispensable de :

- Réaliser un suivi bucco-dentaire tous les 4 mois et au moindre symptôme bucco-dentaire, en collaboration avec l'oncologue (44).
- Traiter les foyers infectieux par des gestes aussi peu agressifs que possible pour l'os, le parodonte et la muqueuse (44).
- Limiter les extractions aux dents non conservables (mobilité de stade 3 ou présence de foyer infectieux actif) sans arrêter le traitement par IRO, sous anesthésie locale AL ou locorégionale ALR, (pas d'anesthésie intraseptale ou intraligamentaire) sans vasoconstricteur VC, sous traitement antibiotique (pour les patients à haut risque) de la veille de l'extraction jusqu'à cicatrisation complète (évaluée cliniquement et radiologiquement) (44).

L'implantologie et les traitements parodontaux chirurgicaux sont contre-indiqués (44).

4.3 Après l'arrêt du traitement

L'arrêt des IRO est décidé par le médecin prescripteur (rhumatologue).

Il existe une rémanence de l'effet des BP dans l'organisme dont les conséquences à ce jour sont peu connues. Une surveillance régulière du patient par une équipe pluridisciplinaire est donc nécessaire, même après l'arrêt du traitement.

En effet, le plus long délai d'apparition d'ONM après la prise de BP rapporté à ce jour dans la littérature est de neuf années, dans le cadre d'un traitement symptomatique de métastases osseuses chez l'adulte, par du pamidronate administré pendant dix ans, par voie IV (20, 45).

L'évaluation du risque d'ONM, non consensuelle, est à adapter à chaque cas afin d'optimiser la prise en charge encore non codifiée de ces patients en pleine croissance. Cette situation clinique rappelle le devoir de pharmacovigilance devant les risques à long terme de BP de générations les plus récentes mais aussi les plus puissantes (11).

Il n'y a pas d'effet rémanent à l'arrêt du dénosumab, la molécule disparaît en quelques semaines et presque totalement six mois après la dernière injection (15). En revanche, l'effet rebond post-arrêt peut entraîner une hypercalcémie parfois sévère, et nécessiter un traitement relais aux BP (16).

Trop peu de données actuelles sont disponibles sur les effets à long terme des IRO chez les enfants et leur sécurité d'emploi à long terme n'est pas encore établie. Dans ce contexte et devant le manque de données, il apparaît que les recommandations « evidence-based » sont insuffisantes chez l'enfant (11).

Conclusion

Aujourd'hui les médicaments inhibiteurs de la résorption osseuse sont de plus en plus prescrits chez l'enfant. Il est important que ces patients soient pris en charge par une équipe pluridisciplinaire (pédiatre, kinésithérapeute, rhumatologue...) en étroite collaboration, et qu'ils soient suivis régulièrement, notamment par un chirurgien-dentiste.

Il est nécessaire pour ce dernier de connaître la pathologie et les traitements de ses patients, ainsi que leurs répercussions bucco-dentaires, pour adapter sa prise en charge et jouer son rôle de prévention et d'éducation thérapeutique, notamment en terme d'hygiène bucco-dentaire et alimentaire.

Le chirurgien-dentiste peut également être à l'origine du diagnostic de ces pathologies, par le repérage de caractéristiques bucco-dentaires anormales. Par exemple, face à une dentinogenèse imparfaite, une ostéogenèse imparfaite de type 3 ou 4 sera recherchée.

Plusieurs études ont démontré une efficacité des médicaments inhibiteurs de la résorption osseuse dans de nombreuses maladies osseuses chez l'enfant, une amélioration de la qualité de vie et une diminution de la douleur et du taux de fractures a été constatée.

Cependant, à ce jour, aucune étude ne permet d'étudier les effets à long terme de ces médicaments, on ne peut donc pas conclure à une sécurité d'emploi à long terme des inhibiteurs de la résorption osseuse chez l'enfant. Les recommandations d'usage sont insuffisantes, il est donc nécessaire, face à ce manque d'informations, d'approfondir la recherche en ce qui concerne les effets à long terme des biphosphonates et du dénosumab initiés pendant l'enfance.

Références bibliographiques

1. Remodelage ou renouvellement osseux | la rhumatologie pour tous [Internet]. Disponible sur: <http://public.larhumatologie.fr/remodelage-ou-renouvellement-osseux> (page consultée le 2 Janvier 2019)
2. Densitométrie osseuse [Internet]. CHUV. Disponible sur: <https://www.chuv.ch/fr/rhumatologie/rhu-home/patients-et-famille/examens-et-traitements/densitometrie-osseuse/> (page consultée le 2 janvier 2019)
3. Ghani N, Abourazzak FE, Harzy T. Le remodelage osseux et ses implications thérapeutiques dans l'ostéoporose : mise au point. Rev Mar Rhum 2012; 21: 10-5
4. CISMef. [Internet]. Disponible sur: <http://www.chu-rouen.fr/page/mesh-descripteur/agents-conservateurs-de-la-densite-osseuse> (page consultée le 26 Octobre 2018)
5. Boyce AM, Tosi LL, Paul SM. Bisphosphonate treatment for children with disabling conditions. PM&R. 2014;6(5):427-36.
6. Moulin P, Gennero I, Edouard T, Tauber M, Salles JP. Prise en charge de l'ostéoporose en pédiatrie. Toulouse CD. Ostéoporose en pédiatrie. Disponible sur : http://www.dufmcepp.ups-tlse.fr/app_scom/scom_fichier/repertoire/090611150148.pdf (page consultée le 30 Novembre 2018)
7. Soares AP, do Espírito Santo RF, Line SRP, Pinto M das GF, Santos P de M, Toralles MBP, et al. Bisphosphonates: Pharmacokinetics, bioavailability, mechanisms of action, clinical applications in children, and effects on tooth development. Environmental Toxicology and Pharmacology. 2016;42:212-7.
8. Batch J, Couper J, Rodda C, Cowell C, Zacharin M. Use of bisphosphonate therapy for osteoporosis in childhood and adolescence*. Journal of Paediatrics and Child Health. 2003;39(2):88-92.
9. Baroncelli GI, Bertelloni S. The Use of Bisphosphonates in Pediatrics. HRP. 2014;82(5):290-302.a
10. Lafon. Bisphosphonate. [Internet]. Disponible sur http://www.sosds.org/documents/5_lafon_bisphosphonate.pdf (page consultée le 20 Janvier 2019)
11. Ierardo G, Bossù M, D'Angeli G, Celli M, Sfasciotti G. Bisphosphonates therapy in children with Osteogenesis imperfecta: clinical experience in oral surgery. Oral Implantol (Rome). 2017;10(3):311-6.

12. Dwan K, Phillipi CA, Steiner RD, Basel D. Bisphosphonate therapy for osteogenesis imperfecta. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2016 ;(10). Available from : <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD005088.pub4/abstract> (page consultee le 14 Octobre 2018)
13. Torres Y, Louvet B, Lacheretz C, Langlois J-M, Nawrocki L. Risque d'ostéonécrose des maxillaires associé à un traitement par biphosphonates dans l'enfance. Médecine Buccale Chirurgie Buccale. 2016;22(1):43-8.
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 Jan 1;4(4):e1. doi: 10.5037/jomr.2013.4401
15. Netgen. Déno-sumab en routine clinique: précautions à prendre avant, pendant et après. Rev Med Suisse 2017;(13). 863-866
16. Boyce AM. Denosumab: An Emerging Therapy in Pediatric Bone Disorders. Curr Osteoporos Rep. 2017;15(4):283-92.
17. Saraff V, Högler W. Endocrinology and adolescence : Osteoporosis in children: diagnosis and management. European Journal of Endocrinology. 2015;173(6):R185-97.
18. Marini JC, Blissett AR. New Genes in Bone Development: What's New in Osteogenesis Imperfecta. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98(8):3095-103.
19. Marini J, Smith SM. Osteogenesis Imperfecta. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, Dungan K, Grossman A, et al., éditeurs. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279109/> (page consultée le 13 février 2019)
20. Bhatt The use of bisphosphonates in children: review of the literature and guidelines for dental management - Aust Dent J. 2014 Mar;59(1):9-19. doi : 10.1111/adj.12140.
21. Apolinário AC, Sindeaux R, de Souza Figueiredo PT, Guimarães ATB, Acevedo AC, Castro LC, et al. Dental panoramic indices and fractal dimension measurements in osteogenesis imperfecta children under pamidronate treatment. Dentomaxillofac Radiol. 2016 ;45(4) :20150400. doi:10.1259/dmfr.20150400.
22. Sillence DO, Senn A, Danks DM. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. J Med Genet. avr 1979;16(2):101-16.
23. Millet C, Leterme A, Duprez J, Pfeffer F. Réhabilitation d'un cas de dentinogénèse imparfaite. 2011;11:10.
24. Barron MJ, McDonnell ST, MacKie I, Dixon MJ. Hereditary dentine disorders: dentinogenesis imperfecta and dentine dysplasia. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2008;3(1):31.

25. Simm PJ, Biggin A, Zacharin MR, Rodda CP, Tham E, Siafarikas A, et al. Consensus guidelines on the use of bisphosphonate therapy in children and adolescents: Bisphosphonates in young people. *Journal of Paediatrics and Child Health*. 2018;54(3):223-33.
26. Akintoye SO, Boyce AM, Collins MT. Dental perspectives in fibrous dysplasia and McCune–Albright syndrome. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*. 2013;116(3):e149-55.
27. Imerci A, Canbek U, Haghari S, Sürer L, Kocak M. Idiopathic juvenile osteoporosis: A case report and review of the literature. *Int J Surg Case Rep*. 2015;9:127-9.
28. Vitamine D | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/vitamine-d> (page consultée le 15 janvier 2019)
29. Tallapaka KB, Ranganath P, Dalal A. Variable expressivity and response to bisphosphonate therapy in a family with osteoporosis pseudoglioma syndrome. *Indian Pediatrics*. 2017;54(8):681-3.
30. Polyzos SA, Cundy T, Mantzoros CS. Juvenile Paget disease. *Metabolism – Clinical and Experimental*. 2018;80:15-26.
31. RESERVES IU--TD. Orphanet: Recherche de maladies [Internet]. Disponible sur: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=839&maladie=Syndrome-hyper-IgE-autosomique-dominant&search=Disease_Search_Simple (page consultée le 27 février 2019)
32. Trabelsi ABS, Abdellaoui F, Ksiaa M, Souguir A, Zeglaoui H, Rejeb MB, et al. La baisse de la densité osseuse au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin: prévalence et facteurs de risque. *Pan Afr Med J*. 2013;15:70. doi : 10.11604/pamj.2013.15.70.2859
33. SFEndocrino [Internet]. Disponible sur: <http://www.s fendocrino.org/article/387/item-56-ndash-osteoporose> [page consultée le 4 janvier 2019).
34. Bianchi ML, Colombo C, Assael BM, Dubini A, Lombardo M, Quattrucci S, et al. Treatment of low bone density in young people with cystic fibrosis: a multicentre, prospective, open-label observational study of calcium and calcifediol followed by a randomised placebo-controlled trial of alendronate. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2013;1(5):377-85.
35. Costa DA, Costa TP, Netto EC, Joaquim N, Ventura I, Pratas AC, et al. New perspectives on the conservative management of osteoradionecrosis of the mandible: A literature review. *Head & Neck*. 2016;38(11):1708-16.
36. Mirza F, Canalis E. Secondary osteoporosis : pathophysiology and management. *Eur J Endocrinol*. 2015;173(3):R131-51.

37. Bhardwaj A, Swe KMM, Sinha NK, Osunkwo I. Treatment for osteoporosis in people with β -thalassaemia. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2016;(3). Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD010429.pub2/abstract> [page consultée le 15 février 2019].
38. Silva ÉCC, Terrerri MTRA, Castro TCM de, Barbosa CPL, Fernandes ARC, Hilário MOE. Sclerotic metaphyseal lines in children and adolescents treated with alendronate. *Revista Brasileira de Reumatologia*. 2010;50(3):283-90.
39. Nguyen HH, M van de Laarschot D, Verkerk AJ, Milat F, Zillikens MC, Ebeling PR. Genetic Risk Factors for Atypical Femoral Fractures (AFFs): A Systematic Review. *JBMR Plus*. 2018;2(1):1-11.
40. Christou J, Johnson AR, Hodgson TA. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws and its relevance to children – a review. *Int J Paediatr Dent*. 2013;23(5):330-7.
41. Whyte MP, Wenkert D, Clements KL, McAlister WH, Mumm S. Bisphosphonate-Induced Osteopetrosis. *N Engl J Med* 2003; 349:457-463. doi:10.1056/NEJMoa023110
42. Chargui S, Harzallah A, Mami I, Kaaroud H, Hlal I, Ben Hmida F, et al. La néphrocalcinose chez l'adulte. *Néphrologie & Thérapeutique*. 2014;10(5):373-4.
43. Bishop N. Clinical management of hypophosphatasia. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2015;12(2):170-3.
44. Recommandations sur la prise en charge bucco-dentaire des patients traités par bisphosphonates - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. Disponible sur: <https://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> (page consultée le 12 décembre 2018)
45. Rattin C, Vanoli A, Latombe I. Ostéonécrose extensive des maxillaires induite par les biphosphonates. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 2008;125:24-29.

Table des figures

Figure 1 : Le remodelage osseux (1).	14
Figure 2 : Description schématiques des effets principaux des biphosphonates sur les cellules (9).	16
Figure 3 a : Structure chimique du pyrophosphate en comparaison avec la structure du biphosphonate (9).	17
Figure 3b : Structure chimique du pyrophosphate (A) et des biphosphonates (B) (5).	17
Figure 4 : Régulation de la résorption osseuse médiée par les ostéoclastes (16).	20
Figure 5 : Aspect de la dentinogenèse imparfaite en denture permanente (23).	24
Figure 6 : Aspect de la dentinogenèse imparfaite en denture temporaire (courtoisie du Docteur Delfosse).	25
Figure 7 : Aspect radiologique de la DI (courtoisie du Docteur Delfosse).	25
Figure 8 : Radiographie du fémur distal et du tibia proximal d'un patient (15,2 ans) atteint d'une ostéogenèse imparfaite de type 4, montrant de multiples lignes sclérotiques au cours d'un traitement par pamidronate IV (9).	39

Table des tableaux

Tableau 1 : Les biphosphonates actuels (10).	18
Tableau 2 : Les formes de Dénozumab.	21
Tableau 3 a : Anomalies osseuses primaires chez l'enfant.	35
Tableau 3b : Anomalies osseuses secondaires chez l'enfant.	36
Tableau 3c : hypercalcémie et calcifications hétérotopiques chez l'enfant.	37

Thèse d'exercice : Chir. Dent. : Lille 2 : Année [2019] – N°:

Les inhibiteurs de la résorption osseuse. / LANDAS Camille. - p. (55) : ill. (14) ; réf. (45).

Domaines : Pathologies générales, Odontologie pédiatrique

Mots clés Rameau: Résorption osseuse – Chez l'enfant ; Diphosphonates ; Déno-sumab

Mots clés FMeSH: Résorption osseuse – Enfant ; Diphosphonates ; Déno-sumab

Mots clés libres : Bisphosphonates

Résumé de la thèse :

L'os se renouvelle tout au long de la vie de l'individu, selon un cycle de formation et de destruction, c'est le remodelage osseux. Il existe normalement un équilibre qui permet à l'os de rester solide et résistant, c'est ce qu'on appelle l'homéostasie minérale.

Des maladies chez l'enfant peuvent perturber le remodelage osseux en provoquant un déséquilibre qui peut être soit en faveur de la synthèse osseuse, soit de la résorption osseuse.

Les pathologies qui entraînent un excès de résorption osseuse ont pour conséquence une diminution de la minéralisation osseuse et une augmentation de la fragilité des os, entraînant de multiples fractures osseuses causées par des traumatismes même minimes.

Les inhibiteurs de la résorption osseuse sont une classe de médicaments qui empêchent la résorption osseuse. Ils sont prescrits chez les patients ayant une fragilité squelettique due à un excès de résorption osseuse, dans le but de rétablir l'homéostasie minérale, diminuer la douleur et la susceptibilité à la fracture, et améliorer la qualité de vie.

Les biphosphonates et le déno-sumab sont des inhibiteurs de la résorption osseuse. Ils n'ont commencé à être prescrits chez l'enfant que récemment et ont prouvé leur efficacité dans l'amélioration de la qualité de vie et la diminution de la douleur et du taux de fractures dans de nombreuses études.

Ces médicaments impliquent des précautions à prendre dans la prise en charge odontologique des patients, il est donc important pour le chirurgien-dentiste d'identifier clairement les patients susceptibles de prendre des inhibiteurs de la résorption osseuse afin d'adapter sa prise en charge et de jouer son rôle d'information, de prévention et d'éducation thérapeutique.

Actuellement, il n'existe pas de recommandations consensuelles indiquant le bon dosage et la durée de traitement adaptée en fonction des pathologies. Face à un nombre grandissant d'enfants ayant recours à ces médicaments, il est important de continuer la recherche et d'étudier plus en profondeur leurs effets et leur sécurité d'usage à long terme.

JURY :

Président : Monsieur le Professeur Guillaume PENEL

Assesseurs :

Madame le Docteur Caroline DELFOSSE

Madame le Docteur Cécile OLEJNIK

Madame le Docteur Mathilde LAUMAILLÉ

Adresse de l'auteur :