



**UNIVERSITÉ DE LILLE**  
**DEPARTEMENT FACULTAIRE UFR3S-ODONTOLOGIE**

Année de soutenance : 2024

N°:

**THÈSE POUR LE**  
**DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE**

Présentée et soutenue publiquement le 11 décembre 2024

Par Camille, Duhaut

Né(e) le 08/06/1997 à Lille - France

**Impact de la vitamine D sur la cicatrisation osseuse chez les patients traités par des bisphosphonates : Étude observationnelle.**

**JURY**

Président : Monsieur le Professeur Thomas Colard  
Assesseurs : Madame le Docteur Cécile Olejnik  
Monsieur le Docteur Xavier Coutel  
Madame le Docteur Lidia Roman

---



|   |                   |
|---|-------------------|
| Président de l'Université :                           | Pr. R. BORDET     |
| Directrice Générale des Services de l'Université :    | A.V. CHIRIS FABRE |
| Doyen UFR3S :   | Pr. D. LACROIX    |
| Directrice des Services d'Appui UFR3S :               |                   |
| Vice doyen département facultaire UFR3S-Odontologie : | Pr. C. DELFOSSE   |
| Responsable des Services :                            | L. KORAÏCHI       |
| Responsable de la Scolarité :                         | V MAURIAUCOURT    |

## **PERSONNEL ENSEIGNANT DE LA FACULTE**

### **PROFESSEUR DES UNIVERSITES EMERITE**

E DEVEAUX                      Département de Dentisterie Restauratrice  
Endodontie

### **PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

K. AGOSSA                      Parodontologie

**P. BOITELLE                      Responsable du département de Prothèse**

T. COLARD                      Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux

**C. DELFOSSE                      Vice doyen du département facultaire UFR3S-  
Odontologie**

**Odontologie Pédiatrique**

**Responsable du département d'Orthopédie  
dento-faciale**

**L ROBBERECHT                      Responsable du Département de Dentisterie  
Restauratrice Endodontie**

## **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES**

|                    |   |
|--------------------|---|
| T. BECAVIN         | Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux  |
| A. BLAIZOT         | Prévention, Epidémiologie, Economie de la Santé,<br>Odontologie Légale  |
| F. BOSCHIN         | Parodontologie  |
| <b>C. CATTEAU</b>  | <b>Responsable du Département de Prévention,<br/>Epidémiologie, Economie de la Santé,<br/>Odontologie Légale.</b>       |
| X. COUDEL          | Biologie Orale  |
| A. de BROUCKER     | Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux  |
| M. DEHURTEVENT     | Prothèses   |
| C. DENIS           | Prothèses   |
| F. DESCAMP         | Prothèses   |
| <b>M. DUBAR</b>    | <b>Responsable du Département de<br/>Parodontologie</b>   |
| A. GAMBIEZ         | Dentisterie Restauratrice Endodontie  |
| F. GRAUX           | Prothèses   |
| M. LINEZ           | Dentisterie Restauratrice Endodontie  |
| T. MARQUILLIER     | Odontologie Pédiatrique   |
| G. MAYER           | Prothèses   |
| <b>L. NAWROCKI</b> | <b>Responsable du Département de Chirurgie<br/>Orale<br/>Chef du Service d'Odontologie A. Caumartin -<br/>CHU Lille</b> |
| <b>C. OLEJNIK</b>  | <b>Responsable du Département de Biologie<br/>Orale</b>   |
| <b>H. PERSOON</b>  | Dentisterie Restauratrice Endodontie<br>(Maître de conférences des Universités associé)                                 |
| P. ROCHER          | Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux  |

**M. SAVIGNAT**                      **Responsable du Département de Fonction-  
Dysfonction,  
Imagerie, Biomatériaux**

**T. TRENTESAUX**                      **Responsable du Département d'Odontologie  
Pédiatrique**

J. VANDOMME                      Prothèses

R. WAKAM KOUAM                      Prothèses

**PRATICIEN HOSPITALIER et UNIVERSITAIRE**

M Bedez                      Biologie Orale

## **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 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.

# Table des matières

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Liste des abréviations .....</b>  | <b>13</b> |
| <b>1 Introduction.....</b>   | <b>14</b> |
| <b>2 Généralités .....</b>   | <b>15</b> |
| 2.1 Les bisphosphonates.....   | 15        |
| 2.1.1 Définitions .....  | 15        |
| 2.1.2 Structures moléculaires .....  | 15        |
| 2.1.3 Liaison à l'hydroxyapatite .....   | 16        |
| 2.1.4 Classification.....  | 16        |
| 2.1.5 Mode d'action .....  | 19        |
| 2.1.5.a Les bisphosphonates azotés.....  | 19        |
| 2.1.5.b Les bisphosphonates non azotés.....  | 20        |
| 2.1.6 Les indications .....  | 20        |
| 2.1.6.a Les pathologies osseuses bénignes .....                                      | 21        |
| 2.1.6.b Les pathologies osseuses malignes .....                                      | 26        |
| 2.2 La vitamine D.....   | 30        |
| 2.2.1 Définition.....  | 30        |
| 2.2.2 Métabolisme .....  | 30        |
| 2.2.3 Rôle de la 1,25(OH) <sub>2</sub> D .....                                       | 31        |
| 2.2.4 Effets osseux de la vitamine D .....   | 31        |
| 2.2.4.a Actions sur la minéralisation osseuse .....                                  | 31        |
| 2.2.4.b Actions sur la résorption osseuse .....                                      | 32        |
| 2.2.5 Indications en chirurgie-dentaire.....   | 32        |
| 2.2.6 Les analogues de la vitamine D.....  | 33        |
| 2.2.6.a Le 2MD.....  | 33        |
| 2.2.6.b L'eldécalcitol.....  | 34        |
| <b>3 Processus de cicatrisation osseuse.....</b>                                     | <b>35</b> |
| 3.1 Les différents tissus osseux composant les os maxillaires et mandibulaires<br>35 |           |
| 3.1.1. L'os compact / os cortical .....  | 35        |
| 3.1.2. L'os spongieux / os trabéculaire .....  | 36        |
| 3.1.3. L'os alvéolaire.....  | 36        |
| 3.1.4. Le périoste et l'endoste .....  | 36        |
| 3.2 Processus de cicatrisation sans bisphosphonates .....                            | 37        |
| 3.3 Processus de cicatrisation osseuse avec le bisphosphonates .....                 | 37        |
| 3.4 L'ostéonécrose de la mâchoire .....  | 38        |
| <b>4. Étude observationnelle rétrospective.....</b>                                  | <b>40</b> |
| 4.1. Objectif de l'Étude / Introduction.....   | 40        |
| 4.2. Méthodologie / Matériels et Méthodes.....                                       | 40        |
| 4.2.1. Type d'étude .....  | 40        |
| 4.2.2 Population étudiée.....  | 40        |
| 4.2.3 Critères d'inclusion et d'exclusion.....                                       | 41        |
| 4.2.4 Variables étudiées .....   | 41        |
| 4.2.5 Recueil des données .....  | 42        |

|           |   |           |
|-----------|---|-----------|
| 4.2.6     | Extraction des données essentielles .....               | 42        |
| 4.4.      | Analyse statistique .....                               | 47        |
| 4.4.1     | Le chi-carré.....                                       | 47        |
| 4.4.2.    | Le test t.....  | 51        |
| 4.5.      | Résultats.....  | 51        |
| 4.5.1     | Incidence de l'ostéonécrose de la mâchoire .....        | 51        |
| 4.5.2.    | Niveaux de Vitamine D .....                             | 51        |
| 4.5.3     | Interprétation des résultats du test du chi-carré ..... | 52        |
| 4.6.      | Discussion .....  | 52        |
| 4.6.1     | Interprétation des résultats principaux.....            | 52        |
| 4.6.2.    | Articles complémentaires.....                           | 53        |
| 5.        | Conclusion .....  | 54        |
| <b>6.</b> | <b>Références bibliographiques .....</b>                | <b>56</b> |
| <b>7.</b> | <b>Index des illustrations.....</b>                     | <b>59</b> |
| <b>8.</b> | <b>Index des tableaux .....</b>                         | <b>60</b> |

## Liste des abréviations

|                    |                                     |
|--------------------|-------------------------------------|
| <b>AINS</b> :      | Anti-inflammatoire non stéroïdien   |
| <b>ALN</b> :       | Alendronate                         |
| <b>ATP</b> :       | Adénosine triphosphate              |
| <b>BP</b> :        | Bisphosphonates                     |
| <b>CPA</b> :       | Cellule présentatrice d'antigènes   |
| <b>DCI</b> :       | Dénomination commune internationale |
| <b>DMO</b> :       | Densité minérale osseuse            |
| <b>FPP</b> :       | Farnesyl diphosphate synthase       |
| <b>GPP</b> :       | Geranyl diphosphate synthase        |
| <b>MM</b> :        | Myélome multiple                    |
| <b>N-BP</b> :      | Bisphosphonates azotés              |
| <b>OI</b> :        | Ostéogénèse imparfaite              |
| <b>OMS</b> :       | Organisation mondiale de la santé   |
| <b>ONJ / ONM</b> : | Ostéonécrose de la mâchoire         |
| <b>PR</b> :        | Polyarthrite rhumatoïde             |
| <b>PTH</b> :       | Hormone parathyroïdienne            |
| <b>TSH</b> :       | Thyréostimuline                     |
| <b>ZLN</b> :       | Zolédronate                         |

# 1 Introduction

L'ostéoporose et les maladies osseuses représentent un enjeu majeur en santé publique, en particulier chez les personnes âgées, ainsi que chez les patients atteints de pathologies osseuses chroniques. Dans ce contexte, les bisphosphonates se sont imposés comme traitements de choix depuis plusieurs années pour la prévention de la fracture osseuse et pour la réduction de la résorption osseuse.

L'utilisation au long cours de ces bisphosphonates n'est pas sans complication. On retrouve certains troubles de la cicatrisation osseuse, soulevant des questions sur l'optimisation de leur usage, sur les possibilités de combinaisons thérapeutiques et sur la pratique en chirurgie dentaire chez ces patients.

La vitamine D est reconnue pour son rôle dans l'absorption du calcium dans la minéralisation osseuse, dans la résorption osseuse par les ostéoclastes ainsi que dans son rôle sur le système immunitaire. On sait à ce jour que de nombreux patients en sont déficitaires voire carencés.

Ce travail s'intéressant essentiellement à l'interaction entre la vitamine D et les bisphosphonates se place en continuité de la thèse de Léa Decool, intitulée « Influence de la vitamine D dans le métabolisme osseux des os maxillaires et ses répercussions dans la pratique de la chirurgie dentaire », qui a exploré en profondeur les mécanismes et effets de la vitamine D sur l'os.

Après une première partie consacrée aux bisphosphonates, leurs mécanismes d'actions, indications et effets secondaires observés, un rappel sur la vitamine D et sur la cicatrisation osseuse est réalisé. La dernière partie de cette thèse est consacrée à une étude observationnelle rétrospective qui va tenter de montrer que la vitamine D a un impact sur la cicatrisation osseuse des patients traités par ces bisphosphonates en chirurgie dentaire.

## **2 Généralités**

### **2.1 Les bisphosphonates**

#### **2.1.1 Définitions**

Les bisphosphonates appartiennent à une classe de médicaments utilisés dans le traitement de diverses affections osseuses notamment l'ostéoporose, la maladie de Paget ainsi que dans certains cancers métastatiques. Ce sont des médicaments capables de moduler le renouvellement osseux et de réduire la résorption excessive des os. Ils agissent comme des régulateurs de l'homéostasie osseuse.[1]

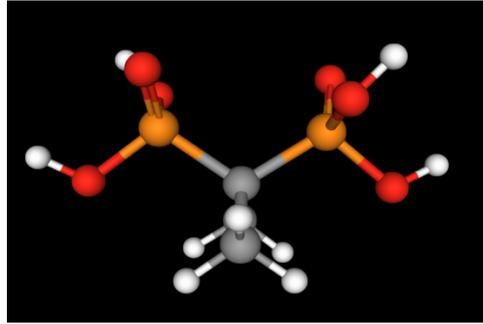
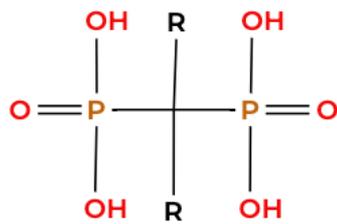
Leur efficacité dans la gestion des troubles liés à la résorption osseuse en fait des agents thérapeutiques incontournables. Cependant, l'utilisation prolongée de bisphosphonates a été associée à des complications, notamment l'ostéonécrose de la mâchoire, soulevant ainsi des préoccupations importantes parmi les chirurgiens-dentistes et les chercheurs. [2]

#### **2.1.2 Structures moléculaires**

Les bisphosphonates sont des dérivés chimiquement stables du pyrophosphate inorganique, caractérisés par leur forte affinité pour l'hydroxyapatite, la principale composante minérale de l'os.

Le pyrophosphate inorganique est un composé naturel dans lequel deux groupes phosphonates sont liés par des liaisons phosphoéther à un atome de carbone central. Deux liaisons covalentes supplémentaires avec l'atome de carbone des bisphosphonates peuvent être formées. Les deux groupes attachés au carbone sont souvent appelés R1 et R2. La nature moléculaire de R1 ou de R2 détermine la classe de bisphosphonates. [3]

La chaîne R1 courte confère des propriétés pharmacocinétique et la chaîne R2 plus longue influence la puissance des bisphosphonates. La capacité de résorption peut être augmentée par l'ajout d'une chaîne contenant de l'azote cyclique ou un groupe aminoterminal du côté R2.[3]



**Figure 1: Structure moléculaire type des bisphosphonates. (Molview)**

### 2.1.3 Liaison à l'hydroxyapatite

L'affinité des bisphosphonates pour l'hydroxyapatite est cruciale pour leur activité pharmacologique. [4]

La liaison préférentielle des bisphosphonates à l'hydroxyapatite confère à ces molécules une forte rétention dans le tissu osseux, prolongeant leur effet thérapeutique.

### 2.1.4 Classification

Les bisphosphonates sont généralement classés en deux grandes familles en fonction de leurs structures moléculaires et en fonction des changements sur les chaînes R1 et R2. [1]

Ces familles sont les suivantes :

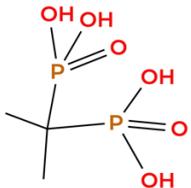
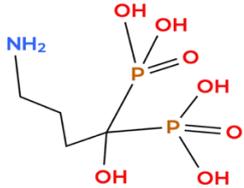
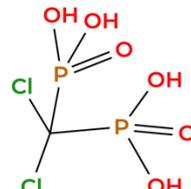
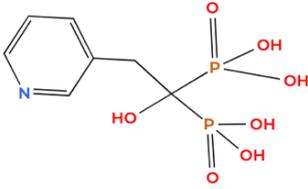
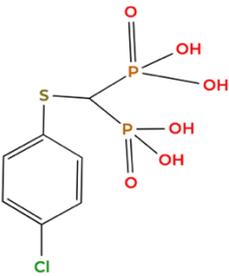
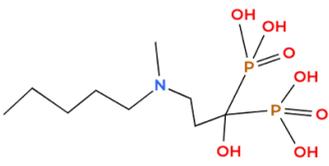
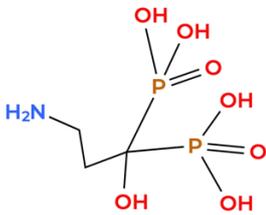
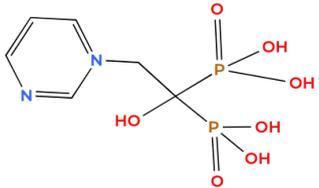
- Bisphosphonates Non-Nitrogénés / Non-azotés : Etidronate, Clodronate, Tiludronate. Ces bisphosphonates sont dépourvus d'atome d'azote dans leur structure moléculaire. Ils sont rarement utilisés aujourd'hui.

- Bisphosphonates Aminés (ou Nitrogénés) / Azotés : Pamidronate, Alendronate, Risedronate, Ibandronate, Zolédronate. Ils sont les plus utilisés ce jour car ils sont extrêmement sélectifs pour l'os.

**Tableau 1: Classification des bisphosphonates selon leur DCI, princeps, voie d'administration, indications, puissance.[1]**

| <b>DCI</b>         | <b>Princeps</b>      | <b>Voie d'administration</b>     | <b>Indications</b>                                  | <b>Puissance</b> |
|--------------------|----------------------|----------------------------------|---|------------------|
| <b>Etidronate</b>  | Didronel             | Orale                            | Ostéoporose   | 1                |
| <b>Clodronate</b>  | Clastoban            | Orale/IV                         | Onco-hématologie                                    | 10               |
| <b>Tiludronate</b> | Skelid               | Orale                            | Maladie de Paget                                    | 10               |
| <b>Pamidronate</b> | Aredia               | IV (mensuelle)                   | Onco-hématologie<br>Maladie de Paget                | 100              |
| <b>Alendronate</b> | Fosamax<br>Fosavance | Orale                            | Ostéoporose   | 1000             |
| <b>Risedronate</b> | Actonel              | Orale                            | Ostéoporose<br>Maladie de Paget                     | 5000             |
| <b>Ibandronate</b> | Bonviva<br>Bondronat | Orale<br>IV                      | Ostéoporose<br>Onco-hématologie                     | 10000            |
| <b>Zoledronate</b> | Zometa<br>Aclasta    | IV (mensuelle)<br>IV (mensuelle) | Onco-hématologie<br>Ostéoporose<br>Maladie de Paget | 20000            |

**Tableau 2 : Structure moléculaire des différents bisphosphonates. Réalisé sur Molview.[5]**

| Bisphosphonates             | Structure Moléculaire   | Bisphosphonates          | Structure Moléculaire   |
|-----------------------------|---|--------------------------|---|
| Étidronate<br>(Non azotés)  |    | Alendronate<br>(Azotés)  |    |
| Clodronate<br>(Non azotés)  |   | Risédronate<br>(Azotés)  |   |
| Tiludronate<br>(Non azotés) |  | Ibandronate<br>(Azotés)  |  |
| Pamidronate<br>(Azotés)     |  | Zolédrionate<br>(Azotés) |  |

### **2.1.5 Mode d'action**

Les bisphosphonates (BP) sont utilisés pour traiter les maladies caractérisées par une résorption osseuse trop élevée. Ces substances se déposent dans les tissus osseux et inhibent la fonction des ostéoclastes.

Comme leur analogue naturel (pyrophosphate inorganique), les bisphosphonates ont une grande affinité pour le minéral osseux. Ils se lient aux cristaux d'hydroxyapatite. [6]

L'adhésion des bisphosphonates avec le squelette dépend de la disponibilité de sites de liaison à l'hydroxyapatite. Les bisphosphonates sont situés dans des sites de remodelage osseux actifs. Les molécules non retenues par l'os sont rapidement éliminées par le système rénal.

Ces derniers ont une capacité d'inhibition de la calcification mais ils inhibent également la dégradation de l'hydroxyapatite ce qui inhibe la résorption osseuse. Le BP libéré pendant la résorption osseuse réduit la capacité de l'ostéoclaste à poursuivre sa résorption. Cette molécule réduit également l'activité ostéoclastique en diminuant le développement et le recrutement des progéniteurs d'ostéoclastes et en favorisant leur apoptose. [6]

La liaison des BP à l'hydroxyapatite est très stable, ce qui permet à ces médicaments de rester dans le tissu osseux pendant de longues périodes, même après arrêt du traitement. Cette caractéristique prolonge leur effet anti-résorptif, et explique également les risques de complications, comme l'ostéonécrose de la mâchoire.

#### **2.1.5.a Les bisphosphonates azotés**

Les bisphosphonates azotés (N-BP) agissent en inhibant le farnésyl diphosphate synthase (FPP) qui est une enzyme clé de la voie du mévalonate. Cette enzyme est inhibée par des concentrations nano molaires de N-BP. Le zolédronate et le pamidronate dont la structure est similaire, sont des inhibiteurs très puissants de la FPP synthase et inhibent l'enzyme même à des concentrations picomolaires.[7]

La structure de la chaîne latérale R2 affecte la capacité d'inhiber la FPP synthase.

Le mécanisme exact par lequel les N-BP inhibent la FPP synthase a été récemment élucidé. [7] Cela a révélé que les N-BP se fixent dans le site de liaison du géranyl

diphosphate (GPP) de l'enzyme, empêchant la transmission des événements cellulaires nécessaires à la prolifération, entraînant des altérations morphologiques des cellules et donc la mort cellulaire par apoptose. [8]

### **2.1.5.b Les bisphosphonates non azotés**

Les bisphosphonates non azotés sont métabolisés et viennent perturber les ostéoclastes. Leur mode d'action repose sur leur structure chimique, qui est analogue au pyrophosphate inorganique, une molécule présente dans le métabolisme osseux. Ils se lient aux cristaux d'hydroxyapatite dans l'os. [7] Lors du remodelage osseux les ostéoclastes ingèrent ces bisphosphonates. Une fois dans les ostéoclastes, les BP non azotés sont métabolisés en composés analogue de l'adénosine triphosphate (ATP). Ces analogues d'ATP sont hydrolysables et toxiques pour les cellules. Les métabolites formés perturbent diverses fonctions cellulaires des ostéoclastes, ce qui conduit à une diminution de leur activité et donc à l'apoptose de la cellule, les rendant cytotoxiques. [8]

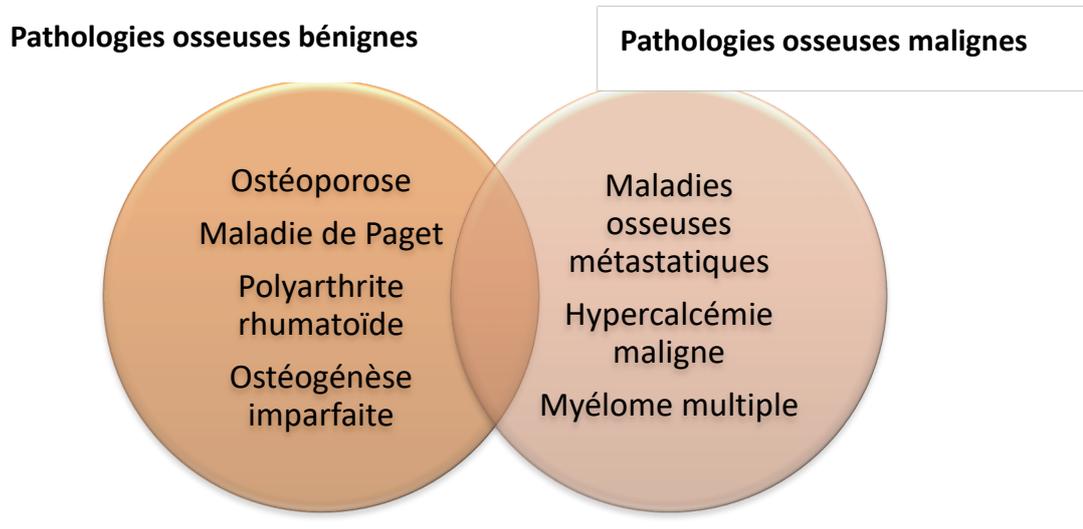
### **2.1.6 Les indications**

Les BP ont de nombreuses indications dans le traitement de pathologies osseuses bénignes telles que [9] :

- L'ostéoporose
- La maladie de Paget
- La polyarthrite rhumatoïde
- L'ostéogénèse imparfaite

Les BP sont également indiqués dans le traitement de pathologies osseuses malignes comme [10] :

- Les maladies osseuses métastatiques (cancers du sein, du poumon, de la prostate)
- Le myélome multiple
- Hypercalcémie maligne



**Figure 2 :** Diagramme de Venn sur les indications des bisphosphonates (Figure personnelle)

### **2.1.6. a Les pathologies osseuses bénignes**

#### **L'ostéoporose**

L'ostéoporose est une maladie osseuse qui se caractérise par une diminution de la densité osseuse et une détérioration de la microarchitecture osseuse, ce qui rend les os fragiles et susceptibles à la fracture. Cette pathologie résulte d'un déséquilibre entre la formation osseuse et la résorption osseuse.

Dans l'ostéoporose, le processus de résorption osseuse est plus actif que celui de la formation osseuse. Les os deviennent moins denses et plus poreux. [11]

Cette pathologie peut être présente dans toutes les tranches d'âge, tous les sexes et toutes les populations. Cependant elle est plus fréquente chez les Caucasiens, les personnes âgées et les femmes.

La solidité osseuse peut être définie à l'aide de la mesure de densité minérale osseuse ou DMO.

Les mesures de la DMO de la hanche et de la colonne vertébrale sont utilisées pour établir ou confirmer le diagnostic d'ostéoporose. Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), l'ostéoporose est présente lorsque la DMO est inférieure à 2,5 DS (DS représente l'unité d'écart type). [11]

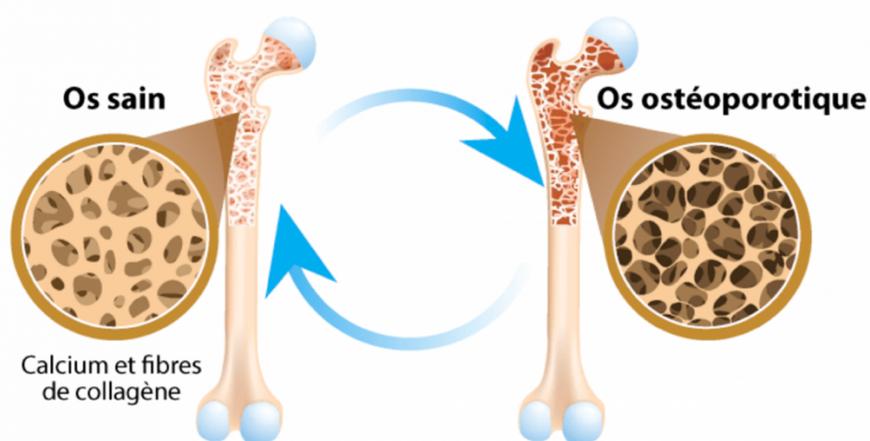
**Tableau 3: Catégorie diagnostique de l'ostéoporose selon l'OMS. [12]**

| Critères  | Catégories                                  |
|---|---|
| T-score $\geq -1$   | Normal                                      |
| T-score entre $-1$ et $-2,5$                                      | Ostéopénie (ou faible masse osseuse)        |
| T-score $\leq -2,5$   | Ostéoporose                                 |
| T-score $\leq -2,5$<br>et au moins une fracture par fragilité [?] | Ostéoporose sévère (ou ostéoporose établie) |

Les principaux objectifs du traitement des patients ostéoporotiques sont :

- Prévenir les fractures en améliorant la solidité osseuse
- Soulager les symptômes des fractures et des déformations du squelette
- Maintenir une fonction physique normale.

Pour cela, les BP sont largement utilisés dans le traitement de l'ostéoporose. Le plus fréquemment rencontré, l'alendronate est utilisé dans la prévention et le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique, de l'ostéoporose induite par glucocorticoïdes et de l'ostéoporose masculine. D'autres molécules sont également utilisées comme le risédronate, l'ibandronate ainsi que le zolédronate. [11]



**Figure 3 : Image d'un os sain et d'un os ostéoporotique. [13]**

## La maladie de Paget

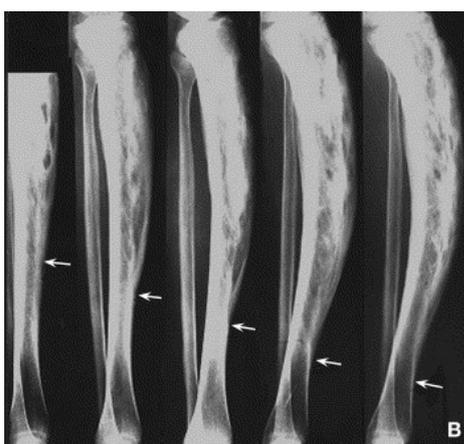
La maladie osseuse de Paget, également connue sous le nom d'ostéite déformante, est une maladie chronique caractérisée par une croissance osseuse anormale. Elle résulte d'une perturbation du processus de régénération osseuse, ce qui entraîne une croissance excessive et désordonnée de l'os.

La maladie de Paget peut toucher un seul ou plusieurs os. Elle peut toucher n'importe quel os, mais est plus fréquente dans les os du bassin, de la colonne vertébrale, du crâne, des cuisses et des tibias. [14]

Les signes et symptômes de la maladie de Paget peuvent inclure : douleur osseuse, articulaire ou musculaire ; déformation osseuse ; fractures spontanées ; augmentation de taille ou de la forme d'un os ; arthrose. [15]

Le diagnostic s'établit sur une combinaison d'antécédents médicaux, d'examens cliniques, d'imageries médicales, et parfois de tests sanguins.

Le traitement de la maladie de Paget vise essentiellement à réduire les symptômes, à prévenir les complications telles que les fractures et croissances osseuses excessives. On retrouve parmi les différents traitements l'utilisation de bisphosphonates. En réduisant la résorption osseuse, les bisphosphonates peuvent aider à normaliser la croissance osseuse, réduire la douleur et stabiliser la progression de la maladie. Ils sont généralement administrés par voie orale mais dans certains cas ils peuvent être administrés par voie intraveineuse. [16]



**Figure 4** : Radiologie d'un tibia suivant l'évolution de la maladie de Paget.

[17]

## **L'ostéogénèse imparfaite chez les enfants**

L'ostéogénèse imparfaite (OI), également connue sous le nom de « maladie des os de verre », est un groupe de troubles héréditaires du tissu conjonctif caractérisé par une fragilité osseuse ainsi que d'autres manifestations cliniques. Cette pathologie est causée par des mutations génétiques qui affectent la production ou la structure du collagène, qui est important dans la formation des os et d'autres tissus conjonctifs. L'OI est causée par des mutations dans l'un des deux gènes qui code pour le collagène de type I, COL1A1 et COL1A2. [18]

L'un des principaux symptômes de l'OI est une fragilité osseuse accrue, qui rend l'os fortement susceptible à la fracture. En plus de ces caractéristiques principales, les patients peuvent présenter une variété de symptômes tels qu'une petite taille, une dentinogénèse imparfaite, des déformations osseuses etc. [19]

La classification clinique de Sillence, développée en 1979 et complétée par Glorieux est couramment utilisée pour catégoriser les différents types d'OI [19] :

- Type I : Atteinte modérée, taille normale, fractures espacées survenant généralement à l'adolescence.
- Type II : Gravité extrême, souvent mortel dès la période néonatale, avec des fractures et des déformations anténatales importantes.
- Type III : Très sévère, caractérisée par des fractures récurrentes à l'âge adulte, une petite taille, des déformations squelettiques.
- Type IV : Gravité intermédiaire entre les types I et III, avec des sous-types (V, VI, VII).

La prise en charge repose principalement sur :

- La physiothérapie pour permettre un renforcement musculaire, la stabilisation des articulations, l'aide à l'apprentissage de la position debout, puis de la marche.
- La chirurgie orthopédique pour traiter les fractures, ré-axer les membres inférieurs, traiter les déviations rachidiennes.
- La rééducation
- Un statut optimal pour l'apport en calcium et en vitamine D
- Traitements médicamenteux dont utilisation de bisphosphonates dans les formes sévères de la maladie.

Le traitement par bisphosphonates intraveineux est largement utilisé pour traiter la fragilité osseuse et permet d'observer une amélioration de la déambulation chez les enfants, un gain de masse osseuse, un remodelage des vertèbres, un épaississement des corticales osseuses. L'utilisation des bisphosphonates reste un traitement symptomatique de l'OI en attendant un traitement curatif. [18]



**Figure 5 :** Radiologie du retard d'une consolidation osseuse à 6 mois d'une ostéotomie du tibia. [19]

## **La polyarthrite rhumatoïde**

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie auto-immune et multifactorielle. La prévalence de la PR est entre 0,3 et 1% dans les pays industrialisés. En France environ 150 000 personnes sont concernées.

Cette maladie affecte principalement les articulations, puis des manifestations extra-articulaires peuvent survenir. Elle résulte de la présentation d'un ou plusieurs antigènes par les CPA et par les molécules du complexe d'histocompatibilité HLA aux lymphocytes T. [20]

Le diagnostic se réalise sous forme de scores ainsi qu'investigations complémentaires comme l'imagerie à rayons X.

Les traitements couramment utilisés comprennent des médicaments tels que les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les corticostéroïdes, les agents de synthèse de la maladie (DMARD), et les médicaments biologiques ciblés.

Cependant, elle peut avoir un impact sur la densité osseuse car elle crée un déséquilibre entre les ostéoclastes et les ostéoblastes. Dans ce cas les patients présentent un risque augmenté de perte osseuse en raison de l'état inflammatoire chronique. Ainsi, les bisphosphonates peuvent être prescrits pour prévenir de la perte osseuse et réduire le risque de fractures en complément des autres traitements utilisés. [20]

### ***2.1.6.b. Les pathologies osseuses malignes***

## **Maladies osseuses métastatiques**

Dans certaines pathologies cancéreuses, on peut observer des métastases osseuses et/ou une hypercalcémie. Les métastases osseuses sont retrouvées dans des stades avancés de certains cancers tels que le cancer du sein, le cancer de la prostate, le cancer du poumon, cancer du rein, cancer de la thyroïde et le myélome multiple.[21]

Les conséquences cliniques de la destruction osseuse due au cancer sont une source de souffrance pour les patients concernés. L'hypercalcémie elle survient dans 10 à 15% des cas, et lorsque les os longs sont atteints, des fractures peuvent survenir. [21]

Les BP sont utilisés pour leur propriétés anti-résorptives. Ils vont limiter l'action des ostéoclastes et donc diminuer le risque de fracture et diminuer l'hypercalcémie en renforçant le stockage dans l'os.

Ces molécules présentent également des effets antitumoraux directs ou indirects comprenant l'induction de l'apoptose des cellules tumorales, l'inhibition de l'adhésion et de l'invasion des cellules tumorales, l'anti-angiogenèse, le renforcement de la surveillance immunitaire. Ils peuvent également être utilisés dans le traitement des maladies hématologiques et solides. [22]

### **Le myélome multiple**

Le myélome multiple fait partie des hémopathies malignes, il s'agit une tumeur maligne des plasmocytes. Il représente environ 10 à 13% des cancers hématologiques. Les plasmocytes s'accumulent dans la moelle osseuse et surproduisent une protéine monoclonale soit l'immunoglobuline G anormale. Cela provoque une hyperviscosité et des lésions des organes terminaux. Les lésions osseuses invasives peuvent provoquer des fractures pathologiques, des douleurs osseuses, une ostéoporose et une hypercalcémie. [23]

Les bisphosphonates tels que le pamidronate, le zolendronate et le clodronate préviennent, réduisent et retardent les complications osseuses liées au myélome multiple (MM). [24]

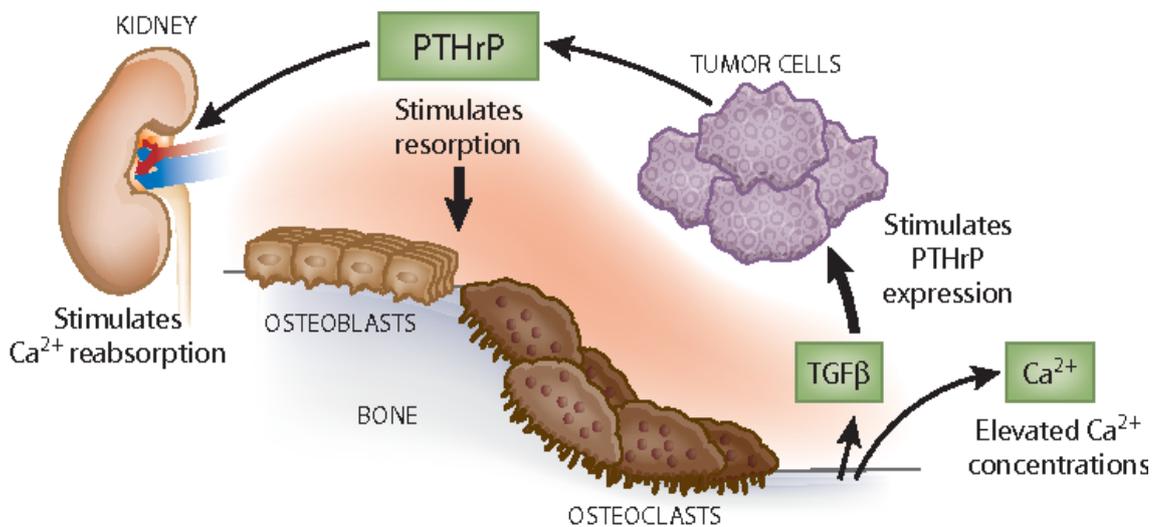
## **L'hypercalcémie maligne**

L'hypercalcémie maligne est une complication fréquente chez les patients atteints de cancers à un stade avancé. Elle se caractérise par une élévation de la calcémie, elle est souvent accompagnée de symptômes marqués.

Plusieurs mécanismes sont à l'origine de l'hypercalcémie maligne, notamment l'hypercalcémie humorale induite par le peptide apparenté à la parathormone (PTH), l'hypercalcémie liée aux métastases ostéolytiques, l'hypercalcémie provoquée par la 1,25 vitamine D et l'hypercalcémie causée par la production de parathormone chez les patients présentant un carcinome parathyroïdien ou d'autres types de cancers.

[25]

L'hypercalcémie est définie comme une augmentation du taux de calcium sérique. Le principal mécanisme, impliqué dans environ 80% des cas d'hypercalcémie maligne, est la production de PTHrP. Ce peptide agit sur les ostéoblastes, entraînant une augmentation de la synthèse de RANKL, activant les ostéoclastes et entraînant ainsi une résorption osseuse et une libération de calcium dans la circulation sanguine. Les autres mécanismes concernent les métastases ostéolytiques et la libération excessive de calcium par les os, l'activité anormale de certaines enzymes, ou la production ectopique de PTH.



**Figure 6 : Rôle de la PTHrP dans l'hypercalcémie maligne.[26]**

*Les cellules tumorales produisent la PTHrP, qui stimule la résorption osseuse par les ostéoclastes, libérant du calcium dans le sang. Entraînant une augmentation de la concentration de calcium, et une réabsorption accrue dans les reins. Cela crée une boucle de rétroaction qui amplifie l'hypercalcémie.*

Les symptômes de l'hypercalcémie maligne peuvent être neurocognitifs, rénaux, gastro-intestinaux ou cardiovasculaire, Les options thérapeutiques comprennent : l'hydratation intra-veineuse, la calcitonine, les bisphosphonates, le dénosumab, le nitrate de gallium, la prednisone et l'hémodialyse. Parmi les bisphosphonates utilisés dans l'hypercalcémie maligne nous retrouvons le zolédronate, l'ibandronate, le pamidronate et plus rarement l'étidronate. [25]

## **2.2 La vitamine D**

*Rappels sur la vitamine D, les informations plus approfondies sont retrouvées dans la thèse de Léa Decool intitulée : « Influence de la vitamine D dans le métabolisme osseux des os maxillaires et ses répercussions dans la pratique de la chirurgie dentaire. »*

### **2.2.1 Définition**

La vitamine D est connue pour son rôle dans le métabolisme osseux.

La vitamine D a 2 origines :

- La synthèse cutanée : La synthèse de la provitamine D3 se fait à partir du 7 déhydrocholestérol dans les couches profondes de l'épiderme sous l'effet des rayons ultraviolets UVB (290-315nm).
- L'alimentation : L'alimentation apporte 10 à 20% des besoins en vitamine D. Elle apporte de la vitamine D2 et D3. La vitamine D2 ou ergocalciférol d'origine végétale, provient de l'irradiation de l'ergostérol obtenu à partir de levure. La vitamine D3 ou cholécalciferol d'origine animale, provient de l'irradiation du 7 déhydrocholestérol obtenu à partir de lanoline. Ces 2 formes de vitamines D sont absorbées dans l'intestin grêle grâce à des sels biliaires (chylomicrons). [27]

### **2.2.2 Métabolisme**

La vitamine D d'origine cutanée est transportée dans la circulation sanguine par une protéine porteuse appelée « vitamin D-binding protein, DBP ».

La vitamine D d'origine alimentaire est transportée par la DBP et par des lipoprotéines. Dans le foie, elle subit une hydroxylation pour devenir la 25-hydroxyvitamine D (calcidiol) qui est une forme biologiquement inactive. Par la suite elle est transportée jusqu'aux reins où elle subit deuxième hydroxylation par la 1-alpha-hydroxylase pour devenir la 1,25-dihydroxyvitamine D (calcitriol) soit la 1,25(OH)<sub>2</sub>D. C'est donc la forme biologiquement active de la vitamine D responsable des effets osseux ou extra-osseux.

L'hydroxylation en 1-alpha est très régulée et est stimulée par la parathormone (PTH), et par l'hypophosphatémie et les carences en calcium. [27]

### **2.2.3 Rôle de la 1,25(OH)<sub>2</sub> D**

La 1,25(OH)<sub>2</sub> D joue un rôle majeur dans la régulation du métabolisme phosphocalcique et dans l'homéostasie calcique. Elle agit à la fois sur les glandes parathyroïdes, les reins et l'intestin. Elle maintient des taux de calcium physiologique en augmentant l'absorption rénale du calcium, et en agissant directement sur l'os via une action sur le récepteur de la vitamine D situé dans les ostéoblastes. Le récepteur de la vitamine D lié à la vitamine D active le système RANK/RANK-L qui augmente l'ostéoclastogénèse et favorise la libération du calcium et du phosphore.

En cas de manque en calcium, la 1,25(OH)<sub>2</sub> D et la PTH augmentent la mobilisation du calcium par le squelette.

(D'autres cellules, comme celles du cerveau, de la prostate, du sein, du colon, du muscle ou de l'immunité possèdent des récepteurs de la 1,25(OH)<sub>2</sub> D) [28]

### **2.2.4 Effets osseux de la vitamine D**

La 1,25(OH)<sub>2</sub> a des effets sur la minéralisation osseuse ainsi que sur la résorption osseuse.

#### **2.2.4.a. Actions sur la minéralisation osseuse**

L'action de la vitamine D sur le squelette fut mieux comprise après la découverte, le clonage et l'expression du VDR. Le VDR appartient à la superfamille des récepteurs nucléaires des hormones stéroïdiennes. Il a été démontré qu'il régule la transcription des gènes ainsi que les réponses rapides telles que l'ouverture des canaux de calcium.

Ces réponses rapides du VDR semblent être médiées par le VDR lié à la membrane dans les cavéoles ou par l'intermédiaire de différents types de récepteurs situés à l'intérieur ou proche de la membrane plasmique ou des cavéoles. [29]

#### **2.2.4.b. Actions sur la résorption osseuse**

Pour la résorption osseuse, elle agit comme une hormone régulatrice du calcium et induit l'expression du récepteur activateur du facteur nucléaire kB ligand (RANKL) dans les ostéoblastes. Cette protéine se lie au récepteur RANK sur les cellules précurseurs des ostéoclastes, favorisant leur différenciation en ostéoclastes matures capables de résorber l'os. Ce processus, appelé ostéoclastogénèse, augmente ainsi le calcium sanguin en intensifiant la résorption osseuse. La stimulation de l'ostéoclastogénèse est médiée par le récepteur de la vitamine D (VDR), qui augmente l'expression de RANKL dans les ostéoblastes. (8)

#### **2.2.5 Indications en chirurgie-dentaire**

La vitamine D lors de certaines opérations de chirurgie dentaire a montré un impact dans la réduction de la réponse inflammatoire et une évolution clinique plus favorable. En effet de faibles taux sériques de 25(OH)D déterminent le phénomène pathologique de l'hypovitaminose. Cela peut entraîner une hyperparathyroïdie secondaire ainsi que d'autres troubles métaboliques compromettant la minéralisation osseuse et ralentissant la cicatrisation osseuse.

L'indication de la vitamine D en chirurgie dentaire joue donc un rôle clé dans la réduction des œdèmes postopératoires post-extractionnels, en implantologie, ainsi que sur les résultats des procédures en chirurgie parodontale, améliorant la guérison post-chirurgicale.

Son effet bénéfique peut être lié dans le conditionnement de la réponse inflammatoire, la diminution de la sécrétion de cytokines inflammatoires et l'amélioration des processus de guérison. [30]

## 2.2.6 Les analogues de la vitamine D

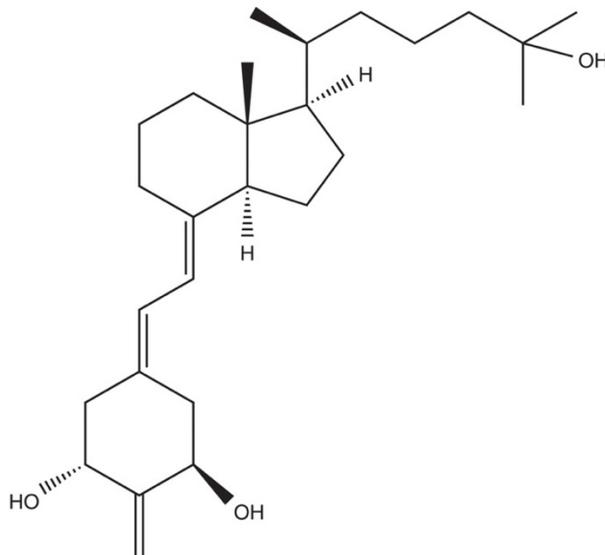
De nombreux analogues de la vitamine D existent. Voici quelques analogues puissants de la vitamine D :

- Le 2-méthylène-19-nor-(20S) -1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> soit le 2MD
- Eldécalcitol soit ED-71

### 2.2.6.a Le 2MD

Il induit sélectivement la formation osseuse. Cette sélectivité a été démontrée pour la première fois, observation selon laquelle le 2MD est au moins 30 fois plus efficace que le 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> pour stimuler la mobilisation du calcium osseux médiée par les ostéoblastes. Elle est légèrement plus efficace pour soutenir le transport intestinal du calcium.

Le 2MD est également très puissant pour favoriser la formation d'ostéoclastes médiés par les ostéoblastes in vitro. Le 2MD provoque une augmentation de la masse osseuse corporelle totale. [29]

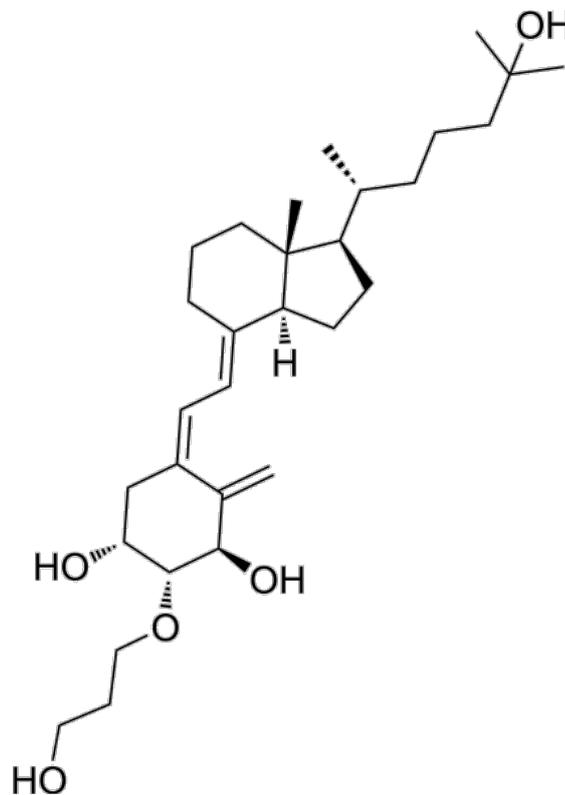


2-Methylene-19-nor-(20S)-1 $\alpha$ ,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> (2MD)

**Figure 7 : Molécule du 2MD[31]**

### 2.2.6.b L'eldécaltol

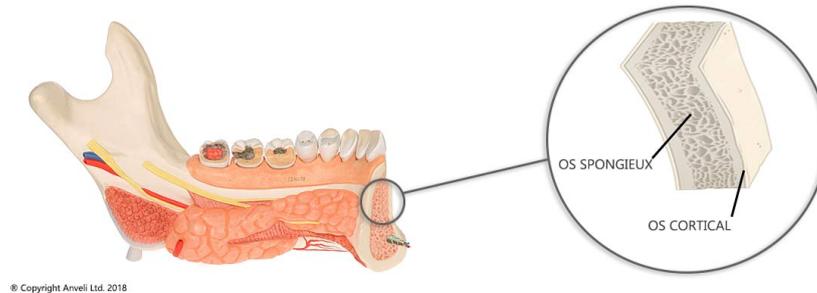
L'eldécaltol (ED-71), un analogue de la forme active de la vitamine D, le  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , a montré une efficacité supérieure à celle de l'alfacalcidol dans l'augmentation de la masse osseuse chez les souris dans un modèle expérimental. Il agit notamment en réduisant l'expression du RANKL, un régulateur clé du remodelage osseux, dans l'os trabéculaire. Ce traitement administré par voie orale est actuellement disponible au Japon pour traiter l'ostéoporose. Dans plusieurs études cliniques randomisées et contrôlées, l'eldécaltol a démontré qu'il réduisait plus efficacement les marqueurs du remodelage osseux que le placebo et l'alfacalcidol. En plus de cette action, il augmente la densité osseuse chez les patients, tandis que ceux qui ont pris des traitements comparatifs ont vu leur DMO diminuer. De manière significative, l'eldécaltol a réduit le risque de fractures vertébrales de 26 % sur une période de trois ans.[29]



**Figure 8 : Molécule d'Eldécaltol. [32]**

### 3 Processus de cicatrisation osseuse

#### 3.1 Les différents tissus osseux composant les os maxillaires et mandibulaires

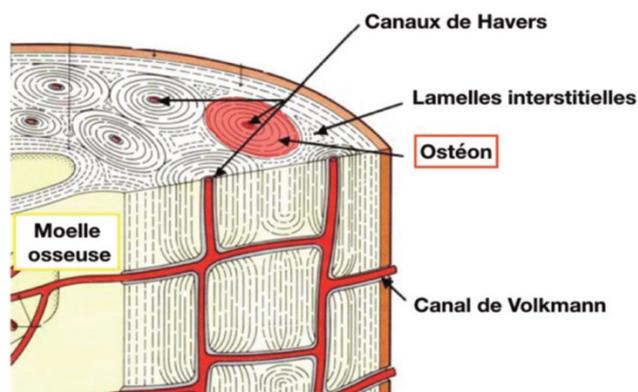


**Figure 9 : Répartition os cortical et os spongieux. [33]**

##### 3.1.1. L'os compact / os cortical

Il s'agit de la couche externe dense de l'os maxillaire. Il offre à l'os maxillaire et à l'os mandibulaire une résistance à la pression et aux forces de compressions. Il est composé de couches concentriques d'ostéons (ou système haversiens) qui renforcent la structure osseuse.

L'os cortical possède des canaux de Volkmann, qui sont des éléments vasculaires au contact de l'os. Il contient également de nombreuses macroporosités. [34]



**Figure 10 : Organisation du tissu osseux cortical. [35]**

### **3.1.2. L'os spongieux / os trabéculaire**

Il constitue la couche interne de l'os maxillaire et de l'os mandibulaire. Il est plus poreux que l'os compact. Il est composé de travées osseuses disposées de manière aléatoire, créant un réseau de petits espaces remplis de moelle osseuse. Il permet à l'os d'obtenir une certaine souplesse tout en maintenant sa résistance.

L'os spongieux ne possède pas de canaux de Volkmann, il est en forme de nid d'abeille et il possède des microporosités.[36]

### **3.1.3. L'os alvéolaire**

Il forme la partie de l'os maxillaire et de l'os mandibulaire qui entoure et soutient les racines des dents. Il est composé d'os compact et présente des crêtes alvéolaires. Il fournit un support solide pour maintenir les dents en place. [36]

### **3.1.4. Le périoste et l'endoste**

Le périoste : il s'agit de la couche externe de l'os (membrane fibreuse qui enveloppe l'os). Le périoste est composé de deux couches : une couche superficielle riche en fibres de collagène et une couche ostéoprogénitrice. La couche ostéoprogénitrice contient des ostéoblastes plus ou moins actifs, et joue un rôle dans le remaniement osseux superficiel et participe à la réparation des fractures.[37]

L'endoste : il s'agit de la partie interne de l'os, il protège la surface osseuse en faveur du remodelage et de la réparation. Il tapisse l'os compact adjacent à la cavité médullaire et les travées osseuses de l'os spongieux. Il tapisse également l'intérieur des canaux de Havers et de Volkmann mettant en relation l'endoste cortical et le périoste par le biais des canaux de Volkmann. [37]

### **3.2 Processus de cicatrisation sans bisphosphonates**

La réparation d'une fracture est un processus dynamique complexe qui se réalise en plusieurs étapes.

Après une extraction, un saignement se produit suivi de la formation d'un caillot sur le site de fracture lié à la rupture des vaisseaux intra-osseux. Ce caillot est essentiellement composé de plaquettes, fibrines, globules rouges et globules blancs. C'est la première étape de la cicatrisation dite phase inflammatoire. [37]

La seconde étape débute vers le 3<sup>ème</sup> jour après extraction. On constate l'apparition d'un tissu de granulation très vascularisé et composé de fibroblastes, de collagène et de néovaisseaux sanguins. Ce tissu de granulation agit comme matrice provisoire, facilitant la migration des cellules osseuses vers le site d'extraction. [38]

La troisième étape correspond à l'ostéogénèse. Les ostéoblastes forment un tissu osseux dit immature qui vient progressivement remplacer le tissu de granulation.

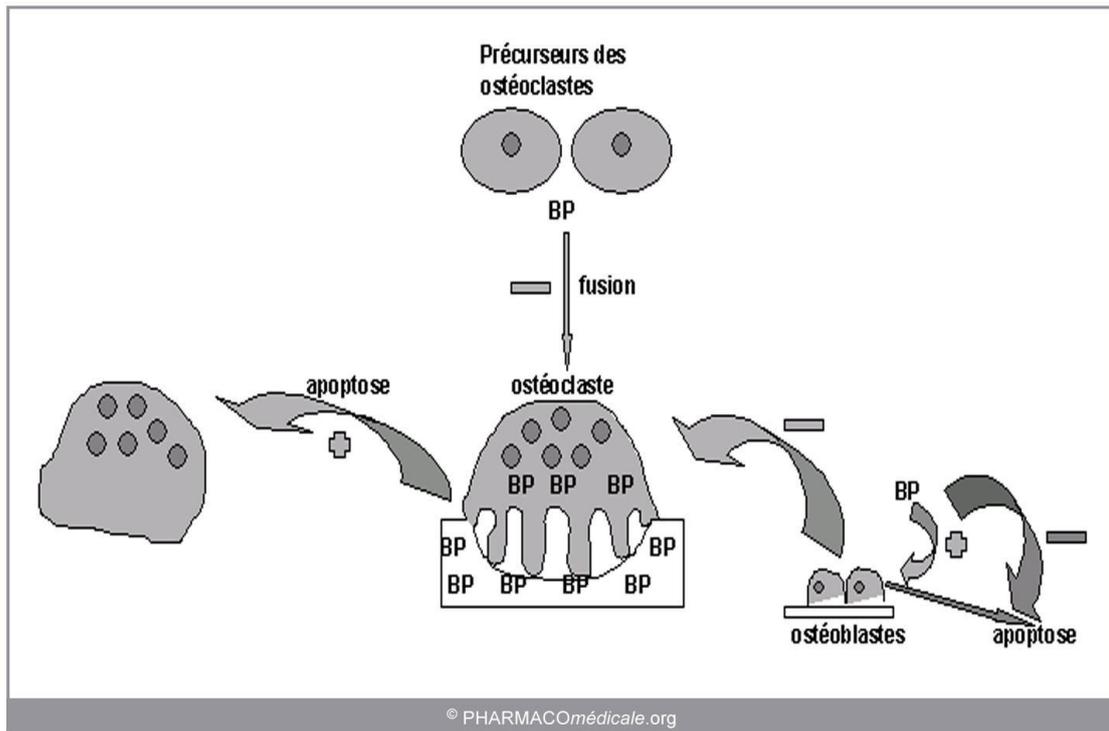
La quatrième étape correspond au remodelage osseux. Le tissu osseux est remodelé pour devenir de l'os lamellaire mature, capable de supporter les contraintes fonctionnelles. [38]

### **3.3 Processus de cicatrisation osseuse avec le bisphosphonates**

Les BP ont une forte affinité pour le calcium. Ils se concentrent dans l'organisme aux endroits où le remodelage osseux est actif. Les BP s'intègrent dans les nouveaux os pendant la phase anabolique du remodelage en se liant à l'hydroxyapatite de l'os, où ils restent inertes. Lorsque l'os contenant un BP est résorbé, les BP sont libérés dans la lacune acide créée par l'ostéoclaste et sont absorbés par les cellules.

Le résultat des BP dans le processus osseux est une diminution de la résorption osseuse par les ostéoclastes. [39]

La complication de cette cicatrisation osseuse pouvant être l'ostéonécrose de la mâchoire.



**Figure 11 : Illustration montrant l'action des bisphosphonates sur la cicatrisation osseuse. [40]**

### 3.4 L'ostéonécrose de la mâchoire

L'ostéonécrose associée aux bisphosphonates est définie comme étant une zone osseuse exposée dans la région maxillo-faciale, qui ne guérit pas dans les 8 semaines suivant son identification par un professionnel de santé, chez un patient exposé ou ayant été exposé à des bisphosphonates et n'ayant pas d'antécédant de radiothérapie dans la région crânio-faciale. [41]

L'ostéonécrose de la mâchoire, serait due à une diminution du remodelage osseux physiologique induit par les bisphosphonates. Cette diminution pourrait aussi être secondaire à une diminution de la vascularisation osseuse. [1] L'ostéonécrose de la mâchoire peut rester asymptomatique pendant une longue période allant de plusieurs semaines à plusieurs années. L'imagerie est une aide diagnostic, telle que le scanner, l'IRM, la scintigraphie osseuse ainsi que la tomographie par émission de positons.

Nous retrouvons plusieurs stades de l'ONM :

- Stade 1 : Présence d'un os exposé chez des patients asymptomatiques, sans inflammation ni infection significative des tissus mous adjacents.
- Stade 2 : Présence d'un os exposé associé à une douleur, une tuméfaction des tissus mous ou une infection secondaire.
- Stade 3 : Présence d'un os exposé associé à une douleur, une tuméfaction des tissus mous ou une infection, ainsi qu'une fracture pathologique ou une fistule ou des signes radiographiques d'ostéolyse s'étendant au bord inférieur de la mandibule ou au plancher de l'os. [42]

Un certain nombre de facteurs de risque ont été identifiés pour le développement de l'ONM :

- Des facteurs liés aux médicaments tels que les bisphosphonates, le dénosumab, ou même à des anti-angiogéniques.
- Des facteurs chirurgicaux, comme les extractions dentaires, la pose d'implants.
- Des facteurs généraux tels qu'une mauvaise hygiène bucco-dentaire, le tabac, le diabète, l'âge, ainsi que la vitamine D. [42]

## **4. Étude observationnelle rétrospective.**

### **4.1. Objectif de l'Étude / Introduction**

Cette étude a pour objectif d'évaluer l'impact de la supplémentation en vitamine D sur la régénération osseuse et la réduction de l'incidence de l'ostéonécrose chez les patients traités par des bisphosphonates.

### **4.2. Méthodologie / Matériels et Méthodes**

#### **4.2.1. Type d'étude**

Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective qui se base sur les dossiers de patients traités par des bisphosphonates, en comparant ceux qui ont reçu une supplémentation en vitamine D ou ceux qui ne sont pas carencés en vitamine D à ceux qui ne sont pas supplémentés ou sont carencés.

Pour cela plusieurs articles ont été sélectionnés à partir de bases de données telles que PubMed ou Google Scholar.

#### **4.2.2 Population étudiée**

On retrouve dans cette étude des patients traités par des bisphosphonates. Les traitements par bisphosphonates ne sont pas systématiquement les mêmes et ne sont pas non plus administrés pour les mêmes pathologies. Dans tous les articles inclus dans cette étude une comparaison des niveaux de vitamine D sera retrouvée. Cette comparaison est faite chez des patients traités par des bisphosphonates, ayant montrés des signes d'ostéonécrose ou non, et ayant ou non une supplémentation en vitamine D.

### 4.2.3 Critères d'inclusion et d'exclusion

**Tableau 4 : Critères d'inclusion et d'exclusion.**

| <b>Critères d'inclusion</b>  | <b>Critères d'exclusion</b>  |
|--|--|
| Patients adultes traités par bisphosphonates pour diverses affections osseuses (ostéoporose, cancers métastatiques). | Patients non traités par bisphosphonates   |
| Patients ayant un suivi d'au moins six mois à un an après le traitement par bisphosphonates                          | Patients avec des données insuffisantes (manque de données sur la vitamine D ou sur l'ONJ) |
| Mesures disponibles des niveaux de vitamine D, de la présence ou absence d'ostéonécrose.                             | Comorbidités graves  |
| Intervention en rapport avec la cavité buccale.  |  |
| Interventions réalisées sur des patients humains.  |  |

### 4.2.4 Variables étudiées

- Variable d'exposition : Supplémentation en vitamine D (Oui/Non).
- Variable dépendante : Apparition de l'ostéonécrose de la mâchoire (ONM).
- Variables de confusion : âge des patients, sexe, durée du traitement par bisphosphonates, pathologies associées (cancer, ostéoporose), autres facteurs.

#### **4.2.5 Recueil des données**

Les données sont extraites des études cliniques : Demircan et coll.[43] , Francesco Giancola [44], Vieillard et coll. [45], Heim et coll.[46], Mostafa, Hamdy et Nassif [47], Rao et coll.[48] Nous discuterons également des articles de Leizaola-Cardesa et coll.[49], Michalak et coll.[50], Wang-Gillam et coll.[51]

#### **4.2.6 Extraction des données essentielles**

Dans l'article de Demircan et coll. [43] l'objectif principal est l'analyse de marqueurs osseux sériques et d'autres analyses endocriniennes chez des patients atteints d'ONM traités par du Zoledronate. On retrouve 40 patients, 20 personnes non atteintes d'ONM et 20 personnes atteintes d'ONM. Les résultats obtenus montrent une association significative entre les niveaux de TSH, PTH, Ostéocalcine, NTx, Vitamine D et ONM. On retrouve également que les concentrations de vitamine D du groupe d'étude sont inférieures à celle du groupe témoin ( $p= 0,046$ ).

L'article de Francesco Giancola,[44] explore le rôle de la vitamine D à haute dose pour réduire le risque d'ostéonécrose de la mâchoire chez les patients atteints de cancer traités par le Zoledronate. L'objectif étant d'évaluer si une supplémentation élevée en vitamine D diminue l'incidence de l'ONJ. Les patients sont donc répartis en deux groupes. Le groupe T composé de 29 personnes, sont supplémentées en vitamine D à haute dose. Le groupe C composé de 53 personnes non supplémentées en vitamine D. Dans cet article on ne retrouve aucune incidence d'ONJ dans le groupe avec supplémentation, contre 6 personnes dans le groupe non supplémenté (soit 11,1%).

L'article de Vieillard et coll. [45], est une expérience réalisée sur 13 patients atteints d'ostéonécrose de la mâchoire et traités par bisphosphonates. Ces patients sont traités par bisphosphonates pour différentes pathologies. Le but étant d'améliorer la prise en charge des patients atteints d'ONJ. Chez 13 de ces patients huit d'entre eux présentaient des taux de vitamine D insuffisant. ( $<20$  ng/L). Il a été donc conclu

que la carence en vitamine D pouvait constituer un facteur de risque pour les maladies parodontales, les infections et pour l'ONJ.

L'article de Heim et coll. [46], explore l'hypothèse selon laquelle une carence en vitamine D pourrait accroître la prévalence de l'ostéonécrose de la mâchoire. Une étude rétrospective a été réalisée sur 63 patients traités par des bisphosphonates. Ils ont été divisés en deux groupes. Le premier groupe (eb+) est composé de 45 personnes atteintes d'ONM. Le second groupe (eb-) est composé de 18 personnes non atteintes d'ONM. Le groupe (eb-) présentait des niveaux significativement plus élevés de vitamine D soit 29,5ng/mL en moyenne contre 20,49ng/mL dans le groupe (eb+). La conclusion étant que la carence en vitamine D pourrait être un facteur de risque pour le développement de l'ostéonécrose de la mâchoire. L'étude suggère de surveiller et de corriger les niveaux de vitamine D chez les patients pour réduire les risques d'ONM.

L'article de Mostafa, Hamdy et Nassif [52], est un article ayant pour objectif d'évaluer l'utilisation de l'Alendronate en combinaison avec le calcium et la vitamine D sur l'os alvéolaire chez les femmes ménopausées ostéoporotiques. On retrouve donc 40 personnes. Le groupe 1 composé de 20 patientes reçoit de l'ALN pendant 6 mois. Le groupe 2 reçoit de l'ALN en association avec du calcium et de la vitamine D pendant 6 mois. Ensuite on mesure la profondeur de poches parodontales, le niveau d'attachement et les défauts osseux. On remarque une amélioration significativement plus élevée des niveaux d'attachement, des profondeurs de poches et des défauts osseux dans le groupe supplémenté en calcium et en vitamine D. Ce qui suggère donc une meilleure cicatrisation osseuse chez ces patients.

L'article de Rao et coll. [48], est une étude qui a examiné la capacité des cellules ostéoblastiques obtenues à partir de l'os alvéolaire de patients traités par des bisphosphonates. On retrouve donc 3 patients. La patiente A atteinte d'un myélome multiple et traitée par de l'ALN. La patiente B traitée par ZLN pour un cancer du sein et la patiente C ne souffrant d'aucune pathologie et sans traitement. Ces trois patientes ont reçu une extraction d'une molaire. Puis des prélèvements ont été réalisés sur les sites d'extraction. Les prélèvements ont été mis en contact avec des agents impliqués dans la régulation et la réparation osseuse soit le PDGF, la vitamine D et la PTH. On

remarque que les cellules ostéoblastiques du site nécrotique de la patiente A réagissent à la vitamine D.

L'article de Leizaola-Cardesa et coll. [49] est une revue de littérature qui étudie quatre paramètres de base des patients traités par des bisphosphonates : la PTH, la vitamine D, le calcium et l'ostéonécrose de la mâchoire. L'étude vise à expliquer le fonctionnement du métabolisme osseux et l'importance des différents médiateurs chimiques ainsi que les déséquilibres produits par l'utilisation des BP. Huit articles sont inclus dans cette étude. Il a été conclu dans cette étude qu'en cas d'intervention dentaire il été conseillé d'ajuster les niveaux de vitamine D, de calcium et de PTH.

L'article de Michalak et coll. [50] porte sur le traitement de l'ostéonécrose de la mâchoire avec un accent particulier sur le rôle de la vitamine D dans le soutien et la prévention de cette pathologie. L'article examine comment un déficit en vitamine D pourrait augmenter le risque d'ONM notamment chez les patients cancéreux traités par bisphosphonates ou autres agents anti-résorptifs. L'article conclut que le suivi des niveaux de vitamine D pourrait améliorer les résultats thérapeutiques et prévenir les complications graves comme l'ONM chez les patients recevant des bisphosphonates.

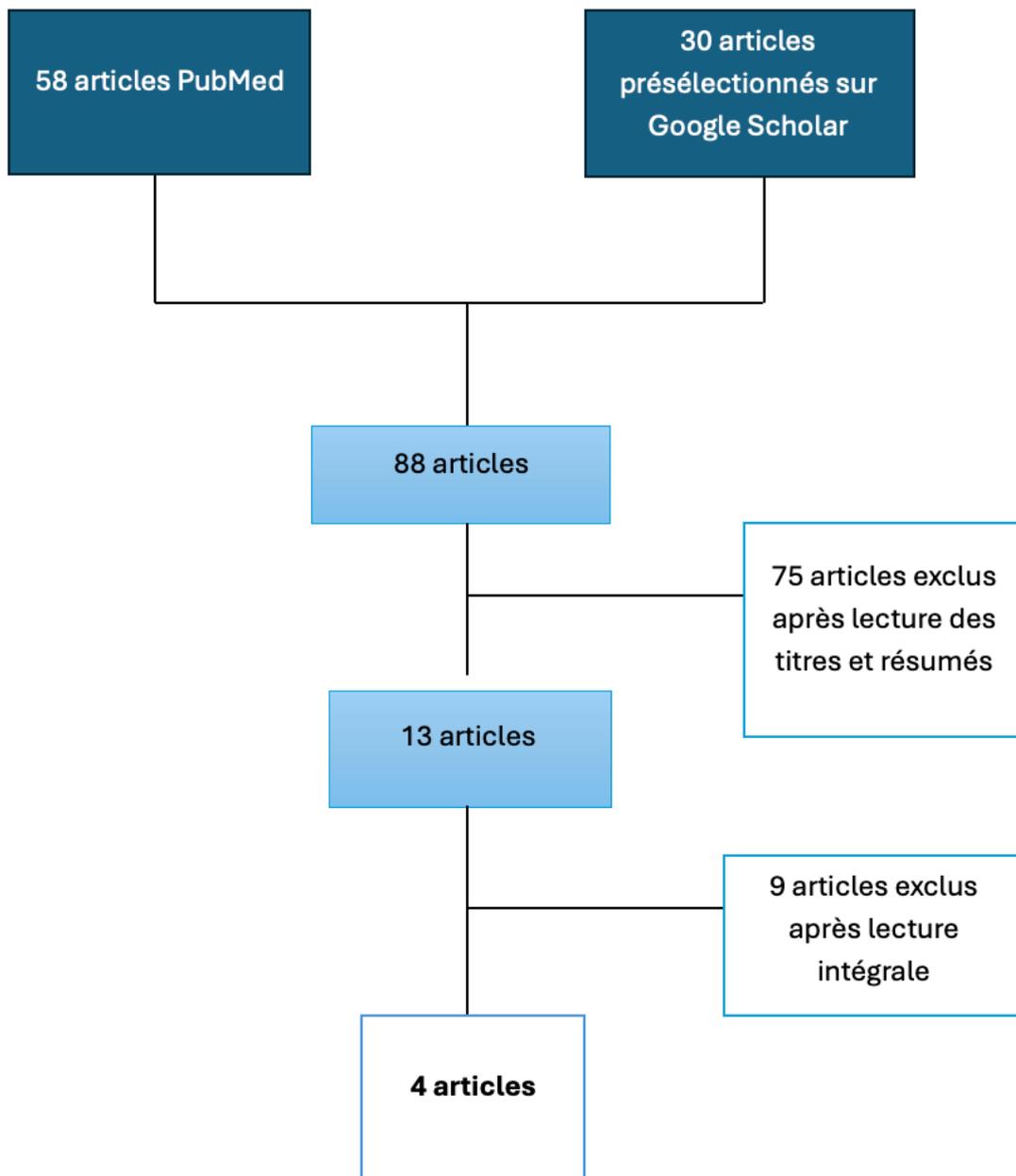
L'article de Wang-Gillam et coll. [51], explore la prévalence de la carence en vitamine D chez des patientes atteintes d'un cancer du sein et traitées par des bisphosphonates. L'étude a été réalisée sur 321 patientes. Plusieurs mesures ont été réalisées telles que la vitamine D, le calcium, la PTH. Parmi les patientes ayant fait mesurer leur vitamine D 27,3% présentaient une réelle carence (<20ng/mL). Les auteurs recommandent un dépistage régulier de la vitamine D pour minimiser les risques associés aux bisphosphonates.

Pour réaliser cette étude observationnelle, les éléments de comparaison entre les différents articles ont été identifiés. Les articles réellement inclus dans cette étude sont donc les articles de Demircan et coll., Francesco Giancola, Vieillard et coll., ainsi que Heim et coll.

**Tableau 5 : Récapitulatif des éléments retrouvés dans chaque article.**

*Nous retrouvons ici des variables secondaires mesurées comme l'ALP, la PTH, les profondeurs de poches ou encore le calcium.*

|                                 | ONJ | Vitamine D | ALP | PTH | Pdp (paro) | Calcium |
|---------------------------------|-----|------------|-----|-----|------------|---------|
| Demircan et al, 2020            | X   | X          | X   | X   |            |         |
| Francesco Giancola, 2016        | X   | X          |     |     |            |         |
| Vieillard et al, 2007           | X   | X          |     |     |            | X       |
| Heim et al, 2017                | X   | X          |     |     |            | X       |
| Mostafa, Hamdy et Nassif (2012) |     | X          |     |     | X          | X       |
| Rao et al, 2008                 | X   | X          | X   | X   |            |         |
| Leizaola-Cardesa et al, 2016    | X   | X          | X   | X   |            |         |
| Michalak et al, 2021            | X   | X          |     |     |            | X       |
| Wang-Gillam, 2008               | X   | X          |     |     |            |         |



**Figure 12 : Diagramme des flux.**

**Tableau 6 : Récapitulatif des articles inclus dans l'étude.**

|                           | <i>Nombre de patients</i>             | <i>Niveaux de vitamine D</i>                                       | <i>Fréquence de l'ONJ</i>            |
|---------------------------|---------------------------------------|--|--------------------------------------|
| <i>Demircan et coll.</i>  | 40<br>(20 ONJ + / 20 ONJ -)           | ONJ +: 22,43 +/- 9,36 ng/mL<br>ONJ -: 29,9 +/- 8,22ng/mL           | 20                                   |
| <i>Francesco Giancola</i> | 82<br>(Groupe T : 29 / Groupe C : 53) | Groupe T : supplémenté en vitamine D<br>Groupe C : non supplémenté | Groupe T : 0<br>Groupe C : 6 (11,1%) |
| <i>Vieillard et coll.</i> | 13                                    | < 20ng /mL chez 8 patients   | 13                                   |
| <i>Heim et coll.</i>      | 63<br>(45 ONJ+ / 18 ONJ -)            | Eb +: 20,49ng/mL<br>Eb-: 29,5 ng/mL                                | 45                                   |

*Au total, 198 patients sont inclus dans l'étude. Parmi eux, 78 étaient atteints d'ostéonécrose de la mâchoire au début de l'étude et 120 non atteints. Six patients supplémentaires développent une ONM dans l'article de Francesco Giancola.*

#### **4.4. Analyse statistique**

##### **4.4.1 Le chi-carré**

Le test d'indépendance du khi-deux ou chi-carré permet de tester l'existence d'une association entre deux variables qualitatives à partir des données collectées sur l'échantillon.

La formule du chi-carré étant :

$$X^2 = \sum \frac{(O_i - E_i)^2}{E_i}$$

$X^2$  = chi-carré

$O_i$  = Valeurs observées

$E_i$  = Valeurs attendues

Si le chi-carré est supérieur à la valeur tabulée de la statistique de chi-carré alors on rejette  $H_0$  et les deux variables ne sont pas indépendantes. En revanche, s'il est inférieur à la valeur tabulée alors on accepte  $H_0$  et les variables sont indépendantes. Le test du chi-carré nécessite des effectifs théoriques d'au moins 5 personnes par catégorie.

Le test du chi-carré a été utilisé pour comparer la fréquence d'ONM entre les deux groupes (supplémentés ou non carencés vs non supplémentés ou carencés). Pour réaliser ce test du chi-carré les patients ont été regroupés en différentes catégories. Une catégorie de patients supplémentés en vitamine D ou non carencés avec présence ou non d'ONM. Une catégorie de patients non supplémentés ou carencés avec ou sans ONM. Il a été sous-entendu pour cette étude que les patients non supplémentés avaient des taux de vitamine D insuffisants surtout pour l'article de Francesco Giancola.

Les différentes valeurs ont été regroupées dans différents tableaux.

Dans le premier tableau de valeurs observées il a été répertorié : 10 patients supplémentés/non carencés atteints d'ONJ, 58 patients supplémentés/non carencés non atteints d'ONJ, 74 patients non supplémentés/carencés atteints d'ONJ et 114 patients non supplémentés/carencés non atteints d'ONM. Pour un total de 198 patients. Soit 42,42% de cas d'ONJ et 57,58% de cas sans ONM.

Dans le second tableau, pour chaque cellule du tableau, la valeur attendue est calculée avec la formule suivante :

$$\text{Valeur attendue} = \frac{\text{Total de la ligne X Total de la colonne}}{\text{Total général}}$$

*Soit pour le groupe supplémentés/non carencés la formule utilisée est (84x68) /198 le résultat trouvé est donc 28,84. Ce calcul a été réalisé pour toutes les catégories permettant donc de réaliser le tableau des valeurs attendues.*

Le troisième tableau est donc celui du chi-carré avec un chi-carré trouvé à 32,577  
Seuil de signification à 5% et à 1% : le khi carré de 32,577 est supérieur au khi carré à 5% et 1%.

p-valeur obtenue :  $1,14558 \times 10^{-8}$

**Tableau 7 : Calcul du chi-carré.**

| <b>Valeurs observées</b>         | <b>ONJ</b> | <b>Pas ONJ</b> | <b>Total</b> |
|----------------------------------|------------|----------------|--------------|
| <b>Supplémentés/Non Carencés</b> | 10         | 58             | <b>68</b>    |
| <b>Non Supplémentés/Carencés</b> | 74         | 56             | <b>130</b>   |
| <b>Total</b>                     | <b>84</b>  | <b>114</b>     | <b>198</b>   |
|                                  | 42,42%     | 57,58%         |              |

| <b>Valeurs attendues</b>         | <b>ONJ</b>  | <b>Pas ONJ</b> | <b>Total</b> |
|----------------------------------|-------------|----------------|--------------|
| <b>Supplémentés/Non Carencés</b> | 28,84848485 | 39,15151515    | <b>68</b>    |
| <b>Non Supplémentés/Carencés</b> | 55,15151515 | 74,84848485    | <b>130</b>   |
| <b>Total</b>                     | <b>84</b>   | <b>114</b>     | <b>198</b>   |

| <b>Tableau du KHI CARRÉ</b>      | <b>ONJ</b>         | <b>Pas ONJ</b>     | <b>Total</b>       |
|----------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| <b>Supplémentés/Non Carencés</b> | 12,3148714         | 9,074115771        | <b>21,38898717</b> |
| <b>Non Supplémentés/Carencés</b> | 6,441625042        | 4,746460557        | <b>11,1880856</b>  |
| <b>Total</b>                     | <b>18,75649644</b> | <b>13,82057633</b> | <b>32,57707277</b> |

**KHI CARRÉ** **32,577** 1,14558E-08  
**KHI CARRÉ 5%** **3,841458821**  
**KHI CARRÉ 1%** **6,634896601**

#### **4.4.2. Le test t**

Test t pour la comparaison des niveaux de vitamine D et analyse de régression logistique.

Pour réaliser le test t les valeurs moyennes de vitamine D dans chaque groupe ainsi que les écarts types étaient nécessaires. Cependant, dans la plupart des articles nous ne disposons pas de ces informations. Ce test n'a donc pas pu être réalisé.

#### **4.5. Résultats.**

##### **4.5.1 Incidence de l'ostéonécrose de la mâchoire**

Le groupe non supplémentés/ carencés présente une incidence significativement plus élevée de l'ONM (74 cas sur 130, soit environ 56,9%) par rapport au groupe supplémentés/non carencés (10 cas sur 68, soit environ 14,7%).

##### **4.5.2. Niveaux de Vitamine D**

Le niveau moyen de vitamine D était significativement plus bas chez les patients atteints d'ONJ que chez ceux sans ONM (données issues des articles de Demircan et coll., Vieillard et coll., et Heim et coll.).

Dans l'article de Demircan et coll. [43], les niveaux de vitamine D sont de 22,43 +/- 9,36 chez les patients atteints d'ONM et de 29,9 +/- 8,22 chez les patients non atteints.

Dans l'article de Vieillard et al. [45] il est mentionné que 8 patients sur 13 avaient un taux de vitamine D inférieur à 20 ng/mL.

L'article de Heim et al. [46] les taux de vitamine D du groupe avec ONM sont de 20,49 ng/mL pour 29,5 ng/mL pour ceux sans ONJ.

### **4.5.3 Interprétation des résultats du test du chi-carré**

La valeur du chi-carré observé est de 32,577. La p-valeur est de  $1,14558 \times 10^{-8}$ . Les seuils de chi-carré à 5% et 1% sont respectivement de 3,841 et 6,635.

Significativité : la valeur du chi-carré obtenue de 32,577 est nettement supérieure aux seuils à 5% et 1%. La p-valeur obtenue est très faible. Ce qui signifie qu'il y a une différence statistiquement significative entre les groupes supplémentés/non carencés et non supplémentés/carencés en termes d'apparition de l'ONM.

Donc il y a rejet de l'hypothèse nulle ( $H_0$ ) selon laquelle il n'y a pas de différence significative entre les groupes supplémentés/non carencés et non supplémentés/carencés en ce qui concerne l'apparition de l'ostéonécrose de la mâchoire. On accepte donc l'hypothèse alternative ( $H_1$ ) selon laquelle il existe une différence significative entre les groupes en termes d'apparition de l'ostéonécrose de la mâchoire.

Ces résultats suggèrent que la supplémentation en vitamine D ou l'absence de carence est associée à une réduction significative du risque d'ONM chez les patients sous traitement par bisphosphonates.

Ces résultats appuient donc l'hypothèse que la vitamine D joue un rôle protecteur contre les complications osseuses et pourraient justifier une supplémentation systématique chez les patients traités par bisphosphonates pour minimiser le risque d'ONM.

## **4.6. Discussion**

### **4.6.1 Interprétation des résultats principaux**

Les résultats de cette étude rétrospective montrent une association statistiquement significative entre la supplémentation en vitamine D et la réduction du risque d'ostéonécrose de la mâchoire chez les patients traités par des

bisphosphonates. Le test du chi-carré confirme qu'il existe une différence entre les groupes supplémentés ou non carencés et non supplémentés ou carencés en termes d'apparition de l'ONM. Ces résultats sont cohérents avec les études précédentes qui suggèrent que la vitamine D joue un rôle crucial dans la prévention des complications osseuses chez les patients sous traitement anti-résorptif.

#### **4.6.2. Articles complémentaires**

L'étude de Mostafa, Hamdy et Nassif (2012), a mis en évidence une amélioration significative de la cicatrisation osseuse et de la maladie parodontale chez les patients supplémentés en vitamine D.

L'article de Rao et coll. a également montré que les cellules osseuses incubées avec de la vitamine D montrent une production d'ALP supérieure à celles sans vitamine D. Cela indique donc que les patients avec des niveaux plus élevés en vitamine D et ALP sont susceptibles d'avoir une meilleure cicatrisation osseuse après une extraction ou autre intervention.

Nous retrouvons ces informations dans d'autres articles tel que celui de Leizaola-Cardesa et coll. [49], qui évoque bien un lien entre la vitamine D, les bisphosphonates et l'ostéonécrose de la mâchoire.

L'article de Michalak et coll. [50], qui est également une revue de la littérature, conclut que les patients présentant des niveaux bas (<20ng/mL) ont un risque accru de développer une ostéonécrose de la mâchoire et que donc la supplémentation de 800 à 100UI/jour chez ces patients est recommandée.

Dans l'article de Wang-Gillam et coll. [51], on retrouve 321 patients traités par des bisphosphonates, chez 209 d'entre eux la vitamine D a été mesurée, et 57/209 présentaient un niveau de vitamine D < 20ng/mL.

Ces articles viennent compléter les résultats trouvés dans cette étude, et confortent dans l'idée qu'une supplémentation en vitamine D est fortement recommandée lors d'intervention chirurgicale chez ces patients.

Lors de la recherche d'articles, l'article de Wang et coll [53] montre l'importance de faire preuve de prudence lors de la mise en place d'implants chez des patients prenant des bisphosphonates.

## 5. Conclusion

Les bisphosphonates sont couramment utilisés dans la population, que ce soit pour le traitement de pathologies bénignes telles que l'ostéoporose, la polyarthrite rhumatoïde, l'ostéogénèse imparfaite ou pour des pathologies malignes comme le myélome multiple. De ce fait, le chirurgien-dentiste sera fréquemment confronté à des patients ayant reçu ou étant susceptible de recevoir ces traitements, que ce soit avant, pendant ou après une prise de bisphosphonates.

C'est pourquoi cette revue de la littérature peut permettre une prise en charge plus appropriée pour ces patients en mettant en lumière l'importance de la vitamine D dans la prévention des complications osseuses, notamment l'ostéonécrose de la mâchoire. En effet il a été montré dans cette étude, par la réalisation d'un test chi-carré, que les patients atteints d'ostéonécrose de la mâchoire et traités par des bisphosphonates avaient de faibles taux de vitamine D (< 30ng/mL). Ces résultats soulignent l'importance de vérifier et, si nécessaire, d'ajuster les niveaux de vitamine D chez ces patients avant toute intervention chirurgicale afin d'assurer une bonne cicatrisation osseuse.

Cependant cette revue a été confronté à certaines limites, notamment en ce qui concerne l'hétérogénéité des articles analysés, tant sur le plan méthodologique que sur celui des populations étudiées. C'est pourquoi il serait pertinent de réaliser une étude prospective au sein de l'unité de Lille afin d'obtenir des résultats plus homogènes et comparables, ce qui permettrait de renforcer les recommandations cliniques. (Dosage précis de la vitamine D). Une telle étude pourrait explorer plus en profondeur le rôle de la vitamine D dans la cicatrisation osseuse chez les patients sous bisphosphonates en tenant compte de l'âge, du sexe, des comorbidités ainsi que du type de bisphosphonate utilisé.

La vitamine D apparaît donc comme un facteur clé dans la prévention des complications osseuses chez les patients traités par bisphosphonates.



## 6. Références bibliographiques

1. Najm SA, Lesclous P, Lombardi T, Bouzouita I, Carrel JP, Samson J. Ostéonécrose des maxillaires dues aux bisphosphonates : mise au point. *Médecine Buccale Chir Buccale*. 2008;14(1):5-18.
2. Drake MT, Clarke BL, Khosla S. Bisphosphonates: Mechanism of Action and Role in Clinical Practice. *Mayo Clin Proc*. sept 2008;83(9):1032-45.
3. Kennel KA, Drake MT. Adverse Effects of Bisphosphonates: Implications for Osteoporosis Management. *Mayo Clin Proc*. juill 2009;84(7):632-8.
4. Palaska PK, Cartsos V, Zavras AI. Bisphosphonates and Time to Osteonecrosis Development. *The Oncologist*. nov 2009;14(11):1154-66.
5. Roelofs AJ, Thompson K, Gordon S, Rogers MJ. Molecular Mechanisms of Action of Bisphosphonates: Current Status. *Clin Cancer Res*. oct 2006;12(20):6222s-30s.
6. Ganapathy N, Gokulnathan S, Balan N, Maheswaran T, Venkatesan. Bisphosphonates: An update. *J Pharm Bioallied Sci*. août 2012;4(Suppl 2):S410-3.
7. Russell RGG. Bisphosphonates: The first 40 years. *Bone*. juill 2011;49(1):2-19.
8. 2021LILUE160.pdf [Internet]. [cité 8 nov 2024]. Disponible sur: [https://pepitedepot.univ-lille.fr/LIBRE/Th\\_Pharma/2021/2021LILUE160.pdf](https://pepitedepot.univ-lille.fr/LIBRE/Th_Pharma/2021/2021LILUE160.pdf)
9. Licata AA. Discovery, Clinical Development, and Therapeutic Uses of Bisphosphonates. *Ann Pharmacother*. avr 2005;39(4):668-77.
10. Landesberg R, Eisig S, Fennoy I, Siris E. Alternative Indications for Bisphosphonate Therapy. *J Oral Maxillofac Surg*. mai 2009;67(5, Supplement):27-34.
11. Sözen T, Özışık L, Başaran NÇ. An overview and management of osteoporosis. *Eur J Rheumatol*. mars 2017;4(1):46-56.
12. APOROSE | Aide à la Prise en charge de l'OstéopoROSE en soins primaires | Site réservé aux professionnels de santé [Internet]. [cité 8 nov 2024]. Disponible sur: [http://aporse.fr/esp\\_dmo.php](http://aporse.fr/esp_dmo.php)
13. L'ostéoporose, une complication à surveiller [Internet]. albi. [cité 8 nov 2024]. Disponible sur: <https://albi-france.org/osteoporose-complication-maladie-biliaire/>
14. Alonso N, Calero-Paniagua I, del Pino-Montes J. Clinical and Genetic Advances in Paget's Disease of Bone: a Review. *Clin Rev Bone Miner Metab*. mars 2017;15(1):37-48.
15. Ralston SH, Langston AL, Reid IR. Pathogenesis and management of Paget's disease of bone. *The Lancet*. 12 juill 2008;372(9633):155-63.
16. Ralston SH. Bisphosphonates in the management of Paget's disease. *Bone*. sept 2020;138:115465.
17. Malghem J, Vande Berg B, Lecouvet F, Maldague B. Maladie de Paget. *EMC - Radiol*. juin 2005;2(3):288-310.
18. Palomo T, Fassier F, Ouellet J, Sato A, Montpetit K, Glorieux FH, et al. Intravenous Bisphosphonate Therapy of Young Children With Osteogenesis Imperfecta: Skeletal Findings During Follow Up Throughout the Growing Years. *J Bone Miner Res*. déc 2015;30(12):2150-7.
19. Gandon-Laloum S. Les biphosphonates dans l'ostéogénèse imparfaite. *Arch Pédiatrie*. juill 2009;16(7):1085-9.
20. Radu AF, Bungau SG. Management of Rheumatoid Arthritis: An Overview. *Cells*. nov 2021;10(11):2857.
21. Body JJ. Bisphosphonates in the treatment of metastatic breast cancer. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. oct 2001;6(4):477-85.

22. Van Acker HH, Anguille S, Willemen Y, Smits EL, Van Tendeloo VF. Bisphosphonates for cancer treatment: Mechanisms of action and lessons from clinical trials. *Pharmacol Ther.* févr 2016;158:24-40.
23. Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment | AAFP [Internet]. [cité 5 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2017/0315/p373.html>
24. Terpos E, Sezer O, Croucher PI, García-Sanz R, Boccadoro M, San Miguel J, et al. The use of bisphosphonates in multiple myeloma: recommendations of an expert panel on behalf of the European Myeloma Network. *Ann Oncol.* août 2009;20(8):1303-17.
25. Mirrakhimov AE. Hypercalcemia of Malignancy: An Update on Pathogenesis and Management. *North Am J Med Sci.* nov 2015;7(11):483.
26. Mundy GR, Edwards JR. PTH-Related Peptide (PTHrP) in Hypercalcemia. *J Am Soc Nephrol.* avr 2008;19(4):672-5.
27. Briot K, Audran M, Cortet B, Fardellone P, Marcelli C, Orcel P, et al. Vitamine D : effet osseux et extra-osseux ; recommandations de bon usage. *Presse Médicale.* janv 2009;38(1):43-54.
28. Fu L, Tang T, Miao Y, Hao Y, Dai K. Effect of 1,25-dihydroxy vitamin D3 on fracture healing and bone remodeling in ovariectomized rat femora. *Bone.* 1 mai 2009;44(5):893-8.
29. Yoshida T, Stern PH. How vitamin D works on bone. *Endocrinol Metab Clin North Am.* sept 2012;41(3):557-69.
30. Oteri G, Cicciù M, Peditto M, Catalano A, Loddo S, Pisano M, et al. Does Vitamin D3 Have an Impact on Clinical and Biochemical Parameters Related to Third Molar Surgery. *J Craniofac Surg.* mars 2016;27(2):469.
31. DeLuca HF. The development of a bone- and parathyroid-specific analog of vitamin D: 2-methylene-19-Nor-(20S)-1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D3. *BoneKEy Rep.* mars 2014;3:514.
32. Eldecalcitol (ED-71) | Vitamin D Analogue | MedChemExpress [Internet]. MedchemExpress.com. [cité 11 nov 2024]. Disponible sur: <https://www.medchemexpress.com/Eldecalcitol.html>
33. Cyril J. Anveli Dental - Constitution de l'os de la mâchoire [Internet]. [cité 19 avr 2024]. Disponible sur: <https://anveli.dental/articles/constitution-os-machoire>
34. Rieger R. Modélisation mécano-biologique par éléments finis de l'os trabéculaire : des activités cellulaires au remodelage osseux [Internet] [phdthesis]. Université d'Orléans; 2011 [cité 19 avr 2024]. Disponible sur: <https://theses.hal.science/tel-00703240>
35. Les ennuis démarrent après la greffe... [Internet]. LEFILDENTAIRE magazine dentaire. 2019 [cité 19 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.lefildentaire.com/articles/clinique/implantologie/les-ennuis-demarrent-apres-la-greffe/>
36. Os alvéolaire.pdf.
37. Guldner P. Cicatrisation osseuse post-extractionnelle et moyens de préservation du volume osseux [Internet] [other]. Université de Lorraine; 2014 [cité 8 nov 2024]. p. non renseigné. Disponible sur: <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733632>
38. Devlin H, Sloan P. Early bone healing events in the human extraction socket. *Int J Oral Maxillofac Surg.* déc 2002;31(6):641-5.
39. Les bisphosphonates, une avancée significative dans le traitement de l'arthrose. LAVOREL LYDIE.pdf [Internet]. [cité 8 nov 2024]. Disponible sur: [https://pepitedepot.univ-lille.fr/LIBRE/Th\\_Pharma/2021/2021LILUE160.pdf](https://pepitedepot.univ-lille.fr/LIBRE/Th_Pharma/2021/2021LILUE160.pdf)
40. Bisphosphonates [Internet]. [cité 8 nov 2024]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/bisphosphonates>
41. Khan AA, Morrison A, Hanley DA, Felsenberg D, McCauley LK, O'Ryan F, et al. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* janv 2015;30(1):3-23.
42. Khan A, Morrison A, Cheung A, Hashem W, Compston J. Osteonecrosis of the jaw

- (ONJ): diagnosis and management in 2015. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. mars 2016;27(3):853-9.
43. Demirçan S, Isler SC. Changes in serological bone turnover markers in bisphosphonate induced osteonecrosis of the jaws: A case control study. *Niger J Clin Pract*. févr 2020;23(2):154-8.
44. Mignogna M, Abati S. The role of high-dose vitamin D in risk reduction of osteonecrosis of the jaw in cancer patients receiving zoledronic acid.
45. Vieillard MH, Maes JM, Penel G, Facon T, Magro L, Bonnetterre J, et al. Thirteen cases of jaw osteonecrosis in patients on bisphosphonate therapy. *Joint Bone Spine*. 1 janv 2008;75(1):34-40.
46. Heim N, Warwas FB, Wilms CT, Reich RH, Martini M. Vitamin D (25-OHD) deficiency may increase the prevalence of medication-related osteonecrosis of the jaw. *J Cranio-Maxillofac Surg*. 1 déc 2017;45(12):2068-74.
47. Combined Effect of Systemic Bisphosphonates, Calcium and Vitamin D on Alveolar bone in Osteoporotic Postmenopausal Females having Chronic Periodontitis Following Surgical Periodontal Therapy.crdownload.
48. Rao MVS, Berk J, Almojaly SA, Goodloe III S, Margarone III J, Sullivan M, et al. Effects of platelet-derived growth factor, vitamin D and parathyroid hormone on osteoblasts derived from cancer patients on chronic bisphosphonate therapy. *Int J Mol Med*. mars 2009;23(3):407-13.
49. Leizaola-Cardesa IO, Aguilar-Salvatierra A, Gonzalez-Jaranay M, Moreu G, Sala-Romero MJ, Gómez-Moreno G. Bisphosphonates, vitamin D, parathyroid hormone, and osteonecrosis of the jaw. Could there be a missing link? *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. mars 2016;21(2):e236-40.
50. Michalak F, Hnitecka S, Dominiak M, Grzech-Leśniak K. Schemes for Drug-Induced Treatment of Osteonecrosis of Jaws with Particular Emphasis on the Influence of Vitamin D on Therapeutic Effects. *Pharmaceutics*. mars 2021;13(3):354.
51. Wang-Gillam A, Miles DA, Hutchins LF. Evaluation of Vitamin D Deficiency in Breast Cancer Patients on Bisphosphonates. *The Oncologist*. juill 2008;13(7):821-7.
52. 086\_9873life0903\_613\_622.pdf [Internet]. [cité 28 avr 2023]. Disponible sur: [http://www.lifesciencesite.com/lsj/life0903/086\\_9873life0903\\_613\\_622.pdf](http://www.lifesciencesite.com/lsj/life0903/086_9873life0903_613_622.pdf)
53. Wang D, Beppu K, Yamamoto K, Inai T, Kido H. Effects of Bisphosphonate Administration on Peri-Implant Bone in Vitamin D-Deficient Rats. *J Hard Tissue Biol*. 2013;22(1):79-88.

## 7. Index des illustrations

|  |    |
|--|----|
| Figure 1: Structure moléculaire type des bisphosphonates. (Molview).....                                   | 16 |
| Figure 2 : Diagramme de Venn sur les indications des bisphosphonates (Figure personnelle) .....            | 21 |
| Figure 3 : Image d'un os sain et d'un os ostéoporotique. (13).....   | 22 |
| Figure 4 : Radiologie d'un tibia suivant l'évolution de la maladie de Paget. (17).....                     | 23 |
| Figure 5 : Radiologie du retard d'une consolidation osseuse à 6 mois d'une ostéotomie du tibia. (19) ..... | 25 |
| Figure 6 : Rôle de la PTHrP dans l'hypercalcémie maligne.(26) .....  | 29 |
| Figure 7 : Molécule du 2MD(31) .....   | 33 |
| Figure 8 : Molécule d'Eldécalcitol. (32) .....   | 34 |
| Figure 9 : Répartition os cortical et os spongieux. (33).....  | 35 |
| Figure 10 : Organisation du tissu osseux cortical. (35).....   | 35 |
| Figure 11 : Illustration montrant l'action des bisphosphonates sur la cicatrisation osseuse. (40) .....    | 38 |

## 8. Index des tableaux

|   |    |
|---|----|
| Tableau 1: Classification des bisphosphonates selon leur DCI, princeps, voie d'administration, indications, puissance.[1] ..... | 17 |
| Tableau 2 : Structure moléculaire des différents bisphosphonates. Réalisé sur Molview.[5] .....                                 | 18 |
| Tableau 3: Catégorie diagnostique de l'ostéoporose selon l'OMS. [12].....   | 22 |
| Tableau 4 : Critères d'inclusion et d'exclusion. ....   | 41 |
| Tableau 5 : Récapitulatif des éléments retrouvés dans chaque article.....   | 45 |
| Tableau 6 : Récapitulatif des articles inclus dans l'étude. ....  | 47 |
| Tableau 7 : Calcul du chi-carré. ....   | 50 |



**Thèse d'exercice : Chir. Dent. : Lille : 2024 – N°:**

Impact de la vitamine D sur la cicatrisation osseuse des patients traités par des bisphosphonates : Étude observationnelle.

**DUHAUT Camille** - p.63 : ill. 11 ; réf. 53

**Domaines** : Biologie orale

**Mots clés Libres** : Bisphosphonates, maladies osseuses, vitamine D, cicatrisation osseuse.

Résumé de la thèse :

Les bisphosphonates sont utilisés pour traiter des maladies osseuses comme l'ostéoporose, la maladie de Paget et certains cancers métastatiques, en raison de leur capacité à inhiber la résorption osseuse excessive. En chirurgie dentaire, leur importance est significative, car de nombreux patients prenant ces traitements nécessitent une prise en charge spécifique pour éviter des complications osseuses, particulièrement lors d'interventions chirurgicales. Ils présentent un défi particulier, car ils augmentent le risque d'ostéonécrose de la mâchoire (ONJ), une complication sévère.

L'objectif de l'étude est d'évaluer l'impact de la vitamine D dans la prévention de l'ostéonécrose de la mâchoire chez les patients traités par du bisphosphonates. Des carences en vitamine D peuvent aggraver le risque d'ONJ, car elles réduisent l'absorption du calcium et affaiblissent les os.

En prévention, il serait intéressant de mesurer systématiquement la vitamine D avant le traitement par bisphosphonates et proposer une supplémentation pour réduire le risque d'ONJ. Cette étude suggère que la vitamine D pourrait jouer un rôle clé dans la sécurité et l'efficacité des soins dentaires pour ces patients.

**JURY** :

**Président** : Monsieur le Professeur Thomas Colard

**Assesseurs** :

Madame le Docteur Cécile Olejnik

Monsieur le Docteur Xavier Coutel

Madame le Docteur Lidia Roman