

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 14 Mars 2014.
Par Mr Laguilliez Clément.**

**Risque d'ostéonécrose des maxillaires chez le patient traité par
bisphosphonates : bilan des connaissances en 2014 et perspectives d'avenir**

Membres du jury :

Président :

Monsieur le Professeur GRESSIER Bernard
Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Université Lille 2

Assesseur :

Monsieur le Professeur DINE Thierry
Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Université Lille 2

Membres extérieurs :

Monsieur le Docteur VERMES Philippe
Pharmacien titulaire, Roubaix

Monsieur le Docteur DECLERCK Alexandre
Chirurgien Dentiste, Proville



Université Lille 2
Droit et Santé

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille



Université Lille 2
Droit et Santé

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

Université Lille 2 – Droit et Santé

Président : Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Vice- présidents : Professeur Alain DUROCHER
Professeur Régis BORDET
Professeur Patrick PELAYO
Professeur Frédéric LOBEZ
Professeur Monique CAPRON
Professeur Salem KACET
Madame Stéphanie DAMAREY
Monsieur Pierre RAVAUX
Monsieur Larbi AIT-HENNANI
Monsieur Edouard DANJOU

Directeur Général des Services : Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen : Professeur Luc DUBREUIL
Vice-Doyen, 1^{er} assesseur : Professeur Damien CUNY
Assesseurs : Mme Nadine ROGER
Professeur Philippe CHAVATTE
Chef des services administratifs : Monsieur André GENY

Liste des Professeurs des Universités :

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BAILLEUL	François	Pharmacognosie
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique 2
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mlle	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GESQUIERE	Jean-Claude	Chimie Organique
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie

Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique 2
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et déontologie pharmaceutique
Mlle	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique

M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)
----	--------	-------	------------------------------

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	BRUNET	Claude	Pharmacologie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
M.	DUBREUIL	Luc	Bactériologie
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique

M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)
----	---------	---------	--------------------------

Liste des Maitres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique 2
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
M.	BEGHYN	Terence	Chimie Thérapeutique 3
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARATO	Pascal	Chimie Thérapeutique 2
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mlle	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mlle	CHARTON	Julie	Chimie Organique
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mlle	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Melle	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2

Mlle	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique 1
Mlle	LEONHARD	Julie	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	LORIN-LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MOUTON	Nicolas	Physique
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Melle	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
Mme	THUILLIER	Pascale	Hématologie
Mme	VANHOUTTE	Geneviève	Biochimie
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)

Liste des Maitres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et déontologie pharmaceutique

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ABADIE	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique - Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
M.	FIEVET	Pierre	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	WATRELOS	Michel	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Remerciements

A mon président de jury, monsieur le Professeur Bernard GRESSIER

Professeur des universités, Faculté de Pharmacie, Université de Lille 2
Laboratoire de Pharmacologie
Praticien Hospitalier, Chef de service du laboratoire, CH Armentières

Vous me faites l'honneur d'accepter la présidence du jury de cette thèse. Je vous remercie d'avoir pris de votre temps pour lire et juger ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

A mon conseiller de thèse, monsieur le Professeur Thierry DINE

Professeur des universités, Faculté de Pharmacie, Université de Lille 2
Laboratoire de Pharmacie clinique
Praticien Hospitalier, Chef du service pharmacie, CH Haubourdin

Je tiens à vous remercier pour vos conseils et votre disponibilité. Vous m'avez guidé tout au long de mes études par la qualité de vos enseignements ainsi que lors de mon stage dans votre service au cours de l'année hospitalo-universitaire, et vous avez accepté avec enthousiasme de diriger ce travail. Veuillez trouver dans cette thèse l'expression de toute ma reconnaissance.

A monsieur le Docteur Philippe VERMES

Docteur en Pharmacie
Pharmacien titulaire à la pharmacie de l'eurotéléport, Roubaix

Vous m'avez accueilli dans votre officine depuis le stage de 6^{ème} année et m'avez rapidement accordé votre confiance et transmis vos connaissances. C'est à vos côtés que je suis devenu le pharmacien que je suis aujourd'hui et vous me faites un grand honneur de siéger parmi ce jury. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de ma profonde gratitude.

A monsieur le Docteur Alexandre DECLERCK

Docteur en Chirurgie Dentaire
Chirurgien Dentiste, Proville

Cela fait maintenant plusieurs années que l'on se connaît et tu as accepté avec spontanéité de t'intéresser à mon travail. C'est donc avec un grand plaisir que je te compte aujourd'hui parmi les membres de ce jury. Trouve à travers cette thèse le témoignage de ma sincère amitié.

Je tiens également à adresser mes plus sincères remerciements,

A mes parents,

Pour le soutien, les conseils, la confiance et les encouragements que vous m'avez toujours apporté au long de ma vie et de mes études. Rien de tout cela n'aurait été possible sans votre aide, je vous en serai éternellement reconnaissant.

A mon frère,

Merci pour les bons moments passés ensemble, au cours de notre enfance et depuis notre arrivée à Lille. Bientôt, ce sera à ton tour!

A mes grands parents,

Merci pour votre confiance et votre amour depuis tant d'années, avec une pensée particulière pour Papi Jacques qui ne pourra pas assister à cet événement.

A Caroline,

Pour ta présence, ton soutien inconditionnel et tes conseils avisés! J'ai de la chance de t'avoir à mes côtés.

A Philippe et Benedicte Leloir, ainsi qu'à toute l'équipe de la pharmacie Leloir,

J'ai eu le plaisir d'effectuer mes premiers pas dans le monde de la pharmacie dans votre officine. Vous avez su me transmettre votre passion de la pratique officinale de la meilleure des manières au cours de mes études. Je tiens à vous remercier car c'est en partie grâce à vous que je peux aujourd'hui m'épanouir dans mon activité professionnelle.

A l'équipe de la pharmacie de l'eurotéléport,

Auprès de vous, j'ai fini ma formation (merci de m'avoir transmis vos connaissances et coaché pour l'examen de 6^{ème} année!) et débuté ma vie professionnelle dans une bonne humeur constante. Travailler avec vous est toujours un plaisir.

A mes amis, membres honorifiques du parti trunk et de « l'équipe qui perd »,

Au cours de ces années d'études, nous avons partagé tant de choses qu'il m'est impossible de toutes les citer... on retiendra quand même les nombreux apéros et soirées, les happy-hours à la cafétéria, les parties de président (ancien jeu de carte hautement stratégique, devenu de nos jours « le slop »), de PES, et j'en passe... Je suis sûr que le meilleur reste à venir, merci les copains !

Sommaire

TABLE DES ILLUSTRATIONS : FIGURES.....	13
TABLE DES ILLUSTRATIONS : TABLEAUX.....	15
GLOSSAIRE	16
INTRODUCTION	18
1 LES BISPHOSPHONATES	19
1.1 <i>Historique</i>	19
1.1.1 Le phosphore.....	19
1.1.2 Les phosphates.....	20
1.1.3 Les Bisphosphonates (BPs).....	21
1.2 <i>Physiologie du remodelage osseux</i>	23
1.2.1 Présentation des cellules du tissu osseux	23
1.2.2 Le remaniement osseux physiologique	23
1.2.2.1 Le modelage osseux	23
1.2.2.2 Le remodelage osseux	24
1.3 <i>Structure chimique et relation structure activité</i>	29
1.3.1 Généralités.....	29
1.3.2 BPs de première génération	31
1.3.3 BPs de deuxième génération	31
1.3.4 BPs de troisième génération	32
1.4 <i>Mécanisme d'action des bisphosphonates sur la matrice osseuse</i>	33
1.4.1 Au niveau tissulaire.....	33
1.4.2 Au niveau cellulaire.....	34
1.4.2.1 Diminution de la dissolution de l'hydroxyapatite	34
1.4.2.2 Action sur les ostéoclastes	34
1.4.2.3 Action sur les ostéoblastes.....	35
1.4.3 Au niveau moléculaire.....	35
1.4.3.1 les BPs de 1 ^{ère} génération (non azotés).....	36
1.4.3.2 Les aminobisphosphonates (azotés).....	37
1.4.3.2.1 Action directe.....	37
1.4.3.2.2 Action indirecte.....	37
1.4.4 Actions particulières de certains BPs.....	38
1.5 <i>Effets biologiques des BPs</i>	39
1.5.1 Inhibition de la résorption osseuse.....	39
1.5.2 Effets anti-angiogéniques	39
1.5.3 Actions sur le système immunitaire.....	39
1.5.4 Inhibition de la calcification des tissus mous.....	39
1.5.5 Effets anti-tumoraux.....	40
1.5.6 Effets anti-parasitaires	40
1.5.7 Effets indésirables.....	40
1.5.7.1 Insuffisance rénale	40
1.5.7.2 Syndrome pseudo-grippal	41

1.5.7.3	Anomalies de la formule sanguine	41
1.5.7.4	Troubles digestifs	41
1.5.7.5	Réactions immunitaires	42
1.5.7.6	Troubles métaboliques	42
1.5.7.7	Douleurs musculo-squelettiques	42
1.5.7.8	Troubles oculaires	42
1.5.7.9	Troubles neurologiques	43
1.5.7.10	Troubles squelettiques	43
1.6	<i>Indications des BPs</i>	44
1.6.1	Indication dans le traitement et la prévention de l'ostéoporose	44
1.6.1.1	Présentation de l'ostéoporose	44
1.6.1.2	Physiopathologie de l'ostéoporose	45
1.6.1.3	Traitements de l'ostéoporose	45
1.6.2	Indication dans le traitement de l'hypercalcémie maligne	48
1.6.3	Indication dans le traitement des métastases osseuses	49
1.6.3.1	Présentation des métastases osseuses	49
1.6.3.2	Physiopathologie des métastases osseuses	49
1.6.3.3	Utilisation des BPs contre ces métastases.....	50
1.6.4	Indication dans le traitement du myélome multiple	51
1.6.5	Indication dans le traitement de la maladie de Paget.....	51
1.6.5.1	Présentation de la maladie de Paget.....	51
1.6.5.2	Traitement de la maladie de Paget.....	52
1.7	<i>Pharmacocinétique des BPs</i>	53
1.7.1	Absorption.....	53
1.7.2	Distribution	53
1.7.3	Métabolisation et élimination.....	54
1.8	<i>Récapitulatif des BPs selon voie d'administration, dosage et indication</i> ..	55
2	L'OSTEONECROSE DES MAXILLAIRES	57
2.1	<i>Rappels d'anatomie</i>	57
2.1.1	Le maxillaire supérieur	57
2.1.1.1	La face jugale	58
2.1.1.2	La face infra-temporale	58
2.1.1.3	La face orbitaire.....	58
2.1.1.4	La face nasale	58
2.1.1.5	La vascularisation.....	59
2.1.2	Le maxillaire inférieur	59
2.1.3	Les dents	61
2.2	<i>Historique</i>	62
2.3	<i>Définition</i>	64
2.4	<i>Physiopathologie</i>	64
2.4.1	La théorie osseuse.....	65
2.4.1.1	L'inhibition du remodelage.....	65
2.4.1.2	Les maladies génétiques du remodelage osseux.....	65
2.4.1.3	Action du teriparatide (FORSTEO®)	66
2.4.2	La théorie vasculaire	66
2.4.2.1	l'effet anti-angiogénique	66

2.4.2.2	La conséquence des BPs sur l'afflux sanguin	67
2.4.3	La théorie de l'extraction dentaire	67
2.4.4	La théorie locale.....	68
2.4.4.1	Les effets toxiques locaux des BPs.....	68
2.4.4.2	L'action de la flore buccale	69
2.4.5	La théorie génétique	70
2.4.6	Conclusion sur la physiopathologie.....	71
2.5	<i>Aspects cliniques, radiologiques, histologiques et bilan biologique.....</i>	<i>72</i>
2.5.1	Aspects et évolution clinique.....	72
2.5.1.1	Diagnostic différentiel	72
2.5.1.1.1	L'ostéoradionécrose	72
2.5.1.1.2	Les métastases des mâchoires	73
2.5.1.1.3	L'ostéomyélite des mâchoires	73
2.5.1.1.4	La névralgie induite par une ostéonecrose cavitaire	74
2.5.1.2	Phase de début	74
2.5.1.3	Phase d'état	75
2.5.1.4	Atteintes atypiques relevées dans la littérature	76
2.5.1.5	Classification de l'AAOMS.....	77
2.5.2	Aspects radiologiques et imagerie	78
2.5.2.1	La radiographie conventionnelle.....	79
2.5.2.2	La tomodensitométrie (TDM).....	80
2.5.2.3	L'imagerie par résonance magnétique (IRM)	82
2.5.2.4	La scintigraphie osseuse avec étude en trois temps	83
2.5.2.5	La tomographie par émission de positons (TEP scan)	84
2.5.2.6	Conclusion sur l'imagerie	84
2.5.3	Aspects histologiques	86
2.5.4	Bilan biologique.....	87
2.6	<i>Epidémiologie.....</i>	<i>90</i>
2.6.1	Incidence	90
2.6.1.1	Incidence chez les patients traités par BPs intraveineux.....	90
2.6.1.2	Incidence chez les patients traités par BPs oraux	91
2.6.2	Facteurs de risques	91
2.6.2.1	Facteurs de risques inhérents au BP	91
2.6.2.2	Risques liés aux facteurs locaux	94
2.6.2.3	Facteurs de risques systémiques et démographiques	95
2.6.3	Pertinence et fiabilité de l'évaluation de l'incidence globale de l'ONM..	99
2.6.3.1	Pertinence	99
2.6.3.2	Fiabilité	99
2.6.3.3	Conclusion sur l'épidémiologie	100
2.7	<i>Prise en charge thérapeutique de l'ONM avérée</i>	<i>101</i>
2.7.1	Recommandations de l'ANSM	101
2.7.2	Prise en charge de la douleur	102
2.7.3	Prise en charge des infections.....	102
2.7.4	Prise en charge de l'extension nécrotique aux stades 1 et 2	103
2.7.5	Prise en charge de l'extension nécrotique au stade 3.....	105
2.7.6	Protection des tissus mous et des lésions	110

2.7.7 Intérêts de l'arrêt du traitement par BPs	110
2.7.8 Protocoles de traitements expérimentaux.....	111
2.7.8.1 Utilisation du plasma riche en plaquettes	111
2.7.8.2 Utilisation de l'oxygène hyperbare.....	111
2.7.8.3 Utilisation de la thérapie au laser	112
2.7.8.4 Utilisation de la thérapie à l'ozone.....	112
2.7.8.5 Reconstruction de la mandibule avec des lambeaux de fibula	113
2.7.8.6 Administration de teriparatide (Forsteo®).....	114
2.7.8.7 Conclusion sur les protocoles expérimentaux	117
2.8 <i>Prévention de l'ONM</i>	118
2.8.1 Patients candidats à un traitement par BPs	118
2.8.1.1 Dans le cadre d'une pathologie maligne	118
2.8.1.2 Dans le cadre d'une pathologie bénigne	118
2.8.2 Patients traités par BPs sans signes d'ONM	119
2.8.2.1 Dans le cadre d'une pathologie maligne	119
2.8.2.2 Dans le cadre d'une pathologie bénigne	120
2.8.3 Informations et conseils aux patients	120
2.8.4 Evaluation de l'impact des mesures de prévention	122
CONCLUSION	124
ANNEXES	126
BIBLIOGRAPHIE	131

Table des illustrations : Figures

FIGURE 1 : SYNTHÈSE DES PYROPHOSPHATES	20
FIGURE 2 : DIFFÉRENCIATION OSTEOCLASTIQUE.....	25
FIGURE 3 : SCHEMA DES PHASES DU REMODELAGE OSSEUX.....	28
FIGURE 4 : STRUCTURE CHIMIQUE D'UN PYROPHOSPHATE (A GAUCHE) ET D'UN BISPHOSPHONATE (A DROITE)	29
FIGURE 5 : SCHEMA DES DEUX TYPES DE LIAISON POSSIBLES ENTRE LES BPs ET LE CALCIUM	30
FIGURE 6 : FORMULES CHIMIQUES DE L'ATP ET DES ANALOGUES NON HYDROLYSABLES (APPCp) FORMES AVEC LES BPs DE 1ERE GENERATION	36
FIGURE 7 : SCHEMA DE LA VOIE DU MEVALONATE ET DE L'ACTION DES AMINOBISPHOSPHONATES	38
FIGURE 8 : RECOMMANDATIONS DE TRAITEMENTS DE L'OSTEOPOROSE POST-MENOPAUSIQUE SELON LE GRIO ET LA SFR EN 2012	46
FIGURE 9 : SEUIL D'INTERVENTION DE L'OUTIL FRAX®	46
FIGURE 10 : PHYSIOPATHOLOGIE DE L'HYPERCALCEMIE MALIGNE ET ACTION DES BPs	48
FIGURE 11 : LESION OSTEOLYTIQUE DE LA DIAPHYSE FEMORALE (A G.) ET METASTASE VERTEBRALE OSTEOCONDENSANTE (A DR.)	50
FIGURE 12 : VUE LATÉRALE LEGENDÉE DU MAXILLAIRE SUPÉRIEUR GAUCHE.....	57
FIGURE 13 : VUE MÉDIALE LEGENDÉE DU MAXILLAIRE SUPÉRIEUR DROIT	59
FIGURE 14 : VUE LATÉRALE DROITE LEGENDÉE DE LA MANDIBULE	60
FIGURE 15 : VUE MÉDIALE DROITE LEGENDÉE DE LA MANDIBULE	60
FIGURE 16 : NUMÉROTATION DES DENTS SELON LA NOMENCLATURE DE LA FDI.....	61
FIGURE 17 : COUPE D'UNE MOLAIRE	61
FIGURE 18 : PHOTOGRAPHIE D'UN PATIENT ATTEINT D'UN "PHOSSY JAW" EN 1899, APRES EXCISION DE SA MANDIBULE.....	63
FIGURE 19 : OSTÉONECROSE DU MAXILLAIRE SUPÉRIEUR INITIALEMENT CONFONDUE AVEC UNE METASTASE DANS UN CONTEXTE DENTAIRE PRÉCAIRE.	73
FIGURE 20 : LÉSION DÉBUTANTE SUITE À UNE EXTRACTION DENTAIRE AVEC RETARD DE CICATRISATION CHEZ UNE PATIENTE TRAITÉE PAR PAMIDRONATE (90MG/MOIS) DEPUIS UN AN.	74
FIGURE 21 : FISTULE MANDIBULAIRE DOULOUREUSE CHEZ UN PATIENT ATTEINT D'OSTÉONECROSE MANDIBULAIRE.	75
FIGURE 22 : LÉSION OSSEUSE NECROTIQUE CHEZ UN PATIENT TRAITÉ PAR ZOLEDRONATE (4MG/MOIS) DEPUIS PLUS DE DEUX ANS.	76
FIGURE 23 : LES DIFFÉRENTS STADES DE L'ONM, A : STADE 1, B : STADE 2, C ET D : STADE 3.	78
FIGURE 24 : ORTHOPANTOMOGRAMME MONTRANT UNE OSTÉOLYSE MANDIBULAIRE GAUCHE CHEZ UNE PATIENTE DE 65 ANS TRAITÉE PAR ZOLEDRONATE (4MG/MOIS) DEPUIS 4 ANS.	79
FIGURE 25 : SCANNER MONTRANT UN FOYER OSTÉOLYTIQUE DU MAXILLAIRE SUPÉRIEUR GAUCHE CHEZ UN PATIENT TRAITÉ PAR BISPHOSPHONATE.	80
FIGURE 26 : CBCT D'UN PATIENT ATTEINT D'ONM.....	82

FIGURE 27 : SCINTIGRAPHIE D'UNE PATIENTE SUIVIE POUR UNE LOCALISATION OSSEUSE STERNALE D'UN CANCER DU SEIN ET TRAITÉE PAR ZOLEDRONATE (4MG/MOIS), PRESENTANT DES DOULEURS MANDIBULAIRES ET DONT ON VOIT ICI UN FOYER HYPERFIXANT MANDIBULAIRE EN FAVEUR D'UNE ONM.....	84
FIGURE 28 : ASPECTS HISTOLOGIQUES DE L'ONM. A GAUCHE : OS NORMAL (GOLDNER X 10), A DROITE : OSTEONECROSE (GOLDNER X 2,5) OS CALCIFIÉ SANS CELLULES OSSEUSES VISIBLES (ROSE) PAS DE SIGNE DE REMODELAGE ET INFILTRAT INFLAMMATOIRE ET COLONIE BACTERIENNE (FLECHE).....	86
FIGURE 29: RISQUE CUMULATIF DE DEVELOPPEMENT D'UNE ONM A PARTIR DE L'INITIATION DU TRAITEMENT EN FONCTION DE SA DUREE (ETUDE MENEÉ CHEZ 252 PATIENTS SOUS BPs I.V DANS LE CADRE D'UNE MALADIE ONCOLOGIQUE).....	93
FIGURE 30 : TAILLE DE L'OSTEONECROSE (EN CM ²) EN FONCTION DE LA DUREE D'EXPOSITION AUX BPs ORAUX (EN ANNEES)	93
FIGURE 31: EXPOSITION OSSEUSE SPONTANÉE AU NIVEAU D'UN TORUS MANDIBULAIRE CHEZ UN PATIENT TRAITÉ PAR ALENDRONATE (FOSAMAX®) DEPUIS 9 ANS.....	95
FIGURE 32 : RESECTION AVEC FIXATION D'UNE PLAQUE D'OSTEOSYNTHESE	106
FIGURE 33 : PATIENTE CHEZ QUI UNE RESECTION DE LA PARTIE DROITE DE LA MANDIBULE A ÉTÉ EFFECTUÉE AVEC FIXATION D'UNE PLAQUE D'OSTEOSYNTHESE ET REMPLACEMENT DU CONDYLE ARTICULAIRE, CE QUI PERMET DE RETROUVER DES CONTOURS DU VISAGE NORMAUX	107
FIGURE 34 : PATIENTE PRESENTANT UNE ONM DE STADE 3, AYANT SUBI UNE RESECTION AVEC FIXATION DE PLAQUE D'OSTEOSYNTHESE MAIS AYANT PERDU TROP DE TISSUS MOU, CE QUI PROVOQUE L'EXPOSITION DE LA PLAQUE ET UNE INFECTION.....	108
FIGURE 35 : PRELEVEMENT DE TISSU MUSCULO-CUTANÉ AU NIVEAU DU MUSCLE GRAND PECTORAL ET RESULTAT FINAL APRES MISE EN PLACE DU TISSU DE COUVERTURE	108
FIGURE 36 : ABLATION TOTALE DE LA PARTIE GAUCHE DE LA MANDIBULE CHEZ UN PATIENT DE 65 ANS TRAITÉ PAR ZOLEDRONATE ET PRESENTANT UNE ONM DE STADE 3. AUCUNE PLAQUE D'OSTEOSYNTHESE N'A ÉTÉ POSÉE, VOICI LE RESULTAT 1 AN APRES LA RESECTION	109
FIGURE 37 : TDM 3D DE LA RECONSTRUCTION MANDIBULAIRE D'UN HOMME DE 72 ANS GRACE A 5 LAMBEAUX DE FIBULA 1 AN APRES L'INTERVENTION.....	113
FIGURE 38 : FORMULE DEVELOPPEE DU TERIPARATIDE (FORSTEO®)	114
FIGURE 39 : FENÊTRE ANABOLIQUE DU TERIPARATIDE MONTRANT L'ÉVOLUTION DE LA CONCENTRATION DES MARQUEURS D'OSTEORESORPTION ET D'OSTEOFORMATION EN FONCTION DE LA DUREE DU TRAITEMENT (EN MOIS).....	115
FIGURE 40 : RECONSTRUCTION 3D APRES TDM DE LA MANDIBULE D'UNE PATIENTE DE 88 ANS ATTEINTE D'ONM, AVANT (A ET B) ET APRES (C ET D) 8 SEMAINES DE TRAITEMENT PAR TERIPARATIDE A LA DOSE DE 20 µG PAR JOUR.....	116

Table des Illustrations : Tableaux

TABLEAU 1 : BISPHOSPHONATES COMMERCIALISES, STRUCTURE MOLECULAIRE ET PUISSANCE.....	31
TABLEAU 2 : TABLEAU RECAPITULATIF DES BISPHOSPHONATES SELON VOIE D'ADMINISTRATION, DOSAGE ET INDICATION THERAPEUTIQUE.....	56
TABLEAU 3 : CLASSIFICATION CLINIQUE DE L'ONM SELON L'AAOMS.	77
TABLEAU 4 : PROPOSITION DE CLASSIFICATION DES ONM NON GRADUELLE ET INCLUANT L'IMAGERIE.....	85
TABLEAU 5 : SCORE DE MOBILITE DENTAIRE, SELON L'INDICE DE L'ARPA INTERNATIONAL (ASSOCIATION DE RECHERCHE SUR LES PARODONTOPATHIES).....	105

Glossaire

AAOMS : American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons

ADA : American Dental Association

ADP : Adenosine diphosphate

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

AINS : Anti Inflammatoire Non Stéroïdien

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AMP : Adenosine monophosphate

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

ANT : Adenine Nucleotide Translocase

ATP : Adenosine triphosphate

BP(s) : Bisphosphonate(s)

CBCT : Cone Beam Computed Tomography

CRP : Protéine C-réactive

CTX : Telopectide C terminal du collagène de type I

DMAPP : Dimethylallyl pyrophosphate

EMA : European Medicines Agency (Agence Européenne du Médicament)

FDA : Food and Drug Administration

FDI : Fédération Dentaire Internationale

FGF2 : Fibroblast Growth-Factor 2

FPP : Farnesyl Pyrophosphate

GGPP : Geranyl Geranyl Pyrophosphate

GPP : Geranyl Pyrophosphate

GRIO : Groupe de Recherche et d'Information sur les Ostéoporoses

IGF1 : Insulin-Like Growth Factor 1

IL (1, 6, 11) : Interleukine (1, 6 , 11)

IPP : Isopentenyl Pyrophosphate

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

I.V : Intra-Veineuse

LED : Dose minimale efficace

M-CSF : Macrophage Colony-Stimulating Factor

MMP2 : Matrix Metalloproteinase-2 (Metalloproteinase matricielle 2)

NFS : Numération Formule Sanguine

ONM : Ostéonécrose Des Maxillaires

OPG : Ostéoprotégerine

PGE2 : Prostaglandine E2

P.O : Per Os

PRP : Plasma Riche en Plaquettes

PTH : Parathormone

RANK : Receptor Activator of Nuclear factor Kappa-B

RANKL (ou ODF) : Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B Ligand

RLO : Radicaux Libres de l'Oxygène

S.A.P.H.O : Synovite, Acné, Pustulose palmo-plantaire, Hyperostose, Ostéite

SERM : Selective Estrogen Receptor Stimulator

TDM : Tomodensitométrie

TEP-scan : Tomographie par Emission de Positrons

TGF β : Transforming Growth Factor Beta

TNF α : Tumor Necrosis Factor Alpha

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

VS : Vitesse de Sédimentation

Introduction

Les bisphosphonates (BPs) sont des médicaments utilisés dans le traitement de diverses pathologies impliquant une anomalie de la résorption osseuse. Nous les utilisons ainsi dans le traitement de l'ostéoporose, de la maladie de Paget, des métastases osseuses ou encore du myélome multiple.

En 2003, Marx et son équipe ont décrit un nouvel effet indésirable, rare et grave, de cette classe médicamenteuse : l'ostéonécrose des maxillaires (ONM). Il s'agit d'une exposition osseuse nécrotique à l'intérieur de la cavité buccale, persistant depuis au moins 8 semaines.

Cette nécrose est à l'origine de surinfections, de douleurs et de risque de fracture des os maxillaires. Tous ces désagréments provoquent une forte altération de la qualité de vie.

L'objectif de ce travail est de faire le bilan des recherches portant sur cet effet indésirable, depuis sa découverte (il y a 10 ans) à aujourd'hui. Mais également, d'étudier les avancées dans sa prise en charge thérapeutique, qu'elles soient préventives ou curatives.

Dans un premier temps, nous étudierons les bisphosphonates, de leur découverte à leur mode d'action pharmacologique, en passant par leurs effets biologiques et leurs indications. Nous profiterons de cette partie pour effectuer un rappel sur la physiologie du remodelage osseux.

Ensuite, nous nous intéresserons à l'ONM en passant en revue l'historique de cette affection, sa physiopathologie et enfin sa clinique.

Puis, nous étudierons l'épidémiologie de cet effet secondaire. Et terminerons, en détaillant les différentes mesures de prise en charge thérapeutique, dont nous disposons à l'heure actuelle.

1 LES BISPHOSPHONATES

1.1 Historique

1.1.1 Le phosphore

Le phosphore représente quantitativement le 11^{ème} élément chimique présent dans la croûte terrestre.

On suppose qu'au XII^e siècle, l'alchimiste Alchid Bechille connaissait déjà son existence. Mais officiellement, c'est en 1669 qu'il fut découvert par Henning Brand¹ dans l'urine humaine. Brand isola le phosphore en traitant de grandes quantités d'urine par une succession d'évaporations et de distillations, puis par chauffage prolongé. Il découvrit ainsi sur les parois de ses cornues², la présence d'une matière solide capable d'émettre une lumière blanchâtre dans l'obscurité au contact de l'air (d'où le nom phosphore : du grec *phos*, lumière et *phoros*, celui qui porte).

Vers 1690, l'Anglais Robert Boyle améliora le procédé en ajoutant des silicates dans l'urine, ce qui eu pour effet de former des scories. Ces déchets solides surnageant permettent une meilleure extraction du phosphore.

Cet élément existe sous 3 formes allotropiques :

- le phosphore blanc ou jaune possède une configuration tétraédrique simple. Il est très toxique et s'enflamme spontanément à 34°C en présence d'oxygène ;
- le phosphore rouge est un polymère de tétraèdres obtenu par chauffage prolongé du phosphore blanc ;
- le phosphore noir ou violet présente une structure similaire au graphite avec des atomes en couche hexagonale. Il est obtenu par chauffage très intense sous une pression élevée.

Contrairement au phosphore blanc, le rouge et le noir ne sont pas toxiques **(1)**.

¹ Henning Brand est un alchimiste allemand, également connu pour ses recherches sur la pierre philosophale.

² La cornue est un récipient utilisé dans un laboratoire de chimie pour la distillation de substances. Elle est généralement en verre, comprend un vase sphérique contenant la substance à chauffer et un long col étroit, courbé vers le bas. Celui-ci joue le rôle de condenseur ; un récipient placé sous son extrémité recueille les vapeurs condensées.

1.1.2 Les phosphates

Le phosphore est un élément très réactif, il intervient ainsi dans de nombreuses réactions chimiques. Il permet notamment la formation d'acide phosphorique (appelé phosphate dans sa forme basique).

Ce dérivé va permettre la formation des pyrophosphates. En effet, quand deux molécules d'acide phosphorique se lient entre elles par réaction anhydre d'acide, elles réalisent une liaison P-O-P avec formation d'une molécule d'eau (H₂O). Le résultat de cette liaison est un diphosphate que l'on peut également appeler pyrophosphate.

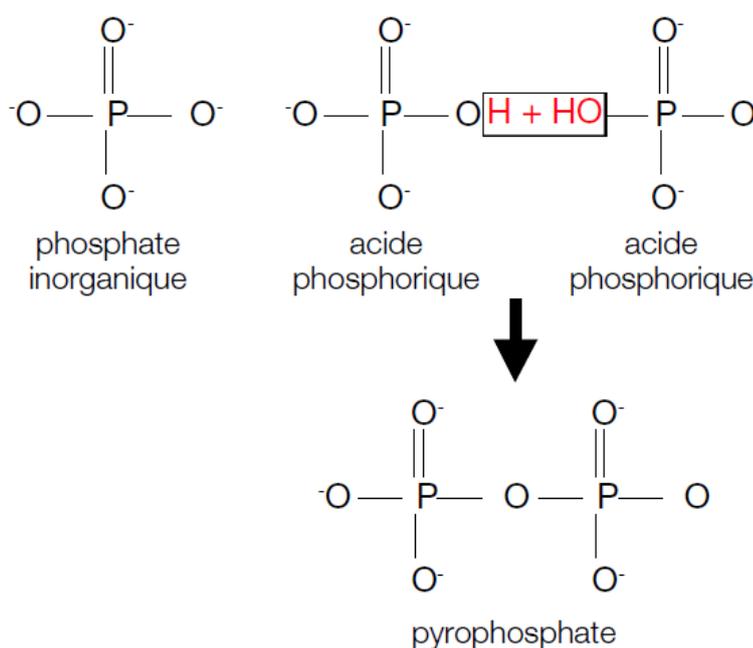


Figure 1 : Synthèse des pyrophosphates (2)

Les propriétés anticorrosives des polyphosphates sont connues depuis les années 1930, quand lors d'une erreur de manipulation, de faibles quantités de polyphosphates furent déversées dans un système d'arrosage agricole de manière continue. On a remarqué que les conduites exposées ne présentaient aucun dépôt de tartre. Cette capacité à dissoudre le carbonate de calcium a été utilisée dans l'industrie, notamment dans les poudres de lavage et les solutions savonneuses. On peut également noter leur présence dans les dentifrices (pour prévenir l'apparition du tartre), dans l'industrie pyrotechnique et dans les engrais chimiques.

En biologie humaine, leur importance est bien connue puisqu'ils entrent dans la composition des acides nucléiques, des os et des dents. Ils jouent aussi un rôle

extrêmement important dans les réactions biochimiques de transfert d'énergie (système AMP, ADP, ATP).

La médecine s'est aussi intéressée à leur propriété inhibitrice de la calcification. Les propriétés anticalcifiantes de l'urine étaient connues, mais ce n'est qu'en 1960 que Fleisch et al. ont identifié les pyrophosphates inorganiques comme responsables de cet effet **(2)**. Ils constatèrent que ce pyrophosphate prévenait la calcification et régula la minéralisation osseuse en se fixant sur les cristaux d'hydroxyapatite de calcium ($\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$).

Les essais pour utiliser cette molécule dans la prévention de formation des plaques d'athérome, dans la calcification des valves cardiaques et la formation des calculs urinaires, furent des échecs. Fleisch remarqua que les pyrophosphates étaient rapidement hydrolysés par la pyrophosphatase, qui est une enzyme présente dans la plupart des tissus de l'organisme **(2,3)**.

Des travaux ont également mis en avant une différence d'efficacité selon le mode d'administration. En effet, l'administration parentérale de pyrophosphates permet le traitement de diverses calcifications ectopiques. A l'inverse, cette efficacité n'est pas retrouvée par voie orale car la demi-vie est trop courte (16 minutes).

1.1.3 Les Bisphosphonates (BPs)

Ces molécules furent synthétisées pour la première fois en 1865 par un chimiste Russe appelé Nikolai Alexandrovitch Menshutkin. La synthèse de l'étidronate (toujours utilisé en médecine) fut réalisée par Adolf von Baeyer et August Wilhelm von Hoffmann en 1897**(2)**.

Suite aux constatations de Fleisch sur l'hydrolyse des pyrophosphates, les BPs furent développés dans le cadre de la recherche d'analogues de ces pyrophosphates.

En effet, les BPs ont des propriétés physico-chimiques semblables aux pyrophosphates. Mais contrairement aux pyrophosphates qui créent des liaisons P-O-P instables, les BPs ont tendance à former des liaisons P-C-P beaucoup plus stables et résistantes à l'hydrolyse enzymatique **(3)**.

Les BPs furent utilisés pour la première fois en médecine en 1968. Fleisch les utilisa pour inhiber des calcifications hétérotopiques, sans résultats significatifs **(2)**. En 1969, une publication dans le Lancet Journal fait état d'un enfant de 16 mois atteint

de myosite ossifiante progressive. Le traitement par étidronate per os pour combattre ses calcifications ectopiques fut un succès (4).

Fleisch et al. démontreront ensuite que les BPs permettent d'inhiber la résorption osseuse ostéoclastique et ainsi d'obtenir un solde calcique positif.

Ces découvertes scientifiques ont permis d'importants progrès dans le traitement des pathologies liées au remodelage osseux, l'industrie pharmaceutique a rapidement compris l'intérêt de ce marché. Plusieurs nouvelles molécules, de plus en plus puissantes, sont depuis apparues sur le marché et ont été utilisées dans différents domaines : tels que l'orthopédie, la rhumatologie, l'oncologie et l'hématologie.

De nos jours, 90% des maladies osseuses sont liées à un excès d'activité des ostéoclastes, toutes ces pathologies sont traitées à l'aide des BPs. Ce sont notamment les médicaments de première ligne dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique.

Leurs utilisations les plus récentes concernent l'atténuation des douleurs osseuses et la prévention des métastases osseuses. Leur action antiproliférative est également étudiée de près (des résultats ont été publiés dans le myélome multiple (5), les pathologies osseuses métastatiques (6), les sarcomes (7) ou encore dans le cadre d'infections parasitaires (8)).

1.2 Physiologie du remodelage osseux (9, 10, 11)

1.2.1 Présentation des cellules du tissu osseux

Pour rappel, le tissu osseux a 3 fonctions :

- mécanique : protection des organes et soutien du corps.
- métabolique : régulation du métabolisme phosphocalcique.
- hématopoïétique : production des cellules sanguines par différenciation des cellules souches multipotentes de la moelle osseuse.

Les cellules intervenant dans le remodelage osseux sont les suivantes :

- les *ostéoblastes* : ce sont des cellules issues du mésenchyme qui se situent à la surface du tissu osseux en croissance. Elles ont une fonction ostéoformatrice, c'est-à-dire qu'elles permettent la formation osseuse. Les ostéoblastes peuvent se transformer en ostéocytes, en cellules bordantes, ou mourir par apoptose.

- les *ostéoclastes* : ce sont des cellules géantes multinucléées d'origine macrophagique. Elles permettent la résorption de l'os uniquement aux endroits où il devient inutile, et peuvent se déplacer entre les différents sites de remodelage.

- les *ostéocytes* : ce sont des cellules différenciées avec des capacités de synthèse ou de résorption réduites. Leur rôle est essentiellement de maintenir la matrice osseuse et la calcémie.

- les *cellules bordantes* : ce sont des ostéoblastes au repos qui peuvent redevenir actifs. Ils empêchent l'accès des ostéoclastes à la matrice osseuse.

1.2.2 Le remaniement osseux physiologique

Tout au long de la vie, l'os est le siège de remaniements permanents. Ce processus permet de préserver les propriétés biomécaniques du tissu osseux et d'assurer l'homéostasie minérale. Deux mécanismes entrent en jeu.

1.2.2.1 Le modelage osseux

Il assure la formation des os in utero et pendant l'enfance jusqu'à la maturité du squelette à l'adolescence.

Il résulte de deux mécanismes :

- l'ossification endochondrale, qui assure la formation des os longs chez l'embryon ;
- l'ossification de membrane, qui siège au niveau des os plats.

1.2.2.2 Le remodelage osseux

Il a pour effet de renouveler le tissu osseux en remplaçant de l'os altéré par de l'os jeune. Pendant l'enfance, le modelage et le remodelage osseux coexistent, alors que chez l'adulte seul le remodelage persiste.

Le remodelage osseux a pour base les unités fonctionnelles de remodelage, qui sont composées des ostéoclastes et des ostéoblastes. Ces unités se déplacent au sein du tissu osseux pour assurer leur fonction. Il existe un équilibre dans le remodelage qui permet l'homéostasie de la masse osseuse au cours de la vie adulte.

Le remodelage osseux est soumis à deux boucles de régulation :

- La première est un processus hormonal ayant pour but de maintenir une concentration suffisante de calcium dans le sang. Ce processus détermine le moment idéal pour démarrer le remodelage (notion de temps).
- La seconde dépend des contraintes mécaniques agissant sur le squelette. Elle vise à préserver les propriétés mécaniques de l'os afin qu'il puisse remplir sa fonction de soutien, et choisit donc la zone du remaniement (notion de lieu).

Nous allons décrire les différentes phases du cycle de remodelage, qui dure en moyenne 150 jours **(12)** :

- Phase de repos ou quiescence :

La surface osseuse est alors inactive et recouverte de cellules bordantes, jusqu'à la survenue de précurseurs médullaires mononucléés des ostéoclastes.

- Phase d'activation :

Tout d'abord, la présence de facteurs ostéorésorbants, tels que l'hormone parathyroïdienne (PTH), la vitamine D3 ou encore le PGE2, modifie la forme des cellules bordantes. Grâce à cette modification, les ostéoclastes vont pouvoir atteindre et entrer en contact avec la matrice osseuse.

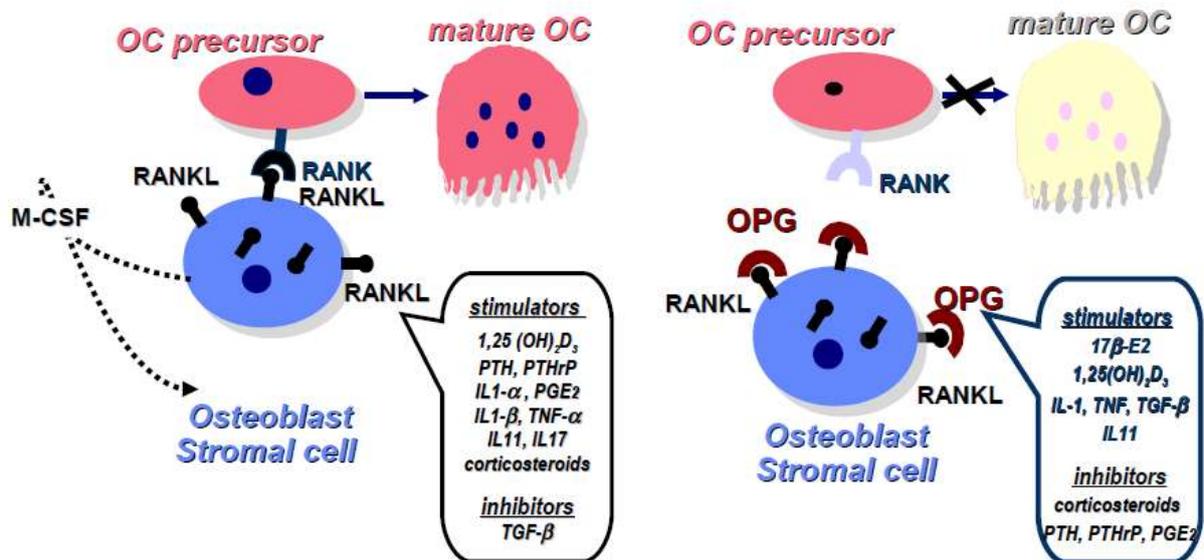


Figure 2 : Rôle du RANKL et de l'OPG dans la différenciation ostéoclastique (9)

Les ostéoblastes jouent quant à eux un rôle dans la différenciation ostéoclastique par la sécrétion de 3 molécules : Le M-CSF, Le RANKL (ou ODF) et l'OPG.

Le M-CSF (qui est un facteur de croissance cellulaire, glycoprotéique, et régulateur de la monocytopoïèse) est un facteur important à ce stade.

Il permet notamment :

- la prolifération des précurseurs médullaires des ostéoclastes (issus des monocytes) ;
- la différenciation des précurseurs médullaires en préostéoclastes pourvu d'un récepteur RANK ;

Le RANKL (RANK ligand, également appelé ODF) est quant à lui présent à la surface des ostéoblastes. Il va se lier au RANK (récepteur activateur de NF κ B), ce qui entraîne la différenciation du pré-ostéoclaste en ostéoclaste actif.

L'OPG est une protéine soluble possédant une structure moléculaire proche de celle de RANK, elle va ainsi pouvoir se lier au RANKL et inhiber la différenciation ostéoclastique.

L'expression de RANKL et la sécrétion de l'OPG sont modulées par de nombreux facteurs.

- Phase de résorption :

Cette phase nécessite deux étapes :

Tout d'abord, on va observer une acidification du milieu due à la sécrétion d'ions H⁺ par la pompe à protons située au niveau de la bordure en brosse des ostéoclastes. Cette acidification va aboutir à la dissolution de la phase minérale de l'os qui est composée de cristaux d'hydroxyapatite et de carbonate de calcium.

Ensuite, on assiste à la dégradation de la phase organique composée entre autres de collagène et de protéoglycanes. Ces composés sont dégradés par des enzymes protéolytiques lysosomales (collagénases, metalloproteinases, phosphatases acides).

Cette phase est soumise à de nombreuses molécules qui vont influencer son déroulement. Ainsi, on remarque que la PTH et la vitamine D3 augmentent la bordure en brosse des ostéoclastes et intensifient donc leur action, tandis que la calcitonine et le PGE2 ont l'effet inverse. De plus, des cytokines comme l'IL1 et le TNF α vont favoriser la sécrétion de M-CSF, IL6, IL11 ou encore PGE2 par les ostéoblastes (ces molécules augmentent ainsi la production de RANKL). Tout ceci a pour finalité d'augmenter la différenciation ostéoclastique et donc le nombre d'ostéoclastes.

- Phase de transition (ou inversion) :

Les ostéoclastes meurent par apoptose une fois qu'ils ont terminé de creuser une lacune. Ils sont ensuite remplacés par des macrophages, dont la mission est de lisser et régulariser le fond de cette lacune. Nous assistons alors à la formation de la ligne cémentante.

- Phase d'ostéoformation :

Une fois la résorption terminée et la ligne cémentante créée, les cellules osteoprogénitrices (présentent en surface de cette ligne) se divisent et se différencient en ostéoblastes. Ils vont alors synthétiser une matrice non minéralisée (afin de combler la lacune) : le tissu ostéoïde.

La formation de cette matrice est stimulée par des hormones œstrogènes et androgènes, par la vitamine D, ainsi que par des facteurs de croissance produits par les ostéoblastes tels que le FGF2, l'IGF1 et le TGF β . A l'inverse, l'IL1 et le TNF- α inhibent la formation de la matrice.

Une fois cette phase terminée, les ostéoblastes meurent par apoptose ou se différencient en ostéocytes (inclus dans la nouvelle matrice).

- Phase de minéralisation :

Enfin, les ostéoblastes vont déverser des vésicules contenant des phosphatases alcalines et des ions dans le milieu extracellulaire. Cela va avoir pour effet d'initier la minéralisation : les phosphatases alcalines vont hydrolyser les esters phosphoriques présents (qui sont des inhibiteurs de la minéralisation), et la concentration en ions calcium et en phosphate va augmenter (grâce à leur apport par les vésicules).

L'ostéocalcine augmente la concentration calcique extracellulaire et fixe le calcium sur le tissu ostéoïde.

La vitamine D3 a pour propriété l'absorption du calcium dans l'intestin et sa fixation sur la matrice osseuse encore non minéralisée.

Pour finir, les ostéoblastes qui n'ont pas disparu par apoptose et qui ne se sont pas différenciés en ostéocytes vont se transformer en cellules bordantes.

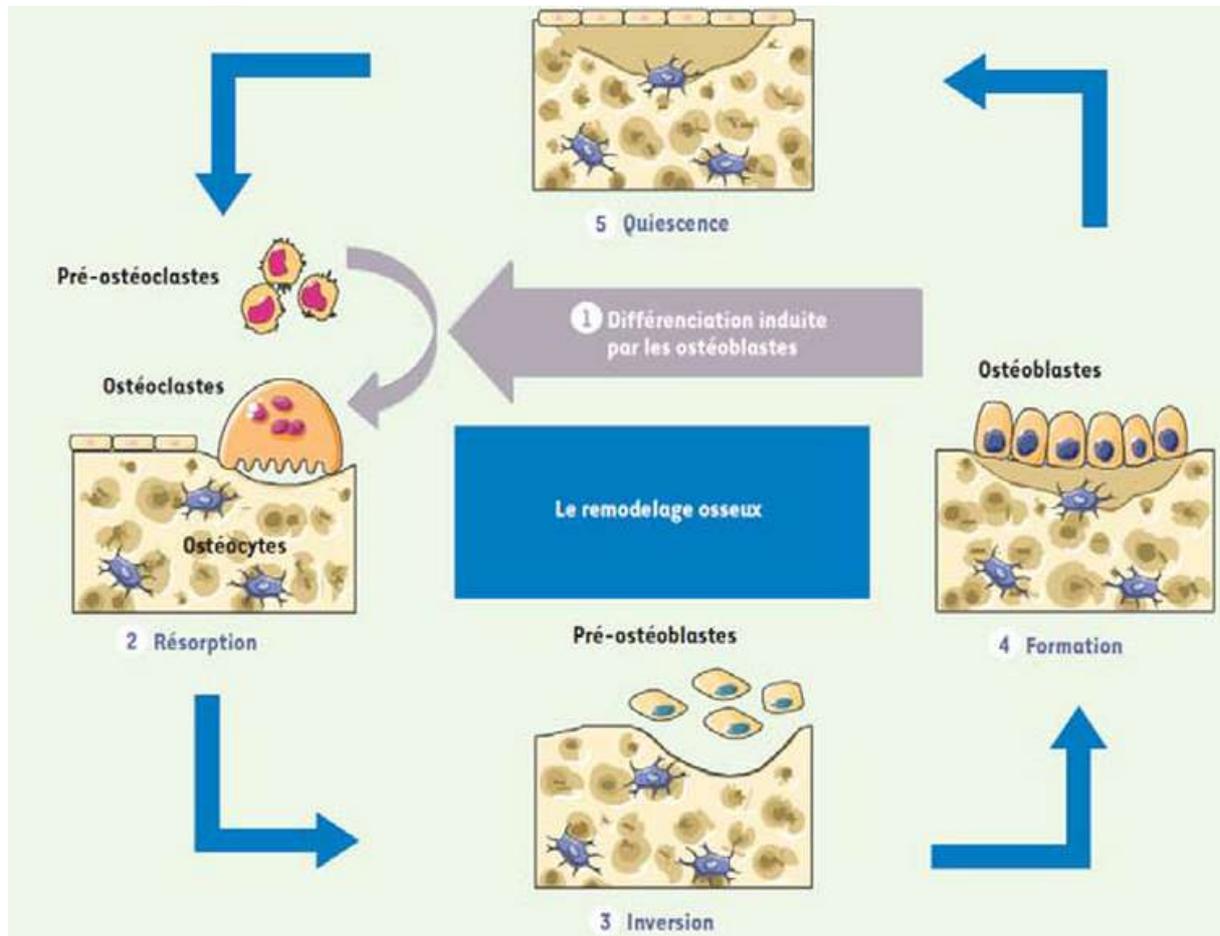


Figure 3 : schéma des phases du remodelage osseux (12)

- Conclusion sur le remodelage osseux :

Une fois la croissance terminée, l'os subit un remodelage permanent.

L'os spongieux (ou trabéculaire) est présent dans les os court et représente 20% de la masse osseuse, avec un taux de remodelage de 80%. A l'inverse, l'os cortical présent dans les os long, représente 80% de la masse osseuse avec un taux de remodelage de 20% **(13)**. En somme, environ 10% du squelette est renouvelé chaque année. Ainsi, tous les 10 ans, le squelette est renouvelé en totalité.

1.3 Structure chimique et relation structure activité

1.3.1 Généralités

Les BPs sont des molécules ayant pour particularité d'être des analogues du pyrophosphate inorganique. La grande différence de structure entre les BPs et le pyrophosphate se trouve au niveau de l'atome liant les deux phosphores. En effet, pour le pyrophosphate la liaison se fait par un atome d'oxygène, qui est remplacé par un atome de carbone central chez les BPs.

Cette structure P-C-P des BPs est extrêmement résistante aux hydrolyses enzymatiques, contrairement à la structure P-O-P du pyrophosphate inorganique. Cela confère aux BPs une grande stabilité chimique (3).

Chez les BPs comme chez le pyrophosphate, la structure externe comporte beaucoup d'atomes d'oxygènes, qui une fois ionisés vont avoir la propriété de chélater les ions divalents comme le calcium. Cette propriété confère à ces molécules une forte affinité pour l'hydroxyapatite de calcium, qui se situe dans le tissu osseux. Cela permet aux BPs de venir se fixer dans les os.

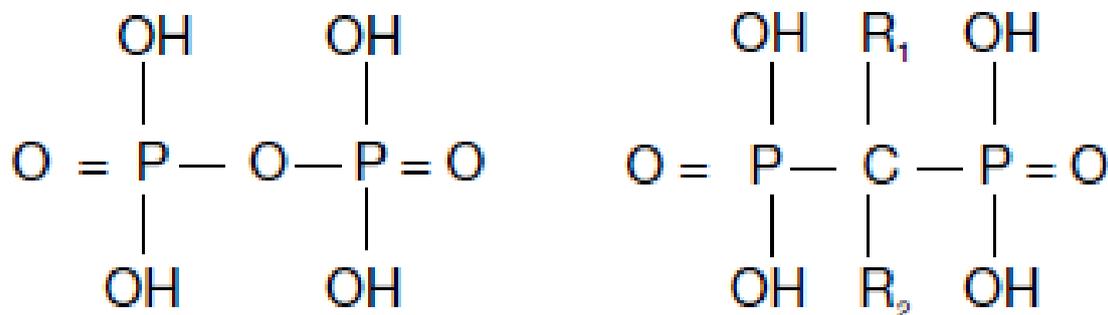


Figure 4 : structure chimique d'un pyrophosphate (à gauche) et d'un bisphosphonate (à droite) (3)

L'atome de carbone central étant tétravalent, on peut greffer aux BPs deux chaînes latérales R1 et R2 (contrairement au pyrophosphate inorganique dont l'atome d'oxygène divalent ne permet pas de liaison supplémentaire).

La chaîne latérale R1 permet d'augmenter l'affinité pour le minéral osseux (plus particulièrement pour le calcium). Si l'affinité est forte (par exemple quand R1 est un groupement OH) cela permet de fixer rapidement l'hydroxyapatite exposée dans les zones de résorption osseuse. Concrètement, on assiste donc à deux types de liaisons entre les BPs et le calcium de l'hydroxyapatite **(2)** :

- ⇒ Liaison bidentée : Chacun des deux atomes de phosphore du BP est lié à des atomes d'oxygène. Un des atomes d'oxygène lié à chaque phosphore se lie avec un atome de calcium de l'hydroxyapatite.
- ⇒ Liaison tridentée : Quand la chaîne latérale R1 est un groupement OH, il y a création d'un troisième site de liaison avec le calcium. Cela rend l'interaction plus forte.

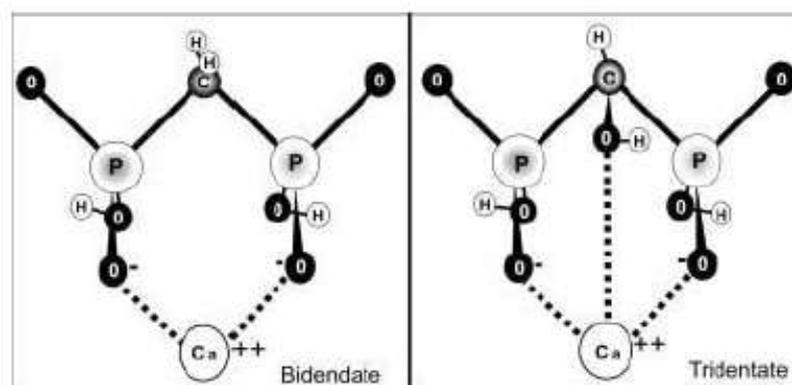


Figure 5 : schéma des deux types de liaison possibles entre les BPs et le calcium (14)

La chaîne latérale R2 donne la puissance inhibitrice de la résorption osseuse du BP et lui confère ses propriétés pharmacologiques. On différencie les trois générations de BPs grâce à cette chaîne R2.

La puissance des BPs est estimée par le modèle de Schenk **(15)**. Il a été défini en traitant des rats en période de croissance par des BPs, ce qui a induit une ostéoporose similaire à une ostéoporose congénitale. De ce fait, la dose minimale efficace (LED) de chaque molécule pour déclencher une ostéoporose chez le rat a été comparée à celle de l'étidronate (qui fait office de référence et dont la puissance avait été fixée préalablement à 1).

Nous allons exposer ces différentes molécules dans un tableau en fonction de leur puissance (selon le modèle de Schenk) et de leur formule chimique.

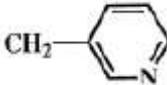
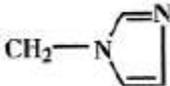
DCI	Nom commercial	R1	R2	Puissance
Etidronate	DIDRONEL®	<i>OH</i>	<i>CH3</i>	1
Clodronate	CLASTOBAN® LYTOS®	<i>Cl</i>	<i>Cl</i>	10
Tiludronate	SKELID®	<i>H</i>		10
Pamidronate	OSTEPAM®	<i>OH</i>	<i>CH2-CH2-NH2</i>	100
Alendronate	FOSAMAX® FOSAVANCE® ADROVANCE®	<i>OH</i>	<i>CH2-CH2-CH2-NH2</i>	1000
Risédroxate	ACTONEL® ACTONELCOMBI®	<i>OH</i>		5000
Ibandronate	BONDRONAT® BONVIVA®	<i>OH</i>	<i>CH2-CH2-N-C5H11</i>	10000
Zolédronate	ZOMETA® ACLASTA®	<i>OH</i>		20000

Tableau 1 : Bisphosphonates commercialisés, structure moléculaire et puissance (13)

1.3.2 BPs de première génération

Cette classe comporte 3 molécules : l'étidronate, le clodronate et le tiludronate. Leurs chaînes latérales sont relativement simples. Ce sont donc des molécules peu volumineuses proches du pyrophosphate inorganique, dont la puissance reste faible (même si elles sont capables d'inhiber la résorption osseuse in vivo).

1.3.3 BPs de deuxième génération

Ce sont les aminobiphosphonates, cette nouvelle classe thérapeutique a été créée par l'ajout d'une fonction amine (-NH₂) en bout de chaîne sur R₂. Cette classe regroupe deux molécules : le pamidronate et l'alendronate, dont la puissance augmente d'un rapport de 100 (par rapport à l'étidronate) pour le premier et de 1000 pour le deuxième.

1.3.4 BPs de troisième génération

Ce sont les BPs les plus récents, ils sont apparentés aux aminoBPs. La différence principale réside au niveau de l'atome d'azote (ou des atomes d'azote dans le cas du zolédronate) qui n'appartient plus à une fonction amine mais à un hétérocycle. La puissance de ces 3 BPs (risédronate, ibandronate et zolédronate) est considérablement augmentée par rapport à l'étidronate (respectivement x5000, x10000 et x20000).

1.4 Mécanisme d'action des bisphosphonates sur la matrice osseuse

1.4.1 Au niveau tissulaire

Les différentes classes de bisphosphonates ont une action similaire au niveau tissulaire : ils inhibent le remodelage osseux.

Tout d'abord, nous remarquons une diminution de la résorption osseuse, puis de l'ostéoformation **(16)**. Du point de vue histomorphométrique, les paramètres de résorption (l'aire de résorption active et la profondeur des lacunes) apparaissent diminués par ces molécules **(17)**.

En parallèle, on observe une diminution de l'ostéoformation globale (sans pour autant constater de diminution de l'activité des ostéoblastes dans les unités de remodelage). Celle-ci est due à une diminution du nombre d'unités de remodelage recrutées. En revanche, la quantité d'os formé au niveau d'une seule unité de remodelage n'est pas diminuée, elle peut même être augmentée par les BPs.

De plus, une étude in vitro **(18)** réalisée sur des cellules osseuses et cartilagineuses mises en présence de clodronate a montré une augmentation de la synthèse de collagène. Des cultures de moelle traitées par alendronate ont également montré une augmentation du nombre de nodules de minéralisation.

D' un point de vue densitométrique, nous constatons que la balance calcique est positive sous bisphosphonates. Nous avons donc un gain de masse osseuse ainsi qu' une diminution de la fragilité osseuse. Cela peut s'expliquer de différentes façons :

- La diminution de l'ostéorésorption ne s'accompagne pas instantanément d' une diminution de l'ostéoformation, ce qui expliquerait un gain de masse osseuse précoce (4 à 6 mois).
- La diminution de profondeur des lacunes ne s'accompagne pas d'une diminution de la formation dans les unités de remodelage, la balance est donc positive.
- L'os venant d'être formé , il est moins probable qu'il soit de nouveau remodelé. Ainsi, il possède plus de temps pour compléter sa minéralisation.

Pour conclure, les bisphosphonates diminuent le remodelage osseux en diminuant la résorption au niveau tissulaire. Et à l'échelon des unités de remodelage la balance calcique est positive (car la formation est supérieure à la résorption).

1.4.2 Au niveau cellulaire

L'ostéoclaste est considéré comme étant la cellule cible des BPs (soit directement ou indirectement) puisque c'est la cellule spécialisée dans la résorption osseuse. Différents mécanismes cellulaires, probablement intriqués, sont donc proposés .

1.4.2.1 Diminution de la dissolution de l'hydroxyapatite

Cette hypothèse initiale a été relativement abandonnée, car elle ne prend pas en compte la puissance pharmacologique des différents BPs in vivo. En effet, les faibles concentrations nécessaires à l'activité pharmacologique des nouveaux bisphosphonates n'entraînent pas de modification des propriétés de la dissolution de l'hydroxyapatite.

1.4.2.2 Action sur les ostéoclastes

Il faut savoir que les BPs ne sont pas incorporés uniformément à la surface de l'os. En effet, l'injection d'alendronate radioactif chez des rats a montré la présence de la molécule sur 70% des surfaces osseuses en cours de résorption et sur seulement 2% des surfaces en cours d'ostéoformation **(19)**.

Les BPs se fixent donc de façon prépondérante sur les zones de résorption active, où l'on trouve les ostéoclastes matures et actifs. L'acidification de la lacune de résorption par ces ostéoclastes permet la protonation des BPs et leur libération dans la matrice **(20)**. Dès l'entrée des BPs dans les ostéoclastes, ceux-ci subissent une diminution d'activité car il y a une interruption de la synthèse des protéines phénylées, des enzymes et des acides. Ainsi, en microscopie électronique, on peut observer une modification du cytosquelette (actine, vinculine), des microtubules (dépolymérisation), ainsi que la disparition de la bordure en brosse. Sous tiludronate et alendronate, nous remarquons une inhibition de la formation de l'anneau d'actine qui est nécessaire à la polarisation de l'ostéoclaste et donc à son adhésion à la matrice osseuse **(19, 21)**.

Les BPs inhibent le développement d'un milieu acide nécessaire à l'ostéorésorption et ils semblent également inhiber les précurseurs ostéoclastiques comme les monocytes et les macrophages. Ils empêcheraient ainsi, leur prolifération et leur

spécification de manière directe **(22)** ou indirecte (ce qui nécessite la présence d'ostéoblastes ou de cellules stromales **(23)**).

Enfin, les BPs déclenchent l'apoptose des ostéoclastes (avec un mode d'action différent selon le BP). Cependant, il est nécessaire de noter qu'ils n'ont aucun effet sur l'ostéoclastogénèse in vivo aux doses efficaces contre la résorption osseuse. **(24)**.

1.4.2.3 Action sur les ostéoblastes

Les ostéoblastes sont les cellules qui semblent être le moins affectées par l'action des BPs. En effet, au cours du traitement, on observe une diminution de la formation osseuse. Mais cela ne semble être que la conséquence indirecte de la baisse de résorption ostéoclastique, car au niveau des unités fonctionnelles de remodelage l'activité des ostéoblastes n'est pas perturbée.

Cependant, sous l'influence des BPs, la sécrétion d'OPG par les ostéoblastes est augmentée **(25)**. Comme nous l'avons vu précédemment, ce facteur soluble inhibe la résorption osseuse en se fixant sur le RANKL **(26)**.

Enfin, selon certaines études les BPs auraient un effet stimulateur de la différenciation ostéoblastique **(27, 28)**.

1.4.3 Au niveau moléculaire

Précédemment, nous avons vu que les BPs ont une forte affinité pour le minéral osseux, notamment au niveau des zones de résorption, et sont libérés par l'acidification du milieu en cas de résorption ostéoclastique. Après cette libération dans le milieu, les BPs vont être internalisés soit par diffusion passive, soit par endocytose (les ions H⁺ présents se lient à leur groupement phosphate, ils deviennent ainsi lipophiles et donc capables de pénétrer dans la cellule)**(29)**.

Pour comprendre le fonctionnement précis du mécanisme d'action des BPs, après leur internalisation, il faut les séparer en deux groupes car ils agissent différemment. On distinguera donc les BPs de 1^{ère} génération (qui ne sont pas azotés) des BPs de 2^{ème} et 3^{ème} génération (qui sont azotés et appelés aminobisphosphonates).

1.4.3.1 les BPs de 1^{ère} génération (non azotés)

De par leur structure très proche du pyrophosphate, ces BPs vont former avec l'AMP un analogue non hydrolysable de l'ATP que l'on appelle AppCp. L'hydrolyse de cet analogue est rendue impossible par la liaison P-C-P du BP.

Cet analogue de l'ATP, ne pouvant être hydrolysé, il va s'accumuler dans la cellule et entraîner l'apoptose en inhibant la translocase ADP/ATP (que l'on appelle aussi ANT) présente sur la surface interne de la mitochondrie. La résultante de cette inhibition est une accumulation d'ions H⁺ dans l'espace intermembranaire mitochondrial. Cette augmentation de la concentration en ions H⁺ hyperpolarise la membrane mitochondriale et cela aboutit à la libération du cytochrome C dans le cytoplasme. Ce cytochrome va initier la cascade apoptotique impliquant les caspases (30).

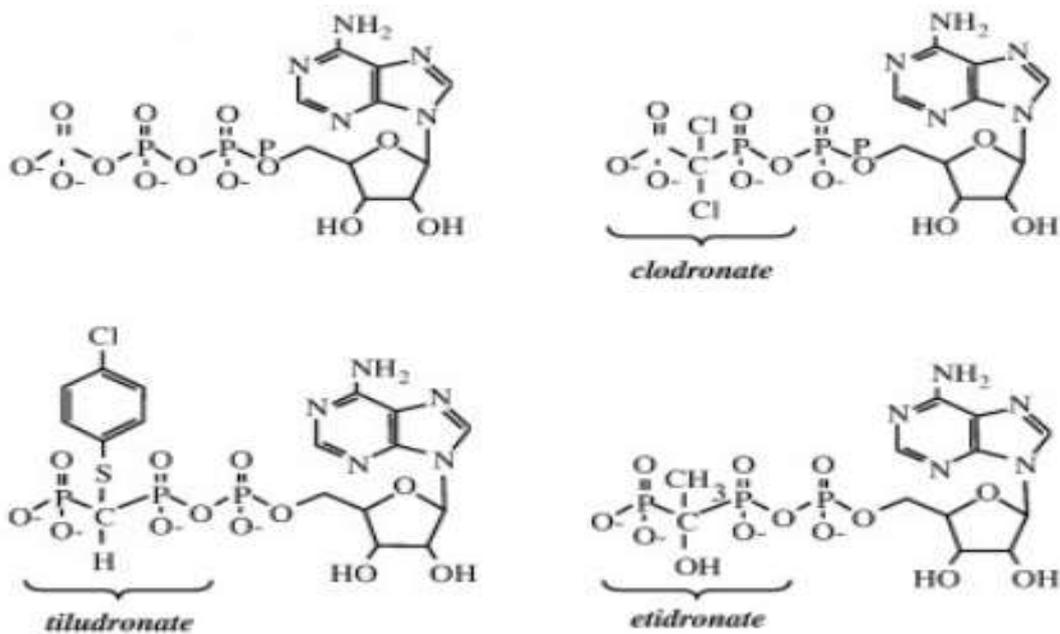


Figure 6 : formules chimiques de l'ATP et des analogues non hydrolysables (AppCp) formés avec les BPs de 1^{ère} génération (30)

1.4.3.2 Les aminobisphosphonates (azotés)

Les aminobisphosphonates vont avoir deux façons différentes de faire entrer les ostéoclastes en apoptose.

1.4.3.2.1 *Action directe*

Ces molécules peuvent provoquer la synthèse d'un autre analogue non hydrolysable de l'ATP (l'Apppl), en inhibant la voie du mévalonate. Cet analogue va ensuite agir comme l'appCp et inhiber la translocase ADP/ATP, ce qui conduira à l'apoptose de l'ostéoclaste **(31)**.

Cette action est mineure puisqu'elle n'est observée qu'à forte dose.

1.4.3.2.2 *Action indirecte*

Cette action entraînant l'apoptose des ostéoclastes est la principale. Les BPs vont inhiber la farnésyl pyrophosphate synthétase qui est une enzyme de la voie du mévalonate (voie de biosynthèse du cholestérol).

La FPP synthétase est responsable de deux réactions catalytiques dans cette voie :

- La condensation du DMAPP (dimethylallyl pyrophosphate) et de l'IPP (isopentenyl pyrophosphate) en GPP (geranyl pyrophosphate).
- La condensation du GPP et de l'IPP en FPP (farnésyl pyrophosphate).

Or, la voie du mévalonate est impliquée dans la prénylation de protéines G telles que Rho, Ras, Rac et Rab, qui ont des rôles multiples dans la cellule (circulation des endosomes, transport intracellulaire, morphologie et prolifération cellulaire). En effet, cette prénylation consiste à l'ajout de groupements FPP ou GGPP (geranylgeranyl pyrophosphates) sur ces protéines G. Donc, la FPP synthétase étant inhibée la prénylation ne peut plus avoir lieu.

Le blocage de la prénylation de Rab bloque la formation de la bordure en brosse, tandis que celle de Rac et Rho empêche la formation de la ceinture d'actine.

Ces blocages vont avoir pour conséquence une très forte diminution de l'activité ostéoclastique et une augmentation de l'apoptose.

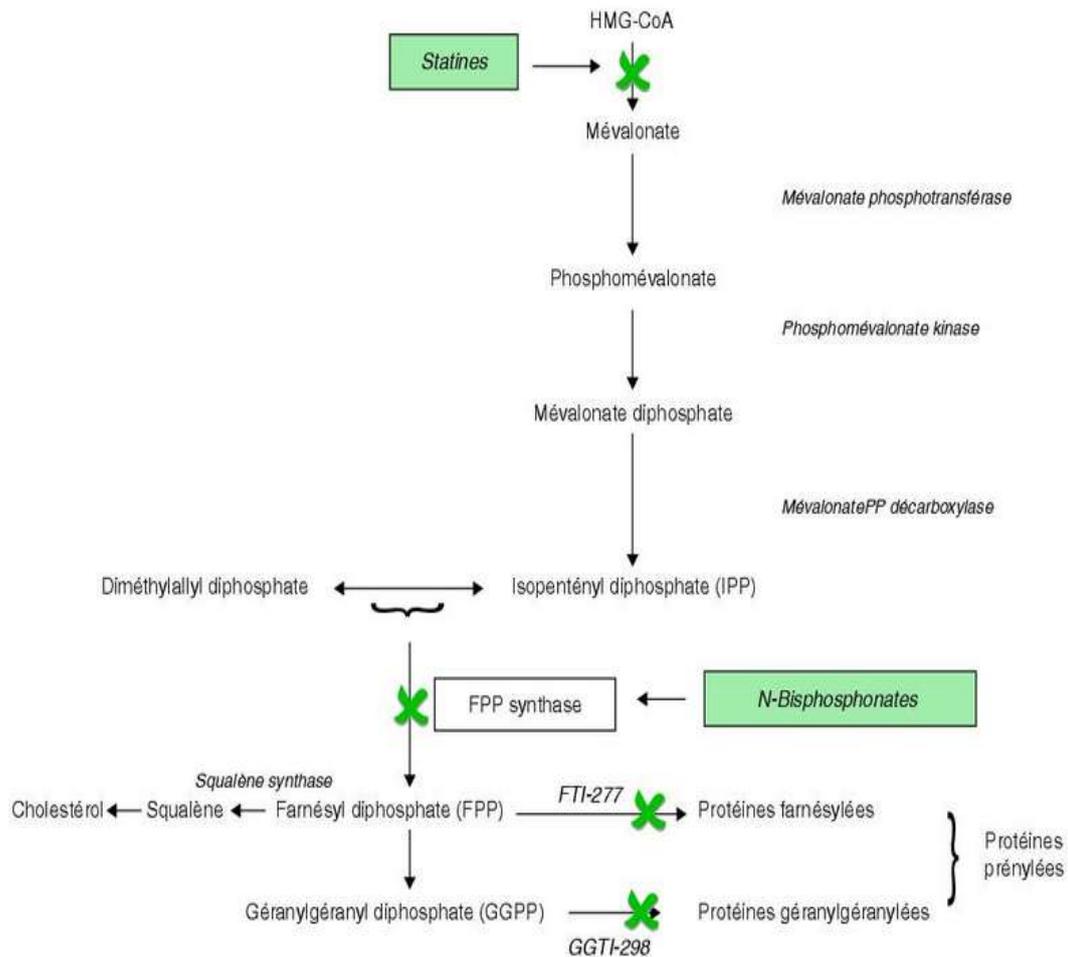


Figure 7 : schéma de la voie du mévalonate et de l'action des aminobisphosphonates (31)

1.4.4 Actions particulières de certains BP (32)

- Le pamidronate permet d'inhiber la résorption osseuse sans influencer sur la formation ou la minéralisation osseuse.
- Sous ibandronate on a observé un gain de masse osseuse.
- Le clodronate augmente *in vitro* la synthèse de collagène par les cellules cartilagineuses et osseuses.
- L'étidronate permet d'augmenter la densité osseuse sans intervenir sur les ostéoblastes ou les ostéoclastes, mais en inhibant la formation, la croissance et la dissolution de l'hydroxyapatite, de façon dose-dépendante.
- L'alendronate inhibe l'activité des ostéoclastes sans intervenir dans leur recrutement, il diminue leur activité de résorption et le nombre de sites de remodelage.
- Le tiludronate inhibe la pompe à protons des ostéoclastes et bloque la tyrosine phosphatase. Ce qui permet aux ostéoblastes de se détacher de la surface de l'os.

1.5 Effets biologiques des BPs

1.5.1 Inhibition de la résorption osseuse

L'inhibition de la résorption osseuse est le principal effet biologique de ces molécules **(2)**. Il est observé chez tous les sujets traités (sains ou atteints de maladie ostéolytique). Cet effet est dû à leur affinité particulière pour l'hydroxyapatite de calcium présente dans le minéral osseux. En effet, nous avons vu que grâce à cette fixation, ils seront relargués par acidification du milieu en cas de résorption ostéoclastique puis internalisés dans les ostéoclastes pour diminuer leur activité et induire leur apoptose.

1.5.2 Effets anti-angiogéniques

Plusieurs études ont démontré l'action anti-angiogénique des BPs. Ils ont une action d'inhibition de la prolifération des cellules endothéliales en bloquant les intégrines, les laminines (glycoprotéines constituant en grande partie la lame basale) **(33)** et en inhibant le VEGF qui est un facteur de croissance de l'endothélium vasculaire **(34)**.

1.5.3 Actions sur le système immunitaire

Certains BPs ont une action démontrée sur le système immunitaire. L'ibandronate a pour effet d'augmenter la quantité de lymphocytes de façon modérée, Tandis que le pamidronate diminue le nombre de lymphocytes circulants (en particulier les CD4+, CD8+ et NK) **(35)** et stimule la production de cytokines par les cellules immunocompétentes comme les macrophages **(36)**. Une étude parue en 2009 suggère que le zolédronate pourrait avoir comme effet de rétablir une immunocompétence efficace chez des patients affectés par le VIH **(37)**. De plus, l'étude HORIZON-PFT **(38)** montre une moindre exposition aux maladies infectieuses des patients traités par ce BP.

1.5.4 Inhibition de la calcification des tissus mous (2,3)

Les BPs ont une propriété régulatrice sur le métabolisme du calcium endogène **(38)** qui leur permet de prévenir les calcifications ectopiques in vivo.

Leur efficacité dans la prévention des calcifications extra-osseuses, de par leur action sur le tissu minéral osseux ainsi que sur le cholestérol, l'élastine et le collagène des parois artérielles, a été prouvée par plusieurs études expérimentales chez l'homme ou l'animal (que ce soit par voie orale ou I.V) **(4, 39, 40, 41, 42)**. Les BPs ont également prouvé depuis de nombreuses années leur action dans le

traitement d'affections calcifiantes telles que la myosite ossifiante (4, 41) et la calcinose (40).

En 1978, une étude a démontré leur action inhibitrice de l'athérosclérose grâce à une action bénéfique sur les calcifications artérielles (ils empêchent la première phase du processus athérosclérotique qui consiste en la capture de lipoprotéines par les macrophages) (43).

Plus récemment les BPs ont été utilisés dans le traitement de calcifications intracérébrales (44).

1.5.5 Effets anti-tumoraux (31, 45)

L'association d'un BP à une chimiothérapie anticancéreuse accentue parfois la toxicité sur les cellules tumorales (ce qui déclenche plus facilement leur apoptose) selon plusieurs études. L'action sur la voie du mévalonate, les effets anti-angiogéniques ou encore la formation de l'Apppl expliquent cette augmentation de l'efficacité des cytotoxiques.

Une étude de 2006 a démontré l'efficacité du clodronate per os dans le traitement des métastases osseuses, ainsi que comme adjuvant chez des patientes traitées pour un cancer du sein (46).

Enfin, Gnant et al. ont constaté une augmentation de la survie sans récurrence dans le cancer du sein quand l'hormonothérapie est associée au zolédronate (47).

1.5.6 Effets anti-parasitaires (8)

Grâce à leur action sur la voie du mévalonate, les bisphosphonates semblent inhiber la prolifération de plusieurs parasites : trypanosoma cruzi (agent infectieux de la maladie de Chagas ou trypanosomiase humaine américaine), toxoplasma gondii (agent infectieux de la toxoplasmose), leishmania donovani (agent infectieux de la leishmaniose viscérale ou kala-azar) et plasmodium falciparum (l'un des agents infectieux du paludisme).

1.5.7 Effets indésirables

Généralement, la grande majorité des effets indésirables sont réversibles en 48 heures en arrêtant le traitement et sont donc relativement banaux.

1.5.7.1 Insuffisance rénale

Le plus grave effet indésirable est sûrement l'insuffisance rénale aiguë survenant après administration de BPs injectables (notamment le pamidronate et le

zoledronate). Ce problème s'explique par le fait qu'une trop grande concentration sanguine de BPs peut être toxique pour les cellules rénales (le pamidronate serait essentiellement toxique au niveau du glomérule rénal, tandis que le zoledronate exercerait une toxicité tubulaire) ; cependant, on prévient cet effet secondaire en administrant le produit par voie I.V lente (au moins 15 minutes) et en veillant à une bonne hydratation pendant l'injection **(48, 49)**.

1.5.7.2 Syndrome pseudo-grippal (49, 50)

Lors des I.V de BPs on observe très souvent un syndrome pseudo-grippal qui sera traité à l'aide du paracétamol voire d'un AINS (après vérification que la fièvre n'est pas due à une infection parallèle). Il se caractérise par une fièvre, des céphalées, nausées ainsi que des douleurs musculaires ou articulaires. Le syndrome survient dans les 48 heures suivant l'administration et dure généralement 48 à 72 heures (il peut cependant perdurer jusqu'à deux semaines). Il est intéressant de noter que ce syndrome apparaît le plus souvent lors de la première injection et ne se manifeste pas de façon récurrente.

Cet effet indésirable des BPs injectables est dû à la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL6 et le TNF α par les lymphocytes T. En effet, les BPs injectables sont des aminoBPs qui ont pour propriété d'inhiber la farnésyl pyrophosphate synthétase, entraînant une accumulation d'IPP qui est un activateur des cellules T **(51)**. Une étude de 2005 a d'ailleurs prouvé qu'une administration de statine en prétraitement pourrait empêcher la libération de ces cytokines **(52)**.

1.5.7.3 Anomalies de la formule sanguine

La formule sanguine est également régulièrement perturbée de façon transitoire après une injection de BPs. On observe en particulier des anémies, thrombopénies et leucopénies (voire même des pancytopénies dans de rares cas).

1.5.7.4 Troubles digestifs

Avec les BPs per os, des troubles digestifs sont fréquemment observés : nausées, vomissements, diarrhées, ulcérations buccales, œsophagites, et douleurs abdominales **(49)**. Plus rarement, des sensations de sécheresse buccale et des ulcères gastroduodénaux sont rapportés. Il est donc important de rappeler au patient à chaque délivrance de BPs per os qu'il faut les ingérer avec une grande quantité d'eau (du robinet de préférence) et qu'il ne faut surtout pas s'allonger dans les 30 minutes suivant l'administration (il est nécessaire de conserver une position assise

ou debout pour que éviter que le comprimé ne stagne dans l'œsophage et pour empêcher les reflux gastro-œsophagiens positionnels).

1.5.7.5 Réactions immunitaires

Des réactions immunitaires peuvent également survenir : hypersensibilité immédiate, érythème polymorphe ou réactivation d'herpes et de zona sous étidronate (conséquence d'une diminution de la réponse immunitaire).

1.5.7.6 Troubles métaboliques (49)

Les BPs peuvent aussi entraîner des troubles métaboliques tels qu'une hypocalcémie (effectivement en diminuant la résorption osseuse ils diminuent le relargage du calcium osseux dans le sang) qui reste le plus souvent asymptomatique ainsi qu'une élévation de la PTH (cette PTH va augmenter la réabsorption tubulaire du calcium et empêcher l'hypocalcémie). Néanmoins des symptômes d'hypocalcémie apparaissent parfois (crampes musculaires, épisodes de tétanie, faiblesse, allongement du QT) chez des patients présentant une anomalie rénale, un dysfonctionnement des parathyroïdes (la PTH ne joue plus correctement son rôle de régulateur de la calcémie), un déficit en vitamine D ou encore une maladie de Paget. Si une hypocalcémie devient symptomatique, elle peut nécessiter une hospitalisation. Par conséquent, il serait intéressant de doser le calcium, la créatinine et la 25-OH-D3 avant, pendant et après une administration de BPs par voie I.V.

1.5.7.7 Douleurs musculo-squelettiques (51)

Ces douleurs ne sont rapportées que chez les patients sous BPs oraux et dont la prise est hebdomadaire (les BPs dont la prise est quotidienne ont des concentrations nettement plus faibles ne faisant pas survenir ce type d'effet secondaire). Les douleurs rapportées sont de types arthralgies et myalgies et concernent moins de 6% des patients.

Elles apparaissent 24 heures après la prise du médicament et persistent quelques jours. On peut essayer d'introduire un BP à faible dose (quotidiennement par exemple) puis passer à l'administration hebdomadaire par la suite pour éviter la survenue de ces douleurs qui peut diminuer l'observance des patients.

1.5.7.8 Troubles oculaires (50, 53)

Ces effets secondaires sont rares et concernent moins de 1% des patients, de plus ils ne sont rencontrés qu'avec les aminoBPs On constate donc des uvéites, des

conjonctivites transitoires et des épisclérites. On a remarqué des cas d'uvéites apparaissant jusqu'à un an après le début du traitement, elles sont bi ou uni latérales et réapparaissent si on reprend le traitement après un arrêt. En cas d'apparition d'une uvéite il est préférable de stopper l'aminoBP et de passer à un BP non azoté car il y a eu des cas de réaction croisée entre différents aminoBP (risédronate et pamidronate notamment). On peut également utiliser un collyre anti-inflammatoire pour réduire la symptomatologie.

1.5.7.9 Troubles neurologiques

Quelques cas de désordres neurologiques réversibles à l'arrêt du traitement sont connus, on notera des vertiges, des sensations d'hypoesthésie ou d'hyperesthésie et parfois une dysgueusie.

1.5.7.10 Troubles squelettiques

Ces effets indésirables n'ont été notifiés que récemment mais ont été reconnus par les différentes agences. Celui qui nous intéresse le plus ici est le risque d'ostéonécrose des maxillaires, décrit dans la presse scientifique depuis 2003 et sur lequel nous reviendrons plus longuement dans la deuxième partie de ce travail.

En 2011 une étude suédoise **(54)** a confirmé ce que d'autres suspectaient depuis 2007 : les bisphosphonates sont également responsables de fractures atypiques du fémur (en effet des chirurgiens orthopédistes avaient constatés une apparition et une augmentation de ces fractures atypiques d'un nouveau genre depuis quelques années et le point commun chez un grand nombre de patients était une prise de BPs au long cours). Cet effet secondaire avait été identifié en 2008 avec l'alendronate et est aujourd'hui reconnu comme un effet de classe par l'EMA. L'ANSM et l'EMA recommandent aux patients traités par BPs de consulter leur médecin en cas de douleur, faiblesse ou gêne dans la cuisse, la hanche ou l'aîne, ceci pouvant indiquer la possibilité d'une fracture. Il est donc important pour les pharmaciens de connaître ces recommandations pour aiguiller les patients vers leur médecin traitant en cas de plaintes de ce type.

1.6 Indications des BPs

Utilisés depuis une trentaine d'année, les BPs furent d'abord uniquement prescrits dans le traitement de la maladie de Paget. Aujourd'hui, on leur connaît de nombreuses indications différentes, allant de la prévention et du traitement de l'ostéoporose (sans conteste l'indication la plus connue de cette classe médicamenteuse) aux atteintes osseuses myélomateuses ou métastatiques s'accompagnant d'une ostéolyse, en passant par les hypercalcémies malignes.

Outre ces indications pour lesquelles ils ont des A.M.M, ils ont été testés pour des traitements de syndrome S.A.P.H.O **(55)**, des dysplasies fibreuses osseuses, dans le traitement de la nécrose aseptique de la tête fémorale (également appelée nécrose avasculaire de la hanche) **(56)** ou encore dans l'ostéogénèse imparfaite (sans toutefois obtenir d'A.M.M à ce jour pour ces indications).

1.6.1 Indication dans le traitement et la prévention de l'ostéoporose

1.6.1.1 Présentation de l'ostéoporose

L'ostéoporose est la maladie métabolique la plus fréquemment rencontrée et représente un problème de santé publique mondial car c'est une pathologie grave pouvant entraîner d'importants handicaps (surtout lors des fractures de la hanche ou des fractures vertébrales). 30% des femmes de plus de 50 ans et 70% des femmes de plus de 80 ans seraient touchées par cette pathologie selon Bartl en 2002 **(13)** ; cependant l'absence de chiffres plus récents, le nombre apparemment croissant de malades ainsi que le vieillissement de la population laisse à penser que ces chiffres pourraient être revus à la hausse. Notons également que même si c'est une pathologie très fortement féminine, 13% des hommes de plus de 50 ans seraient également touchés.

Cette maladie du squelette se caractérise par une diminution de la masse osseuse associée à une altération qualitative du tissu osseux (anomalie du remodelage, trouble de la micro-architecture osseuse, trouble de la minéralisation osseuse et présence de micro-fissures). Ces différentes anomalies vont aboutir à la constitution d'une fragilité osseuse à l'origine d'un risque fracturaire potentiellement mortel (la mortalité suite à une fracture du col du fémur est de 20% et chez une personne de plus de 80 ans l'espérance de vie tombe à 1 an et demi. De plus, la perte d'autonomie est conséquente chez la personne âgée **(57)**).

1.6.1.2 Physiopathologie de l'ostéoporose

Cette maladie a une physiopathologie que l'on découvre de plus en plus compliquée, même si les carences en facteurs nutritionnels (vitamine D et calcium) ainsi que les modifications de facteurs hormonaux (PTH et œstrogènes) restent les principales raisons de la perte osseuse.

Deux formes cliniques se distinguent :

- L'ostéoporose post-ménopausique (la plus fréquente).
- Les ostéoporoses « secondaires » (surtout l'ostéoporose cortisonique).

1.6.1.3 Traitements de l'ostéoporose

Les dernières recommandations de l'ANSM datent de 2006 et disent que le traitement a pour but d'empêcher la perte osseuse pour réduire le risque de fracture. Selon ces recommandations, l'alendronate et le risédronate seraient les traitements de référence dans le traitement de l'ostéoporose post ménopausique et l'administration d'une de ces molécules devrait être poursuivie pendant au moins 4 ans (au delà il faut faire une réévaluation du risque fracturaire pour décider de la poursuite ou non du traitement). Les études montrent une augmentation de 8.8% de la densité osseuse du rachis lombaire, 5.9% au col du fémur et 7.8% pour le trochanter après 3 ans de traitement par alendronate. On constate aussi une réduction de 50% des fractures vertébrales et de 56% des fractures de la hanche chez les femmes atteintes d'ostéoporose sans antécédents de fracture vertébrale et traitées par alendronate **(58)**.

En 2012, devant les nouvelles études parues depuis 2006 et les dernières recommandations de l'ANSM, le GRIO (groupe de recherche et d'information sur les ostéoporoses) et la société française de rhumatologie ont décidé de proposer des recommandations actualisées sur les traitements de l'ostéoporose post-ménopausique **(59)**. Ces recommandations vont vers une simplification des stratégies thérapeutiques et préconisent de se servir de l'outil FRAX® (outil développé par l'OMS et disponible sur internet pour évaluer le risque de fracture des patients selon différents critères) dans le diagnostic et la décision de prise en charge thérapeutique chez des cas non « évidents ».

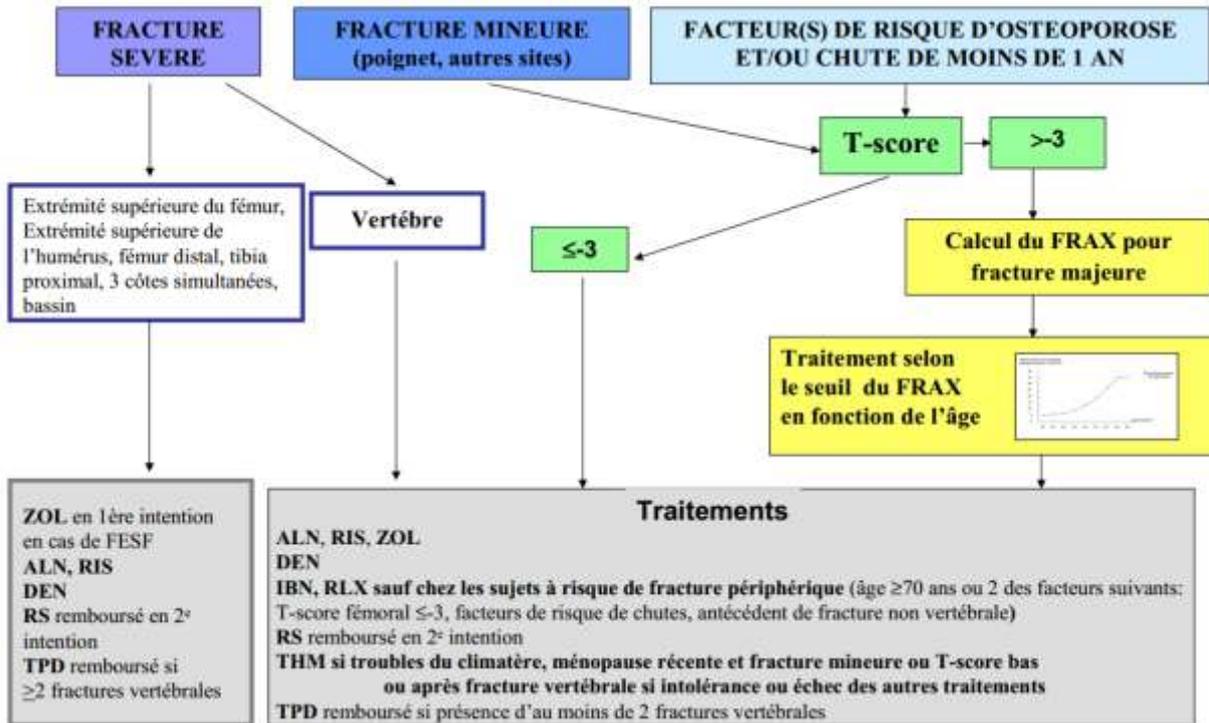


Figure 8 : recommandations de traitements de l'ostéoporose post-ménopausique selon le GRIO et la SFR en 2012 (59)

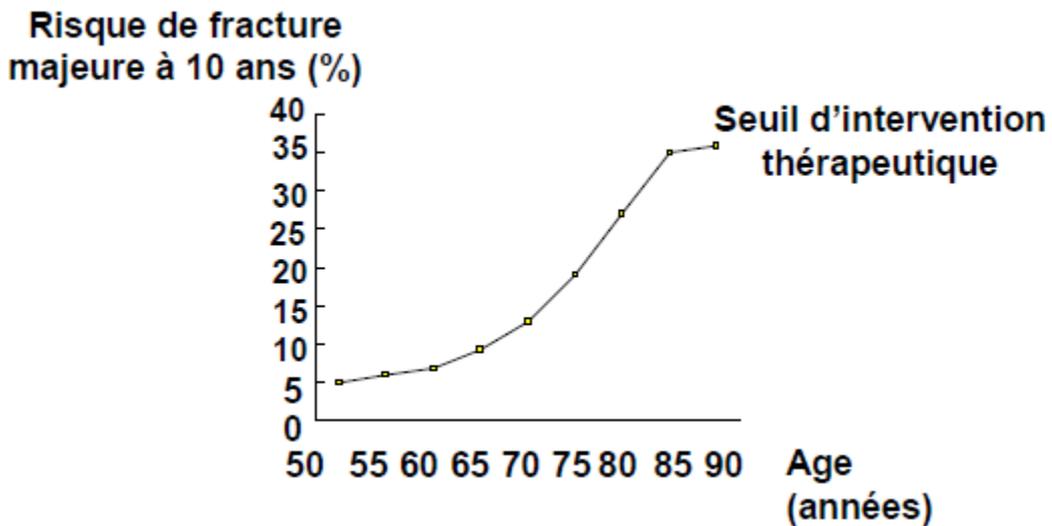


Figure 9 : seuil d'intervention de l'outil FRAX® (59)

On retient de tout cela que les BPs sont toujours les traitements de première intention dans l'ostéoporose (sauf contre-indications), mais il faut citer les alternatives à ces molécules qui se font plus nombreuses depuis quelques années :

- Les SERM (*selective estrogen receptor modulator*) comme le Raloxifène (Evista®, Optruma®).
- Les anabolisants stimulant la formation osseuse comme la parathormone (Forsteo®) et le ranélate de strontium (Protelos®).
- Le denosumab (Prolia®), anticorps monoclonal humain qui se lie au RANKL (protéine essentielle pour la différenciation, l'activation et la survie de l'ostéoclaste).

1.6.2 Indication dans le traitement de l'hypercalcémie maligne

C'est la complication métabolique avec risque vital à court terme la plus fréquente lors d'une maladie oncologique. 10 à 20 % des patients atteints d'un cancer à un stade avancé sont touchés par l'hypercalcémie maligne. Il est nécessaire de la distinguer d'un hyperparathyroïdisme primaire qui aura les mêmes conséquences mais est d'origine différente. Les cancers les plus fréquemment associés à ce trouble de la calcémie sont le cancer du sein et le cancer du poumon.

Les symptômes cliniques évocateurs d'une hypercalcémie maligne sont : fatigue, état confusionnel, polyurie et polydipsie, constipation, nausées et vomissements.

En dehors de la réhydratation, toutes les autres thérapeutiques utilisées pour traiter l'hypercalcémie maligne ont été remplacées par les BPs : ils normalisent la calcémie chez 90 % des patients (néanmoins leur efficacité diminue lorsque l'hypercalcémie récidive).

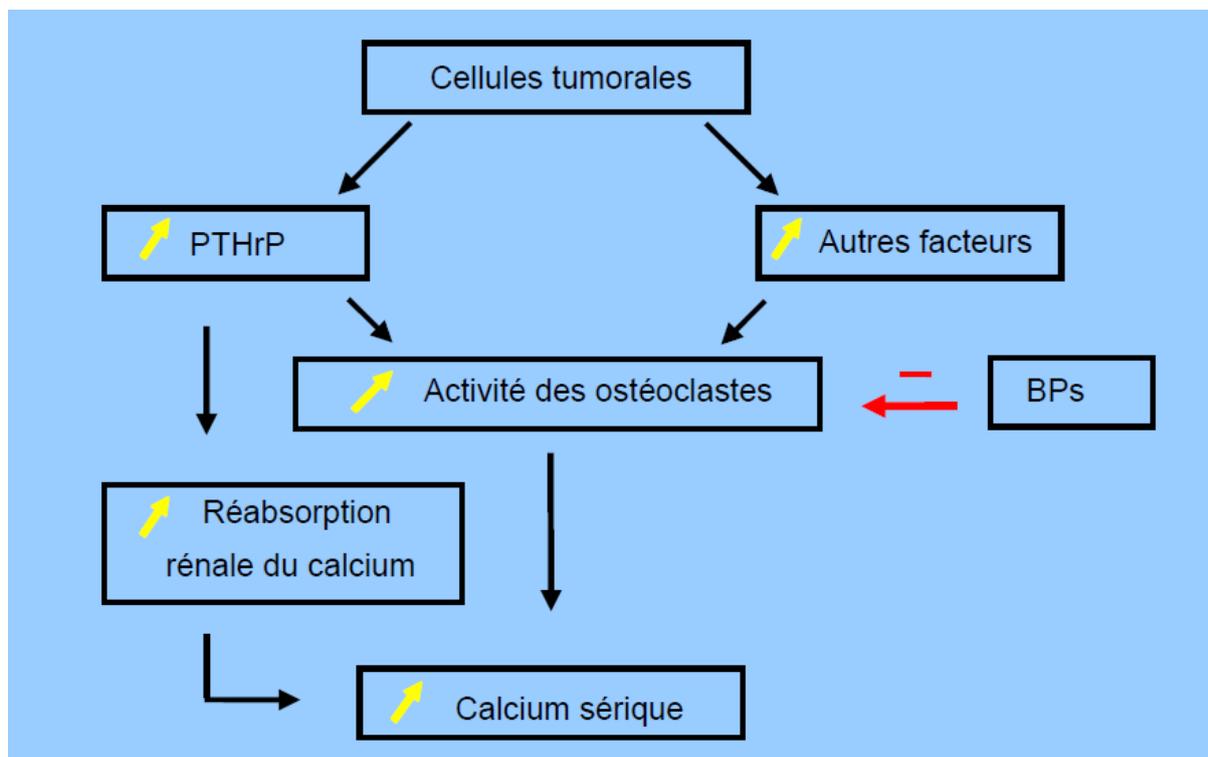


Figure 10 : Physiopathologie de l'hypercalcémie maligne et action des BPs (60)

1.6.3 Indication dans le traitement des métastases osseuses (61)

1.6.3.1 Présentation des métastases osseuses

Les métastases osseuses sont relativement fréquentes et représentent une partie importante de la morbidité des cancers ; environ deux tiers des patients présentant une pathologie cancéreuse à un stade avancé présentent ces métastases qui montrent le plus souvent la généralisation de leur maladie.

Les métastases osseuses vont avoir deux conséquences directes : tout d'abord elles vont provoquer une forte augmentation du risque de fracture (dont les conséquences seront différentes selon la localisation fracturaire et l'état général du patient). Ensuite ces métastases vont entraîner des douleurs osseuses plus ou moins importantes selon les cas.

1.6.3.2 Physiopathologie des métastases osseuses

Des cellules tumorales vont migrer par voie hématogène puis entrer dans les travées osseuses en traversant les capillaires sinusoides de la moelle pour sécréter des cytokines et des facteurs de croissance. Ces facteurs humoraux auront différentes conséquences : soit ils seront à l'origine d'une ostéolyse par stimulation ostéoclastique, soit ils donneront une ostéocondensation (on appelle cela des métastases condensantes) par stimulation ostéoblastique. Parfois on assistera même aux deux phénomènes en même temps. Cependant l'ostéolyse reste nettement plus fréquente que l'ostéocondensation avec un ratio de 90/10 en sa faveur. C'est l'imagerie médicale qui va montrer le caractère condensant, ostéolytique ou mixte des métastases (on utilisera pour cela une simple radiographie, la TDM et la scintigraphie osseuse étant plutôt réservées à l'analyse de l'extension de ces métastases ou à l'évaluation de leur caractère malin ainsi que pour diagnostiquer un éventuel envahissement des tissus mous).

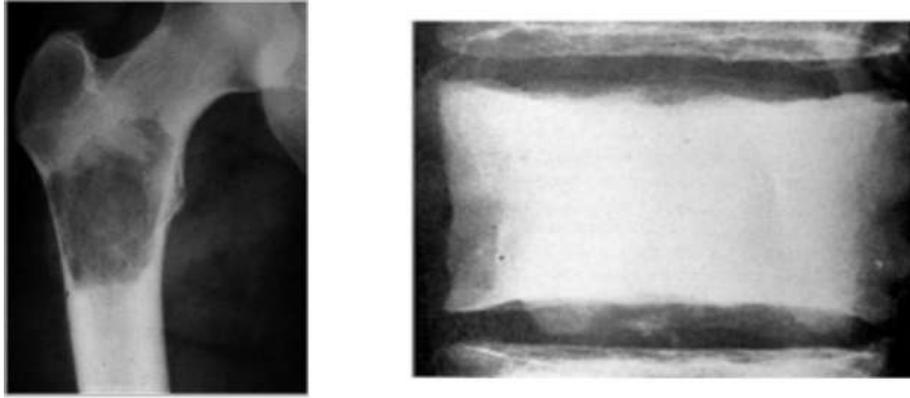


Figure 11 : lésion ostéolytique de la diaphyse fémorale (a g.) et métastase vertébrale ostéocondensante (à dr.) (62)

Les métastases osseuses apparaissent de façon préférentielle chez les patients atteints de cancers « ostéophiles » comme le cancer de la prostate (80 % d'évolutivité osseuse), le cancer du sein (40 % de complications métastatiques osseuses), et les cancers du poumon, du rein, de la thyroïde ainsi que certains cancers digestifs.

1.6.3.3 Utilisation des BPs contre ces métastases

Tout d'abord il faut indiquer que seuls des aminoBPs I.V sont utilisés dans cette indication : ce sont l'acide zolédronique (Zometa®), l'acide pamidronique (Ostepam®) et l'acide ibandronique (Bondronat®). Grâce à leur mode d'action et à leur forte puissance, ces BPs vont fortement inhiber la résorption ostéoclastique et diminuer l'incidence des fractures chez les patients souffrant de métastases osseuses (63). Ils empêcheraient la nidation des cellules malignes dans le tissu osseux et induiraient également l'apoptose de ces cellules de par leur action sur la voie du mévalonate (64) Des auteurs ont évalué dans une méta-analyse de différentes études randomisées chez des patients atteints de maladie oncologique et de métastases l'apport des BPs dans la réduction de la morbidité osseuse par rapport à d'autres traitements (65). Comparés au placebo les BPs ont montrés une réduction significative du risque de fractures (vertébrales ou non), du recours à la chirurgie ou à la radiothérapie au delà de 12 mois de traitement.

Les résultats d'un autre essai randomisé de phase III ont montré une efficacité supérieure de l'acide zolédronique par rapport à l'acide pamidronique sur le taux de survenue de complications osseuses chez des patientes présentant un cancer du sein et au moins une lésion ostéolytique (66).

Aujourd'hui, l'efficacité des BPs I.V dans le traitement des métastases osseuses (tant pour réduire le risque fracturaire que pour diminuer les douleurs osseuses) est reconnue et ils en sont même les traitements de référence.

1.6.4 Indication dans le traitement du myélome multiple (67, 68)

Le myélome multiple, également connu sous le nom de « maladie de Kahler » est un cancer hématologique qui atteint les plasmocytes (lymphocytes B activés en différenciation terminale, producteurs d'immunoglobulines). La pathologie se caractérise notamment par le développement dans le squelette de multiples tumeurs osteolytiques à plasmocytes (plasmocytomes) sécrétant dans 80 % des cas une immunoglobuline monoclonale (soit de type G dans 2/3 des cas, soit de type A dans 1/3 des cas). La survie moyenne constatée chez les patients qui contractent le myélome de Kahler est de 5 ans.

L'ostéolyse est donc une complication grave et importante de cette pathologie, elle résulte d'un déséquilibre entre la formation et la résorption osseuse. Le processus ostéolytique est différent de l'ostéolyse provoquée par les métastases osseuses car dans le myélome multiple les lésions osseuses ne sont jamais réparées et peuvent continuer à évoluer même si la réponse au traitement est bonne.

Au cours des deux dernières décennies, les BPs sont devenus une thérapie de référence dans le myélome multiple. On recommande de débiter le traitement au stade III (caractérisé par au moins l'un des critères suivant : hémoglobine < 8.5 g/dl, calcémie > 120 mg/l, lésions osseuses multiples et taux élevé d'immunoglobulines) (69, 70). Les perfusions mensuelles de zoledronate et de pamidronate ont permis de réduire significativement les complications squelettiques de la pathologie, ainsi que les douleurs osseuses et les hypercalcémies.

1.6.5 Indication dans le traitement de la maladie de Paget (71)

1.6.5.1 Présentation de la maladie de Paget

Cette pathologie se caractérise par un remaniement osseux à la fois anarchique et excessif qui aboutit à une désorganisation morphologique et structurelle de l'os. C'est la phase de reconstruction osseuse (après résorption ostéoclastique) trop forte qui va entraîner une hypertrophie ainsi qu'une densification osseuse.

Au niveau étiologique, on sait qu'il existe une prédisposition génétique (gène sequestosome 1, chromosome 5) et il y aurait également des arguments en faveur d'une infection virale par le groupe des paramyxovirus (on a observé des inclusions dans des ostéoclastes). Cette pathologie est constatée chez environ 7 % des personnes âgées de plus 60 ans et son extension va varier selon les cas (atteinte d'un seul os ou maladie multifocale). Cependant, il faut noter qu'elle n'est pas diffuse car il existe des zones osseuses Pagétiques à côté de zones osseuses saines.

Pour ce qui est de la clinique, la majorité des maladies de Paget sont asymptomatiques et on les découvre dans ce cas fortuitement lors d'un bilan radiologique. En ce qui concerne les cas symptomatiques, on note des douleurs osseuses, une augmentation du volume crânien ou encore des déformations de membres (souvent une incurvation du tibia).

1.6.5.2 Traitement de la maladie de Paget

Anciennement, on utilisait la calcitonine mais ce traitement a progressivement été remplacé par les BPs. Ces derniers bloquent l'activité ostéoclastique, ce qui a pour effet de freiner le remaniement excessif Pagétique.

Les BPs ayant une AMM pour le traitement de cette pathologie sont les suivants :

- Etidronate (Didronel) : 5 à 7 mg/kg/j pendant 6 mois avec reprise si rechute.
- Tiludronate (Skelid) : 200 mg/j pendant 3 mois avec reprise si rechute.
- Risedronate (Actonel) : 30mg/j pendant 2 mois.
- Pamidronate I.V (Ostepam) : dans les cas rebelles ou graves.
- Zoledronate (Aclasta) : le plus efficace, avec une durée d'action d'environ 1 an

Il est également nécessaire de mettre en place une supplémentation en vitamine D et calcium car la demande de l'os Pagétique est forte et les sujets souvent âgés donc susceptibles d'être carencés. Enfin, on notera que les formes asymptomatiques, même si découvertes, ne sont pas traitées. Le traitement est réservé aux formes douloureuses, étendues ou avec des localisations à risque ainsi qu'aux sujets jeunes.

1.7 Pharmacocinétique des BPs

1.7.1 Absorption

Les BPs administrés par voie orale ont une absorption digestive faible (biodisponibilité orale de 1 à 10 %) (**72, 73**) du fait de leurs difficultés à passer les membranes cellulaires (leurs charges négatives dans le milieu intestinal alcalin les rendent polaires et les empêchent de passer les membranes lipophiles, il n'y a donc pas de transport trans-cellulaire). La quantité absorbée le serait par transport paracellulaire (entre les cellules à travers les jonctions serrées) au niveau supérieur de l'intestin grêle car c'est la zone intestinale présentant la plus grande surface d'absorption (**32, 72, 73**).

L'absorption des BPs administrés par voie orale est fortement diminuée par la prise concomitante de nourriture, et l'est encore plus si les aliments ingérés présentent une forte teneur en calcium ou en fer (cations divalents qui forment des complexes insolubles avec les BPs (**72**)). Lors d'études chez le rat, il a été mis en évidence que l'absorption d'etidronate à jeun est comprise entre 1.5 et 3.5 % ; cependant elle devient nulle si l'administration est réalisée pendant le repas (**72**). Des résultats ont également été publiés pour l'alendronate, dont l'absorption est 5 fois plus élevée chez les rats à jeun que chez les rats auxquels on l'administre en même temps que de la nourriture (**72**). Chez l'Homme, on a constaté le même phénomène ainsi qu'une diminution de l'absorption si on rapproche le 1^{er} repas de la journée de l'administration du BP : l'alendronate présente une absorption de 0.8 % chez un sujet à jeun depuis une nuit s'il prend son 1^{er} repas au moins 2 heures après la prise du médicament. Cette absorption est ramenée à 0.5% si le sujet prend son 1^{er} repas 30 minutes à 1 heure après la prise d'alendronate (**72**). C'est pourquoi il faudrait que la prise de BP se fasse le matin à jeun, 2 heures avant de manger et sans se recoucher (ce qui est difficilement réalisable en pratique).

1.7.2 Distribution

La demi-vie plasmatique des BPs est relativement courte (de l'ordre de 30 minutes à 2 ou 3 heures selon la molécule) (**72**).

Une petite quantité est liée aux protéines plasmatiques tandis que 20 à 80 % de la fraction libre est incorporée à l'os pour se fixer sur l'hydroxyapatite (**72**). Le taux de la fraction libre qui se lie à l'os varie pour chaque molécule selon son affinité pour le calcium (comme nous l'avons vu précédemment cette affinité est en partie

déterminée par la chaîne latérale R1 de la molécule. Par exemple 20 % de liaison pour le clodronate et 50 % pour l'etidronate).

Dans les os, la répartition des BPs n'est pas homogène. Ils ont tendance à se fixer préférentiellement aux os présentant un fort taux de résorption **(2)** (ce qui s'explique par le fait que l'exposition des cristaux d'hydroxyapatite est plus forte au niveau des sites en cours de résorption et qu'ils sont donc plus facilement atteignables par les BPs) **(73)**.

La demi-vie osseuse des BPs est donc largement supérieure à leur demi-vie plasmatique puisqu'ils ne seront libérés que lorsque l'os sera de nouveau résorbé (en moyenne un site osseux est remodelé tous les 2 ans ce qui donne une demi-vie osseuse de plusieurs années aux BPs, environ 10 ans pour l'alendronate chez l'homme par exemple **(73)**).

Pour ce qui est de l'exposition des tissus mous, elle est très faible et ne dure que très peu de temps **(2, 73)**. Néanmoins, on a pu assister à des cas d'accumulation au niveau de la rate, de l'estomac et du foie lors de perfusions trop rapides de BPs intraveineux (ces accumulations seraient dues à une formation de complexes avec le fer et le calcium quand la perfusion est rapide et que la dose est très forte). Les macrophages du système reticulo-endothélial se chargent de phagocyter ces agrégats.

1.7.3 Métabolisation et élimination (32)

Les BPs sont métaboliquement stables, la liaison P-C-P étant trop forte pour subir une hydrolyse enzymatique **(73)**. La portion de BPs circulant dans le sang est donc rapidement éliminée par voie urinaire sous forme inchangée. L'excrétion biliaire est quant à elle insignifiante.

1.8 Récapitulatif des BPs selon voie d'administration, dosage et indication

DCI	Nom commercial	Voie	Dosage	Indication	Génération
<u>Etidronate</u>	Didronel®	PO	200 mg	Maladie de Paget, Hypercalcémie maligne	1 ^{ère}
<u>Clodronate</u>	Lytos®	PO	520 mg	Hypercalcémie maligne, ostéolyse maligne	1 ^{ère}
	Clastoban®	PO	800 mg	Hypercalcémie maligne, ostéolyse maligne	
		IV	300 mg/5 ml	Hypercalcémie maligne	
<u>Tiludronate</u>	Skelid®	PO	200 mg	Maladie de Paget	1 ^{ère}
<u>Pamidronate</u>	Ostepam®	IV	15 mg/ml	Hypercalcémie maligne, ostéolyse maligne, myélome de stade III, maladie de Paget	2 ^{ème}
<u>Alendronate</u>	Fosamax®	PO	10 mg	Ostéoporose post ménopausique, ostéoporose masculine	2 ^{ème}
			70 mg	Ostéoporose post ménopausique	
	Fosavance® , Adroavance®	PO	70 mg d'alendronate /2800 UI de cholecalciferol	Ostéoporose post ménopausique avec risque d'insuffisance en vitamine D	
			70 mg d'alendronate/ 5600 mg de cholecalciferol	Idem chez patiente sans supplémentation en vitamine D	

<u>Risédrone</u>	Actonel®	PO	5 mg	ostéoporose post ménopausique, ostéoporose cortisonique	3 ^{ème}
			30 mg	Maladie de Paget	
			35 mg	Ostéoporose post ménopausique, ostéoporose masculine	
			75 mg	Ostéoporose post ménopausique	
	Actonelcombi®	PO	35 mg de risedronate/ 1000 mg de calcium/ 880 UI de cholecalciferol	Ostéoporose post ménopausique	
<u>Ibrandronate</u>	Bonviva®	PO	150 mg	Ostéoporose post ménopausique	3 ^{ème}
		IV	3 mg	Ostéoporose post ménopausique	
	Bondronat®	IV	2mg	Hypercalcémie maligne, métastases osseuses	
6 mg					
<u>Zolédronate</u>	Aclasta®	IV	5 mg, flacon de 100 ml	Ostéoporose post ménopausique, ostéoporose masculine, ostéoporose cortisonique, maladie de Paget	3 ^{ème}
	Zometa®	IV	4 mg/100 ml	Hypercalcémie maligne, Pathologie maligne avec complications osseuses	

Tableau 2 : tableau récapitulatif des bisphosphonates selon voie d'administration, dosage et indication thérapeutique (58)

2 L'OSTEONECROSE DES MAXILLAIRES

2.1 Rappels d'anatomie

Pour bien comprendre cette pathologie, il faut avoir quelques notions de l'anatomie des os maxillaires et des dents (notions essentiellement ostéologiques et vasculaires).

2.1.1 Le maxillaire supérieur (74)

Le maxillaire supérieur est un os pair de la face qui s'articule avec tous les os de celle-ci. Cet os a pour particularité d'être très bien vascularisé et d'être le lieu d'implantation des dents du haut. Il est situé au dessus de la cavité buccale (la partie antérieure du palais, c'est le maxillaire supérieur), en dessous de la cavité orbitaire et en dehors des fosses nasales. Cet os est constitué d'un corps de forme triangulaire pyramidale et présente 4 faces : la face jugale, la face infra-temporale, la face orbitaire et la face nasale.

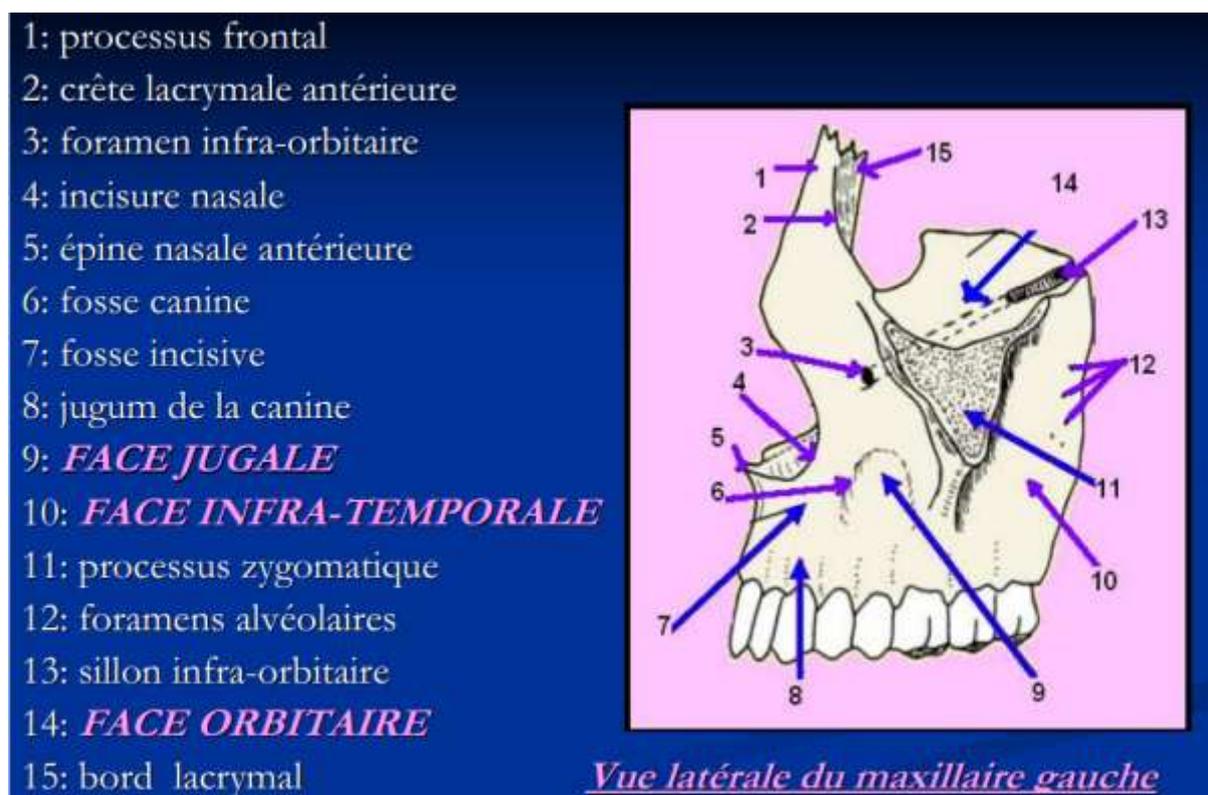


Figure 12 : Vue latérale légendée du maxillaire supérieur gauche (74)

2.1.1.1 La face jugale

C'est une face antérieure, sous cutanée et palpable. Elle est limitée en haut par le bord infra-orbitaire, en bas par l'arcade alvéolaire et mésialement par l'incisure nasale. Cette face est également marquée en bas par la saillie du jugum de la canine.

2.1.1.2 La face infra-temporale

Cette face est postéro-latérale et sa paroi latérale constitue la paroi antérieure de la fosse infra-temporale, sa paroi postérieure constitue quant à elle la tubérosité maxillaire.

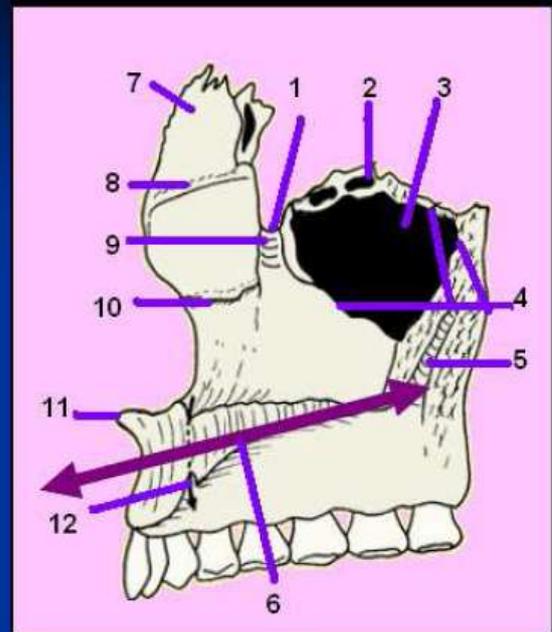
2.1.1.3 La face orbitaire

C'est la plus grande partie du plancher orbitaire et elle est constituée de 3 bords : un antérieur qui est infra-orbitaire, un médian qui présente l'incisure lacrymale dans sa partie antérieure, et un postérieur qui forme le rebord antérieur de la fissure orbitaire inférieure.

2.1.1.4 La face nasale

Cette dernière face est médiale et forme une partie de la paroi latérale de la cavité nasale. Au centre elle présente un hiatus maxillaire, et en arrière de ce hiatus le sillon grand palatin.

- 1: incisure lacrymale
- 2: cellules maxillaires
- 3: sinus maxillaire
- 4: hiatus maxillaire
- 5: sillon grand palatin
- 7: processus frontal
- 8: crête ethmoïde
- 9: sillon lacrymal
- 10: crête chonchale
- 11: épine nasale antérieure
- 12: foramen incisif



Vue médiale du maxillaire droit

Figure 13 : Vue médiale légendée du maxillaire supérieur droit (74)

2.1.1.5 La vascularisation

Dans la fosse infra-temporale, la vascularisation est assurée par les branches collatérales de l'artère maxillaire ; au niveau du plancher de l'orbite c'est l'artère infra-orbitaire qui assure la vascularisation.

2.1.2 Le maxillaire inférieur (74)

Cet os, que l'on appelle plus communément « mandibule », est l'os de la face le plus volumineux et le plus résistant. Il s'agit du seul os mobile de la tête (si l'on exclut les osselets de l'ouïe). Vue de côté la mandibule présente une portion horizontale incurvée appelée « le corps de la mandibule » et deux segments perpendiculaires que l'on nomme « les branches de la mandibule ». Chaque branche forme avec le corps un « angle de la mandibule ». Chacune des deux branches contient un condyle postérieur qui s'articule avec la fosse mandibulaire et le tubercule articulaire de l'os temporal pour former l'articulation temporo-mandibulaire, ainsi qu'un processus coronoïde antérieur auquel le muscle temporal se rattache. On trouve aussi dans cet os une arcade alvéolaire qui est une saillie arciforme creusée d'alvéoles dentaires dans lesquelles se logent les dents inférieures. La mandibule possède deux foramens : le foramen mentonnier situé plus ou moins sous la deuxième prémolaire et le foramen mandibulaire que l'on trouve sur la face médiale de chaque branche

de la mandibule. Ce deuxième foramen est l'entrée du canal mandibulaire qui traverse obliquement la branche de la mandibule, en avant du corps. Ce canal permet aux vaisseaux sanguins et aux nerfs alvéolaires inférieurs de gagner les dents inférieures.

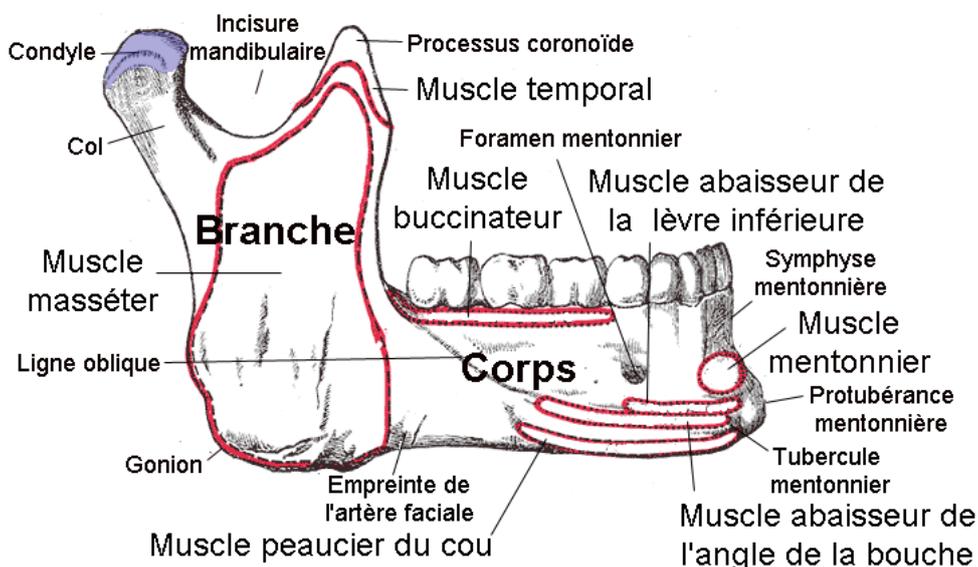


Figure 14 : vue latérale droite légendée de la mandibule (74)

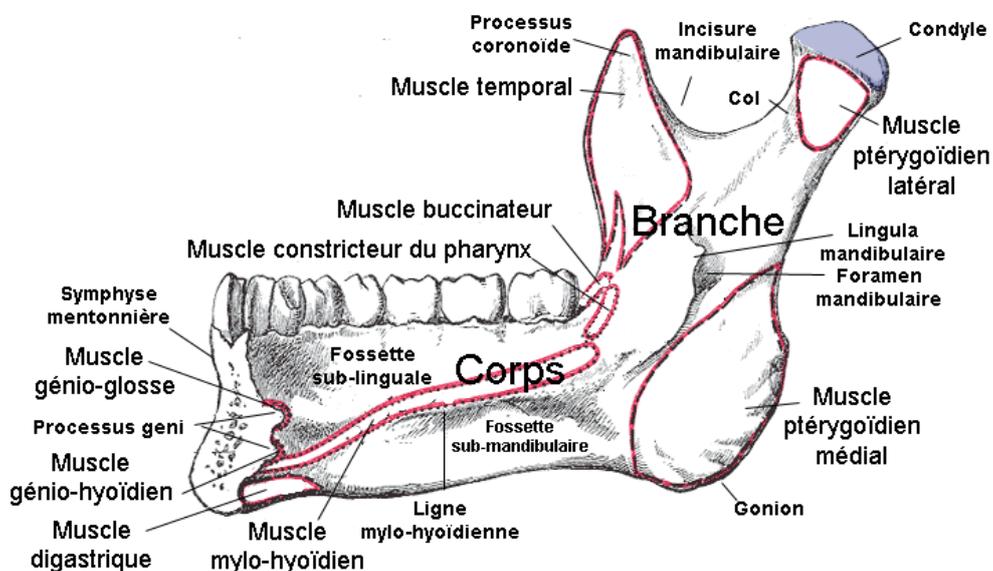


Figure 15 : vue médiale droite légendée de la mandibule (74)

Sur la face interne de la mandibule, on trouve la ligne mylo-hyoïdienne qui est une crête osseuse située juste sous les dents (elle commence en arrière de la fossette digastrique et se prolonge le long de la mandibule jusqu'en arrière de la 3^{ème} molaire, près de l'angle de la mâchoire).

2.1.3 Les dents (74)

L'être humain adulte possède entre 28 et 32 dents (certaines personnes présentant une agénésie des dents de sagesse). On numérote les dents définitives selon la nomenclature de la FDI (fédération dentaire internationale) : 1 pour l'incisive centrale, 2 pour l'incisive latérale, 3 pour la canine, 4 pour la première prémolaire, 5 pour la deuxième prémolaire, 6 pour la première molaire, 7 pour la deuxième molaire et 8 pour la dent de sagesse. Ensuite, pour désigner la localisation de la dent concernée, on découpe la bouche en 4 cadrans (supérieur droit, supérieur gauche, inférieur droit et inférieur gauche) auxquels on attribue un numéro (de 1 à 4) qui précède le numéro propre de la dent selon le cadran où elle se trouve.

Dents définitives															
en haut à droite								en haut à gauche							
18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28
48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38
en bas à droite								en bas à gauche							

Figure 16 : Numérotation des dents selon la nomenclature de la FDI (74)

La dent humaine est un organe dur, de couleur ivoire, composée d'une couronne, d'un collet et d'une ou plusieurs racines qui sont implantées dans l'os alvéolaire des maxillaires. La notion importante à comprendre ici est bien l'importance des os maxillaires dans le support des dents.

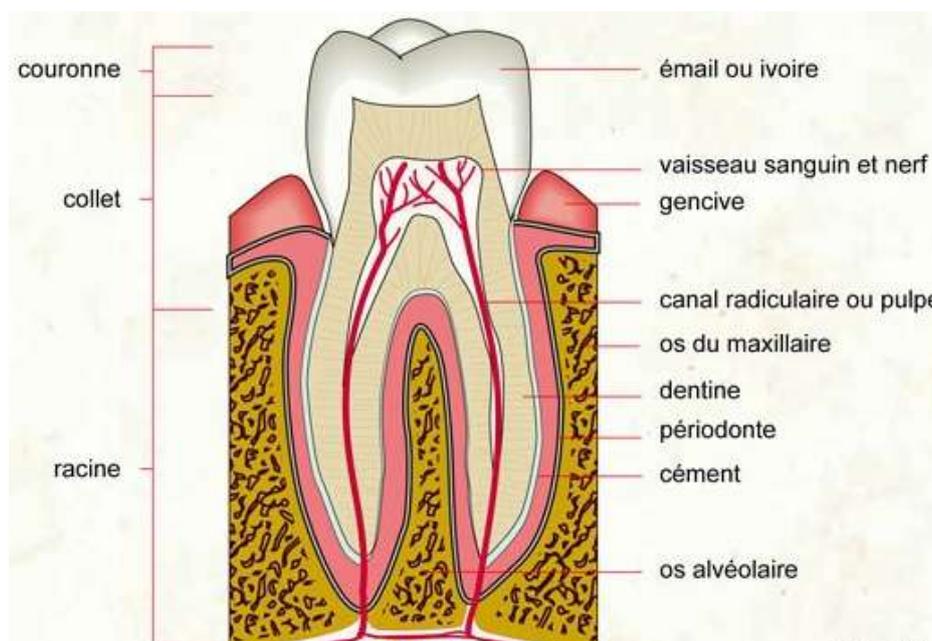


Figure 17 : Coupe d'une molaire (74)

2.2 Historique

L'ostéonécrose des maxillaires est un effet indésirable des BPs décrit pour la première fois en 2003 par Marx et al. (75, 76) et Wang et al. (77). Cependant, des lésions osseuses similaires avaient déjà été décrites au XIX^{ème} siècle.

Tout est parti du phosphore blanc, dont la capacité d'inflammation est à l'origine de l'industrie des allumettes, de la pyrotechnie et plus tard de l'armement. En 1831, le médecin français Charles Sauria invente l'allumette à friction et l'année suivante la fabrication industrielle commence en Autriche, dans la ville de Vienne, sous l'impulsion de l'allemand Jakob Friedrich Kammerer. Dès 1839, le premier cas d'ostéonécrose des maxillaires est rapporté par Friedrich Wilhelm Lorinser chez un sujet employé dans une usine d'allumette de Vienne (78, 79). A la même époque, un grand nombre de manufactures est créé en Europe et le nombre de cas de nécrose des maxillaires chez les employés ne cesse d'augmenter. Les auteurs allemands appellent ce phénomène « Kieferphosphornekrose » et les anglophones le nomment « Phossy jaw »; c'est le terme anglais qui sera utilisé finalement en médecine. Cette pathologie fut rapidement reconnue comme maladie professionnelle, le phosphore étant le principal accusé puisque seuls des travailleurs en contact ou ayant été en contact avec du phosphore blanc la développaient. La Finlande fut le premier pays à interdire son utilisation en 1872, imitée par la Suisse en 1898. Enfin en 1906, la convention de Berne interdisant l'utilisation du phosphore blanc pour la fabrication des allumettes a été ratifiée par la majorité des pays Européens. Cependant, durant la deuxième guerre mondiale le phosphore blanc a de nouveau été utilisé, cette fois ci dans l'industrie de l'armement et surtout en Allemagne. Cela a entraîné une recrudescence de nouveaux cas de Phossy jaw, puis des normes de sécurité sont apparues et ont eu pour conséquence une forte diminution du nombre de cas. Depuis 1960, les cas rapportés dans la littérature étaient devenus exceptionnels mais ont commencé à réapparaître au début des années 2000 avec la généralisation de l'utilisation des BPs.

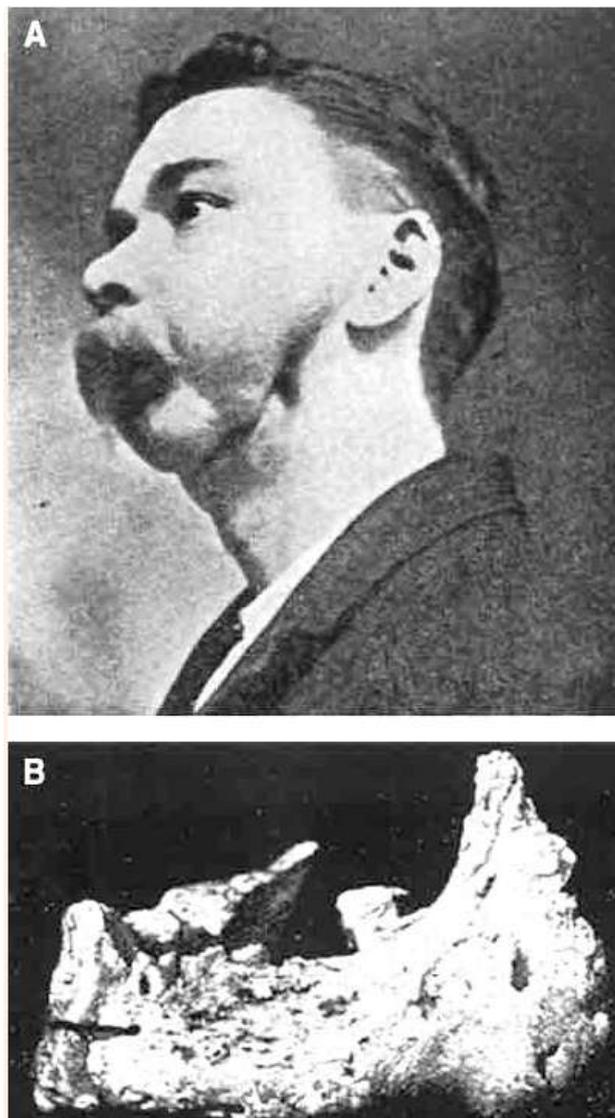


Figure 18 : photographie d'un patient atteint d'un "phossy jaw" en 1899, après excision de sa mandibule (80)

L'étiologie du « phossy jaw » n'a jamais été complètement élucidée, même si l'imputabilité du phosphore a été rapidement reconnue. Les autorités médicales de l'époque ont particulièrement bien réagit, avec une grande rapidité en sensibilisant les politiques et en les incitant à prendre des mesures. Cet aspect historique de la maladie rappelle qu'en médecine l'analyse exhaustive de la littérature est importante, même si, face à l'évolution exponentielle des connaissances, on a tendance à considérer qu'au-delà de 10 ans la bibliographie n'a guère d'intérêt...

2.3 Définition

L'ostéonécrose des maxillaires se présente comme une extériorisation d'os nécrotique dans la cavité buccale chez des patients recevant ou ayant reçu un traitement par BPs et n'ayant pas subi de radiothérapie cervico-faciale.

L'ANSM a écrit une définition précise de cette pathologie en 2007 et celle-ci répond à 4 critères :

- Traitement par BP antérieur ou en cours.
- Lésion de la muqueuse au niveau de la région maxillo-faciale mettant à nu l'os nécrosé et persistant depuis plus de 8 semaines.
- Absence d'antécédent de radiothérapie dans la région maxillaire.
- Absence de localisation métastatique au niveau de la zone de l'ostéonécrose.

Ces critères permettent de bien définir la maladie mais sont discutables car uniquement cliniques (il n'y a aucune précision radiologique). De plus, l'exposition osseuse peut parfois être absente malgré la présence d'une ostéonécrose des maxillaires avérée. Enfin, on peut se demander si un antécédent de radiothérapie cervicofaciale exclut réellement ce diagnostic.

2.4 Physiopathologie

La fixation des BPs sur les cristaux d'hydroxyapatite de l'os est proportionnelle à l'intensité de remodelage de l'os en question. Or, on sait que le remodelage est particulièrement intense au niveau des os maxillaires car ils sont constamment sollicités par les fonctions orofaciales comme l'élocution, les mimiques, la mastication, ou encore le bruxisme. Cela pourrait expliquer pourquoi la localisation des ostéonécroses sous BPs est presque toujours maxillaire **(81)** ; de plus, la mandibule est presque le seul os qui comporte des artères terminales, ce qui la rend plus sensible aux phénomènes d'ischémie et à l'effet antiangiogénique des BPs. Cependant, depuis 2003 et la mise en lumière de cette pathologie, plusieurs centaines de rapports et d'articles ont été publiés mais le mécanisme étiopathogénique n'a toujours pas été précisément élucidé. Aujourd'hui, plusieurs théories sont avancées mais aucune d'elles ne prend vraiment le dessus et on penche de plus en plus vers une théorie multifactorielle.

2.4.1 La théorie osseuse

2.4.1.1 L'inhibition du remodelage

C'est la théorie la plus fortement répandue dans la littérature. En effet, à cause du niveau de remodelage élevé de l'os cortical des maxillaires (tout de même 10 à 20 fois plus élevé que celui de la crête iliaque **(82,83)**), le rapprochement entre la fonction d'inhibition du remodelage des BPs et la physiopathologie de l'ONM semble assez évident. Par exemple, l'inhibition du remodelage induite par les BPs empêcherait la réparation des microfractures de la mâchoire occasionnées par les fonctions orofaciales comme la mastication (des microfractures non réparées ont été retrouvées dans certains échantillons osseux de patients atteints d'ONM)**(84, 85)**. La notion de puissance et de dose du BP utilisé est également un élément essentiel car une grande partie des ONM est diagnostiquée chez des patients traités par BPs de 3^{ème} génération à des posologies relativement importantes **(86, 87)**. Il est également important de noter qu'il n'existe pas de cas d'ONM chez des patients bénéficiant d'autres traitements inhibant le remodelage osseux comme la calcitonine, les traitements de substitution hormonale ou les modulateurs sélectifs du récepteur aux œstrogènes. On peut supposer que cela est dû à l'écart de puissance entre ces classes médicamenteuses et les BPs.

Selon plusieurs études, une molécule récente, le Dénosumab (anticorps monoclonal anti-RANKL), ayant une activité égale ou supérieure aux BPs sur le remodelage osseux, présenterait les mêmes risques d'ONM que ces derniers. Notamment, une étude de phase III, comparant son efficacité à celle du zoledronate dans le cadre du traitement de métastases osseuses, a montré un nombre similaire de patients atteints d'ONM dans les différents groupes (conférence ASBMR 2009 de Denver).

2.4.1.2 Les maladies génétiques du remodelage osseux

Certains patients atteints de pathologies génétiques influant sur l'activité ostéoclastique ont présenté au cours de leur maladie des symptômes très proches de l'ONM.

Par exemple, des patients atteints de pycnodysostose, maladie autosomique récessive touchant le gène de la cathepsine K (localisé en 1q21), ont présenté des signes cliniques équivalents aux ONM avec notamment des expositions osseuses buccales. La cathepsine K est une enzyme lysosomale de type protéase, sécrétée par les ostéoclastes pour permettre le clivage des protéines de la matrice osseuse (collagène de type 1, ostéonectines et ostéopontines) **(88,89)**,

13% des patients atteints de l'ostéopétrose d'Albers-Schonberg **(90,91)** (maladie autosomique dominante de type 2 où l'on observe une mutation du gène codant pour le canal chlore 7, ce qui perturbe l'acidification du compartiment de résorption de l'ostéoclaste) ont présentés des tableaux cliniques d'ostéomyélite des mâchoires, parfois avec la présence de fistules.

2.4.1.3 Action du teriparatide (FORSTEO®)

Dans quelques rapports de cas, des patients atteints d'ONM avérée n'ont vu leur état s'améliorer qu'après administration de téraparatide **(92,93)** (fragment 1-34 de la parathormone sous forme recombinante humaine (rhPTH)), une molécule qui stimule le remodelage osseux. Cependant ces données étant relativement isolées, elles sont à prendre avec de grandes précautions (même si elles orientent le schéma physiopathologique dans le sens d'un rôle prépondérant du remodelage dans la survenue de l'ONM).

2.4.2 La théorie vasculaire

2.4.2.1 l'effet anti-angiogénique

De nos jours, les BPs sont très utilisés dans le cadre de tumeurs malignes, notamment pour leur rôle inhibiteur de l'angiogénèse. La plupart des études ayant présenté ces effets anti-angiogéniques ont été réalisées in vitro **(94)** mais on a peu d'informations in vivo. Quelques études font toutefois part de certaines constatations chez l'animal et chez l'homme : angiogénèse perturbée au niveau sous cutané après la pose d'une chambre implantable **(94)**, inhibition de la revascularisation des tissus prostatiques par la testostérone après castration chez le rat **(95)**, et biopsies de crête iliaque montrant un nombre anormalement bas de vaisseaux dans la moelle osseuse après 6 mois de traitement lors de la maladie de Paget **(95)**. Nagai et al. ont mis en évidence chez la souris une baisse de la production de VEGF après exposition au Pamidronate **(96)** et cela a été retrouvé chez l'homme pour le zoledronate **(97)**.

Dans le cadre de l'ONM, aucune étude évaluant la qualité du réseau vasculaire des os maxillaires n'a été réalisée mais les avis divergent selon les auteurs **(98, 99, 100)**. Il ne faut pas oublier face à toutes ces constatations qu'une baisse du niveau de remodelage osseux implique une baisse de l'importance du réseau vasculaire de par la diminution de l'activité osseuse **(101)**.

Enfin, pour étayer cette théorie vasculaire, une étude de 2008 **(102)** a mis en évidence l'apparition de deux tableaux cliniques semblables à des ONM chez des

patients traités par le bevacizumab (Avastin®), un anticorps monoclonal qui inhibe très fortement l'angiogenèse en se liant au VEGF. Ces malades, n'ayant pas bénéficié de traitement par BP et n'ayant pas subi d'extraction dentaire, peuvent être une preuve d'un rôle de la vascularisation dans l'apparition d'une ONM.

2.4.2.2 La conséquence des BPs sur l'afflux sanguin (103)

Cet aspect physiopathologique n'a pas fait l'objet de beaucoup d'études mais pourrait se révéler intéressant. En effet, on sait que les flux sanguins des différents tissus sont proportionnels à l'activité métabolique de ces derniers (pour exemple, les os reçoivent entre 4 et 7 % du flux sanguin contre 17 % pour les muscles). A travers le squelette, la distribution est hétérogène et varie d'un facteur de 1 à 10 entre les différents os (104). Etant donné leur taux de remodelage élevé les maxillaires devraient avoir un haut niveau de débit, mais les seules données disponibles montrent qu'il est équivalent à celui des os long (104). Cependant, il est raisonnable de se questionner sur le fait que ces valeurs sont peut être biaisées car les dents sont bénéficiaires d'une grande partie de cette vascularisation. Après l'action des BPs sur le remodelage osseux, on peut logiquement s'attendre à ce que le débit sanguin vers les maxillaires soit réduit en grande partie. Cela provoquerait un remodelage vasculaire (105) et les vaisseaux ne pourraient plus réagir efficacement lors d'une infection, d'une extraction dentaire ou encore d'une microfracture (106,107). Dans ce cas, l'incapacité des vaisseaux à augmenter le flux sanguin compromettrait la viabilité des tissus et jouerait peut être un rôle dans l'apparition d'une ONM.

2.4.3 La théorie de l'extraction dentaire

Chez un patient traité par BP, l'extraction dentaire est un geste chirurgical à risque particulier de survenue d'une ONM car après l'intervention, le site d'extraction doit subir des étapes de cicatrisation bien définies qui pourraient être perturbées par ces molécules.

La première étape de cicatrisation est vasculaire et inflammatoire et aboutit sur la formation d'un caillot ; la deuxième est celle de la réparation tissulaire avec la conversion de ce caillot en tissu de granulation ; la troisième est celle de la formation des tissus conjonctif et pré-osseux ; et enfin la quatrième et dernière étape implique le remodelage osseux avec le remplissage de la cavité d'extraction par de l'os (108). Toute modification de ce processus normal peut compromettre la cicatrisation (103).

Il faut néanmoins distinguer l'action des BPs sur l'os préexistant de celle sur le cal osseux. En effet, les différents auteurs (**109, 110, 111**) affirment que la formation du cal osseux n'est pas modifiée par les BPs. Cependant, son remodelage apparait légèrement retardé. C'est pourquoi un lien peut être fait entre la survenue d'une ONM et une extraction dentaire car il est probable que l'os formé pendant la cicatrisation ne puisse pas se remodeler par la suite, ce qui peut laisser naître une fragilité sur le site d'extraction du maxillaire. Le problème est qu'à ce jour, il n'y a pas d'études qui ont suivi l'évolution du remodelage de l'os alvéolaire après une extraction dentaire chez des patients sous BPs.

De plus, on ne connaît pas les effets anti-angiogéniques des BPs sur la cicatrisation après une extraction dentaire. La seule étude sur ce point a été réalisée in vivo chez la souris et n'a montré aucune incidence des BPs sur l'angiogenèse associée à l'ossification endochondrale (**112**) (un processus similaire à la guérison osseuse du squelette humain).

Enfin, il faut rester prudent sur le rôle de l'extraction dans la survenue de l'ONM, car il est compliqué de savoir si l'extraction ne représente pas uniquement le geste chirurgical obligatoire face à une mobilité dentaire qui serait la conséquence d'une ONM présente mais non diagnostiquée. On peut également noter qu'une ONM peut survenir chez des patients édentés, ou encore de manière spontanée sans aucun acte chirurgical.

2.4.4 La théorie locale

2.4.4.1 Les effets toxiques locaux des BPs

On constate généralement, que l'ONM se caractérise par une exposition osseuse qui survient régulièrement à la suite d'une extraction dentaire. On sait que l'épithélialisation est une étape essentielle de la cicatrisation et des auteurs ont donc suggéré que la muqueuse buccale jouait peut être un rôle dans la survenue de la pathologie. En effet, on connaît des cas de détérioration de la muqueuse buccale chez des patients ayant sucé des comprimés de BPs (**113**), ainsi que leurs effets ulcérigènes au niveau gastrique (**114, 115**). L'hypothèse avancée est donc que les BPs présents dans l'os en concentration importante ont un effet toxique directement sur la muqueuse buccale et empêchent le bon déroulement de la cicatrisation (soit après un traumatisme quelconque, soit après une intervention dentaire) ce qui aboutit à une exposition osseuse dans la bouche (**116,117**).

Il faut nuancer ces affirmations car les BPs ont déjà été utilisés en gel chez des patients présentant des lésions parodontales et personne n'a constaté d'effets secondaires avec ce type d'utilisation (cependant il existe très peu d'études sur ce mode d'administration et les traitements étaient relativement courts) **(118)**.

Cette hypothèse présente également un point faible : on ne sait pas si la muqueuse buccale (composée principalement de tissus vasculaires et de cellules épithéliales) est exposée à des concentrations suffisantes de BPs pour que sa cicatrisation soit perturbée. Or, comme on sait que les BPs se concentrent dans les os, il est possible que lors d'un traumatisme physique de l'os (par exemple une intervention dentaire) il y ait relargage de BPs dans le milieu buccal et agression de la muqueuse à proximité **(116, 117)**. Néanmoins, il n'y a pas eu d'évaluation sur cette hypothèse et elle ne permet pas d'expliquer les survenues d'ONM sans interventions dentaires ni traumatisme des maxillaires.

2.4.4.2 L'action de la flore buccale

Lors de prélèvements chez des patients atteints d'ONM sur le site de l'ostéonecrose, on a relevé la présence relativement régulière d'actinomycètes (bactéries anaérobies à gram positif), et plus particulièrement de l'*actinomyce israelii* **(98, 99, 100, 119)**. La cavité buccale compte plus de 500 groupes d'espèces de bactéries et les actinomycètes sont le groupe le plus représenté **(120)**. Ce groupe favorise l'adhérence d'autres microorganismes en fabriquant un biofilm à la surface de la muqueuse, des dents et des os. Il y a alors formation de populations de bactéries hétérogènes, ce qui peut être à l'origine d'un risque infectieux **(120)**. De plus, le groupement amine des aminoBPs (qui est cationique) semblerait attirer les bactéries à la surface osseuse par interaction électrostatique et favoriserait donc l'adhésion des bactéries sur l'os **(121)**. Cependant, malgré la présence de ces colonies chez la plupart des patients atteints d'ONM, il n'existe pas d'informations permettant d'affirmer si l'infection est un événement primaire ou secondaire dans la physiopathologie de cette maladie. On peut toutefois noter que ces microorganismes sont opportunistes (ils disparaissent lorsque l'infection est finie) et saprophytes (ils sont toujours présents lors des surinfections secondaires).

Un autre élément qui expliquerait la présence régulière de ces surinfections dans l'ONM, est que dans beaucoup de cas les patients sont traités par chimiothérapie et/ou corticothérapie et sont donc souvent immunodéprimés. De plus, les bactéries

anaérobies et les actinomycètes ont une préférence pour les tissus dévascularisés, ce qui laisse à penser que la nécrose serait présente avant l'infection **(122, 123)**.

Enfin, on remarque souvent lors de cette pathologie que les tissus osseux maxillaires ont une surface festonnée **(98, 99, 100)**. Ceci est étonnant vu l'action qu'ont les BPs sur la résorption. Cette caractéristique s'expliquerait par le fait que les bactéries et les fibroblastes peuvent résorber l'os de manière directe en libérant des acides et des protéases sans intervention ostéoclastique **(119, 124, 125)**. Dans ce cas, les ostéoblastes ne sont pas stimulés par les ostéoclastes pour combler les parties résorbées et on n'assiste pas à un remodelage équilibré **(126, 127)**. Cette hypothèse permettrait d'expliquer la survenue de fractures pathologiques et de séquestres mais encore une fois, elle n'est pas vérifiée.

2.4.5 La théorie génétique

Plusieurs études génétiques ont été menées sans qu'une conclusion soit aujourd'hui possible mais elles restent néanmoins intéressantes et à poursuivre.

Lehrer et al. cherchent à démontrer l'implication du gène de la protéinase stromale MMP2 **(128)**. En effet, on sait que cette famille de protéine est associée à des anomalies osseuses et à de la fibrillation auriculaire (un autre effet indésirable imputé à l'acide zolédronique et à l'acide alendronique). Les BPs pourraient donc agir sur le gène de la MMP2 et induire des effets indésirables osseux et cardiaques. Néanmoins, le lien n'étant pas clairement établi, il faut encore d'autres éléments pour affirmer ou écarter cette hypothèse.

Un autre groupe d'auteur a porté ses recherches sur le rôle du polymorphisme du cytochrome P450 dans l'ONM **(129)** : un polymorphisme au niveau du gène du cytochrome 2C8 (rs1934951, allèle T) qui est situé sur le chromosome 10q23, augmenterait le risque d'ONM (selon l'étude, les patients atteints de myélome multiple, traités par BPs, ayant subi une greffe de cellule souche, et qui sont porteurs de cette allèle ont 12,5 fois plus de risque de développer une ONM que ceux ne portant pas l'allèle).

Une étude est aussi parue en 2009 sur la responsabilité de certaines mutations génétiques concernant les facteurs de coagulation **(130)**.

Les études les plus récentes (2011 et 2012) suggèrent que différents polymorphismes génétiques (au niveau de gènes codant pour le VEGF par exemple

(131), ou encore d'un gène autre codant une aromatasase (132)) pourraient être impliqués dans la physiopathologie de l'ONM, notamment chez le patient cancéreux.

2.4.6 Conclusion sur la physiopathologie

Aujourd'hui, les différentes pistes explorées pour expliquer la physiopathologie de l'ONM sont toujours à l'étude. Les théories sur la diminution du remodelage osseux et sur l'effet anti-angiogénique paraissent les plus vraisemblables mais les autres hypothèses peuvent aussi être justes, même si on ne les connaît pas encore dans le détail. Une seule chose est sûre, la physiopathologie apparait de plus en plus comme multifactorielle.

2.5 Aspects cliniques, radiologiques, histologiques et bilan biologique

2.5.1 Aspects et évolution clinique

Les tableaux cliniques d'ONM peuvent être très différents ; on peut avoir des cas asymptomatiques pendant des mois et d'autres qui se révèlent très rapidement. Le diagnostic est relativement difficile à établir étant donné la diversité de formes cliniques et la proximité des symptômes avec d'autres pathologies des mâchoires. Néanmoins, la survenue de symptômes caractéristiques ainsi que le contexte de traitement par BPs doit orienter les équipes médicales dans cette direction.

La maladie peut toucher le maxillaire supérieur et la mandibule en même temps, ou seulement l'un des deux. Selon la littérature, la mandibule est deux fois plus souvent atteinte que le maxillaire supérieur **(76, 133)**.

Au cours de la pathologie, des signes fonctionnels non spécifiques peuvent survenir : on notera des douleurs du corps de la mandibule, des douleurs neuropathiques, des douleurs sinusiennes à cause de l'inflammation et de l'épaississement de la muqueuse des parois des sinus maxillaires, des odontalgies ou encore des paresthésies et des dysesthésies.

Enfin, certains événements cliniques sont quant à eux plus évocateurs et spécifiques de l'ONM : par exemple, une mobilité dentaire d'apparition soudaine et sans explication (pas de maladie parodontale chronique), ou encore une fistule parodontale ou périapicale (non associée à une nécrose pulpaire dans un contexte de carie). D'autres symptômes sont également caractéristiques, comme un retard de cicatrisation après une extraction dentaire ou une dénudation osseuse spontanée. Tout symptôme de cette liste apparaissant chez un patient traité par BPs doit faire penser à l'ONM.

2.5.1.1 Diagnostic différentiel

Le diagnostic d'ONM étant relativement difficile, il ne peut être posé que si les autres pathologies des mâchoires sont totalement écartées. Il faut donc savoir quelles sont les autres pathologies qui pourraient ressembler au tableau clinique de l'ONM.

2.5.1.1.1 *L'ostéoradionécrose (134, 135)*

Elle a un tableau clinique très semblable à l'ONM et survient chez des patients ayant subi une radiothérapie au niveau de la tête et/ou du cou. Les radiations diminuent la

vascularisation des tissus, ce qui provoque une hypoxie. Comme dans l'ONM, c'est le plus souvent la mandibule seule qui est touchée et on observe une exposition d'os nécrotique s'accompagnant de douleurs, voire même d'abcès et de fistules.

2.5.1.1.2 *Les métastases des mâchoires (136, 137)*

On les retrouve le plus souvent dans les cas de cancers du rein, du poumon, du sein de la prostate et de l'estomac. Comme l'ONM, elles touchent le plus souvent la mandibule et elles sont accompagnées de douleurs, de paresthésies, de mobilités dentaires voire même de destruction d'os et de lymphadénopathie. En général, il n'y a pas d'exposition osseuse dans cette pathologie, mais, comme souvent les patients atteints d'ONM sont traités par BPs I.V dans un contexte de maladie oncologique, le doute peut être permis. Dans ce cas, le seul moyen pour poser un diagnostic serait la biopsie et l'examen histologique, mais ceci est fortement déconseillé en cas d'ONM car les risques d'aggravation sont extrêmement importants.



Figure 19 : Ostéonecrose du maxillaire supérieur initialement confondue avec une métastase dans un contexte dentaire précaire. (34)

2.5.1.1.3 *L'ostéomyélite des mâchoires (134, 136)*

C'est une inflammation des espaces contenant la moelle et qui apparaît souvent suite à une infection dentaire chronique. Cette pathologie peut également survenir après une immunodépression ou une fracture. Elle s'accompagne souvent de douleurs et d'œdème voire de pus, mais normalement jamais d'exposition d'os nécrotique.

2.5.1.1.4 *La névralgie induite par une ostéonecrose cavitaire*

(134, 135)

Cette atteinte de la mâchoire provoque une douleur présente pendant plusieurs années et peut survenir dans des contextes très différents : infection dentaire, tumeur, traumatisme ou encore thrombophilie héréditaire et même radiothérapie.

2.5.1.2 Phase de début

Au stade débutant, le diagnostic est difficile à poser et cela donne fréquemment lieu à des interventions chirurgicales qui se révèlent inutiles voire aggravantes pour la pathologie et la qualité de vie du patient **(138)**.

Les lésions se caractérisent par une exposition osseuse dont la coloration est souvent blanc jaunâtre et la consistance plutôt dure. Il peut y avoir présence de surinfection osseuse mais ce n'est pas toujours le cas à ce stade de la maladie; de plus lorsqu'il y a surinfection la notion de douleur est importante à connaître mais n'est pas du tout constante. A ce stade on n'observe pas de formation de séquestre dans les délais normaux et, très important, on ne note aucune tendance à la guérison de la lésion **(139)**.

Si l'ONM présente des localisations multiples, les expositions osseuses peuvent être continues ou successives et comme nous l'avons vu précédemment elles peuvent toucher un seul ou les deux os maxillaires.

Enfin d'autres signes peuvent apparaître de manière plutôt aléatoire et ne sont pas forcément typiques de cette phase de la maladie : on peut observer une inflammation des tissus parodontaux, des mobilités dentaires (pouvant aller jusqu'à la perte de dent), des ulcères muqueux voire même des infections de la muqueuse **(123)**.



Figure 20 : Lésion débutante suite à une extraction dentaire avec retard de cicatrisation chez une patiente traitée par pamidronate (90mg/mois) depuis un an. (34)

2.5.1.3 Phase d'état

A ce stade de la pathologie, il est possible de constater plusieurs signes d'aggravation. On voit apparaître des troubles physiques comme des fistules muqueuses et cutanées, et des troubles fonctionnels comme des problèmes sensitifs (hypoesthésies et dysesthésies quelques fois sous-orbitaires mais plus généralement labiomentonniers). Les troubles sensitifs surviennent souvent à un stade avancé lorsque l'atteinte osseuse commence à concerner des segments assez importants des maxillaires.



Figure 21 : Fistule mandibulaire douloureuse chez un patient atteint d'ostéonecrose mandibulaire. (34)

Nous notons aussi, de façon quasiment systématique, des phénomènes inflammatoires avec des manifestations pouvant aller d'une sensibilité à la palpation à une douleur extrêmement vive. Ces événements inflammatoires s'accompagnent souvent d'écoulements séropurulents.

L'aspect le plus régulier et caractéristique de cette phase reste néanmoins l'exposition osseuse nécrotique blanc jaunâtre dans la cavité buccale, et notamment la présence d'alvéoles d'extractions qui ne parviennent pas à cicatriser. On assiste également, de façon très fréquente à ce stade de la maladie, à des pertes dentaires inexplicables au premier abord.



Figure 22 : Lésion osseuse nécrotique chez un patient traité par zoledronate (4mg/mois) depuis plus de deux ans. (34)

L'extension de la perte osseuse donne généralement lieu à plusieurs phénomènes comme des fistules cutanées, des communications bucco-sinusiennes, des trismus (surtout dans les formes mandibulaires postérieures) ou encore des fractures mandibulaires spontanées et des cellulites dont la localisation est dépendante de l'extension de perte osseuse. Plus rarement on peut voir apparaître une halitose marquée.

Il est important de retenir que les signes cliniques, qu'ils soient fonctionnels ou physiques, sont généralement étroitement associés mais qu'il n'existe pas de chronologie bien définie d'apparition des événements.

Pour ce qui est de l'évolution de l'ONM, la cicatrisation spontanée des lésions est tout à fait exceptionnelle. La nécrose va en général s'étendre jusqu'à provoquer la perte des dents adjacentes à la lésion ainsi que la formation de fistules cutanées, bucco-nasales ou bucco-sinusiennes voire même de séquestres géants et de fractures mandibulaires comme nous l'avons vu précédemment.

2.5.1.4 Atteintes atypiques relevées dans la littérature

Quelques cas rapportés ces dernières années dans la littérature ont montré que parfois l'ostéonecrose peut s'étendre et toucher l'extérieur de la cavité buccale.

Khan et Sindwani **(140)** ont rapporté en 2009, le cas d'une patiente de 61 ans aux antécédents de myélome multiple et de prise de zoledronate dont l'ostéonecrose s'est étendue aux sinus et à la base du crâne, se compliquant d'une sinusite et d'un abcès intracrânien qui a nécessité un drainage neurochirurgical.

En 2005, un cas à également été rapporté chez un homme de 64 ans dont l'ONM s'était étendue et avait touché le conduit auditif (141).

2.5.1.5 Classification de l'AAOMS

L'American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons à propose en 2009 une classification permettant de mettre en évidence l'évolution de la pathologie (142) :

Patient à risque	Patient traité ou ayant été traité par BPs par voie I.V ou orale et ne présentant aucune exposition osseuse ni aucun symptôme.
Stade 0	<p>Pas de signes cliniques de nécrose osseuse mais présence de symptômes cliniques ou radiographiques non spécifiques.</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Symptomes radiographiques non spécifiques</u> : épaissement des ligaments parodontaux, modification de la structure osseuse, rétrécissement du canal alvéolaire inférieur, perte osseuse non attribuée à une pathologie parodontale. - <u>Symptomes cliniques non spécifiques</u> : douleur dentaire, sinusienne ou neuropathique , lourdeur mandibulaire, paresthesie ou dysesthesie, chute de dents sans explication, fistule périapicale ou parodontale sans nécrose pulpaire <p>Des patients anciennement aux stades 1, 2 ou 3 et dont les lésions ont cicatrisés peuvent être inclus dans ce stade.</p>
Stade 1	Présence d'un segment osseux exposé et nécrotique chez un patient asymptomatique sans infection prouvée.
Stade 2	Présence d'un segment osseux exposé et nécrotique avec des signes cliniques d'infection (notamment douleur et érythème), avec ou sans écoulement purulent.
Stade 3	Présence d'un segment osseux exposé et nécrotique chez un patient présentant des douleurs, une infection, et un ou plusieurs des éléments suivants : os exposé et nécrotique au-delà de la région de l'os alvéolaire, fracture pathologique induite, fistule extra-orale, communication nasale et ostéolyse étendue.

Tableau 3 : Classification clinique de l'ONM selon l'AAOMS. (142)

Cette classification permet de standardiser les différents stades pour assurer une meilleure compréhension de la maladie et surtout pour que les équipes médicales et les équipes de recherche du monde entier aient un référentiel commun quand elles échangent à propos de l'ONM.

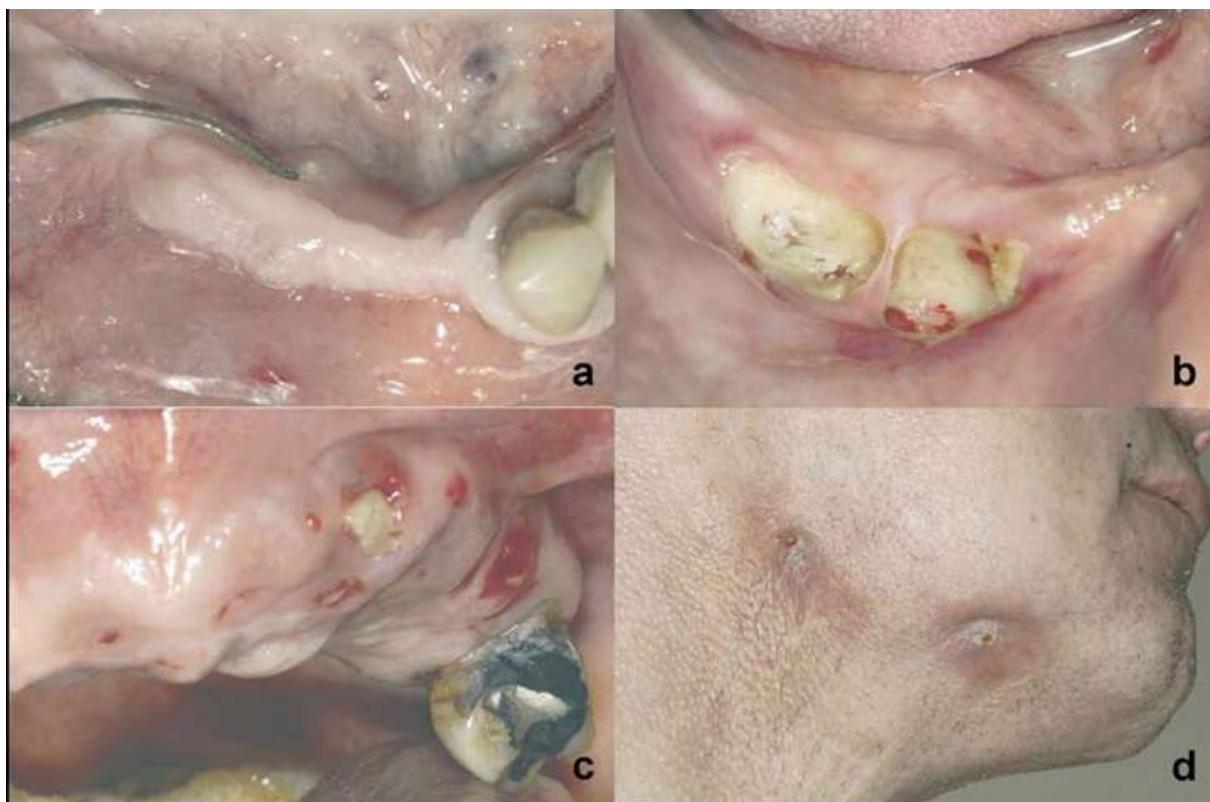


Figure 23 : Les différents stades de l'ONM, a : stade 1, b : stade 2, c et d : stade 3. (143)

2.5.2 Aspects radiologiques et imagerie

Seuls, les résultats d'imagerie médicale ne permettent pas d'établir le diagnostic d'ONM. Cependant ils vont aider les équipes médicales en fournissant des renseignements sur l'état et l'ampleur de la maladie. Ces techniques aident également les cliniciens dans le choix des tentatives de traitement ainsi que dans la surveillance de la réponse au traitement.

On utilise également les techniques d'imagerie lors des diagnostics différentiels mais il faut être prudent car dans le cadre de l'ONM, les résultats radiologiques ne sont pas du tout spécifiques et la confusion est possible avec l'ostéoradionécrose, les métastases des mâchoires, l'ostéomyélite, la maladie de Paget ou encore des ostéites (primitives ou secondaires)

Différentes techniques seront utilisées selon les informations recherchées et aussi selon l'étape de la pathologie.

2.5.2.1 La radiographie conventionnelle

L'orthopantomogramme (radiographie panoramique dentaire) donne une vision globale de la cavité buccale en un seul cliché et permet une bonne appréciation de l'état dentaire. Généralement c'est le premier examen d'imagerie réalisé car il permet de pratiquer un dépistage initial rapidement et avec un coût assez faible.

Cette technique permet de révéler une ostéocondensation diffuse (appelée également ostéosclérose) qui pourrait correspondre à un début d'ONM (ou tout du moins à une imprégnation de l'os par les BPs), un épaissement de la lamina dura, voire une ostéolyse (144, 145). Les études réalisées avec l'orthopantomogramme montrent que la sclérose augmente au fur et à mesure de l'aggravation de la clinique. Plus tard dans la maladie, on observera des foyers ostéolytiques qui correspondent à l'évolution de l'ONM



Figure 24 : orthopantomogramme montrant une ostéolyse mandibulaire gauche chez une patiente de 65 ans traitée par zolédronate (4mg/mois) depuis 4 ans. (144)

De plus, le panoramique permet de constater, dans les stades avancés de la maladie, un rétrécissement du canal mandibulaire qui semblerait parfois en relation avec des paresthésies.

Cependant, cette technique a tendance à sous estimer l'étendue des lésions et des séquestres de petite taille qui n'y sont pas toujours visibles. Il n'est pas non plus

facile de différencier les zones nécrotiques des zones saines ou d'éventuelles lésions malignes quand on utilise la radiographie conventionnelle. On peut donc affirmer que la détectabilité (c'est-à-dire le pourcentage de lésions ostéonecrotiques identifiées) de cette technique est assez faible **(146, 147)**.

2.5.2.2 La tomodensitométrie (TDM)

Le scanner est un examen radiologique plus performant que la radiographie conventionnelle et permet de la compléter, notamment dans les cas complexes. L'intérêt de cet examen réside tout particulièrement dans les images en trois dimensions qui permettent de détecter plus précisément les modifications osseuses; en effet ces images individualisent complètement les zones d'ostéolyse (qui sont infectées, avec présence de pus et gonflement des tissus mous) et les zones d'ostéocondensation (zones nécrotiques bien plus denses) **(147)**. Les images en trois dimensions sont également intéressantes pour l'équipe chirurgicale s'il doit y avoir une intervention **(148)**.

Une étude a comparé la TDM et la radiographie conventionnelle et les résultats montrent que cette dernière a souvent tendance à sous estimer l'étendue des lésions et a ne pas déceler les petits séquestres **(149)**. Il en résulte que la TDM est beaucoup plus précise et bien plus en adéquation avec la clinique, la radiographie conventionnelle ayant comme principal inconvénient d'ignorer et de sous estimer certaines réalités anatomiques de l'ONM.



Figure 25 : Scanner montrant un foyer ostéolytique du maxillaire supérieur gauche chez un patient traité par bisphosphonate. (150)

Les résultats de la TDM montrent que dans les premiers temps de la maladie il existe bien une ostéocondensation focale avec une désorganisation des os trabéculaires et corticaux **(134)**. Dans les stades plus avancés, on constate grâce à cette technique, une réaction périostée (épaississement périosté avec aspect en double contour présent chez la moitié des patients atteints) puis une apparition de séquestres **(149)**.

Cet outil permet aussi de repérer les adénopathies cervicales présentes en cas d'infection et d'examiner plus précisément les masses musculaires ou les cavités sinusales lors de l'atteinte du maxillaire supérieur.

Enfin, il faut tout de même noter que le scanner manque de précision dans le diagnostic différentiel entre une lésion maligne et une ostéolyse infectieuse, et qu'il aura tout de même légèrement tendance à sous estimer les séquestres.

D'autre part, le CBCT (cone beam computed tomography, ou tomographie à faisceau conique), qui est un modèle radiologique récent et alternatif au scanner, pourrait apporter des informations précises sur l'intégrité et l'épaisseur des os corticaux et spongieux (en effet cette technique utilise des doses de rayonnements plus faibles que la TDM et fournit une résolution spatiale supérieure, notamment pour l'os spongieux) bien qu'il ne soit pas utilisé aujourd'hui dans le diagnostic de l'ONM **(151)**. En revanche, de par son faible contraste de résolution, cet outil n'est pas intéressant pour évaluer l'état des tissus mous.



Figure 26 : CBCT d'un patient atteint d'ONM (152)

2.5.2.3 L'imagerie par résonance magnétique (IRM)

L'intérêt de cet outil d'imagerie est de préciser l'atteinte des tissus mous, de la moelle osseuse, et du réseau neuro-vasculaire ainsi que du réseau lymphatique **(147, 153)**. Par exemple, il permet de démontrer des changements de structure de la moelle osseuse liés à une augmentation de la teneur en eau dans un contexte d'œdème et d'inflammation. L'IRM permettrait également de dépister des ONM infra-cliniques **(153)**.

Les limites de cette technique sont :

- un manque de corrélation avec la clinique,
- des performances inférieures au scanner concernant l'analyse osseuse,
- une interprétation rendue difficile à cause de la grande quantité d'informations fournies.

Cependant l'IRM avec injection de gadolinium fonctionne bien pour différencier précisément les tissus hypervascularisés viables des tissus hypovascularisés nécrosés.

2.5.2.4 La scintigraphie osseuse avec étude en trois temps

La scintigraphie permet de mettre en évidence l'activité métabolique osseuse en détectant les zones où le turn-over osseux est important. Cet outil est utile pour le dépistage des ONM mais est inutile dans le cadre d'un bilan dentaire.

Lors du temps initial (ou vasculaire), on injecte par voie I.V un radiotracteur (le méthylène diphosphonate (MDP)-99mTc) qui est un bisphosphonate marqué au technetium 99m radioactif (**147**). A ce moment précis, le patient est positionné sous une caméra à scintillation, centrée sur la région du maxillaire concernée ainsi que sur la région collatérale. Le radiologue lance alors un enregistrement de l'activité locale immédiatement et sur une période de 2 minutes. Le temps initial va renseigner sur la vascularisation de la région considérée (comparativement à la zone collatérale) sous forme de courbes, voire d'images. L'intérêt du temps initial est de mettre en évidence les hyper ou hypovascularisations locales.

Le temps précoce (ou tissulaire) est un cliché statique pris sur la zone concernée et sur la zone collatérale 5 minutes après l'injection du radiotracteur. Ce temps précoce renseigne sur la diffusion du radiotracteur depuis le compartiment vasculaire vers le compartiment interstitiel (avant qu'il n'atteigne le milieu osseux proprement dit c'est à dire les ostéoblastes puis la fraction minérale et protéique de l'os). Le temps précoce apporte des informations intéressantes dans les cas de perméabilité vasculaire accrue (par exemple lors d'une inflammation).

Enfin, le temps tardif (ou osseux) permet d'étudier la fixation osseuse proprement dite du traceur et se représente sous la forme de clichés statiques pratiqués 2 heures après l'injection, de la même manière que pour le temps précoce.

Dans le cadre de l'ONM, cette technique permet de montrer des anomalies d'absorption du radiotracteur dix à 15 jours avant l'apparition d'une perte minérale osseuse détectable à la radiographie conventionnelle. Cette propriété en fait le procédé le plus efficace dans le diagnostic précoce des ONM infra-cliniques. Cependant, même s'il est très sensible, cet examen est peu spécifique (**144,147**) et ne permet pas toujours de faire la différence entre un processus malin et un processus inflammatoire. De plus, il n'est d'aucune utilité dans la surveillance évolutive des ONM diagnostiquées.

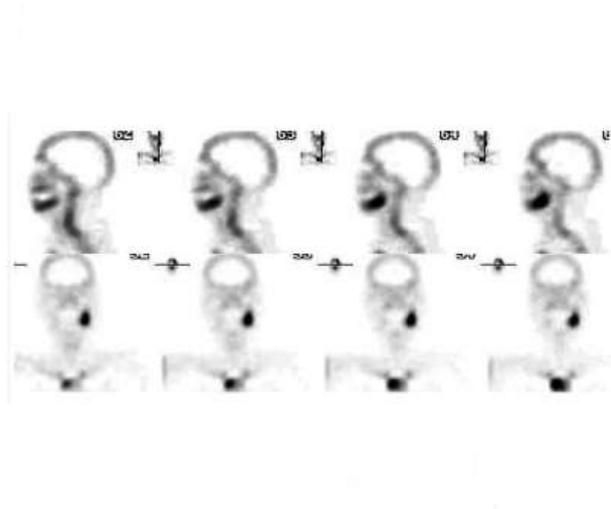


Figure 27 : Scintigraphie d'une patiente suivie pour une localisation osseuse sternale d'un cancer du sein et traitée par zoledronate (4mg/mois), présentant des douleurs mandibulaires et dont on voit ici un foyer hyperfixant mandibulaire en faveur d'une ONM. (154)

2.5.2.5 La tomographie par émission de positons (TEP scan)

Cette technique est une méthode d'imagerie médicale nucléaire permettant de mesurer en trois dimensions l'activité métabolique d'un organe grâce aux émissions produites par les positrons issus de la désintégration d'un produit radioactif injecté préalablement.

Ici on utilisera du ^{18}F -fluoro-2-désoxyglucose (FDG) marqué qui s'accumule plus dans les cellules inflammatoires que dans les autres car elles ont une plus importante activité de glycolyse que les autres cellules.

Le TEP scan permet donc de détecter une ONM avec une grande précision et est un indicateur très utile du processus inflammatoire **(155)**. Néanmoins, son utilisation dans le cadre de l'ONM reste assez limitée.

2.5.2.6 Conclusion sur l'imagerie

Toutes les études parues concluent que les différentes techniques radiologiques manquent de spécificité concernant le diagnostic de l'ONM, et que celui-ci se base en premier lieu sur un interrogatoire précis et surtout sur un bon examen clinique.

La radiologie conventionnelle fait lieu de première étape dans le dépistage **(139)**. La TDM et l'IRM quant à elles, fournissent une évaluation plus complète des os maxillaires et des tissus mous et permettent de connaître l'étendue de l'ONM (notion

extrêmement importante dans le cas d'une prise en charge chirurgicale) ; il n'y a pas encore d'étude comparant ces deux méthodes, mais l'IRM apparaît tout de même moins précise concernant la structure osseuse et représente un coût bien supérieur. En ce qui concerne la scintigraphie, son intérêt principal réside dans sa très forte sensibilité et donc dans sa capacité à dépister des ONM lors de tableaux infra-cliniques.

Les aspects radiologiques les plus évocateurs sont l'ostéocondensation et l'épaississement périosté ; l'ostéolyse est quant à elle soit d'origine bactérienne soit iatrogène (acte chirurgical).

Pour ce qui est de la surveillance, on utilisera uniquement la radiographie et la TDM, l'IRM et la scintigraphie se révélant soit inadaptées, soit inefficaces.

En 2008, un groupe d'experts français a proposé une classification non graduelle incluant l'imagerie (contrairement à celle de l'AAOMS) (156). Cette classification peut être utilisée pour le suivi des patients, afin de rechercher des éléments cliniques ou scannographiques pronostiques. Toutefois, elle est amenée à évoluer car elle a été créée selon l'état actuel des connaissances sur l'ONM.

ATTEINTE CLINIQUE		ATTEINTE SCANNOGRAPHIQUE	
A	Absence de dénudation osseuse	0	Absence d'ostéocondensation
A bis	Absence de dénudation osseuse mais fistulisation +/- suppuration	I	Ostéocondensation
B	Dénudation osseuse	II	Ostéocondensation + double contour
C	Dénudation osseuse + suppuration	III	Ostéocondensation + séquestre sans double contour
D	Dénudation osseuse + suppuration + fistulisation cutanée	IV	Ostéocondensation + séquestre + double contour
s	Présence de signes sensitifs de type douleur, lourdeur, dysesthésies ou engourdissement des maxillaires	L	Atteinte localisée
ns	Absence de signes sensitifs	E	Atteinte étendue

Tableau 4 : Proposition de classification des ONM non graduelle et incluant l'imagerie (156)

Au fur et à mesure des prochaines avancées médicales concernant cette pathologie, l'imagerie doit progresser pour aider de la façon la plus efficace possible la décision thérapeutique et permettre une meilleure anticipation de l'évolution clinique.

2.5.3 Aspects histologiques

D'un point de vue histologique, on va parler « d'os gelé » (156). En effet, on observe généralement de l'os nécrosé avec du tissu de granulation et des amas bactériens (156) ; de plus cet os est presque totalement dépourvu de vaisseaux et de cellules osseuses. On peut également affirmer qu'aucun signe de remodelage actif n'y est détecté.

De nombreuses lacunes de résorption sont généralement présentes et montrent une forte activité ostéoclastique antérieure. Les auteurs pensent que la disparition des ostéoclastes serait due aux BPs qui provoquent leur apoptose, et que celle des autres cellules serait simplement due à la nécrose du tissu osseux (156).

Habituellement, on remarque aussi des signes d'inflammation chronique associés à la nécrose sous forme d'infiltration cellulaire et capillaire (l'infiltrat est mixte, on retrouve des lymphocytes, des polynucléaires neutrophiles, ainsi que des plasmocytes) (156).

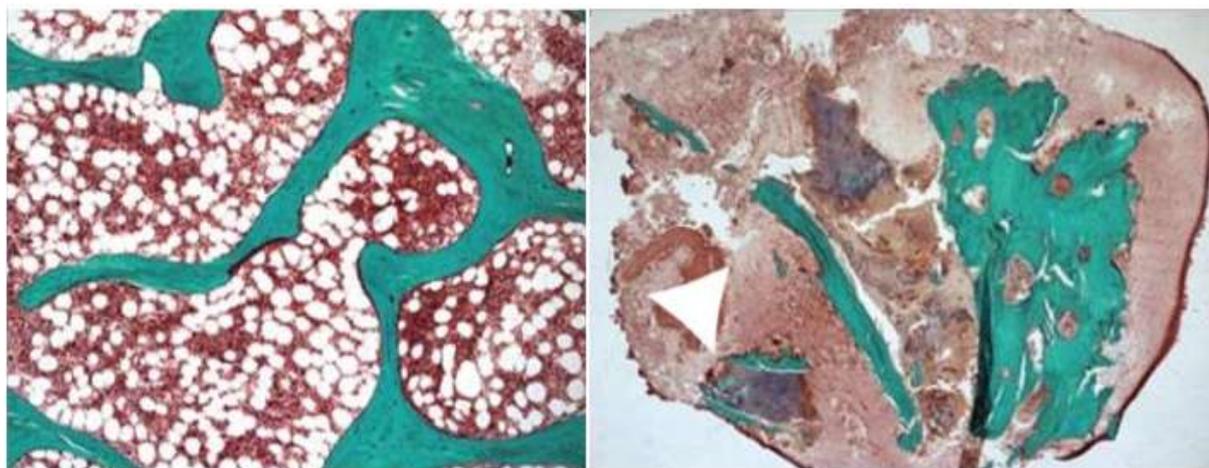


Figure 28 : Aspects histologiques de l'ONM. à gauche : os normal (Goldner x 10), à droite : ostéonecrose (Goldner x 2,5) os calcifié sans cellules osseuses visibles (rose), pas de signe de remodelage et présence d'infiltrat inflammatoire et de colonie bactérienne (flèche). (156)

La nécrose est également colonisée (chez au moins 2/3 des patients) par des actinomycètes ainsi que par d'autres germes pathogènes de la cavité buccale

comme *candida albicans*, *enterococcus*, *streptococcus viridans* et *haemophilus influenzae* (133).

Malgré ces informations, la chronologie de ces événements reste inconnue. En effet, on ne sait pas s'il s'agit d'une nécrose surinfectée ou si c'est la colonisation bactérienne (suite à une lésion de la muqueuse) qui provoque une réaction inflammatoire et une ostéonecrose (133).

Enfin, il faut noter que dans le cadre de l'examen histopathologique et microbiologique, la biopsie osseuse est très fortement déconseillée (un acte invasif risquant de provoquer l'extension de l'ONM) (156, 157). Cependant cette biopsie s'avère parfois nécessaire pour un diagnostic différentiel entre une ONM et des métastases de la mâchoire.

2.5.4 Bilan biologique

Le bilan biologique inflammatoire (NFS, VS, CRP) a un intérêt très faible dans l'étude de l'ONM.

De nos jours, dans le cadre d'un traitement par BPs, les contrôles indispensables sont le dosage de la vitamine D (25-OH-D3) et l'analyse du bilan phosphocalcique. Lors d'un diagnostic d'ONM, on peut vérifier ces paramètres. Certains auteurs ont d'ailleurs noté une carence en vitamine D chez une grande partie des patients atteints (158). De plus, une étude animale (ASMBR Denver 2009) a émis l'hypothèse d'un rôle direct de la carence en vitamine D dans l'apparition de l'ONM (sans toutefois apporter de preuves formelles).

D'autres auteurs évoquent un intérêt pour le dosage des marqueurs du remodelage osseux dans la prise en charge de cette pathologie (159, 160), mais leur interprétation à l'échelle individuelle n'est pas recommandée de nos jours dans l'ONM (161). Néanmoins, L'étude menée par Marx et al. en 2007 (159) reste tout de même intéressante. En effet, cette équipe propose de doser le C-terminal-télopeptide sérique (CTX), qui est un marqueur du remodelage osseux (il provient de la dégradation du collagène I lors du métabolisme osseux normal et indique l'activité ostéoclastique systémique), et d'appliquer ce dosage chez 30 patients atteints d'ONM survenues à la suite d'administration de BPs par voie orale. Chez les patients inclus dans l'étude, la prise de BPs était effective depuis 3 à 10 ans. La constatation de ce travail est que, chez des patients ostéoporotiques non traités par BPs, le taux de CTX est élevé (entre 300 et 500 pg/ml) ; en revanche, les patients atteints d'ONM

suite à un traitement par BP oral ont un taux de CTX très bas (72.9 pg/ml en moyenne). De plus, d'après les résultats de cette étude, le taux de CTX augmente de 25 à 30 pg/ml chaque mois en cas d'arrêt du BP oral. Cela montre que l'inhibition ostéoclastique n'est pas définitive et qu'une récupération est possible à partir des précurseurs cellulaires contenus dans la moelle osseuse.

Suite à ces constatations, Marx et al. ont proposé des conduites à tenir lors d'une intervention dentaire chez un patient sous BP par voie orale :

- Si le patient est traité depuis moins de 3 ans par BP oral, le risque en cas de geste dentaire est quasiment nul, et la pose d'implant est même possible par le chirurgien dentiste.
- Si le patient est traité depuis plus de 3 ans par BP oral (ou moins de 3 ans mais avec prise concomitante de corticoïdes ou de chimiothérapie anticancéreuse), le dosage du CTX est recommandé. S'il est supérieur à 150 pg/ml, l'intervention dentaire est possible avec peu de risques ; s'il est inférieur à 150 pg/ml, il faut penser à l'éventualité d'une pause thérapeutique pendant 4 à 6 mois et refaire un dosage. Si le taux à 6 mois est toujours inférieur à 150 pg/ml, il faut prolonger la pause thérapeutique pour atteindre la valeur seuil (attention, cette valeur ne devrait pas mettre plus de 9 mois à être atteinte). Une fois que le BP oral est arrêté et que le taux du CTX est supérieur à 150 pg/ml, la pose d'implants n'est plus contre-indiquée, mais l'exposition des risques au patient reste indispensable.

En 2009, une étude australienne **(160)** incluant 348 patients a confirmé qu'il n'existe pas de valeur prédictive du CTX concernant le développement d'une ONM, mais qu'il existe bien une zone de risque pour les patients dont le taux est inférieur à 150-200 pg/ml. Dans ce cas, l'étude conseille l'arrêt des BPs pendant une certaine période (si cela est possible médicalement) pour sortir de cette zone.

L'inconvénient principal de ce dosage est qu'il évalue l'activité ostéoclastique systémique et n'est pas le reflet direct de l'activité loco-régionale au niveau de la mâchoire, il ne peut donc servir que d'indicateur. De plus, pour que cette méthode soit validée, il faudrait des études prospectives sur de grands échantillons de patients, mais comme la pathologie est rare, la valeur prédictive positive de ce test resterait forcément faible. Enfin, les limites de ce facteur sont également liées aux

résultats qui peuvent varier selon le laboratoire et les patients. Aujourd'hui, il n'est donc pas recommandé de doser le CTX en pratique courante **(161)**.

2.6 Epidémiologie

2.6.1 Incidence

L'incidence de l'ONM est difficile à évaluer car la pathologie reste rare et le nombre de cas semble en augmentation. De plus, le risque paraît différent selon le type de BP prescrit, la dose administrée, et le contexte clinique. Dans la littérature, on trouve surtout des données concernant des ONM apparues chez des patients traités par BPs injectables, cependant des cas ont également été rapportés chez des individus traités par BPs oraux (même si les cas sont extrêmement moins nombreux). Les différentes études sont difficiles à comparer ou à synthétiser car les méthodologies utilisées par les auteurs sont très différentes.

2.6.1.1 Incidence chez les patients traités par BPs intraveineux

Une des premières tentatives de détermination de l'incidence a été réalisée par Durie et al. en 2005 (**162**) avec une étude rétrospective portant sur 1203 patients présentant un myelome multiple et/ou un cancer du sein et traités par BPs injectables. Les auteurs ont trouvé une incidence de 12,9 % mais ces résultats ont été critiqués car ils étaient basés sur l'envoi de questionnaires aux praticiens qui répondaient pour leurs patients sur la base d'ONM suspectées ou avérées.

Actuellement, l'incidence des ONM communément admise (notamment par l'ANSM), chez les patients traités pour une pathologie maligne par BPs I.V, se situe entre 0.8 et 12 %. Cette incidence repose sur le croisement des résultats de nombreuses études publiées entre 2005 et 2009 (**163**).

Plusieurs études montrent des résultats supérieurs allant jusqu'à 28 % (**142, 164, 165**), et d'autres des résultats très faibles. Il y a donc clairement un manque de cohérence dans la publication de certains résultats. Par exemple, en 2005 le laboratoire Novartis (qui commercialise notamment le Zometa®) rapportait 475 cas d'ONM dans le monde dont 14 en suisse (**166**), ce qui ne pouvait refléter la réalité selon Dannemann et al. (**167**) car au mois de mai 2005, 14 patients atteints d'ONM avaient déjà été admis dans le service de chirurgie maxillofaciale de l'hôpital de Zurich. En 2008, Novartis avançait de nouveau des chiffres extrêmement bas puisqu'ils donnaient une incidence de 0.73 % de survenue d'ONM chez les patients atteints de pathologies malignes et traités par BPs (ce qui est plus bas que la limite inférieure communément admise).

2.6.1.2 Incidence chez les patients traités par BPs oraux

En ce qui concerne les études sur les BPs oraux, elles demeurent peu nombreuses mais leurs résultats semblent similaires et les valeurs sont très faibles (entre 0.001 et 0.10 % en moyenne, avec des valeurs extrêmes allant de 0.00038 % à 4%) (**86, 163, 168**).

2.6.2 Facteurs de risques

L'AAOMS a proposé une classification des facteurs de risques de survenue d'une ONM en 3 grandes catégories (**142**) :

- Les risques inhérents aux BPs.
- Les risques liés aux facteurs locaux.
- Les risques liés aux facteurs systémiques et démographiques

2.6.2.1 Facteurs de risques inhérents au BP

⇒ *Type de molécule*

Tous les BPs n'entraînent pas le même risque de déclenchement d'une ONM (**169**). La plupart des études montrent que la pathologie survient quasiment toujours chez des patients traités par amino-BPs (les molécules non azotées de première génération ne semblent en effet incriminées qu'exceptionnellement). L'intensité des effets osseux résultant de la présence d'une fonction amine expliquerait donc l'incrimination des BPs de 2^{ème} et 3^{ème} génération dans la survenue d'ONM.

On constate que c'est avec le zoledronate que le risque est le plus élevé, ce qui paraît logique puisqu'il est le plus puissant BP actuellement sur le marché ; de plus il possède un effet antiangiogénique puissant qui pourrait être un co-facteur éthiopathogénique important dans le développement de la nécrose (**170**). Le zoledronate présenterait en effet, selon une étude de 2006, 9.5 fois plus de risque de développement d'une ONM que le pamidronate utilisé seul et 4.5 fois plus de risque que lors d'une association pamidronate/zoledronate (**171**).

⇒ *Voie d'administration*

Au vu du nombre de publications sur le sujet, on peut affirmer de manière certaine que les BPs I.V sont bien plus largement responsables d'apparitions d'ONM que les BPs oraux.

Une étude (139) réalisée sur une cohorte de 368 patients atteints d'ONM montre que 94 % des individus étaient traités par des BPs I.V et seulement 6 % par des BPs oraux (dans le cadre d'une ostéoporose ou d'une maladie de Paget). Bien entendu ces chiffres ne peuvent pas être généralisés, il faudrait pour cela des études randomisées sur des périodes plus longues et sur des échantillons de patients plus importants. Néanmoins, ils montrent bien que la grande majorité des ONM semblent survenir suite à un traitement intraveineux.

⇒ *Nombre de perfusions (pour les BPs injectables)*

Pour les BPs injectables, Bonacina et al. (172) indiquent que plus le nombre de perfusion de zoledronate est grand, plus le risque de développer une ONM augmente.

⇒ *Nombre d'heures de perfusion (pour les BPs injectables)*

Des auteurs (173) ont également démontré que le risque de voir apparaître la pathologie est directement lié au nombre au nombre d'heures cumulées de perfusion.

⇒ *Dose cumulée et durée de l'exposition au traitement*

Le risque de survenue d'une ostéonécrose augmente de façon exponentielle avec la durée d'exposition au traitement (174). La probabilité de déclencher la maladie passe de 1 % après 12 mois de traitement à environ 11 % après 48 mois (en ce qui concerne les BPs injectables) (153). De plus, la dose cumulée (qui représente la dose totale de BP administrée avant l'apparition de l'ONM) est probablement le facteur prédisposant le plus important (175) ; et au vu de la demie-vie osseuse de ces molécules (qui peut atteindre 10 ans), une longue durée d'exposition peut entraîner une accumulation très importante de BP dans l'organisme (176). Le délai d'apparition moyen varie tout de même considérablement selon les molécules (175), il est bien plus précoce avec le zoledronate (16 mois) qu'avec le pamidronate (34 mois) (177).

Pour les BPs oraux, les informations se révèlent moins précises à cause d'un manque cruel d'études. Cela dit, on remarque que plusieurs années de traitement sont nécessaires au développement de l'ONM chez des patients traités par voie orale (en moyenne 54 mois) (177).

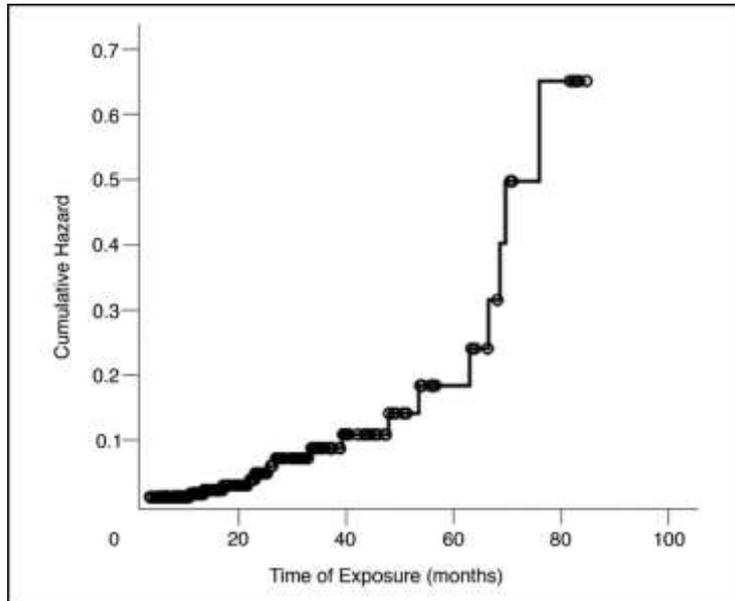


Figure 29: risque cumulatif de développement d'une ONM à partir de l'initiation du traitement en fonction de sa durée (étude menée chez 252 patients sous BPs I.V dans le cadre d'une maladie oncologique) (178).

L'étude menée par Marx et al. en 2007 (159) chez des patients traités par BPs oraux montre également une relation entre la durée d'exposition au traitement et la taille de l'ostéonécrose (augmentation exponentielle de la taille de celle-ci avec le nombre d'années d'expositions)

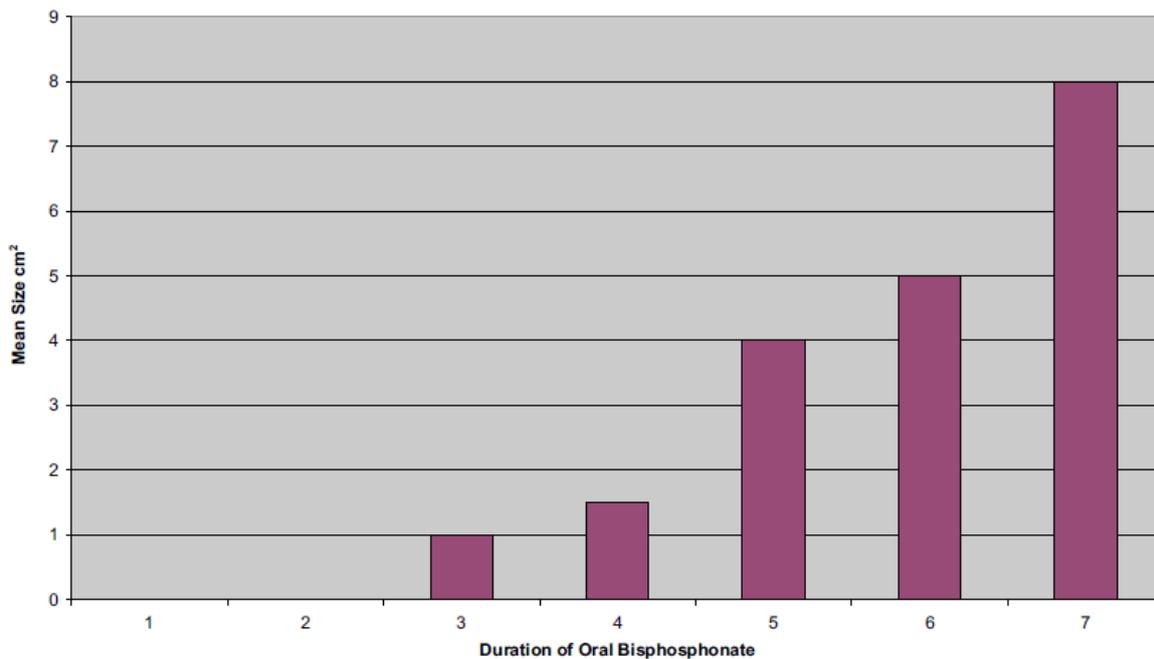


Figure 30 : Taille de l'ostéonécrose (en cm²) en fonction de la durée d'exposition aux BPs oraux (en années) (159)

2.6.2.2 Risques liés aux facteurs locaux

L'ONM est souvent découverte suite à un acte chirurgical invasif (dentaire, osseux ou muqueux) ou suite à un traumatisme buccal.

⇒ *Actes chirurgicaux invasifs*

Il est fréquent qu'une ONM se développe suite à un acte chirurgical buccal et se traduise par un retard de cicatrisation suite à l'intervention (**175**).

En effet, les actes de chirurgie dentaire, parodontale et buccale représentent un facteur de risque important de déclenchement ou de découverte d'une ONM (**179**). Dans 60 à 77 % (**177, 180**) des cas d'ONM (selon les différentes études) un acte invasif (extraction dentaire, résection apicale, actes implantaires, chirurgie parodontale etc..) a été réalisé préalablement. Selon Bamias et al. (**178**) 88 % des patients inclus dans leur étude (uniquement des patients atteints d'ONM) avaient subi une extraction dentaire dans les 12 mois précédant la découverte de la pathologie.

Pour l'AAOMS (**142**) le risque de survenue d'une ONM est multiplié en moyenne par 7 (de 5.3 à 21 selon les différentes études) en cas de gestes chirurgicaux dentaires invasifs chez un patient sous BPs. Le délai moyen entre la réalisation d'une intervention bucco dentaire invasive et l'apparition d'une ONM est de 6.6 mois (**167**).

Les soins dentaires de routine non invasifs (détartrage par exemple) ne semblent quant à eux pas poser de problème particulier et ne représentent pas un facteur de risque de survenue d'une ONM (**181**).

Enfin, il ne faut pas oublier qu'une partie non négligeable des ONM (environ 20 %) apparaît de façon spontanée (**175**) et ces cas ne sont pas du tout liés à un acte chirurgical. Ces ONM spontanées chez des patients sous BPs amènent les équipes de recherche à se demander si l'acte chirurgical invasif est un facteur de risque de survenue de la maladie ou bien de découverte et donc d'aggravation d'une ONM préexistante.

⇒ *Facteurs anatomiques*

Les reliefs osseux recouverts d'une muqueuse de faible épaisseur sont un facteur de risque de survenue de l'ONM (**142, 179**). On notera en particulier la ligne mylo-hyoïdienne, mais surtout les Tori (pallatins ou mandibulaires). Un torus est une exostose (excroissance osseuse bénigne) et la fine couche muqueuse qui le

recouvre peut être très facilement lésée (142), ce qui est problématique chez les patients traités par BPs. Marx et al. rapportent que 39 % des ONM spontanées surviendraient au niveau de tori (76).



Figure 31: Exposition osseuse spontanée au niveau d'un torus mandibulaire chez un patient traité par alendronate (Fosamax®) depuis 9 ans (159).

⇒ *Pathologie locale*

Certaines pathologies bucco-dentaires peuvent favoriser la survenue d'une ostéonécrose chez un patient sous BPs, on peut citer les infections dentaires (incluant les infections parodontales et périapicales), les caries non soignées, la présence de racines résiduelles, ainsi que les dents mobiles compromises pour une raison parodontale (mobilité forte, perte d'attache supérieure à 50 %) (179, 182).

⇒ *Port de prothèse dentaire*

Une grande partie des ONM spontanées surviennent chez des patients porteurs de prothèses dentaires, qui peuvent être une cause de traumatismes locaux (139, 182).

2.6.2.3 Facteurs de risques systémiques et démographiques

⇒ *Le sexe*

L'ONM semble toucher les deux sexes sans différence statistiquement significative selon l'AAOMS (142). Quelques auteurs (170, 183) relèvent une nette prédominance

féminine mais cela peut être dû au fait que les BPs sont plus utilisés chez les femmes que chez les hommes.

⇒ *L'âge*

L'incidence de l'ONM est nettement plus élevée chez les personnes âgées, l'âge moyen de survenue étant de 62 ans (**133**).

Il est permis de penser que l'explication vient uniquement du fait que les pathologies malignes et l'ostéoporose surviennent en règle générale de manière accrue chez les sujets âgés (**179**). Cependant cette théorie ne semble pas suffire ; en effet, les enfants souffrant d'ostéogénèse imparfaite se voient administrer des BPs injectables pendant de longues périodes (souvent plusieurs années) ; or une étude (**184**) sur une cohorte de 64 enfants atteints par cette maladie et traités depuis plusieurs années a montré qu'aucun d'eux n'a développé d'ONM (et pourtant 1/3 des enfants avaient subi des actes de chirurgie dentaire risqués dans l'année et certains avaient reçu des doses cumulées de BPs supérieures à celles que des adultes atteints d'ONM avaient eux même reçus).

Il semble alors possible que l'ONM épargne les sujets jeunes en phase de croissance et n'atteigne que des sujets dont le remodelage osseux est déjà préalablement diminué.

⇒ *Pathologie primaire justifiant la prise de BPs*

La présence d'une pathologie maligne quelle qu'elle soit est un facteur de risque plus important de déclencher une ONM que les pathologies ostéoporotiques ou la maladie de Paget (**179**).

Chez les patients atteints de pathologie maligne et traités par BPs, on a remarqué que les individus souffrant de myélome multiple ont au moins deux fois plus de risque de développer une ONM que les patientes qui sont touchées par un cancer du sein (**178**) ; le risque est en fait plus élevé avec le myélome multiple qu'avec tout autre type de cancer. Dans l'étude de Bamias et al. (**178**) l'incidence de l'ONM chez les patients atteints de myélome multiple est de 9.9% alors qu'avec un cancer de la prostate elle tombe à 6.5 % et avec un cancer du sein à 2.9 %.

On peut expliquer ce phénomène car la mâchoire est rarement le siège de métastases osseuses issues de tumeurs solides, alors que le myélome multiple à une tendance plus forte à se développer au niveau des maxillaires. Les BPs ayant

tendance à se fixer dans les zones de résorption (avec une forte activité ostéoclastique) ils se concentrent probablement plus dans la mâchoire des patients atteints de myélome de Kahler, d'où une incidence plus élevée (**185**).

⇒ *Pathologies concomitantes*

Le diabète semble être un facteur de comorbidité important dans le développement d'ONM chez les patients traités par BPs. En effet, les retards de cicatrisation et les altérations de la microarchitecture osseuse (diminution du remodelage osseux, dysfonctionnement des cellules endothéliales, altération de la microcirculation osseuse et induction d'apoptose des ostéocytes et ostéoblastes) entraînent un risque de survenue d'ONM chez un patient traité par BPs (**174, 186**). Une étude Israélienne indique que 58 % des patients chez qui une ONM a été diagnostiquée étaient atteints de diabète de type 2 (**186**).

L'hypertension artérielle (**174**), l'anémie, la leucopénie, l'hypercholestérolémie, la thrombocytopénie (**177**) et l'ostéopénie (**162**) seraient également des facteurs de risque.

L'insuffisance rénale (même minime), en entraînant une accumulation de BPs dans le tissu osseux, augmenterait la probabilité de survenue de la pathologie (**187**).

Enfin, l'ostéoporose chez un patient atteint de myélome multiple semble être un facteur de comorbidité très significatif (**162**).

⇒ *Médicaments*

Un certain nombre de traitements médicamenteux (en dehors les BPs évidemment) semblent provoquer un risque particulier.

On peut notamment citer l'association à la chimiothérapie cytotoxique (anticancéreux) dans 67 % des cas ainsi que l'association aux corticoïdes dans 61 % des cas (**133, 165, 170**). L'impact de ces traitements reste difficile à étudier précisément car ils sont nombreux et présentent une grande variété de dosage (**178**).

Selon certains auteurs les œstrogènes (**188**), l'hormonothérapie (**150**) ainsi que les immunosuppresseurs (**158**) provoqueraient une augmentation du risque de survenue d'une ONM.

Enfin, l'association aux BPs de traitements présentant des propriétés antiangiogéniques (**189,190**), tels que le Thalidomide (utilisé dans le traitement du myélome multiple qui est déjà un facteur de risque de l'ONM), le Bevacizumab (AVASTIN®), ou le Sunitinib (SUTENT®), serait un facteur de risque non négligeable de développement d'une ONM. Entre Décembre 2010 et Janvier 2011, deux laboratoires ont publiés des lettres de recommandation aux professionnels de santé. Le laboratoire ROCHE a informé (en accord avec l'EMA et l'AFSSAPS) que l'AVASTIN® pouvait être un facteur de risque additionnel de nécrose de la mâchoire (l'impact potentiel de l'activité antiangiogénique de cette molécule sur la survenue d'une ONM est toujours en cours d'étude) (**191**). Le laboratoire PFIZER a entrepris la même démarche à propos du SUTENT® (**192**), en précisant que son activité antiangiogénique puissante pourrait amplifier l'inhibition du remodelage osseux réalisée par les aminoBPs fixés dans les zones ostéonécrotiques. Le SUTENT® inhiberait aussi la réparation de la muqueuse, ce qui favoriserait l'exposition de l'os nécrotique aux agents infectieux de la bouche.

⇒ *Populations à risque*

L'incidence semble être plus importante dans certains bassins géographiques, notamment chez les populations du pourtour méditerranéen selon une étude de février 2012 (**193**). Les individus caucasiens semblent également plus à risque que les autres (**194**).

⇒ *Habitudes de vie et autres facteurs de risque*

Selon Wessel et al. (**194**) la consommation de tabac et l'obésité sont des facteurs de risques importants. Les carcinogènes de la fumée de cigarette pourraient retarder la cicatrisation de la muqueuse buccale ; les patients obèses quant à eux, auraient une mastication plus intense que des individus de corpulence moyenne et donc une mâchoire présentant plus de microfractures. L'étude évoque aussi le fait que ces patients, dans le cadre d'une maladie oncologique, reçoivent des doses de chimiothérapie cytotoxique et de corticoïdes plus fortes que les autres individus en raison de leur poids élevé (or, nous avons vu que l'administration concomitante de ces molécules avec des BPs représente un risque important) .

L'alcoolisme chronique est également présenté comme un facteur de risque dans cette même étude (**194**).

Enfin, un bon niveau d'hygiène bucco-dentaire permettrait de réduire significativement l'incidence de l'ONM d'après une étude Italienne de l'institut national contre les cancers de Milan (195).

2.6.3 Pertinence et fiabilité de l'évaluation de l'incidence globale de l'ONM

2.6.3.1 Pertinence

Il n'est pas forcément pertinent de chercher à évaluer l'incidence globale de l'ONM car cela revient à corrélérer une unique pathologie à de multiples situations différentes. Précédemment nous avons constaté que les facteurs de risques de cette maladie sont très nombreux, souvent spécifiques à chaque patient et ont parfois un impact important dans le déclenchement de l'ONM. Ces différents facteurs sont si nombreux que les études portent en général sur des cohortes de patients relativement importantes mais la plupart du temps non homogènes : différents BPs utilisés (alors qu'ils ont des puissances variables, et des effets biologiques différents pour certains), et diverses pathologies (alors que l'on sait que le myélome multiple expose beaucoup plus à l'ONM que d'autres types de cancers par exemple) pour ne citer que les plus importants facteurs qui varient dans les études. Certaines publications quant à elles, présentent des valeurs d'incidence très différentes des autres et mettent en évidence des facteurs de risques discutés par les autres auteurs en raison de trop petits échantillons de malades.

Il est important de connaître l'incidence réelle de l'ONM, cependant, pour obtenir des résultats exploitables il est primordial de séparer les échantillons pour obtenir des cohortes homogènes (autant du point de vue pathologique que thérapeutique). Le principal obstacle à cela, c'est que le nombre de patients par échantillon serait trop faible pour permettre une bonne évaluation statistique. La solution à ce problème est donc d'effectuer les études sur le sujet de manière multicentrique (de niveau national au minimum, international au mieux) pour augmenter la taille des cohortes et obtenir des résultats statistiquement exploitables sur une population homogène.

2.6.3.2 Fiabilité

Walter et al. (164) considèrent que la grande variabilité des incidences rapportées est surtout liée à la différence de qualité et de méthodologie des différentes études. En effet, celles dont le suivi bucco-dentaire est le plus rigoureux (c'est-à-dire avec un examen périodique réalisé par un chirurgien dentiste formé au dépistage de l'ONM)

et réalisé sur les périodes les plus longues, rapportent les incidences les plus fortes (jusqu'à 28 %).

De plus, beaucoup d'études évaluent l'incidence sur une période de 36 mois, ce qui paraît trop court car certains auteurs indiquent un délai moyen de survenue supérieur (**178**) et un risque augmenté avec la dose cumulée (donc, plus l'étude est réalisée sur une longue période, plus l'incidence augmente).

Ces données amènent à penser que l'incidence moyenne admise actuellement (entre 0.8 et 12 %) serait en réalité sous-estimée car une revue systématique récente de la littérature prenant en compte les protocoles incluant un suivi dentaire rigoureux a rapporté une incidence moyenne de 13.3 % (**196**)

2.6.3.3 Conclusion sur l'épidémiologie

L'incidence moyenne paraît aujourd'hui sous-estimée, et les études rétrospectives ne sont pas suffisamment fiables car elles portent sur des effectifs trop petits. Il est donc nécessaire, pour avoir une idée réelle de l'incidence de l'ONM, de réaliser des études prospectives multicentriques avec des protocoles standardisés incluant un suivi bucco-dentaire rigoureux sur des périodes de plusieurs années.

2.7 Prise en charge thérapeutique de l'ONM avérée

La prise en charge thérapeutique de l'ONM se révèle complexe et incertaine puisque tous les mécanismes physiopathologiques ne sont pas compris ou connus. Les différents traitements actuellement pratiqués ont essentiellement pour but de supprimer les symptômes cliniques (en luttant contre la douleur, traitant les infections et en limitant l'extension nécrotique).

Le traitement sera toujours conduit en tenant compte de l'état général du patient, de l'altération de sa qualité de vie par l'ONM et également en fonction de son espérance de vie (la pathologie touchant principalement des patients atteints de maladie oncologique à un stade plus ou moins avancé).

2.7.1 Recommandations de l'ANSM (163)

L'ANSM a édicté des recommandations précises à propos de la prise en charge précoce de la pathologie :

- Un patient chez qui une ONM est diagnostiquée doit obligatoirement être adressé à un service hospitalier de chirurgie maxillo-faciale, d'odontologie ou d'oto-rhino-laryngologie. Dans l'attente de la prise en charge hospitalière, un panoramique dentaire (orthopantomogramme) doit être réalisé d'emblée pour prendre connaissance de l'importance de la nécrose et détecter la présence éventuelle de séquestres. Les recommandations préconisent également l'abstention de tout geste chirurgical, un soulagement efficace de la douleur et une hygiène bucco-dentaire stricte dans l'attente de l'hospitalisation.
- En cas d'ulcération avec présence d'os nécrotique visible dans la bouche, les recommandations préconisent de réaliser des bains de bouche quotidiens à l'aide de solutions antiseptiques peu voire pas alcoolisées (de type chlorhexidine aqueuse 0.1 % comme dans la spécialité PAROEX® (133)).
- Il est nécessaire d'informer le médecin prescripteur du BP de la survenue de la complication. La poursuite du traitement sera décidée au cas par cas par le prescripteur (en coordination avec l'équipe hospitalière traitant l'ONM).
- L'ANSM signale également que les traitements chirurgicaux ne doivent être envisagés qu'à minima, avec une préférence pour les chirurgies de propreté (élimination de séquestre mobile, régularisation des bords traumatisants les tissus mous environnants). En cas de fracture et/ou lorsque la nécrose s'étend à une grande partie de l'os, il faut éviter les reconstructions par greffes osseuses libres ou pédiculées (les résultats sont médiocres car le site

receveur est très mal vascularisé et cela provoque des fistules et des déhiscences qui exposent d'avantage l'os (**133, 197**). Après résection de l'os nécrotique au voisinage de la fracture, un fixateur externe peut être placé, ou encore mieux, une plaque de reconstruction avec des ancrages vissés les plus éloignés possibles de la zone nécrotique.

Il est important de rappeler que l'ONM est un effet indésirable grave du traitement par BPs et qu'à ce titre, toute découverte de cette pathologie doit faire l'objet d'une déclaration au centre régional de pharmacovigilance dont le déclarant dépend.

2.7.2 Prise en charge de la douleur

Elle est simple et identique quel que soit le stade de la maladie : l'équipe médicale prescrit des antalgiques allant du palier 1 à 3 en fonction de l'intensité de la douleur ressentie par le patient et en prenant en compte son état général (respect des contre-indications et du rapport bénéfice/risque notamment avec les antalgiques de palier 3).

2.7.3 Prise en charge des infections (159)

En cas de suspicion d'infection et quel que soit le stade de la maladie, une antibiothérapie adaptée doit être mise en place. En pratique, elle sera surtout efficace sur les tissus mous et l'os non nécrotique car la partie malade de l'os est dévascularisée et donc difficilement atteignable par les antibiotiques (**188**). Elle doit couvrir les 3 principaux germes mis en cause lors de phénomènes infectieux chez un patient atteint d'ONM : *Actinomyces* (bactérie à gram positif, anaérobie), *Eikenella* (bacille à gram négatif, aero-anaérobie facultatif) et *Moraxella* (cocobacille à gram négatif, aérobie strict). L'antibiotique de choix en 1^{ère} intention est l'amoxicilline (Clamoxyl®) à la posologie de 500mg 4 fois par jour, cet antibiotique à l'avantage d'avoir un large spectre, une pénétration osseuse correcte et une bonne activité sur les 3 germes précédemment cités. En cas d'allergie, la Levofloxacin (Tavanic®) sera utilisée à raison de 500mg une fois par jour car elle possède un spectre élargi aux bactéries anaérobies. Les antibiotiques également utilisables (en 2^{ème} intention) si ces deux premiers sont contre-indiqués ou non efficaces sont : la doxycycline (100 mg par jour en une prise) et l'azithromycine (250mg par jour en une prise). Si l'action du traitement est trop faible, on peut y ajouter du metronidazole (500mg 3 fois par jour) grâce à sa très bonne activité contre les bactéries anaérobies. Il est important

de noter que le traitement antibiotique pourra être conduit sur plusieurs semaines, voire en continu si nécessaire.

En cas de surinfection, il est nécessaire d'effectuer un prélèvement et un antibiogramme pour traiter le patient de la manière la plus efficace possible (**123**).

Selon une étude de 2007 (**198**), le traitement par antibiothérapie permettrait de diminuer l'expansion de la nécrose, voir même de la réduire sans avoir à recourir à la chirurgie. Cette publication, basée sur une étude prospective autour de 16 patients, montre que l'ONM est contrôlable sans chirurgie par une antibiothérapie au long court combinant l'amoxicilline/acide clavulanique (1g/125mg toutes les 12 heures) et le metronidazole (500 mg toutes les 8 heures). Cependant seuls la moitié des patients de l'étude ont montré une cicatrisation complète et les auteurs considèrent qu'il est envisageable de vivre avec une exposition osseuse dès lors qu'elle n'est ni douloureuse ni infectée.

Enfin, l'antibiothérapie dans le cadre de l'ONM est presque toujours recommandée en cas d'acte chirurgical, et ce dès le stade pré-opératoire pour que les concentrations osseuses d'antibiotiques aient le temps d'être suffisantes (la vascularisation étant en général endommagée, il est plus difficile pour les antibiotiques d'atteindre l'os) (**199**).

2.7.4 Prise en charge de l'extension nécrotique aux stades 1 et 2

Au stade 1, la chirurgie n'est pas indiquée. On se contentera de réaliser des rinçages par bain de bouche antiseptique (comme l'ANSM le préconise) (**133, 163**), de soulager la douleur médicalement, de prendre en charge les infections grâce à une antibiothérapie adaptée (**133**) et de surveiller régulièrement l'évolution de la maladie tant sur le plan clinique que radiologique.

Un protocole conservateur est donc largement préconisé à ce stade, et il permet en général une diminution (voire même une disparition) de la douleur, ainsi qu'un arrêt d'extension ou une régression des liaisons nécrotiques (**200**).

Le principal souci de ce protocole est que le recul est faible et qu'on ne sait donc pas si les patients qui ne cicatrisent pas totalement pourront vivre longtemps sans altération de leur qualité de vie avec une exposition osseuse buccale (même si celle-

ci est non douloureuse). Enfin, les antibiothérapies à répétition nécessaires à ce protocole risquent de sélectionner les bactéries et de créer des résistances **(200)**.

En ce qui concerne le stade 2, il sera possible d'opter pour le même protocole conservateur qu'au stade 1 ou alors de le compléter par de la chirurgie légère. La technique alors utilisée sera un débridement (sous anesthésie locale, sans vasoconstricteurs pour éviter tout risque ischémique), pour diminuer l'inflammation, réduire l'irritation des tissus mous **(182, 201)** et éliminer les séquestres osseux si nécessaire. Un recouvrement par des tissus muqueux avec avivement des berges tissulaires et suture par un fil résorbable devra être réalisé si possible **(163, 179)**. Le débridement reste cependant risqué car il peut provoquer un élargissement de la zone osseuse mise à nu **(202)** et une infection. C'est pourquoi la surveillance sera renforcée en post-opératoire (contrôle toutes les deux semaines pour rechercher un érythème, une suppuration ou une augmentation de la mise à nu de l'os) **(123)**.

Le curetage osseux de la zone nécrosée est contre-indiqué car il augmente le risque de fracture de la mâchoire **(150)**.

Si le patient a subi une chirurgie implantaire précédemment et que des implants viennent à être mis à nu par la dégradation osseuse, il faut les enlever car ils peuvent être la source de complications infectieuses locales (la dépose des implants se fera alors en milieu hospitalier) **(203)**.

Enfin, l'extraction de dents situées à proximité de la zone nécrotique ne sera en général envisagée que si celles-ci présentent un score de mobilité supérieur ou égal à 3. Si l'extraction d'une ou plusieurs dents est pratiquée, elle le sera sous couverture antibiotique et une surveillance hebdomadaire sera assurée pendant 4 semaines, suivie d'une surveillance régulière jusqu'à cicatrisation complète **(123)**.

Score 0	ABSENCE DE MOBILITE
Score 1	MOBILITE PHYSIOLOGIQUE, PERCEPTIBLE AU DOIGT ET NON VISIBLE A L'ŒIL NU
Score 2	MOBILITE TRANSVERSALLE, VISIBLE A L'ŒIL NU ET INFERIEURE A 1 MILLIMETRE
Score 3	MOBILITE TRANSVERSALLE, VISIBLE A L'ŒIL NU ET SUPERIEURE A 1 MILLIMETRE
Score 4	MOBILITE AXIALE

Tableau 5 : Score de mobilité dentaire, selon l'indice de l'ARPA international (association de recherche sur les parodontopathies) (204).

2.7.5 Prise en charge de l'extension nécrotique au stade 3 (205,206)

Chez des patients atteints d'ONM au stade 3 (présentant donc des nécroses très étendues ou des fractures) ou chez des patients chez qui un traitement conservateur de longue durée a échoué et dont la pathologie continue à évoluer, la résection chirurgicale de l'os peut être envisagée (**182**).

Une étude de 2009 (**205**) menée sur 74 patients ayant subi une résection osseuse sous couverture antibiotique dans le cadre d'une ONM rapporte de bons résultats : 91.6 % des patients ont cicatrisé correctement. Les patients initialement traités par BPs oraux ont toutefois présentés de meilleures cicatrifications que ceux traités par BPs injectables.

Pour le chirurgien, la difficulté principale de la résection osseuse dans le cadre de l'ONM sera de déterminer les marges de résection. En effet, le passage de la zone nécrotique à la zone saine n'est pas évident à évaluer, or si les marges de résection sont trop courtes (c'est-à-dire qu'elles ne sont pas effectuées sur de l'os sain, avec une couleur normale et une moelle viable), il y a un risque d'extension de la nécrose et de l'exposition osseuse (**206**).

La résection osseuse peut être pratiquée de plusieurs façons. Dans un premier temps, voyons la situation où elle est assortie de la fixation immédiate d'une plaque d'ostéosynthèse rigide (généralement en titane) (206). Dans ce cas de figure, le praticien placera, après résection de l'os nécrosé, une plaque rigide (qui comporte plusieurs trous lui permettant d'être ancrée dans l'os) pour remplacer la partie réséquée de l'os (et tout cela lors d'une seule et même intervention). Il est important de noter que les ancrages de cette plaque (au nombre de 4 ou 5 en règle générale) doivent être fixés dans de l'os le plus sain possible (et donc pas trop près des marges de résections) car la plaque peut être destinée à rester un certain temps en fonction des antécédents médicaux du patient traité.

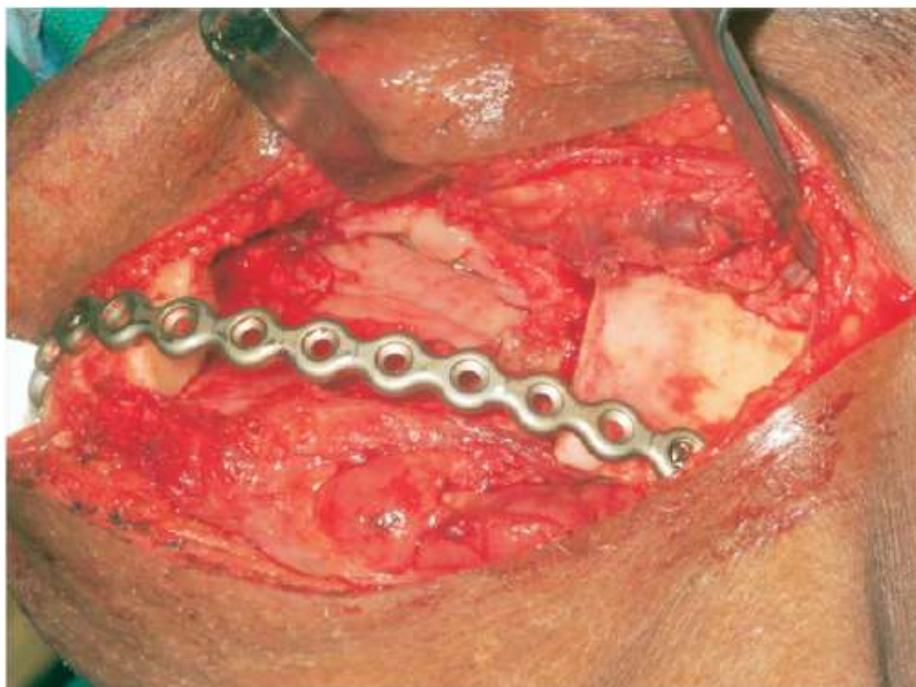


Figure 32 : Résection avec fixation d'une plaque d'ostéosynthèse (206)



Figure 33 : Patiente chez qui une résection de la partie droite de la mandibule a été effectuée avec fixation d'une plaque d'ostéosynthèse et remplacement du condyle articulaire, ce qui permet de retrouver des contours du visage normaux (206)

Il existe aussi des situations où le patient candidat à la résection présente une perte importante de peau et de tissus mous. Cette perte est probablement une conséquence de l'effet anti-angiogénique de certains BPs, mais aussi et surtout du nombre et de la durée des infections qui ont eu lieu depuis la déclaration de l'ONM (en effet les bactéries causent la lyse des tissus mous et provoquent une fibrose sous cutanée). Dans ce cas de figure, si la résection est réalisée et la plaque d'ostéosynthèse fixée, le manque de tissu mou va amener à une plaie sous tension, mal vascularisée à cause de la fibrose et qui risque de s'ouvrir. Si la plaie s'ouvre, la plaque est exposée et il y a un risque infectieux très important ; par conséquent le chirurgien est condamné à préparer une nouvelle intervention. Pour éviter ces désagréments, et lorsque cela est possible, on va mettre en place un tissu de couverture. Cela consiste à greffer du tissu musculo-cutané sur la zone à risque (à cause de son manque de tissus mous). La plupart du temps, le lambeau est prélevé sur le muscle grand pectoral car il est très bien irrigué et qu'il est présent en grande quantité en cas de besoin. Quand il est impossible de prélever un lambeau au niveau de ce muscle (implants mammaires, antécédent de chirurgie mammaire comme la mastectomie, antécédent de traumatisme thoracique etc...), le choix se portera sur un lambeau musculo-cutané du trapèze (plus compliqué à prélever car il faudra basculer le patient en position de décubitus latéral lors de l'intervention). Enfin pour les besoins de plus petits lambeaux, certains chirurgiens prélèvent un morceau du muscle sternocléidomastoïdien.



Figure 34 : patiente présentant une ONM de stade 3, ayant subi une résection avec fixation de plaque d'ostéosynthèse mais ayant perdu trop de tissus mou, ce qui provoque l'exposition de la plaque et une infection (206).



Figure 35 : prélèvement de tissu musculo-cutané au niveau du muscle grand pectoral et résultat final après mise en place du tissu de couverture (206)

Enfin, certains patients candidats à la résection osseuse ne peuvent pas se faire poser de plaque d'ostéosynthèse. Il peut y avoir plusieurs raisons à cela :

- Une infection difficile à traiter ou un risque infectieux trop important peut entraîner une surinfection sur la plaque. Cela obligerait le chirurgien à programmer une nouvelle intervention pour la retirer et occasionnerait un risque supplémentaire de perte de tissus mous.
- Le patient peut avoir perdu une quantité importante de tissus mous (ce qui ne lui permet pas de pouvoir couvrir correctement la plaque), et présenter une contre-indication à la mise en place d'un tissu de couverture musculo-cutané (comme vu précédemment).
- L'état général du patient peut être trop détérioré (en raison de son cancer ou de sa chimiothérapie par exemple) pour qu'il puisse subir une anesthésie de la durée nécessaire à la résection et à la pose de la plaque.

Dans ces cas particuliers, il est raisonnable d'accomplir uniquement la résection au cours d'une intervention la plus courte possible. La pose d'une plaque pourra être envisagée plus tard si la situation évolue favorablement. Selon l'étude de Marx (206), la plupart des patients dont l'os a été réséqué sans fixation de plaque d'ostéosynthèse et dont l'ONM a cicatrisé se sont adaptés au défaut de continuité et n'ont pas été particulièrement demandeurs de reconstruction. Ceux qui se sont tout de même fait poser une plaque secondairement n'ont pas eu de complications et ont donc présenté un rétablissement de continuité de la mâchoire.



Figure 36 : Ablation totale de la partie gauche de la mandibule chez un patient de 65 ans traité par zoledronate et présentant une ONM de stade 3. Aucune plaque d'ostéosynthèse n'a été posée, voici le résultat 1 an après la résection (205)

Au stade 3 de l'ONM, la résection chirurgicale a donc bien sa place et les techniques continuent à évoluer. Cependant, il est important de rappeler que toute chirurgie expose à des risques (liés non seulement à l'anesthésie, mais aussi aux complications post-opératoires telles que les infections).

2.7.6 Protection des tissus mous et des lésions

Migliorati (123) évoque la possibilité de protéger les tissus mous et les lésions en apposant dessus des plaques amovibles de méthylméthacrylate. Cela permettrait d'améliorer la qualité et la vitesse de cicatrisation des muqueuses. Cependant ces plaques ne doivent pas exercer de pression sur les zones nécrotiques et doivent être enlevées lors de la mastication.

2.7.7 Intérêts de l'arrêt du traitement par BPs

D'après plusieurs études, il semble que lors d'une ONM déclenchée suite à un traitement par BPs oraux, l'arrêt de la thérapeutique (avec remplacement éventuel par une autre classe médicamenteuse (159)) soit utile. En effet selon Black et al. (207,208) des patients chez qui le traitement par alendronate (administré pendant 5 ans) a été arrêté depuis 5 ans présentent une densité osseuse diminuée mais un risque de fracture vertébrale non augmenté. De plus, les experts de la FDA ont réévalué en 2011 le rapport bénéfice/risque des BPs oraux dans le traitement de l'ostéoporose (209). Ce rapport reste favorable mais les conclusions démontrent que les bénéfices sont acquis au bout de 3 à 5 ans et que la poursuite du traitement au delà de cette durée n'apporte que très peu d'avantages supplémentaires. Il n'y aurait donc pas de raisons de ne pas arrêter le traitement par BPs oraux en cas d'ONM.

En ce qui concerne les BPs intraveineux, la notion d'arrêt de la thérapeutique est en revanche plus discutable. En effet, même si leur arrêt permettait une éventuelle progression de la résolution de l'ONM (142), il aurait en parallèle pour conséquence d'augmenter le risque de progression des métastases et des douleurs osseuses chez les patients atteints de pathologies malignes (210). Cela dit, un consensus de la Mayo Clinic recommande l'arrêt des BPs injectables après 2 ans de traitement chez les patients atteints de myélome multiple (156).

Toutefois, il ne faut pas oublier qu'en raison de la demi-vie osseuse très longue de ces molécules, l'arrêt de leur administration pourrait n'avoir aucun effet bénéfique sur la cicatrisation de l'ONM (133, 180, 202). Certains auteurs préconisent des prises

discontinues, d'autres sont catégoriquement contre un arrêt (même partiel) du traitement (**179, 181, 203**).

La décision devra donc être prise après concertation entre les équipes soignantes et le patient, il n'y a pas de consensus établi à l'heure actuelle.

2.7.8 Protocoles de traitements expérimentaux

Aucune des méthodes de traitement de l'ONM n'est considérée comme traitement de référence et de nombreuses équipes continuent de travailler sur de nouveaux protocoles avec plus ou moins de succès. Les traitements dont nous allons parler ici ne sont pas validés et ont été réalisés sur de petits échantillons de patients, ils nécessitent donc des études randomisées pour être validés.

2.7.8.1 Utilisation du plasma riche en plaquettes

Le plasma riche en plaquette est un composant issu de la centrifugation du sang du patient. Il est riche en facteurs de croissance et en protéines ostéoconductrices (**211**). Par conséquent, il améliore la cicatrisation et l'angiogénèse et permettrait donc une régénération du tissu osseux ainsi que des cellules épithéliales. Un certain nombre d'auteurs (**211, 212, 213, 214**) ont tenté d'utiliser le PRP en application locale après résection de la partie nécrosée de l'os (l'application se fait généralement par l'intermédiaire d'une membrane en collagène résorbable imprégnée de PRP et déposée au dessus de la cavité osseuse). Les résultats obtenus par ces équipes sont plutôt bons : dans l'étude de Bocanegra-Perez et al. (**211**) les 8 patients traités ont obtenu une cicatrisation complète entre 2 et 4 semaines après l'intervention et aucun ne présentait d'exposition osseuse 14 mois après. Adornato et al. (**212**) quant à eux rapportent une cicatrisation complète chez 10 des 12 patients de leur étude. L'utilisation du PRP pourrait donc devenir récurrente dans le traitement des ONM nécessitant une approche chirurgicale, dans le but de stimuler la cicatrisation et la guérison.

2.7.8.2 Utilisation de l'oxygène hyperbare (**215**)

Cette thérapeutique a pour effet d'augmenter la diffusion de l'oxygène et la concentration sanguine des RLO (radicaux libres de l'oxygène). Ces molécules agissent de manière positive sur l'activité ostéoclastique ainsi que sur la différenciation ostéoclastique (par augmentation de l'expression de RANKL). En parallèle, les RLO améliorent l'oxygénation tissulaire et favorisent la prolifération

cellulaire ; ils augmenteraient aussi la vasculogénèse et réduiraient les phénomènes inflammatoires. Enfin, ces molécules diminueraient la prolifération bactérienne.

Cette technique pourrait être un complément intéressant à la chirurgie mais son utilisation est sujette à controverse du fait de son efficacité très variable, elle nécessite donc d'autres essais sur de grands échantillons de patients pour que l'on puisse se prononcer sur le bien fondé de son utilisation dans le traitement de l'ONM.

2.7.8.3 Utilisation de la thérapie au laser (216, 217)

Cette thérapie a été peu expérimentée mais semble prometteuse. Différents types de lasers ont été utilisés (YAP, Nd : YAG, Er : YAG) et le principe semble similaire à celui de l'oxygénation hyperbare (amélioration de la microcirculation tissulaire, stimulation de la prolifération cellulaire et de la cicatrisation, amélioration de la minéralisation osseuse, diminution de l'inflammation et de la douleur, ainsi que pouvoir bactéricide).

Cette thérapie a toujours été testée en complément d'un traitement chirurgical ou médical et a en général engendré une amélioration rapide de l'évolution clinique. Il faut donc persévérer et continuer l'évaluation de cette méthode de traitement.

2.7.8.4 Utilisation de la thérapie à l'ozone

L'ozone est un gaz instable et difficile à conserver, néanmoins on connaît ses effets (augmentation de l'oxygénation sanguine, bactéricide, fongicide, virucide, anti-inflammatoire, et stimulant du système réticulo-endothélial) et des équipes de recherche se sont lancées dans le développement de traitements de l'ONM l'utilisant.

En 2007, une étude italienne (218) a publié un protocole thérapeutique utilisé chez 12 patients. Ce protocole consistait à utiliser quotidiennement l'ozone pendant 7 jours avant et après la chirurgie, en parallèle d'un traitement antibiotique à base d'amoxicilline/acide clavulanique (500 mg/125 mg 4 fois par jour) et de metronidazole (500 mg 2 fois par jour). 8 des patients ont obtenu une résolution totale de la pathologie et tous les participants à l'étude ont vu disparaître l'halitose et la douleur.

En 2012, une autre équipe du même centre hospitalier de Rome (219) a effectué une revue des cas d'ONM admis dans leur service de chirurgie maxillo-faciale de 2004 à 2010. Sur les 131 patients atteints, 94 ont été traités avec le protocole utilisant l'ozone et les résultats montrent que le protocole thérapeutique à base de chirurgie mini-invasive et d'antibiothérapie avec l'adoption de l'ozone comme facteur

régénérant pour les tissus obtient de bons résultats qui confirment l'intérêt de la procédure dans 90 % des cas.

2.7.8.5 Reconstruction de la mandibule avec des lambeaux de fibula

Une publication italienne parue en 2009 (220) rapporte les cas de 7 patients atteints d'ONM très étendue (de 18.5 à 22.5 cm²) et qui ont subi une mandibulectomie presque totale (seuls les condyles ayant été préservés). Lors de la résection mandibulaire, des lambeaux vascularisés de fibula (3 à 5 selon les patients) leur ont été prélevés et ont servi à reconstruire leur mandibule. L'intervention chirurgicale a duré en moyenne 12 heures, le traitement par BPs avait été interrompu et 25 séances d'oxygène hyperbare ont été réalisées avant et après l'opération. 6 patients sur les 7 n'ont pas présenté de récurrence clinique ou radiologique de l'ONM 23 mois après l'intervention. Grâce à cette technique, ces patients ont pu retrouver un contour du visage le plus normal possible malgré une mandibulectomie quasiment totale. Néanmoins la pose d'implants ou de prothèse dentaire s'est avérée impossible.

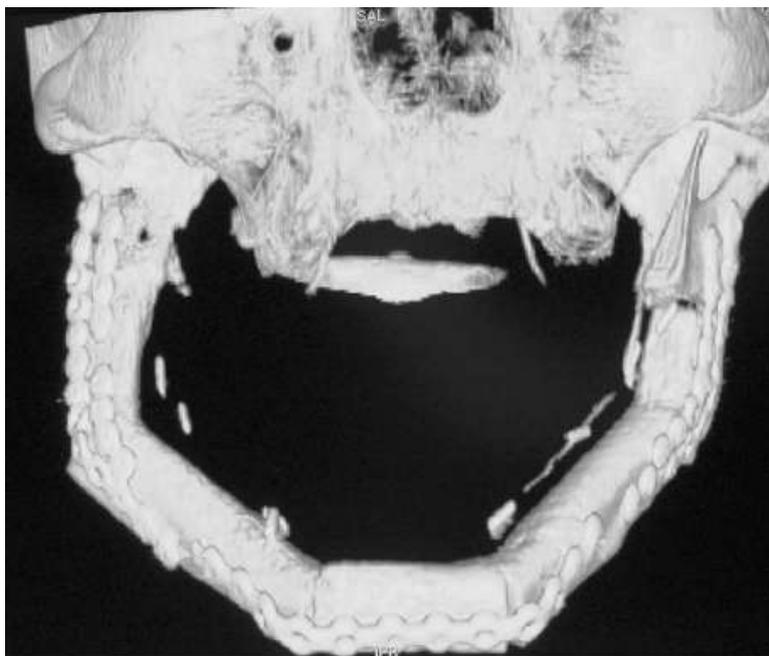


Figure 37 : TDM 3D de la reconstruction mandibulaire d'un homme de 72 ans grâce à 5 lambeaux de fibula 1 an après l'intervention (220).

2.7.8.6 Administration de teriparatide (Forsteo®)

Le teriparatide (rhPTH (1-34)) est un peptide constitué des 34 acides aminés N-terminaux de l'hormone parathydoïdienne (appelée aussi parathormone) sous forme recombinante humaine. La PTH contient 84 acides aminés, mais les 34 retrouvés dans le teriparatide correspondent à la partie biologiquement active de cette hormone. Ce médicament se présente sous forme injectable en voie sous cutanée à la dose de 20 µg/80 µl et ne possède d'AMM que pour son utilisation dans le traitement de l'ostéoporose (post-ménopausique, masculine ou cortisonique) chez le patient à haut risque de fracture (221). Ce médicament est le seul traitement de l'ostéoporose qui soit anabolisant : il freine non seulement la perte osseuse mais permet également d'augmenter la masse osseuse en stimulant l'ostéoformation.

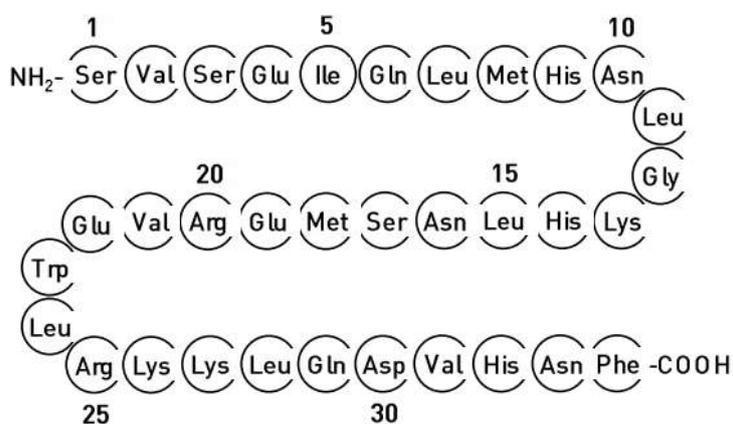


Figure 38 : formule développée du teriparatide (Forsteo®) (221)

Les effets biologiques de la PTH comprennent la régulation du métabolisme osseux, la réabsorption tubulaire du calcium et du phosphate, ainsi que l'absorption intestinale du calcium. Les effets du teriparatide (qui sont les même que ceux de la PTH) sont dus à sa fixation sur les récepteurs de surface de la PTH pour lesquels il a une grande affinité (sensiblement la même que celle de l'hormone) (221).

L'action du teriparatide sur le squelette va en grande partie dépendre de sa fréquence d'administration. Dans le cas d'injection unique quotidienne de 20 µg de cette molécule, on remarque une formation de tissu osseux au niveau des surfaces (endoste ou périoste) des os corticaux et trabeculaires. Cet effet résulte d'une stimulation plus forte de l'activité ostéoblastique que de l'activité ostéoclastique. En revanche, il faut rester vigilant sur la quantité d'injections et la durée du traitement car un excès de teriparatide aura le même effet qu'un excès de PTH (que l'on

retrouve dans les hyperparathyroïdies) : accélération du remodelage osseux, stimulation osteoclastique, perte osseuse trabéculaire et corticale, augmentation de l'incidence des fractures vertébrales et périphériques (221). On parle donc de fenêtre anabolique pour ce médicament, c'est-à-dire que la durée d'exposition maximale au teriparatide à vie est de 24 mois (au risque de voir l'ostéoresorption prendre le dessus sur l'ostéoformation) (222).

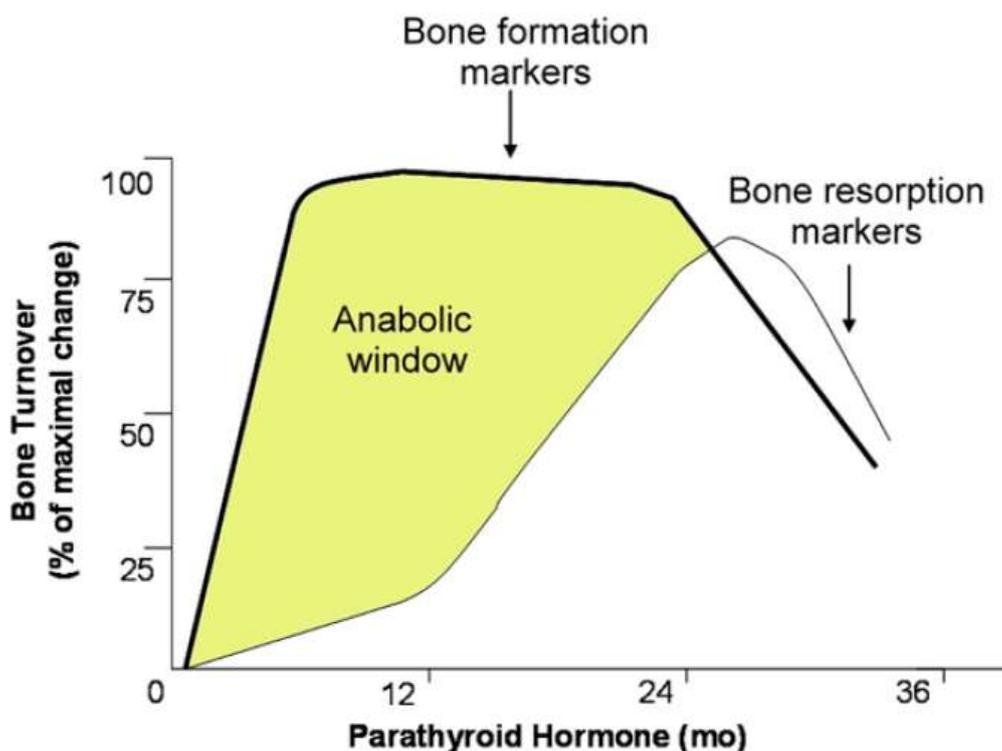


Figure 39 : Fenêtre anabolique du teriparatide montrant l'évolution de la concentration des marqueurs d'ostéoresorption et d'ostéoformation en fonction de la durée du traitement (en mois) (222).

Récemment, un nombre non négligeable de publications indépendantes les unes des autres ont décrit la capacité de cette molécule à résoudre des cas d'ONM (93, 222, 223). Les auteurs de ces articles conçoivent l'ONM comme une « intoxication » osseuse et envisagent donc un traitement plutôt pharmacologique que chirurgical.

Les cas rapportés ont en commun la pathologie primaire des patients traités : l'ostéoporose. Sur les 6 cas, un des patients était traité par BP intraveineux (pamidronate puis zoledronate) et les autres l'étaient par voie orale avec de l'alendronate (depuis 1 à 10 ans). Un patient présentait une ONM de stade 1, deux étaient atteints par un stade 2, et trois patients en étaient au stade 3. Dans les 5 premiers cas, l'utilisation du teriparatide a été décidée pour remplacer la thérapie par

BPs interrompue suite à la découverte de l'ONM, et dans le 6^{ème} cas (le plus récent) (223), le traitement par teriparatide a été instauré spécifiquement pour étudier ses effets sur l'ONM. Tous les patients ont reçu la thérapie à une dose de 20 µg par jour. Les résultats rapportés sont prometteurs, les 6 patients ayant obtenu la résolution clinique de leur ONM (le plus rapide en 4 semaines de traitement, et le plus long en 10 mois, c'est d'ailleurs le patient qui était traité par BPs I.V).

La piste du traitement par teriparatide mérite donc largement d'être explorée et plusieurs études à ce sujet sont en cours (une étude de 2013 menée sur un modèle animal vient d'ailleurs d'être publiée et semble aboutir à des conclusions encourageantes (224)).

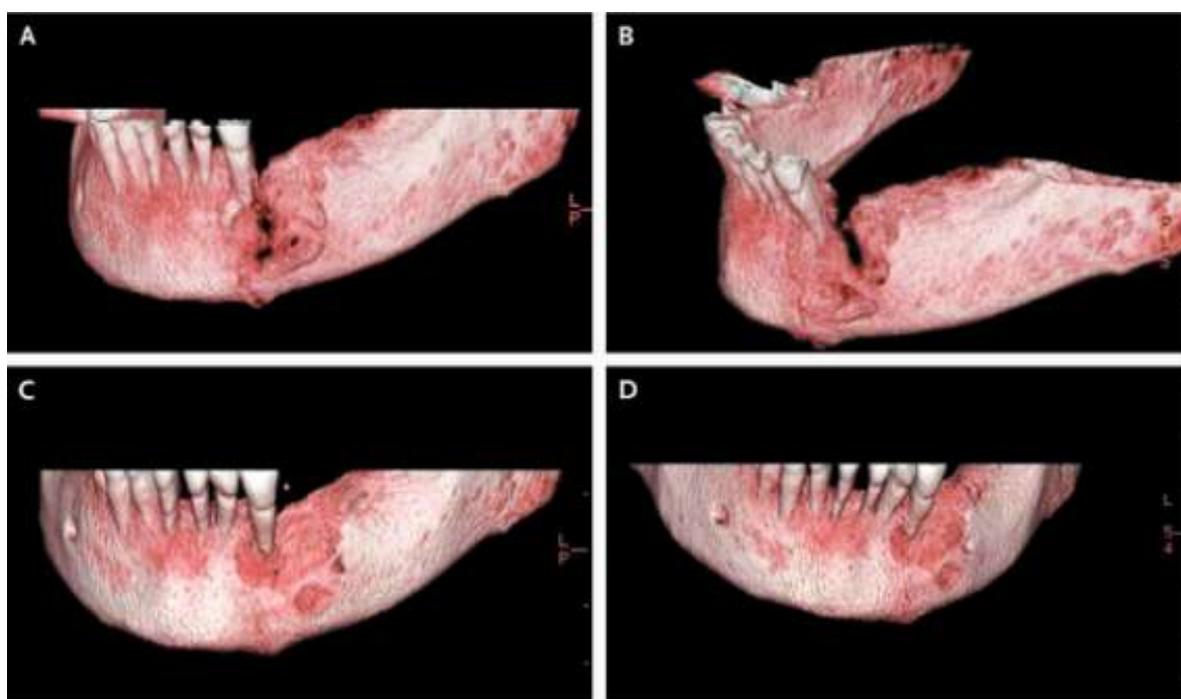


Figure 40 : Reconstruction 3D après TDM de la mandibule d'une patiente de 88 ans atteinte d'ONM, avant (A et B) et après (C et D) 8 semaines de traitement par teriparatide à la dose de 20 µg par jour (223).

Cependant il faut rester prudent car même si ce médicament voit son efficacité confirmée dans le traitement de l'ONM, il ne peut être administré à la majorité des individus touchés par cette pathologie en raison de ses nombreuses contre-indications dont font partie les métastases osseuses (ainsi que tout antécédent de tumeurs squelettiques malignes) et les maladies métaboliques osseuses autres que l'ostéoporose (comme par exemple la maladie de Paget). La grande majorité des

patients atteints d'ONM ne peuvent donc pas être candidats au traitement par teriparatide (**221, 223**).

2.7.8.7 Conclusion sur les protocoles expérimentaux

Certaines de ces méthodes de traitement paraissent prometteuses (notamment le PRP en association à la résection chirurgicale et le teriparatide) mais demandent encore à être validées.

Une étude publiée en 2012 (**225**) suggère quant à elle l'association de plusieurs de ces protocoles avec les techniques classiquement utilisées (photothérapie laser, PRP, antibiothérapie et prise en charge chirurgicale associées amélioreraient significativement la guérison des ONM).

2.8 Prévention de l'ONM (163)

Précédemment, nous avons pu constater à quel point la prise en charge thérapeutique d'une ONM est complexe et délicate; c'est pourquoi la plupart des auteurs et les organisations sanitaires (ANSM, ADA (57, 163)) insistent sur le fait que la prévention reste le moyen le plus efficace et le plus sûr de lutter contre cet effet indésirable des BPs. Nous allons énumérer ici les recommandations générales préconisées en fonction des différents cas de figure.

2.8.1 Patients candidats à un traitement par BPs

Les recommandations doivent tenir compte de la pathologie du patient candidat au traitement, de son état général, ainsi que du type de BP prescrit (oral ou injectable).

2.8.1.1 Dans le cadre d'une pathologie maligne

Tout d'abord, il est indispensable de réaliser un bilan bucco-dentaire préalable. Celui-ci sera soit réalisé par un chirurgien dentiste, soit par un stomatologue.

Ensuite, la réalisation d'un bilan radiologique est nécessaire. Il comprend obligatoirement un panoramique dentaire, et peut être complété par des clichés rétroalvéolaires voire même par un dentalscanner en cas de suspicion à propos d'un foyer infectieux.

Une fois ces examens pratiqués, et si la situation dentaire est mauvaise, le praticien peut effectuer les soins nécessaires à l'assainissement de cette situation (élimination de tous les foyers infectieux, traitement des lésions parodontales etc...) avant l'instauration des BPs (dans le but d'éviter au maximum le recours à des interventions une fois le traitement mis en place).

Si des interventions sont pratiquées et si l'état clinique du patient le permet, il est recommandé d'attendre la cicatrisation des muqueuses, ainsi que la cicatrisation osseuse complète (120 jours) avant la première administration de BPs. Cependant, certaines situations cliniques comme l'hypercalcémie maligne ne permettent pas d'attendre ce délai (142).

2.8.1.2 Dans le cadre d'une pathologie bénigne

La réalisation d'un bilan bucco-dentaire, ainsi que des soins nécessaires, est recommandée avant l'initiation du traitement par BP. Cependant, ces soins ne doivent pas retarder l'instauration du traitement chez le patient à risque élevé de fracture.

2.8.2 Patients traités par BPs sans signes d'ONM

2.8.2.1 Dans le cadre d'une pathologie maligne

Chez ces patients, il est indispensable de réaliser un suivi bucco-dentaire régulier. Celui-ci sera pratiqué par un spécialiste tous les 4 mois et au moindre symptôme bucco-dentaire, en collaboration avec l'oncologue.

Lors de ces consultations de suivi, il faut dépister et traiter les foyers infectieux par des gestes aussi peu agressifs que possible pour l'os, le parodonte et la muqueuse.

Il convient alors:

- De limiter les extractions aux dents non conservables (mobilité de stade 3 ou présence de foyer infectieux actif), en utilisant une technique d'anesthésie locale ou locorégionale (sans vasoconstricteur), tout en maintenant le traitement par BP. L'intervention se déroulera sous couverture antibiotique (par pénicilline à large spectre de préférence **(203)**), débutée la veille de l'extraction puis jusqu'à cicatrisation complète (évaluée cliniquement et radiologiquement). Le praticien s'assurera de régulariser la crête alvéolaire et de suturer les berges de façon hermétique.
- D'envisager de confectionner une attelle parodontale pour stabiliser les dents dont la mobilité est de stade 1 à 2, plutôt que de les extraire.
- D'éviter de procéder à une extraction en présence d'une dent avec carie délabrante mais sans mobilité pathologique, en réalisant un traitement de racine (en coupant la couronne de la dent au ras de la gencive), et en reconstituant la dent avec les techniques conventionnelles. Le praticien doit prendre la précaution de ne pas altérer les tissus environnants.
- De formellement contre-indiquer les traitements parodontaux chirurgicaux et l'implantologie. En revanche, la présence d'implants déjà intégrés dans la structure osseuse n'augmente pas le risque d'ONM; ils doivent être conservés.

2.8.2.2 Dans le cadre d'une pathologie bénigne

Il est recommandé à ces patients de réaliser un suivi bucco-dentaire régulier. Celui-ci sera pratiqué par un chirurgien dentiste ou un stomatologue au moindre symptôme bucco-dentaire et, comme recommandé dans la population générale au minimum une fois par an.

Si des avulsions dentaires sont nécessaires, elles doivent être réalisées sous traitement antibiotique et de la façon la moins traumatisante possible. La chirurgie sera alors réalisée en évitant de lever un ou des lambeaux d'épaisseur totale. S'il existe des problèmes de fermeture de la plaie on privilégiera un lambeau d'épaisseur partielle pour préserver au mieux la vascularisation de l'os sous-jacent.

Les données actuellement disponibles ne permettent pas de considérer que la prise de BP pour une ostéoporose est une contre-indication à la mise en place d'un implant dentaire. Cependant la prudence reste de rigueur et il est préférable d'éviter l'implantologie si cela est possible.

2.8.3 Informations et conseils aux patients

Les professionnels de santé confrontés à des patients sous BPs, dont fait parti le pharmacien, doivent leur apporter toutes les informations nécessaires au bon déroulement du traitement (aussi bien du point de vue de l'observance que de la gestion des effets indésirables).

Il est important d'évoquer avec eux le risque d'ONM et s'assurer de leur bonne compréhension de cet effet indésirable.

Il faut expliquer aux patients l'importance cruciale des mesures de prévention, et leur faire comprendre que c'est le meilleur moyen d'éviter la survenue de cet effet secondaire.

Lors de la décision d'initiation du traitement, le médecin prescripteur et le pharmacien dispensateur doivent insister sur la nécessité :

- de prévenir le chirurgien dentiste à propos de la prise de BPs ;
- de réaliser le bilan bucco-dentaire préalable ;
- d'instaurer un suivi bucco-dentaire régulier (en suivant les recommandations de l'ANSM) (**163, 181**).

L'importance du suivi bucco-dentaire doit être évoquée régulièrement lors de la dispensation du traitement à l'officine.

Des informations sur le maintien d'une hygiène dentaire adaptée à la prévention de l'ONM doivent aussi être confiées aux patients :

- Brossage des dents 2 à 3 fois par jour avec une brosse à dents souple, pendant 3 minutes à chaque fois, avec un dentifrice à forte teneur en fluor.
- Utilisation de brossettes interdentaires ou de fil dentaire de manière douce et peu agressive pour ne pas léser la muqueuse gingivale.
- Utilisation d'un bain de bouche à la chlorhexidine sans alcool (de type PAROEX®) à la moindre lésion ou douleur. Dans ce cas, ne pas oublier de prévenir le chirurgien dentiste.

Dans le cas où le patient porte une prothèse dentaire amovible, il faut s'assurer que celle-ci est bien adaptée et ne provoque pas de gêne ou de douleur. Le cas échéant, le chirurgien dentiste pourra effectuer un rebasage de la prothèse avec de la résine souple, ce qui diminuera le risque de traumatisme muqueux. Nous pouvons également conseiller à ces patients de ne pas porter leur prothèse la nuit pour éviter un risque traumatique inutile (**179, 203**).

Le patient traité par BPs doit aussi connaître la nécessité d'avertir son dentiste en cas de douleur, gonflement, mobilité dentaire, rougeur gingivale (signe inflammatoire) ou encore d'exposition osseuse (**163**).

Les professionnels de santé insisteront également sur les bénéfices engendrés par l'arrêt du tabac et de l'alcool.

Enfin, il est du devoir des professionnels de santé de s'assurer que l'information du patient à propos de cet effet indésirable ne sera pas un frein à l'observance du traitement par BPs. Il est donc important de rappeler les bénéfices attendus, tant par les BPs oraux (notamment la diminution du risque fracturaire ainsi que des complications associées, comme la surmortalité dans le cas de la fracture du col du fémur), que par les BPs injectables (réduction des complications et des douleurs osseuses, ainsi que des conséquences de l'hypercalcémie). Face à un patient inquiet, il peut être utile de rappeler la faible incidence de l'ONM par rapport aux risques encourus s'il ne suit pas correctement son traitement par BPs.

2.8.4 Evaluation de l'impact des mesures de prévention

Plusieurs auteurs se sont penchés sur l'étude des conséquences de ces mesures de prévention :

- Ripamonti et al. (195) ont publié en 2009 les résultats d'une étude, portant sur deux groupes de patients traités par BPs dans le cadre de métastases osseuses (pamidronate dans 68% des cas, zoledronate dans 25% des cas, pamidronate relayé par zoledronate dans 8% des cas et clodronate dans les 5 % restant). Le groupe A était constitué de patients traités entre 1999 et 2005, n'ayant pas eu connaissance des mesures de prévention (étude rétrospective). Le groupe B quant à lui, était composé de patients traités entre 2005 et 2009 et ayant suivi les recommandations en vigueur (étude prospective). L'incidence de l'ONM a été de 3.2% chez les patients du groupe A contre 1.3% chez ceux du groupe B. De plus, si on ne considère que les patients de l'étude ayant reçu du zoledronate (BP le plus incriminé dans l'ONM), l'incidence est de 7.8% dans le groupe A contre 1.7% dans le groupe B.
- Dimopoulos et al. (226) ont étudié l'impact des mesures de prévention avec une méthode similaire (étude rétrospective pour le groupe A et prospective pour le groupe B), chez des patients traités par zoledronate dans le cadre d'un myélome multiple. L'incidence rapportée chez les patients du groupe A était de 26.3%, alors qu'elle n'était que de 6.7% dans le groupe B. L'unique problème de cette étude est que la durée moyenne d'exposition au zoledronate était très différente chez les patients des 2 groupes (40 mois pour le groupe A et 24.6 mois pour le groupe B).
- Vandone et al. (227) ont également réalisé une étude de la même manière, dont les résultats sont parus en 2012. Le groupe A était ici constitué de 200 patients n'ayant pas eu connaissance des mesures préventives, et le groupe B de 211 patients ayant bénéficié de ces mesures. Les patients inclus dans l'étude étaient atteints de métastases osseuses issues de tumeurs solides et traités soit par zoledronate soit par pamidronate (à raison d'une injection par mois). L'incidence rapportée est de 5.5% dans le groupe A et 2.8% dans le groupe B.

Ces résultats, publiés par des équipes indépendantes les unes des autres, soulignent l'importance des mesures de prévention dans la diminution du risque de survenue de l'ONM.

Conclusion

Depuis sa découverte en 2003, l'ONM a fait l'objet de centaines de publications. La revue de la littérature que nous avons effectuée, ne permet pas de mettre en lumière une physiopathologie précise. Au contraire, le mécanisme semble complexe et très probablement multifactoriel.

Cette méconnaissance du mécanisme physiopathologique entraîne une difficulté à mettre en place un traitement efficace et universellement reconnu. A l'inverse, des dizaines d'équipes de recherche tentent, avec plus ou moins de succès, de proposer des thérapeutiques diverses.

Nous savons que dans la grande majorité des cas, l'ONM survient chez des patients traités par aminoBPs injectables, dans le cadre d'une maladie oncologique. Cependant, il est nécessaire de rappeler qu'elle peut également survenir, avec une incidence très faible, chez des patients traités par BPs oraux dans le cadre d'une ostéoporose (particulièrement avec l'alendronate).

Il est aussi nécessaire de comprendre que l'ONM ne fait pas forcément suite à une intervention dentaire. L'absence d'antécédent de geste chirurgical chez un patient ne doit pas être un frein au diagnostic et ne doit pas retarder celui-ci.

En 2007, l'ANSM a édicté des recommandations à propos de la prévention et de la prise en charge de cet effet indésirable. La mise en place des mesures de prévention semble prometteuse selon plusieurs études, il faut donc continuer à les appliquer et à mesurer leur impact.

De plus, même si l'incidence reste faible, il est essentiel de souligner qu'elle est probablement sous-estimée, notamment à cause des formes débutantes asymptomatiques qui ne sont pas toujours diagnostiquées, mais aussi en raison d'une sous notification aux centres de pharmacovigilance. Des efforts doivent donc être faits, que ce soit au niveau des études épidémiologiques ou du point de vue de la notification de cet effet indésirable aux centres de pharmacovigilance.

Toutefois, les BPs sont aujourd'hui couramment utilisés dans les affections osseuses et le seront de plus en plus dans les années à venir, compte tenu du vieillissement de la population. Leur intérêt ne peut et ne doit pas être remis en cause car ils sont une avancée importante dans un grand nombre de pathologies. Il est donc du devoir

du pharmacien de s'assurer d'une bonne observance du traitement par ses patients. Il doit aussi les renseigner sur cet effet indésirable et répondre clairement à leurs questions le concernant, tant pour améliorer le dépistage et les mesures de prévention que pour les rassurer suite à ce qu'ils auraient pu lire, voir ou entendre (et qui pourrait contribuer à une mauvaise observance).

Pour toutes ces raisons, il est indispensable pour le pharmacien et les autres professionnels de santé concernés, de connaître cet effet indésirable et d'aider à limiter son incidence et son impact.

Annexes

- **Annexe 1** :
Lettre d'information des laboratoires Roche concernant le risque de développement d'ONM chez les patients traités par Avastin® et recevant ou ayant reçus des BPs.
- **Annexe 2** :
Lettre d'information des laboratoires Pfizer concernant le risque de développement d'ONM chez les patients traités par Sutent® et recevant ou ayant reçus des BPs.

Neuilly, le 30 décembre 2010

Ostéonécrose de la mâchoire chez les patients atteints de cancer et traités par bevacizumab (Avastin®) ayant reçu précédemment ou de façon concomitante des bisphosphonates.

Madame, Monsieur, Cher Confrère,

En accord avec l'Agence européenne du médicament (EMA), et l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps), Roche souhaite vous informer d'une importante mise à jour des informations portant sur la sécurité d'emploi de Avastin® (bevacizumab).

Résumé

- Des cas d'ostéonécrose de la mâchoire ont été rapportés chez des patients atteints de cancer et traités par Avastin®. La majorité de ces cas est apparue chez des patients ayant reçu précédemment ou de façon concomitante un traitement par des bisphosphonates par voie IV.
- Avastin® peut être un facteur de risque additionnel à la survenue d'une ostéonécrose de la mâchoire. Ce risque potentiel doit particulièrement être pris en considération chez les patients traités par bevacizumab (Avastin®) et ayant reçu précédemment ou de façon concomitante des bisphosphonates.
- Un examen bucco-dentaire et des soins dentaires préventifs appropriés doivent être envisagés avant d'instaurer un traitement par Avastin®. Chez les patients qui reçoivent ou qui ont précédemment reçu des bisphosphonates IV, les interventions dentaires invasives doivent être évitées autant que possible.

Informations complémentaires sur les données de sécurité

Avastin® est un médicament contenant du bevacizumab, indiqué dans le traitement du cancer métastatique (colon, rectum, sein, poumon et rein)¹. A ce jour, il a été estimé que Avastin® a été administré à plus de 800 000 patients atteints de cancer.

Au total, 55 cas d'ostéonécrose de la mâchoire ont été identifiés lors de l'analyse cumulative de la base de données de pharmacovigilance de Roche, ADVENT, qui comprend les données des déclarations d'effets indésirables provenant des essais cliniques et de la notification spontanée.

La majorité des cas est survenue chez des patients ayant reçu une chimiothérapie concomitante et un traitement antérieur ou concomitant par des bisphosphonates. De nombreux patients avaient également reçu d'autres traitements pour lesquels l'ostéonécrose/ostéonécrose de la mâchoire est un risque identifié (ex : radiothérapie, glucocorticoïdes).

L'ostéonécrose de la mâchoire est un risque identifié avec le traitement par bisphosphonates. Les

.../...

1. Avastin® (bevacizumab) en association à une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, est indiqué chez les patients atteints de cancer colorectal métastatique. Avastin® en association au paclitaxel ou au docétaxel, est indiqué en traitement de première ligne, chez des patients atteints de cancer du sein métastatique. Pour une information complémentaire concernant le statut HER2, référez-vous à la rubrique 5.1. Avastin®, en association à une chimiothérapie à base de sels de platine, est indiqué en traitement de première ligne chez les patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules, avancé et non opérable, métastatique ou en rechute, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde. Avastin®, en association à l'interféron alfa-2a, est indiqué en traitement de première ligne, chez les patients atteints de cancer du rein avancé et/ou métastatique.

bisphosphonates ont une très longue demi-vie et restent actifs au niveau du tissu osseux pendant plusieurs mois après l'arrêt du traitement.

L'activité anti-angiogénique d'Avastin* est en cours d'investigation afin d'évaluer son impact potentiel sur le mécanisme de développement des ostéonécroses de la mâchoire

Le résumé des caractéristiques du produit de Avastin* est en cours d'actualisation afin d'inclure ces nouvelles informations de tolérance sur les ostéonécroses de la mâchoire, comme suit :

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Des cas d'ostéonécrose de la mâchoire ont été rapportés chez des patients atteints de cancer et traités avec Avastin, dont la majorité avait reçu un traitement antérieur ou concomitant par des bisphosphonates administrés par voie intraveineuse, lesquels ont un risque connu d'ostéonécroses de la mâchoire.*

Une attention particulière est recommandée en cas d'administration antérieure ou concomitante de Avastin avec des bisphosphonates administrés par voie intraveineuse.*

Les interventions dentaires invasives sont connues comme étant un facteur de risque. Un examen dentaire ainsi que des soins dentaires préventifs appropriés doivent être envisagés avant l'instauration d'un traitement par Avastin. Pour les patients ayant auparavant reçu ou recevant un traitement par bisphosphonates administrés par voie intraveineuse, les interventions dentaires invasives doivent si possible être évitées.*

4.8 Effets indésirables

Des cas d'ostéonécrose de la mâchoire ont été rapportés chez des patients traités avec Avastin, présentant pour la plupart des facteurs de risque connus d'ostéonécrose de la mâchoire, en particulier une exposition aux bisphosphonates administrés par voie intraveineuse et/ou un antécédent d'affection dentaire nécessitant une intervention dentaire invasive (voir également rubrique 4.4).*

Nous vous rappelons que tout effet indésirable grave ou inattendu doit être signalé au Centre Régional de Pharmacovigilance dont vous dépendez (coordonnées disponibles sur le site Internet de l'Afssaps : www.afssaps.sante.fr ou dans le dictionnaire Vidal).

Pour toute question ou information complémentaire sur l'utilisation de Avastin*, notre service d'Information Médicale et Pharmaceutique se tient à votre disposition au numéro suivant : 01.46.40.51.91

Nous vous prions de croire, Madame, Monsieur, Cher Confrère, en l'assurance de toute notre considération.

Sylvie Goulemot
Pharmacien Responsable
N° 116201 - Section B

Dr Jérôme d'Enfert
Directeur médical

ANNEXE 2

INFORMATION IMPORTANTE DE PHARMACOVIGILANCE

Ostéonécrose de la mâchoire chez les patients traités par sunitinib (Sutent[®]) et ayant reçu précédemment ou de façon concomitante des biphosphonates.

Madame, Monsieur, cher Confrère,

En accord avec l'Agence Européenne du Médicament (EMA) et l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps), Pfizer souhaite porter à votre connaissance une importante mise à jour des données de sécurité d'emploi de Sutent[®].

Résumé

- Des cas d'ostéonécrose de la mâchoire ont été rapportés chez des patients traités par sunitinib (Sutent[®]). La majorité de ces cas est apparue chez des patients ayant reçu précédemment ou de façon concomitante un traitement par des biphosphonates par voie IV.
- Sutent[®] peut être un facteur de risque additionnel à la survenue d'une ostéonécrose de la mâchoire. Ce risque potentiel doit particulièrement être pris en considération chez les patients traités par sunitinib (Sutent[®]) et ayant reçu précédemment ou de façon concomitante des biphosphonates.
- Un examen bucco-dentaire et des soins dentaires appropriés doivent être envisagés avant d'instaurer un traitement par Sutent[®].
Chez les patients qui reçoivent ou qui ont précédemment reçu des biphosphonates IV, les interventions dentaires invasives doivent être évitées autant que possible.

Informations complémentaires sur les données de sécurité

Sutent[®] est un médicament contenant du malate de sunitinib. Il est indiqué chez l'adulte dans le traitement

- des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) malignes non résécables et/ou métastatiques, après échec d'un traitement par le mésilate d'imatinib dû à une résistance ou à une intolérance,
- des cancers du rein avancés/métastatiques (MRCC),
- des tumeurs neuroendocrines du pancréas (pNET) non résécables ou métastatiques, bien différenciées, avec progression de la maladie.

Entre Janvier 2006 et Janvier 2010, il a été estimé que 101400 patients avaient été exposés à Sutent[®] dans le monde, avec la forme commercialisée et au cours d'essais cliniques.

Pendant cette même période, 27 cas d'ostéonécrose de la mâchoire ont été rapportés chez des patients traités par Sutent[®]. La majorité de ces cas est apparue chez des patients ayant reçu précédemment ou de façon concomitante un traitement par biphosphonates IV, pour lesquels l'ostéonécrose de la mâchoire est un risque décrit.

L'activité puissante anti-angiogénique de Sutent[®] pourrait amplifier l'inhibition du remodelage osseux exercée par les aminophosphonates piégés dans la matrice minérale ostéonécrotique et inhiber la réparation de la muqueuse, favorisant l'exposition de l'os à des agents infectieux. Cette atteinte des tissus mous pourrait jouer un rôle dans le mécanisme de développement des ostéonécroses de la mâchoire.

La prudence s'impose quand Sutent[®] est utilisé de façon consécutive ou concomitante au traitement par des biphosphonates par voie IV.

Un examen bucco-dentaire ainsi que des soins ou des mesures préventives dentaires appropriés doivent être envisagés avant tout traitement par Sutent[®]. Chez les patients qui ont reçu précédemment ou qui reçoivent des biphosphonates par voie IV, les interventions dentaires invasives doivent être évitées autant que possible.

Recommandations aux professionnels de santé :

Afin de minimiser ce risque, les informations suivantes ont été ajoutées au Résumé des Caractéristiques du Produit :

4.4 Mises en gardes et précautions d'emploi

Des cas d'ostéonécrose de la mâchoire ont été rapportés chez des patients traités par Sutent[®]. La majorité de ces cas est survenue chez des patients ayant reçu antérieurement ou de façon concomitante un traitement par des biphosphonates par voie IV, pour lesquels l'ostéonécrose de la mâchoire est un risque identifié. La prudence est donc de rigueur chez les patients traités par Sutent[®] en cas d'administration antérieure ou concomitante de biphosphonates par voie IV.

Les interventions dentaires invasives sont également un facteur de risque identifié. Avant d'instaurer un traitement

www.pfizer.fr

Société par Actions Simplifiée au capital de 38 200,00 € - PFIZER SAS Locataire-gérant de Pfizer Holding France et de Wyoth Pharmaceuticals France
RCS Paris 433 623 550 - Siren 433 623 550 - N° TVA intra-communautaire : FR 73 433 623 550 - Code APE 2120Z

par Sutent[®], un examen dentaire et des soins dentaires préventifs appropriés doivent être envisagés. Les interventions dentaires invasives doivent être évitées autant que possible chez les patients qui ont reçu précédemment ou qui reçoivent des biphosphonates par voie IV (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Des cas d'ostéonécrose de la mâchoire ont été rapportés chez les patients traités par Sutent[®], la plupart étant apparue chez des patients ayant des facteurs de risque identifiés pour l'ostéonécrose de la mâchoire, en particulier l'exposition aux biphosphonates par voie IV et/ou un antécédent de pathologie dentaire nécessitant une intervention dentaire invasive (voir également rubrique 4.4).

Notification d'effets indésirables

Nous vous rappelons que tout effet indésirable grave ou inattendu doit être signalé au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez (coordonnées disponibles sur le site de l'Afssaps : www.afssaps.fr, ou dans les premières pages du dictionnaire VIDAL).

Pour toute question concernant cette information, vous pouvez contacter notre département d'Information Scientifique et Médicale au 01.58.07.34.40.

Nous vous prions d'agréer, Madame, Monsieur, cher Confrère, l'expression de nos salutations distinguées.

www.pfizer.fr

Société par Actions Simplifiée au capital de 38 200,00 € - PFIZER SAS Locataire-gérant de Pfizer Holding France et de Wyeth Pharmaceuticals France - RCS Paris 433 623 550 - Siren 433 623 550 - N° TVA intra-communautaire : FR 73 433 623 550 - Code APE 2120Z

Bibliographie

- 1- Propriétés et histoire du Phosphore. Accessible le 5 janvier 2013 sur : <http://www.periodictableonline.org>
- 2- Fleisch H. bisphosphonates : mechanism of action. *Endocr Rev* 1998; 19 : 80-100.
- 3- Russel RG, Rogers MJ. Bisphosphonates : from the laboratory to the clinic and back again. *Bone* 1999; 25: 97-106.
- 4- Basset CA, Donath A, Macagno F, Preisig R, Fleisch H, Francis MD. Disphosphonates in the treatment of myositis ossificans. *Lancet* 1969; 2: 845.
- 5- Terpos E, Sezer O, Croucher PI, et al. The use of bisphosphonates in multiple myeloma : recommendations of an expert panel on behalf of the European Myeloma Network. *Ann Oncol* 2009.
- 6- Hitron A, Adams V. The pharmacological management of skeletal-related events from metastatic tumors. *Orthopedics* 2009; 32 : 188.
- 7- Akiyama T, Dass CR, Choong PF. Novel therapeutic strategy for osteosarcoma targeting osteoclast differentiation, bone resorbing activity, and apoptosis pathway. *Mol Cancer Ther* 2008; 7: 3461-9.
- 8- Martin MB, Grimley JS, Lewis JC, et al. Bisphosphonates inhibit the growth of *Trypanosoma brucei*, *Trypanosoma cruzi*, *Leishmania donovani*, *Toxoplasma gondii*, and *Plasmodium falciparum*: a potential route to chemotherapy. *J Med Chem* 2001; 44: 909-16.
- 9- Parfitt AM, Mundy GR, Roodman GD, Hugues DE, Boyce BF. A new model for the regulation of bone resorption, with particular reference to the effects of bisphosphonates. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 150-9.

- 10- Recker RR, Lewiecki EM, Miller PD, Reiffel J. Safety of bisphosphonates in the treatment of osteoporosis. *Am J Med* 2009; 122 (2) : 22-32.
- 11- Université de Jussieu web site. Accessible le 24 janvier 2013 sur : <http://www.chups.jussieu.fr/polys/histo/histoP1/POLY.Chp.5.2.html> - [octobre 2009](#)
- 12- Marie P. Différentiation, fonction et contrôle de l'ostéoblaste. *Médecine/sciences* 2001; 17 : 1252-9.
- 13- Bartl R. [Osteoporosis]. *Internist (Berl)* 2002; 43 : 1529-30, 33-43.
- 14- Francis MD, Valent DJ. Historical perspectives on the clinical development of bisphosphonates in the treatment of bone diseases. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2007; 7 : 2-8.
- 15- Rogers MJ, Xiong X, Brown RJ, et al. Structure-activity relationships of new heterocycle-containing bisphosphonates as inhibitors of bone resorption and as inhibitors of growth of *Dictyostelium discoideum* amoebae. *Mol Pharmacol* 1995; 47: 398-402.
- 16- Black DM, Cummings SR, Karpf DB et al. for the Fracture Intervention Trial Research Group. Randomized trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 1996; 348: 1535-41.
- 17- Balena R, Toolan BC, Shea M et al. The effects of 2-years treatment with the aminobisphosphonate alendronate on bone metabolism, bone histomorphometry, and bone strength in ovariectomized nonhuman primates. *J Clin Invest* 1993; 92: 2577-86.
- 18- Guenther HL, Guenther HE, Fleisch H. The influence of α -hydroxyethane-1,1-diphosphonate and dichloromethanediphosphonate on lysine hydroxylation and cross-link formation in rat bone, cartilage and skin collagen. *Biochem J* 1981; 196 : 303-10.

- 19- Sato M, Grasser W, Endo N, et al. Bisphosphonate action. Alendronate localization in rat bone and effects on osteoclast ultrastructure. *J Clin Invest* 1991; 88 : 2095-105.
- 20- Coxon FP, Thompson K, Rogers MJ. Recent advances in understanding the mechanism of action of bisphosphonates. *Curr Opin Pharmacol* 2006; 6 : 307-12.
- 21- Azuma Y, Sato H, Oue Y et al. Alendronate distributed on bone surfaces inhibit osteoclastic bone resorption in vitro and in experimental hypercalcemic models. *Bone* 1995; 16 : 235-45.
- 22- Van Beek ER, Lowik CW, Papapoulos SE. Bisphosphonates suppress bone resorption by a direct effect on early osteoclast precursors without affecting the osteoclastogenic capacity of osteogenic cells: the role of protein geranylgeranylation in the action of nitrogen-containing bisphosphonates on osteoclast precursors. *Bone* 2002; 30 : 64-70.
- 23- Nishikawa M, Yamamoto M, Murakami T, Akatsu T, Kugai N, Nagata N. A third-generation bisphosphonate, YM175, inhibits osteoclast formation in murine cocultures by inhibiting proliferation of precursor cells via supporting cell-dependent mechanisms. *J Bone Miner Res* 1998; 13 : 986-95.
- 24- Van Beek ER, Lowik CW, Papapoulos SE. Effects of alendronate treatment on the osteoclastogenic potential of bone marrow cells in mice. *Bone* 1997; 20 : 335-40.
- 25- Zimolo Z, Wesolowski G, Rodan GA. Acid extrusion is induced by osteoclast attachment to bone: inhibition by alendronate and calcitonin. *J Clin Invest* 1995; 96 : 2277-83.
- 26- Sahni M, Guenther HL, Fleisch H, Collin P, Martin TJ. Bisphosphonates act on rat bone resorption through the mediation of osteoblasts. *J Clin Invest* 1993; 91 : 2004-11.

- 27- Reinholz GG, Getz B, Pederson L, et al. Bisphosphonates directly regulate cell proliferation, differentiation, and gene expression in human osteoblasts. *Cancer Res* 2000; 60 : 6001-7.
- 28- Im GI, Qureshi SA, Kenney J, Rubash HE, Shanbhag AS. Osteoblast proliferation and maturation by bisphosphonates. *Biomaterials* 2004; 25 : 4105-15.
- 29- Oizumi T., Yamaguchi K., Funayama H. et al. Necrotic actions of nitrogen-containing bisphosphonates and their inhibition by clodronate, a non-nitrogen-containing bisphosphonate in mice: potential for utilization of clodronate as a combination drug with a nitrogen-containing bisphosphonate. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2009; 104 : 384-392.
- 30- Lehenkari PP, Kelliinsalmi M, Napankangas JP, et al. Further insight into mechanism of action of clodronate: inhibition of mitochondrial ADP/ATP translocase by a nonhydrazolable, adenine-containing metabolite. *Mol Pharmacol* 2002; 61 : 1255-62.
- 31- Monkkonen H, Auriola S, Lehenkari P, et al. A new endogenous ATP analog (Apppl) inhibits the mitochondrial adenine nucleotide translocase (ANT) and is responsible for the apoptosis induced by nitrogen-containing bisphosphonates. *Br J Pharmacol* 2006; 147 : 437-45.
- 32- Rodan GA., Fleisch HA. Bisphosphonates : mechanisms of action. *J Clin Invest* 1996; 97 : 2692-2696.
- 33- Yamada J, Tsuno NH, Kitayama J, et al. Anti-angiogenic property of zoledronic acid by inhibition of endothelial progenitor cell differentiation. *J Surg Res* 2009; 151 : 115-20.
- 34- Junod AF, Carrel JP, Richter M, Vogt-Ferrier N. Ostéonécrose des maxillaires et bisphosphonates. *Rev. Med. Suisse*, 2005, 39 : 2537-40, 2542-2543.

- 35- Pecherstorfer M, Jilch R, Sauty A, et al. Effect of first treatment with aminobisphosphonates pamidronate and ibandronate on circulating lymphocytes subpopulation. *J Bone Miner Res* 2000; 15 : 147-54.
- 36- Carbone LD, Warrington KJ, Barrow KD, et al. Pamidronate infusion in patients with systemic sclerosis results in changes in blood mononuclear cell cytokine profiles. *Clin Exp Immunol* 2006; 146 : 371-80.
- 37- Poccia F, Gioia C, Martini F, et al. Zoledronic acid and interleukin-2 treatment improves immunocompetence in HIV-infected persons by activating Vgamma9Vdelta2 T cells. *AIDS* 2009; 23 : 555-65.
- 38- Colon-Emeric CS, Mesenbrink P, Lyles KW, et al. Potential Mediators of the mortality reduction with zoledronic acid after hip fracture. *J Bone Miner Res* 2010; 25 : 91-97.
- 39- Fleisch H. Bisphosphonates : pharmacology. *Semin Arthritis Rheum* 1994; 23 : 261-2.
- 40- Cram RL, Barmada R, Geho WB, Ray RD. diphosphate treatment of calcinosis universalis. *N Engl J Med* 1971; 285 : 1012-3.
- 41- Russel RG, Smith R, Bishop MC, Price DA. Treatment of myositis ossificans progressive with a diphosphonate. *Lancet* 1972; 1 : 10-1.
- 42- Casey PA, Casey G, Fleisch H, Fussel RG. The effect of polyphloreitin phosphate, polyoestradiol phosphate, a diphosphonate and a polyphosphate on calcification induced by dihydrotachysterol in skin, aorta and kidney of rats. *Experientia* 1972; 28 : 137-8.
- 43- Meradji M, De Villeneuve VH, Huber J, De Bruijn WC, Pearse RG. Idiopathic infantile arterial calcification in siblings : radiologic diagnosis and successful treatment. 1978; 92 (3) : 401-5.

- 44- Loeb JA, Sohrab SA, Huq M, Fuerst DR. Brain calcifications induce neurological dysfunction that can be reversed by a bone drug. *J Neurol Sci* 2006; 243 : 77-81.
- 45- Coleman RE. Adjuvant bisphosphonates in breast cancer : Are we witnessing the emergence of a new therapeutic strategy? *Eur J Cancer* 2009; 45 (11) : 1909-1915.
- 46- Powles T, McCroskey E, Paterson A. Oral bisphosphonates as adjuvant therapy for operable breast cancer. *Clin Cancer Res* 2006; 12 : 6301-4.
- 47- Gnant M, Milneritsch B, Schippinger W, et al Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2009; 360 : 679-91.
- 48- Chang JT, Green L, Beitz J. Renal failure with the use of zoledronic acid. *N Engl J Med* 2003; 349 : 1676-9; discussion-9.
- 49- Recker RR, Lewiecki EM, Miller PD, Reiffel J. Safety of bisphosphonates in the treatment of osteoporosis. *Am J Med* 2009; 122 (2) : 22-32.
- 50- Tanvetyanon T, Stiff PJ. Management of the adverse effects associated with intravenous bisphosphonates. *Ann. Oncol* 2006, 17 : 897-907.
- 51- Bock O, Boerst H, Thomasius FE. et al. Common musculoskeletal adverse effects of oral treatment with once weekly alendronate and risedronate in patients with osteoporosis and ways for their prevention. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2007; 7 : 144-148.
- 52- Hewitt RE, Lissina A, Green AE, Slay ES, Price DA, Sewell AK. The bisphosphonate acute phase response : rapid and copious production of proinflammatory cytokines by peripheral blood gd T cells in response to aminobisphosphonates is inhibited by statins. *Clin Exp Immunol* 2005; 139 : 101-111.

- 53- Li Tan Y, Sims J, Chee SP. Bilateral uveitis secondary to bisphosphonate therapy. *Ophthalmologica* 2009; 223 : 215-216.
- 54- Schilcher J, Michaëlsson K, Aspenberg P. Bisphosphonate use and atypical fractures of the femoral shaft, *N Engl J Med*. 2011 ; 364 (18) : 1728-37.
- 55- Amital H, Applbaum YH, Amar S, Daniel N, Rubinow A. SAPHO syndrome treated with pamidronate : an open-label study of 10 patients. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43 : 658-61.
- 56- Agarwala S, Sule A, Pai BU, Joshi VR. Alendronate in the treatment of avascular necrosis of the hip. *Rheumatology (Oxford)* 2002; 41 : 346-7.
- 57- American Dental Association web site (Dental management of patients receiving oral bisphosphonate therapy _ expert panel recommendations) 2009
Accessible le 15 mars 2013 sur :
http://www.ada.org/prof/resources/topics/topics_osteonecrosis_bisphosphonate_report.pdf
- 58- Monographies Vidal des spécialités suivantes : Fosamax®, Fosavance®, Adavance®, Actonel®, Actonelcombi®, Zometa®, Lytos®, Clastoban®, Didronel®, Skelid®, Ostepam®, Aclasta®, Bonviva®, Bondronat®.
- 59- Actualisation des recommandations du traitement médicamenteux de l'ostéoporose post-ménopausique, diaporama du GRIO et de la SFR, 2012.
Accessible le 19 Mars 2013 sur :
<http://www.grio.org/membres/diaporama/opm-grio-sfr/opm-grio-sfr.pdf>
- 60- Body J-J. Comment traiter l'hypercalcémie tumorale ? *Rev Prat* 2003; 53 : 2128-35.
- 61- Rey JB, Gligorov J, Launey-Vacher V. Point sur la prise en charge des métastases osseuses avec les bisphosphonates I.V en cancerologie. *J Pharm Clin* 2006 ; 25 (3) : 129-37.

- 62- Proust C, Proust J, Maubon A. Imagerie des métastases osseuses. Med Nucleaire – Imagerie fonctionnelle et métabolique 2006; 30 (3) : 149-154.
- 63- Lipton A. Pathophysiology of bone metastases : how this knowledge may lead to therapeutic intervention. J Support Oncol 2004 ; 2 : 205-13.
- 64- Robertson A., Kraenzlin ME., Zeilhofer HF., Meier C. Ostéonécrose maxillaire due aux bisphosphonates. Forum Med Suisse 2007; 7 : 408-412.
- 65- Ross JR, Saunders Y, Edmonds PM, Patel S, Broadley KE, Johnston SR. Systematic review of role of bisphosphonates on skeletal morbidity in metastatic cancer. BMJ 2003; 327 : 469.
- 66- Rosen LS, Gordon DH, Dugan Jr W, Major P, Eisenberg PD, Provencher L, et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate for the treatment of bone metastases in breast carcinoma patients with at least one osteolytic lesion. Cancer 2004 ; 100 : 36-43.
- 67- Body JJ. [How to treat tumor-induced hypercalcemia]. Rev Prat 2003; 53 : 2128-35.
- 68- Facon T. [Multiple myeloma of the bone]. Rev Prat 2002; 52 : 63-70.
- 69- Aapro M, Abrahamsson PA, Body JJ, et al. Guidance on the use of bisphosphonates in solid tumours : recommendations of an international expert panel. Ann Oncol 2008; 19 : 420-32.
- 70- Brown JE, Neville-Webbe H, Coleman RE. The role of bisphosphonates in breast and prostate cancers. Endocr Relat Cancer 2004; 11 : 207-24.
- 71- Kuntz JL. Cours en ligne de l'université de Strasbourg. Accessible le 16 avril 2013 sur : http://www-ulpmed.u-strasbg.fr/medecine/cours_en_ligne/e_cours/pdf-locomoteur/Maladie_de_Paget.pdf

- 72- Ezra A, Golomb G. Administration routes and delivery systems of bisphosphonate for the treatment of bone resorption. *Adv Drug Deliv Rev* 2000; 42 : 175-95.
- 73- Lin JH. Bisphosphonates : A review of their pharmacokinetic properties. *Bone* 1996; 18 : 75-85.
- 74- Tortora GJ, Grabowski SR. Principes d'anatomie et de physiologie 3^{ème} édition française. Bruxelles : DeBoeck université, 2002, 1121p. (anatomie physiologie) ISBN 2-7613-1131-0
- 75- Marx RE. Pamidronate (Aredia) and Zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws : a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61 : 1115-7.
- 76- Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonates – induced exposed bone (osteonecrosis/osteoporosis) of the jaws : risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2005; 63 : 1567-65.
- 77- Wang J, Goodger NM, Pogrel MA. Osteonecrosis of the jaws associated with cancer chemotherapy. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61 :1104-7.
- 78- Krabbe KH. Zur Frugeschichte des kampfes gegen die phosphornekrose in Deutschland. *Z Gesamte Hyg* 1976; 22 : 447-54
- 79- Hugues JPW, Baron R, Buckland DH, Cookie MA, Craig JD, Duffield DP, Grosart AW, Parks PWJ, Porter A. Phosphorus necrosis of the jaw : a present-day study. *Br J Ind Med* 1962; 19: 83-99.
- 80- Donoghue AM. Bisphosphonates and osteonecrosis: analogy to phossy jaw. *Med J Aust* 2005; 183: 163-4.
- 81- Mavropoulos A, Rizzoli R, Ammann P. Different responsiveness of alveolar and tibial bone to bone loss stimuli. *J Bone Miner Res* 2007; 22 : 403-10.

- 82- Han ZH, Palnitkar S, Rao DS, Nelson D, Parfitt AM. Effects of ethnicity and age or menopause on the remodeling and turnover of iliac bone: implications for mechanisms of bone loss. *J Bone Miner Res* 1997; 12 : 498-508.
- 83- Garetto LP, Chen J, Parr JA, Roberts WE. Remodeling dynamics of bone supporting rigidly fixed titanium implants: a histomorphometric comparison in four species including humans. *Implant Dent* 1995; 4 : 235-43.
- 84- Whyte MP, McAlister WH, Novack DV. Bisphosphonates-induced osteopetrosis: novel bone modeling defects, metaphyseal osteopenia, and osteosclerosis fractures after drug exposure ceases. *J Bone Miner Res* 2008; 23 : 1698-707.
- 85- Hoefert S, Schmitz I, Tannapfel A, Eufinger H. Importance of microcracks in etiology of bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw : a possible pathogenetic model of symptomatic and non symptomatic osteonecrosis of the jaw based on scanning electron microscopy findings. *Clin Oral Invest* 2010; 14 : 271-284.
- 86- Mavrokokki T, Cheng A, Stein B, Goss A. Nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in Australia. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65 : 415-23.
- 87- Corso A, Varettoni M, Zappasodi P, et al. A different schedule of zoledronic acid can reduce the risk of the osteonecrosis of the jaw in patient with multiple myeloma. *Leukemia* 2007; 21 : 1545-8.
- 88- Bathi RJ, Masur VN. Pyknodysostosis- - a report of two cases with a brief review of the literature. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2000; 29 : 439-42.
- 89- Dimitrakopoulos I, Magopoulos C, Katopodi T. Mandibular osteomyelitis in a patient with pyknodysostosis : a case report of a 50 year misdiagnosis. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65 : 580-5.

- 90- Johnston CC Jr., Ivey N, Lord T, Vellios F, Merritt AD, Deiss WP Jr. Osteopetrosis. A clinical, genetic, metabolic, and morphologic study of the dominantly inherited, benign form. *Medicine (Baltimore)* 1968; 47 : 149-67.
- 91- Waguespack SG, Koller DL, White KE, et al. Chloride channel 7 gene mutations and autosomal dominant osteopetrosis, type II. *J Bone Miner Res* 2003; 18 : 1513-8.
- 92- Lau AN, Ali SH, Adachi JD. Resolution of osteonecrosis of the jaw after teriparatide (recombinant human PTH (1-34)) therapy. *Osteoporos Int* 2008; 19 (1) : 80.
- 93- Harper RP, Fung E. Resolution of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the mandible: possible action for intermittent low-dose parathyroid hormone [rhPTH(1-34)]. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65 : 573-80.
- 94- Wood J, Bonjean K, Ruetz S, et al. Novel antiangiogenic effects of the bisphosphonate compound zoledronic acid. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 302 : 1055-61.
- 95- Fournier P, Boissier S, Filleur S, et al. Bisphosphonates inhibit angiogenesis in vitro and testosterone-stimulated vascular regrowth in the ventral prostate in castrated rats. *Cancer Res* 2002; 62 : 6538-44.
- 96- Nagai T, Imai H, Honda S, Negi A. Antiangiogenic effects of bisphosphonates on laser-induced choroidal neovascularization in mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48 : 5716-21.
- 97- Van den Wyngaert T, Huizing MT, Vermoken JB. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw : cause and effect or a post hoc fallacy? *Ann Oncol* 2006; 17 : 1197-204.

- 98- Hansen T, Kunkel M, Weber A, James Kirkpatrick C. Osteonecrosis of the jaws in patients treated with bisphosphonates – histomorphologic analysis in comparison with infected osteoradionecrosis. *J Oral Pathol Med* 2006; 35 : 155-60.
- 99- Hellstein JW, Marek CL. Bisphosphonate osteochemonecrosis (bis-phossy jaw): is the phossy jaw of the 21st century? *J Oral Maxillofac Surg* 2005; 63 : 682-9.
- 100- Hansen T, Kunkel M, Springer E, et al. Actinomycosis of the jaws - - histopathological study off 45 patients shows significant involvement in bisphosphonate-associated osteonecrosis and infected osteoradionecrosis. *Virchows Arch* 2007, 451 : 1009-17.
- 101- Parfitt AM. The mechanism of coupling: a role for the vasculature. *Bone* 2000; 26 : 319-23.
- 102- Estilo CL, Fornier M, Farooki A, Carlson D, Bohle G, 3rd, Huryn JM. Osteonecrosis of the jaw related to bevacizumab. *J Clin Oncol* 2008; 26 : 4037-8.
- 103- Sommerman MJ, McCauley LK. Bisphosphonates: sacrificing the jaw to save the skeleton? *Bonekey Osteovision* 2006; 3 : 12.
- 104- Colleran PN, Wilkerson MK, Bloomfield SA, Suva LJ, Turner RT, Delp MD. Alterations in skeletal perfusion with simulated microgravity: a possible mechanism for bone remodeling. *J Appl Physiol* 2000; 89 : 1046-54.
- 105- Delp MD, Colleran PN, Wilkerson MK, McCurdy MR, Muller-Delp J. Structural and functional remodeling of skeletal muscle microvasculature is induced by simulated microgravity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; 278 : 1866-73.
- 106- Lurie AG, Matteson SR. 99mTc-diphosphonate bone imaging an uptake in healing rat extraction sockets *J Nucl Med* 1976; 17 : 688-92.

- 107- McDougall IR. Skeletal scintigraphy. *West J Med* 1979; 130 : 503-14.
- 108- Cardaropoli G, Araujo M, Lindhe J. Dynamics of bone tissue formation in tooth extraction sites. An experimental study in dogs. *J Clin Periodontol* 2003; 30 : 809-18.
- 109- McDonald MM, Dulai S, Godfrey C, Amanat N, Szynda T, Little DG. Bolus or weekly zoledronic acid administration does not delay endochondral fracture repair but weekly dosing enhances delays in hard callus remodeling. *Bone* 2008; 43 : 653-62.
- 110- Li C, Mori S, Li J, et al. Long term effect of incadronate disodium (YM-175) on fracture healing of femoral shaft in growing rats. *J Bone Miner Res* 2001; 16 : 429-36.
- 111- Peter CP, Cook WO, Nunamaker DM, Provost MT, Seedor JG, Rodan GA. Effect of alendronate on fracture healing and bone remodeling in dogs. *J Orthop Res* 1996; 14 : 74-9.
- 112- Deckers MM, Van Beek ER, Van der Pluijm G, et al. Dissociation of angiogenesis and osteoclastogenesis during endochondral bone formation in neonatal mice. *J Bone Miner Res* 2002; 17 : 998-1007.
- 113- Rubegni P, Fimiani M. Images in clinical medicine. Bisphosphonate-associated contact stomatitis. *N Engl J Med* 2006; 355 : 25.
- 114- De Groen PC, Lubbe DF, Hirsch LJ, et al. Esophagitis associated with the use of alendronate. *N Engl J Med* 1996; 335 : 1016-21.
- 115- Twiss IM, De Water R, Den Hartigh J, et al. Cytotoxic effects of pamidronate on monolayers of human intestinal epithelial (Caco-2) cells and its epithelial transport. *J Pharm Sci* 1994; 83 : 699-703.
- 116- Reid IR, Cundy T. Osteonecrosis of the jaw. *Skeletal Radiol* 2009; 38 : 5-9.

- 117- Reid IR, Bolland MJ, Grey AB. Is bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws caused by soft tissue toxicity? *Bone* 2007; 41 : 318-20.
- 118- Reddy GT, Kumar TM, Veena. Formulation and evaluation of Alendronate Sodium gel for the treatment of the bone resorptive lesions on periodontitis. *Drug Deliv* 2005; 12 : 217-22.
- 119- Sedghizadeh PP, Kumar SK, Gorur A, Schaudinn C, Schuler CF, Costerton JW. Identification of microbial biofilms in osteonecrosis of the jaws secondary to bisphosphonate therapy. *J Oral Maxillofac Surg* 2008; 66 : 767-75.
- 120- Yeung MK. Molecular and genetics analyses of actinomyces spp. *Crit Rev Oral Biol Med* 1999; 10 : 120-38.
- 121- Kos M., Luczak K. Bisphosphonates promote jaw osteonecrosis through facilitating bacterial colonisation. *Bioscience Hypotheses* 2009; 2 (1) : 34-36.
- 122- Yarom N, Yahalom R, Shoshani Y, Hamed W, Regev E, Elad S. Osteonecrosis of the jaw induced by orally administered bisphosphonates: incidence, clinical features, predisposing factors and treatment outcome. *Osteoporos Int* 2007; 18 : 1363-70.
- 123- Migliorati CA, Casiglia J, Epstein J, Jacobsen PL, Siegel MA, Woo SB. Managing the care of patient with bisphosphonate-associated osteonecrosis: an American academy of oral medicine position paper. *J Am Dent Assoc* 2005; 136 : 1658-68.
- 124- Nair SP, Meghji S, Wilson M, Reddi K, White P, Henderson B. bacterially induced bone destruction: mechanism and misconceptions. *Infect Immun* 1996; 64 : 2371-80.
- 125- Pap T, Claus A, Ohtsu S, et al. osteoclast-independent bone resorption by fibroblast-like cells. *Arthritis Res Ther* 2003; 5 : 163-73.

- 126- Mundy GR, Elefteriou F. Boning up on ephrin signaling. *Cell* 2006; 126 : 441-3.
- 127- Zhao C, Irie N, Takada Y, et al. bidirectional ephrinB2-EphB4 signaling controls bone homeostasis. *Cell Metab* 2006; 4 : 111-21.
- 128- Lehrer S., Montazem A., Ramanathan L. et al. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws, bone markers, and a hypothesized candidate gene. *J Oral Maxillofac Surg* 2009, 67 : 159-161.
- 129- Sarasquete ME, Garcia-Sanz R, Marin L, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw is associated with polymorphisms of the cytochrome P450 CYP2C8 in multiple myeloma: a genome-wide single nucleotide polymorphism analysis. *Blood* 2008; 112 : 2709-12.
- 130- Vairaktaris E, Vassiliou S, Avgoustidis D, Stathopoulos P, Toyoshima T, Yapijakis C. Bisphosphonate-induced avascular osteonecrosis of the mandible associated with a common thrombophilic mutation in the prothrombin gene. *J Oral Maxillofac Surg* 2009; 67 : 2009-12.
- 131- Arduino, P. G., Menegatti, E., Scoletta, M., Battaglio, C., Mozzati, M., Chiecchio, A., Berardi, D., Vandone, A. M., Donadio, M., Gandolfo, S., Scully, C. and Broccoletti, R. Vascular endothelial growth factor genetic polymorphisms and haplotypes in female patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Journal of Oral Pathology & Medicine* 2011; 40: 510–515.
- 132- La Ferla F, Paolicchi E, Crea F, Cei S, Graziani F, Gabriele M, Danesi R. An aromatase polymorphism (g.132810C>T) predicts risk of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Biomark Med* 2012; 6 : 201-9.
- 133- Magremanne M. Vervaet C., Dufrasne L., Declercq I., Legrand W., Daelemans P. Bisphosphonates et ostéo(chimio)nécrose maxillo-mandibulaire. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 2006; 107 : 423-428.

- 134- Bisdas S., Chambron Pinho N., Smolarz A., Sader R., Vogl T.J., Mack M.G. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: CT and MRI spectrum of findings in 32 patients. *Clinical Radiology* 2008; 63 : 71-78.
- 135- Allen MR., Burr DB. The pathogenesis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw : so many hypotheses, so few data. *J Oral Maxillofac Surg* 2009, 67 (5) : 61-70.
- 136- Mawardi H., Treister N., Richardson P. et al. Sinus tracts--an early sign of bisphosphonate- associated osteonecrosis of the jaws ? *J Oral Maxillofac Surg* 2009; 67 : 593-601.
- 137- Campisi G., Di Fede O., Musciotto A., et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): run dental management designs and issues in diagnosis. *Ann Oncol* 2007; 18 (6) : 168-172.
- 138- Zarychanski R, Elphee E, Walton P, Johnston J. Osteonecrosis of the jaw associated with pamidronate therapy. *Am J Hematol* 2006; 81 : 73-5.
- 139- Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR. Narrative [corrected] review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med* 2006; 144 : 753 – 61.
- 140- Khan AM., Sindwani R. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the skull base. *Laryngoscope* 2009; 119 : 449-452.
- 141- Polizzotto M.N., Cousins V., Schwarer A.P. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the auditory canal. *British Journal of Haematology* 2005; 132 : 114-117.
- 142- Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B, American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws--2009 update. *J Oral Maxillofac Surg* 2009; 67 (5) : 2-12.

- 143- Wilde F., Steinhoff K., Frerich, B. et al. Positron-emission tomography imaging in the diagnosis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2009; 107 : 412-419.
- 144- Chiandussi S, Biasotto M, Dore F, Cavalli F, Cova MA, Di Lenarda R. Clinical and diagnostic imaging of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *Dentomaxillofac Radiol* 2006; 35 : 236-43.
- 145- Bedogni A, Blandamura S, Lokmic Z, et al. Bisphosphonate-associated jawbone osteonecrosis: a correlation between imaging techniques and histopathology. *Oral surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008; 105 : 358-64.
- 146- Arce K., Assael LA., Weissmann JL., Markiewicz MR. Imaging findings in bisphosphonate-related osteonecrosis of jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2009; 67 (5) : 75-84.
- 147- Rizzoli R, Burlet N, Cahall D et coll. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonate treatment for osteoporosis. *Bone* 2008; 42 : 841-7.
- 148- Stockmann P., Hinkmann F.M., Lell M.M. et al. Panoramic radiograph, computed tomography or magnetic resonance imaging. Which imaging technique should be preferred in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw ? A prospective clinical study. *Clin Oral Invest* 2010; 14 : 311-7.
- 149- Bianchi SD, Scoletta M, Cassione FB, Migliaretti G, Mozzati M. Computerized tomographic findings in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in patient with cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007; 104 : 249-58.
- 150- Salvodelli C, Le Page F, Santini J, Scortecci G, Odin G. Ostéonecrose maxillaire sous bisphosphonates et implants dentaires. *Rev Stom et Chir Maxillo Fac* 2007; 108 : 555-558.

- 151- Shane E, Goldring S, Christakos S, et al. Osteonecrosis of the jaw: more research needed. J Bone Miner Res 2006; 21 : 1503-5.
- 152- Voss PJ, Oshero JJ, Kovalova-Müller A, et al. Surgical treatment of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: technical report and follow up of 21 patients. J Cranio-Maxillofac Surg 2012; 40 (8) : 719-725.
- 153- Salino S, Bodard AG, Timour Q. Ostéoradionécrose et ostéonécrose des maxillaires aux bisphosphonates. Medecine Buccale 2010 : 1-11.
- 154- Comte F. Visualisation en scintigraphie d'une ostéonécrose mandibulaire secondaire à un traitement par zoledronate. 11 décembre 2010. Accessible le 12 juillet 2013 sur : <http://www.mednuc.net/index.php/cas-cliniques/rhumatologie/os/110-osteonecrose-mandibulaire>
- 155- Stadalnik RC, Riggins RL, D'Ambrosia R, DeNardo GL. Vascularity of the femoral head: 18fluorine scintigraphy validated with tetracycline labeling. Radiology 1975; 114 : 663-6.
- 156- Orlandini F, Bossard D, Blanc G et coll. Ostéonécrose de la machoire sous biphosphonates : aspects radiologiques. J Radiol 2009 ; 90 : 199-205.
- 157- Mehrotra B, Ruggiero S. Bisphosphonate Complications Including Osteonecrosis of the jaw. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2006; 515 : 356-60.
- 158- Vieillard MH, Maes JM, Penel G, et al. thirteen cases of jaw osteonecrosis patients on bisphosphonate therapy. Joint Bone Spine 2008; 75 : 34-40.
- 159- Marx RE, Cillo JE Jr, Ulloa JJ. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis : risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention and treatment. J Oral Maxillofac Surg 2007; 65 : 2397-410.

- 160- Kunchur R, Need A, Hughes T, Goss A. Clinical investigation of C-terminal cross-linking telopeptide test in prevention and management of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. J Oral Maxillofac Surg 2009; 67 : 1167-73.
- 161- Khosla S, Burr D, Cauley J, et al. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. J Oral Maxillofac Surg 2008; 66 : 1320-1.
- 162- Durie BG, Katz M, Crowley J. Osteonecrosis of the jaws and bisphosphonates. N Engl Med 2005; 353 : 99-102.
- 163- Agence Nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé (ANSM). Lettres aux professionnels de santé. Recommandations sur la prise en charge bucco dentaire des patients traités par bisphosphonates. 18 décembre 2007. Accessible le 15 septembre 2013 sur : <http://www.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/%28langage%29/fre-FR>.
- 164- Walter C, Al-Nawas B, Frickhofen N, Gamm H, Beck J, Reinsch L, Blum C, Grötz KA, Wagner W. Prevalence of bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaws in multiple myeloma patients. Head Face Med 2010; 6 : 11.
- 165- Boonyapakorn T, Schirmer I, Reichart PA, Sturm I, Massenkei G. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws : prospective study of 80 patients with multiple myeloma and other malignancies. Oral Oncol 2008; 4 : 857-69.
- 166- Novartis Pharma S. Bisphosphonate un osteonekrosen des kiefers. 2005.
- 167- Dannemann K, Graätz KW, Zwahlen R. Clinical experience with bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws. Swiss Med Wkly 2006; 136 : 504-9.

- 168- Malden N, Lopez V. An epidemiological study of alendronate-related osteonecrosis of the jaws. A case series from the south east of Scotland with attention given to case definition and prevalence. *J Bone Miner Metab* 2012; 30 (2) : 171-182.
- 169- Veyrac G, Lebreton A, Jolliet P. Ostéonecroses de la mandibule et/ou du maxillaire associées à la prise de bisphosphonates. *La lettre du pharmacologue* 2009; 23 : 41-7.
- 170- Abi Najm S, Lesclous P, Tommaso L, Bouzouita I, Carrel JP, Samson J. Ostéonecrose des maxillaires due aux bisphosphonates (2ème partie) : expérience Genévoise. *Med Buccale Chir Buccale* 2008; 14 : 63-84.
- 171- Zervas K, Verrou E, Teleioudis Z, Vathsevanos K, Bouti A, Mihou D, Krikelis D, Terpos E. Incidence, risk factors and management of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma : a single center experience in 303 patients. *Br J Haematol* 2006; 134 : 620-3.
- 172- Bonacina R, Mariani U, Villa F, Villa A. Preventive strategies and clinical implications for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a review of 282 patients. *J Can Dent Assoc* 2011; 77 : 147.
- 173- Stumpe MR, Chandra RK, Yunus F. Incidence and risk factors of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *Head Neck* 2009; 31 : 202-6
- 174- Lesclous P, Abi Najm S, Samson J. Bisphosphonates et pratique bucco-dentaire. *Rev odont stomat* 2011; 40 : 173-91.
- 175- Abi Najm S, Lesclous P, Lombardi T. Ostéonecrose des maxillaires due aux bisphosphonates : mise au point. *Med Buccale Chir Buccale* 2008; 14 : 5-18.
- 176- Ruggiero SL, Woo SB. Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws. *Dent Clin North Am* 2008; 52 : 111-28.

- 177- Magremanne M, Vervaet C, Dufrasne L et coll. Ostéochimionécrose maxillo-mandibulaire et bisphosphonates : à propos d'un cas et revue de la littérature. Rev Med Brux 2007 ; 28 : 453-8.
- 178- Bamias A, Kastritis E, Bamia C et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates : incidence and risk factors. J Clin Oncol 2005; 23 : 8580-7.
- 179- Guillaume B, Chappard D. Osteonecrose de la machoire et chirurgie implantaire. Rapport et prévention thérapeutique. Le chirurgien dentiste de France 2008 ; 78 : 45-52.
- 180- Shannon J, Modelevsky S et al. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. J Am Geriat Soc 2011; 59 : 2350–5.
- 181- Migliorati CA, Siegel MA, Elting LS. Bisphosphonate-associated osteonecrosis : a long term complication of bisphosphonate treatment. Lancet Oncol 2006; 7 : 508-14.
- 182- Madrid C, Jacques B, Bouferrache k et al. osteonecrose des maxillaires en rapport avec la prise de bisphosphonates : que faire ? Rev Med Suisse 2007; 3 : 1322-31.
- 183- Bagan JV, Murillo J, Jimenez Y, Poveda R, Milan MA, Sanchis JM, Sylvestre FJ, Scully C. Avascular Jaw osteonecrosis in association with cancer chemotherapy: series of 10 cases. J Oral Pathol Med. 2005; 34 : 120-3.
- 184- Malmgren B, Aström E, Söderhäll S. No osteonecrosis in jaws of young patients with osteogenesis imperfect treated with bisphosphonates. J Oral Pathol Med 2008; 37 : 196-200.
- 185- Delibasi T, Altundag K, Kanlioglu Y. Why osteonecrosis of the jaw after bisphosphonates treatment is more frequent in multiple myeloma than in solid tumors. J Oral Maxillofac Surg 2006; 64 : 995-6.

- 186- Khamaisi M, Regev E, Yarom N et al. Possible association between diabetes and bisphosphonate-related Jaw osteonecrosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92 : 1172-5.
- 187- Launay-Vacher V, Deray G. Prescrire les bisphosphonates IV pour la prise en charge des métastases osseuses chez le patient insuffisant rénal. *Progrès en urologie – FMC* 2008 ; 18 : 19-23.
- 188- Migliorati CA, Schubert MM, Peterson DE, Seneda LM. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of mandibular and maxillary bone. An emerging oral complication of supportive cancer therapy. *Cancer* 2005; 104 : 83-93.
- 189- Aragon-Ching JB, Ning YM, Cheng CC, Latham L, Guadagnini JP, Gulley JL, Arlen PM, Wright JJ, Parness H, Figg WD, Dahut WL. Higher incidence of osteonecrosis of the jaw (ONJ) in patients with metastatic castration resistant prostate cancer treated with anti-angiogenic agents. *Cancer Invest* 2009; 27 : 221-6.
- 190- Guarneri V, Miles D, Robert M, Dieras , Glaspy J, Smith I, Thomssen C, Biganzoli L, Taran T, Conte P. Bevacizumab and osteonecrosis of the jaw: incidence and association with bisphosphonate therapy in three large prospective trials in advanced breast cancer. *Cancer Res Treat* 2010; 122 : 181-8.
- 191- Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé (ANSM). Ostéonécrose de la mâchoire chez les patients atteints de cancers et traités par bevacizumab (Avastin®) ayant reçu précédemment ou de façon concomitante des bisphosphonates. 28 janvier 2011. Accessible le 3 novembre 2013 sur : http://www.anism.sante.fr/var/anism_site/storage/original/application/8de8eeda40d5be227d91f77fe9eed237.pdf

- 192- Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé (ANSM). Ostéonécrose de la mâchoire chez les patients traités par sunitinib (Sutent®) et ayant reçu précédemment ou de façon concomitante des bisphosphonates. 30 décembre 2010. Accessible le 3 novembre 2013 sur : http://www.anism.sante.fr/var/anism_site/storage/original/application/1575656b94c14884fe9fa2c2fb6f455a.pdf
- 193- Diz P, Limeres J, Fedele S, Seoane J, Diniz M, Feijoo JF. Is oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw an endemic condition? Med Hypotheses 2012; 78 : 315-8.
- 194- Wessel JH, Dodson TB, Zavras A. Zoledronate, smoking, and obesity are strong risk factors for osteonecrosis of the jaw: a casecontrol study. J Oral Maxillofac Surg 2008; 66 : 625-32.
- 195- Ripamonti CI, Maniezzo M, Camapa T, Fagnoni E, Brunelli C, Saibene G, Bareggi C, Ascani L, Cislighi E. Decreased occurrence of osteonecrosis of the jaw after implementation of dental preventive measures in solid tumor patients with bone metastases treated with bisphosphonates. The experience of the National Cancer Institute of Milan. Ann Oncol 2009; 20 : 137-45.
- 196- Migliorati CA, Woo SB, Hewson I, Barasch A, Elting LS, Spijkervet FK, Brennan MT. A systematic review of bisphosphonate osteonecrosis (BON) in cancer. Support Care Cancer 2010; 18 : 1099-106.
- 197- Radoi L, Folliguet M. Santé buccodentaire et patients sous bisphosphonates. NPG 2010 ; 10 : 243-7.
- 198- Montebugnoli L, Felicetti L, Gissi DB, Pizzigallo A, Pelliccioni GA, Marchetti C. Bisphosphonate-associated osteonecrosis can be controlled by nonsurgical management. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol Endod 2007; 104 : 473-477.

- 199- Otto S, Hafner S, Grötz KA. The role of inferior alveolar nerve involvement in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Oral Maxillofac Surg* 2009; 67 : 589-592.
- 200- Moretti F, Pelliccioni GA, Montebugnoli L, Marchetti C. A prospective clinical trial for assessing the efficacy of a minimally invasive protocol in patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2011; 112 : 777-82.
- 201- Facon T, Bensadoun RJ, Blanc JL. Ostéonécrose des maxillaires et bisphosphonates en cancérologie. *Bull Cancer* 2008; 95 : 413-418.
- 202- Richter M. Bisphosphonates et ostéonécrose maxillo-mandibulaire : une bombe à retardement. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 2005; 106 : 265-6.
- 203- Guillaume B, Chappard D. Patients sous Bisphosphonates. Quelles précautions à prendre? 2008. Accessible le 10 novembre 2013 sur <http://www.dentalespace.com/dentiste/formation/304-patients-sous-bisphosphonates-queelles-precautions-prendre.htm>
- 204- Danan M, Fontanel F, Brion M. Parodontites sévères et orthodontie. Paris : CdP, 2004, 183p. (p 132).
- 205- Carlson ER, Basile JD. The role of surgical resection in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2009; 67(5) : 85-95.
- 206- Marx RE. Reconstruction of defects caused by bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws. *J. Oral Maxillofac Surg* 2009; 67 (5): 107-119.
- 207- Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: The Fracture Intervention Trial Long-Term Extension (FLEX): A randomized trial. *JAMA* 2006; 296 : 2927.

- 208- Assael LA. Oral bisphosphonates as a cause of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws : clinical findings, assessment of risks, and preventive strategies. *J Oral Maxillofac. Surg* 2009; 67 (5) : 35-43.
- 209- Rapport de la FDA. Background Document for Meeting of Advisory Committee for Reproductive Health Drugs and Drug Safety and Risk Management Advisory Committee. 9 septembre 2011.
- 210- Gallego L, Junquera L. Consequence of therapy discontinuation in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2009; 47 : 67-68.
- 211- Bocanegra-Perez S, Vicente-Barrero M, Knezevic M et al. Use of platelet-rich plasma in the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Int. J Oral Maxillofac Surg* 2012; 41: 1410–1415.
- 212- Adornato MC, Morcos I, Rozanski J. The treatment of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws with bone resection and autologous platelet-derived growth factors. *J Am Dent Assoc* 2007, 138 : 971-977.
- 213- Curi MM, Cossolin GS, Koga DH et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws—an initial case series report of treatment combining partial bone resection and autologous platelet-rich plasma. *J Oral Maxillofac Surg* 2011; 69 : 2465-72.
- 214- Mozzati M, Gallesio G, Arata V et al. Platelet-rich therapies in the treatment of intravenous bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: A report of 32 cases. *Oral Oncol* 2012; 48 (5) : 469-74.
- 215- Freiburger JJ. Utility of hyperbaric oxygen in treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2009; 67 (5) : 96-106.

- 216- Luomanen M, Alaluusua S. Treatment of bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws with Nd:YAG laser biostimulation. *Lasers Med Sci* 2012; 27 : 251-5.
- 217- Vescovi P, Merigo E, Manfredi M. et al. Nd : YAG laser biostimulation in the treatment of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw : clinical experience in 28 cases. *Photomedicine and Laser Surgery* 2008; 26 : 37-46.
- 218- Petrucci MT, Gallucci C, Agrillo A, Mustazza MC, Foà R. Role of ozone therapy in the treatment of osteonecrosis of the jaws in multiple myeloma patients. *Haematologica* 2007; 92 : 1289-1290.
- 219- Agrillo A, Filiaci F, Ramieri V, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): 5 year experience in the treatment of 131 cases with ozone therapy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2012; 16 (12) : 1741-1748.
- 220- Nocini PF, Saia G, Bettini G, et al. Vascularized fibula flap reconstruction of the mandible in bisphosphonate-related osteonecrosis. *Eur J Surg Oncol* 2009; 35 : 373-379.
- 221- Monographie du Forsteo®. Accessible le 28 novembre 2013 sur : <http://lilly.ca/mpforteofr>
- 222- Subramanian G, Cohen HV, Quek SY. A model for the pathogenesis of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw and teriparatide's potential role in its resolution. *Oral Surg Oral. Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2011; 112 :744-53.
- 223- Cheung A, Seeman E. Teriparatide Therapy for Alendronate-Associated Osteonecrosis of the Jaw. *N Engl J Med* 2010; 363 : 2473-4.
- 224- Dayisoylu EH, Senel FC, Ungor C, Tosun E, Ankaya MC, Ersoz S, Taskesen F. The effects of adjunctive parathyroid hormone injection on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: an animal study. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2013; 42 : 1475–1480.

225- Martins MA, Martins MD, Lascalea CA et coll. Association of laser phototherapy with PRP improves healing of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in cancer patients: A preliminary study. *Oral Oncol* 2012; 48 : 79-84.

226- Dimopoulos MA, Kastritis E, Bamia C et al. Reduction of osteonecrosis of the jaw (ONJ) after implementation of preventive measures in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid. *Ann Oncol* 2009; 20 : 117-20.

227- Vandone AM, Donadio M, Mozatti M et al. Impact of the dental care in the prevention of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a single center clinical experience. *Ann Oncol* 2012; 23 : 193-200.

Université de Lille 2
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2013/2014

Nom : Laguilliez
Prénom : Clément

Titre de la thèse : Risque d'ostéonécrose des maxillaires chez le patient traité par bisphosphonates : bilan des connaissances en 2014 et perspectives d'avenir

Mots-clés : Ostéonécrose, Maxillaires, Bisphosphonates, Effet indésirable.

Résumé :

Les Bisphosphonates sont incriminés, depuis 2003, dans la survenue d'un effet indésirable rare et grave appelé « ostéonécrose des maxillaires ». L'objectif de ce travail a été de rassembler, de la façon la plus exhaustive possible, les résultats des recherches effectuées depuis 10 ans à propos de ce phénomène.

Malgré la gravité et le manque de traitement de référence de cet effet indésirable, l'incidence de l'ostéonécrose des maxillaires survenant chez un patient traité par bisphosphonates peut être fortement réduite par l'application stricte des mesures de prévention et de dépistage édictées par différentes instances (notamment l'ANSM).

Ce travail permet donc une approche globale de la maladie et des différentes hypothèses physiopathologiques, ainsi qu'une énumération des traitements disponibles actuellement et des mesures de prévention. Il rappelle également, que même si cette classe médicamenteuse est aujourd'hui controversée (à cause de cet effet indésirable, ou encore des risques de fracture atypique du fémur découverts récemment), elle n'en reste pas moins le traitement de référence de nombreuses pathologies. Les bénéfices engendrés par les bisphosphonates ne doivent donc pas être oubliés face à ces effets secondaires. Enfin, la prévention et la notification aux centres de pharmacovigilance doit être appliquée rigoureusement par les professionnels de santé pour limiter au maximum cet effet secondaire, tout en gardant les bénéfices des bisphosphonates pour les patients.

Membres du jury :

Président : Monsieur le Professeur GRESSIER Bernard
Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Université Lille 2

Assesseur(s) : Monsieur le Professeur DINE Thierry
Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Université Lille 2

Membre(s) extérieur(s) : Monsieur le Docteur VERMES Philippe
Pharmacien titulaire, Roubaix

Monsieur le Docteur DECLERCK Alexandre
Chirurgien Dentiste, Proville