

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE SAAD DAHLEB – BLIDA

N°



FACULTE DE MEDECINE

DEPARTEMENT DE MEDECINE DENTAIRE

Mémoire de fin d'étude pour l'obtention du titre de

DOCTEUR EN MEDECINE DENTAIRE

INTITULE

Cavité buccale et bisphosphonates

Soutenu publiquement le :12/07/2018

Par :

- MERAH Dallel
- KEFAIFI Soumia
- BOUMESLI Khadidja
- MAHMOUDI Hayatte
- KECHIDA Zineb

Promotrice : Dr. ZEGGAR K

Co-promotrice : Dr. BENKALI R

Jury composé de :

Présidente : Dr. AMMAR BOUDJELLAL H

Examinatrice: Dr.TAIBI R

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE SAAD DAHLEB – BLIDA

N°



FACULTE DE MEDECINE

DEPARTEMENT DE MEDECINE DENTAIRE

Mémoire de fin d'étude pour l'obtention du titre de

DOCTEUR EN MEDECINE DENTAIRE

INTITULE

Cavité buccale et bisphosphonates

Soutenu publiquement le :12/07/2018

Par :

- MERAH Dallel

- KEFAIFI Soumia

- BOUMESLI Khadidja

- MAHMOUDI Hayatte

- KECHIDA Zineb

Promotrice : Dr. ZEGGAR K

Co-promotrice: Dr.BENKALI R

Jury composé de :

Présidente : Dr.AMMAR BOUDJELLAL H

Examinatrice : Dr.TAIBI R

Remerciements

À notre présidente de jury : Dr. AMMAR BOUDJELLAL H

Vous nous faites l'honneur et le plaisir de présider ce jury. Nous avons eu le privilège de profiter de votre savoir durant nos études. Vos compétences et votre charisme dans le domaine de la médecine dentaire font déjà partis de votre réputation.

Votre présence en ce jour particulier est pour nous un honneur et aussi une joie.

Vos qualités humaines et professionnelles seront pour nous un exemple à suivre dans l'exercice de notre métier.

Pour tout cela et bien d'autres choses encore, nous vous prions d'accepter notre gratitude et notre profond respect.

À notre examinatrice : Dr.TAIBI R

Nous sommes très honorées de vous compter parmi les membres de ce jury.

Nous nous souviendrons de l'excellent enseignement que vous nous avez apporté tant sur le plan théorique que sur le plan clinique. Votre pédagogie et votre gentillesse ont constitué un véritable modèle pendant ces années d'études.

Travailler avec vous a été un grand plaisir.

Que ce travail soit le témoignage de notre profonde reconnaissance pour le partage de votre savoir et votre disponibilité.

À notre promotrice : Dr. ZEGGAR K

Nous exprimons nos profonds remerciements à notre directrice de thèse, Dr ZEGGAR pour l'aide compétente qu'elle nous a apporté, pour sa patience et son encouragement. Son œil critique nous a été très précieux pour structurer le travail et pour améliorer la qualité des différentes sections.

Nous voulons vraiment vous remercier car nous avons eu beaucoup de chance de vous avoir comme directrice de thèse.

Co-promotrice : Dr. BENKALI R

Votre participation à notre jury est un véritable plaisir.

Nous vous remercions pour l'accueil dans le service d'oncologie, pour votre aide et contribution dans la construction de ce travail.

Les notions médicales que vous nous avez prodigués ont toujours été claires et appropriées, nous permettant d'aboutir à la production de ce manuscrit.

Recevez ici le témoignage de notre gratitude et de notre profond respect.

Nous tenons à remercier toutes les personnes qui ont contribuées de près ou de loin à la réalisation de ce mémoire.

Dédicaces

À mes très chers parents,

Sans votre éducation, votre soutien, votre amour, et tous les sacrifices que vous avez faits pour moi, je n'en serais pas là aujourd'hui. Je vous dois tout ce que je suis. Il n'y a aucun mot pour vous témoigner tout l'amour et toute la reconnaissance que je vous porte, votre compréhension et votre encouragement sont pour moi le soutien indispensable que vous avez toujours su m'apporter. Je ferai toujours de mon mieux pour rester votre fierté et ne jamais vous décevoir.

Que Dieu le tout puissant vous préserve, vous accorde santé, bonheur, quiétude de l'esprit et vous protège de tout mal.

À ma sœur Khadîdja ; à mes frères Sofiane, Mourad, Abd el Kader

Merci pour tous ces très bons moments partagés ensemble, je vous souhaite un avenir plein de joie, de bonheur et réussite.

Que Dieu vous protège et consolide les liens sacrés qui nous unissent.

À tous les membres de la famille

Qui m'ont toujours soutenu.

À mes amies de la fac.

Merci à tous pour ces belles années d'études et pour votre amitié qui m'est si précieuse, je garde pleins de souvenirs avec chacun de vous.

Aux médecins-dentistes et à tous mes professeurs qui m'ont formé.

Merci pour tous vos efforts.

Merci Dr. Boussahoua pour votre gentillesse et votre disponibilité durant mes stages. Merci de m'avoir initiée au métier et de m'avoir accueillie si chaleureusement dans vos cabinets.

À tous ceux ou celles qui me sont chers et que j'ai omis involontairement de citer.

KEFAIFI Soumia

Mes très chers parents : aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour et la gratitude que j'éprouve envers vous. Puisse dieu vous prêter longue vie, santé et bonheur ;

Mes chers frères : Mohamed et Abdellatif ;

Mes chers grands-pères, grands-mères, oncles, tantes, cousins et cousines ;

Mes amis : Isnad, Fella, Hind, Hania, Yasmine, Hichem et Youcef;

À tous mes collègues, en tête de liste Dallel, Khadidja, Soumia et Zineb, avec qui j'ai élaboré ce travail ;

À tous ce qui me connaissent.

MAHMOUDI Hayatte

À mes parents

Autant de phrases et d'expression aussi éloquentes soit-elles ne sauraient exprimer ma gratitude et ma reconnaissance. Ce travail et le fruit de vos sacrifices que vous avez consentis pour mon éducation et ma formation. C'est à travers vos encouragements que j'ai opté pour cette noble profession et j'espère avoir répondu aux espoirs que vous avez fondés en moi et réalisés aujourd'hui l'un de vos rêves
Que Dieu tout puissant vous garde et vous procure santé.

À mes frères et sœurs

(Badreddin, Ibrahim, Hanane, Imene et Maroua)

Je voudrai à travers cette dédicace vous témoigner tout mon amour et ma tendresse et vous remercier de m'avoir toujours épaulée et encouragée, certes d'une manière assez spéciale mais fort sincère
Puisse Allah vous préserver et vous guide vers un bonheur certain

À mon neveu Abdou et ma nièce Israa

À ma grande famille

Je vous remercie pour votre sympathie, votre aide effective et votre soutien.

À mes amies

Soumia, Assia, Khaoula

À tous mes collègues

Dallel, Khadîdja, Soumia et Hayet, avec qui j'ai élaboré ce travail

À tous dans l'oubli du nom n'est pas celui du cœur.

À tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce travail.

KECHIDA Zineb

A mes très chers parents

A la plus belle créature que Dieu a créé sur terre, à cette source de tendresse de patience et de générosité. A ma mère qui a œuvré pour ma réussite, de par son amour, son soutien, pour tous les sacrifices et les précieux conseils, pour son assistance et sa présence dans ma vie.

A mon père, qui veut être fier et trouver ici le résultat de longues années de sacrifices et de privations pour m'aider à avancer dans la vie.

Merci pour les valeurs nobles, l'éducation et le soutien permanent venu de toi.

Que Dieu, le tout puissant, vous accorde santé, bonheur, longue vie et fait en sorte que jamais je ne vous déçoive.

A mes très chers frères et sœurs

Je ne peux pas exprimer à travers ses lignes tous mes sentiments d'amour et de tendresse envers vous.

Je vous souhaite la réussite dans votre vie privée et professionnelle avec tout le bonheur qu'il faut pour combler.

Que Dieu vous protège et consolide les liens sacrés qui nous unissent.

A mes très chères amies de cœurs ; Dallel, Nadia, Rahil, Imane, Hayet, Amira

Je vous remercie pour tout le soutien exemplaire et l'amour exceptionnel que vous me portez.

A tous les membres de ma famille

A mes collègues ; Hayet, Zineb, Soumia

A tous ceux ou celle qui me sont chers et que j'ai omis involontaire de citer.

BOUMESLI Khadidja

A mes très chers parents

Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je vous porte, ni la profonde gratitude que je vous témoigne pour tous les efforts et les sacrifices que vous n'avez jamais cessé de consentir pour mon instruction et mon bien-être.

C'est à travers vos encouragements que j'ai opté pour cette noble profession et c'est à travers vos critiques que je me suis réalisée.

J'espère avoir répondu aux espoirs que vous avez fondé en moi.

Je vous rends hommage par ce modeste travail en guise de ma reconnaissance éternelle et de mon infini amour.

A mes sœurs ; Zakia, Noura, tous mes frères

Je ne peux pas exprimer à travers ces lignes tous mes sentiments d'amour et de tendresse envers vous. mes chers frères, puisse l'amour et la fraternité nous unissent à jamais. je vous souhaite la réussite dans votre vie, avec tout le bonheur qu'il faut pour vous combler.

A mes aimables amis ; Khadidja, Sif Eddine, Merieme

Les merveilleux souvenirs font que vous aurez toujours une place de choix dans mon cœur. la vie m'a fait un très beau cadeau en faisant de vous mes amis, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.

A mes collègues ; Hayet, Zineb, Soumia

A tous mes professeurs qui m'ont enseigné.

A tous ceux ou celles qui me sont chers et que j'ai omis involontairement de les citer.

MERAH Dallel

Sommaire

INTRODUCTION	02
INTERET DE LA QUESTION	03
1. DONNEES FONDAMENTALES	05
1.1 .la cavité buccale	05
1.2. Anatomie des maxillaires	06
1.2 1. Le maxillaire.....	06
1.2.1.1. Anatomie.....	06
1.2.1.2. Vascularisation.....	07
1.2. 2.La mandibule.....	08
1.2.2.1. Anatomie.....	08
1.2.2.2. Vascularisation.....	08
1.3. Rappel sur le tissu osseux	09
1.3.1. Généralité sur le tissu osseux.....	09
1.3.2. La composition du tissu osseux.....	10
1.3.2.1. Les éléments cellulaires.....	10
1.3.2.1.1. Les ostéoblastes.....	10
1.3.2.1.2. Les ostéocytes.....	12
1.3.2.1.3. Les cellules bordantes.....	12
1.3.2.1.4. Les ostéoclastes.....	12
1.3.2.2. Les éléments non cellulaires.....	13
1.3.2.2.1. La phase organique.....	13
1.3.2.2. 2. La phase minérale.....	13
1.3.2.3. Variation de la structure osseuse selon le site.....	13
1.3.2.3.1. Le maxillaire.....	13
1.3.2.3.2. La mandibule.....	13
1.3.3. Le remodelage osseux.....	14
1.3.3.1. La phase d'activation.....	15
1.3.3.2. La phase de résorption.....	16
1.3.3.3. La phase d'inversion.....	17
1.3.3.4. La phase de formation.....	17
1.3.3.5. La phase de Quiescence.....	19
1.4. Particularité de la chirurgie au niveau de la cavité buccale	19
1.4. 1. Classification des actes de chirurgie buccale.....	19
1.4.2. La cicatrisation dans la cavité buccale.....	20
1.4.2.1. Généralité.....	20
1.4.2.2. La cicatrisation alvéolaire.....	20
1.4.3. Facteurs influençants la cicatrisation buccale.....	21
1.5. Les bisphosphonates	23
1.5.1. Rappel Historique.....	23
1.5.2. Structure chimique.....	23
1.5.3. Classification.....	24
1.5.4. Propriétés pharmacocinétiques des bisphosphonates.....	25
1.5.4.1. Mode d'administration.....	25
1.5.4.2. Absorption intestinale.....	25
1.5.4.3. Distribution.....	26
1.5.4.4. Métabolisme.....	26
1.5.4.5. Elimination.....	26

1.5.5. Le mode d'action.....	26
1.5.5.1. Effets Biologiques.....	27
1.5.5.1.1. Inhibition de la calcification dans les tissus mous.....	27
1.5.5.1.2. Inhibition de la résorption osseuse.....	27
1.5.5.2. Action des bisphosphonates en fonction de la concentration.....	28
1.5.5.3. Action en fonction du type de bisphosphonates.....	28
1.5.6. Propriétés.....	29
1.5.6.1. Effet anti-angiogénique.....	29
1.5.6.2. Effet anti-tumoral.....	29
1.5.6.3. Effet anti-inflammatoire.....	30
1.5.7. Indications des bisphosphonates.....	30
1.5.7.1. Les pathologies bénignes.....	32
1.5.7.2. Les pathologies malignes.....	34
1.5.8. Contre indications.....	36
1.5.9. Effets indésirables des bisphosphonates.....	37
2. COMPLICATIONS BUCCALES DU TRAITEMENT PAR BISPHOSPHONATES :	
ONMBPs	
2.1. Définition	40
2.2. Incidence et topographie	41
2.3. Facteurs de risque d'ONM	41
2.3.1. Facteurs liés au traitement.....	41
2.3.1.1. Nature et voie d'administration de la molécule.....	41
2.3.1.2. Durée du traitement.....	42
2.3.2. Facteurs liés au patient.....	42
2.3.2.1. Facteurs systémiques associés.....	42
2.3.2.2. Facteurs locaux.....	42
2.3.3. Risque lié au geste chirurgical.....	43
2.4. Évaluation du risque	44
2.5. Hypothèses physiopathologiques	45
2.6. Examen Clinique et radiologique	46
2.6.1. Aspect Clinique.....	46
2.6.2. Aspect radiologique.....	47
2.6.2.1. Les radiographies conventionnelles.....	47
2.6.2.2. La tomodensitométrie.....	48
2.6.2.3. L'Imagerie par Résonance Magnétique.....	49
2.6.2.4. Scintigraphie osseuse.....	49
2.7. Examen histopathologique et microbiologique	50
2.8. Diagnostic différentiel	51
2.9. Classification	52
2.10. Evolution et complication	52
3. PRISE EN CHARGE DES PATIENTS SOUS BISPHOSPHONATES	54
3.1. La prévention avant la mise en place d'un traitement par bisphosphonates	54
3.1.1. Recommandation générales.....	54
3.1.2. Dans le cadre de Pathologies malignes.....	55
3.1.3. Dans le cadre de Pathologies bénignes.....	56
3.2. La surveillance au cours d'un traitement par bisphosphonates	58

3.2.1. Dans le cadre de pathologie maligne.....	58
3.2.2. Dans le cadre de pathologie bénigne.....	59
3.2.3. Arrêt du traitement par BPs.....	61
3.3. Le suivi après traitement par bisphosphonates.....	61
3.4. La prise en charge de l'ostéonécrose avérée.....	61
3.4.1. Stratégies thérapeutiques proposées par l'AAOMS et l'ADA.....	61
3.4.1.1. Stade 0.....	62
3.4.1.2. Stade 1.....	62
3.4.1.3. Stade 2.....	62
3.4.1.3.1. Traitement médical.....	62
3.4.1.3.2. Traitement chirurgical.....	63
3.4.1.4. Stade 3.....	63
3.4.1.4.1. Traitement médical.....	63
3.4.1.4.2. Traitement chirurgical.....	63
3.4.2. Stratégies thérapeutiques proposées par l'AFSSAPS et l'SFSCMFCO.....	64
3.4.2.1. Approche conservatrice.....	64
3.4.2.2. Chirurgie localisée.....	64
3.4.2.3. Chirurgie radicale.....	64
3.4.3. Prise en charge des complications.....	66
3.4.4 Traitement adjuvant (tentative de traitement).....	66
3.4.4.1. PRGF (Plasma Rich in Growth Factors).....	67
3.4.4.2. Laser.....	68
3.4.4.3. Oxygénothérapie hyperbare.....	68
3.4.4.4. Ozonothérapie.....	69
3.4.4.5. Tériparatide (rhPTH).....	70
3.4.4.6. Cellules souches mésenchymateuses de moelle osseuse.....	70
4. CAS PARTICULIER : BISPHOSPHONATES ET IMPLANTOLOGIE.....	71
4.1. L'implantologie : un risque avéré d'ONM.....	71
4.2. Pronostic implantaire.....	71
4.3. Prise en charge des patients implantés ou candidats à l'implantation dentaire.....	72
4.3.1. Patients porteurs d'implants dentaires et candidats à un traitement par BPs.....	72
4.3.2. Patients sous bps oraux (ou ayant été sous bps) Candidats à la pose d'implants.....	73
4.3.3. Patients sous bisphosphonates et porteurs d'implants dentaires.....	74
4.3.3.1. Péri-implantite.....	74
4.3.3.2. Échec implantaire.....	75
4.3.3.3. Ostéonécrose péri-implantaire.....	75
5. cas cliniques.....	78
6. Conclusion.....	91
7. Références.....	93
8. Liste des tableaux.....	99
9. Liste des figures.....	100

Glossaire

CSM: Cellule Souche de la Moelle osseuse.
MEC: Matrice extra cellulaire.
ATP: Adénosine triphosphate.
PTH: Parathormone.
FGF2: Fibroblast Growth Factor 2.
TGF: Transforming Growth Factor.
IGF: Insulin-like Growth Factor.
BMP: Bone Morphogenetic protein.
BPs: Bisphosphonates.
IV: intraveineuse.
ATPase: Adénosine triphosphatase.
FPPsynthase: Farnézyldiphosphate synthase.
VEGF: Vascular endothelial Growth Factor.
SAPHO: Synovite, Acné, Pustulose palmo-plantaire, hyperostose, Ostéite.
OMS: Organisation mondiale de la santé.
DMO: Densité minérale osseuse.
AFSSAPS: Association Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé.
RANKL: Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B ligand.
PTHrp: Parathormone related peptide.
CHMP: Committee for Medicinal Products for Human Use.
EMA: European Medicines Agency's.
ONM: Ostéonécrose des Maxillaires.
AAOMS: American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons.
ONMBPs: Ostéonécrose des Maxillaires liée aux bisphosphonates.
TDM: Tomodensitométrie.
IRM: Imagerie par Résonance Magnétique.
ADA: American Dental Association.
SFSCMFCO: Société Française de Stomatologie, Chirurgie Maxillo-Faciale et Chirurgie Orale.
ORL: Otorhinolaryngologie.
CBS: Communication Bucco-Sinusiennne.
PRGF: Plasma Rich in Growth Factors.
PPGF: Plasma Poor in Growth Factors.
rhPTH: Recombinant human parathyroid hormone.
Nd:YAG: Grenat d'yttrium-aluminium dopé au néodyme.
LLLT: Low Level Laser Therapy.
Er:YAG: Erbium Yttrium Aluminium Grenat.
UV: Ultra Violet.
OHB: Oxygenothérapie Hyperbare.

Introduction

Cavité buccale et bisphosphonates

Les bisphosphonates (BPs) sont des médicaments utilisés depuis plus de 40 ans pour traiter de multiples pathologies caractérisées par une résorption osseuse.

Ce sont des analogues synthétiques des pyrophosphates, généralement prescrits pour diminuer la résorption osseuse, principalement par inhibition de l'activité des ostéoclastes; cette capacité anti-ostéoclastique rend ces médicaments utiles dans le traitement de certaines affections bénignes telles que l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes à haut risque de fracture, la maladie de paget, les dysplasies fibreuses. Ils sont dans ces indications principalement administrés à faibles doses par voie orale.

La voie intraveineuse est fréquemment préconisée pour le traitement des métastases ostéolytiques des tumeurs malignes surtout lorsque celles-ci risquent de produire une grande morbidité liée aux douleurs osseuses, aux fractures osseuses pathologiques, à la compression spinale ou à l'hypercalcémie.

À côté de leur effet prouvé dans l'amélioration de la qualité de vie des patients atteints des pathologies sus citées.

L'utilisation à long cours des Bisphosphonates surtout ceux de deuxième et troisième génération peuvent induire la complication la plus redoutée par les médecins-dentistes ; l'ostéonécrose des maxillaires.

C'est en 2003 que les cas d'ostéonécrose liées à la prise de bisphosphonates ont été exposés par **Max.Wang**; ces nécroses sont exclusivement localisées au niveau des maxillaires.

L'ostéonécrose se traduit par l'apparition de zones d'exposition osseuse maxillaires persistantes depuis plus de huit semaines en l'absence d'antécédent de radiothérapie dans la région cervico-faciale ou d'antécédents de métastases osseuses des mâchoires sans aucune possibilité de cicatrisation parfois sans causes apparentes et souvent suites à des extractions dentaires ou à des gestes de chirurgie alvéolaire.

Bien que l'ONM ait été décrite et identifiée de façon clinique la physiopathologie quant à elle n'a toujours pas été précisément élucidée. De même, aucune étude n'a déterminé de façon précise l'incidence de la pathologie et aucun consensus international sur sa prise en charge n'a été proposé.

Il est donc important que les prescripteurs des bisphosphonates et les médecins dentistes soient informés des risques de complications bucco-dentaires et osseuses graves qui existent pendant et après un traitement par bisphosphonates et qu'ils en informent les patients.

Intérêt de la question

L'objectif de ce travail est de présenter l'état actuel des avancées relatives aux effets secondaires des bisphosphonates en matière de physiopathologie ; de prévention et de traitement.

Dans la première partie nous aborderons quelques rappels sur l'anatomie des maxillaires, la physiologie du tissu osseux, la pharmacologie des bisphosphonates et leurs indications.

Notre deuxième partie est consacrée à l'incidence et description des ostéonécroses liées à la prise des bisphosphonates.

Dans la troisième partie nous exposons les actuelles recommandations élaborés par les sociétés savantes concernant la prise en charge des patients en chirurgie orale en terme de prévention et de traitement ainsi que la prise en charge des patients atteints d'ostéonécrose en rapport avec la prise des bisphosphonates à défaut de traitement à proprement parlé.

Données fondamentales

1. Données fondamentales

1.1. La cavité buccale : [1, 2,3]

Est le segment initial ou facial du tube digestif. C'est à son niveau que commence la digestion, par les éléments qu'elle contient, elle peut se définir, comme un espace assez régulier et de forme complexe, limité en haut par la voûte palatine que prolonge le voile et en bas, par l'espace viscéral sus hyoïdien du plancher buccal. La cavité buccale s'ouvre en avant vers l'extérieur par l'orifice oral qui est, à l'état de repos des lèvres, une fente transversale de 4.5 cm, limitée par leur bord libre. Lorsque les arcades dentaires inférieure et supérieure sont en occlusion, la langue occupe la partie centrale de cet espace.

La cavité buccale est divisée en deux parties par les arcades dentaires et le segment buccal des mâchoires :

- L'une extérieure au relief ostéo-dentaire : le vestibule oral.
- L'autre inférieure à ce relief : la cavité orale proprement dite.

Le vestibule oral est l'espace compris entre, en dehors, la face interne des lèvres et des joues et, en dedans, les arcades dentaires et leur support osseux ; il est recouvert de gencive et présente une hauteur de 4 à 5 cm en moyenne ; il forme les gouttières supérieure et inférieure du vestibule.

La cavité buccale proprement dite est limitée en haut par la voûte palatine osseuse tapissée de muqueuse, qui se prolonge en arrière sur la cloison musculo-membraneuse du voile et latéralement par les joues. Le plancher buccal forme sa limite inférieure ; celui-ci est occupé par la langue dont la masse étalée cache une partie latérale du sillon alvéolo-lingual. En arrière, la cavité buccale se resserre vers l'isthme du gosier, répondant profondément entre le bord antérieur de la branche montante située en dehors, dont on perçoit le relief en bouche ouverte, et le cloisonnement vertical du prolongement antérieur du pharynx, en dedans de la région ptérygo-maxillaire, qu'il est possible d'atteindre par voie buccale. (*fig.01*)

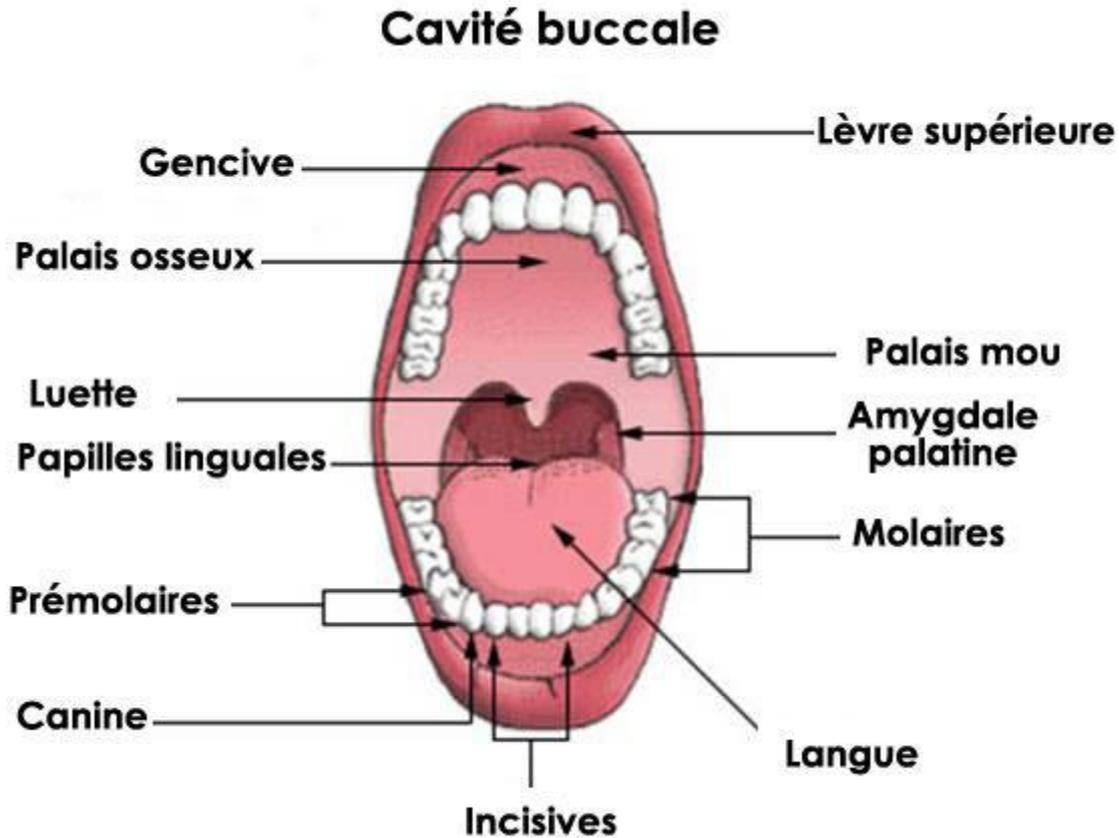


Fig.01 : Vue antérieure de la cavité buccale ouverte. [4]

1.2. Anatomie des maxillaires :

1.2.1. Le maxillaire :

1.2.1.1. Anatomie : [5]

C'est un os du massif facial supérieur, pair et symétrique.

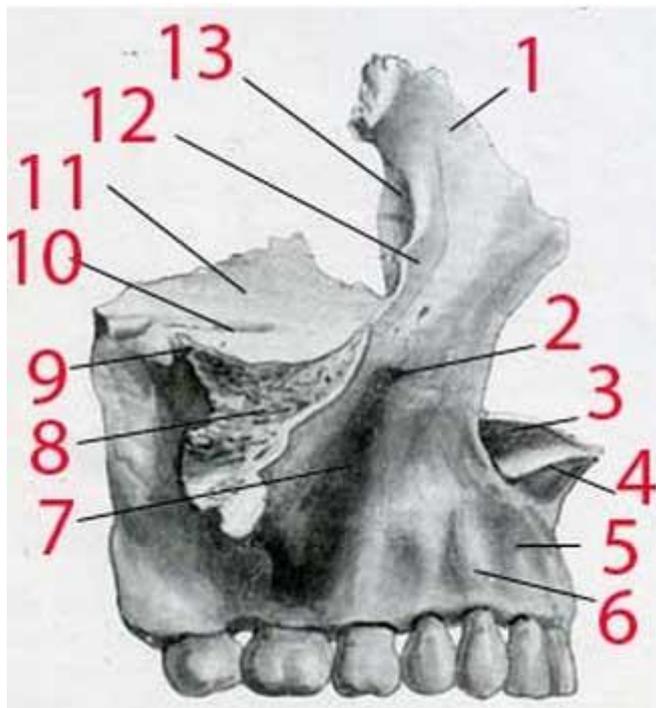
- Les deux maxillaires, soudés entre eux, occupent la partie centrale du massif facial, au-dessous du frontal et des cavités orbitaires dont ils font partie.
- De forme quadrilatère, le maxillaire est aplati de dehors en dedans et présente deux faces (latérale ou jugale, médiale ou nasale), quatre bords (supérieur, inférieur, antérieur et postérieur), quatre angles (antéro- supérieur, antéro- inférieur, postéro- supérieur et postéro-inférieur), trois apophyses (pyramidale, montante et palatine) le corps du maxillaire est creusé d'une cavité appelée sinus à la forme d'une pyramide triangulaire. (fig.02)

1.2.1.2. Vascularisation : [6]

D'origine multiple et riche, elle est sous la dépendance d'un double apport interne et externe anastomosé au niveau de la muqueuse palatine, grâce au rameaux osseux de l'artère sous orbitaire, de l'artère jugale et de la palatine postérieure.

L'apport externe est assuré par le réseau périosté grâce à l'artère sous-orbitaire, à l'artère jugale, à l'artère sphéno-palatine et à l'artère palatine postérieure.

L'apport vasculaire intra- osseux est assuré par les artères sous-orbitaires, jugales, antéro-alvéolaire et sphéno-palatine.



1. apophyse montante ; 2.trou sous-orbitaire, 3.crête incisive.
4. Épine nasale antérieur; 5. Fosse myrtiforme ; 6. Bosse canine
7. Fosse canine ; 8. Sommet de l'apophyse pyramidale
9. Epine malaire ; 10. Gouttière sous-orbitaire ; 11. Face orbitaire ;
12. Crête lacrymale antérieure ; 13. Gouttière du sac lacrymal.

Fig. 02 : Maxillaire supérieure face externe. [7]

1.2.2. La mandibule :

1.2.2.1. Anatomie : [5]

C'est un os impair et médian, situé à la partie inférieure de la face et constituant le squelette de la mâchoire inférieure.

Il est formé de trois parties :

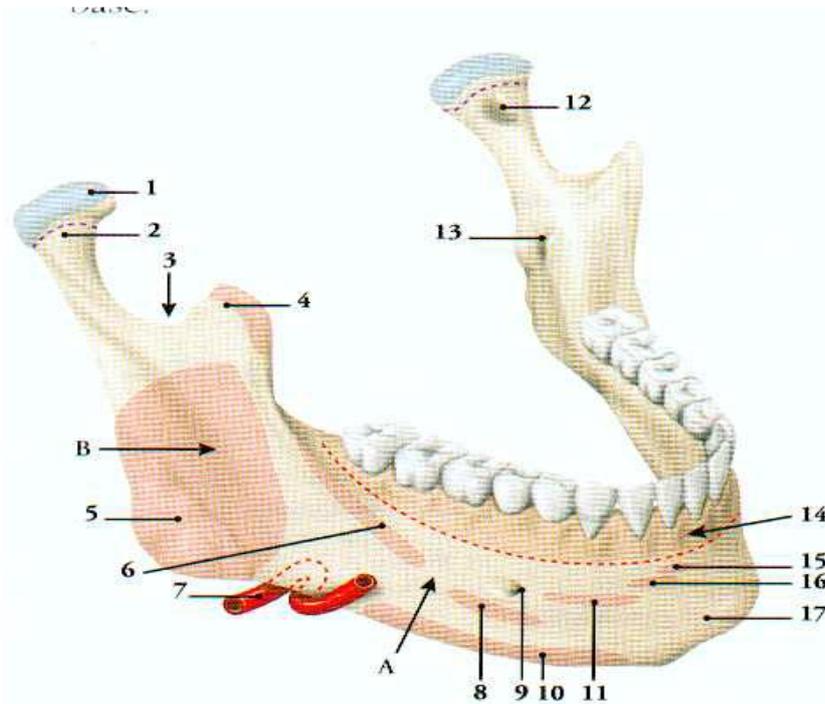
Le corps ou arc mandibulaire en avant, les deux branches montantes en arrière.

- Le corps ou arc mandibulaire : il présente la forme de fer à cheval avec deux faces, antérieure et postérieure, et deux bords, supérieur et inférieur.
 - Le bord supérieur ou alvéolo-dentaire supporte les dents. L'os alvéolaire disparaît lorsque la mandibule est édentée.
 - Le bord inférieur épais et mousse, présente sur son segment symphysaire le prolongement de la fossette digastrique, et sur son segment basilaire, à l'union de la branche montante, le sillon de l'artère faciale.
- Les branches montantes : sont des lames osseuses quadrilatères, aplaties de dehors en dedans et présentant deux faces (externe ou latérale _ interne ou médiale) et quatre bords (antérieur, postérieur, inférieur et supérieur qui présente deux saillies : le condyle et l'apophyse coronoïde séparés par l'échancrure sigmoïde.). (fig.03)

1.2.2.2. Vascularisation : [8]

Est sous la dépendance de deux apports vasculaires :

- **Apport vasculaire externe**
 - Artère faciale pour la région de l'angle de la branche horizontale par l'intermédiaire d'un réseau périosté externe.
 - Artère sous-mentale, branche de la faciale par le réseau périosté interne pour la table interne, le bord basilaire est pratiquement avasculaire.
 - Artères ptérygoidienne et massétérine pour la branche montante.
 - Artères temporale profonde postérieure et ptérygoïdienne externe pour le condyle et le col du condyle.
- **Apport vasculaire interne**
 - Artère dentaire inférieure se distribue en rameaux descendants.
 - Artère intra-osseuse ascendante, branche de la dentaire inférieure pour les condyles. Cette dernière se divise en T au niveau des condyles.
 - Rameau mentonnier de l'artère sublinguale se distribue au menton osseux. La région parasymphysaire incisivo-canine présente donc un point faible vasculaire.



- A.** Corps de la mandibule ; 9. Foramen mentonnier
B. Branche horizontale ; 10. m. platysma
1. Tête ; 11. Muscle abaisseur de lèvre inférieure
2. Col ; 12. Fossette ptérygoïdienne
3. Echancrure sigmoïde ; 13. Foramen mandibulaire
4. Apophyse coronoïde ; 14. Insertion de la muqueuse orale
5. Tubérosité massétérique ; 15. m. incisif inférieur
6. Ligne oblique externe ; 16. m. du menton
7. Artère faciale ; 17. Protubérance mentonnière
8. m. abaisseur de l'angle de la bouche.

Fig.03 : Mandibule (vue latérale et antéro-supérieure) [9]

1.3. Rappel sur le tissu osseux :

1.3.1. Généralité sur le tissu osseux : [10 ;11]

Le tissu osseux est un tissu conjonctif spécialisé, rigide et imperméable, caractérisé par une matrice extracellulaire calcifiée et volumétriquement prépondérante, en remaniement constant. Selon l'agencement des éléments microscopiques, l'os peut être cortical (dense et compact) ou bien trabéculaire (spongieux) :

- **L'os cortical** : est composé de lamelles très serrées les unes contre les autres, ne laissant apparaître aucune cavité. Il est entre autres composé d'un os particulier et complexe : l'os haversien. Son unité structurale est l'ostéon. Celui-ci est constitué d'un canal central (canal de Havers), dans lequel cheminent

vaisseaux et nerfs, entouré de 4 à 20 lamelles minéralisées concentriques. Les ostéons sont orientés selon un axe de résistance biomécanique.

- **L'os spongieux** ou **trabéculaire** : se trouve à l'intérieur de l'os cortical. Macroscopiquement, les lamelles osseuses délimitent des espaces plus ou moins réguliers contenant de la moelle osseuse constituée d'adipocytes, de vaisseaux et de CSM.

1.3.2. La composition du tissu osseux :

1.3.2.1 Les éléments cellulaires :

Le tissu osseux comprend 2 types de cellules : [12]

- Les cellules ostéoformatrices qui regroupent les cellules bordantes, les ostéoblastes et les ostéocytes.
- Les cellules ostéo-résorbantes qui sont les ostéoclastes. (fig.04)

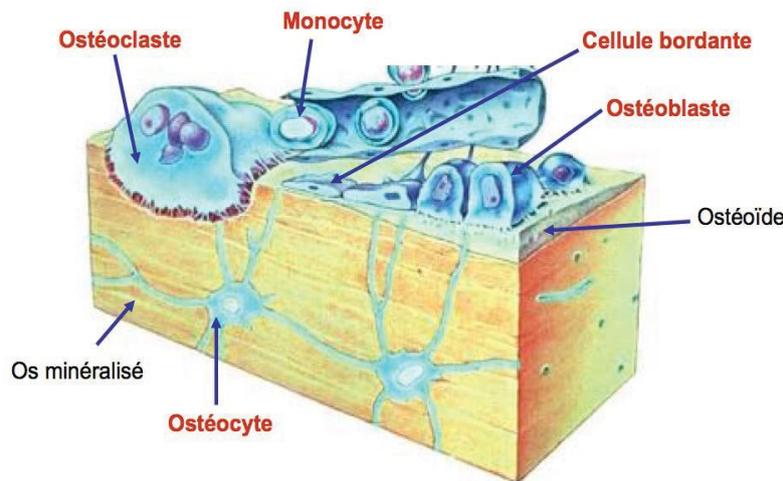


Fig.04 : Les cellules du tissu osseux [12].

1.3.2.1. 1. Les ostéoblastes : [13 ; 14]

Ce sont des cellules mononucléées, déposées en couches monocellulaires, sur les surfaces osseuses. Les ostéoblastes ont pour fonction d'élaborer un os nouveau après l'action des ostéoclastes (il faut 100 à 1000 ostéoblastes pour reconstituer le volume d'os résorbé par un ostéoclaste).

Ce sont des cellules fortement polarisées, reliées entre elles et avec les ostéocytes par des jonctions communicantes. Leur membrane plasmique renferme en abondance de la phosphatase alcaline, marqueur biologique du remodelage osseux.

Cavité buccale et bisphosphonates

Les ostéoblastes élaborent les constituants organiques de la MEC et déposent l'ostéode le long de l'interface entre les ostéoblastes et l'os. De ce fait, leur cytoplasme est riche en organites impliqués dans la synthèse protéique (réticulum endoplasmique granulaire abondant, appareil de Golgi volumineux). Leur produit de synthèse spécifiques est le collagène de type I, l'ostéocalcine, l'ostéopontine et la scialoprotéine osseuse, la phosphatase alcaline et des facteurs de croissance.

Ultérieurement, ils initient et contrôlent la minéralisation de l'ostéode. (fig.05)

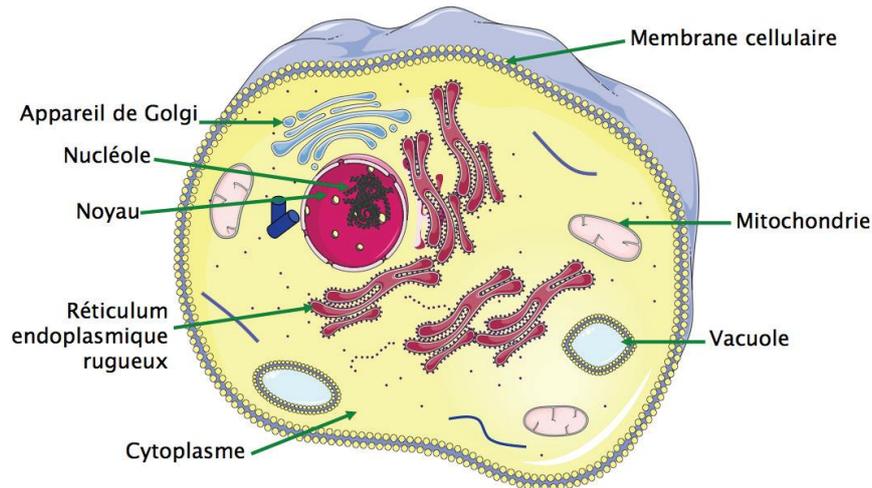


Fig05 : Schéma d'un ostéoblaste. [12]

Le devenir des ostéoblastes peut se faire selon trois voies (fig.06)

- Transformation en ostéocytes en s'entourant complètement de MEC.
- Mise au repos sous la forme des cellules bordantes qui tapissent les surfaces osseuses.
- Mort par apoptose.

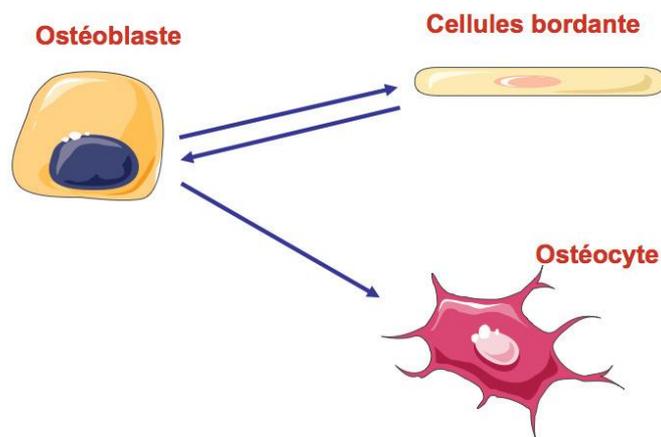


Fig.06: Devenir d'un ostéoblaste. [12]

1.3.2.1. 2. Les ostéocytes : [13]

Ce sont des ostéoblastes différenciés, incapables de se diviser, entièrement entourés par la MEC osseuse minéralisée. Les ostéocytes siègent dans les ostéoplastes, logettes d'où partent des canalicules anastomosés contenant leurs prolongements cytoplasmiques, fins, nombreux plus ou moins longs, reliés entre eux par des jonctions communicantes. Leur corps cellulaire est de plus petite taille que celui des ostéoblastes, fusiforme, possédant moins d'organites que les ostéoblastes.

Les ostéocytes, avec des capacités de synthèse et de résorption limitées, participent au maintien de la matrice osseuse et contribuent à l'homéostasie de la calcémie.

1.3.2.1.3. Les cellules bordantes : [13]

Ce sont des ostéoblastes au repos, susceptibles s'ils sont sollicités de redevenir des ostéoblastes actifs. Elles revêtent les surfaces osseuses qui, à un moment donné, ne sont soumises ni à la formation ni à la résorption osseuse. Ce sont des cellules aplaties et allongées, possèdent peu d'organites et reliées entre elles et avec les ostéocytes voisins par des jonctions communicantes.

1.3.2.1.4. Les ostéoclastes : [13]

Les ostéoclastes dérivent de la lignée médullaire progénitrice des monocytes-macrophages, qui diverge en une voie progénitrice ostéoclastique. Les précurseurs de ces cellules sont donc des monocytes qui gagnent l'os par la circulation sanguine et fusionnent en cellule plurinucléées avec parfois jusqu'à trente noyaux pour former les ostéoclastes selon un processus régulé par les ostéoblastes et les cellules de soutien de la moelle osseuse.

Ce sont des cellules post-mitotiques, très volumineuses, de 20 à 100µm de diamètre, hautement mobiles, capable de se déplacer à la surface des travées osseuses d'un site de résorption à un autre, ils occupent une cavité peu profonde appelée lacune de Howship.

Leur cytoplasme est très riche en mitochondries, source d'ATP pour alimenter les pompes à protons nécessaires à l'acidification du compartiment sous-ostéoclastique et à l'activation d'enzymes lysosomales et non lysosomales qui en découle.

Les ostéoclastes sont transitoirement actifs en réponse à une demande métabolique de mobilisation du calcium de l'os vers le sang. L'activité des ostéoclastes est directement régulée par la calcitonine, la vitamine D3 et des molécules de régulation produite par les ostéoblastes et les cellules de soutien de la moelle osseuse.

1.3.2.2 Les éléments non cellulaires : [13]

La matrice extra cellulaire du tissu osseux est calcifiée. Elle comporte une phase organique et une phase minérale.

1.3.2.2.1. La phase organique :

La matrice extra cellulaire osseuse organique est composée de microfibrilles de collagène¹, protéoglycanes, ostéopontine (reliant l'hydroxyapatite aux cellules osseuses), ostéonectine (intervenant dans la minéralisation par son affinité pour le collagène 1 et le calcium), ostéocalcine (marqueur des ostéoblastes matures, intervenant dans la minéralisation), sialoprotéine osseuse, thrombospondine (permettant l'attache des cellules osseuses à la MEC via un récepteur membranaire de la famille des intégrines).

La matrice extra cellulaire osseuse contient des cytokines et facteurs de croissance sécrétés par les ostéoblastes et jouant un rôle fondamental dans la régulation du remodelage du tissu osseux, de la minéralisation de matrice extracellulaire osseuse et de sa vascularisation.

1.3.2.2.2. La phase minérale :

Elle est constituée de cristaux d'hydroxyapatite (phosphate de calcium cristallise) et de carbonate de calcium. Ces cristaux sont visibles en microscopie électronique entre les fibres de collagène et/ou à l'intérieur de celles-ci, sous la forme de petites aiguilles hexagonales.

Les ions Ca^{2+} et PO_4^{3-} situés en surface des cristaux participent à des échanges rapides avec le liquide interstitiel et donc avec le courant sanguin.

1.3.2.3. Variation de la structure osseuse selon le site :

1.3.2.3.1. Le maxillaire : [3 ; 14]

Au niveau du maxillaire se trouvent trois structures osseuses ; c'est donc une structure dite mixte, faite d'os spongieux, compact et papyracé avec une nette prédominance de structure spongieuse. Ce type d'os est constitué de lamelles osseuses disposées en travées, entre lesquelles se trouvent des petites cavités remplies par la moelle rouge. Cette charpente favorise le passage des artérioles et anastomoses vasculaires, ce qui augmente les échanges nutritifs et sanguins et par conséquent le pouvoir de réparation.

1.3.2.3.2. La mandibule : [15]

L'os mandibulaire est formé dans son ensemble de deux couches d'os compact : les tables interne et externe qui entourent le tissu spongieux. L'os compact, qui est la structure osseuse prédominante au niveau de cet os, est disposée en travées dites de Havers, au centre de ces travées cheminent des artérioles et veinules, assurent ainsi

une faible vascularisation de cette structure. D'où son faible pouvoir de défense lors des processus infectieux et la rapidité de leur évolution à ce niveau.

1.3.3. Le remodelage osseux : [16 ; 17 ; 18 ; 19]

Le tissu osseux est une structure dynamique continuellement remaniée. Ce remaniement est le résultat de deux processus : le modelage et le remodelage.

- Le modelage permet la mise en forme des os, c'est l'acquisition (durant la période embryonnaire) et le maintien (durant la croissance) de l'architecture et de la morphologie osseuse. Selon **Frost**, il s'agit de longues périodes de résorption ou d'apposition.
- Le remodelage permet le renouvellement du tissu osseux en remplaçant l'os âgé ou altéré par un os nouveau, grâce à un cycle d'évènement qui perdure tout au long de la vie.

Ce remodelage est principalement assuré par la succession des phases de résorption et d'apposition.

Les ostéoclastes sont responsables de la destruction de l'os âgé ou altéré et les ostéoblastes synthétisent une nouvelle matrice osseuse.

Les activités métaboliques de ces deux populations cellulaires sont couplées dans l'espace et le temps.

Le cycle de remodelage, mis en évidence et appelé cycle ARIF par **Baron**, dure environ trois mois chez l'adulte, la phase de formation est plus longue que la phase de résorption. Ce cycle est composé de 5 phases :

- Activation
- Résorption
- Inversion
- Formation
- Quiescence

Pour débuter le cycle de remaniement et ainsi entrer en phase d'activation, l'os doit être stimulé.

Ce stimulus, qui induit la transformation des macrophages en ostéoclastes et des cellules mésenchymateuses indifférenciées en ostéoblastes est attribué à différents facteurs : variations du calcium ionique, changements vasculaires, ou encore transformations biochimiques. (*fig.07*)

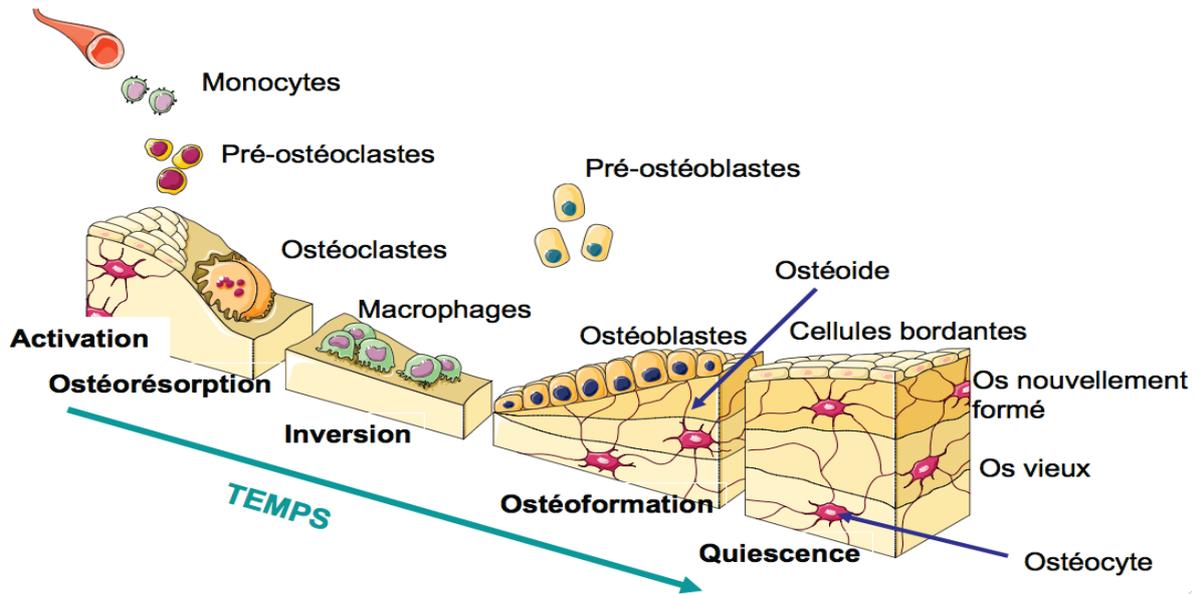


Fig.07 : Différentes phases du remodelage osseux [12]

1.3.3.1. La phase d'activation

Initialement la surface osseuse est recouverte de cellules bordantes qui empêchent l'accès des ostéoclastes à la matrice osseuse extracellulaire. (fig.08)

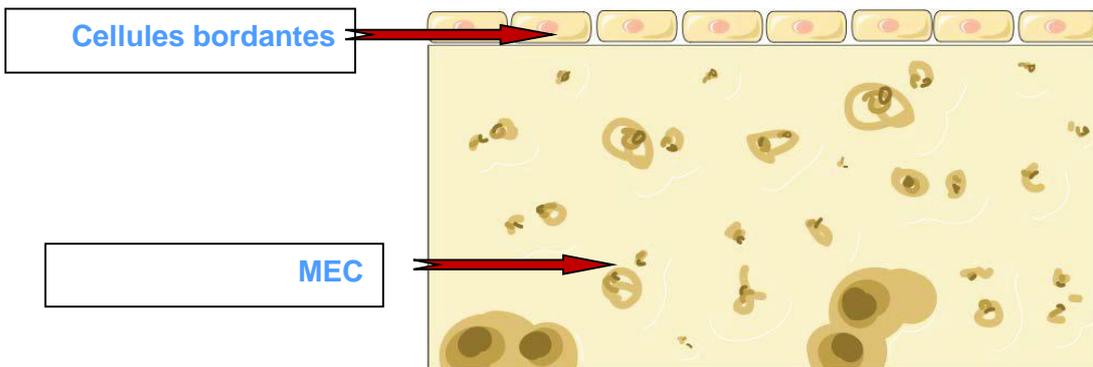


Fig.08 : L'os avant l'initiation du remodelage osseux. [12]

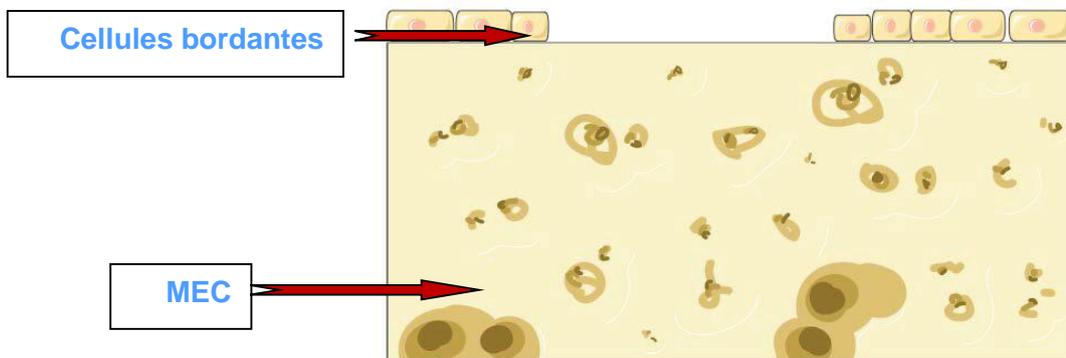


Fig.09 : Rétraction des cellules bordantes. [12]

Sous l'action des facteurs ostéorésorbants comme l'hormone parathyroïdienne (PTH), la vitamine D3 et la prostaglandine E2, ces cellules bordantes se rétractent et libèrent l'accès aux ostéoclastes (*fig.09*).

1.3.3.2. La phase de résorption :

Après la phase d'activation des ostéoclastes, ceux-ci se fixent à la matrice et initient la phase de résorption qui s'effectue en deux étapes successives :

- Une phase de dissolution de la matrice inorganique (phase minérale) par acidification du compartiment de résorption, appelé lacune de Howship.
- Une phase de dégradation de la matrice organique sous l'action d'enzymes protéolytiques lysosomales.

De par leur morphologie les ostéoclastes sont de véritables destructeurs du tissu osseux. Ils sont faits d'un « anneau périphérique de scellage » qui permet d'isoler une lacune de Howship, qui sert de chambre de digestion, entre la membrane de l'ostéoclaste et la surface de la matrice extracellulaire de l'os.

La membrane plasmique de l'ostéoclaste, formant le toit de la chambre de digestion, se différencie en une bordure en brosse au niveau de laquelle se trouve une pompe à protons.

Cette pompe à protons sécrète des ions H^+ qui entraînent la dissolution de la phase minérale de la MEC du plancher de la chambre par acidification.

Toujours au niveau de cette bordure en brosse, de nombreux lysosomes de la cellule déversent leur contenu enzymatique destiné à digérer les constituants organiques de la MEC osseuse (*fig. 10*).

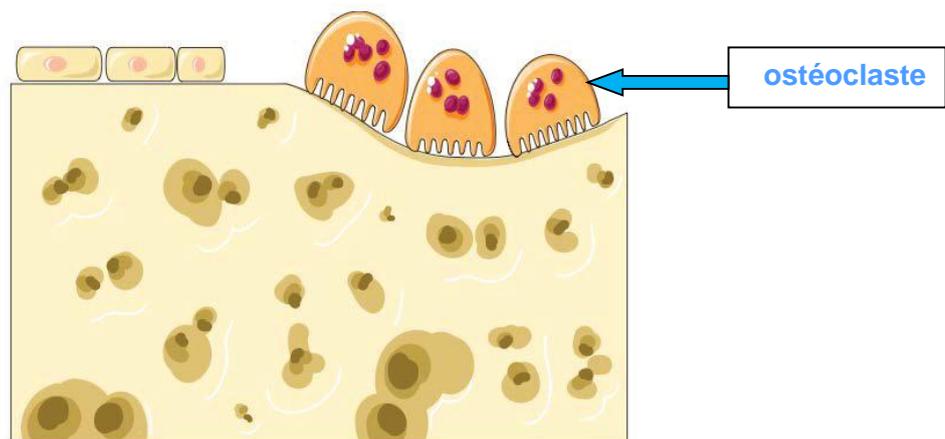


Fig.10 : Arrivée des ostéoclastes. [12]

1.3.3.3. La phase d'inversion (transition) :

Lorsque les ostéoclastes ont terminé de creuser une lacune, ils disparaissent par apoptose et ils sont remplacés par des macrophages qui régularisent le fond de la lacune.

A la fin de la phase d'inversion, une couche dense granuleuse ne contenant pas de fibres de collagène recouvre tout le fond de la lacune, se calcifie et devient la ligne de cémentation.

À ce moment, les ostéoblastes apparaissent et se positionnent sur cette ligne (fig.11).

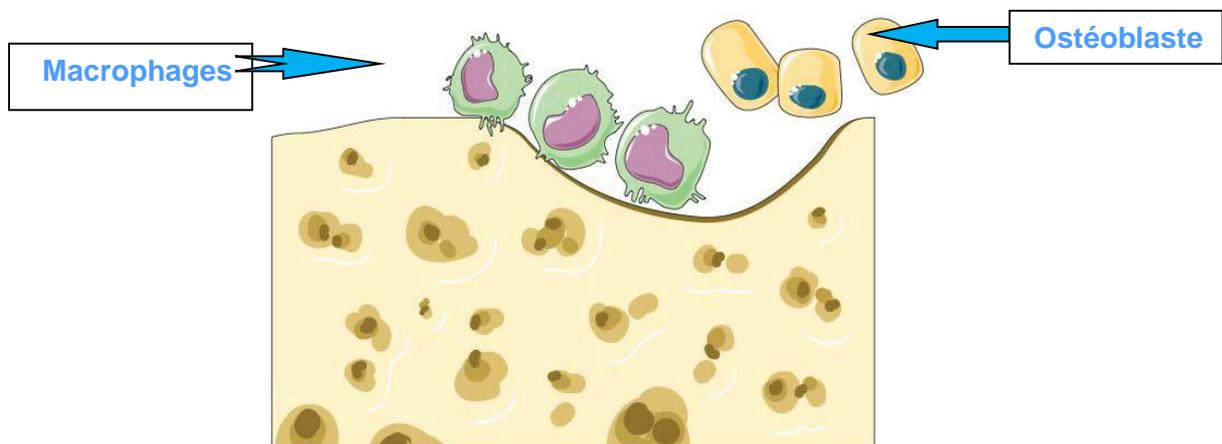


Fig.11 : Régularisation de la lacune par les macrophages. [12]

1.3.3.4. La phase de formation :

Cette étape se déroule en deux temps :

• Production de la matrice par les ostéoblastes :

Lorsque la résorption osseuse est terminée, les cellules ostéoprogénitrices présentes à la surface de la matrice érodée, au fond de la lacune (ou ligne cémentaire) se divisent et se différencient en ostéoblastes.

Ces ostéoblastes synthétisent une nouvelle MEC non minéralisée (tissu ostéoïde) qui comble la lacune (fig.12).

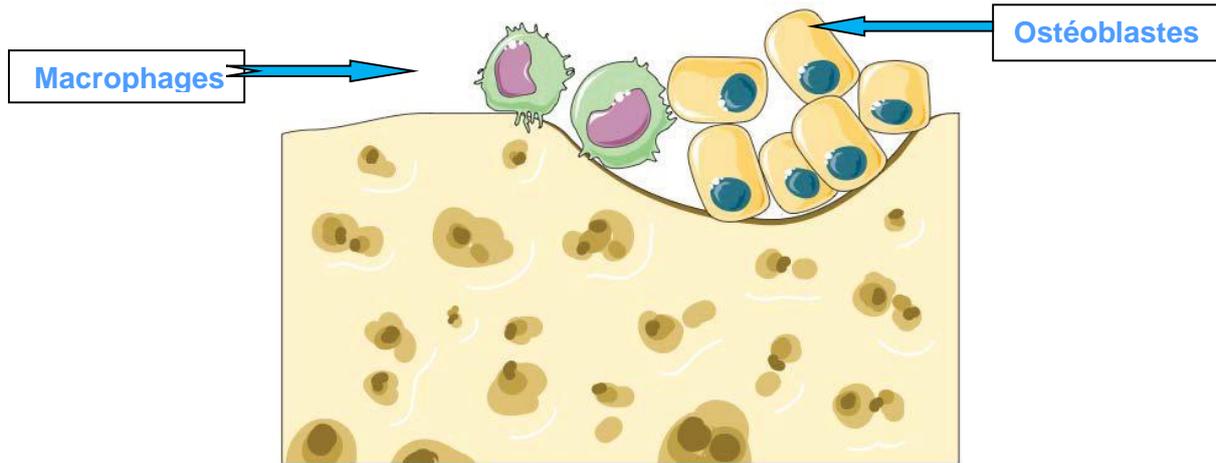


Fig.12 : Arrivée des ostéoblastes. [12]

Plusieurs hormones, comme les œstrogènes, les androgènes et la vitamine D, ainsi que de nombreux facteurs de croissance (FGF2, TGF B, IGF et les BMP) stimulent la production de la matrice osseuse et jouent un rôle important dans l'ostéogénèse.

À la fin de cette formation du tissu ostéoïde, les ostéoblastes disparaissent par apoptose ou se retrouvent inclus dans la matrice ostéoïde sous forme d'ostéocytes (fig.13).

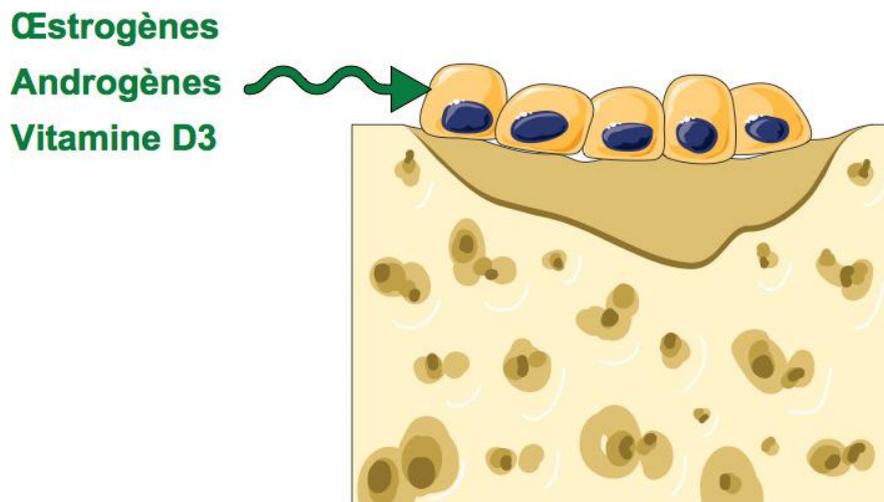


Fig.13 : Formation de l'ostéoïde. [12]

• Minéralisation de la matrice :

Dans un deuxième temps, la minéralisation commence sur le front de minéralisation, à la jonction entre le tissu ostéoïde et le tissu minéralisé.

Les ostéoblastes synthétisent un enzyme, la phosphatase alcaline, qui hydrolyse les esters phosphoriques (inhibiteurs de la minéralisation) et initient donc la minéralisation du tissu ostéoïde en favorisant les concentrations locales en ions calcium et phosphate. (fig.14)

Cavité buccale et bisphosphonates

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

La vitamine D3 joue un rôle important en favorisant l'absorption intestinale du calcium et sa fixation sur l'os.

La carence en vitamine D3 entraîne une augmentation de la sécrétion de PTH qui provoque une déminéralisation des os qui s'appauvrissent en calcium et en phosphore (rachitisme chez l'enfant, ostéomalacie chez l'adulte).

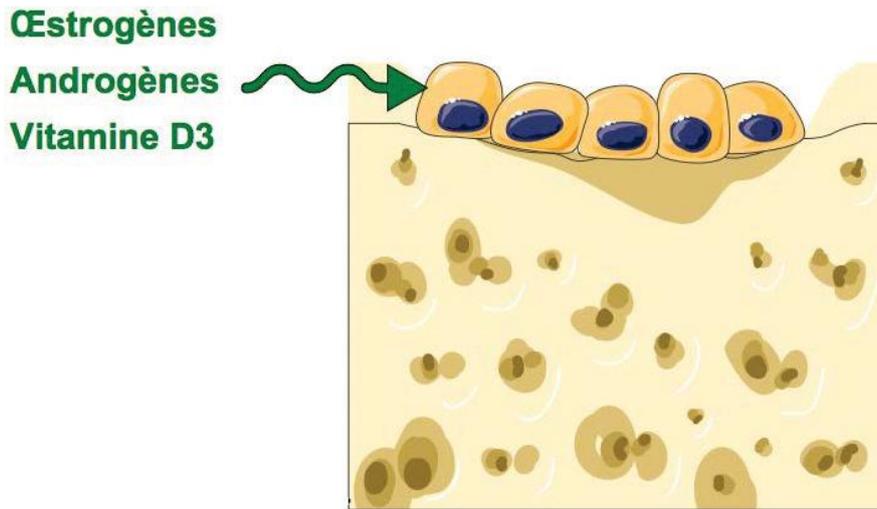


Fig.14 : Minéralisation de l'ostéoïde.[12]

1.3.3.5. Phase de quiescence : [20]

Cette phase, dans des conditions normales, peut être longue et dure des années. Elle se caractérise par la présence, à l'état latent, de cellules bordantes recouvrant la majorité de la surface osseuse empêchant ainsi l'accès de cette surface aux ostéoclastes.

1.4. Particularité de la chirurgie au niveau de la cavité buccale :

1.4.1. Classification des actes de chirurgie buccale : [12]

Les actes chirurgicaux au niveau de la cavité buccale sont multiples et variés selon le siège la nature et l'étendue de la pathologie qui a indiqué le recours à la chirurgie. Toutes les structures tissulaires de la cavité orale peuvent être concernées par cette intervention, à savoir la muqueuse et les gencives, les os alvéolaire et basal. Ainsi l'amplitude et les délabrements osseux peuvent différer d'un acte à un autre :

- Actes chirurgicaux sans délabrement osseux.
- Actes chirurgicaux avec délabrement osseux réduit.
- Actes chirurgicaux avec délabrement osseux important.

1.4.2. La cicatrisation dans la cavité buccale :

1.4.2.1. Généralité : [22 ; 23 ; 24]

La cicatrisation est l'ensemble des phénomènes biologiques qui aboutissent à la réparation d'un tissu lésé. Elle met en jeu de nombreux processus cellulaires et moléculaires, habituellement décrits en trois phases se chevauchant :

La phase vasculaire ou inflammatoire, la phase proliférative, puis de maturation. Les principes généraux de cette réparation sont identiques quel que soit le cas, mais la cicatrisation présente des modalités différentes selon la localisation, les conditions générales, le type de plaie et la thérapeutique appliquée.

Dans la cavité buccale, la cicatrisation peut être simple, intéressant seulement la muqueuse.

Elle peut par contre être complexe du fait de l'atteinte des différents tissus au décours par exemple d'une avulsion dentaire.

En conséquence, la réparation d'une plaie buccale peut suivre deux modalités différentes :

- Une cicatrisation de première intention : ce mode de cicatrisation intervient lorsque, après un acte chirurgical de la cavité orale, les tissus muqueux sont repositionnés à leur emplacement et maintenus par sutures ou par mise en place de pansement cicatrisant.
- Une cicatrisation de deuxième intention, ou cicatrisation par comblement, qui se produit lorsque la surface cruentée de la plaie est laissée à nue, non recouverte par un lambeau muqueux.

1.4.2.2. La cicatrisation alvéolaire : [25]

- **Formation du caillot :**

Immédiatement après l'extraction, l'alvéole se remplit de sang qui, normalement, se transforme en caillot au bout de quelques minutes. Celui-ci est constitué de cellules rouges et blanches dans un rapport identique. L'épanchement sanguin, en comprimant les parois de l'alvéole, va prévenir une hémorragie secondaire. Cette formation du caillot comporte trois temps :

- Le temps vasculaire
- Le temps plaquettaire
- Le temps plasmatique.

Le caillot va donc assurer différents rôles :

- Il assure l'hémostase par son rôle mécanique.
- Il protège l'os alvéolaire dénudé contre les atteintes microbiennes, chimiques ou mécaniques
- Il prépare le terrain nécessaire à la cicatrisation de l'alvéole dentaire.

L'hémostase et la formation du caillot ne sont qu'une période brève de la cicatrisation. Le caillot constitue l'armature sur laquelle va pouvoir s'édifier un tissu de granulation.

- **La cicatrisation osseuse :**

La formation d'os dans l'alvéole commence à un stade précoce de la cicatrisation : dès le 7^{ième} jour après l'extraction. Des ostéoblastes apparaissent dans le tissu conjonctif nouvellement formé, et secrètent un tissu ostéoïde qui se calcifie ensuite. L'édification des travées osseuses se fait en trois étapes :

- Différentiation d'une rangée d'ostéoblastes :

Les ostéoblastes dérivent de cellules mésenchymateuses indifférenciées. Ces cellules se multiplient activement sous forme immature, mais cessent de le faire dès qu'elles commencent à synthétiser la matrice osseuse extracellulaire.

- Formation d'un tissu ostéoïde :

Le tissu ostéoïde est formé de fibrilles de collagène de type I. Ces fibres ont une structure identique à celle du tissu conjonctif, Elles sont enrobées dans une substance fondamentale constituée de muco-polysaccharides acides, de protéines sériques et d'électrolytes.

- Calcification du tissu ostéoïde :

La calcification du tissu ostéoïde s'effectue par croissance progressive des cristaux d'apatite au niveau de la trame organique. Les ions calcium et phosphate se déposent dans la matrice ostéoïde et forment progressivement des cristaux inorganiques d'hydroxyapatite.

1.4.3. Facteurs influençant la cicatrisation buccale :

- **Facteurs locaux : [24]**

La cicatrisation des plaies buccales se fait dans un milieu spécifique : la cavité buccale. Par ses enzymes bactéricides, le milieu buccal crée un état d'équilibre en neutralisant une partie de la flore ; la mucine salivaire enrobe les bactéries de la flore buccale et les rend inactives. Cet équilibre ne doit pas être rompu.

D'autre part, l'action mécanique de la salive s'explique par le rôle qu'elle joue dans le brassage salivaire (drainage dans un véritable courant salivaire des éléments desquamés et des cellules nécrosées). Le caillot d'hémostase obtenu après une avulsion dentaire est une obturation qui reste fragile les premiers jours (entre le 3^{ème} et le 6^{ème} jour après l'avulsion dentaire). Toute sollicitation mécanique ou chimique du caillot survenant pendant cette période précoce post-opératoire provoque sa désintégration structurale, entrave la cicatrisation et surtout est susceptible d'engendrer une reprise des saignements ou hémorragies. Les sollicitations les plus incriminées dans la reprise des saignements et des retards de la cicatrisation sont les sollicitations mécaniques par les mouvements de la langue, mais surtout l'action biochimique fibrinolytique de la salive, par ces enzymes lytiques.

Il convient aussi de signaler que toute lésion tissulaire perturbe le processus de cicatrisation (traumatisme et infection) ; ces deux facteurs sont quasi-constants dans la cavité buccale.

• Facteurs généraux : [26 ; 24]

- **L'âge** : les processus de cicatrisation sont plus actifs chez le sujet jeune ; ceci est en rapport avec un pouvoir mitotique tissulaire plus important (turn-over). Ainsi, un enfant de dix ans répare une plaie cinq fois plus vite qu'un adulte de soixante ans.
- **La race** : la vascularisation des tissus est plus importante chez le sujet de race noire ; en conséquence, la cicatrisation des plaies sera plus rapide, chez ces sujets.
- **Facteurs métaboliques** : la cicatrisation des plaies est ralentie chez les maladies qui présentent une affection métabolique générale (diabète, hypovitaminose C). Par contre, l'application de vitamine A a permis de constater une amélioration locale de la qualité de cicatrisation des plaies.
- **Facteurs hormonaux** : les principes actifs de la corticosurrénale et la thyroïde vont à l'encontre des processus de cicatrisation. Ils empêchent l'expressivité des facteurs accélérateurs de la cicatrisation. Le métabolisme protidique est diminué en cas de traitement à l'hydrocortisone, ce qui retarde la cicatrisation.
- **Le tabac et l'alcool** : ces deux substances jouent un rôle néfaste sur la cicatrisation des plaies buccales. Le tabac par son effet connu sur la vascularisation qu'il diminue, engendre un retard de cicatrisation par diminution du flux sanguin au niveau du site et donc de l'apport des éléments cellulaires nécessaires à cette réparation. À cette action s'ajoute l'effet de la chaleur sur les structures bucco-maxillaires, diffusée par le tabac.
- **Le stress** : le stress est identifié comme un cofacteur potentiel susceptible d'entraver la cicatrisation. Le mécanisme d'action proposé est celui d'une stimulation sympathique avec libération de substances vasoconstrictrices.
- **La prescription antibiotique** : l'administration de ces substances permet de prévenir la survenue d'une infection, due en général à l'agression de la plaie par les micro-organismes de la cavité buccale. Même si elle raccourcit le délai de réparation et améliore les suites opératoires, sa systématisation ne saurait se justifier.
- **Facteurs vasculaires** : la survenue d'une hémorragie postopératoire chez un malade, avec ou sans trouble de l'hémostase, peut provoquer la formation d'un caillot exubérant (de mauvaise qualité) et non adhérent aux parois de l'alvéole, ce qui retarde la cicatrisation par défaut d'affrontement des berges. La surinfection de ce caillot entrave encore d'avantage les processus de réparation. D'autre part, l'ischémie d'origine anesthésique ou non retarde la cicatrisation par défaut d'irrigation tissulaire.

1.5. Les Bisphosphonates :

1.5.1. Rappel historique : [27 ; 28 ; 29]

Les bisphosphonates ont été synthétisés pour la première fois en Allemagne en 1865. Ils étaient alors utilisés dans l'industrie textile, chimique et agricole pour leur capacité à inhiber les précipités de carbonate de calcium. Ce n'est que 100 ans plus tard que leur utilisation dans le domaine médical sera envisagée.

En 1960, le suisse **Herbert Fleisch** et **Col** découvrent la présence d'un pyrophosphate inorganique, un polyphosphate naturel dans les urines et le plasma qui peut inhiber la formation de calcifications pathologiques et régulariser la minéralisation osseuse en se fixant sur les cristaux d'hydroxyapatite.

Fleish a remarqué que le pyrophosphate ne peut cependant pas être utilisé en thérapeutique pour prévenir les calcifications ectopiques (calcifications des valves cardiaques, calculs urinaires, plaque d'athérome) en raison de son hydrolyse rapide par une enzyme : la pyrophosphatase, très présente dans tous les tissus de l'organisme.

Les recherches s'orientent alors vers des analogues structuraux des pyrophosphates, ayant des propriétés biologiques similaires aux pyrophosphates mais résistant à l'hydrolyse enzymatique ce qui a conduit à la découverte des bisphosphonates.

Comme les pyrophosphates, les bisphosphonates ont une très forte affinité pour l'hydroxyapatite et qu'ils sont capables d'inhiber la résorption osseuse. Ils se révèlent ainsi extrêmement intéressants pour le traitement de diverses pathologies osseuses bénignes ou malignes (maladie de Paget, ostéoporose...) grâce à leurs propriétés anti-résorbantes.

1.5.2. Structure chimique : [30]

Les BPs sont des molécules synthétiques, dont la structure est analogue aux pyrophosphates inorganiques, à ceci près que l'atome central d'oxygène de la liaison P-O-P du pyrophosphate inorganique est remplacé par un atome de carbone (liaison P-C-P) rendant la molécule de Bps résistante à l'hydrolyse enzymatique ; la liaison P-C-P obtenue permet l'ajout de deux chaînes latérales R1 et R2 qui confèrent aux BPs l'affinité à l'os et la puissance de la molécule.

Les différents BPs se distinguent les uns des autres par la nature de leur chaînes latérales R1 et R2. (fig.15)

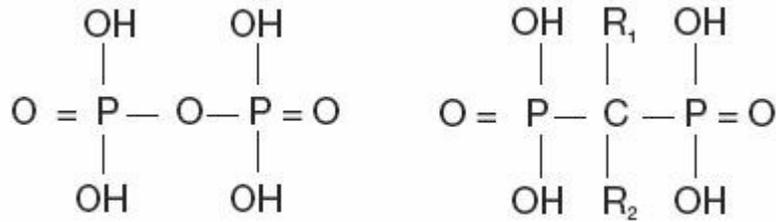


Fig.15 : Analogie de la structure des pyrophosphates (à gauche) et des bisphosphonates à droite).[14]

• La chaîne latérale R1 :

La chaîne latérale R1 dans les BPs de première génération, est soit un atome d'hydrogène (H) ou un atome de chlore (Cl), alors que dans les plus récentes, la chaîne R1 est un groupement hydroxyle (OH), cette chaîne latérale augmente l'affinité pour l'hydroxyapatite permettant aux BPs de se lier fortement avec le calcium (et donc à l'os).

• La chaîne latérale R2 :

Cette chaîne latérale permet de différencier plusieurs formes de BPs, elle détermine le pouvoir anti-résorptif des BPs et leur puissance d'action. L'adjonction d'un atome azote (N) confère une puissance plus importante.

Chaque BP a une structure chimique et physicochimique et des caractéristiques biologiques spécifiques : leurs propriétés biologiques, leur activité, leur cinétique pharmacologique et leur toxicité sont donc différentes.

1.5.3. Classification : [31]

Les bisphosphonates sont classés en générations dépendantes de la structure du radical R2, ainsi on distingue-t-on 3 générations de bisphosphonates : (tableau 1)

✓ **Les Bisphosphonates non aminés** (1^{ère} génération), encore appelés Bisphosphonates simples ou non amino-bisphosphonates. Le radical R2 ne contient pas d'atome d'azote, il est constitué par un atome d'hydrogène, de chlore ou un groupement CH₃.

✓ **Les Bisphosphonates aminés** (2^{ème} et 3^{ème} génération), appelés aminobisphosphonates, le radical R2 comporte un atome d'azote.

L'atome d'azote peut appartenir à une amine primaire, groupement alkyl comme l'alendronate ou le pamidronate, ou à une amine secondaire comme l'ibandronate, ou à une amine tertiaire incluse dans une structure hétérocyclique telle que le risedronate et le zoledronate.

Cavité buccale et bisphosphonates

DCI	Nom commercial	Voie d'administration	R1	R2	relative sur la résorption osseuse
Biphosphonates: 1^{re} génération					
Etidronate	DIDRONEL®*	Per os	OH	CH	1
Clodronate	CLASTOBAN® LYTOSI	Per os / IV Per os	Cl	C1	10
Tiludronate	SKElid®	Per os	H	S-Cl	10
Amino-Biphosphonates: 2^{ème} génération					
Pamidronate	AREdIA®*	IV	OH	CH ₂ -CH ₂ -NH ₂	100
Alendronate	FOSAMAX® FOSAVANCE® POROSIMAX®* ENDROMAX®* FOLENATE®*	Per os Per os	OH	CH ₂ -CH ₂ - CH ₂ -NH ₂	1000
Amino-Biphosphonates: 3^{ème} génération					
Risédrionate	ACTONEI	Per os	OH	CH-N	5000
Ibandronate	BONVIVA BONDROnATE®	Per os / IV IV	OH OH	CH ₂ -CH ₂ - NC ₅ -H ₁₁	10.000
Zolédronate	ZOMETA ZOLDRIA ACLASTA®	IV 1 injection/mois IV 1 injection/an	OH OH	CH ₂ -C ₃ H ₃ N ₂	20.000

Tableau.01 : Génération et puissance relative des bisphosphonates. [32]

1.5.4. Propriétés pharmacocinétiques des bisphosphonates

1.5.4.1. Le mode d'administration : [33]

Les bisphosphonates peuvent être administrés par :

- **Voie orale** pour les affections bénignes, (ostéoporose, maladie de Paget...)
- **Voie intraveineuse** pour les affections malignes, (myélome multiple, hypercalcémie maligne...)

1.5.4.2. L'absorption intestinale : [19]

Les bisphosphonates administrés par voie orale sont peu absorbés. Leur biodisponibilité varie de 1 à 5 %. L'absorption intestinale est faible, d'une part car les charges négatives des phosphonates limitent leur diffusion à travers les membranes lipophiles et d'autre part, l'absorption, qui se fait par diffusion passive par voie paracellulaire est limitée par les aliments notamment s'ils contiennent du calcium.

De ce fait, les bisphosphonates oraux doivent être administrés à jeun, à distance des repas, avec de l'eau (pauvre en calcium) et non pas des produits laitiers. L'administration par voie intraveineuse assure une meilleure biodisponibilité (40 à 61%).

1.5.4.3. La distribution : [34 ; 35 ;29]

La demi-vie plasmatique des bisphosphonates est très courte : 30 minutes à 2 heures. Par contre leur demi-vie osseuse dure plusieurs années.

Une faible quantité se lie aux protéines plasmatiques, principalement à l'albumine sérique.

• La fixation osseuse :

Une partie de la fraction libre (20 à 80%) est captée par l'os, se liant à l'hydroxyapatite, en raison de la grande affinité des bisphosphonates pour le calcium. La répartition des bisphosphonates au niveau du tissu osseux n'est pas homogène : ils se lient préférentiellement aux os qui ont un fort taux de résorption.

L'âge est donc aussi un facteur déterminant : la fixation osseuse est plus importante sur les os jeunes car leur taux de résorption est plus important.

• Le stockage osseux :

Les bisphosphonates sont stockés dans l'os et leur demi-vie y est très longue puisqu'ils ne seront à nouveau libérés que lorsque l'os sera résorbé.

Chez l'homme, on estime qu'un site de surface osseuse donné subit un remodelage tous les 2 ans et que celui-ci dure 6 mois, mais on ignore ce qu'il en est en présence de bisphosphonates.

• Exposition du reste de l'organisme :

L'exposition des tissus mous aux bisphosphonates est de très courte durée.

Une accumulation a pu être observée avec certains d'entre eux (dont le pamidronate) dans l'estomac, le foie et la rate, en quantité proportionnelle à la dose administrée.

1.5.4.4. Métabolisme : [33]

De nombreuses études ont montré que les bisphosphonates étaient métaboliquement stables, leur grande solubilité dans l'eau empêchant leur métabolisation par les enzymes.

1.5.4.5. Elimination : [36]

La molécule est éliminée du plasma en environ 6 heures. L'élimination se fait par voie rénale, par un double mécanisme : filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire. Chez les patients insuffisants rénaux, il est donc nécessaire d'adapter les posologies pour éviter une accumulation et une toxicité des molécules de bisphosphonates.

1.5.5. Mode d'action :

Les bisphosphonates ont deux effets biologiques fondamentaux :

- Inhibition de la calcification dans les tissus mous grâce à leur action sur le cholestérol, l'élastine et le collagène des parois artérielles.
- Inhibition de la résorption osseuse : ils se fixent de manière sélective sur la structure cristalline de l'hydroxyapatite de la matrice minérale du tissu osseux, puis sont phagocytés par les ostéoclastes et entraînent leur apoptose.

1.5.5.1. Effet biologique :

1.5.5.1.1. Inhibition de la calcification dans les tissus mous : [36]

Plusieurs études expérimentales animales et humaines ont prouvé l'efficacité des BPs, administrés per os ou par voie IV, dans la prévention des calcifications extra-osseuses par leurs effets sur le cholestérol, l'élastine et le collagène des parois artérielles. Depuis un peu plus de trois décennies, les Bps ont prouvé leurs effets dans le traitement de certaines affections calcifiantes comme la myosite ossifiante et la calcinose.

Quelques études ont confirmé leur action inhibitrice dans l'athérosclérose. **Meradji et coll.** Ont été les premiers à démontrer en 1978 l'effet bénéfique des BPs dans les calcifications artérielles : en se déposant dans les parois artérielles, ils empêchent l'accumulation des lipoprotéines dans les macrophages, or cette accumulation représente la première phase du processus d'athérosclérose. Récemment les BPs ont été utilisés dans le traitement des calcifications intracérébrales.

1.5.5.1.2. Inhibition de la résorption osseuse : [16,37]

Les études in vitro et in vivo ont montré que l'inhibition de la résorption osseuse constitue le principal effet des Bps, qui sont de puissants inhibiteurs de l'activité ostéoclastique; ils réduisent le remodelage osseux, "turn-over", en se liant fortement à l'os. Ils ne sont pas métabolisés et restent accumulés dans l'os jusqu'à ce que la zone, dans laquelle ils sont emprisonnés, soit de nouveau dégradée.

Cet effet s'observe aussi bien chez les sujets sains que chez les sujets atteints d'une affection ostéolytique.

Au niveau tissulaire : Leur effet majeur est une forte inhibition du remodelage osseux.

Au niveau cellulaire : les Bps inhibent l'activité et la différenciation des ostéoclastes.

• Action directe au niveau des ostéoclastes : [16, 37]

Les BPs sont captés par le tissu osseux, et se fixent de façon sélective sur la structure cristalline de l'hydroxyapatite de la phase minérale du tissu osseux dans les sites actifs de résorption.

Dans la phase de résorption osseuse, la pompe à protons de la bordure en brosse de l'ostéoclaste acidifie le milieu.

L'acidification du milieu déclenche le relargage secondaire des BPs et leur concentration sous les cellules ostéoclastique.

Les molécules de bisphosphonates, sont ensuite internalisées dans la cellule par endocytose, où ils agissent au niveau de la glycolyse, de l'activité enzymatique, de la synthèse des protéines et de la diminution de la production acide.

Cette action directe au niveau de la cellule ostéoclastique est révélée par la disparition de la bordure en brosse des ostéoclastes, signe de la perturbation de l'activité cellulaire. Il y a diminution à la fois de l'activité des ostéoclastes et de leur nombre (mort par apoptose).

- **Action indirecte au niveau des ostéoclastes : [37 ; 38]**

- **Action sur Les précurseurs ostéoclastiques :**

Les précurseurs ostéoclastiques mononucléés présents dans la moelle osseuse se différencient en ostéoclastes matures plurinucléés à la surface de l'os. Il a été montré *in vitro* que certains bisphosphonates agissent indirectement par l'inhibition de la synthèse des précurseurs ostéoclastiques et de leur maturation.

Cette action a pour conséquence une diminution du recrutement des ostéoclastes actifs et donc une diminution des sites de remodelage osseux.

- Action sur les ostéoblastes :**

Les BP stimulent la production par les ostéoblastes de facteurs inhibant la formation des ostéoclastes. Ce facteur aurait une action sur les précurseurs ostéoclastiques et empêcherait la formation d'ostéoclastes matures. Ceci a pour conséquence l'inhibition de l'activité de résorption osseuse.

1.5.5.2 Action des bisphosphonates en fonction de la concentration : [37]

A faible concentration, ces molécules ne déclenchent pas l'apoptose, mais empêchent l'ostéoclaste de résorber l'os. En effet, ils peuvent faire subir à la cellule des changements morphologiques irréversibles (désorganisation du cytosquelette d'actine, perturbation du trafic vésiculaire et de la bordure en brosse...).

1.5.5.3. Action en fonction du type de BPs: [34; 39]

Le mode d'action moléculaire diffère selon le type de bisphosphonate : (*fig. 16*)

- **Bisphosphonates de 1ère génération (non nitrogénés) :**

L'etidronate, le clodronate et le tiludronate (bisphosphonates de 1ère génération) sont métabolisables par les cellules. Après leur internalisation dans le cytoplasme des ostéoclastes, ils sont métabolisés en analogues non-hydrolysables de l'ATP. Leur accumulation entraîne l'inhibition des enzymes ATP-dépendantes : la pompe à proton ATPase dépendante ne peut plus acidifier le milieu et la cellule meurt par apoptose suite à un épuisement énergétique. L'apoptose des ostéoclastes entraîne donc une inhibition de la résorption osseuse

- **Bisphosphonates de 2ème et 3ème génération (amino-bisphosphonates) :**

Les amino-bisphosphonates agissent de façon indirecte sur les ostéoclastes : ils interfèrent avec une voie de synthèse du cholestérol, la voie du mévalonate. Les amino-bisphosphonates vont inhiber la farnésyl diphosphate synthase (FPPsynthase), une enzyme importante qui conduit à la formation des stérols (dont le cholestérol).

En présence de bisphosphonates, les ostéoclastes ne peuvent donc plus fabriquer de membrane cytoplasmique fonctionnelle et meurent par apoptose.

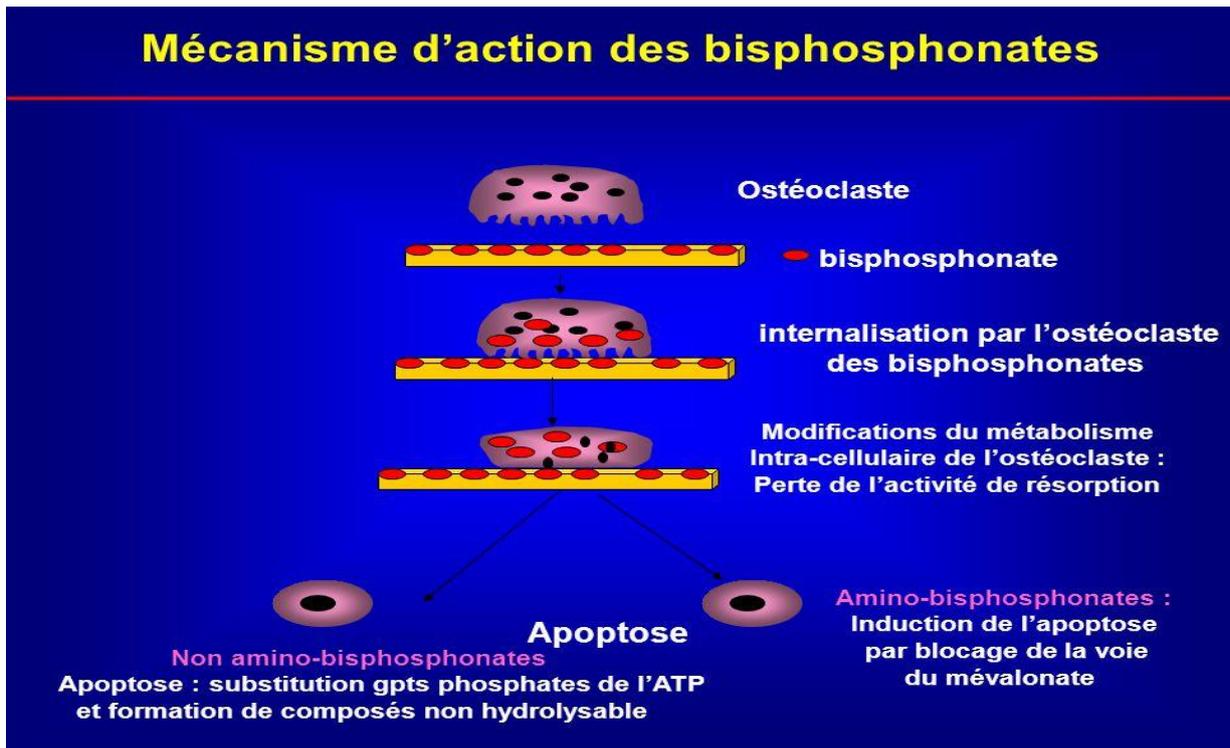


Fig.16 : mode d'action des bisphosphonates. [16]

1.5.6. Propriétés :

1.5.6.1. Effet anti-angiogénique : [40]

L'angiogénèse correspond à la formation de nouveaux vaisseaux dans les processus de réparation ou de croissance. Les bisphosphonates possédant un groupement amine auraient cette propriété d'être anti-angiogénique, ce qui participerait à la diminution de la vascularisation. Ils diminueraient la prolifération des cellules endothéliales, augmenteraient leur apoptose, diminueraient la formation des capillaires ainsi que le taux circulant de V.E.G.F. (Vascular Endothelial Growth Factor). Cette action anti-angiogénique associée à une perturbation du remodelage osseux serait responsable d'une ischémie chronique qui fragiliserait l'os, présentant ainsi des micro-altérations de ses propriétés biomécaniques.

L'effet anti-angiogénique pourrait être comparé à l'effet de la radiothérapie qui altère le métabolisme osseux avec une hypovascularisation, une hypocellularité et une hypoxie. (Règle des «3H » de Marx).

1.5.6.2. Effet anti-tumoral : [29 ; 41]

Les BPs sont utilisés en oncologie pour leur action anti-tumorale dans le traitement des tumeurs osseuses d'origine hématologique ou métastatique qui s'accompagnent d'une ostéolyse.

Plusieurs études ont mis en évidence la capacité de certains amino-bisphosphonates à réduire la prolifération et la viabilité des lignées de cellules tumorales *in vitro*.

Les bisphosphonates agiraient par divers mécanismes :

- **Mécanismes indirects** : en réduisant l'ostéolyse et la libération locale de facteurs de croissance, ils rendraient l'os moins favorable à la croissance des cellules tumorales et ils pourraient aussi inhiber leur adhésion à la matrice extracellulaire osseuse.
- **Mécanisme direct** : les bisphosphonates semblent capables d'induire directement l'apoptose de lignées cellulaires tumorales.

1.5.6.3. Effet anti-inflammatoire : [42 ; 43]

L'administration de bisphosphonates a long cours conduit à des effets anti-inflammatoires, ceci en inhibant certaines cytokines.

Tout comme les ostéoclastes, les macrophages sont sensibles aux bisphosphonates. Ce fait est important, puisque les monocytes-macrophages jouent un rôle régulateur, à la fois local et systémique, sur les processus inflammatoires, par l'intermédiaire des cytokines.

Cependant cette propriété reste controversée car à forte dose, ils seraient également pro-inflammatoires.

En effet, l'administration de fortes doses d'amino-bisphosphonates pourrait entraîner une augmentation de l'inflammation en stimulant localement la libération des cytokines pro-inflammatoires.

1.5.7. Indications des bisphosphonates : [14]

En plus de trois décennies, les indications des BPs se sont progressivement élargies. Après avoir été initialement utilisés dans la maladie osseuse de paget, ils sont maintenant prescrits pour le traitement et la prévention de l'ostéoporose, pour le traitement de l'hypercalcémie maligne et des tumeurs osseuses d'origine hématologique ou métastatique qui s'accompagnent d'une ostéolyse et, plus récemment, pour le traitement de la nécrose aseptique de la hanche, du syndrome SAPHO, de certaines dysplasies fibreuses des os et de l'ostéogenèse imparfaite. (*tableau.02*)

Cavité buccale et bisphosphonates

DCI	Nom Commercial	Voie d'administration	Indication	Posologie
Bisphosphonates de première génération				
Etidronate	Didronel®	Per os	Ostéoporose	400 mg/j
			Maladie de paget	400 mg/j pendant 06 mois
Clodronate	Clastoban®	Per os ou intraveineux	Hypercalcémie maligne (oncohématologie)	2400 à 3200mg/j ou 300mg/j
	Lytos®	Per os		1040 à 2080 mg/j
Tiludronate	Skélid®	Per os	Maladie de paget	400 mg/j pendant 03 mois
Bisphosphonates de deuxième génération				
Pamidronat	Arédia®	Intraveineux	Hypercalcémie maligne	15 à 90 mg/mois
			Myélomes multiples	90 mg/mois
			Maladie de paget	120 à 180 mg 02 à 03 jours Consécutifs
Alendronate	Fosamax® Fosavance® Porosimax®* Endronax®* Folenate®*	Per os	Ostéoporose	70mg/semaine
			Ostéoporose masculine	10 mg/semaine
Bisphosphonates de troisième génération				
Risédronate	Actonel®*	Per os	Ostéoporose	35mg/semaine
			Maladie de paget	30mg/j pendant 02mois et demi
Ibandronate	Bonviva®	Per os Intraveineux	Ostéoporose	150mg/mois ou 03mg/03mois
	Bondronat®	Intraveineux	Hypercalcémie maligne	02 à 04 mg/mois
Zolédronate	Zométa® Zoldria®*	Intraveineux	Hypercalcémie maligne	04mg/mois
	Aclasta®		Ostéoporose Hypercalcémie maligne Maladie de paget	02 à 04mg/an

Tableau.02 : Indication et posologie des bisphosphonates commercialisés. [44]

*Les BPs disponibles en algérie.

1.5.7.1. Les pathologies bénignes :

• L'ostéoporose : [45,46]

- Définition :

Selon l'**OMS**, l'ostéoporose est « une maladie généralisée du squelette, caractérisée par une densité osseuse basse et des altérations de la microarchitecture osseuse, responsable d'une fragilité osseuse exagérée et donc d'un risque élevé de fracture. » L'ostéoporose est une affection qui s'accompagne d'une augmentation du risque de fractures osseuses secondaires à une diminution de la masse osseuse. Les fractures caractéristiques de l'ostéoporose intéressent les vertèbres, sous la forme de "tassements" vertébraux, l'extrémité supérieure du fémur et l'extrémité distale de l'avant-bras.

L'ostéoporose est diagnostiquée grâce à la mesure de la DMO (Densité Minérale Osseuse) grâce à l'absorptiométrie biphotonique aux rayons X (technique de référence). On parle d'ostéoporose quand la DMO est inférieure à la « moyenne de référence chez l'adulte jeune moins 2.5 écart-type », soit un T-score ≤ -2.5

On distingue quatre formes cliniques de l'ostéoporose : l'ostéoporose post-ménopausique, l'ostéoporose masculine, l'ostéoporose secondaire (dont l'hyperparathyroïdie et la corticothérapie prolongée sont les deux principales causes) et l'ostéoporose de l'enfant (ou ostéogénèse imparfaite).

L'ostéoporose est induite par un déséquilibre entre résorption et formation osseuse, c'est à dire qu'il est formé un peu moins d'os qu'il n'en a été résorbé. Elle consiste en une croissance fibreuse au sein de l'os trabéculaire qui devient poreux.

La principale manifestation clinique est la fracture, elle est considérée comme sévère si elle se situe au niveau du col du fémur, des vertèbres, du bassin, du tibia proximal, de l'extrémité supérieure de l'humérus ou de 3 côtes simultanées.

- Prévention :

La prévention de l'ostéoporose a pour but de renforcer la masse osseuse et de lutter contre les facteurs de risques, elle comprend essentiellement des mesures hygiéno-diététiques : activité physique, apport en calcium et vitamine D, lutte contre le tabagisme et l'alcoolisme.

Les bisphosphonates permettent de diminuer l'incidence des fractures.

- Traitement :

L'alendronate et le risédronate représentent le traitement le plus prescrit pour l'ostéoporose. En diminuant le remaniement osseux, ils entraînent une augmentation de la densité minérale osseuse. Plusieurs études cliniques, avec un suivi sur 10 ans, ont montré l'efficacité et la tolérance de ces molécules dans le traitement de l'ostéoporose à long terme. Selon les recommandations de l'**AFSSAPS** des études récentes ont montré que le traitement par l'alendronate ou le risédronate devrait être poursuivi au moins 4 ans (**AFSSAPS 2006**).

• Maladie de Paget : [47 ;48]

- Définition :

La maladie de Paget est une maladie osseuse bénigne, localisée, mono ou polyostotique qui se caractérise par un remodelage osseux accéléré et anarchique aboutissant à une désorganisation de la structure et de la morphologie osseuse. Après la phase de résorption ostéoclastique se produit une phase de formation ostéoblastique excessive durant laquelle on observe une augmentation du nombre d'ostéoblastes qui déposent de l'os de façon désordonnée, et produit donc un os de mauvaise qualité.

Cette maladie se localise préférentiellement au niveau du bassin, des vertèbres lombaires, du fémur, de la colonne dorsale et du crâne, et se traduit par des douleurs, des déformations et/ou une augmentation du volume osseux, des arthropathies, voir des compressions nerveuses.

Elle est généralement asymptomatique et sa découverte souvent fortuite lors d'un bilan radiographique standard, d'une élévation des phosphatases alcalines ou d'une enquête familiale. La radiographie ainsi que la scintigraphie osseuse permettent de confirmer le diagnostic, de mesurer l'activité et l'extension de la maladie et de cartographier les lésions.

- Traitement :

Le traitement repose sur les bisphosphonates, qui consistent à bloquer l'activité des ostéoclastes et donc à freiner l'hyper remaniement osseux. Ils agissent à court terme sur les symptômes et à long terme sur l'évolution de la maladie. **Ils ne guérissent pas la maladie de Paget, mais en contrôlent le processus pathologique.**

Parmi les bisphosphonates utilisés on trouve l'étidronate (400mg/j pendant 6 mois), le tiludronate (400mg/j pendant 3 mois), le pamidronate (perfusion de 120 à 180mg sur deux à trois jours consécutifs) le risédronate (30mg/j pendant 2 mois et demi), et le zolédronate (perfusion de 2 à 4mg une fois par an).

• Syndrome SAPHO : [49]

- Définition :

Ce syndrome désigne un ensemble d'atteinte cutanée, articulaire et osseuse. Les initiales SAPHO regroupe les différentes manifestations de la maladie que l'on peut observer au cours de ce syndrome :

Synovite, Acné, Pustulose palmo-plantaire, Hyperostose et l'Ostéite.

- Traitement :

Les bisphosphonates, en particulier le pamidronate, ont démontré leur efficacité dans **les formes osseuses ostéolytiques**, sur **la douleur**, mais aussi sur **les lésions de Pustulose**.

• La nécrose aseptique de la hanche : [50]

La nécrose aseptique de la hanche se caractérise par une ostéonécrose sans cause infectieuse de la tête fémorale à priori d'origine ischémique. Elle évolue plus ou moins rapidement vers une douleur avec une limitation des mouvements.

Il semblerait que les bisphosphonates, s'ils sont administrés au commencement de la maladie, permettraient une amélioration importante de la fonction clinique et une réduction du taux d'effondrement de la tête fémorale.

1.5.7.2. Les pathologies malignes :

• Le myélome multiple ou maladie de Kahler : [51 ;52]

- Définition :

Le myélome multiple (ou maladie de Kahler) est une hémopathie maligne due à la prolifération de plasmocytes dans la moelle osseuse. Ces plasmocytes sont issus d'un type de globules blancs : les lymphocytes B

Ces plasmocytes tumoraux sécrètent une immunoglobuline monoclonale et diverses cytokines qui sont responsables des lésions ostéolytiques. En effet ces plasmocytes malades sont très agressifs vis-à-vis de la moelle et des structures osseuses.

La maladie touche souvent plusieurs régions osseuses, d'où le nom de myélome multiple.

Le myélome multiple peut être soupçonné à la suite de douleurs/fractures osseuses symptomatiques, mais il peut aussi être détecté de façon fortuite au cours d'un examen sanguin de routine confirmant la présence d'une immunoglobuline monoclonale excessive dans le sérum ou les urines et d'une plasmocytose médullaire supérieure à 10%.

Le diagnostic est facile et repose sur l'association de :

- ✓ Plasmocytose médullaire excessive ;
- ✓ Présence d'immunoglobuline monoclonale excessive sérique et/ou urinaire
- ✓ Lésions osseuses lytiques.

Le tableau clinique est dominé par des atteintes osseuses : douleurs et fractures pathologiques.

- Traitement :

Les traitements varient selon l'âge du patient.

Chez les patients âgés de moins de 65 ans, on réalise :

- ✓ Une chimiothérapie de réduction tumorale.

Cavité buccale et bisphosphonates

- ✓ Un prélèvement de cellules souches hématopoïétique dans le sang en vue d'une autogreffe.
- ✓ Une intensification chimiothérapeutique suivi d'une réinfection de cellules souches hématopoïétique (autogreffe).

La durée de l'ensemble de ce traitement est d'environ 6 mois.

Les patients plus âgés sont traités, quant à eux, par les bisphosphonates associés à la chimiothérapie.

Les BP permettent de ralentir la lyse osseuse produite par le myélome multiple, ils sont efficaces contre les douleurs, le risque de fractures est l'hypercalcémie induite par cette ostéolyse.

• **Métastase osseuse : [52 ; 53]**

- **Définition :**

Les métastases osseuses sont des complications fréquentes de nombreux cancers. Elles sont de deux types : **ostéocondensantes** dans le cancer de la prostate et **ostéolytiques** dans les cancers du sein, du poumon, de la thyroïde et du rein.

- **Physiopathologie :**

A partir de la tumeur primitive, les cellules métastatiques vont passer dans la circulation sanguine ou lymphatique pour gagner la moelle osseuse hématopoïétique où elles pourront se développer.

Les cellules tumorales métastatiques ostéolytiques ne peuvent pas résorber elles-mêmes le tissu osseux, elles stimulent l'activité des ostéoclastes et inhibent celle des ostéoblastes conduisant à la formation de lésions ostéolytiques (cancer du sein, du poumon). Les cancers peuvent recruter des précurseurs des ostéoclastes depuis la moelle osseuse et les stimuler par différents facteurs comme des cytokines ou RANK-L. Les ostéoclastes et les ostéoblastes ne font pas la différence entre une stimulation physiologique ou pathologique.

- **Traitement :**

La stratégie thérapeutique est d'inhiber les ostéoclastes qui répondent aux signaux du cancer. Ainsi, on utilise des bisphosphonates intraveineux comme le pamidronate ou le zolédronate pour diminuer la population d'ostéoclastes susceptibles de répondre aux nombreux signaux d'activation sécrétés par le cancer.

Le cancer ne pourra plus créer de lacune osseuse, sa croissance se trouve par conséquent inhibée.

• L'hypercalcémie maligne : [52 ; 39]

- Définition :

L'hypercalcémie constitue une complication métabolique très fréquente des affections malignes : elle affecte jusqu'à 30% des patients atteints de cancer. Il s'agit d'une affection grave, entraînant diverses manifestations telles que : nausées, vomissements, polyurie, état confusionnel, dépression voire coma. Cette pathologie est fréquemment rencontrée dans les carcinomes à petites cellules des poumons, les myélomes multiples, le cancer de la prostate et plus rarement le carcinome squameux de l'oropharynx. Il est commun pour ces patients d'avoir un taux de calcium de 14 à 18 mg/dl.

Il existe deux grands types d'hypercalcémie associées aux cancers :

✓ **L'hypercalcémie maligne humorale**, qui se produit sans métastases, il s'agit de la sécrétion par la tumeur d'un peptide analogue à l'hormone de la parathyroïde PTH (la parathormone related peptide PTH rp).

Ce peptide tumoral va augmenter l'absorption intestinale du calcium au niveau de l'intestin grêle, diminuer son excrétion rénale et augmenter de manière importante la résorption ostéoclastique au niveau du tissu osseux qui aboutit à une augmentation de la concentration du calcium dans la circulation.

✓ **L'hypercalcémie ostéolytique topique** : la tumeur secrète un analogue de la protéine RANK-L, ce qui va stimuler la résorption osseuse par les ostéoclastes au niveau des sites métastatiques. La somme de ces nombreux sites de résorption va donc augmenter la concentration de calcium dans la circulation.

- Traitement :

Les bisphosphonates normalisent la calcémie, réduisent douleurs et fractures pathologiques. Ils diminuent aussi le développement de lésions ostéolytiques de façon importante et sont le traitement de référence des hypercalcémies malignes.

1.5.8. Les contre-indications des Bisphosphonates : [14]

- Les grossesses en cours ou à venir.
- L'insuffisance rénale aigue et chronique.
- Un faible taux de calcium sérique.

1.5.9. Effets indésirables des bisphosphonates :

• Effets indésirables gastro-intestinaux : [54 ;55 ;50]

Les effets indésirables gastro-intestinaux liés à l'administration per os des Bisphosphonates azotés sont relativement fréquents.

Ils constituent la première cause d'arrêt du traitement.

Les symptômes fréquemment rapportés sont des douleurs abdominales, des dyspepsies, des brûlures d'estomac, des nausées, un reflux gastro-œsophagien.,

Cavité buccale et bisphosphonates

On peut parfois observer des œsophagites, des gastrites ainsi que des duodénites. La survenue de diarrhée est en revanche plus fréquemment observée avec les anciens bisphosphonates ne contenant pas d'azote.

• Effets néphrétiques : [56]

L'administration trop rapide d'une forte dose de BPs IV, peut causer une insuffisance rénale aiguë, par accumulation de BPs sous forme solide dans les reins.

La toxicité rénale se traduit par une augmentation transitoire du taux sérique de créatinine. Cette complication relativement grave, peut être évitée par une injection lente du médicament (au moins 15 minutes).

• Manifestations oculaires : [55]

Les effets indésirables oculaires existent mais restent rares. Une uvéite, une conjonctivite, ou plus rarement une sclérite peuvent survenir lors d'un traitement par bisphosphonate injectable.

La molécule en cause doit alors être arrêtée et il est préférable de ne pas la réadministrer.

• Effets indésirables neurologiques : [56]

Les effets indésirables neurologiques se traduisent par des céphalées, des vertiges, des sensations d'hypoesthésie ou à l'inverse d'hyperesthésie, des dysgueusies et des céphalées.

• Anomalies métaboliques : [56]

Elles se traduisent le plus fréquemment par une hypocalcémie, une hypophosphatémie ou une hypomagnésie. L'hypocalcémie, le plus souvent asymptomatique, peut parfois se traduire par des crampes musculaires ou des crises de tétanie.

• Perturbations du système immunitaire : [56]

Une altération de la réponse immunitaire a été mise en évidence lors de l'administration d'étidronate sous la forme de réactivation fréquente d'herpès secondaires et de zona.

Des cas rares d'hypersensibilité immédiate et d'érythème polymorphe ont été notés.

• Perturbation de la formule sanguine : [56]

La formule sanguine peut être perturbée par les administrations de bisphosphonates IV (moins fréquent avec les BPs oraux).

On peut ainsi observer des anémies, des thrombocytopénies, des leucopénies et parfois des pancytopénies. Dans la majorité des cas cette perturbation est transitoire.

- **Effets secondaires liées au mode d'administration : [56]**

L'administration par voie IV de bisphosphonates entraîne fréquemment la survenue de syndromes pseudo-grippaux. Les symptômes se caractérisent par de la fièvre, des myalgies, une asthénie et des douleurs osseuses, disparaissant spontanément en quelques heures à quelques jours.

Un traitement symptomatique par analgésique-antipyrétique (ex : paracétamol) est souvent nécessaire.

Il a fréquemment été rapporté des douleurs au point d'injection. Il est donc préconisé une administration lente dosée sur un temps plus long, tel que 4 à 6 heures.

- **Fracture Fémorale Atypique : [57 ; 58]**

Ces dernières années, plus de 800 déclarations de fractures de fragilité survenues lors d'un traitement par bisphosphonates ont été recensées par l'OMS.

Ces fractures présentent des caractéristiques cliniques particulières : apparition en l'absence de traumatisme, image radiologique atypique, retard de cicatrisation, douleurs précédant la rupture...

On ignore aujourd'hui si la physiopathologie de ces fractures est liée au mode d'action des bisphosphonates ou si elles représentent simplement une fracture ostéoporotique inhabituelle.

Plusieurs études de cas ont émis l'hypothèse que les bisphosphonates, tout en réduisant le risque des fractures ostéoporotiques classiques, pourraient accroître le risque de fractures atypiques. En effet, on sait que le remodelage osseux permet de réparer les microlésions osseuses, il est donc envisageable que son inhibition par les bisphosphonates puisse porter atteinte à la compétence mécanique de l'os.

- **Ostéonécrose de la mâchoire**

**Complications buccales du
traitement par Bps :
Ostéonécrose chimio-induite**

2. Ostéonécrose de la mâchoire induite par les Bps : [59]

La survenue d'une nécrose au niveau des os de la mâchoire, mandibule et maxillaire, est un phénomène rare. Elle peut se produire suite à un traumatisme, une infection, ou alors être iatrogène (radiations ionisantes, bisphosphonates).

Les premiers cas d'ostéonécrose de la mâchoire (ONM) induite par les Bisphosphonates ont été signalés en 2003. Ce sont les premières complications à long terme connues d'un traitement par bisphosphonates.

Depuis 2003, le nombre de cas recensés ne cesse d'augmenter.

2.1. Définition : [60]

Selon l'American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS), l'ONMBPs est définie par l'association des 4 caractéristiques suivantes :

1. Traitement antérieur ou en cours par BPs, Dénosumab ou anti-angiogéniques
2. Lésion de la muqueuse au niveau de la région maxillo-faciale mettant à nu l'os nécrosé et persistant depuis plus de 8 semaines.
3. Absence d'antécédents de radiothérapie dans la région maxillaire.
4. Absence de localisation métastatique au niveau de la zone d'ONM.

Elle peut survenir spontanément, mais surtout après des soins dentaires invasifs (extractions dentaires,) en majorité au niveau de l'os mandibulaire. (*fig. 17*)

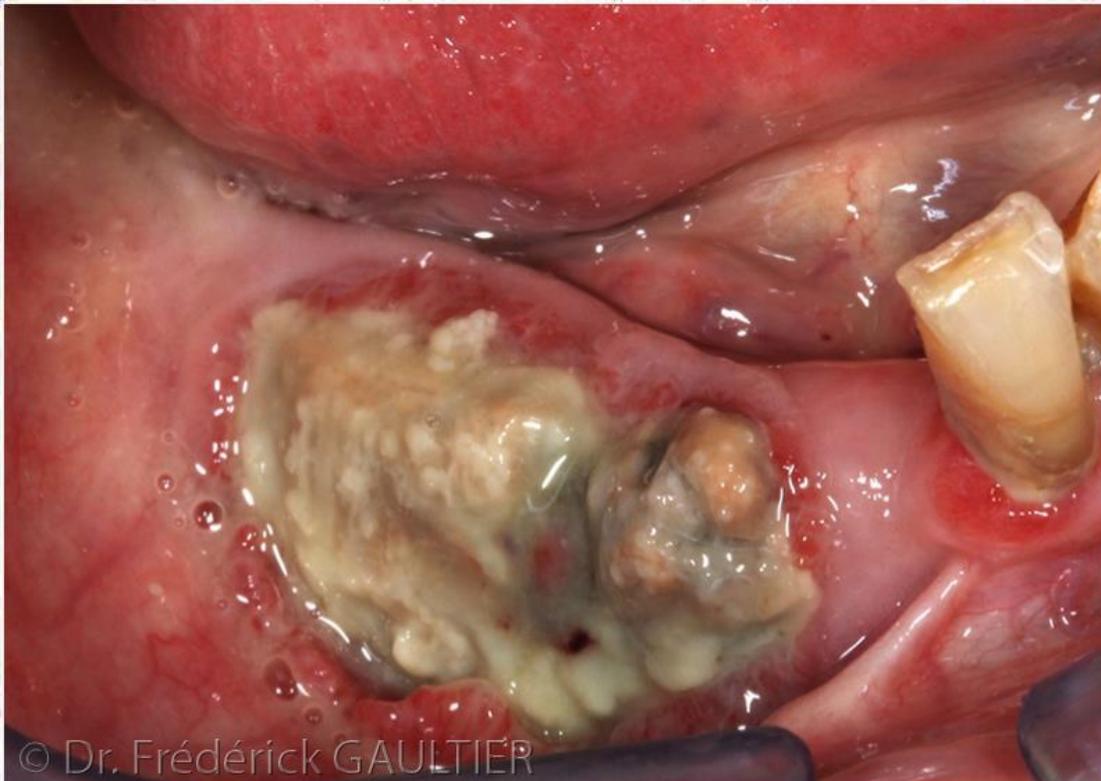


Fig.17 : Ostéochimionécrose de la mandibule secteur 3[61]

2.2. Incidence et topographie : [39 ; 33 ;62 ; 63]

Des données publiées donnent une incidence très variable (entre 0.8% et 12% voire 15%) pour les patients atteints de pathologie maligne traités par BPs en intraveineux.

L'incidence des ONM sous Bps par voie orale reste encore très mal connue, mais certains auteurs donnent une incidence de 0.1%(soit 10 cas pour 10000).

L'incorporation osseuse des BPs est liée à l'intensité élevée du remodelage physiologique de l'os alvéolaire des maxillaires au cours des mouvements masticatoires, ce remodelage est permanent et continu. C'est la raison pour laquelle l'ostéonécrose concerne Presque exclusivement ces derniers.

- 37% des ostéonécroses sont spontanées ; la mandibule constitue la localisation préférentielle : 65%.
- Dans 26% des cas, c'est le maxillaire
- 9% des cas présentent une double localisation maxillaire et mandibulaire.

La mandibule est donc souvent deux fois plus atteinte que le maxillaire, probablement parce qu'il s'agit d'un os très dense dont la vascularisation est terminale.

D'une façon générale, les lésions nécrotiques se développent préférentiellement au niveau postérieur elles peuvent se faire suite à une extraction, l'alvéole ne guérissant pas, ou de façon plus surprenante se développer spontanément, principalement au niveau de proéminences osseuses qui sont recouvertes par de fines muqueuses (exostoses osseuses, ligne myélohyoïdienne).

Donc l'incidence réelle des ONMBPs par voie orale et veineuse reste encore méconnue et de nombreux auteurs pensent qu'elle est sous-estimée en raison des biais dans les études statistiques (échantillons inhomogènes, absence d'un bilan bucco-dentaire systématique...etc).

2.3. Facteurs de risque d'ONMBPs :

2.3.1. Facteurs liés au traitement BPs : [30 ;60 ;64 ;65 ; 66]

2.3.1.1. Nature et voie d'administration de la molécule :

Toutes les études montrent que les BPs dont la puissance et la biodisponibilité sont les plus élevées sont plus fréquemment à l'origine d'OCN (aminobisphosphonates de 2ème et 3ème génération).

D'une façon générale, les bisphosphonates administrés par voie intraveineuse sont d'avantage impliqués dans les ostéonécroses que ceux pris par voie orale.

2.3.1.2. Durée du traitement :

Le risque d'ONMBPs augmente de manière significative avec la durée du traitement et la dose cumulée.

L'incidence de l'ONMBPs augmente considérablement après 2 ans d'utilisation chez les patients recevant des BPs IV et après plus de trois années chez les patients sous Bps oraux.

Le risque est multiplié par 2 au-delà de 2 ans et par 5 au-delà de 5 ans. Le délai d'apparition de l'ONMBPs varie suivant la molécule : il apparaît dès les premiers mois de traitement avec les BPs IV alors que pour les BPs oraux, le délai d'apparition est plus long.

2.3.2. Facteurs liés au patient :

2.3.2.1. Facteurs systémiques associés : [66]

Des études antérieures à 2012 ont mentionné l'existence de possibles cofacteurs de risque :

Âge supérieur à 65 ans, sexe féminin, traitements médicamenteux (chimiothérapie, corticothérapie, antiangiogéniques), comorbidités (diabète, obésité), tabac.

En ce qui concerne les facteurs « âge » et « sexe féminin », certains auteurs soulignent que les cancers et l'ostéoporose sont prévalentes dans la population âgée et que le cancer du sein et l'ostéoporose affectent principalement la femme. Il est en effet intéressant d'observer que, dans la population atteinte de myélome, l'ONM affecte de la même manière homme et femme.

Dans des études ultérieures, l'association de l'ONM avec des comorbidités telles que le diabète, une maladie systémique inflammatoire (arthrite rhumatoïde), la prise de corticoïdes ou de tabac a été également retrouvée. La chimiothérapie, la prise de corticoïdes ou d'anti-angiogéniques sont fréquemment associées au traitement des cancers et sont donc retrouvées liées à des cas d'ONM survenant dans ces populations de patients.

2.3.2.2. Facteurs locaux : [67 ;69]

• Niveau d'hygiène buccale

Il a été montré qu'un bon niveau d'hygiène buccale réduit de manière significative l'incidence des ONMBPs dans une population traitée par zolédronate IV en oncologie (Ripamonti et coll., 2009). Bien qu'aucune donnée ne soit disponible pour la population ostéoporotique, un mauvais niveau d'hygiène est souvent considéré comme favorisant (Woo et coll., 2006 ; Hess et coll., 2008 ; Silverman et coll., 2009).

• Port d'une prothèse amovible :

Il est souvent associé à un risque accru d'ONMBPs (Woo et coll., 2006). Un traumatisme prothétique peut être à l'origine d'une exposition osseuse. Par ailleurs, les aminoBPs ont un effet délétère sur le renouvellement des cellules épithéliales et conjonctives de la muqueuse buccale (Landesberg et coll., 2008 ; Schepfer et coll., 2008).

2009) ce qui pourrait favoriser les ulcérations traumatiques et les expositions osseuses.

•Présence de foyers parodontaux :

En onco-hématologie, pour les patients traités par aminoBPs IV, la présence de foyers parodontaux constitue un facteur augmentant l'incidence des ONMBPs (**Hoff et coll.**, 2008). Cette corrélation n'a pas été mise en évidence pour les patients traités par aminoBPs oraux.

•Facteurs anatomiques :

Certains facteurs anatomiques interviennent dans le développement des ONMBPs. Elles sont plus fréquentes à la mandibule qu'au maxillaire, (**Woo et coll.**, 2006 ; AAOMS in Ruggiero 2009). Ceci s'expliquerait par l'épaisseur plus importante des corticales et la vascularisation moins dense de la mandibule. Les reliefs osseux recouverts d'une muqueuse de fine épaisseur (tori mandibulaires et palatins, ligne méylohyoïdienne, exostoses) semblent favoriser le développement des ONMBPs (AAOMS in Ruggiero 2009).

2.3.3. Risque lié au geste chirurgical : [67]

Il s'agit du facteur aggravant le plus fréquemment mentionné dans la littérature. Tout acte de chirurgie buccale ayant une incidence osseuse, en particulier les extractions dentaires, favorise le développement d'une d'ONMBPs. Cette corrélation est parfaitement démontrée dans la population traitée par aminoBPs IV en onco-hématologie (**Badros et coll.**, 2006 ; **Hoff et coll.**, 2008) où le risque est alors en moyenne multiplié par 7 (AAOMS in Ruggiero, 2009). Chez les patients traités par aminoBPs oraux pour une ostéoporose, cette relation est hypothétique : certains auteurs la retrouvent (**Mavrokokki et coll.**, 2007, **Hess et coll.**, 2008), d'autres non (**Grant et coll.**, 2008).

Il faut cependant rappeler que des OCN peuvent apparaître en dehors de tout contexte chirurgical, ce sont les ONMBPs dites spontanées.

2.4. Évaluation du risque : [66]

L'évaluation du risque sera basée sur l'appréciation des risques liés au patient et des risques liés à la procédure chirurgicale ; le schéma suivant peut-être proposé : (fig. 18)

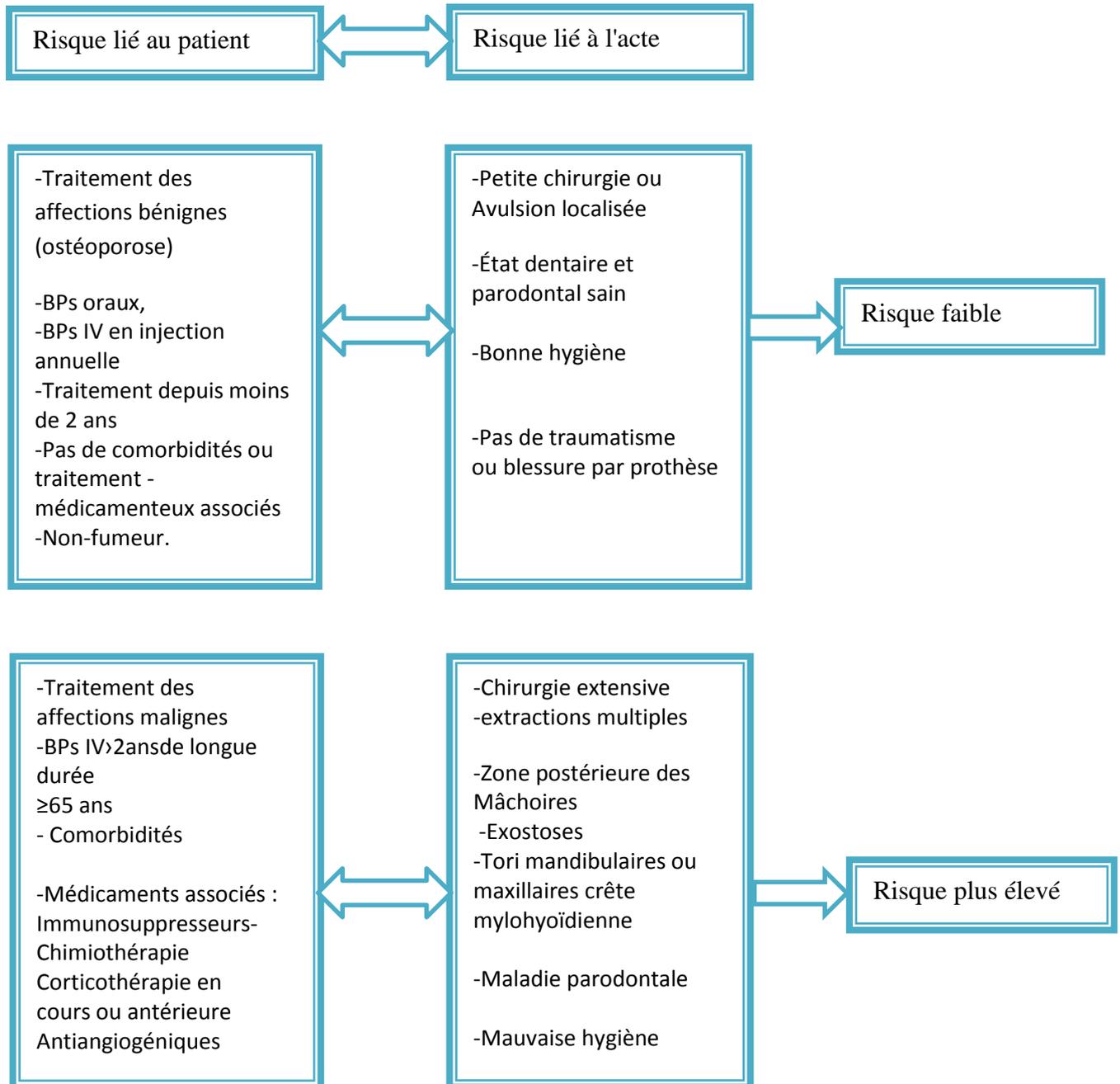


Fig.18 : évaluation du risque de survenue de l'ONMBPs.[66]

2.5. Hypothèses physiopathologiques : [16 ; 30 ;60 ;70 ;65]

Les ONMBPs se caractérisent par leur survenue quasi-exclusive au niveau de la sphère maxillo-mandibulaire, probablement liées au turnover osseux important dans cette région et au contact du milieu extérieur septique. L'incorporation osseuse des BPs est proportionnelle à l'intensité du remodelage osseux ce qui explique leur concentration dans les sites osseux en cours de cicatrisation, dans les sites tumoraux, et dans les zones qui présentent un taux de remodelage physiologique élevé comme l'os alvéolaire des maxillaires.

La physiopathologie de l'ONMBPs n'est pas encore bien élucidée. Plusieurs hypothèses étiologiques ont été proposées. (*fig. 19*)

✓ **La théorie de l'hypocellularité :**

Les bisphosphonates ont pour principal effet d'induire l'apoptose des ostéoclastes, ce qui aboutit à une diminution de la résorption osseuse. L'accumulation de bisphosphonates dans l'os, l'inhibition ostéoclastique et donc le blocage du remodelage osseux serait à l'origine de la formation de l'ostéonécrose.

✓ **Théorie de l'hypovascularisation :**

La seconde hypothèse fréquemment évoquée repose sur l'action anti-angiogénique de certains bisphosphonates (zolétronate et pamidronate). Il en résulterait une diminution de la vascularisation osseuse avec survenue d'une ostéonécrose avasculaire. Cette hypothèse pourrait expliquer l'incidence importante de l'ostéonécrose au niveau de la mandibule qui est un os sensible aux phénomènes ischémiques car il est vascularisé par des artères terminales.

✓ **Théorie des microfractures :**

Les BPs sont responsables de l'apparition d'un os hyper minéralisé, inerte et cassant, incapable de réparer les microfractures physiologiques des maxillaires occasionnés par les fonctions et parafunctionsoro-faciales.

✓ **Théorie infectieuse :**

Tout traumatisme mineur peut altérer la muqueuse buccale entraînant l'exposition du tissu osseux sous-jacent hypovascularisé ; le contact de l'os nécrosé avec le milieu buccal septique favorise la survenue d'une surinfection secondaire qui entretient la nécrose.

✓ **La théorie de la toxicité directe des bisphosphonates sur les tissus mous :**

Les BPs auraient un effet toxique sur l'épithélium buccal du fait de leur forte concentration dans l'os sous-jacent. Un traumatisme de la muqueuse buccale entraînerait la libération de BPs à partir du tissu osseux sous-jacent qui seraient responsables de l'échec de la cicatrisation des tissus mous, ce qui favoriserait la surinfection et la nécrose osseuse.

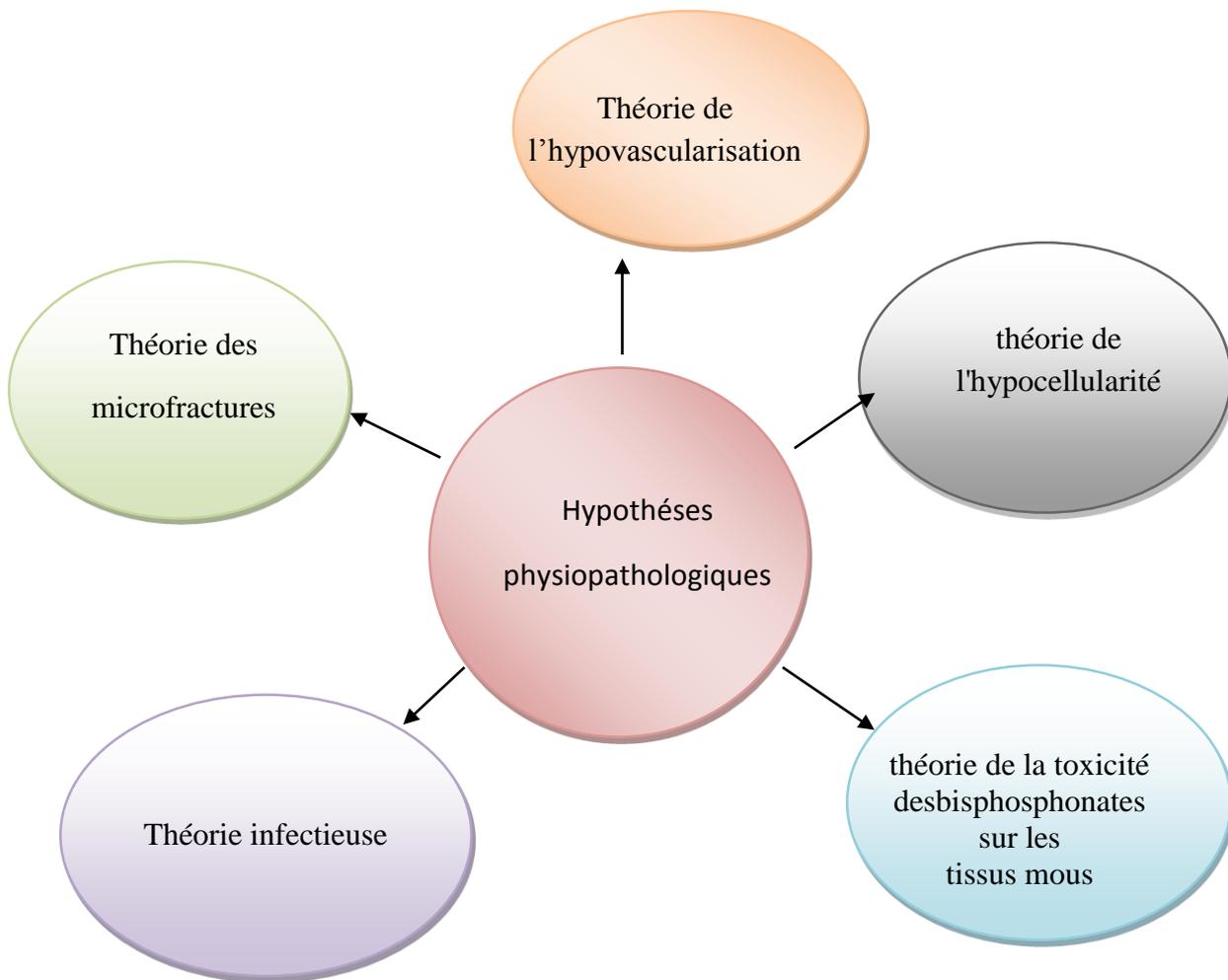


Fig.19 : la physiopathologie de l'ONMBPS

2.6. Examen clinique et radiologique :

2.6.1. Aspect clinique : [67]

L'ONMBPs se traduit généralement par une exposition osseuse dans la cavité buccale, plus ou moins douloureuse, sans tendance à la guérison spontanée ; l'os exposé est blanc jaunâtre ou grisâtre, de consistance dure. La muqueuse en périphérie est fréquemment érythémateuse, oedématiée, voire ulcérée. Cette exposition osseuse est parfois accompagnée d'une suppuration. Mais en réalité, l'aspect clinique est très variable et dépend du stade évolutif de l'ONMBPs.

Initialement, l'ONMBPs se traduit par une inflammation modérée de la muqueuse de surface, peu douloureuse, sans limites nettes, reflet du processus ostéonécrotique sous-jacent (**Lesclous et coll.** 2009). (fig.20)

L'extension de l'ONMBPs entraîne l'apparition de mobilités dentaires, voire la chute spontanée des dents, souvent attribuée à tort à une atteinte parodontale ; (**AbiNajmet**

coll., 2005 ; *AbiNajm et coll.*, 2008). En l'absence de traitement approprié ou si la prise en charge est inefficace, l'exposition osseuse s'étend.

Cette extension s'accompagne le plus souvent d'une surinfection bactérienne fréquemment associée à des complications loco-régionales: cellulite, fistule muqueuse ou cutanée, sinusite maxillaire, douleurs , gêne fonctionnelle parfois importante.



Fig20: ostéochimionécrose de la mandibule secteur 4[68]

2.6.2. Aspect radiologique :

2.6.2.1. Les radiographies conventionnelles : [71 ;16 ;67.]

Les radiographies conventionnelles (cliché rétro alvéolaire et orthopantomogramme) apparaissent souvent comme normales au début du développement de l'ONMBPs, parfois alors même que la lésion est visible cliniquement.

En diminuant le remodelage osseux, les bisphosphonates permettent une augmentation de la densité radiologique de l'os, ce qui explique l'absence d'image ostéolytique dans les premiers mois de développement de l'ostéonécrose.

Une perte significative de la phase minérale osseuse, de l'ordre de 30 à 50 %, est nécessaire pour qu'une ONM soit décelable par ces examens.

Plus tard, les radiographies conventionnelles mettent en évidence des zones hypodenses, donnant à l'os un aspect piqueté évocateur de nécrose avec des bords irréguliers et parfois des séquestres osseux.

L'élargissement de l'espace desmodontal, sans atteinte parodontale, est un signe d'appel assez précoce qui reflèterait l'inadaptation de l'os alvéolaire hyper minéralisé aux contraintes mécaniques transmises par les dents.

La persistance des alvéoles dentaires, sans aucun signe de cicatrisation osseuse plusieurs mois après des extractions constitue également une image fréquemment retrouvée.

D'une façon générale, les radiographies conventionnelles ne font pas toujours apparaître les séquestres de petite taille. Leur pouvoir de diagnostic reste donc assez faible. (fig.21)

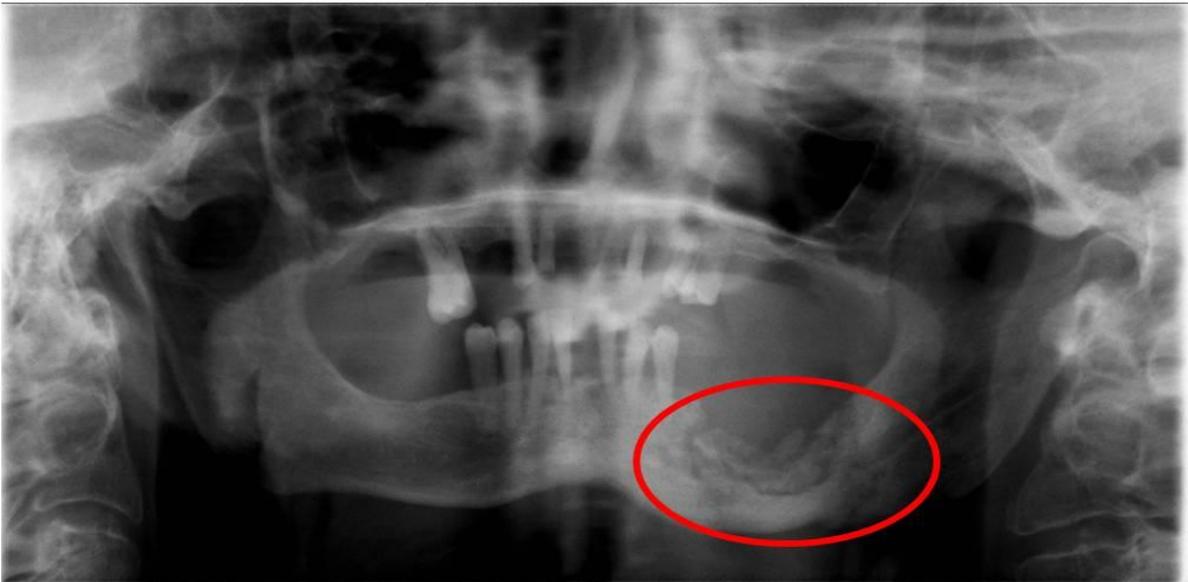


Fig.21 : Panoramique dentaire montrant une importante ostéolyse mandibulaire gauche chez une femme de 62ans traitée depuis 4ans par du zolédronate pour des métastases osseuses.

2.6.2.2. En tomодensitométrie : [16,69,70 ,66]

La TDM fournit des images plus précoces que l'imagerie conventionnelle parfois avant même l'apparition des signes cliniques.

La TDM permet une meilleure appréciation de l'extension des lésions osseuses et de la présence d'éventuels séquestres.

Elle permet d'individualiser de façon précise les zones d'ostéolyse et d'ostéosclérose (zones nécrotiques plus denses).

Elle permet également de confirmer la sinusite systématiquement associée aux ONMBPs.

La TDM constitue donc l'examen de choix pour le diagnostic précoce et le bilan d'extension des ONMBPs. (fig.22)



Figure 22: scanner d'une ostéochimionécrose de la mandibule, secteur 3 [68]

2.6.2.3. L'Imagerie par Résonance Magnétique : [73,71]

L'IRM permet une évaluation encore plus précise de l'étendue des lésions et des infections associées.

Elle permet de préciser l'atteinte des tissus mous adjacents, des sinus et du canal mandibulaire.

Son excellente sensibilité permettrait également de détecter les ostéonécroses infracliniques.

2.6.2.4. Scintigraphie osseuse : [74,73,71]

La scintigraphie osseuse permet de mettre en évidence les zones où le turnover osseux est important en détectant grâce à une caméra les radiations émises par un émetteur (bisphosphonate marqué au technétium 99m radioactif).

C'est une méthode très sensible mais peu spécifique, elle ne permet pas toujours de différencier les processus malins des processus inflammatoires.

La scintigraphie osseuse est l'examen le plus efficace pour mettre en évidence les stades les plus précoces d'ONM.

2.7. Examen histopathologique et microbiologique : [75 ,76,63,77]

La réalisation d'une biopsie osseuse n'est pas recommandée, les gestes invasifs, pouvant entraîner une extension de la nécrose. Néanmoins, en cas de doute persistant, l'examen histopathologique s'avère parfois indispensable pour différencier une métastase osseuse d'une ONM.

Lors d'un épisode de surinfection, avec écoulement purulent, ainsi que lors d'une biopsie osseuse des cultures microbiologiques peuvent être réalisées pour rechercher et identifier les organismes infectieux. L'antibiogramme permet alors de choisir un traitement approprié. (fig.23 fig.24)

✓ **Aspects histologiques :**

L'examen histopathologique montre le plus souvent une nécrose osseuse avec des débris bactériens et du tissu de granulation.

L'os nécrosé apparaît quasiment dépourvu de cellules osseuses et de vaisseaux et aucun signe de remodelage actif n'est décelable. On parle ainsi d'« os gelé ».

On observe généralement de nombreuses lacunes d'ostéorésorption témoignant d'une forte activité ostéoclastique antérieure.

On retrouve un infiltrat inflammatoire lymphoplasmocytaire dense avec des polynucléaires neutrophiles dans les espaces médullaires.

✓ **Aspects microbiologiques :**

Dans la plupart des cas on distingue une infection avec mise en évidence des germes de la flore buccale et parfois une infection à actinomyces.

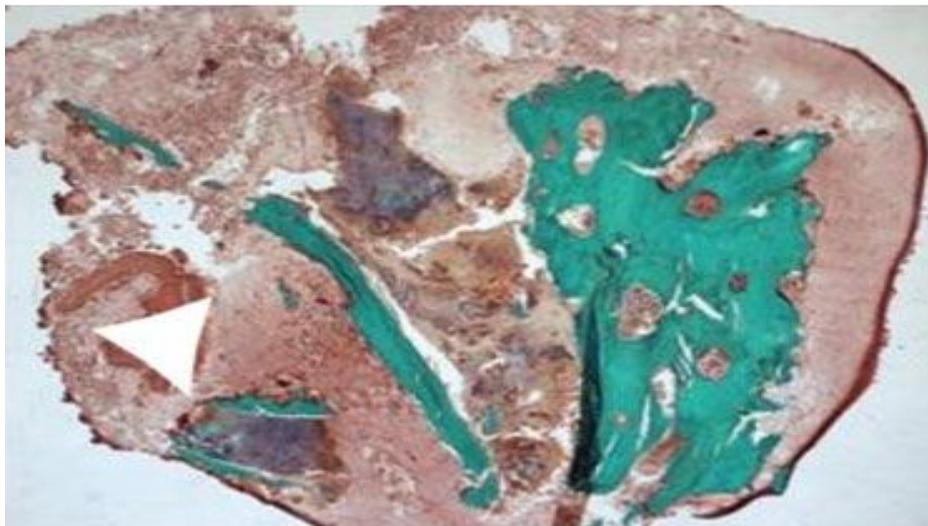


Fig.23 : Aspect histologique de l'ONM (1)ostéonecrose (goldner# 2,5): os calcifié sans cellules osseuses visibles (ROSE). Pas de signe de remodelage osseux. Infiltrat inflammatoire mixte(FLECHE).[74]

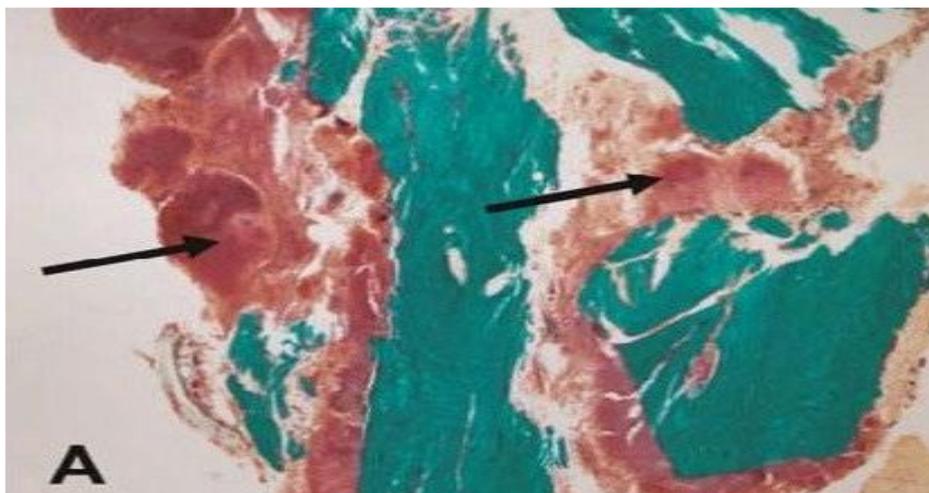


Fig.24: Aspect histologique de l'ONM (2)particules osseuses calcifiées (EN VERT) recouvertes par des colonies bactériennes (en rouge coloration de goldner,grossissement original X100).[74]

2.8. Diagnostic différentiel : [16,77]

Les diagnostics différentiels possibles sont :

- Les tumeurs osseuses primaires.
- Les métastases osseuses.
- L'ostéoradionécrose.
- La gingivite ulcéro-nécrotique.
- L'ostéomyélite.
- L'alvéolite.
- Le traumatisme prothétique.

2.9. Classification : [69]

Les classifications de l'ONMBPS sont multiples et évolutives, la plus récente est celle proposée par l'AAOMS en 2014. (*tableau 3*).

Classification des ostéonécroses de la mâchoire	
Catégorie à risque	Pas de nécrose osseuse apparente chez les patients traités par BPs oraux ou IV .
Stade "0"	Pas d'évidence clinique de nécrose osseuse, mais symptômes cliniques non spécifiques et modification d'imagerie radiographique.
Stade "1"	Os nécrosé et exposé, ou fistule osseuses chez les patients asymptomatiques et sans risque d'infection .
Stade "2"	Os nécrosé et exposé, ou fistule osseuse, associée à des signes d'infection comme douleur ou érythème dans la région où l'os est exposé avec ou sans drainage purulent.
Stade "3 "	Os nécrosé et exposé, ou fistule osseuse, infection, et un des signes suivants : os nécrosé et exposé s'étendant sous la région alvéolaire et provoquant une fracture pathologique, fistule extra-orale, communication oro- nasale, ou ostéolyse s'étendant au bord inférieur de la mandibule.

Tableau 03 : classification d'ONMBPs proposé par l'AAOMS EN 2014. [67]

2.10. Evolution et complication : [78,63 ,73 ,39]

La cicatrisation spontanée des lésions nécrotiques reste exceptionnelle, même pour des nécroses réduites.

La nécrose peut s'étendre sur plusieurs centimètres et entraîner la perte des dents adjacentes.

L'os apparent présente généralement des aspérités, dues à des micro-fractures, et il peut entraîner des ulcérations douloureuses des tissus mous environnants (joue, langue...).

L'évolution est parfois agressive, allant jusqu'à la formation d'un séquestre géant, d'une fistule bucco-nasale, bucco sinusienne ou cutanée et d'une fracture mandibulaire.

**PRISE EN CHARGE DES PATIENTS
SOUS BISPHOSPHONATES**

3. Prise en charge des patients sous bisphosphonates :

L'ostéonécrose des maxillaires est à ce jour le principal effet indésirable sévère des bisphosphonates. La prise en charge de cette lourde pathologie reste encore mal codifiée, cependant plusieurs panels d'experts ont mis au point des recommandations pour la prévention, le diagnostic, et le traitement de ces ostéonécroses.

Il n'existe pas de réel consensus. Il faut rappeler que ces recommandations restent empiriques, et qu'elles sont basées sur des cas cliniques encore relativement peu nombreux.

L'élaboration des directives de prévention de l'ostéonécrose maxillaire est basée sur la littérature internationale et sur l'expérience clinique.

Les recommandations suivantes sont basées sur celles de l'AAOMS, de l'ADA, de l'AFSSAPS et de SFSCMFCO.

3.1. La prévention avant la mise en place d'un traitement par bisphosphonates :

Compte tenu de l'absence actuelle de traitement curatif efficace, il est indispensable de réaliser une prévention active pour limiter l'apparition de l'ONMBPs.

3.1.1. Recommandations générales:[79,80,81,69]

- L'anamnèse doit permettre de réunir toutes les informations concernant le traitement par BPs : la posologie, la forme galénique, la voie d'administration, la durée du traitement, ainsi que les traitements antérieurs et associés, les facteurs de risques individuels...
- Un bilan bucco-dentaire complet pratiqué par un médecin-dentiste ou un stomatologue, de façon systématique avant la mise en place du traitement :
 - Examen des tissus durs et des tissus mous intra-oraux.
 - Réalisation d'un bilan radiologique : radiographie panoramique dentaire complétée par des clichés rétro-alvéolaires, effectués par la technique du long cône. En cas de doute sur un foyer infectieux, un dentascanner pourra être effectué.
 - Recherche et élimination de tous les foyers infectieux existants et potentiels.
- Remise en état de la cavité buccale :
 - Traitement des caries dentaires.
 - Prophylaxie gingivale et assainissement des poches et foyers paradontaux.
 - Extraction des dents ayant un pronostic défavorable, des dents semi-incluses, et des dents de sagesse risquant de provoquer des accidents infectieux lors de leur évolution.
 - Traitement des foyers infectieux endodontiques et reprise des traitements canaux jugés insuffisants.
 - Restauration conservatrice ou prothétique selon les indications.
- Recherche et élimination de tous les facteurs locaux irritants :
 - Prothèses amovibles mal ajustées et rendues atraumatiques.

- Réfection des restaurations débordantes ou maladaptées.
- Évaluation des risques de fractures des dents dépulpées, et réalisation si nécessaire de restaurations prothétiques.
- Régularisation des torus éventuels, lorsqu'un conflit avec une prothèse est prévisible, pour éviter une ulcération muqueuse.
- Précautions à prendre lors de gestes invasifs :
 - Les traitements endodontiques doivent être réalisés sous champ opératoire (digue).
 - Chirurgies dento-alvéolaires:
 - ✓ Lorsqu'elles sont nécessaires, elles doivent être réalisées au plus tôt, et dans la mesure du possible, au minimum 6 semaines avant le début du traitement.
 - ✓ Prescription d'un traitement anti-infectieux pré et postopératoire local sous forme de rinçage buccal, avec un produit bactéricide : chlorhexidine 0,12 %, 4 fois par jour.
 - ✓ Les extractions doivent être le moins traumatique possible.
 - ✓ Acte réalisé sous anesthésie locale ou locorégionale.
 - ✓ Une fermeture étanche des berges opératoires doit être obtenue de façon systématique.
 - ✓ L'antibiothérapie ne sera prescrite que si l'acte est considéré à risque d'infection (ostéotomie, durée de l'acte...), et selon les risques individuels du patient.
- Prise de conscience du risque potentiel d'ostéonécrose, information éclairée du patient (information orale et écrite).
- S'assurer que le patient ait intégré la nécessité de signaler à son dentiste, à son médecin traitant le moindre symptôme buccal ou signe clinique : douleur, blessure, gonflement, ulcération, exposition osseuse.
- Éducation et motivation du patient à une hygiène bucco-dentaire parfaite et personnalisée.
- Réaliser des contrôles réguliers tous les 4 à 6 mois = meilleur moyen pour réduire le risque d'ostéonécrose.

3.1.2. Dans le cadre de pathologies malignes : [79,82]

- Il est nécessaire d'attendre la cicatrisation complète après extraction (au minimum 6 semaines pour la cicatrisation muqueuse), 120 jours pour permettre la cicatrisation osseuse.
- La décision de retarder le traitement par Bps pour permettre les soins dentaires et la cicatrisation osseuse, doit être prise par le médecin prescripteur. Il faut juger des bénéfices et des risques en fonction des facteurs de risque individuels de chaque patient. La collaboration étroite du médecin dentiste avec l'oncologue est primordiale pour permettre une prise en charge adéquate du patient.
- En fonction du risque carieux, la réalisation de gouttière de fluoruration peut être nécessaire.

3.1.3. Dans le cadre de pathologies bénignes : [79,69,83]

Les données concernant les conduites à tenir relatives à la prise de Bps oraux sont moins nombreuses. Actuellement, ils diffèrent peu de ceux recommandés pour les pathologies malignes.

- Chez les patients dont le risque de fractures est jugé trop important, les soins dentaires ne doivent pas retarder le début du traitement par BPs.
- Les risques d'ostéonécrose sont faibles. Les ostéonécroses sont moins virulentes que celles retrouvées dans les traitements par BPs IV chez les patients cancéreux, et répondent mieux aux thérapeutiques. (*fig.25*)

Cavité buccale et bisphosphonates

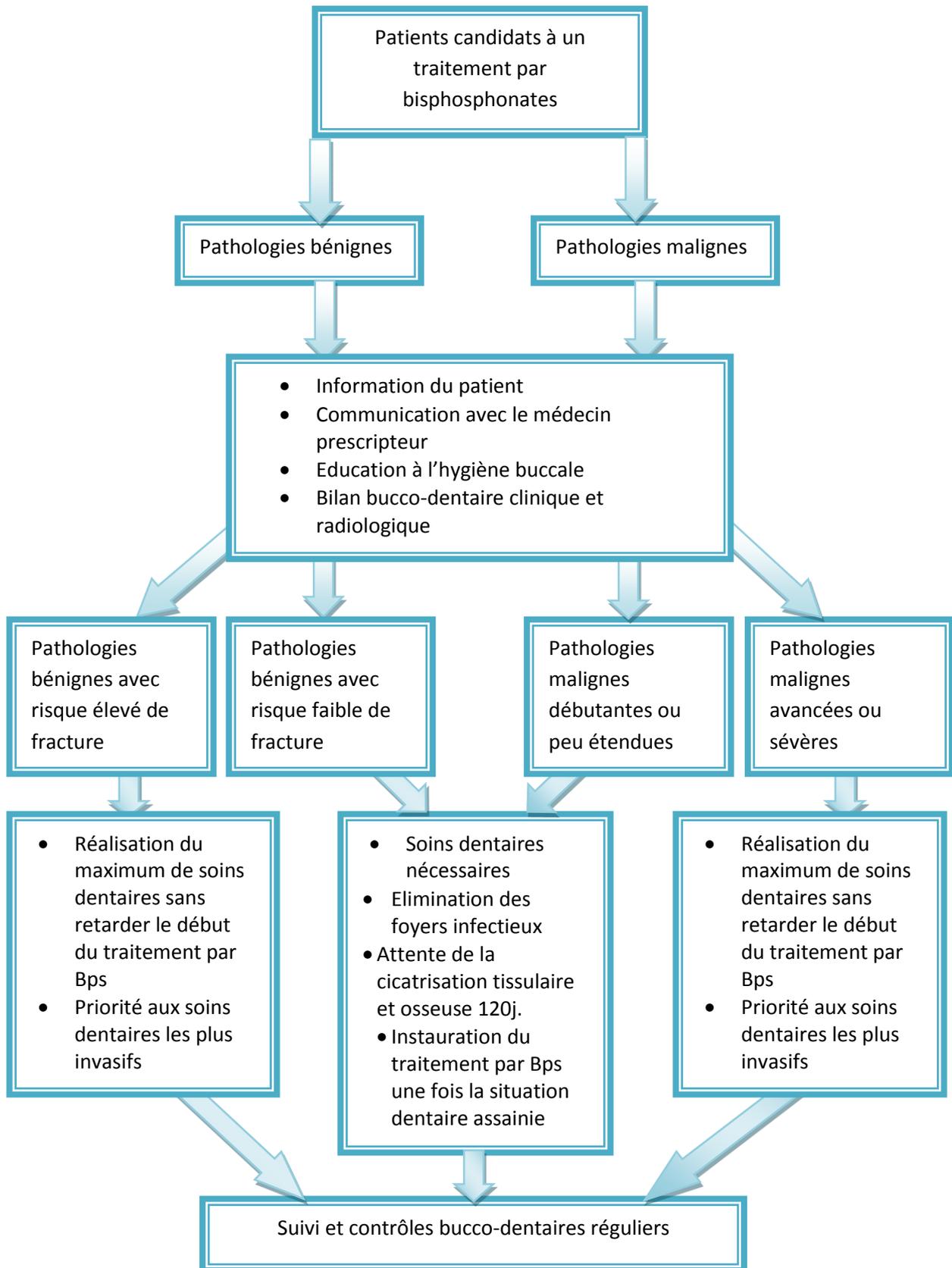


Fig.25 : Prise en charge des patients candidats à un traitement par bisphosphonates.

3.2. La surveillance au cours d'un traitement par bisphosphonates :

On doit tenir compte de la durée, de l'ancienneté et de la voie d'administration du traitement (orale ou veineuse). Par conséquent la concertation avec le médecin prescripteur est obligatoire afin d'établir une stratégie thérapeutique. [80]

3.2.1. Dans le cadre de pathologie maligne : [84, 39]

- Pour les dents dont la mobilité est de stade 1 à 2, la réalisation d'une attelle parodontale est à préférer à une extraction.
- Les extractions doivent être limitées aux dents non conservables (mobilité de stade 3 ou présence de foyer infectieux actif) :
 - Elles seront réalisées sous anesthésie locale ou locorégionale sans vasoconstricteur.
 - Une antibioprofylaxie doit être débutée la veille et poursuivie jusqu'à cicatrisation complète (sous-évaluation clinique et radiologique) avec une pénicilline à large spectre.
 - La crête alvéolaire doit être régularisée et les berges suturées de façon hermétique.
- Le traitement par bisphosphonate ne doit pas être arrêté.
- En ce qui concerne les dents atteintes par une carie délabrante mais sans mobilité pathologique, un traitement de la racine et une reconstitution de la dent sont à préférer à l'extraction.
- Les traitements parodontaux chirurgicaux sont formellement contre- indiqués lors d'un traitement par bisphosphonate injectable.
- Un suivi bucco-dentaire doit être réalisé tous les 4 mois par un spécialiste ainsi qu'au moindre symptôme bucco-dentaire, en collaboration avec l'oncologue. Il doit permettre de dépister et de traiter les foyers infectieux par des gestes aussi peu agressifs que possible pour l'os, le parodonte et la muqueuse. (fig.26)

Cavité buccale et bisphosphonates

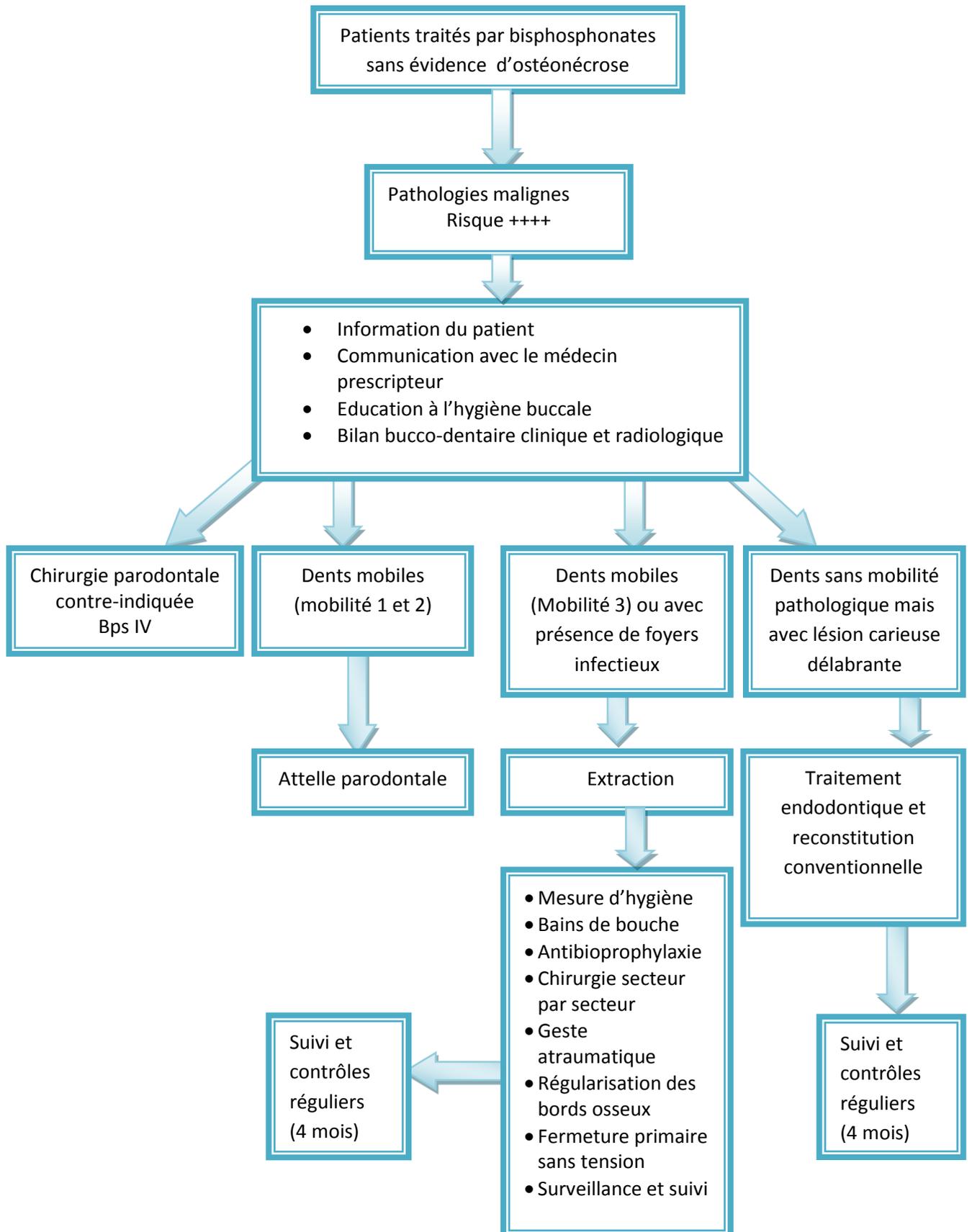


Figure 26 : Prise en charge des patients sous bisphosphonates dans le cadre de pathologie maligne.

3.2.2. Dans le cadre de pathologie bénigne: [84]

- Les extractions dentaires nécessaires doivent être réalisées sous traitement antibiotique et de la façon la moins traumatisante possible.
- La chirurgie nécessaire sera réalisée en évitant de lever un ou plusieurs lambeaux d'épaisseur totale. En cas de problème de fermeture de la plaie on privilégiera un lambeau d'épaisseur partielle pour préserver au mieux la vascularisation de l'os sous-jacent.
- Les soins conservateurs seront réalisés selon les indications.
- Un suivi bucco-dentaire doit être réalisé par un médecin dentiste ou un stomatologue au moindre symptôme bucco-dentaire et de façon systématique au minimum une fois par an, comme recommandé pour la population générale. (fig.27)

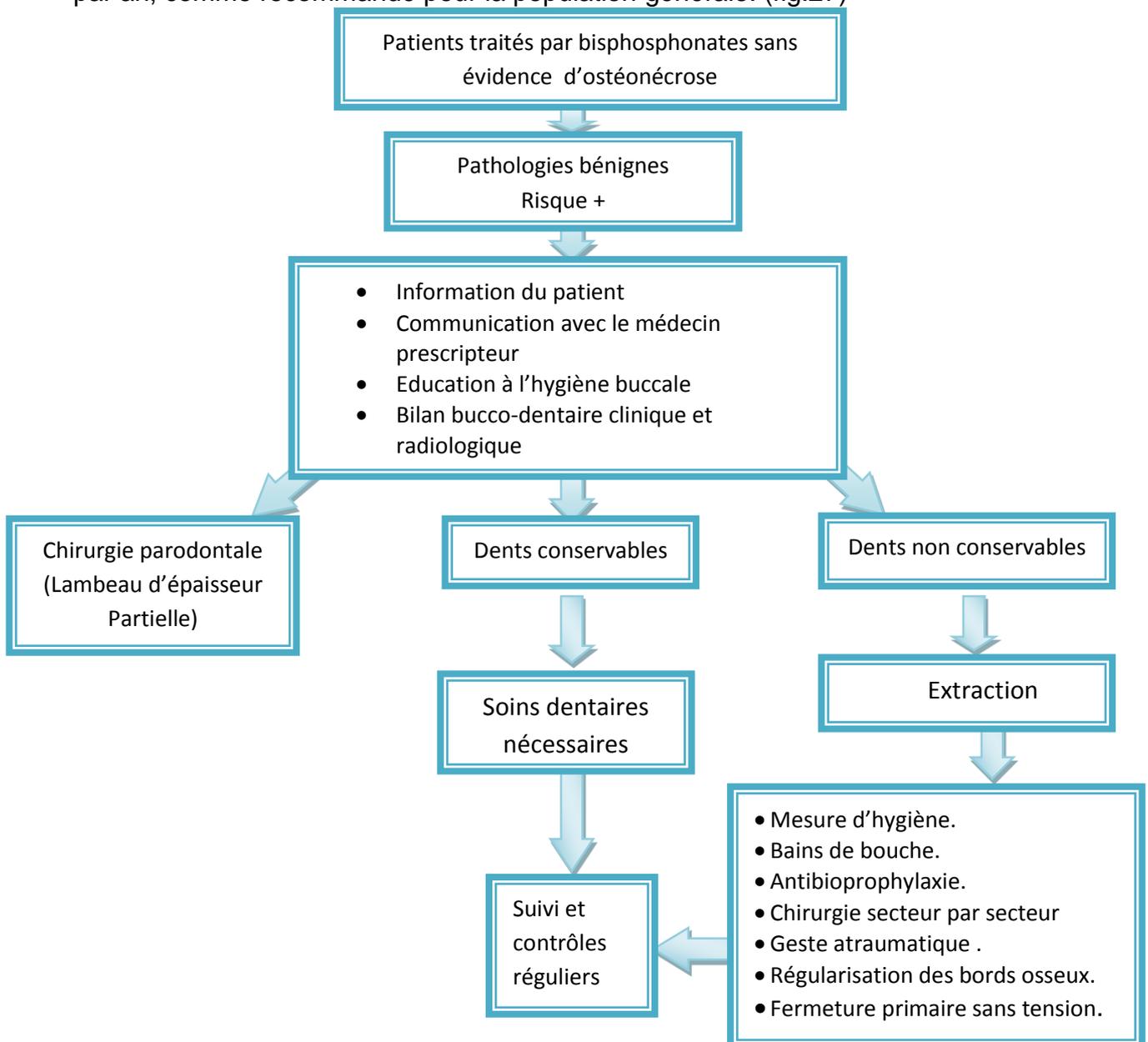


Fig27: Prise en charge des patients traités par bisphosphonates pour une affection bénigne.

3.2.3. Arrêt du traitement par bisphosphonates : [85,16,69,86]

Les données concernant l'arrêt temporaire des bisphosphonates sont contradictoires et ne permettent pas de formaliser des conclusions sur la marche à suivre. Des études ont montré qu'il n'y avait pas d'impact significatif sur le succès de la chirurgie, d'autres y ont vu des résultats positifs.

L'arrêt du traitement par BPs ne paraît pas être justifié, car leur demi vie-osseuse est très longue ; les bisphosphonates restent dans l'os plus de 10 ans après la fin du traitement, et aucun effet favorable ne paraît être évident. De plus, surtout pour les BPs IV, l'arrêt du traitement favorise la reprise évolutive de la maladie systémique.

Selon l'AAOMS, l'arrêt du traitement IV à court terme, n'a aucun effet bénéfique par rapport à ce qu'il apporte à la maladie de base (réduction des douleurs et des complications osseuses). Il est donc déconseillé d'arrêter le traitement par Bps, uniquement dans les cas où la suspension peut être réalisée à long terme. Cette décision doit être prise par le médecin prescripteur.

3.3. Le suivi après le traitement par bisphosphonates : [60,87]

Plus les traitements au BPs sont longs, plus les risques de survenue d'ONM augmentent et ce indépendamment de la pathologie (bénigne ou maligne). C'est pourquoi les patients sous molécules anti-ostéoclastiques doivent bénéficier de contrôles périodiques. Les examens cliniques et radiologiques permettront d'identifier précocement les modifications des tissus mous et des tissus durs, car il faut garder à l'esprit que le risque d'ONM pour ces patients continue d'exister, même si le traitement est terminé.

3.4. La prise en charge de l'ostéonécrose avérée : [60,59,79]

La pathogénie de l'ostéonécrose de la mâchoire restant imprécise, son traitement reste aujourd'hui hasardeux. Il n'existe pas de consensus international sur les stratégies thérapeutiques d'une ONMBPs. Aucune étude contrôlée n'a comparé l'efficacité d'une technique par rapport à l'autre.

Les mesures curatives actuelles tendent à la suppression de la douleur et l'amélioration de la qualité de vie du patient ; le contrôle de l'infection des tissus mous et des tissus durs ; la réduction de la progression et de l'apparition de la nécrose osseuse.

Des stratégies thérapeutiques ont été proposées par l'AAOMS, l'ADA, l'AFSSAPS et la SFSCMFCO.

3.4.1. Stratégies thérapeutiques proposées par l'AAOMS et l'ADA :

L'AAOMS divise les traitements de l'ONMBPs en deux catégories : médical d'une part et chirurgical d'autre part. Cependant, l'AAOMS préconise d'éviter au maximum les chirurgies dento-alvéolaires pouvant entraîner d'autres sites de nécroses, sauf pour les cas avancés de stade 3 ou les cas avec présence de séquestre osseux. Il semble

prudent d'adopter un traitement chirurgical, seulement si les traitements non chirurgicaux ont échoué.

Les stratégies thérapeutiques de prise en charge peuvent être basées sur la classification de L'AAOMS (2014) en 4 stades.

3.4.1.1. Stade 0 : [60 ,69]

Patients sans signe clinique de nécrose osseuse, mais qui présentent des symptômes, ou des images radiologiques non spécifiques de l'ostéonécrose.

Le traitement est symptomatique. Il vise à contrôler la douleur par des antalgiques et l'infection par des antibiotiques. Il est associé à un traitement conservateur des caries et de la maladie parodontale.

La surveillance doit être rapprochée car l'évolution vers les stades supérieurs est possible.

3.4.1.2. Stade 1 : [60,88]

Patients présentant une exposition osseuse asymptomatique et sans signe d'infection. Le traitement est médical :

- Rinçage buccale à la chlorhexidine à 0,12%, 3 fois / jour.
- Aucune intervention chirurgicale n'est indiquée tant que l'os à nu ne constitue pas un facteur irritant pour les tissus mous adjacents. Dans ce cas une plaque protectrice peut être apposée sur la zone osseuse.
- Des segments osseux du séquestre peuvent être ôtés sans toucher à l'os sain.
- La décision d'avulsion des dents très mobiles ou infectées localisées dans la zone exposée est à prendre avec beaucoup de précaution, car il y a de forte probabilité que l'extraction exacerbe le processus de nécrose déjà entamé.
- Le suivi doit être systématique et les contrôles très rapprochés.

3.4.1.3. Stade 2 : [60,16,69 ,89]

- Patient présentant une exposition osseuse accompagnée d'infection et de douleurs.
- Une plaque en vinyle pourra être disposée sur la zone osseuse exposée, pour protéger les tissus mous. Plusieurs réévaluations sont nécessaires pour s'assurer qu'il n'y ait pas de zones de compression.
- Les prothèses amovibles partielles ou totales, peuvent être portées. Il est recommandé de s'assurer qu'il n'y ait pas de point de compression au niveau de la zone de nécrose. L'appareil pourra être ajusté à l'aide d'une résine molle.

3.4.1.3.1. Traitement médical :

- Rinçage buccale à la chlorhexidine à 0,12%, 3 fois /jour.
- Mise en place d'une antibiothérapie prolongée qui pourra être permanente ou discontinuée selon le cas.
- Les antibiotiques appartenant aux pénicillines sont efficaces.

- En seconde intention, l'association (pénicillines + métronidazole) est utilisée dans les cas où l'infection est réfractaire au traitement.
- En cas d'allergie à ces derniers, on prescrira des quinolones, du métronidazole, de la clindamycine, de la doxycycline, ou de l'érythromycine.
- Un antibiogramme peut être effectué pour cibler l'antibiothérapie, et rechercher la présence éventuelle d'actinomyces, bactéries fréquemment retrouvées dans les nécroses osseuses.

3.4.1.3.2. Traitement chirurgical :

- Dans les cas réfractaires, un traitement chirurgical visant à réduire le volume d'os colonisé nécrotique peut être couplé à la thérapie antibiotique. Comme il peut être utilisé pour l'élimination des épines irritatives du séquestre.
- Prescription d'analgésiques adaptés à la douleur (systémique ou gel topique).

3.4.1.4. Stade 3 :

Patients avec ostéonécrose avérée, douleur et infection et n'ayant pas d'évolution favorable sous antibiothérapie Le processus nécrotique entraîne une ou plusieurs complications. Le traitement est à la fois médical et chirurgical. [69,60]

3.4.1.4.1. Traitement médical : [60, 69]

Un traitement médical à visée palliative est instauré dans le but de diminuer l'infection aiguë et les douleurs.

- Une antibiothérapie à long terme est mise en place : pénicillines, doxycycline, levofloxacine, ou érythromycine.
- Des rinçages buccaux sont recommandés, à la chlorhexidine (0,12%) 3 fois par jour.

3.4.1.4.2. Traitement chirurgical: [60,69,80,16]

Une procédure chirurgicale de débridement et si nécessaire de résection, doit être envisagée dans un second temps.

- La chirurgie doit se faire toujours à minima et se limitera à l'ablation des esquilles osseuses ou des séquestres mobiles. La résection des tissus osseux affectés devra être aussi peu traumatique que possible (piezochirurgie)
- Le geste chirurgical sera réalisé sous anesthésie locale sans vasoconstricteur.
- Il est impératif d'effectuer un contrôle radiographique à l'aide d'un panoramique tous les 3 ou 4 mois pour évaluer la régression du processus nécrotique. Le potentiel de cicatrisation reste très incertain.

3.4.2. Stratégie thérapeutique proposé par l'AFSSAPS et SFSCMFCO : [84, 79,66]

3.4.2.1. Approche conservatrice :

Chez les patients avec une nécrose apparente, symptomatique ou non et avec ou sans infection associée (stade 0 à 2), il est recommandé d'avoir recours à une approche conservatrice non chirurgicale afin de réduire la douleur, l'infection des tissus mous et osseux et réduire au maximum la progression de la nécrose.

Ces mesures sont les suivantes :

- Éducation du patient à l'amélioration de l'hygiène bucco-dentaire.
- Rinçage buccal antiseptique (chlorhexidine) 2 fois par jour.
- Traitement médicamenteux de la douleur (antalgique).
- Traitement antibiotique durant 1 à 2 semaines voire plus longtemps si nécessaire. On préconise l'amoxicilline, la phénoxyméthyl pénicilline, l'amoxicilline associée à l'acide clavulanique et la clindamycine (avec ou sans métronidazole).
- Un prélèvement local peut être effectué afin d'identifier les germes responsables et de valider le choix de l'antibiothérapie.
- Concertation avec le médecin prescripteur quant à la poursuite du traitement par Bisphosphonate.
- Suivi régulier indispensable.

3.4.2.2. Chirurgie localisée :

Ces mesures conservatrices peuvent être supplées par une chirurgie localisée (sous anesthésie locale sans vasoconstricteur) dite de propreté (débridement superficiel) qui consiste à :

- Régulariser les berges osseuses pour supprimer les irritations des tissus mous.
- Éliminer si nécessaire les séquestres osseux mobiles sans lever de lambeau mucopériosté et sans exposer davantage l'os sain.
- Lorsque ces thérapeutiques (approche conservatrice et débridement superficiel) échouent ou à un stade plus avancé d'ostéonécrose, on peut avoir recours à une chirurgie plus invasive :
 - Traitement antalgique et antibiotique local et systémique.
 - Débridement chirurgical avec ostéotomie (séquestrotomie).
 - Régularisation de tous les bords osseux.
 - Fermeture primaire de la plaie, sans tension.

Dans le cas d'une pathologie maligne, il est recommandé d'effectuer un examen histologique pour confirmer le diagnostic et exclure la possibilité de métastases.

3.4.2.3. Chirurgie radicale :

En cas de nécrose osseuse importante, d'orostome, de fistules cutanées ou de fracture pathologique, une chirurgie plus radicale peut être envisagée. Elle consiste en une mandibulectomie ou maxillectomie partielle suivie d'une reconstruction par lambeaux tissulaires régionaux ou lambeaux osseux micro vascularisés (fibula).

Ces interventions doivent tenir compte du pronostic du patient et de l'évolution de sa qualité de vie en cas d'affection maligne. (fig.28)

Cavité buccale et bisphosphonates

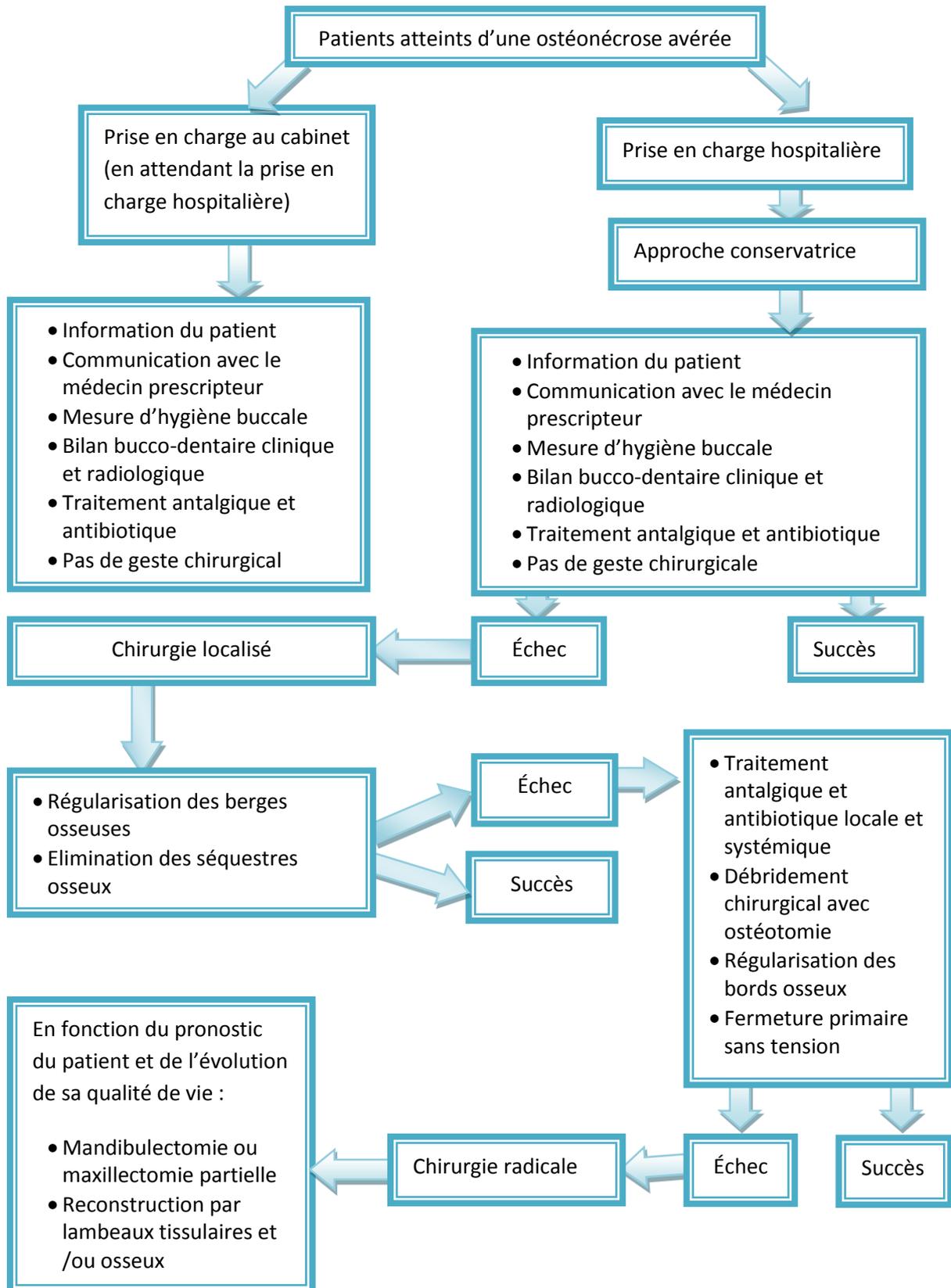


Fig.28 : la prise en charge des patients présentant un ONM avéré.

3.4.3. Prise en charge des complications : [16,79,88, 59]

• La surinfection :

Si la surinfection est isolée, on réalisera une prescription d'une antibiothérapie prolongée et adaptée (d'après l'antibiogramme), d'un bain de bouche à la chlorhexidine et d'un traitement médicamenteux antidouleur.

La surinfection peut également s'étendre aux tissus mous voisins, provoquant fistules et cellulites, aux sinus (sinusites)...Le drainage de la collection purulente du sinus par voie alvéolaire est nécessaire, ainsi que la fermeture de la CBS, dans un second temps.

• La fracture pathologique :

Dans le cas de nécroses mandibulaires associées à une fracture pathologique ou lorsque la lyse osseuse atteint le bord inférieur de la mandibule, une résection du segment nécrosé au voisinage de la fracture est indiquée. A ce stade, le potentiel de guérison est largement affecté. Les greffes libres ou pédiculées sont déconseillées, et on préférera une chirurgie de propreté. Le segment résiduel de la mandibule pourra être stabilisé à l'aide d'une plaque de reconstruction en titane avec ancrage vissé. Le recouvrement de la structure métallique et de l'os environnant par le lambeau de tissus mous devra toujours se faire à distance de la zone de nécrose.

Les reconstructions par greffes osseuses sont à éviter. Les résultats obtenus sont médiocres du fait de la mauvaise vascularisation du site receveur.

• La communication bucco-sinusienne:

Les ostéonécroses maxillaires de stade 3 avec une large exposition requièrent également une intervention chirurgicale. Elles sont le plus souvent caractérisées par une tuméfaction faciale, ou une sinusite avec ou sans communication bucco-sinusienne (CBS). Dans les cas de nécroses maxillaires postérieures, la fermeture est nécessaire de façon quasi systématique dans la mesure du possible.

La reconstruction maxillaire peut être immédiate ou reportée, selon les cas. De plus, un obturateur maxillaire pourra être réalisé pour combler le manque de structures, tant que la fermeture complète entre le sinus et la cavité buccale ne se sera pas effectuée.

3.4.4. Traitement adjuvant :

Actuellement, nous ne disposons d'aucun traitement définitif pour les ostéonécroses de la mâchoire induites par les bisphosphonates. La prise en charge de ce type de lésion s'avère donc toujours particulièrement complexe et doit être envisagée au cas par cas. En plus des méthodes classiques, associant antibiotiques, irrigations locales, débridement et résections chirurgicales, de nouvelles techniques sont actuellement à l'essai :

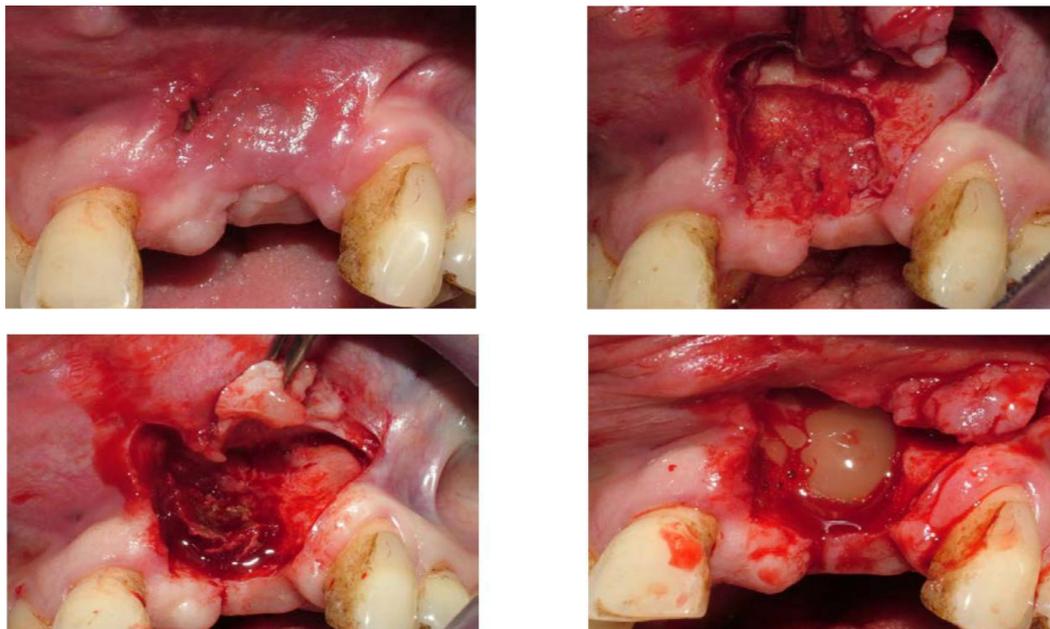
3.4.4.1. PRGF (Plasma Rich in Growth Factors) [90,91]

Le PRGF (ou PRF) est un concentré plasmatique riche en facteurs de croissance obtenu après centrifugation du sang. (104,105). Un prélèvement de 10 à 20mL de sang, dans des tubes de 5mL contenant 3,8% de citrate trisodique (anticoagulant) a été réalisé avant l'anesthésie du patient. Les tubes ont été centrifugés durant 8 minutes, à 1800 rotations par minute à température ambiante. On obtient alors trois couches distinctes : au fond du tube les globules rouges, au milieu le PRGF et au-dessus le PPGF. Le PRGF est récupéré (environ 0,5mL), est placé dans un tube stérile avec du chlorure de calcium à 10%. Après 15 à 20 minutes de repos, un gel se forme.

L'os nécrosé est supprimé jusqu'à obtention d'un saignement. Les bords osseux sont régularisés à la piézochirurgie. Le gel de PRGF est placé sur l'os sain puis recouvert par le PPGF formant une membrane dont le but est de promouvoir la cicatrisation et de prévenir les saignements. Un lambeau muco-périosté est suturé berge à berge pour obtenir une fermeture primaire de la plaie. Des soins locaux sont instaurés et les sutures sont déposées à 14 jours post-opératoires. (fig.29)

Avant chirurgie

Après résection de l'os nécrosé



Après décollement du lambeau après mise en place du gel de PRGF

Fig . 29 : Etapes de mise en place du gel de PRGF. [90]

3.4.4.2. Laser : [92, 93]

En chirurgie orale, deux types de laser sont fréquemment retrouvés, chacun possédant leurs caractéristiques et donc leur domaine d'application.

- Les Nd:YAG (dit LLLT longueur d'onde de 1064nm) ont une action biostimulatrice et sont utilisés dans le but d'obtenir une cicatrisation plus rapide.
- Les Er:YAG (longueur d'onde de 2940nm) sont d'avantage utilisés pour l'ablation des tissus nécrosés par vaporisation. Ces derniers permettant une chirurgie moins invasive, plus précise avec moindre élévation de la température comparée aux instruments rotatifs.

La chirurgie au laser peut aussi être guidée par fluorescence. Cette technique permet de différencier de façon objective l'os nécrosé de l'os sain. Le patient absorbe 100 mg de doxycycline, 2 fois par jour pendant 10 jours avant la chirurgie. Durant l'acte sous lumière UV, l'os vital apparaît avec des pigmentations dorée-jaune et l'os nécrosé apparaît blanchâtre. Ceci permet alors une élimination plus précise du tissu osseux nécrotique.

La plupart des auteurs sont unanimes sur le fait que le laser apporte un bénéfice à la résolution des ONM. Le laser LLLT paraît efficace lorsqu'il est couplé à une antiseptie locale, une antibiothérapie systémique et une chirurgie conservatrice. Les meilleurs résultats sont obtenus sur des stades I et II de la classification de l'AAOMS. Cependant, il faut préciser que la cicatrisation est obtenue en moyenne après 6 semaines d'application du laser à raison d'une séance par semaine.

3.4.4.3. Oxygénothérapie hyperbare : [94,95]

La thérapie par l'oxygène hyperbare (OHB) entraîne une augmentation des concentrations locales en radicaux libres de l'oxygène et de l'azote. Ces derniers ont pour effet d'augmenter la différenciation et l'activité des ostéoclastes. L'OHB s'opposerait alors aux effets des BPs sur les ostéoclastes. Le protocole proposé est de : 40 séances sous deux pressions d'atmosphères, à raison de 2 fois par jour pendant 2h.(*fig.30*)



Fig 30 : Patient en chambre hyperbare. [94]

La thérapie par OHB peut être utilisée comme adjuvant au traitement conventionnel, ou dans le cadre d'une thérapie multimodale (incluant chirurgie, antibiothérapie). Elle peut s'avérer utile dans le cas d'ONM de stade 3 ou dans les cas avancés et résistants aux autres thérapeutiques. L'OHB augmente l'activité des cellules souches et l'angiogenèse. Elle accélère la cicatrisation, et prévient des infections secondaires. Elle permet aussi une diminution rapide de la douleur, de l'œdème et de l'inflammation.

3.4.4.4. Ozonothérapie : [96]

L'ozone (O_3) est un gaz naturellement produit par l'air atmosphérique. L' O_3 médical est synthétisé à partir d'oxygène. L'ozone du fait de ses propriétés antimicrobiennes et cicatrisantes, il a été étudié comme adjuvant au traitement de l'ONM puisqu'il induirait la réparation tissulaire en assainissant les lésions nécrotiques et en conduisant à la cicatrisation muqueuse. (fig.31)

Les auteurs insistent sur le fait qu'une détersion locale du site est importante avant l'application de l'ozone. Cet assainissement est obtenu par antibiothérapie et détartrage ultrasonique visant à diminuer l'infection et l'inflammation du site, favorisant ainsi la pénétration de l'ozone dans l'os. L'ozone entraîne la formation et l'expulsion spontanée d'un séquestre osseux suivie d'une réépithélialisation du site, évitant alors une intervention chirurgicale. Les auteurs concluent que :

- L'ozone gazeux pour les ONM de taille supérieure à 2,5 cm .
- L'ozone huileux pour les ONM inférieures à 2,5 cm. Le gel conservé à 4°C est mis en place dans une gouttière en silicone sur mesure et appliqué sur la zone d'ONM. La chaleur du corps entraîne une réaction exothermique faisant passer le gel en huile relarguant alors l' O_3 gazeux. Une aspiration chirurgicale évite au patient d'avaler ou d'inhaler des particules.

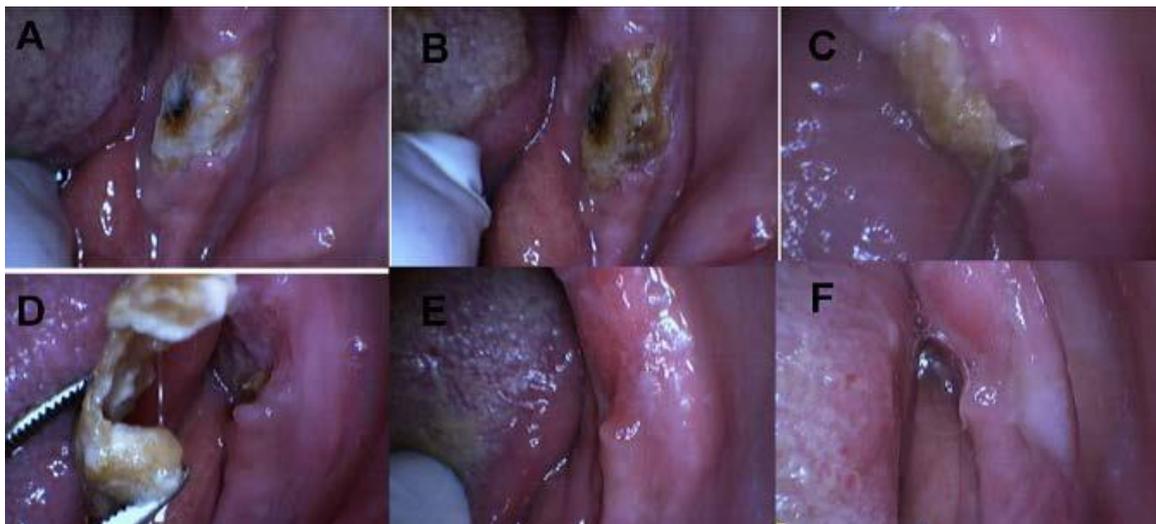


Fig 31 : Les différentes étapes de l'expulsion du séquestre osseux après utilisation de l'ozone [96]

3.4.4.5. Tériparatide « rhPTH(1-34) » : [97,98]

Le tériparatide représente la séquence active (1-34) de la parathormone humaine endogène. Cette molécule est utilisée pour le traitement de l'ostéoporose chez les patients à risque élevé de fracture. C'est le seul traitement induisant la formation osseuse.

Le protocole à adopter comprend l'arrêt du traitement par bisphosphonates (malgré la rémanence de la molécule au niveau osseux) ; une antiseptie locale, une antibiothérapie, un débridement de la zone nécrotique et l'injection de 20µg/j de tériparatide jusqu'à cicatrisation avec une durée de traitement maximale de 24 mois. Une injection de 56,5µg par semaine pourrait aussi avoir les mêmes effets.

L'arrêt du traitement par bisphosphonates ne serait pas délétère pour le patient, puisque le tériparatide peut être prescrit pour traiter l'ostéoporose. Dans ce cas, ce dernier aurait une double action : traitement de l'ostéoporose et de l'ONM. Une fois la cicatrisation obtenue, le traitement par bisphosphonates pourrait être réintroduit. Il est important de préciser que le tériparatide ne peut être utilisé pour traiter les ONM chez des patients atteints de pathologies osseuses malignes et métastatiques.

3.4.4.6. Cellules souches mésenchymateuses de moelle osseuse : [99,100]

Les cellules souches de moelle osseuse (CSM) sont connues pour leur caractère multipotente. Elles possèdent également la faculté de se différencier en différentes lignées de cellules ou de tissus comme le cartilage ou l'os.

Des études cliniques sur l'homme n'ont pour le moment pas été retrouvées dans la bibliographie internationale.

4. Cas particulier : bisphosphonates et implantologie : [101]

Les implants dentaires et les traitements par bisphosphonates sont des thérapeutiques incontournables aujourd'hui. Le but principal est de savoir si les patients qui sont sous bisphosphonates par voie orale ou intraveineuse peuvent bénéficier d'un traitement implantaire.

Des interrogations concernent aussi les conséquences de la mise en place d'implants chez des patients traités par bisphosphonates par rapport au risque de développer une ostéochimionécrose des maxillaires associés aux bisphosphonates. Il est donc important de se demander si l'ostéo-intégration des implants peut être affecté par la prise de bisphosphonates.

4.1 L'implantologie : un risque avéré d'ONM : [76]

Selon les données actuelles, en ce qui concerne la prise de bisphosphonates par voie intraveineuse, il semble que le risque de développer une ostéochimionécrose soit très élevé lorsqu'un acte invasif est réalisé. Il en ressort que le traitement par bisphosphonates en intraveineuse soit une contre-indication absolue à la mise en place d'implants dentaires.

Par contre, en ce qui concerne les bisphosphonates par voie orale, plusieurs avis s'opposent, Aucune recommandation ne contre-indique formellement la mise en place d'implants dentaires.

Le risque peut être directement lié à l'acte chirurgical (l'ONM survient alors rapidement après la pose) mais la survenue d'une ONM peut aussi être une complication tardive spontanée plusieurs années après la pose implantaire.

4.2 Pronostic Implantaire : [102]

Les données de la littérature ne permettent pas d'analyser précisément les co-facteurs de risque : l'impact des différentes techniques implantaire et l'impact des techniques d'augmentation osseuse sur le risque d'ONM et le succès implantaire.

Toutefois, les études apportent quelques informations préliminaires utiles sur le pronostic implantaire :

- Les données analysées montrent, chez les patients traités par BPs oraux, des taux de succès implantaire comparables à ceux obtenus chez des patients non traités, sur de courtes périodes de suivi. Ces résultats favorables sont toutefois à interpréter avec prudence du fait des importantes limites méthodologiques des études.

4.3 La prise en charge des patients implantés ou candidats à l'implantation dentaire :

4.3.1 Patients porteurs d'implants dentaires et candidats à un traitement par BPs : [45, 102, 66]

Les recommandations sont identiques à celles des patients ne portant pas d'implants dentaires :

Lorsque l'indication du traitement par bisphosphonates est posée, le médecin prescripteur doit informer son patient des risques et des bénéfices associés à la molécule choisie et de la nécessité de consulter un médecin dentiste ou stomatologue.

Le médecin dentiste doit être également informé de la pathologie du patient et de son évolution, mais aussi du type de traitement prescrit, de sa durée, et des risques d'ostéonécrose associés.

Il doit réaliser un bilan bucco-dentaire clinique et radiologique complet. La panoramique doit être complétée par des clichés rétro alvéolaires voir un scanner en cas de doute concernant un foyer infectieux.

La présence d'implants déjà intégrés dans l'os n'augmente pas le risque d'ostéonécrose, leur dépose n'est donc pas nécessaire.

Le patient doit être informé qu'un suivi bucco-dentaire régulier (au minimum 2 fois par an) et des mesures d'hygiène rigoureuses sont indispensables pour détecter et traiter le plus tôt possible les pathologies bucco-dentaires. (fig.32)

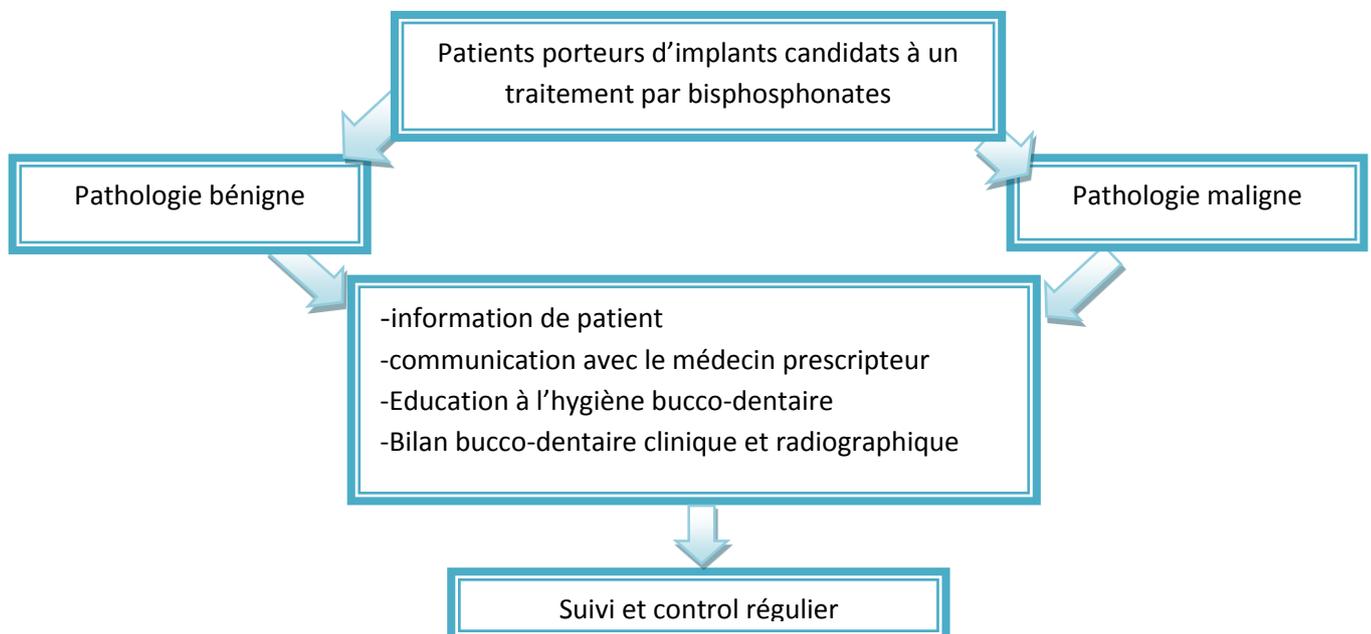


Fig32 : patients porteurs d'implants candidats à un traitement par bisphosphonates

4.3.2 Patients sous BPs oraux (ou ayant été sous BPs) qui sont candidats à la pose d'implants : [69 ; 87 ; 84;102;66]

- Information du patient avant la pose d'implant : Les recommandations professionnelles s'accordent sur les points suivants (*fig.33*)
 - Le patient doit être informé des risques associés à la pose d'un implant : le risque de survenue d'une ONM est faible et peut être minimisé par un suivi bucco-dentaire périodique et des mesures d'hygiène rigoureuses ; cependant, il ne peut être complètement écarté. Ce risque augmente d'autant plus que la durée du traitement est supérieure à 2 ans.
 - Avant de donner son consentement éclairé, le patient doit être informé des solutions thérapeutiques alternatives et des risques associés. Certaines recommandations suggèrent qu'une fiche de consentement éclairé doit être signée par le patient.
-
- Quelles sont les précautions chirurgicales et les modalités de suivi ?
- Aucune donnée dans la littérature n'a établi de protocoles chirurgicaux pour la pose d'un implant chez un patient sous bisphosphonates oraux. Cependant les organisations professionnelles recommandent de :
- Réaliser des mesures d'hygiène (détartrage) avant l'intervention.
 - Prescrire des bains de bouche antiseptiques (chlorhexidine) avant et pendant les jours qui suivent l'intervention.
 - Prescrire des antibiotiques la veille de l'intervention et jusqu'à la cicatrisation complète (amoxicilline 2g/j ou clindamycine 600mg/j).
 - Commencer par un secteur localisé et attendre 2 mois avant l'intervention suivante lorsque les sites de chirurgies sont multiples, afin de ne pas exposer d'emblée le patient à une ostéonécrose étendue.
 - Éviter les anesthésies intraligamentaires, intraseptales et intraosseuses. Bien que discutée, aucune donnée validée ne contre-indique l'usage de vasoconstricteurs.
 - Éviter de lever des lambeaux d'épaisseur totale.
 - Régulariser les bords osseux tranchants.
 - Suturer les berges sans tension et de façon hermétique.
 - Réaliser un geste chirurgical le moins traumatique possible.
 - Surveiller la cicatrisation et continuer les mesures d'hygiène.
 - Suivre régulièrement le patient (2 fois par an minimum).

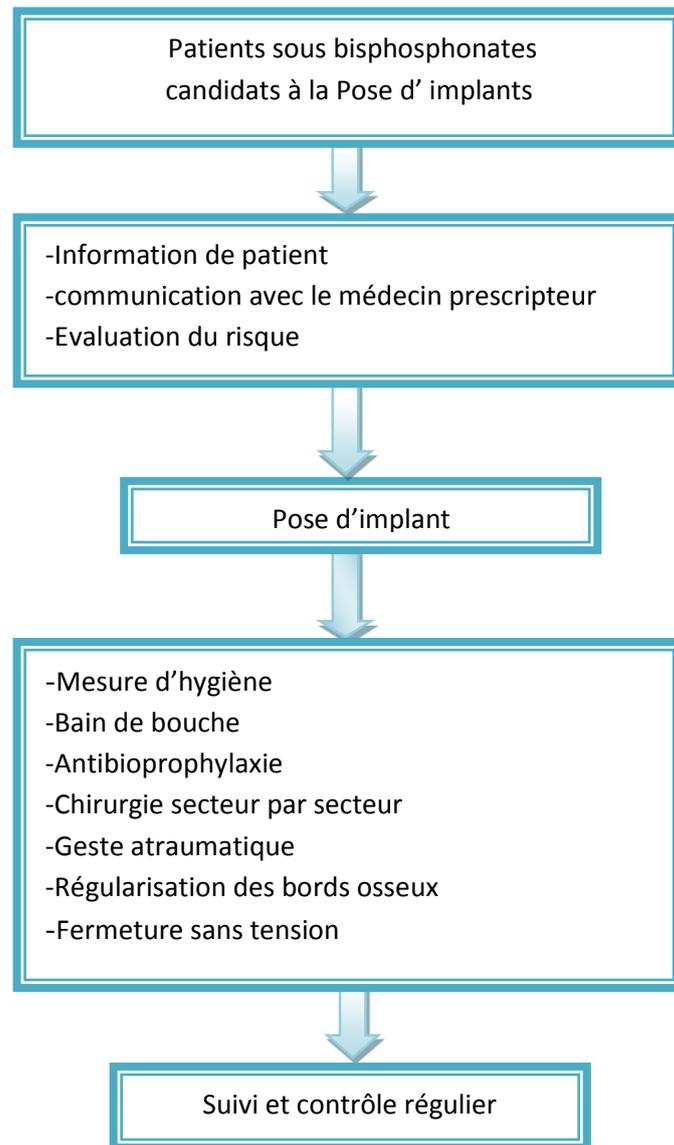


Fig.33 : patients sous bisphosphonates oraux candidats à la pose d'implants

4.3.3 Patients sous biphosphonates et porteurs d'implants dentaires plusieurs complications peuvent survenir : (fig.34)

4.3.3.1 Péri-implantite: [102,84, 66]

Une péri-implantite est susceptible d'augmenter le risque d'ostéonécrose, elle doit donc être traitée le plus rapidement possible.

Des mesures non chirurgicales basées sur une approche mécanique la moins traumatique possible (curetage, désinfection de surface) et pharmacologique (antibiothérapie) avec un suivi toutes les 4 à 6 semaines sont à privilégier.

Dans le cas où cette approche conservatrice vient à échouer, il est recommandé de prendre des mesures chirurgicales de révision des tissus autour de l'implant, en évitant au maximum d'exposer l'os et en réalisant si possible une fermeture primaire des plaies sans tension.

4.3.3.2 Echec implantaire : [102]

Les recommandations préconisées pour l'extraction d'une dent peuvent être extrapolées à l'ablation d'un implant.

- Si la dépose de l'implant est nécessaire, la technique doit être la moins traumatisante possible ; une fermeture primaire de la plaie sans tension doit être privilégiée si possible, en prenant soin par ailleurs de régulariser la crête alvéolaire.
- La prescription de bains de bouche à la chlorhexidine (2 fois par jour pendant 4 à 8 semaines)
- La prescription d'antibiotique est recommandée et doit être motivée par le risque d'infection qui peut survenir.
 - Dans ce cas, la prescription par voie orale d'amoxicilline, à raison de 2g par jour, en deux prises, pendant 7 jours, est recommandée chez l'adulte.
 - En cas d'allergie aux β lactamines, la clindamycine est recommandée, à raison de 1200 mg par jour, en deux prises, pendant 7 jours chez l'adulte.

4.3.3.3 Ostéonécrose péri-implantaire : [102 ; 84 ; 66]

En cas d'ostéonécrose péri-implantaire, le traitement doit s'effectuer en milieu hospitalier et s'inspire de la prise en charge classique de l'ostéonécrose. Le but est de diminuer la douleur l'infection des tissus mous et de réduire la progression de la nécrose osseuse :

- Éducation du patient à l'amélioration de l'hygiène bucco-dentaire.
- Rinçage buccal antiseptique (chlorhexidine) 2 fois par jour.
- Traitement médicamenteux de la douleur (antalgique).
- Traitement antibiotique durant 1 à 2 semaines voire plus longtemps si nécessaire. On préconise l'amoxicilline, la phénoxyméthyl pénicilline, l'amoxicilline associée à l'acide clavulanique et la clindamycine (avec ou sans métronidazole).
- Un prélèvement local peut être effectué afin d'identifier les germes responsables et de valider le choix de l'antibiothérapie.
- Débridement superficiel (régularisation des berges osseuses pour supprimer les irritations des tissus mous).
- Suivi régulier du patient.

En cas d'évolution défavorable, il est recommandé de déposer l'implant. Les séquestres osseux ainsi que les épines osseuses irritatives doivent être éliminés sans exposer davantage l'os sain.

Si cela n'apporte pas d'effet satisfaisant, des mesures chirurgicales plus radicales peuvent être envisagées en milieu chirurgical spécialisé.

Cavité buccale et bisphosphonates

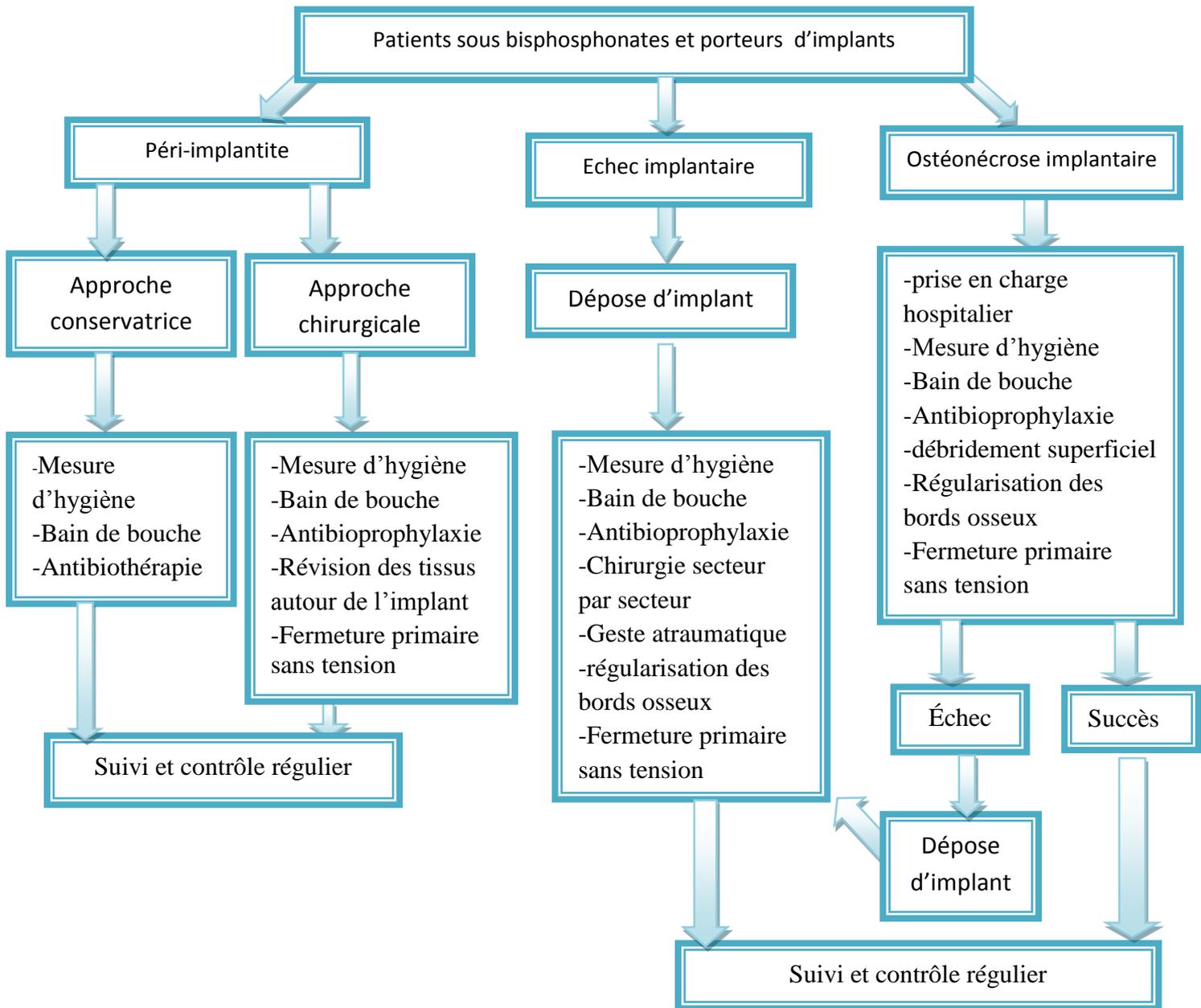


Fig.34 : patients sous bisphosphonates et porteurs d'implants

Cas cliniques

Cas clinique N°1 :

Mme B/S âgée de 53 ans, atteinte de néoplasie du sein traité par chirurgie (mastectomie et curage ganglionnaire) en janvier 2017 ; puis chimiothérapie adjuvante suivi d'une radiothérapie achevée en juillet 2017.

La patiente a été orientée par son médecin traitant pour une remise en état de la cavité buccale avant l'instauration d'un traitement par BPs.

A l'examen endobuccal: l'hygiène est absente, nous relevons sur le plan parodontal des récessions gingivales d'importants dépôts de tartre des mobilités dentaires de stade 3, des polycaries ainsi que la présence des foyers infectieux latents.

La radiographie panoramique révèle une lyse alvéolaire horizontale généralisée.

La démarche thérapeutique :

- Motivation à l'hygiène bucco-dentaire.
- Traitement anti-infectieux systémique.
- Assainissement parodontal.
- En concertation avec le service de parodontologie l'indication d'extraction de toutes les dents restantes sur l'arcade est posée.

Le suivi est en cours.



1. Orthopantomogramme visualise une lyse alvéolaire horizontale.

Cavité buccale et bisphosphonates

MINISTRE DE LA SANTÉ DE LA POPULATION ET DE LA RÉPONSE HOSPITALIÈRE
CENTRE HOSPIELIER-UNIVERSITAIRE DE BLANZ
Service de Chirurgie Orale
Chef de Service: Dr. [Nom]

Fiche de Renseignements Médicaux

Nom: [Redacted] Prénom: [Redacted]

Diagnose: phlegmon sans dent

Date: 30/11/15

Intervention: chirurgie maxillo-faciale sans dent

Examen pré-op (radiologie) compl. approuvé

Les (cocher):

- Anesthésie
- Antibioprophylaxie
- Antalgiques
- Autre

Lab (cocher):

- 1
- 2
- 3
- 4
- 5
- 6
- 7
- 8
- 9
- 10
- 11
- 12
- 13
- 14
- 15
- 16
- 17
- 18
- 19
- 20
- 21
- 22
- 23
- 24
- 25
- 26
- 27
- 28
- 29
- 30
- 31
- 32
- 33
- 34
- 35
- 36
- 37
- 38
- 39
- 40

2015

2. Fiche de renseignement remplie par le médecin traitant



3. Dents à l'état de racine (33-34)



4. Extraction de la 33 et 34



5. Control à j6



6. Bridge (22-23) racines (21-12) caries (11)



7. Extraction des dents (11-12-21-22-23)



8. Controle à j30

Cas clinique N°2 :

Mme B/H, âgée de 58 ans, a été orientée par son oncologue pour rechercher des foyers infectieux et remise en état de la cavité buccale.

Elle a présenté en février 2014 un néoplasie du sein, traité par chirurgie (mastectomie et curage ganglionnaire) et chimiothérapie adjuvante, en 2018 des métastases osseuses sont diagnostiquées.

La patiente était menue d'une fiche de renseignement, remplie par son médecin traitant dans laquelle, il nous a informé qu'un traitement par BPs (type Zométa IV) a été instauré le 20/02/2018 (1cure), la 2ème séance est programmée après 6mois.

A l'examen endobuccal: l'hygiène est absente, nous relevons sur le plan parodontal des récessions gingivales et d'importants dépôts de tartre, des polycaries, des mobilités dentaires de stade 3, ainsi que la présence d'un foyer infectieux actif au niveau de la 48. Cet état bucco-dentaire précaire révèle que la patiente n'a pas bénéficié d'une remise en état de la cavité buccale avant l'instauration du traitement par BPs.

L'examen radiologique panoramique a révélé une lyse alvéolaire généralisée.

La démarche thérapeutique était la suivante :

- Motivation à l'hygiène bucco-dentaire.
- Traitement anti-infectieux systémique.
- Assainissement parodontal.
- Après un avis multidisciplinaire (parodontologie-pathologie-prothèse-OCE) l'indication d'extraction des dents de pronostic défavorable (16-12-11-32-34-42-45-48) a été posée.
- Contrôle hebdomadaire : cicatrisation en très bonne voie.

Un suivi bucco-dentaire doit être réalisé tous les 4 mois.



1. L'orthopantomogramme montre une importante lyse alvéolaire.

Cavité buccale et bisphosphonates

2. Fiche de renseignement établie par le médecin traitant.



3.4. Etat buccal avant la prise en charge.



5. Foyer infectieux au niveau de la 48.



6. Extraction de la 48 (j0).



7. Cicatrisation après 1 mois.



8. Mobilité et caries radicaires (11-12.)

9. Extraction des 11-12.

10. Contrôle à (j 21).



11. Réaction péri-apical (16).

12. Extraction de la 16 (j0).

13. Contrôle à (21j).



14. Mobilité stade 3.

15. Extraction de la 32-42.

16. Contrôle à j21.



17. Racine résiduelle (34).

18. Extraction de la 34.

19. Contrôle à j21.



20. Carie radiculaire et dénudation importante (44-45).



21. Extraction de la 44-45.



22. Contrôle après 1 mois.



23 et 24. Contrôle clinique après 3 mois.

Cas clinique N°3 :

Mme A/K, âgée de 50 ans, atteinte de néoplasie du sein avec métastases osseuses et hépatiques.

Elle a initialement été traitée par chimiothérapie de décembre 2016 à Mai 2017(6 cures) puis par radiothérapie en janvier 2017.

Un traitement par bisphosphonate (Zométa) a été mis en place en Mai 2017, depuis elle a reçu 13 cures d'acide zolédronique en IV.

A l'interrogatoire la patiente déclare que le traitement par bisphosphonates n'a pas été précédé par une remise en état de la cavité buccale ; actuellement la mauvaise haleine et le saignement gingival spontané l'ont motivé à consulter.

L'examen odontostomatologique confirme que la patiente n'a pas bénéficié d'une remise en état de la cavité buccale avant le début du traitement par BPs et révèle un état bucco-dentaire précaire.

Au niveau parodontal on a relevé une lyse alvéolaire quasi généralisée engendrant des mobilités dentaires stade 3 ; des foyers infectieux actifs sur les dents porteuses de bridge, très délabrées et mortifiées.

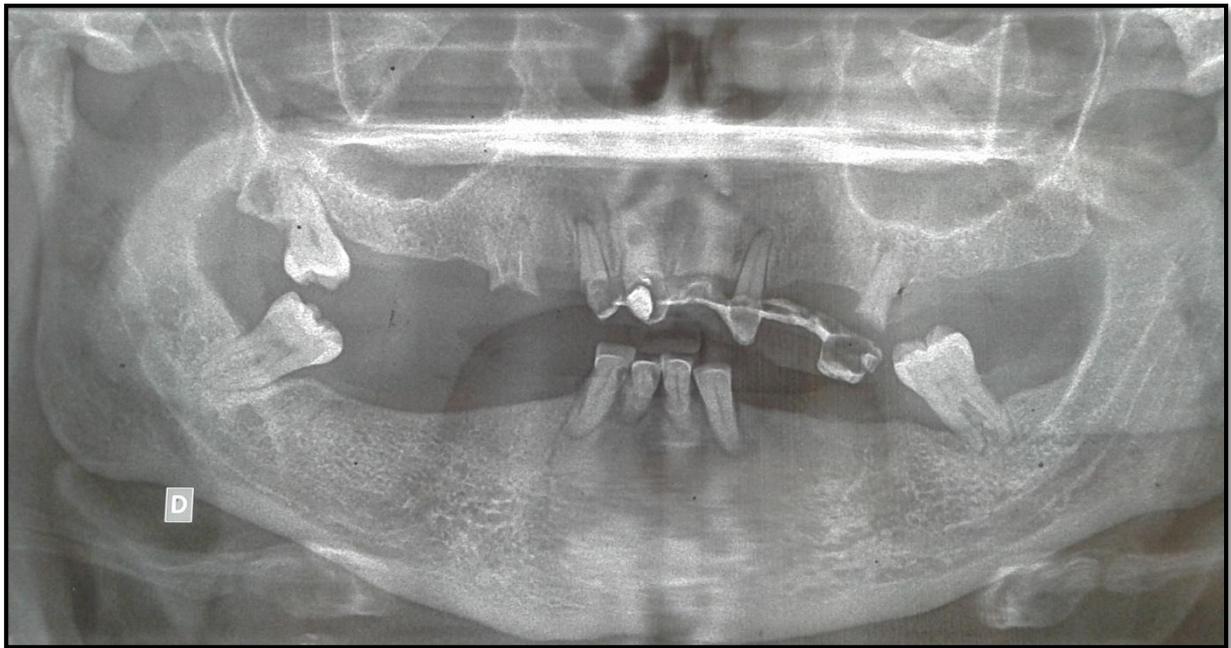
La radiographie panoramique confirme la lyse alvéolaire et les élargissements desmodontaux et objective un traitement endodontique incomplet sur la 14.

En concertation avec le service de prothèse et d'OCE, une dépose de bridge a été effectuée et des traitements canaux endodontiques ont été effectués sur la 14-12-11-23-25.

Le plan de traitement était le suivant :

- Motivation à l'hygiène bucco-dentaire.
- Débridement mécanique : détartrage, surfaçage radiculaire.
- Traitement endodontique des racines résiduelles.
- Retraitement endodontique de la 14.
- Mise en place d'une contention permanente au niveau des 4 incisives inférieures.

Le suivi est en cours.



1. L'orthopantomogramme visualise une lyse alvéolaire très prononcée.

A medical liaison form from a dental clinic. The header reads: "MINISTRE DE LA SANTÉ, DE LA POPULATION ET DE LA RÉPONSE HÔPITALIÈRE", "CENTRE HÔPITALIER-UNIVERSITAIRE DE SIDA", "Service de Radiologie et Chirurgie Dentaire", "Chef de Service : Pr. SOURAIN H". The form is titled "Fiche de Paramédicalisation Adhésive". It contains several sections with handwritten notes and checkboxes. The "Médicaments adhésifs" section lists "Aluclor 200mg/200mg + Vitamine K3" and "Vitaminol 10mg/10mg". There are checkboxes for "Médicaments adhésifs" and "Médicaments non adhésifs". The "Médicaments adhésifs" section has checkboxes for "Aluclor", "Vitaminol", and "Aluclor + Vitaminol". The "Médicaments non adhésifs" section has checkboxes for "Aluclor", "Vitaminol", and "Aluclor + Vitaminol". There are also checkboxes for "Médicaments adhésifs" and "Médicaments non adhésifs". The form is signed by "Pr. SOURAIN H" and dated "15/05/2017".

2. La fiche de liaison établie par le médecin traitant.



3. Restauration prothétique maadaptée.



4. Une mauvaise hygiène buccale.



5. Dépose du bridge.



6. Aspect de la gencive après dépose du bridge.



7. Désinfection et mise en forme canalaire.



8. Mise en forme canalaire (23)



9-10. Une contention permanente au niveau des 4 incisifs inférieurs

Cas clinique N°4 :

Mr M/A âgé de 56 ans atteint d'un myélome multiple, traité par chimiothérapie anticancéreuse et bisphosphonates en intraveineux, consulte pour une douleur et tuméfaction mandibulaire gauche évoluant depuis plusieurs jours.

L'examen clinique a révélé une exposition osseuse d'aspect jaunâtre nécrotique sur la ligne myélo-hyoidienne en arrière des molaires, entourée par une muqueuse tuméfiée et inflammatoire.

En occlusion la molaire antagoniste (28) est en égression occasionnant un traumatisme sur la muqueuse de la région exposée.

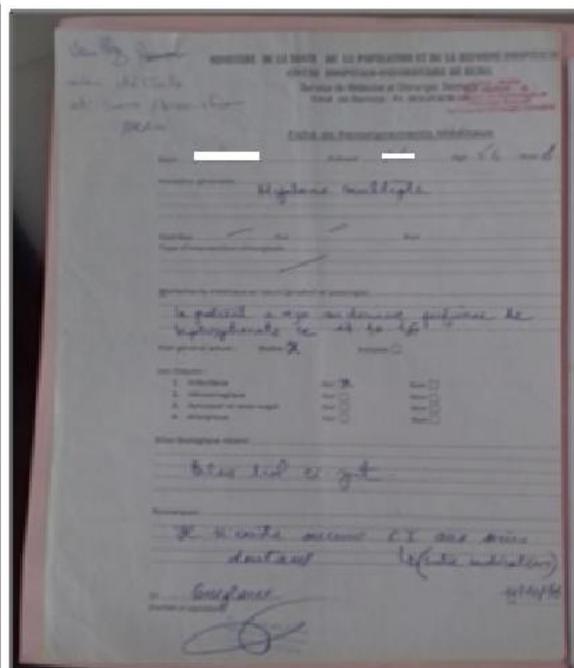
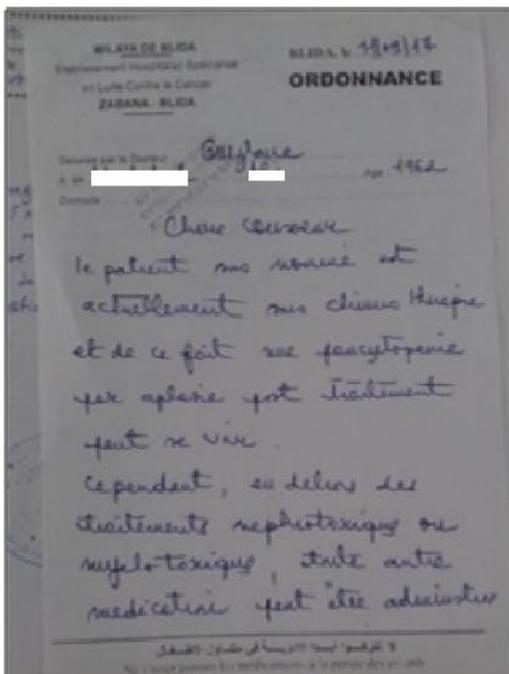
L'orthopantomogramme a révélé une image ostéolytique intéressante la région molaire inférieure gauche.

L'hypothèse diagnostic formulée est celle d'une ostéochimionécrose d'origine médicamenteuse liée au traitement par bisphosphonates (zométa), dont le facteur déclenchant est un traumatisme lié à une égression dentaire.

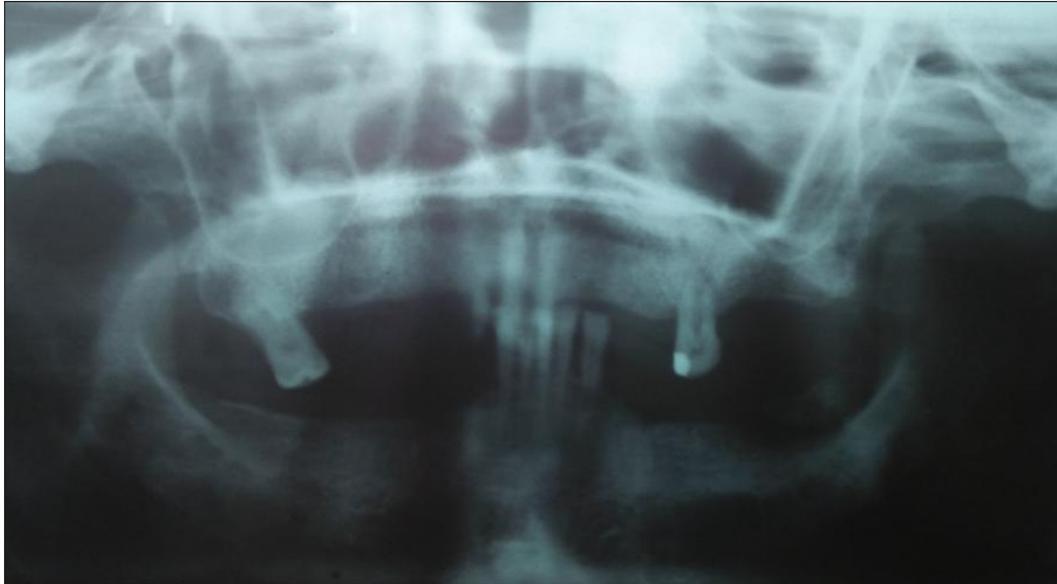
La démarche thérapeutique a été la suivante :

- Meulage de la molaire (28).
- Après une série de lavage et d'administration médicamenteuse à base d'antibiotiques (Métronidazole), un séquestre est individualisé au bout d'un an, extrait par voie buccale.
- L'examen anatomopathologique du séquestre confirme le diagnostic d'ostéonécrose chimio-induite.
- L'évolution sera marquée par une cicatrisation avancée.

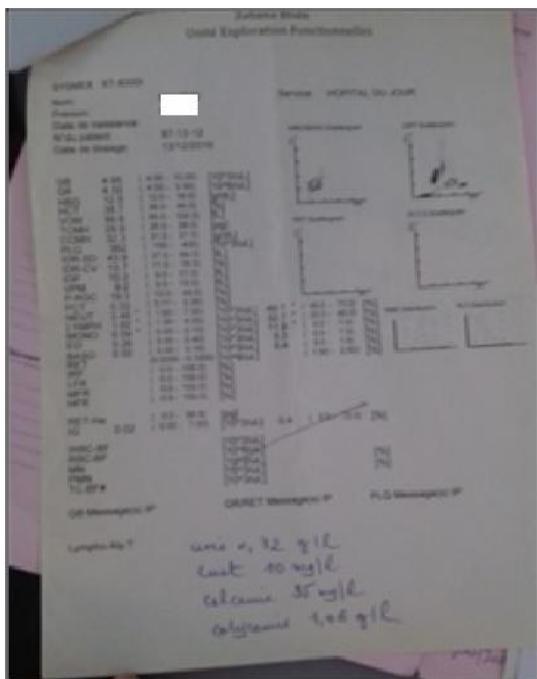
Le suivi est en cours.



1. Lettre d'orientation établie par le médecin traitant 2. Fiche de renseignement remplie par le médecin traitant



3. L'orthopantomogramme montre une image d'ostéolyse intéressante la région mandibulaire droite.



4. Examen biologique

CENTRE HOSPITALO-UNIVERSITAIRE DE BUDA
SERVICE D'ANATOMIE CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
R. QUARBOUNE

Stade: 18-10-2017 N° De l'examen: BV-1172 P (2017)

Nom: [REDACTED] Prénoms: [REDACTED] Age: 55ans

Adresse par: Dr. TIRAKI
Service: CHU Soudan
Région: 608

Compte rendu anatomopathologique

01 fragment osseux de consistance dure
à (1,5 x 1 x 0,5) cm.
Fait microscopique après coupe à bloc et fixation
osseuse 3' aspect d'un ostéome avec
signes de malignité caractérisés par le
diagnostic d'un ostéoblastome.

IS TIRAKI

5. Compte rendu de l'examen anatomopathologique du séquestre.

Cavité buccale et bisphosphonates



6. Traumatisme causé par la 28 égrésée sur la crête inférieure



7. Os exposé



8. Elimination du séquestre



10. Cicatrisation complète



9. Image du séquestre

Conclusion

Cavité buccale et bisphosphonates

Les bisphosphonates sont des médicaments administrés dans le cadre de pathologie osseuses ostéolytiques bénignes comme l'ostéoporose, la maladie de paget, le syndrome SAPHO et de certaines affections malignes comme les myélomes multiples ou les métastases des tumeurs solides (sein, prostate...).

Grace à leur activité anti-résorbante, ces médicaments permettent de réduire la résorption osseuse en inhibant l'activité des ostéoclastes, mais non sans conséquences indésirables.

Un effet secondaire leur est imputé : l'ostéochimionécrose.

L'ostéochimionécrose est une complication iatrogène grave des bisphosphonates.

On la rencontre particulièrement lorsque ceux-ci sont administrés par voie intra-veineuse lors du traitement d'affections malignes ; des cas beaucoup plus rares sont aussi rapportés lors de leur administration par voie orale dans le traitement des pathologies osseuses bénignes.

Cette nécrose s'observe plus souvent à la suite de soins bucco-dentaires invasifs, mais elle peut aussi survenir de façon spontanée.

Au jour d'aujourd'hui, il semblerait qu'aucun traitement pour la prise en charge de l'ONMBPs n'a fait l'objet d'un consensus, la prise en charge se révèle difficile et parfois très décevante.

Seule la mise en place d'un consensus entre les différents auteurs de ces thérapeutiques permettra de dégager des axes thérapeutiques bénéfiques.

L'adoption d'une attitude préventive est donc primordiale pour éviter une ONMBPs. Cette prévention passe par l'information auprès des patients des risques d'ostéonécroses, des symptômes, de l'importance de l'hygiène bucco-dentaire mais aussi de la nécessité de faire régulièrement des bilans bucco-dentaires.

Il est donc important de que les prescripteurs des BPs (oncologue, rhumatologue...) ainsi que les médecins dentistes et les chirurgiens maxillo-faciaux soient informés des complications bucco-dentaires et osseuses qui existent pendant et après un traitement par Bps et qu'ils en informent leurs patients ; car la meilleure façon de traiter reste et restera la prévention.

Références

- [01]. **Kamina p.** Dictionnaire ATLAS d'anatomie. Ed Maloine S.A, 1983 :297-298.
- [02]. **Pelletier M.** Anatomie maxillo-faciale. Ed Maloine S. A1969.
- [03]. **Lahdaïdi A et coll. :** Anatomie topographique.Applicationsanatomochirurgicakes.Ed Ibn SINA (Maroc) 1986 ; pages : 61-62.
- [04]. **Ibtissam CHARIBA.**L'envahissement mandibulaire dans les cancers de la cavite buccale : place de l'imagerie.13 Décembre 2010.
- [05].**SI-SALAH HAMMOUDI.** Le cours d'anatomie : descriptive, topographique et fonctionnelle : XI tête et cou1, ostéologie, arthrologie. Edition 2002.
- [06]. **COULEY G.** Anatomie descriptive du massif faciale fixe.Encycle.Méd.paris Stomatologie, 4, 3,06 ,22001 B-05.
- [07]. Médecine des arts, maxillaire supérieur. Anatomie artistique, Leçon 15.
- [08]. **COULEY G.** Anatomie descriptive du massif facial mobile.Encycle.Méd.paris stomatologie, 4, 3, 11,22001 B-10.
- [09]. **Kamina, P.** Précis d'anatomie clinique. Tome II. Editions Maloine, Paris. 2002. 2p.
- [10]. **RECKER RR. L. E., MILLER PD., REIFFEL J.** Safety of bisphosphonates in the treatment of osteoporosis. Am. J. Med., 2009, 122, suppl. 2 pp. S22-32.
- [11]. **MONNET-CORTI V., ROCHE-POGGI P.** Principes biologiques mis en jeu dans la cicatrisation osseuse. Journal de parodontologie et d'implantologie orale, 2005, 25, 5-13.
- [12]. Tissu osseux : cellules et matrice extracellulaire. Manuel MARK institut d'embryologie. Faculté de médecine et Hôpital universitaire de Strasbourg institut De Génétique et de biologie moléculaire et cellulaire.
- [13]. **MONNET-CORTI V. R.-P. P.** Principes biologiques mis en jeu dans la cicatrisation osseuse J. Parodontol. Implantol. Orale, 2006, 25, 1, pp. 5-13.
- [14]. **Séguy B.**Anatomie, Ed Maloine S, A 1994 ; pages : 108-109.
- [15]. **Rouvière H, Delmas A :** Anatomie humaine (tom1) : tête et cou, Ed Masson et Cie 1974 ; pages : 97-100.
- [16]. **ABINAJM S.L.P., TOMMASOL. ET AL.** Osteonecrose des maxillaires dues aux biphosphonates:mise au point. Médecine buccale, chirurgie buccale 2008,14(1), pp.5-18 16
- [17]. **GOLDBERG M.** Manuel d'Histologie et de biologie buccale Paris : Masson, 1989.138 p. 17
- [18]. **KIERSZENBAUM.** Histologie et biologie cellulaire : une introduction à l'anatomie pathologique, 2006.617 p 18
- [19]. **ANNANE J.** intérêt des activités anti-osteoclastique et immuno-modulaire des biphosphonates en odontostomatologie .05 décembre 2011. 19
- [20]. **AMMAR BENSIMON JESSICA.** Prise en charge en odontologies des patients traités par dénosumab. Avril 2016 p 06 20
- [21]. **Pr Boukais Hamid.** Apports et limites des techniques locales d'hémostase en chirurgie buccale, chez les malades soumis aux anticoagulants.2004. 12
- [22]. **LEBOURG L, ORCEL C. :** Notes anatomo-clinique sur la cicatrisation de la muqueuse buccale collège de médecine des hopitaux de paris 1978 22
- [23]. **LE JEUNE E, BENOISIN B, GIOUD M.** Le défi inflammatoire Brochure des laboratoires Laroche-Navarien 1983 23

- [24]. **BERKANE M.** : Etude de la cicatrisation de la muqueuse gingivale après extraction dentaire chez les diabétiques, thèse de DESM : Alger 1988 24
- [25]. **VIVOT (JEAN-BAPTISTE)** : L'augmentation osseuse pre-implantaire : comparative des technique et resultats. Th : Chir-dent : Nancy 2011 25
- [26]. **BIOUCH** : Manuel de chirurgie buccale prévention et traitement des hémorragies post-opératoire Edition Masson 1978 26
- [27]. **FLEISCH H.** Development of bisphosphonates. Breast Cancer Res 2002; 4: 30-4.
- [28]. **FRANCIS MD, RUSSELL RG, FLEISCH H.** Diphosphonates inhibit formation of calcium phosphate crystals in vitro and pathological calcification in vivo. Science 1969;165:1264-6.
- [29]. **FLEISCH H.** bisphosphonates : Mechanisms of action. Endocr Rev 1998 ; 19 : 80-100.
- [30]. Société Française de Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale. Implantologie et Bisphosphonates : recommandations de bonne pratique. 2012.
- [31]. **YAFFE A., IZTKOVICH M., EARON Y. ET AL.** Local delivery of an amino bisphosphonate prevents the resorptive phase of alveolar bone following mucoperiosteal flap surgery in rats J Periodontol, 1997, 68, 9, pp. 884-9.
- [32]. Risqué d'ONM avec l'utilisation des BPs, Rev Med Suisse 2014;10.
- [33]. Sidal Santé/Numéro 21/décembre 2014 : Ostéonécrose des maxillaires et bisphosphonates ; une pathologie qui arrive à grand pas : **PR R. LATTAFI, PR B. SAARI** ; CHU Mustapha Pacha, Alger.
- [34]. **MARTIN J, GRILL V.** Bisphosphonates - mechanisms of action. Aust Prescr 2000; 23: 130–2.
- [35]. **LIN JH.** Bisphosphonates: A Review of Their Pharmacokinetic Properties. Bone 1996; 18 :75-85.
- [36]. **LOEB J, SOHRAB SA, HUQ M, FUERST DR.** Brain calcification induce neurological dysfunction that can be reserved by a bone drug. Neurol Sci 2006; 243: 77-81.
- [37]. **CECCHINI MG F. R., FLEISCH H, COOPER PH.** Effect of bisphosphonates on proliferation and viability of mouse bone marrow derived macrophages. J Bone Miner Res., 1987, Apr;2, 2, pp. 135-42
- [38]. **ROGERS MJ, GORDON S, BENFORD HL ET COLL,** cellular And molecular mechanisms of action of Biphosphonates. Cancer 2000 ;88 :2961-2978.
- [39]. **GUILLAUME B, CHAPPARD D.** Ostéonécrose de la machoire et chirurgie implantaire. Rapport et prévention thérapeutique. Le Chirurgien-Dentiste de France 2008 ; 78 ; 45-52.
- [40]. **FROST H.** The law of bone structure. American Journal of the Medical Sciences, 1965, 249, 2, pp. 245.
- [41]. **MAGREMANNE M, AUBERT C, VERVAET C ET COLL.** Ostéochimionécrose maxillo-mandibulaire et bisphosphonates. À propos d'un cas et revue de la littérature. Rev Med Brux 2007 ; 28 :453-8.
- [42]. **ABI-NAJM S. L. S., CARREL J.-P. ET AL.** Osteonecrose des maxillaires chez des patients traités par bisphosphonates. Presse Medicale, 2005, 34, pp. 1073-1077.

- [43]. **CEPONIS A. W. A., MONKONNEN J., LAASONEN L., HYTTINEN M., SOLOVIEVA S.A., ET AL.** Effects of low-dose, non-cytotoxic, intraarticular liposomal clodronate on development of erosions and proteoglycan loss in established antigen-induced arthritis in rabbit Arthritis Rheum. , 2001, 44, pp. 1908-1916.
- [44]. Forume algérien de medecine, Etudes de chirurgie dentaire. 2008.
- [45]. Recommandations de l'Afssaps. Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique. (Actualisation 2006).
- [46]. **BRIOTA K, CORTET B, THOMAS T, AUDRAN M, BLAIN H, BREUIL V, CHAPUIS L, CHAPURLAT R, FARDELLONE P, FERON JM, GAUVAIN JB, GUGGENBUHL P, KOLTA S, LESPESSAILLES E, LETOMBE B, MARCELLI C, ORCEL P, SERETP, TREMOLLIÈRES F, ROUX C.** Actualisation 2012 des recommandations françaises du traitement médicamenteux de l'ostéoporose post-ménopausique. Revue du rhumatisme 2012, article in press.
- [47]. **JUVIN R.** La maladie de Paget. Juillet 2002.
- [48]. **REIDIR, DAVIDSON JS, WATTIE D, WU F, LUCAS J, GAMBLE GD, RUTLAND MD, CUNDY T.** Comparative responses of bone turnover markers to bisphosphonate therapy in Paget's disease of bone. Bone 2004;35: 224-30.
- [49]. Le syndrome SAPHO, Encyclopédie orphaned grand public.
- [50]. **AGARWALA S. S. S., JOSHI V.R.** The use of alendronate in the treatment of the avascular necrosis of the femoral head. Journal of Bone and Joint Surgery. British volume, 2009, 91, 8, pp. 1013-1018.
- [51]. HAS. Guide ALD « Myélome multiple ». Décembre 2010.
- [52]. HAS. Prévention, diagnostic et traitement de l'ostéoporose. Juillet 2006.
- [53]. **OBATO J.V. M. A. C., RODRIGUES J.M. ET AL.** Jaw avascular osteonecrosis after treatment of multiple myeloma with zoledronate Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery, 2008, 61, 99-106, pp.
- [54]. **PAZIANAS M, ABRAHAMSEN B.** Safety of bisphosphonates. Bone 2011; 49 :103-10.
- [55]. **ABRAHAMSEN, B.** Adverse Effects of Bisphosphonates. Calcif Tissue Int 2010 ; 86 : 421- 35.
- [56]. **CARREL JP, ABINAJM S, LYSITSA S ET COLL.** Phosphore et bisphosphonates : ou quand on oublie les leçons du passé ! Med Buccale Chir Buccale 2006 ; 12 : 7-14.
- [57]. Rapport de l'EMA. Questions et réponses relatives à l'examen des bisphosphonates et des fractures de contrainte atypiques. 13 juillet 2011.
- [58]. **AUDRAN M, CORTET B, THOMAS T.** Que sait-on des fractures fémorales atypiques ? Entre progrès et inconnues. Revue du Rhumatisme 2011 ; 78 : 423-6.
- [59]. **MIGLIORATI CA, SCHUBERT MM, PETERSON DE ET COLL.** Bisphosphonate-associated osteonecrosis of mandibular and maxillary bone : An emerging oral complication of supportive cancer therapy. Cancer 2005; 104: 83-93
- [60]. **RUGGIERO SL, DODSON TB, FANTASIA J, GOODDAY R, AGHALOO T, MEHROTRA B, ET AL.** American association of oral and maxillofacial surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw-2014 update. J Oral Maxillofac Surg. 2014 ;72(10) :1938–56.
- [61] Dr Gaultier F, Brantus J.-F. et al. La Revue de médecine interne. 2011; 4116: 12

- [62]. Rapport de l'AAOMS. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. 2006.
- [63]. **MAGREMANNE M, VERVAET C, DUFRASNE L ET COLL.** Bisphosphonates et ostéo(chimio)nécrose maxillo-mandibulaire. Rev StomatolChirMaxillofac2006; 107: 423-8.
- [64]. **HINCHY NV, JAYAPRAKASH V, ROSSITTO RA, ANDERS PL, KORFF KC, CANALLATOS P, ET AL.**Osteonecrosis of the jaw—Prevention and treatment strategies for oral health professionals.Oraloncol. 2013;49(9):878–86.
- [65]. **BARRIER A, LESCAILLE G, RIGOLET A, RUHIN-PONCET B.** Ostéonécrose des mâchoires par bisphosphonates per os. Entret Bichat Stomatol. 2010 :474-7.
- [66]. Société Française de Stomatologie, Chirurgie Maxillo-Faciale et Chirurgie Orale.Ostéonécrose des mâchoires en chirurgie oromaxillofaciale et traitements médicamenteux à risque (antirésorbeurs osseux, antiangiogéniques) : recommandations de Bonne Pratique. 2013.
- [67]. **Bisphosphonate et pratique bucco-dentaire** RevOdontStomat 2011 ;40 :173-191
- [68] Courtoisie Dr Chaux- Bodard A-G, Centre Léon Bérard. Lyon.
- [69] Ruggurosl, DODSONTB, ASSAEL American association of Oral and maxillofacial surgeons position paper on bisphosphonates related ostéonécrosis of the jaws-2009update.J orale maxillo fac surg 2009 ;67() suppl1) :2-12
- [70]. **GUNEPIN M, DERACHE F, DE JAUREGUIBERY J-P, BLADE J-S, GISSEROT O, CATHELINAUD O, ET AL.** Ostéonécroses des maxillaires dues aux bisphosphonates administrés par voie intraveineuse : incidence et facteurs de risque. MédBuccaleChirBuccale. 2013 ;19(1) :21–31.
- [71]. **SALINO S, BODARD AG, TIMOUR Q.**Ostéoradionécrose et ostéonécrose des maxillaires aux bisphosphonates. Medecine Buccale 2010: 1-11...
- [72]. **STOCKMANN P, HINKMANN FM, LELL MM ET COLL.** 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 Investig2010 ; 14 : 311-7
- [73]. **RADOI L, FOLLIGUET M.** Santé buccodentaire et patients sous bisphosphonates. NPG 2010; 10: 243-7.
- [74]. **RIZZOLI R, BURLET N, CAHALL D ET COLL.** Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonate treatment for osteoporosis. Bone 2008; 42: 841-7.
- [75]. **MEHROTRA B, RUGGIERO S.** Bisphosphonate Complications Including Osteonecrosis of the jaw.Hematology Am SocHematolEduc Program 2006 ; 515 : 356-60.
- [76]. **ORLANDINI F, BOSSARD D, BLANC G ET COLL.** Ostéonécrose de la machoire sous bisphosphonates : aspects radiologiques. J Radiol2009 ; 90 : 199-205.
- [77]. **GALL P.**Implants et biphosphonates : Evaluation du risque d'ostéochimionécrose et rapprochement avec l'implantologie en secteur irradié et l'ostéoradionécrose. 08 novembre 2010
- [78]. **MIGLIORATI CA, SIEGEL MA, ELTING LS.** Bisphosphonate-associated osteonecrosis: a long-term complication of bisphosphonate treatment. Lancet Oncol 2006 ; 7 : 508-14.
- [79]. A LETTRE-SANSAUTEUR. Les recommandations de l'Affsaps pour les patients sous bisphosphonates. LettreOrdre Nat Chir Dent2008 ;65,11-13.

- [80]. **CAMPISI G, DI FEDE O, MUSCIOTTO A ET COLL.** Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (bronj) : run dental management designs and issues in diagnosis. *AnnOncol* 2007;18(supp6):vi168-vi172.
- [81]. **SAVOLDELLI C, LE PAGE F, SANTINI J ET COLL.** Ostéonécrose maxillaire sous bisphosphonates et implantsdentaires. *RevStomatolChirMaxillofac*2007 ;108 :555-558.
- [82]. **WOELLER A, GERING A, BRIX M ET COLL.**Oostéonécrose des Maxillaires sous bisphosphonates : cinq cas. *Rev StomatolChirMaxillofac* 2006; 107:417-422.
- [83]. **SEDGHIZADEH PP, STANLEY K, CALIGIURI M ET COLL.**Oral bisphosphonate use and the prevalence of osteonecrosis of the jaw. An institutional inquiry. *J Am Dent Assoc* 2009 ;140(1) :61-66
- [84]. Rapport de l'AFSSAPS. Recommandations sur la prise en charge bucco-dentaire des patients traités par biphosphonates.2007.
- [85]. **BLANC JL ET CHOSSEGROS C.**biphosphonates oraux et CTX. Du nouveau dans l'évaluation du risque d'ostéonécrose des maxillaires. *Revstomatolchir-maxillofac* 2008 ;109 :205-206.
- [86]. **DIMOPOULOS NA, KASTRITIS E, ANAGNOSTPOULOS A ET COLL.**Oteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates: evidence of increased risk after treatment with zoledronic acid
- [87]. **HELLSTEIN J, ADLER R, JACOBSEN P, KALMAR J, KOKA S, MIGLIORATI C, ET AL.**Managing the care of patients receiving antiresorptive therapy for prevention and treatment of osteoporosis : recommendations from the American Dental Association Council on Scientific Affairs . 2011.
- [88]. **RUGGIERO SL ET DREWSJ.**Osteonecrosis of the jaws and bisphosphonate therapy. *J Dent Res* 2007;86(11):1013-1021
- [89]. **MIGLIORATI CESAR A, CASIGLIA J, EPSTEIN J TCOLL.**Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis. *J Am Dental Assoc* 2005; 136:1658-1668.
- [90]. **MOZZATI M, GALLESIO G, ARATA V, POL R, SCOLETTA M.** 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
- [91]. **BOCANEGRA-PEREZ S, VICENTE-BARRERO M, KNEZEVIC M, CASTELLANO-NAVARRO JM, RODRIGUEZ-BOCANEGRA E, RODRIGUEZ-MILLARES J, ET AL.** Use of platelet-rich plasma in the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Int J Oral Maxillofac Surg.*2012;41(11):1410-5.
- [92]. **PORCARO G, AMOSSO E, SCARPELLA R, CARINI F.** Doxycycline fluorescence-guided Er:YAG laser ablation combined with Nd:YAG/diode laser biostimulation for treating bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2015;119(1): e6-e12.
- [93]. **VESCOVI P, MERIGO E, MELETI M, MANFREDI M, FORNAINI C, NAMMOUR S.**Surgical Approach and Laser Applications in BRONJ Osteoporotic and Cancer Patients. *J Osteoporos.* 2012; 2012:585434.
- [94]. **FREIBERGER JJ.**Utility of Hyperbaric Oxygen in Treatment of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws.*J Oral MaxillofacSurg.* 2009;67(5, Supplement):96

- [95]. FREIBERGER JJ, PADILLA-BURGOS R, MCGRAW T, SULIMAN HB, KRAFT KH, STOLP BW, ET AL.** What Is the Role of Hyperbaric Oxygen in the Management of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw: a Randomized Controlled Trial of Hyperbaric Oxygen as an Adjunct to Surgery and Antibiotics. *J Oral Maxillofac Surg.* 2012;70(7):1573-83.
- [96]. RIPAMONTI CI, CISLAGHI E, MARIANI L, MANIEZZO M.** Efficacy and safety of medical ozone (O₃) delivered in oil suspension applications for the treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastases treated with bisphosphonates: preliminary results of a phase I–II study. *Oral Oncol.* 2011;47(3):185-90.
- [97]. HARPER RP, FUNG E.** Resolution of Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Mandible: possible Application for Intermittent Low-Dose Parathyroid Hormone [rhPTH(1-34)]. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007;65(3):573-80.
- [98]. YOSHIGA D, YAMASHITA Y, NAKAMICHI I, TANAKA T, YAMAUCHI K, YAMAMOTO N, ET AL.** Weekly teriparatide injections successfully treated advanced bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Osteoporos Int.* 2013;24(8):2365-9.
- [99]. HANDSCHEL J, MEYER U.** Infection, vascularization, remodelling - are stem cells the answers for bone diseases of the jaws? *Head Face Med.* 2011; 7:5.
- [100]. LI Y, XU J, MAO L, LIU Y, GAO R, ZHENG Z, ET AL.** Allogeneic mesenchymal stem cell therapy for bisphosphonate-related jaw osteonecrosis in Swine. *Stem Cells Dev.* 2013;22(14):2047-56.
- [101]. WUTZL A, POHL S, SULZBACHER I, SEEMANN R, LAUER G, EWERS R, DRACH J, KLUG C.** Factors influencing surgical treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Head Neck.* 2012Feb;34(2):194-20
- [102]. MADRID C. ET SANZ M.** What impact do systemically administered bisphosphonates have on oral implant therapy? A systematic review. *Clinic Oral Implants Res*, 2009, vol.20, suppl. 4, pp. 87-95.
- [103].** Implantologie et Bisphosphonates Recommandations de Bonne Pratique Juillet 2012
- [104].** AFSSAPS : Recommandations : Prescription des antibiotiques en pratique bucco-dentaire. 2011.

Liste des tableaux

Tableau.01 : Génération et puissance relative des Bisphosphonates.

Tableau.02 : indication et psologie des bisphosphonates commercialisés.

Tableau.03 : classification d'ONM proposé par l'AAOMS en 2014.

Liste des figures

- Figure 01** : Vue antérieure de la cavité buccale ouverte.
- Figure 02** : Maxillaire supérieur face externe.
- Figure 03** : Mandibule (vue latérale et antéro-supérieure).
- Figure 04** : Les cellules du tissu osseux.
- Figure 05** : Schéma d'un ostéoblaste.
- Figure 06** : Devenir d'un ostéoblaste.
- Figure 07** : Différentes phases du remodelage osseux.
- Figure 08** : L'os avant l'initiation du remodelage osseux.
- Figure 09** : Rétraction des cellules bordantes.
- Figure 10** : Arrivée des ostéoclastes.
- Figure 11** : Régularisation de la lacune par les macrophages.
- Figure 12** : Arrivée des ostéoblastes.
- Figure 13** : Formation de l'ostéoïde.
- Figure 14** : Minéralisation de l'ostéoïde.
- Figure 15** : Analogie de la structure des pyrophosphates et des bisphosphonates.
- Figure 16** : Mode d'action des bisphosphonates.
- Figure 17** : Ostéochimionécrose de la mandibule secteur 3.
- Figure 18** : évaluation de risque de survenue de l'ONM
- Figure 19** : la physiopathologie de l'ONM
- Figure 20** : Ostéochimionécrose de la mandibule secteur 4.
- Figure 21** : Panoramique dentaire montrant une importante ostéolyse mandibulaire gauche chez une femme de 62 ans traitée depuis 4 ans par du zolédronate pour des métastases osseuses.
- Figure 22** : Scanner d'une ostéochimionécrose de la mandibule secteur 3.
- Figure 23** : Aspect histologique de l'ONM (1) ostéonecrose (goldner¥ 2,5) : os calcifié sans cellules osseuses visibles (ROSE). Pas de signe de remodelage osseux.infiltrat inflammatoire mixte(FLECHE).
- Figure 24** : Aspect histologique de l'ONM (2) particules osseuses calcifiées (EN VERT) recouvertes par des coloni bactérienne (en rouge coloration de goldner,grossissement original X100)
- Figure 25** : Prise en charge des patients candidats à un traitement par biphosphonates.
- Figure 26** : Prise en charge des patients sous bisphosphonates dans le cadre de pathologie maligne.
- Figure 27** : Prise en charge des patients traités par bisphosphonates pour une affection bénigne.
- Figure 28** : la prise en charge des patients présentent un ONM avéré (AFSAPS).
- Figure 29** : Étapes de mise en place du gel de PRGF.
- Figure 30** : Patiente en chambre hyperbare.
- Figure 31** : Les différentes étapes de l'expulsion du séquestre osseux après utilisation de l'ozone.
- Figure 32** : patients porteurs d'implants candidats à un traitement par bisphosphonates
- Figure 33** : patient sous bisphosphonates oraux et candidat à la pose d'implants
- Figure 34** : patient sous bisphosphonates et porteur d'implants.

Serment d'Hippocrate

En présence des maitres de cette Faculté, de mes chers condisciples,
devant l'effigie d'Hippocrate.

Je promets et je jure, au nom de dieu le tout puissant, d'être fidèle aux
lois de l'Honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine
Dentaire.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigents et n'exigerai jamais un salaire
au-dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin
d'honoraires.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de
race, de partie ou de classe social viennent s'interposer entre mon Devoir
et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès sa conception.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes
connaissances médicales contre les lois de l'Humanité.

Respectueux et reconnaissant envers les Maitres, je rendrai à leurs
enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes
promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

KECHIDA Zineb _ KEFAIFI Soumia _ MAHMOUDI Hayatte _ BOUMESLI Khadidja
_ MERAH Dallel

Cavité buccale et bisphosphonates.

Mémoire : Médecine Dentaire : Blida; 2018

Les bisphosphonates sont utilisés pour leur action inhibitrice de la résorption osseuse. dans des pathologies ostéolytiques malignes (métastases osseuses, myélomes multiples) ou bénignes (ostéoporose, maladies de Paget). Ils améliorent la qualité de vie des malades et réduisent le nombre de fractures pathologiques.

Depuis 2003, un effet secondaire gravissime leur est imputé, l'ostéonécrose des maxillaires.

Il s'agit d'une exposition osseuse au niveau des maxillaires, dans la plupart des cas suite à un geste chirurgical. ne répondant favorablement à aucun traitement à ce jour.

Cette complication touche principalement les malades traités pour des pathologies malignes par injections intraveineuses de zolédronate ou de pamidronate. Des cas, beaucoup plus rares, sont aussi rapportés chez des malades traités per os pour ostéoporose.

Aucun consensus n'a encore vu le jour, mais nous disposons de recommandations quant à la prévention et à la prise en charge des malades traités par bisphosphonates.

Mots clés : bisphosphonates - ostéonécrose des maxillaires – prévention - cicatrisation.

Abstract:

Bisphosphonates are used for their inhibitory action of bone resorption. In pathologies osteolytic malignant (bone metastases, multiple myeloma) or benign (osteoporosis, diseases of Paget). They improve the quality of life of patients and reduce the number of pathological fractures. Since 2003, a secondary effect immensely serious there is charged, the osteonecrosis of maxillary.

It is an exhibition of bone at the level of maxillary, in most cases as a result of a surgical gesture. Do responding favorably to no treatment to this day. This complication affects mainly the patients treated for malignant pathologies by intravenous injections of zoledronate or pamidronate. Cases, much more are rare, are also reported in patients treated per os for osteoporosis.

No consensus has yet seen the light of day, but we have recommendations regarding the prevention and support for patients treated by bisphosphonates.

Key words: bisphosphonates - osteonecrosis of maxillary -prevention - healing.