

UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE DE LILLE 2

FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE

Année de soutenance : 2014

N°: 2014LIL2C038

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT

DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

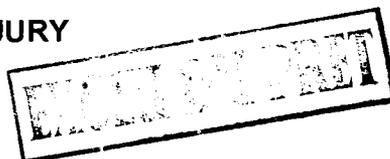
Présentée et soutenue publiquement le 27 juin 2014

Par Camille ARNÉ

Née le 16 Novembre 1987 à TOULOUSE – France

**PLACE DU LASER DANS LES TRAITEMENTS  
DE L'OSTEOCHIMIONECROSE DUE AUX  
BIPHOSPHONATES**

JURY



Président :

Professeur Guillaume PENEL

Assesseurs :

Docteur Jean-Marie LANGLOIS

Docteur Bruno PICART

Docteur Béatrice LOUVET



*A la mémoire...*

A la mémoire de ma grand-mère, Manou que j'ai tant aimée et qui me le rendait si bien. Je ne t'oublie pas.

A la mémoire de mon grand-père Georges que je n'ai hélas pas eu la chance de connaître.

A la mémoire de Paulette, ma maman de cœur... Tu as été une des personnes les plus importantes dans ma vie... Merci pour tout ce que tu m'as apporté. Je ne t'oublie pas.

*Je dédicace cette thèse ...*

A ma famille ...

A mes parents, merci d'avoir été si présents depuis mon enfance. Vous avez été d'une aide précieuse au cours de mes études et en particulier pour la première année de médecine et la réalisation de cette thèse. Je vous suis profondément reconnaissante de votre soutien indéfectible... Je vous aime de tout mon cœur.

A ma grand-mère Mazou, Merci pour toute l'aide que tu m'as apporté, pour ton soutien sans faille, tous tes bons petits plats « *avec seulement une cuillère de matière grasse* » et « *ta daube au vin blanc* »... Notre incroyable complicité est un grand bonheur pour moi. Je t'aime.

A ma sœur chérie, Yaya, Fanny, même si nous nous sommes rapprochées tardivement c'est un grand bonheur de t'avoir comme sœur. Je te le dis peu mais je t'aime.

A Sébastien, c'est une joie de t'avoir comme (beau-)frère. Merci pour ta présence que je sais sans faille à mon égard. Merci de m'avoir appris certaines valeurs que j'essaie d'appliquer tous les jours.

Aux deux petits amours de ma vie, mon filleul, Jules et Jeanne.

A mon grand-père André, Merci pour tes conseils avisés et ton esprit qui m'amène souvent à réfléchir.

A ma marraine Cathy et à mon parrain Philippe.

A mes amis ....

A Elsa, ma deuxième sœur... Merci pour toute l'aide que tu m'as apportée depuis que l'on se connaît. Merci pour ta si belle amitié, j'ai une chance incroyable de t'avoir. Je t'aime.

A mes « 9 A », Lo et Sooooo. Vous êtes des amies absolument merveilleuses ! Passer des moments avec vous est l'assurance de se marrer et parler à cœur ouvert de tout .... Merci pour votre soutien sans faille. Je vous aime.

A Popo, Dédé et Marine... Les trois notaires « ine » que j'aime tant. Je suis vraiment heureuse de vous avoir comme amies ! Merci à vous aussi pour votre soutien et votre aide. Que notre amitié reste toujours sincère comme elle l'est maintenant .

A ma Carpo... tu m'as appris de très belles valeurs comme l'amitié (et l'usage du téléphone que je ne maîtrise pas encore parfaitement..) je suis heureuse de pouvoir te compter dans mes amies.

A Olivier .... Merci pour ton amitié qui m'est si chère. J'espère qu'on se retrouvera vite à Toulouse pour boire des bintch's !

A Sabine, ma binome adorée... Merci pour ton aide pendant mes années de dentaire et ta gentillesse. C'est un grand plaisir de t'avoir rencontrée !

A Charlotte et Maud, mes deux amies avec qui j'ai passé de très bons moments ... Même lors de la préparation de l'internat !

A Marc, Merci pour tout le soutien dont tu as fait preuve depuis que nous nous connaissons. Je t'en suis extrêmement reconnaissante. J'ai beaucoup de chance que tu fasses partie de ma vie.

A mes Maîtres Toulousains ...

A Madame Duffault. Merci pour votre soutien pendant toutes mes années d'études.

Je vous remercie profondément pour tout ce que vous m'avez appris.

A Sarah Cousty. Merci pour toute votre aide et votre disponibilité à mon égard ! Vous savez combien notre « amitié » et notre « complicité » m'est chère. Vous êtes une prof remarquable !

A Patricia Oksman. Merci de m'avoir accueillie dans votre cabinet (et autant de fois chez vous !). J'ai, grâce à vous, beaucoup appris.

A mes co-internes ....

Les plus anciens, P.A, merci pour tes blagues (parfois assassines mais pour la plupart très drôles) et ton aide, Dov , merci pour ta gentillesse et merci d'être comme tu es ! un phénomène, Gilbert, merci de m'avoir souvent guidée..

Yo, Merci pour ton aide, ta joie de vivre, pour tes expressions magnifiques ( à tel point que je ne peux pas les écrire ...) et ton efficacité pour te mettre dans des situations étonnantes! Un vrai rayon de soleil! J'espère te garder comme amie !

Marion et Dd le duo de choc. Je suis vraiment heureuse de vous avoir rencontrés!

A Guillaume, Merci pour ton aide dans les questions que j'avais au début de l'année...

A Sophie, j'ai été ravie de me rapprocher de toi en particulier cette année !

et aux nouveaux internes ! quelle belle équipe ! Romain, mon double ( en particulier niveau organisation et niveau horaire) , Mourad, Bich, Claire, Hélo, Pauline, J-B et Fabrice...

A mes très belles rencontres Lilloises ...

A Inès, ça a été une vraie joie de te connaître, j'espère te voir plus souvent. A Clarisse, Caro, Laura Gougou et Lobello, j'ai eu la chance de vous rencontrer dès le début de mon internat ! J'espère garder contact avec vous longtemps !

A Grégoire, Merci pour ton aide en particulier pour le Master. J'ai été ravie de te rencontrer et d'avoir pu assister à un de tes concerts ! J'espère que notre amitié durera!

Aux créateurs de Microsoft Word et de Zotero qui ont largement participé à mon retard dans la confection de cette thèse.

# Table des matières

TABLE DES MATIERES .....	16
<b>1 INTRODUCTION .....</b>	<b>18</b>
<b>2 LES LASERS.....</b>	<b>19</b>
2.1 HISTORIQUE.....	19
2.2 PRINCIPE DES LASERS .....	20
2.2.1 <i>Qu'est-ce que la lumière?</i> .....	20
2.2.2 <i>Nature corpusculaire de la lumière</i> .....	20
2.2.3 <i>La lumière est une onde électromagnétique</i> .....	21
2.2.4 <i>Interactions lumière-matière</i> .....	23
2.2.4.1 L'absorption .....	23
2.2.4.2 L'émission spontanée.....	23
2.2.4.3 L'émission stimulée .....	23
2.3 FONCTIONNEMENT D'UN LASER.....	25
2.3.1 <i>Le milieu actif</i> .....	25
2.3.2 <i>Le système de pompage</i> .....	29
2.3.3 <i>La cavité de résonance</i> .....	30
2.3.4 <i>Les différents modes de l'émission du rayonnement laser</i> .....	31
2.4 ACTIVITE BIOLOGIQUE DES LASERS.....	33
2.4.1 <i>Réactions tissulaires lors de l'irradiation par laser</i> .....	33
2.4.1.1 Réflexion.....	34
2.4.1.2 Transmission.....	34
2.4.1.3 Diffusion .....	34
2.4.1.4 Absorption.....	34
2.4.2 <i>Les principaux effets de l'irradiation par laser sur les tissus</i> .....	35
2.4.2.1 Effet photoablatif .....	36
2.4.2.2 Effet photochimique.....	37
2.4.2.3 Effet photothermique .....	37
2.4.2.4 Effet mécanique .....	37
2.4.2.5 Effet biostimulant.....	38
2.4.3 <i>Modification de l'action biologique en fonction du coefficient d'absorption dans l'eau et l'hémoglobine</i> .....	38
2.5 LES DIFFERENTS LASERS UTILISES EN ODONTOLOGIE .....	39
2.5.1 <i>Les lasers à gaz</i> .....	39
2.5.1.1 Le laser hélium néon .....	40
2.5.1.2 Le laser argon .....	40
2.5.1.3 Le laser CO <sub>2</sub> .....	40
2.5.2 <i>Les lasers à solide</i> .....	40
2.5.2.1 Le laser Erbium-YAG .....	40
2.5.2.2 Le laser Erbium-Cr YSGG.....	41
2.5.2.3 Le laser Nd-YAG.....	41
2.5.2.4 Le laser Nd-YAP .....	41
<b>3 LES BIPHOSPHONATES .....</b>	<b>43</b>
3.1 LE REMODELAGE OSSEUX.....	43
3.2 DEFINITION .....	46
3.3 LES DIFFERENTES MOLECULES ET LA RELATION STRUCTURE – ACTIVITE .....	47
3.4 MODES D'ACTION .....	49
3.4.1 <i>Les effets tissulaires</i> .....	50
3.4.2 <i>Les effets cellulaires</i> .....	50
3.4.3 <i>Les effets moléculaires</i> .....	50
3.5 PHARMACOCINETIQUE.....	52
3.5.1 <i>L'absorption</i> .....	52
3.5.2 <i>La distribution</i> .....	53
3.5.3 <i>L'élimination</i> .....	53
3.6 LES INDICATIONS DU TRAITEMENT AUX BIPHOSPHONATES .....	54

<b>4</b>	<b>L'OSTEONECROSE DES MAXILLAIRES DUE AUX BIPHOSPHONATES .....</b>	<b>55</b>
4.1	HISTORIQUE.....	55
4.2	EPIDEMIOLOGIE .....	55
4.3	PHYSIOPATHOLOGIE .....	56
4.3.1	<i>Théorie de l'hypocellularité.....</i>	<i>56</i>
4.3.2	<i>Théorie de l'hypovascularisation.....</i>	<i>57</i>
4.3.3	<i>Théorie des micro-fractures .....</i>	<i>57</i>
4.3.4	<i>Théorie infectieuse .....</i>	<i>57</i>
4.4	FACTEURS DE RISQUE.....	57
4.4.1	<i>Les facteurs thérapeutiques.....</i>	<i>58</i>
4.4.1.1	Le type de bisphosphonates.....	58
4.4.1.2	Dose cumulée et durée de traitement .....	58
4.4.2	<i>Les facteurs individuels .....</i>	<i>59</i>
4.4.2.1	Le sexe.....	59
4.4.2.2	Le type d'affection ayant motivé le traitement.....	59
	Il apparaît que l'ostéonécrose est plus fréquente lors du traitement de cancer du sein métastatique ou de myélomes [93][100][133]. .....	59
4.4.2.3	Comorbidités.....	60
4.5	CLINIQUE.....	61
4.5.1	<i>Délai d'apparition .....</i>	<i>61</i>
4.5.2	<i>Définition.....</i>	<i>62</i>
4.5.3	<i>Circonstances de découverte.....</i>	<i>63</i>
4.5.4	<i>Signes cliniques .....</i>	<i>63</i>
4.5.5	<i>Signes radiologiques .....</i>	<i>65</i>
4.5.6	<i>Aspects histologiques.....</i>	<i>68</i>
<b>5</b>	<b>LES TRAITEMENTS DES OSTEO-CHIMIO-NECROSES DUES AUX BIPHOSPHONATES .....</b>	<b>70</b>
5.1	TRAITEMENTS DE L'ONM DUE AUX BIPHOSPHONATES EN DEHORS DU LASER .....	70
5.1.1	<i>Le traitement médical.....</i>	<i>71</i>
5.1.2	<i>Le traitement chirurgical.....</i>	<i>73</i>
5.1.2.1	Intervention locale .....	75
5.1.2.2	Intervention radicale .....	76
5.1.2.3	Résultats des séries cliniques récentes de traitements chirurgicaux.....	78
5.1.3	<i>Les traitements adjuvants.....</i>	<i>85</i>
5.1.3.1	Les hormones parathyroïdiennes.....	85
5.1.3.2	L'oxygène hyperbare.....	88
5.1.3.3	Préparations riches en facteurs de croissance .....	89
5.1.3.4	Implantation de moelle osseuse .....	90
5.1.3.5	Traitement par Ozone .....	92
5.1.3.6	Faut-il interrompre le traitement par les biphosphonates ?.....	93
5.2	L'UTILISATION DU LASER EN ODONTOLOGIE DANS LE TRAITEMENT DES ONM.....	93
5.3	ANALYSE DE L'UTILISATION DU LASER DANS LA LITTERATURE .....	96
<b>6</b>	<b>CAS CLINIQUE .....</b>	<b>101</b>
6.1	PROTOCOLE OPERATOIRE .....	101
6.2	NOTRE CAS .....	102
6.2.1	<i>Antécédents: .....</i>	<i>102</i>
6.2.2	<i>Examen clinique à la première consultation: .....</i>	<i>103</i>
<b>7</b>	<b>CONCLUSION .....</b>	<b>108</b>
	<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>110</b>
	<b>ANNEXES :.....</b>	<b>125</b>

## 2 Les lasers

### 2.1 Historique

En 1917, Albert Einstein [85] présente sa théorie de l' « émission stimulée » selon laquelle un matériau peut émettre de la lumière s'il est correctement excité. Il distingue l'absorption de la lumière par la matière et l'émission spontanée de la lumière par la matière excitée mais note également que le processus d'absorption peut être inversé pour devenir un second type d'émission : l'émission stimulée. Les bases théoriques du fonctionnement du laser sont alors posées, mais de nombreux chercheurs pensent qu'il est techniquement impossible de construire un dispositif produisant de la lumière par émission stimulée.

En 1947, Charles Townes tente de construire des émetteurs à micro-ondes de plus hautes fréquences que ceux utilisés à l'époque. En 1953, il fabrique le premier MASER (Microwave Amplification by Stimulated Emission of Radiation) [85]. Par la suite de nombreux autres types de MASER seront développés toujours dans le domaine des micro-ondes. Le pas vers le domaine de la lumière visible semble hors d'atteinte.

Il faudra attendre 1960 pour que Théodore Maiman conçoive le premier laser optique fonctionnel (Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation). Il s'agit d'un laser « à rubis ». Ce chercheur a découvert que les ions de chrome d'un rubis artificiel émettent de la lumière rouge lorsqu'ils sont irradiés par la lumière verte d'une lampe au xénon.

Les lasers trouvent très tôt des débouchés industriels. La première application fut réalisée en 1965 et consistait à usiner un perçage de 4,7 mm de diamètre et de 2 mm de profondeur dans du diamant avec un laser à rubis. Cette opération se faisait en 15 min, alors qu'une réalisation classique prenait 24 heures.

En 1967, Peter Houlcroft découpe une plaque d'acier inoxydable de 2,5 mm d'épaisseur à une vitesse de 1mm/min, sous dioxygène avec un laser CO<sub>2</sub> de 300 W et conçoit la première tête de découpe.

# 1 Introduction

L'ostéonécrose des mâchoires succédant à des traitements radiothérapeutiques de cancer a été décrite en 1950 [60]. Par contre, l'ostéonécrose des maxillaires liée au traitement par biphosphonates n'a été reconnue qu'il y a un peu plus de 10 ans à la suite de deux articles parus dans le même numéro du Journal of Oral and Maxillofacial Surgery chez des sujets traités pour la plupart pour une pathologie maligne. [74]

Wang [127] pensait qu'il s'agissait d'une conséquence de la chimiothérapie alors que Marx soupçonnait la responsabilité du traitement par biphosphonates que recevaient ces 36 patients.

Peu après, l'équipe de Ruggiero confirmait cette hypothèse sur une série de 63 cas .

Depuis, de nombreuses publications ont confirmé l'existence de cette complication de la thérapeutique par biphosphonates.

Dans la même période en 1963 des chercheurs américains tels que White et Anderholm montrent qu'il est possible de générer une onde de choc à l'intérieur d'un métal suite à une irradiation laser impulsionnelle.

Bien que les procédés soient démontrés, il faut attendre leur association à des machines adaptées pour qu'ils soient implantés en milieu industriel. Ces conditions sont remplies à la fin des années 1970. Les premières plateformes industrielles sont implantées en France dès les années 1980. Dès lors le laser s'impose comme un outil de production industrielle dans le micro-usinage. Ses principaux avantages sont un usinage à grande vitesse de l'ordre de 10 mm/min, sans contact et sans usure d'outil.

Les premières applications médicales apparaissent dans les années 60.

## **2.2 Principe des lasers**

### **2.2.1 Qu'est-ce que la lumière?**

La lumière est un phénomène électromagnétique de nature corpusculaire et ondulatoire : on parle de dualité de la lumière.

En 1666, Isaac Newton dans ses travaux sur l'optique considérait que la lumière était de nature corpusculaire. Plus tard, Maxwell élaborera la théorie ondulatoire de la lumière (1865).

En 1905, Einstein démontre qu'il faut considérer l'énergie lumineuse sous forme de grains et il confère à ces grains un caractère corpusculaire en montrant qu'ils possèdent comme les particules une quantité de mouvement. Ces particules d'abord nommées « quanta d'énergie » seront par la suite appelées photons [12][34].

### **2.2.2 Nature corpusculaire de la lumière**

Chaque photon possède les caractéristiques suivantes :

- masse nulle = 0,7
- vitesse de déplacement  $c = 3,108 \text{ m/s}$  (vitesse de la lumière)
- énergie  $h = 6,62 \cdot 10^{-34} \text{ J.s}$  (constante de Planck)

Un atome est constitué d'un noyau et d'électrons qui gravitent autour de celui-ci. Un électron gravitant au plus près d'un noyau possède une énergie inférieure à ceux dont les trajectoires sont les plus éloignées. Il est possible d'apporter de l'énergie aux électrons afin qu'ils puissent transiter d'un niveau d'énergie donné au niveau d'énergie supérieure. On dit alors que l'atome est excité car il a stocké de l'énergie. Afin de revenir sur son orbite initiale, l'électron va convertir ce surplus d'énergie en photon.

### **2.2.3 La lumière est une onde électromagnétique**

Une onde électromagnétique transporte de l'énergie sans transporter de matière et est caractérisée par sa longueur d'onde  $\lambda$ , mesurée en mètres, sa vitesse de propagation «  $c$  » en mètre par seconde et sa fréquence exprimée en Hertz.

Les photons ainsi émis ont une longueur d'onde qui sera dépendante à la fois de la différence d'énergie entre les orbites et du type de l'atome stimulé.

Selon la longueur d'onde, on distingue différents domaines du spectre électromagnétique. Le domaine de la lumière visible par l'œil humain s'étend de 400 nanomètres (nm) (violet) à 780 nm (rouge).

Lorsqu'on augmente la longueur d'onde, on rencontre successivement les domaines de l'infrarouge, des micro-ondes, puis des ondes radio. De l'autre côté du spectre, vers les courtes longueurs d'onde, se trouvent l'ultraviolet les rayons X et les rayons gamma, figure 1.

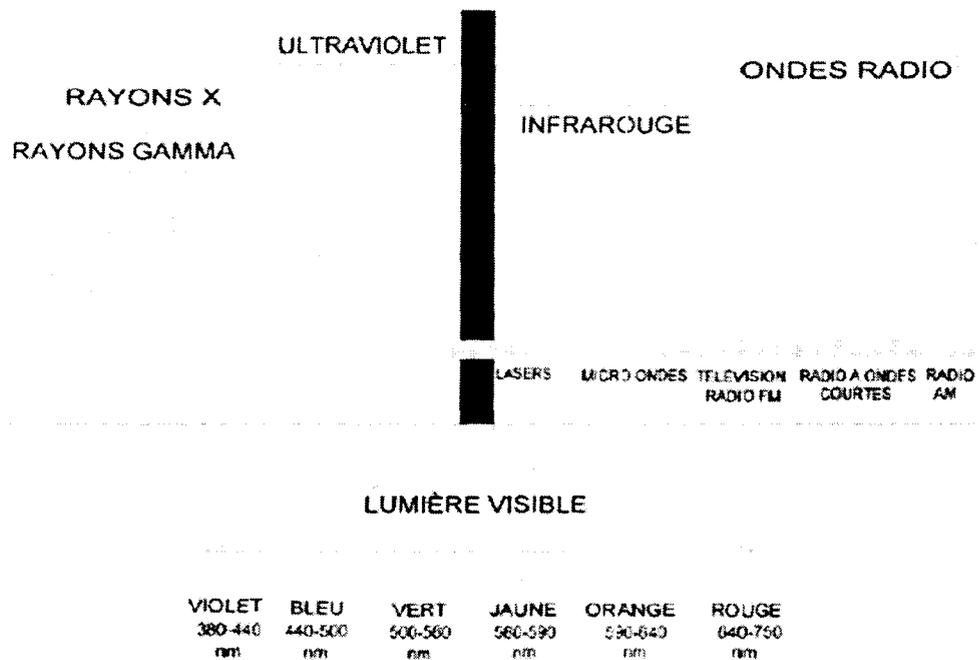


Figure 1 : Illustration du spectre d'énergie électromagnétique couvrant toutes les longueurs d'onde et toutes les fréquences de rayonnement, d'après Azzouzi [8].

La lumière visible ou lumière blanche est polychromatique. Elle peut être décomposée en passant à travers un prisme, en longueurs d'ondes isolées correspondant à des couleurs distinctes.

Le déplacement des photons est aléatoire et le déplacement de la lumière se fait de façon pluridirectionnelle avec une divergence du faisceau lumineux.

À l'inverse, l'émission laser se caractérise par :

- Son caractère monochromatique : à chaque type de laser correspond une longueur d'onde, spécifique du milieu utilisé pour la création de la lumière laser [83].
- Sa directivité: les ondes lumineuses se déplacent dans une seule direction en formant un faisceau étroit et non divergent [83][15].
- Sa cohérence spatio-temporelle: tous les photons ont une identité de phase dans le temps et dans l'espace [83].

## 2.2.4 Interactions lumière-matière

### 2.2.4.1 L'absorption

Lorsqu'il est éclairé par un rayonnement électromagnétique (la lumière), un atome peut passer d'un état  $n$  à un état  $n' > n$ , en prélevant l'énergie correspondante sur le rayonnement. Ce processus est *résonnant* : la fréquence du rayonnement  $\omega$  doit être proche d'une *fréquence de Bohr atomique* pour qu'il puisse se produire. Les fréquences de Bohr atomiques sont définies par  $\hbar\omega_{nn'} = (E_{n'} - E_n)$ , où  $E_{n'} > E_n$  sont les énergies des états  $n'$  et  $n$ . On peut interpréter ce processus comme l'absorption d'un photon du rayonnement (d'énergie  $\hbar\omega = h\nu$ ) faisant passer l'atome du niveau d'énergie  $E_n$  vers le niveau d'énergie  $E_{n'}$ . La condition de résonance correspond alors à la conservation de l'énergie.

C'est par ce mécanisme que les atomes absorbent la lumière.

### 2.2.4.2 L'émission spontanée

Ce processus est le symétrique du précédent : un atome dans un état excité  $n'$  peut se désexciter vers un état  $n$ , même en l'absence de rayonnement. Le rayonnement est émis dans une direction aléatoire avec une phase aléatoire, et sa fréquence est égale à la fréquence de Bohr. On peut interpréter ce processus comme l'émission d'un photon d'énergie dans une direction aléatoire.

### 2.2.4.3 L'émission stimulée

En 1917, Einstein découvre qu'il doit exister en proportion égale à l'absorption un autre type d'interaction : c'est l'émission stimulée. Ainsi le passage de l'atome d'un état excité à un état fondamental peut-être induit par un photon. Un atome excité  $n'$  peut se « désexciter » devenant  $n$  sous l'effet d'une onde électromagnétique, qui sera alors *amplifiée*. Comme pour l'absorption, ce processus n'est possible que si la fréquence du rayonnement est proche de la fréquence de Bohr.

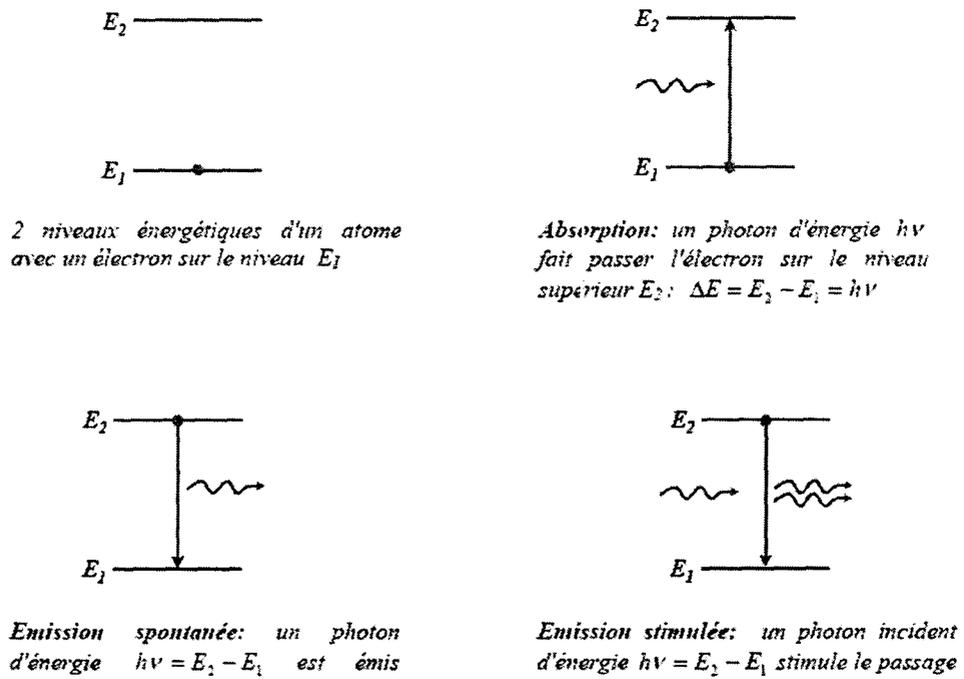


Figure 2 : Schéma récapitulatif des différents processus de l'interaction lumière-matière [85].

Lors de l'émission spontanée, le photon peut-être émis dans toutes les directions, contrairement à l'émission stimulée où le photon incident et le photon émis ont la même phase, la même direction de propagation et la même fréquence. Cette lumière émise cohérente caractérise le fonctionnement du laser où une réaction en chaîne se produit car chaque photon incident rencontrant un atome excité entraîne la libération de deux photons. Il y a donc une « amplification de lumière par émission stimulée le rayonnement » qui définit les termes de LASER (Light Amplified Stimulated Emission of Radiations) [85].

La seule découverte de l'émission stimulée n'a cependant pas été suffisante pour créer des lasers. En effet, dans la matière, les atomes, les ions ou les molécules sont beaucoup plus nombreux dans un état non excité que dans un état excité. Il n'est donc pas possible de provoquer assez d'émissions stimulées pour produire de la lumière laser. Il fallait trouver un moyen de renverser la tendance et d'obtenir dans le milieu plus d'atomes (ou d'ions ou de molécules) excités que d'atomes au repos. Ce processus est appelé inversion de population.

Le physicien français Alfred Kastler en 1949 apporta une solution à ce problème : le pompage optique. Cette méthode permet de transférer de l'énergie lumineuse à des atomes. Le pompage optique n'est pas néanmoins la seule façon d'obtenir l'inversion de population : celle-ci peut être aussi provoquée par des décharges électriques ou par certaines réactions chimiques.

## 2.3 Fonctionnement d'un laser

Un laser est constitué de trois éléments fondamentaux : un milieu actif, un système de pompage et une cavité de résonance.

### 2.3.1 Le milieu actif

C'est dans le milieu actif (gaz, liquide, solide) qu'a lieu l'émission stimulée entre deux niveaux d'énergie. C'est lui qui conditionne la longueur d'onde émise par le laser. On distingue les lasers à gaz (argon, krypton, CO<sub>2</sub>), les lasers à solides (rubis, ND:YAG), les lasers à semi-conducteurs (diode), les lasers à liquide ou à colorants. Les milieux actifs étant très variés, la gamme de longueurs d'ondes possibles est très large allant de l'infra-rouge à l'ultraviolet. Par conséquent les utilisations du laser peuvent être diverses.

Le milieu actif a pour particularité de pouvoir stocker de l'énergie de l'extérieur en rentrant dans un état d'excitation d'une durée de vie suffisamment importante afin qu'il se désexcite par le phénomène d'émission stimulée.

- Milieux solides :

Ces lasers utilisent des milieux solides, tels que des cristaux ou des verres comme milieu d'émission des photons. Le cristal ou le verre n'est que la matrice et doit être dopé par un ion qui est le milieu laser. Le plus

ancien est le laser à rubis dont l'émission provient de l'ion chrome ( $\text{Cr}^{3+}$ ). D'autres ions sont très utilisés (la plupart des terres rares : Néodyme (Nd), Ytterbium (Yb), Praséodyme (Pr), Erbium (Er), Thulium (Tm), le titane et le chrome, entre autres). La longueur d'onde d'émission du laser dépend essentiellement de l'ion dopant, mais la matrice influe aussi. Ainsi, le verre dopé au néodyme n'émet pas à la même longueur d'onde (1 053 nm) que le Grenat d'Yttrium et d'Aluminium (communément désigné par son acronyme YAG) dopé au néodyme (1 064 nm).

Ces lasers qui utilisent le milieu solide, fonctionnent en continu ou de manière impulsionnelle (impulsions de quelques microsecondes à quelques femtosecondes-millionième de milliardième de seconde). Ils sont capables d'émettre aussi bien dans le visible que dans le proche infrarouge et l'ultraviolet.

Le milieu amplificateur peut être un barreau dans le cas d'un laser Nd-YAG, mais il peut aussi se présenter sous la forme d'une fibre dans le cas des lasers à fibre (donc dopé au Yb et la matrice est en silice).

Les plus utilisés en Médecine sont :

- Le Nd-YAG (neodymium-doped yttrium aluminium garnet). Il émet à une longueur d'onde de 1064 nm.
- L' Er-YAG (erbium-doped yttrium aluminium garnet). Il émet dans l'infrarouge à une longueur d'onde de 2940 nm.
- Le Nd-YAP (neodymium-doped yttrium aluminum perovskite). Il émet à 1340 nm, figure 4.

- Milieus liquides :

Ce sont généralement des colorants. Le fonctionnement des lasers à colorants s'explique par l'émission de fluorescence par les colorants organiques excités par une lumière. Dans les lasers à liquide, le milieu d'émission est un colorant organique (rhodamine 6G par exemple) en solution liquide enfermé dans une fiole de verre. Le rayonnement émis peut aussi bien être continu que discontinu suivant le mode de pompage. Les fréquences émises peuvent être réglées à l'aide d'un prisme

régulateur, ce qui rend ce type d'appareil très précis. Le choix du colorant détermine essentiellement la gamme de couleurs du rayon qu'il émettra. La couleur (longueur d'onde) exacte peut être réglée par des filtres optiques.

- Milieux gazeux :

Ils sont de plusieurs types :

- Les lasers à gaz carbonique (mélanges d'hélium, néon, argon, dioxyde de carbone (CO<sub>2</sub>)). Ils émettent dans l'infrarouge à 10 600 nm. Le milieu générateur de photons est un gaz contenu dans un tube en verre ou en quartz. Le faisceau émis est particulièrement étroit et la fréquence d'émission est très peu étendue.
- Les lasers à CO<sub>2</sub> sont capables de produire de très fortes puissances (fonctionnement en impulsion) de l'ordre de 10<sup>6</sup> Watts. C'est le marquage laser le plus utilisé dans le monde.
- Il existe aussi une sous-famille des lasers à gaz : les lasers « excimer » qui émettent dans l'ultraviolet. Dans la majorité des cas, ils sont composés d'au moins un gaz noble et habituellement d'un gaz halogène. Le terme « excimer » vient de l'anglais *excited dimer* qui signifie une molécule excitée composée de deux atomes identiques (exemple : deux atomes de Xénon Xe<sub>2</sub>). En fait certains lasers dits excimères utilisent des exciplexes qui sont des molécules composées de deux atomes différents (par exemple, gaz noble et halogène : Argon-Fluor (ArF), Xénon-Chlore (XeCl)). L'excitation électrique du mélange produit ces molécules exciplexes qui n'existent qu'à l'état excité. Après émission du photon, l'exciplexe disparaît car ses atomes se séparent, donc le photon ne peut être réabsorbé par l'excimer non excité, ce qui permet un bon rendement au laser.

- Diode laser :

Un semi-conducteur est composé d'au moins deux couches de cristaux contenant des atomes d'impuretés (ces semi-conducteurs sont dits dopés) reliés par une bande de jonction dans laquelle le courant sera émis.

Les longueurs d'onde émises se situent dans l'infra-rouge et dans le visible où seul le rouge peut être émis. Ces longueurs d'onde dépendent du nombre de couches de semi - conducteurs du laser et de la composition des couches elles-mêmes. Par exemple les lasers employés en ophtalmologie sont en général composés du cristal semi-conducteur Gallium-Aluminium-Arsenic (GaAlAs) et émettent à 810 nm. Pour l'Aluminium-Gallium-Indium-Phosphore (AlGaInP), le laser émet des longueurs d'onde entre 670 et 690 nm.

Dans une diode laser (ou laser à semi-conducteur), le pompage se fait à l'aide d'un courant électrique qui enrichit le milieu générateur en trous (un trou est une zone du cristal avec une charge positive car un électron manque) d'un côté, et en électrons supplémentaires de l'autre. La lumière est produite au niveau de la jonction par la recombinaison des trous et des électrons. Souvent, ce type de laser ne présente pas de miroirs de cavité : le simple fait de cliver le semi -conducteur, de fort indice optique, permet d'obtenir un coefficient de réflexion suffisant pour déclencher l'effet laser. Ce type de laser représente l'immense majorité des lasers utilisés dans l'industrie.

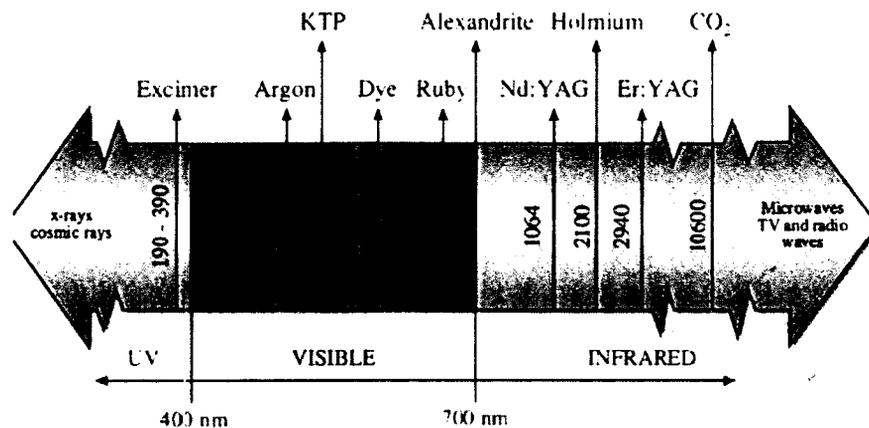


Figure 3 : Spectre des différents lasers, Journal Oral laser Applications [133].

Par ailleurs, les lasers peuvent être aussi bien continus que fonctionner dans un régime impulsif, auquel cas on pourra les qualifier également selon la durée caractéristique de leurs impulsions (lasers continus / lasers picosecondes / lasers femtosecondes).

### 2.3.2 Le système de pompage

Un système de pompage est nécessaire pour maintenir une inversion de population. Ce système permet de maintenir soit une inversion de façon à ce que la lumière soit continue (CW = Continuous Wave) entre 0.1 et 1 seconde, soit une inversion de population réalisée par pulses (Q-switching ou mode-locked) qui ne durent que quelques microsecondes ou picosecondes.

Le pompage se fait grâce à une source d'énergie extérieure au milieu actif et qui peut être :

- soit un rayonnement émis par une lampe dans le milieu actif : c'est le pompage optique utilisé dans divers lasers à milieu actif solide comme le Nd : YAG
- soit un courant électrique : c'est le mode de fonctionnement du laser diode.

Ce système a pour but de créer une excitation au niveau des molécules du milieu actif. Cette instabilité moléculaire permettra de favoriser les phénomènes d'émission stimulée ; il s'agit de l'inversion de population.

Les méthodes de pompage les plus utilisées sont :

- le pompage électronique par décharges électroniques (continu, radio fréquence...). Une décharge électrique peut exciter certains atomes (hélium).
- le pompage chimique : combustion (flamme, l'explosion).
- le pompage optique : flash lumineux (ex : Laser Lokki®), lampes à arc, autres lasers. Apport au milieu d'énergie lumineuse : les photons

émis par la source lumineuse sont absorbés par le milieu et peuplent le niveau d'énergie supérieur, figure 5.

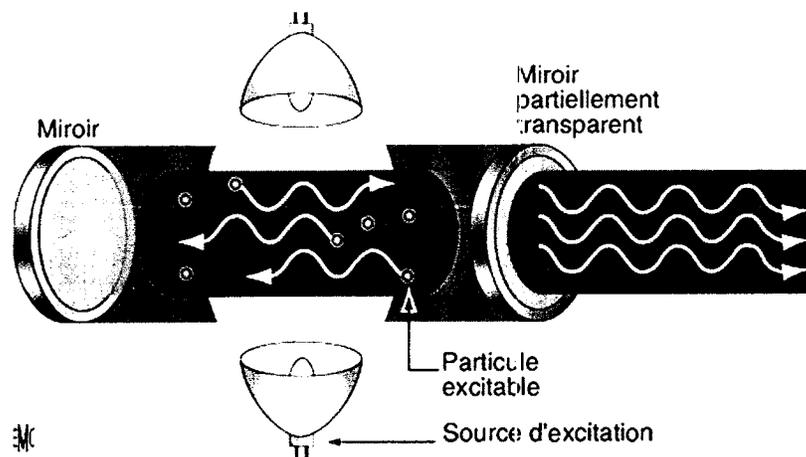


Figure 4 : Schéma de principe d'un laser (ici milieu solide avec pompage optique), d'après Mordon, [84]

### 2.3.3 La cavité de résonance

Une cavité de résonance, ou résonateur optique, est composée de miroirs permettant d'augmenter les collisions entre photons et atomes.

La cavité de résonance est destinée à permettre obtenir une résonance optique. Le but est d'amplifier le phénomène de pompage. Pour cela, la cavité de résonance comporte deux miroirs hautement réfléchissants placés face à face et séparés par une distance en relation avec la longueur d'onde produite.

Dans la cavité, les électrons rebondissent contre les miroirs réfléchissants et ceci provoque d'autres émissions stimulées s'ajoutant à l'excitation. L'un des miroirs étant semi transparent, lorsque l'énergie au sein de la cavité est suffisante, les photons parfaitement en phase les uns avec les autres vont pouvoir traverser ce miroir et ainsi aboutir à la formation du rayonnement laser, figure 6.

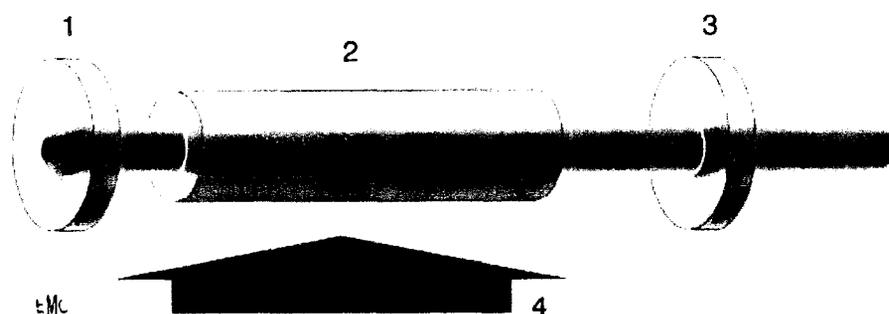


Figure 5 : Schéma de principe d'un laser.

1. Miroir arrière ; 2. Milieu amplificateur ; 3. Miroir avant ; 4. Système d'excitation. ,d'après Jean-Marc Brunetaud, [16].

### 2.3.4 Les différents modes de l'émission du rayonnement laser

L'émission laser peut être délivrée à la sortie du résonateur optique selon trois modes : mode continu, mode impulsionnel, mode impulsionnel déclenché

- en mode continu la puissance délivrée est constante pendant toute la durée du tir, figure 7.
- en mode impulsionnel l'énergie est délivrée par « pulses » dont la fréquence et la puissance sont modulables ; l'ampleur des pulses détermine l'énergie transmise. La variation de durée du pulse est permise par le système de pompage, figure 7.
- en mode impulsionnel déclenché, ou mode ultra-pulsé, les pulses ont une durée et une puissance fixes. La modulation se fait en variant la fréquence des pulses.

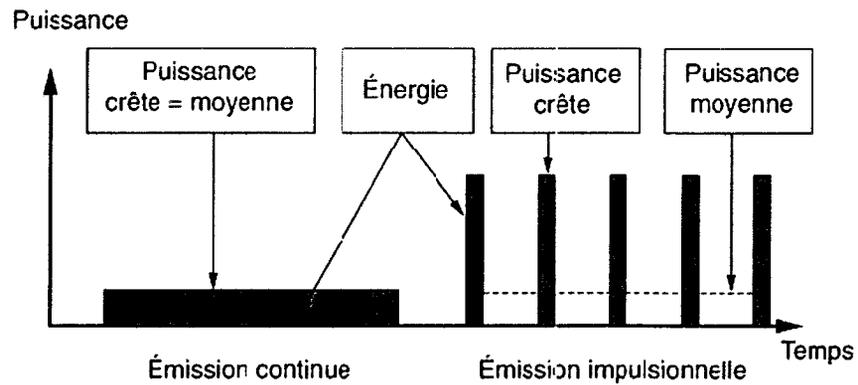


Figure 6 : Exemple d'une émission continue et d'une émission impulsionnelle à 5 Hz, d'après Jean-Marc Brunetaud, [16]

De par son fonctionnement le laser a des propriétés spécifiques [83] :

- Cohérence : la lumière laser présente une cohérence temporelle et spatiale. C'est-à-dire que les photons émis sont identiques, ils vont à la même vitesse, dans la même direction, ont la même longueur d'onde et sont en phase.
- Monochromaticité : les photons émis étant de la même longueur d'onde que le rayon incident, la lumière émise est quasi monochromatique et correspond ainsi à une unique longueur d'onde qui dépend du milieu actif dans lequel le rayonnement est produit.
- Directivité : cette propriété découle aussi de la cohérence des photons qui se déplacent dans la même direction. Le laser émet donc des rayons quasi parallèles, dans la même direction, contrairement à la lumière blanche émise par une lampe par exemple qui diffuse dans toutes les directions. Le laser est dit directif [84].
- Puissance : la puissance d'une source lumineuse est l'énergie qu'elle émet par seconde (unité internationale: le Watt). Contrairement à une source lumineuse usuelle comme une lampe dont la puissance est

répartie dans tout l'espace et donc « atténuée », un laser concentre ses rayons dans un espace très restreint. Par conséquent l'intensité lumineuse perçue par unité de surface est très élevée. Les puissances des lasers vont de quelques milli-Watts (mW) (lasers à fonctionnement continu) à quelques giga-Watts (GW) (lasers à impulsions brèves).

## 2.4 Activité biologique des lasers

### 2.4.1 Réactions tissulaires lors de l'irradiation par laser

La longueur d'onde du laser va conditionner les effets biologiques du rayonnement. En effet, selon la longueur d'onde utilisée, (pour les lasers dentaires entre 800nm et 1060nm), les capacités d'absorption et de pénétration vont différer.

Pour une utilisation optimale, il est donc nécessaire d'utiliser un laser dont la longueur d'onde est adaptée aux tissus cibles, figure 8.

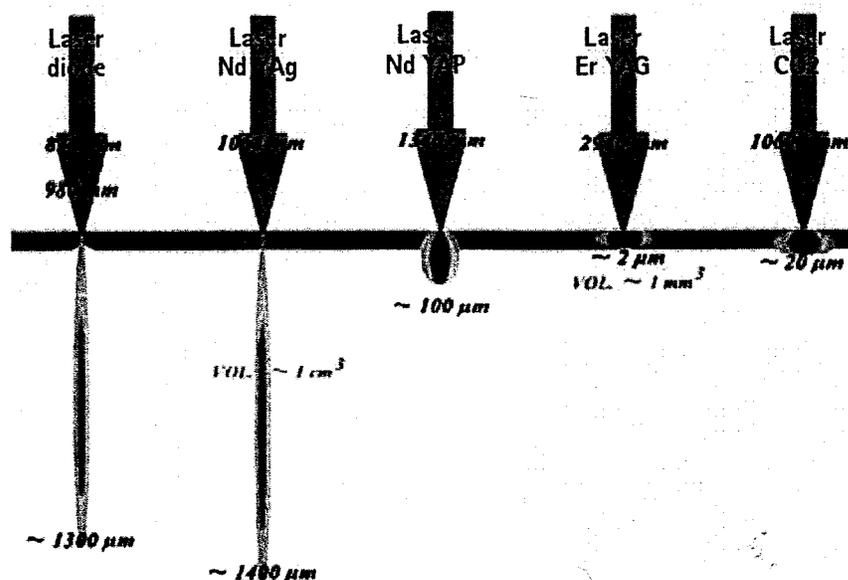


Figure 7 : Pénétration relative de l'énergie ces rayonnements dans les tissus mous, d'après G.Rey et P.Missika [98].

#### **2.4.1.1 Réflexion**

Il s'agit d'un changement de direction du rayon lors de sa rencontre avec une surface. La lumière laser est réfléchi sur la surface de la cible comme s'il s'agissait d'un miroir. La direction du photon réfléchi sera donc opposée à celle du photon incident. Lors de la réflexion, ni la longueur d'onde, ni l'énergie du photon ne sont modifiées.

#### **2.4.1.2 Transmission**

Le rayonnement peut être transmis au travers de la matière comme la lumière à travers le verre. Le tissu cible à travers lequel est transmis le rayon n'est pas modifié.

#### **2.4.1.3 Diffusion**

La diffusion optique est liée à la présence d'une hétérogénéité au sein du milieu ce qui induit une dispersion des photons, réduisant l'efficacité de leur progression jusqu'à la cible. Cette diffusion distribue l'énergie dans un volume important et limite la conversion en énergie thermique. Ceci aboutit à un effet thérapeutique limité.

#### **2.4.1.4 Absorption**

L'énergie du rayon laser est absorbée par la cible et elle est convertie le plus souvent en chaleur ; elle peut être aussi ré-émise avec une longueur d'onde différente : c'est la fluorescence. L'absorption est caractéristique d'un milieu ; elle est définie par un coefficient d'absorption. Plus il est grand, plus vite le rayonnement sera absorbé et converti en chaleur, et donc moins la profondeur de pénétration sera grande.

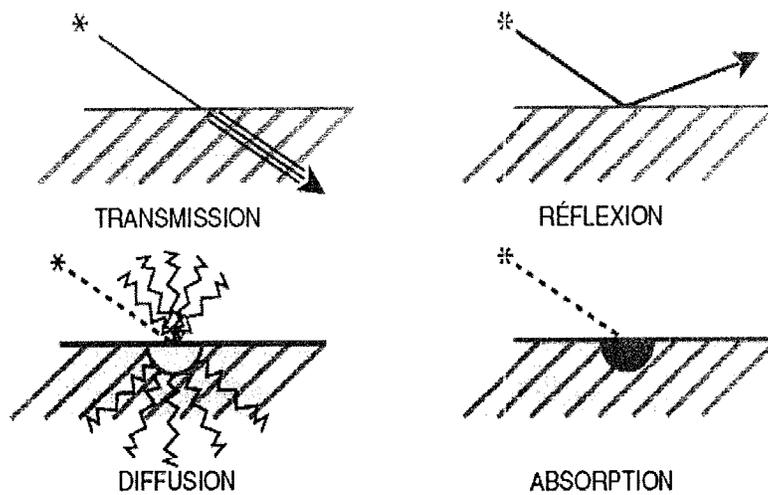


Figure 8 : Action du faisceau laser sur un tissu, d'après Yves-Victor Kammani [54].

Le pourcentage de chacun de ces phénomènes dépendra des caractéristiques du rayonnement laser ainsi que de la constitution du tissu irradié.

#### 2.4.2 Les principaux effets de l'irradiation par laser sur les tissus

L'irradiation d'un tissu biologique par un laser génère une grande variété de mécanismes d'interactions. Cette diversité est principalement due au grand nombre de paramètres mis en jeu lors de ce type d'interaction [84] :

- les paramètres optiques du tissu (réflexion, absorption, diffusion) qui conditionnent la pénétration de la lumière dans la peau ;
- les paramètres physiques (thermique et mécanique) de la cible et du tissu environnant qui jouent un grand rôle dans la génération d'un dommage spécifique ;

les paramètres liés à la source laser (longueur d'onde, durée d'émission, énergie appliquée, taille du spot, fluence et irradiance) qui influencent les mécanismes d'interaction.

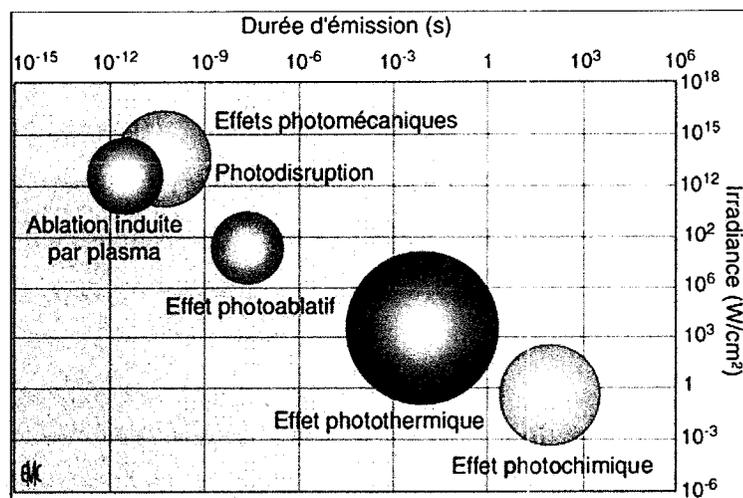


Figure 9 : Répartition des effets produits par les lasers sur le tissu biologique en fonction de la durée d'émission et de l'irradiance, d'après Mordon, [84].

#### 2.4.2.1 Effet photoablatif

Cet effet est basé sur l'utilisation de photons présentant une énergie supérieure à l'énergie de liaisons des molécules biologiques. Le processus photoablatif, figure 11, consiste ainsi en une dissociation ou une rupture de la matière et de l'expulsion des fragments à une vitesse supersonique [84].

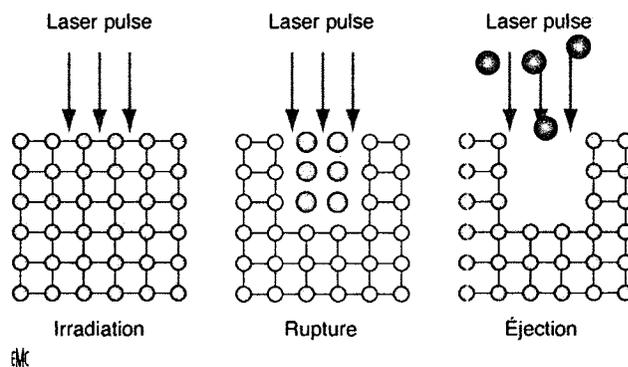


Figure 10 : Principe de l'effet photoablatif, d'après Mordon, [84].

C'est un effet de coupe, une ablation de matériel sans lésion thermique sur les berges, comme le ferait une lame de bistouri électrique. Les molécules sont cassées et les composants sont gazéifiés sans ou avec peu de génération de chaleur sur les berges. L'effet est très superficiel car la lumière est très fortement absorbée par le tissu. Plus le coefficient d'absorption est élevé, plus le seuil d'ablation est bas.

En général, l'énergie laser est appliquée en mode continu avec un temps d'application relativement court pour ne pas entraîner d'élévation thermique trop importante.

#### **2.4.2.2 Effet photochimique**

Un phénomène photodynamique a pour finalité la destruction de tissu par une réaction photochimique. Le procédé consiste à illuminer avec la lumière laser à une longueur d'onde précise un tissu pathologique préalablement marqué par un photo-sensibilisateur afin d'induire des réactions cytotoxiques se traduisant par une nécrose tissulaire. C'est la photothérapie dynamique très utilisée en médecine.

#### **2.4.2.3 Effet photothermique**

Il résulte de l'élévation de la température au niveau de la cible et va dépendre de la conductivité thermique du tissu ainsi que de la vascularisation locale. Il conduit à la dénaturation ou à la destruction d'un volume tissulaire. Le niveau d'efficacité dépend des paramètres du laser et dans une moindre mesure des caractéristiques du tissu à traiter.

#### **2.4.2.4 Effet mécanique**

Il se caractérise par la production d'une onde de choc. Il est très peu marqué sur les tissus mous.

### 2.4.2.5 Effet biostimulant

Le laser permettrait une biostimulation tissulaire, figure 12. En effet, l'énergie photonique du rayonnement laser est convertie en énergie chimique sous forme d'ATP à l'intérieur de la cellule.

Cela induit une augmentation de l'activité mitochondriale [45].

La biostimulation laser favorise la cicatrisation car elle module le taux de prostaglandines (médiateurs chimiques de l'inflammation), libère des facteurs de croissance, améliore l'action des macrophages, favorise la prolifération fibroblastique, facilite la synthèse du collagène, et donc améliore la cicatrisation [45][67][85].

À cet effet cicatrisant s'ajoute un effet anti-inflammatoire et antalgique[98].

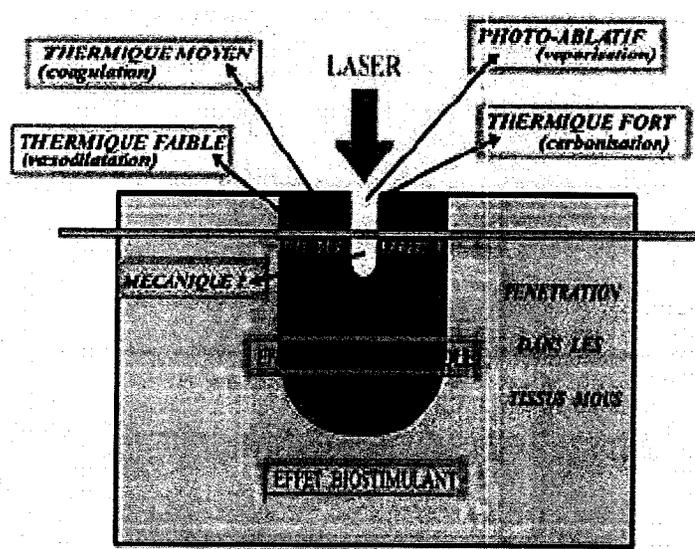


Figure 11 : Les principaux effets du rayonnement laser sur les tissus ciblés, d'après G.Rey et P.Missika [97].

### 2.4.3 Modification de l'action biologique en fonction du coefficient d'absorption dans l'eau et l'hémoglobine

Pour choisir le laser adapté aux différentes utilisations souhaitées, il convient de connaître le coefficient d'absorption. En effet, dans les tissus

biologiques, la présence d'eau, de protéines, de pigments va déterminer un coefficient d'absorption spécifique. Il sera nécessaire d'avoir une concordance entre la longueur d'onde du rayonnement et le spectre d'absorption de la matière. Le coefficient d'absorption dépend de la longueur d'onde de la source utilisée et les pics d'absorption peuvent être très différents selon les tissus, figure 13.

De ce fait, certains lasers auront une bonne efficacité de coagulation mais un faible effet de coupe en raison d'une bonne absorption dans l'hémoglobine mais faible dans l'eau. D'autres au contraire ont une faible pénétration tissulaire ce qui entraîne un effet de coupe important mais une faible efficacité pour assurer l'hémostase.

Explication de la courbe hémoglobine eau  
*Explanation of the water haemoglobin diagram*

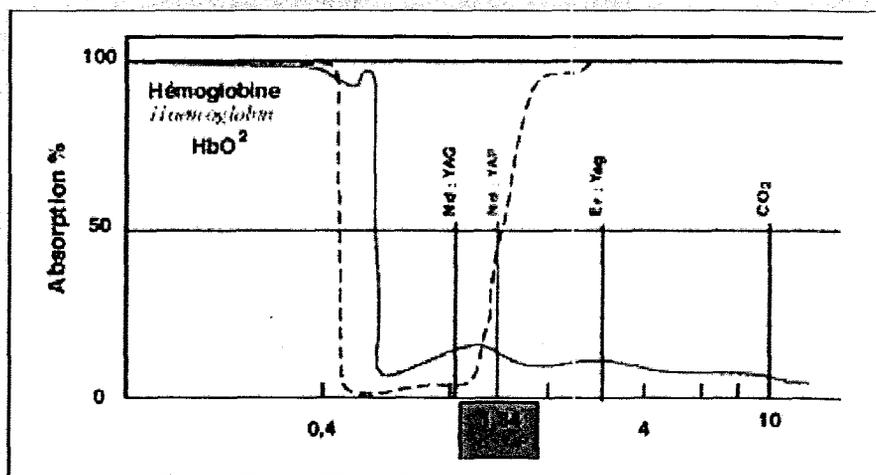


Figure 12 : Absorption hémoglobine/eau en fonction de la longueur d'onde, d'après Thèse A. Moster [85].

## 2.5 Les différents lasers utilisés en odontologie

### 2.5.1 Les lasers à gaz

### **2.5.1.1 Le laser hélium néon**

Capable d'émettre en continu, il possède des longueurs d'onde dans le spectre visible. Il trouve des applications dans le domaine médical à partir des années 80 et est ainsi le premier laser utilisé pour la bio-stimulation. En effet, d'après Chomette et coll., la photostimulation obtenue par ce laser entraîne une accélération des phénomènes de bourgeonnement vasculaire puis de réparation fibroblastique. La cicatrisation est ainsi plus précoce et mieux constituée chez les patients traités par le laser hélium-néon [111][130].

### **2.5.1.2 Le laser argon**

Il est utilisé pour ses excellentes capacités hémostatiques [111], la prévention de la carie dentaire ou encore la chirurgie des tissus mous.

### **2.5.1.3 Le laser CO2**

C'est le laser le plus puissant. Sa longueur d'onde (10600nm) se situant dans l'infrarouge permet une utilisation dans la chirurgie des tissus durs et des tissus mous car il est fortement absorbé par l'hydroxyapatite et l'eau. Il permet donc d'obtenir une excellente hémostase par rapport au bistouri et un champ chirurgical relativement sec d'où une meilleure visibilité [111].

## **2.5.2 Les lasers à solide**

### **2.5.2.1 Le laser Erbium-YAG**

Bien que son rendement ne soit que de 1 %, il présente l'avantage d'une grande absorption dans l'eau, presque 10 fois supérieure au laser CO2 mais il est également très bien absorbé par l'hydroxyapatite. Ces propriétés d'absorption font qu'il est largement utilisé en odontologie

depuis les années 90 dans l'éviction carieuse. Il est aussi largement utilisé pour les tissus mous [130].

### **2.5.2.2 Le laser Erbium-Cr YSGG**

Il est constitué d'un noyau actif d'yttrium-scandium-gallium-grenat dopé avec des ions erbium et chrome. Sa longueur d'onde est de 2780 nm.

A la différence du précédent il fonctionne en mode pulsé. L'action photothermique résulte de la perturbation des tissus, à l'aide d'un dépôt de chaleur suffisant pour vaporiser les tissus [111].

### **2.5.2.3 Le laser Nd-YAG**

Son milieu solide est constitué d'Yttrium-Aluminium-Garnett. Sa longueur d'onde est de 1064 nm et peut-être utilisé en mode pulsé à des fréquences de tir de 10 kHz mais également en mode continu. Le pompage optique est effectué par des lampes à xénon ou à krypton ou encore de lasers diodes.

Son rayonnement est très pénétrant car environ 90% est absorbé à travers l'eau. Les applications en odontologie sont : les incisions de précision, la coagulation des tissus mous et le débridement sulculaire [111][78].

### **2.5.2.4 Le laser Nd-YAP**

Son milieu solide est un cristal Yttrium-Aluminium-Peroskite. Il émet à la longueur d'onde de 1,34 micromètres ( $\mu\text{m}$ ) et présente une absorption par l'eau très élevée.

Le laser Lokki® est équipé de deux fibres optiques biocompatibles en silice montées sur deux pièces à main en titane ; la première fibre de 320  $\mu\text{m}$  de diamètre est utilisée pour le traitement des tissus mous et le traitement dentinaire. La seconde de 200  $\mu\text{m}$  de diamètre est plus énergétique et essentiellement employée dans le traitement des canaux dès qu'ils autorisent le passage d'une lime endodontique de 20/100. Elle

permet d'aléser et de stériliser un canal. Elle convient également pour le traitement des puits et des fissures. Elle peut coaguler et permettre l'hémostase à 60 °C.

Le rayon laser n'est pas visible et pour visualiser le tir et il faut utiliser un laser de visée He-Ne de 655 nm (rouge).

Le laser Nd-YAP fonctionne en mode pulsé uniquement. Il permet une volatilisation instantanée de la couche superficielle du tissu, sans carbonisation. Le tir a une durée comprise entre 500 et 300 microsecondes ( $\mu$ s) selon le programme utilisé ce qui limite la diffusion thermique.

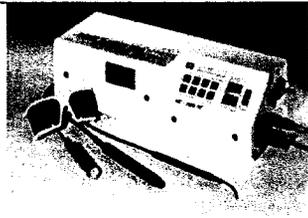
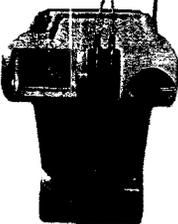
Les lasers à gaz	Les lasers à solide
 <p data-bbox="493 920 757 958">Laser helium-néon</p>	 <p data-bbox="827 920 1023 958">Laser Er-YAG</p>
 <p data-bbox="493 1267 667 1305">Laser Argon</p>	 <p data-bbox="827 1267 1088 1305">Laser Er-Cr YSGG</p>
 <p data-bbox="493 1599 644 1637">Laser CO<sub>2</sub></p>	 <p data-bbox="827 1592 1028 1630">Laser Nd-YAG</p>
	 <p data-bbox="827 1912 1150 1951">Laser Nd-YAP (Lokki®)</p>

Tableau 1 : Illustrations des différents lasers.

## 3 Les Biphosphonates

### 3.1 Le remodelage osseux

Il assure le renouvellement continu de l'os par un cycle permanent, assurant tout au long de la vie adulte, le remplacement de l'os ancien par de l'os nouveau [90] [89] [118].

L'os est composé de plusieurs types de cellules :

- les ostéoblastes ont pour fonction principale de synthétiser la matrice osseuse. Ils participent en outre au premier phénomène de minéralisation en favorisant la formation de phosphates tri - calciques inclus dans des vésicules de calcification. À mesure que la matrice est synthétisée et minéralisée les ostéoblastes diminuent leur activité : certains s'incorporent à la matrice et deviennent des ostéocytes, d'autres se transforment en cellules bordantes ; certains meurent par apoptose.
- Les ostéocytes proviennent des ostéoblastes qui ont été incorporés dans la matrice minéralisée. Ils interviennent dans la transmission de différentes informations chimiques et mécaniques par le biais de jonctions intercellulaires.
- Les cellules bordantes sont des ostéoblastes qui se sont aplatis pour constituer une couche cellulaire le long des surfaces osseuses.
- Les ostéoclastes proviennent des cellules souches de la lignée hématopoïétique (monocytes de la moelle osseuse). Le rôle essentiel de cette cellule est de résorber la matrice osseuse minéralisée. Ce sont les macrophages du tissu osseux, susceptibles d'une forte activité phagocytaire. A leur pôle basal se trouve une membrane plissée appelée bordure en brosse qui relargue des substances provoquant une dissolution de la phase

minérale du tissu osseux et une digestion de la matrice collagénique. Il s'ensuit la formation d'une lacune de résorption appelée lacune de Howship.

L'ensemble du squelette osseux est en permanent remaniement, avec une alternance de résorption et de formation osseuse. Il est le résultat de l'activité de multiples unités cellulaires appelées Basal Multicellular Units (BMU) : de manière séquentielle et couplée dans le temps et l'espace, des ostéoclastes phagocytent l'os ancien, le calcium est libéré dans la circulation sanguine, puis les ostéoblastes fabriquent une nouvelle matrice minéralisée.

Ce remodelage osseux se déroule en plusieurs phases, figure 14 [64] :

- une phase de repos où les cellules bordantes constituent une couche de protection pour l'os sous-jacent.
- une phase d'activation des ostéoclastes: les ostéoblastes permettent une différenciation des précurseurs ostéoclastiques en pré-ostéoclastes puis en ostéoclastes multinucléés qui sont activés et rentrent en contact avec la matrice osseuse à la faveur d'une rétraction des cellules bordantes.
- une phase de résorption ostéoclastique aboutissant à la formation d'une lacune osseuse.
- une phase de transition où l'ostéoclaste subit une apoptose et est remplacé par des macrophages qui terminent la phagocytose osseuse.
- une phase de synthèse où apparaissent des ostéoblastes qui produisent une nouvelle matrice non minéralisée. Les ostéoblastes se transforment alors en ostéocytes ou disparaissent par apoptose.

- une phase de minéralisation initiée par les phosphatases alcalines osseuses, avec apposition de cristaux d'hydroxyapatite entre les fibres de collagène.
- un retour à la phase de repos où les ostéoblastes encore vivants se transforment en cellules bordantes.

Le remodelage est considérablement plus rapide pour l'os compact que pour l'os trabéculaire.

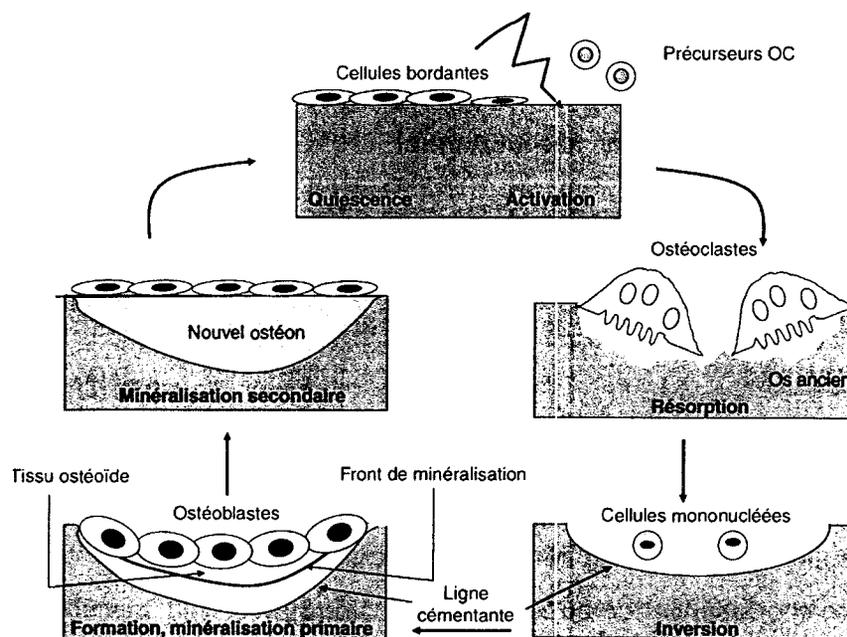


Figure 13 : Les différentes séquences du remodelage osseux. Divers stimuli amènent les préostéoclastes (préOC) sur une surface osseuse qui devient le siège d'une résorption ostéoclastique. Dans la lacune formée, des ostéoblastes viennent déposer la matrice collagénique qui se minéralise dans un second temps, d'après T.Thomas, A. Martin, M-H Lafage-Proust.[118]

Ces mécanismes cellulaires de renouvellement osseux sont soumis à l'influence de multiples facteurs exogènes et endogènes: des facteurs de croissance stimulent la prolifération des précurseurs des ostéoclastes, la parathormone et la vitamine D favorisent l'activation des ostéoclastes

inactifs, stimulant ainsi la résorption, et augmentent la synthèse par les ostéoblastes des protéines non collagéniques. À l'opposé, la calcitonine et le TGF  $\beta$ , sécrétés par les ostéoblastes dans la matrice osseuse freinent l'action de résorption osseuse[118].

Le processus a lieu tout au long de la vie adulte, mais le comblement de la lacune de résorption demeure incomplet après l'âge d'environ 40 ans.

Ce phénomène de remodelage sera similaire à ce qui se produit lors de la cicatrisation osseuse: il y a une libération par les tissus lésés de médiateurs dans le sang. À partir de cellules inflammatoires et mésenchymateuses se constitue un tissu de granulation. Les cellules souches mésenchymateuses seront à l'origine de la différenciation en ostéoblastes qui formeront l'os immature qui va ensuite se remodeler [118].

### 3.2 Définition

Les biphosphonates sont des produits naturellement présents dans l'organisme. Ce sont des analogues synthétiques des pyrophosphates dont ils diffèrent par le remplacement de la liaison phosphore-oxygène-phosphore (P-O-P) par la liaison phosphore-carbone-phosphore (P-C-P). Cette dernière liaison est stable et très résistante à l'hydrolyse [96].

Deux chaînes latérales sont rattachées à l'atome de carbone central ; elles sont de composition variable et leur structure va moduler les propriétés pharmacologiques des biphosphonates, figure 15 [114].

On distingue ainsi :

- \_ **Les amino-biphosphonates** : dont la chaîne principale porte une fonction amine ou imine ; parmi eux on trouve le pamidronate, l'alendronate, le risédronate, l'ibandronate, et le zolédronate.
  
- \_ **Les biphosphonates non aminés** : étidronate, clodronate, tiludronate.

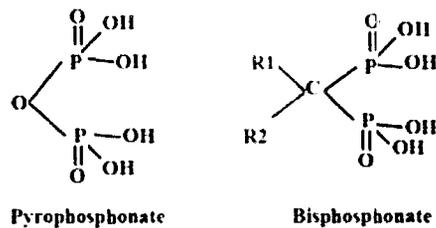


Fig 14 : Structure du pyrophosphate et structure générale des bisphosphonates, d'après Rogers et Holen [102].

### 3.3 Les différentes molécules et la relation structure – activité

Elles ont une structure tridimensionnelle qui leur permet de se lier à des cations divalents notamment le calcium ( $\text{Ca}^{2+}$ ). Leur fixation au calcium est plus importante selon que la chaîne principale comporte un groupement hydroxyle (OH) ou un groupement amine ( $\text{NH}_2$ ).

Elles sont également classées en :

- Bisphosphonates de première génération qui sont les bisphosphonates non aminés : étidronate, clodronate, tiludronate ;
- Bisphosphonates de deuxième génération : pamidronate et alendronate ;
- Bisphosphonates de troisième génération : risédronate, l'ibandronate et le zolédronate, figure 16 [69][108].

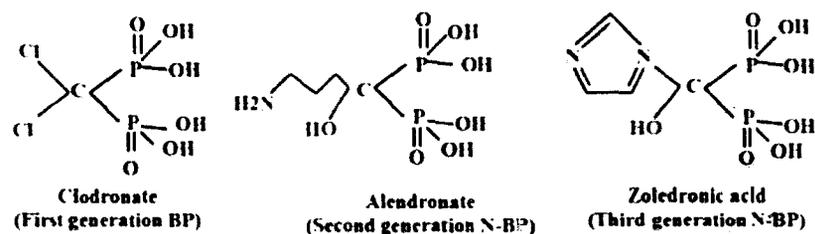


Figure 15 : Structure du clodronate, alendronate et l'acide zolédronique [102].

En synthèse, les études sur la relation entre la structure des biphosphonates et leur action démontrent que l'inhibition de la résorption osseuse est sous la dépendance de deux caractéristiques distinctes de la molécule :

- la présence de deux groupements phosphate avec un groupement hydroxyle en position R1 confère une forte affinité pour l'os minéral permettant un ciblage rapide et efficace des biphosphonates à la surface osseuse.
- La structure et la conformation tri-dimensionnelle de la chaîne latérale R2 détermine son activité biologique, une fois localisée dans l'os, et sa capacité à interagir avec les molécules cibles [108].

Les différentes molécules sont les suivantes :

- L'etidronate (Didronel®) : Il a été initialement utilisé dans le traitement de la maladie de Paget puis dans le traitement curatif de l'ostéoporose. Ce médicament a actuellement été supprimé pour insuffisance d'effet.
- L'alendronate (Fosamax®, Fosavance®, Actonel®) : Il est administré par voie orale dans la prévention et le traitement des ostéoporoses post-ménopausiques, masculines ou « cortisoniques », induites par un traitement au long cours par corticoïdes. L'actonel® étant plus spécifique du traitement de la maladie de Paget.
- L'ibandronate (Bonviva®) : administré par voie orale ou intraveineuse dans le traitement de l'ostéoporose.
- Le zolédronate (Zométa®, Aclasta®) : est généralement prescrit par voie orale dans les pathologies bénignes (ostéoporose, maladie de Paget) et par voie intraveineuse en cas de pathologies malignes.

- Le clodronate (Clastoban®, Lytos®) : est indiqué par voie injectable, éventuellement relayée par la voie orale dans la prise en charge des hypercalcémies malignes.
- Le pamidronate (Arédia®) : est utilisé par voie intraveineuse dans la maladie de Paget mais surtout dans la prise en charge des ostéolyses malignes, des myélomes, des hypercalcémies malignes.
- Le tiludronate (Skelid®) : est indiqué par voie orale avant tout pour la maladie de Paget.

GÉNÉRATION ET PUISSANCE RELATIVE DES BP					
STRUCTURE MOLÉCULAIRE ET PUISSANCE DES BP COMMERCIALISÉS <sup>1)</sup>					
DCI	NOM COMMERCIAL	VOIE D'ADMINISTRATION	R1	R2	PUISSANCE
BISPHOSPHONATES 1 <sup>re</sup> GÉNÉRATION : SANS FONCTION AMINE					
Etidronate	DIDRONEL®	Orale	OH	CH3	1
Clodronate	CLASTOBAN® LYTOS®	Orale, IV Orale	Cl	Cl	10
Tiludronate	SKELID®	Orale	H	S-Cl	10
AMINOBISPHOSPHONATES 2 <sup>e</sup> GÉNÉRATION					
Pamidronate	ARELIA®	IV	OH	CH2- CH2- NH2	100
Alendronate	FOSAMAX®	Orale	OH	CH2- CH2- NH2	1 000
	FOSAVANC®	Orale		CH2- CH2- NH2	
AMINOBISPHOSPHONATES 3 <sup>e</sup> GÉNÉRATION					
Risédrionate	ACTONEL®	Orale	OH	CH-N	5 000
Ibandronate	BONDRONAT®	IV		CH2- CH2- N- C5H11	10 000
	BONIVA®	Orale, IV	OH		
Zolédrionate	ZOMETA® ACLASTA®	IV 1 inj./mois IV 1 inj./an	OH	CH2- N N	20 000

Tableau 2 : Structure moléculaire et puissance des biphosphonates commercialisés, d'après H.LaBelle [49].

### 3.4 Modes d'action

Les biphosphonates ont une grande affinité pour l'hydroxyapatite ; ils inhibent la résorption osseuse qu'elle soit spontanée, induite par des

phénomènes hormonaux ou conséquence de pathologies tumorales. Leur action se porte à trois niveaux : tissulaire, cellulaire, moléculaire.

### **3.4.1 Les effets tissulaires**

Lors du remodelage osseux, les molécules de biphosphonates fixées sur les cristaux d'hydroxyapatite seront internalisées par les ostéoclastes dont ils vont inhiber l'action et diminuer le nombre. Ceci contribue à diminuer la profondeur des lacunes de résorption et à augmenter la densité minérale osseuse du fait d'une balance calcique devenue positive et d'un accroissement de l'absorption intestinale du calcium.

Ceci se traduit par une réduction de la perte osseuse, une augmentation de l'épaisseur de l'os cortical et une normalisation de l'architecture du réseau de l'os trabéculaire [108].

### **3.4.2 Les effets cellulaires**

Ils portent avant tout sur les ostéoclastes: limitation de la prolifération des précurseurs ostéoclastiques et de leur différenciation, inhibition de l'activité des ostéoclastes, induction de leur apoptose.

Ils agissent aussi sur les ostéoblastes dont ils augmentent la prolifération et l'activité, notamment la synthèse de collagène de type I et la production d'un facteur d'inhibition du recrutement des ostéoclastes [108].

### **3.4.3 Les effets moléculaires**

Les biphosphonates, internalisés dans les ostéoclastes vont en modifier le métabolisme.

- Les amino-biphosphonates :

Leur mode d'action passe par l'inhibition de la farnesyl-diphosphate-synthétase de la voie du mévalonate, un précurseur du cholestérol. Cela empêche l'incorporation du mévalonate au sein de lipides

isoprénoïdes tels que les geranylgeranyl ou farnesyl diphosphates et prévient ainsi la prénylation (c'est-à-dire la fixation de ces derniers) sur de petites GTPases telles que Ras, Rho, Rac ou Rab, figure 17. La perte de cette prénylation contribue à réduire la survie des ostéoclastes [119].

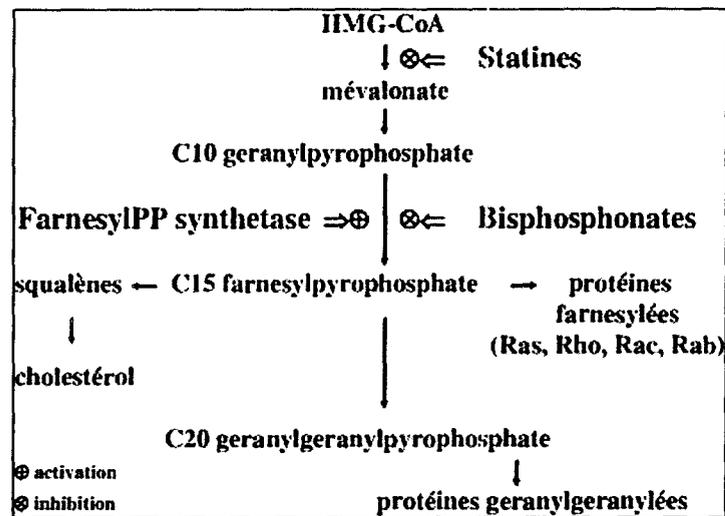


Figure 16: Interaction des bisphosphonates dans la voie de synthèse du cholestérol, d'après H. Fleisch 2000, Bisphosphonates in Bone Disease.[119]

- Les non amino-biphosphonates :

Ils inhibent la sécrétion de prostaglandines, d'interleukines, d'ATPase protonique, figure 18.

Ils ont en outre un effet protecteur pour les ostéoblastes et les ostéocytes qu'ils préservent relativement de l'apoptose.

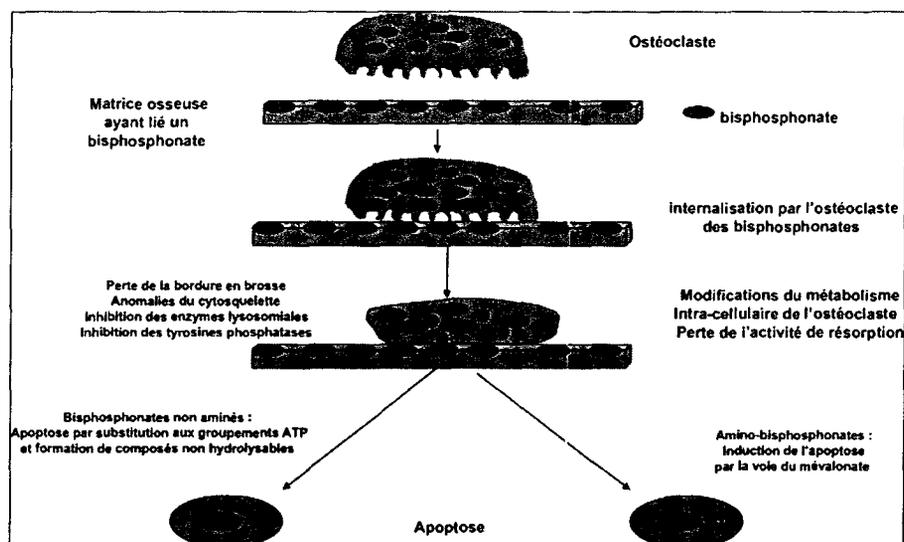


Figure 17 : Schéma du mécanisme d'action des bisphosphonates, d'après T. Thomas, V. Breuil et K. Briot [119].

### 3.5 Pharmacocinétique

Les bisphosphonates sont chimiquement stables et non significativement métabolisés car la liaison P-C-P est résistante aux actions enzymatiques. De ce fait, il y a peu de risques que soient libérés des métabolites toxiques ce qui limite les éventuelles interactions médicamenteuses. Ces molécules ont une pauvre biodisponibilité lorsqu'elles sont administrées par voie orale. La voie intraveineuse permet par contre d'obtenir une biodisponibilité de plus de 50 % pour l'incorporation dans la matrice osseuse.

#### 3.5.1 L'absorption

Par voie orale, les molécules traversent la paroi gastrointestinale par deux voies, trans-cellulaires ou para-cellulaire. Dans la voie trans-cellulaire, les molécules sont transportées à travers les cellules épithéliales jusqu'à la circulation sanguine. Dans la voie para-cellulaire, elles passent à travers les « jonctions-serrées » des cellules épithéliales.

Cette absorption digestive est limitée et lente du fait de la faible lipophilie des biphosphonates, ce qui gêne le passage à travers les membranes des cellules épithéliales et aussi du fait qu'ils sont ionisés et chargés négativement à pH physiologique ce qui entrave les transports paracellulaires [23]. Pour optimiser cette absorption digestive il faudra recommander aux patients des précautions particulières lors de la prise du traitement.

Par voie intraveineuse, les biphosphonates sont éliminés rapidement en raison de leur demi-vie plasmatique courte, de quelques minutes à quelques heures [35].

Le pic de concentration dans les tissus non calcifiés diminue considérablement, d'environ 60 % de la dose initiale en 5 minutes à 5 % au bout d'une heure. Toutefois, une grande partie est rapidement captée par le squelette et la concentration osseuse continuera d'augmenter 1 heure après l'administration.

La demi - vie squelettique est par contre longue, en moyenne d'un an.

### **3.5.2 La distribution**

Les biphosphonates se distribuent aux tissus mous, puis leur concentration va décroître rapidement en faveur des tissus calcifiés ou osseux. Ils se lient préférentiellement à l'os mais cette distribution n'est pas homogène, privilégiant les structures osseuses qui ont un fort renouvellement comme l'os trabéculaire, d'autant que la vascularisation y est plus importante qu'au niveau de l'os cortical.

### **3.5.3 L'élimination**

Le rein est pratiquement l'unique organe d'excrétion des biphosphonates, où on les retrouve à forte concentration.

L'élimination digestive est pratiquement nulle.

### 3.6 Les indications du traitement aux biphosphonates

- Ils sont prescrits dans la prise en charge de certaines affections bénignes au premier rang desquelles l'ostéoporose qui constitue une des indications les plus fréquentes. La maladie de Paget, la dysplasie fibreuse, l'ostéogenésis imperfecta, la nécrose aseptique de la hanche, relèvent aussi de ce type de thérapeutique. Ils sont alors le plus souvent administrés par voie orale [109].
- Les biphosphonates seront très largement utilisés dans certaines affections malignes telles que les hypercalcémies malignes, le myélome multiple, les métastases osseuses des tumeurs solides. Ils ont alors le plus souvent administrés par voie intraveineuse [109].

# 4 L'OSTEONECROSE DES MAXILLAIRES DUE AUX BIPHOSPHONATES

## 4.1 Historique

La forme la plus anciennement connue d'ostéonécrose a été reconnue à la fin du XIXe siècle chez les ouvriers des manufactures d'allumettes, figure 19, où elle a reçu le nom de Phossy jaw (nécrose phosphorée de la mâchoire); elle était provoquée par le phosphore blanc, interdit et remplacé par le phosphore rouge.

L'ostéonécrose due aux biphosphonates se rapproche par de nombreux points de cette pathologie [47].



Photo 1 : Photographie de la déformation du visage suite à l'excision de la mâchoire inférieure dans le cas d'une ostéonécrose phosphorée [25].

## 4.2 Epidémiologie

Il est très difficile, à la lumière des publications de se faire une idée précise l'incidence de l'ostéonécrose. En effet, il s'agit essentiellement d'études rétrospectives, et l'absence d'études comparatives fait que les données épidémiologiques sont très peu précises. De plus, la plupart des publications ne rapportent que des cas isolés ou peu nombreux.

Chez les patients recevant des biphosphonates par voie intraveineuse dans des indications oncologiques, l'incidence varie suivant les publications de 1 à 12 % d'ostéonécrose après trois ans de traitement.[26] [56]

Une étude prospective de Dimopoulos limitée aux myélomes, rapporte une fréquence de 7,4 % [24].

Dans l'ensemble, il est indiscutable que la fréquence est beaucoup plus élevée dans le cadre des pathologies malignes : métastases osseuses du cancer du sein, de la prostate, du rein, de la vessie, du poumon et myélome multiple.

L'incidence de l'ostéonécrose est très nettement inférieure chez les patients traités pour des pathologies bénignes telles que l'ostéoporose, la maladie de Paget ou la dysplasie fibreuse. L'incidence se situe alors entre 0,001 % et 0,10 % [46].

### **4.3 Physiopathologie**

Le mécanisme exact de l'induction d'ostéonécrose des maxillaires par les biphosphonates est encore mal connu [110].

La localisation préférentielle au niveau des maxillaires peut-être expliquée par un remodelage osseux rapide favorisé par les microtraumatismes liés notamment à la mastication. De ce fait, la fixation des biphosphonates sur les cristaux d'hydroxyapatite y est particulièrement marquée, accrue par l'importance de la vascularisation.

Différentes théories ont été évoquées et il est probable que l'origine soit multifactorielle.

#### **4.3.1 Théorie de l'hypocellularité**

Comme les biphosphonates favorisent l'apoptose des cellules osseuses, il en résulte une diminution du remodelage osseux dans les secteurs où ils sont fortement concentrés [79].

### **4.3.2 Théorie de l'hypovascularisation**

Certains biphosphonates ont des propriétés anti-angiogéniques par inhibition du Vascular Epithelial Growth Factor (VEGF) entraînant une diminution du nombre des cellules de l'endothélium vasculaire.

### **4.3.3 Théorie des micro-fractures**

Les biphosphonates en inhibant la voie du mévalonate et de la prénylation de protéines essentielles aux fonctions et à la survie des ostéoclastes limiteraient la réparation des microfractures maxillaires [129] .

### **4.3.4 Théorie infectieuse**

Du fait de l'hypovascularisation osseuse, la muqueuse sus-jacente est fragilisée et souvent lésée par des traumatismes mineurs. De ce fait, l'os nécrosé se trouve en contact avec un milieu septique et l'infection osseuse est fréquente. On retrouve très couramment une colonisation bactérienne par les Actinomyces.

En synthèse, les microtraumatismes, parfois dus à des actes d'odontologie sont à l'origine de plaies mal cicatrisées favorisant les infections du fait du ralentissement du remodelage osseux et de l'hypovascularisation.

## **4.4 Facteurs de risque**

Deux types de facteurs vont jouer un rôle dans le risque de survenue de la nécrose des maxillaires chez un patient traité par biphosphonates : les uns tiennent au type de thérapeutique, les autres à des facteurs individuels propre à chaque patient.

## 4.4.1 Les facteurs thérapeutiques

Ils tiennent au type de biphosphonates, à la dose reçue et à la durée du traitement.

### 4.4.1.1 Le type de bisphosphonates

Dans l'ensemble des séries, il apparaît que c'est l'administration par voie intraveineuse qui comporte le risque le plus élevé de développement d'ostéonécrose des maxillaires [57]. L'incidence de cette complication est moindre lorsque les biphosphonates sont administrés par voie orale mais ceci doit être nuancé puisque l'utilisation de cette voie est largement prédominante, en raison de son indication majeure qu'est l'ostéoporose. C'est ainsi que le nombre de prescriptions de Zolédronate augmente chaque année aux Etats-Unis, chez les femmes ménopausées, dépassant les 20 millions.

Par ailleurs, dans l'ensemble des séries, il apparaît indiscutable que les biphosphonates dont la biodisponibilité et la puissance sont les plus élevées sont le plus souvent à l'origine des ostéonécroses. Ainsi, le Zolédronate est reconnu comme la molécule ayant le plus haut risque de provoquer une ostéonécrose, devant le Pamidronate, ces deux molécules étant les plus utilisées pour les pathologies néoplasiques (myélomes multiples métastases d'un cancer) et administrées par voie intraveineuse. Une étude de Woo [135] fait apparaître une incidence du 10 % d'ostéonécrose sous Zolédronate versus 4 % sous Pamidronate .

### 4.4.1.2 Dose cumulée et durée de traitement

Ces facteurs jouent de façon certaine un rôle majeur dans le risque de survenue d'une ostéonécrose.

- La biodisponibilité des biphosphonates par voie intraveineuse est d'environ 10 fois supérieure à celle par voie orale [47], expliquant son incidence accrue dans cette voie d'administration.

- Le risque de survenue d'ostéonécrose au cours du traitement d'une affection oncologique est en moyenne de 1 % après un an de traitement versus 11 % après quatre ans [110].

En ce qui concerne le traitement par biphosphonates par voie orale dans l'ostéoporose, aucune série clinique ne permet d'établir clairement une relation avec la durée du traitement, les doses étant en effet 10 fois moins élevées que pour les indications oncologiques.

- La durée d'administration de biphosphonates avant l'apparition d'une ostéonécrose est extrêmement variable dans les séries publiées [136][5][33].

Dans l'ensemble, l'incidence apparaît très marquée après quatre ans de traitement et la nécessité d'une surveillance accrue après deux ans est une précaution indiscutable.

#### **4.4.2 Les facteurs individuels**

##### **4.4.2.1 Le sexe**

Toutes les séries publiées tendent à démontrer une très nette prédominance féminine : 60 % dans la publication de Woo [135], 71% dans celle de Ruggiero [137]. Il est vrai néanmoins que les femmes traitées par bisphosphonates pour ostéoporose sont les plus nombreuses dans cette étude [93].

##### **4.4.2.2 Le type d'affection ayant motivé le traitement**

Il apparaît que l'ostéonécrose est plus fréquente lors du traitement de cancer du sein métastatique ou de myélomes [94][101][136].

Toutefois, ces affections nécessitent souvent l'utilisation de traitements adjuvants en association aux biphosphonates (chimiothérapie, corticoïdes, thalidomide, protéases) qui peuvent également participer au processus d'ostéonécrose.

#### 4.4.2.3 Comorbidités

- L'âge avancé, les déficits immunitaires, l'anémie, l'alcoolisme ou le tabagisme, les carences notamment en calcium ou en vitamine D sont des facteurs favorisant et une supplémentation est une précaution souhaitable lorsqu'elle est possible.
- Les traitements associés tels que les chimiothérapies, la corticothérapie, l'erythropoïétine, que nécessitent la pathologie initiale favorisent indiscutablement la survenue d'ostéonécrose [77] [94][101][136].
- Différentes pathologies d'ordre bucco-dentaire coexistent dans les séries publiées. Il s'agit avant tout de parodontites : 84 % dans l'étude de Marx [77], et de procédures invasives intra-buccales : avulsions dentaires, chirurgie parodontale, prothèses amovibles traumatisantes, mise en place d'implants, pouvant agir comme facteurs favorisant d'une ostéonécrose. Dans l'ensemble, on considère que près des deux tiers des patients présentant une ostéonécrose ont eu une chirurgie dento - alvéolaire suivie d'une absence de cicatrisation du site et d'une nécrose osseuse. Toutefois, il est difficile de savoir si c'est le geste lui-même qui en a déclenché l'apparition ou si elle existait au préalable et que ce soit l'infection résultant de cette ostéonécrose qui ait rendu l'acte chirurgical nécessaire.[135]

Dans l'ensemble, il apparaît important de définir le profil des patients à risques afin de réaliser, avant l'instauration d'un traitement par biphosphonates, un bilan bucco-dentaire complet et d'effectuer un suivi pendant et après ce traitement, tous les 6 mois.

Certains auteurs [37] ont tenté de rechercher des critères prédictifs du risque de survenue d'ostéonécrose. Il avait été suggéré par Marx [76] que la baisse du taux sanguin de CTX (carboxy-terminal telopeptide) pourrait

témoigner d'un degré de destruction des ostéoclastes et être un facteur prédictif du développement d'ostéonécrose après chirurgie dento-alvéolaire. En fait, Fleischer [37] a montré que cet indicateur biologique serait moins sensible que l'image radiologique d'élargissement du ligament périodontal.

## 4.5 Clinique

### 4.5.1 Délai d'apparition

Comme pour la fréquence, il est difficile en se basant sur les données de la littérature de se faire une opinion sur la durée moyenne d'utilisation des biphosphonates avant la survenue de l'ostéonécrose. Les chiffres varient en effet considérablement. Pour Woo [135] la durée moyenne de traitement est de 22 à 39 mois avant la survenue de l'ostéonécrose mais elle peut apparaître dans certains cas à partir du quatrième mois. Selon cette étude, le risque passe de 20 % au bout d'un an à 21 % au bout de trois ans. Edwards [27] note cette même augmentation au-delà de la troisième année.

Il apparaît indiscutable que le type de biphosphonates joue un rôle majeur dans le délai d'apparition de la pathologie maxillaire, dépendant de la voie d'administration, de la posologie, de la puissance du biphosphonates, de biodisponibilité de la molécule et de la dose cumulée. Marx [77] fait état de la survenue d'ostéonécrose en moyenne à 9,4 mois avec le Zolédronate, 14,3 mois avec le Pamidronate mais pouvant aller jusqu'à 300 mois avec l'Alendronate.

Dans l'ensemble, on peut retenir que le risque apparaît très nettement augmenté au - delà de trois ans de traitement et qu'une surveillance toute particulière est donc nécessaire dès la deuxième année.

#### 4.5.2 Définition

L'association américaine de chirurgie orale et maxillo – faciale (American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS)) a établi les trois caractéristiques qui doivent être présentes pour porter le diagnostic d'ostéonécrose des maxillaires due aux biphosphonates :

- antécédents de traitement ou traitement en cours par biphosphonates
- exposition osseuse de la région maxillo-faciale ayant persisté plus de huit semaines
- absence d'antécédents de traitement par irradiation maxillaire [106].

Cette même association a défini plusieurs stades évolutifs avec une première classification en 2006, revue en 2009, où apparaît le stade 0 [106].

- Stade 0 : pas d'évidence clinique de nécrose osseuse mais présence de symptômes et signes clinique non spécifiques.
- Stade 1 : os exposé ou nécrotique sans signe d'infection chez des patients asymptomatiques.
- Stade 2 : os exposé ou nécrotique chez un patient algique présentant des signes cliniques d'infection.
- Stade 3 : Nécrose osseuse apparente avec douleur, infection, et un ou plusieurs des signes suivants : nécrose osseuse apparente s'étendant au delà de la région de l'os alvéolaire (c'est-à-dire bord inférieur et branche montante de la mandibule, sinus et apophyse zygomatique du maxillaire) aboutissant à des fistules extra-orales, fractures pathologiques, communications bucco-sinusiennes ou bucco-nasales ou ostéolyse s'étendant au bord inférieur de la mandibule et au plancher du sinus.

### **4.5.3 Circonstances de découverte**

La lésion peut-être asymptomatique pendant plusieurs semaines ou mois ce qui souligne l'importance d'un examen systématique chez les patients sous biphosphonates.

Elle peut être reconnue à l'occasion de signes fonctionnels mais dont le caractère est souvent banal, non spécifique, notamment au début où il peut s'agir simplement d'une mobilité anormale ou d'une chute de dents, d'une modification des tissus parodontaux. Ceci peut conduire à des gestes chirurgicaux inutiles et qui peuvent aggraver la pathologie.

### **4.5.4 Signes cliniques**

A la phase de début, il est souvent très difficile de reconnaître les signes d'ostéonécrose et il n'y a pas de critère diagnostique [69].

Même à une phase avancée, l'affection peut être asymptomatique ou se traduire seulement par des signes pouvant faire évoquer un abcès dentaire banal.

A la phase d'état, les symptômes et signes fonctionnels les plus fréquemment reconnus sont [69] [81] :

- des douleurs d'intensité variable, parfois très vives, souvent lancinantes
- une mobilité anormale des dents avec chutes,
- une inflammation, une ulcération, une infection des tissus mous, voire
- une suppuration et une fistulisation muqueuse ou cutanée,
- une sensation de lourdeur, de grosse joue, avec un oedème des tissus mous,
- une halitose,
- un trismus, une cacosmie



Photo 4 : Fistule cutanée, d'après la collection personnelle du Dr Louvet (Centre de chirurgie dentaire Abel Caumartin, Lille)

#### 4.5.5 Signes radiologiques

Là encore, les signes ne sont pas spécifiques : dans l'ensemble, on note une ostéodensification à laquelle va s'ajouter une ostéolyse sous forme de séquestres.

L'ostéocondensation se traduit par des zones radio-opaques homogènes dans un premier temps, photo 4.



Photo 5 : Image d'ostéocondensation, d'après J-M.Maes, M-H. Vieillard, G.Penel [69].

- des anomalies sensibles notamment une hypoesthésie labio-mentonnière lorsque la lésion se situe sur le trajet du nerf alvéolaire inférieur [137] [81].
- l'expulsion itérative de séquestres de taille variable.

L'examen clinique endo-buccal montre une brèche muqueuse découvrant un os avasculaire et atone, de coloration blanc – jaunâtre, souvent en rapport avec une ou plusieurs alvéoles dentaires déshabitées, photo 1.

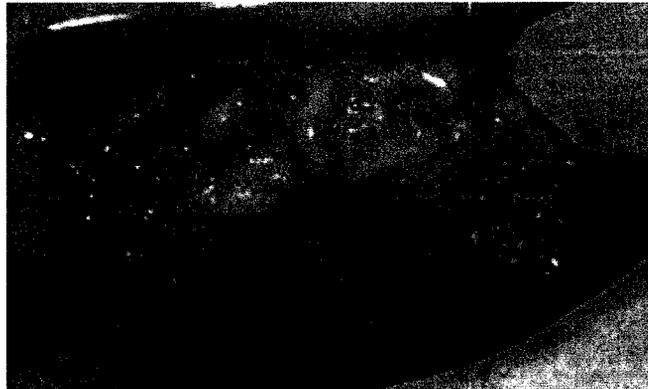


Photo 2 : Exposition osseuse : élément caractéristique de l'affection plus ou moins étendue, d'après J-M. Maes, M-H. Vieillard, G.Penel [69]

La surface est initialement lisse puis devient rugueuse du fait de la séquestration des fragments d'os. Ces alvéoles ne cicatrisent pas.

Il existe une inflammation de la gencive et des tissus mous. Une surinfection peut amener la création d'une fistule muqueuse, photo 2 ou cutanée, photo 3 par où s'écoule une suppuration.



Photo 3 : Fistule muqueuse, d'après J-M.Maes, M-H. Vieillard, G.Penel [69].

Stade de l'OCNB	Stratégies de traitements
<b>Catégorie à risque</b> : Patients traités par BP oraux ou IV sans nécroses osseuses visibles	Aucune indication de traitement Education du patient
<b>Stade 0</b> : Aucune évidence clinique d'os nécrotique mais présence d'éléments cliniques et de symptômes non spécifiques	Traitements systémiques y compris l'utilisation d'antalgiques et d'antibiotiques
<b>Stade 1</b> : Os nécrotique exposé chez des patients asymptomatiques sans signe infectieux	Bain de bouche antiseptiques Suivi clinique tous les trimestres Education du patient Et revoir l'indication de continuer les Bps
<b>Stade 2</b> : Os nécrotique exposé associé à une infection révélée par des douleurs et un érythème dans la région de l'os exposé avec ou sans drainage purulent	Traitements symptomatiques avec antibiotiques oraux Bain de bouche antiseptiques Antalgique Débridement osseux superficiel
<b>Stade 3</b> : Os nécrotique exposé chez des patients algiques, présentant une infection et un des éléments suivants : Os nécrotique exposé qui s'étend au delà de la région de l'os alvéolaire qui amène à des fractures pathologiques, une fistule extra orale, communication bucco-sinusienne/nasale, ou une ostéolyse s'étendant jusqu'au bord inférieur de la mandibule ou du plancher sinusien	Bain de bouche antiseptiques Antibiotiques et antalgiques Débridement ou résection chirurgicale

Tableau 4 : Tableau récapitulatif des traitements en fonction des stades d'ostéonécrose, d'après Ruggiero [106].

### 5.1.1 Le traitement médical

- Il consiste en l'utilisation de bains de bouche quotidiens à l'aide de solutions antiseptiques (de type gluconate de chlorhexidine comme le Paroex®) deux fois par jour associés à un analgésique[72][138].

Ce traitement est indiqué quand le patient a une évidence clinique d'ostéonécrose telle qu'une exposition osseuse mais sans évidence d'infection[128].

Il vise à diminuer la probabilité de progression de la pathologie et à éviter l'infection de l'os exposé.

- Des gouttières peuvent être utilisées pour protéger l'os exposé ou la muqueuse d'éventuels traumatismes dus à la mastication. L'altération de la cicatrisation des blessures orales étant caractéristique au cours de l'exposition aux biphosphonates, cette approche thérapeutique apparaît fondée. [105].

- L'utilisation d'antibiotiques systémiques ou topiques et d'antifongiques en plus de bains de bouche et de l'analgésie peut être appropriée [9][121](39)[77][20][59].

- Bagán et coll recommandent en plus de l'utilisation de bain de bouche à la chlorexidine, un traitement de 10 à 15 jours avec l'antibiotique approprié ( qui sera déterminé après examen microbiologique) Dans le cas d'une flore « normale » une prescription d'amoxicilline et d'acide clavulanique ou de clindamycine sera indiquée [9].

Cette approche thérapeutique est recommandée chez les patients ayant à l'évidence une inflammation ou une infection locale , c'est à dire pour une ostéonécrose de stade 2 selon la classification de l' AAOMS [106][55].

Elle est très certainement bénéfique à court terme chez les patients avant le stade 3 mais il existe des doutes quant à son efficacité à long terme, puisqu'il n'est pas rare qu'une rechute se produise chez des patients ayant initialement bien répondu au traitement [9][122].

- Des études récentes ont montré les effets bénéfiques de la pentoxifylline (vasodilatateur périphérique) couplée avec l' $\alpha$ -tocophérol (Vitamine E). Cette association ayant prouvé son efficacité sur les ostéoradionécroses, a été testée par plusieurs auteurs tels que Matthew S. Epstein [29], M. Magremanne [71], sur les ostéochimionécroses dues aux biphosphonates.

Après un certain temps d'évolution vont se développer des lésions d'ostéolyse, à l'emporte-pièce, se traduisant par une zone hypodense dont les bords sont irréguliers avec parfois un séquestre osseux.

L'orthopantomogramme est utile pour mettre en évidence les zones claires d'ostéonécrose souvent au sein d'un environnement d'ostéodensification, photo 5 et photo 6.

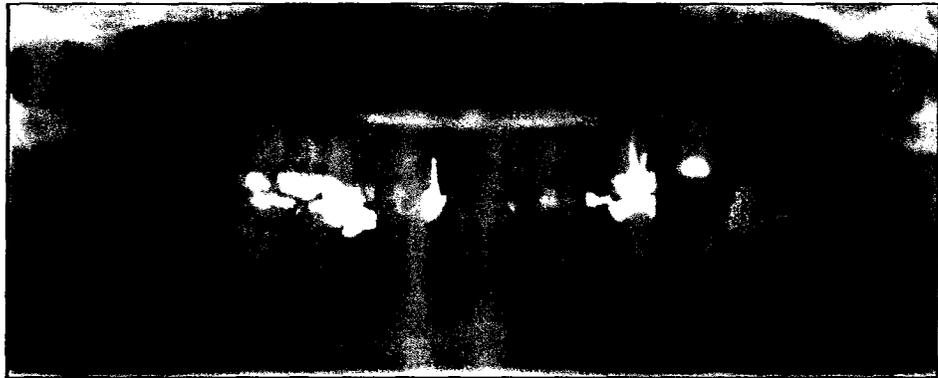


Photo 6 : Orthopantomogramme chez un patient traité par zolédronate pour un myélome multiple : un retard de cicatrisation est constaté après l'avulsion de la seconde molaire mandibulaire gauche, d'après L. Radoi et M. Folliguet [95].



Photo 7 : Chez le même patient, apparition quelques semaines plus tard d'un séquestre osseux au niveau du site de la dent avulsée, d'après L. Radoi et M. Folliguet [95].



Photo 8 : Orthopantomogramme d'une patiente traitée par Zoledronate pour une ostéoporose post-ménauposique depuis 4 ans, présentant une ostéochimionécrose mandibulaire avancée atteignant l'os basal, d'après la collection personnelle du Dr Louvet.

L'examen tomodensitométrique précise et évalue l'étendue des zones d'ostéocondensation et d'ostéolyse. En outre, il permet de montrer fréquemment l'existence d'une prolifération périostée notamment au niveau de la mandibule donnant lieu à une image de double contour [110].



Photo 9 : Scanner montrant un foyer ostéolytique du maxillaire supérieur gauche chez un patient traité par biphosphonate, d'après C. Savoldelli, F. Lepage [112].

L'imagerie par résonance magnétique peut être utile pour évaluer l'atteinte des tissus mous. Elle ne fait l'objet d'aucune description dans la littérature [69].

En 2008, les Docteurs M-H Vieillard, Docteurs Maes et le Professeur Penel ont répertoriés les différentes formes cliniques et scanographique des ostéonécroses dues aux biphosphonates pour mettre au point une classification qui intègre à la fois une classification clinique et radiographiques. Ceci permet à terme d'identifier précocément les OCNB débutantes et optimiser leur prise en charge thérapeutique [125][126].

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

Tableau 3 : Proposition de classification des ONM incluant l'imagerie, d'après Dr M-H Vieillard, Dr Maes, Pr Penel [126][125][88].

#### 4.5.6 Aspects histologiques

Les biopsies tissulaires ne seront en fait indiquées qu'en cas de soupçon de maladie métastatique. L'aspect caractéristique est celui de zones de nécroses osseuses discontinues, partiellement confluentes en nids d'abeilles. On reconnaît quelques foyers d'os vivant résiduel persistants, mais on note l'absence pratiquement totale de cellules osseuses. La vascularisation est très appauvrie, avec de nombreuses thromboses vasculaires [52]. Aucun signe de remodelage actif n'est détecté.

D'un point de vue histologique, on va parler « d'os gelé » [88]. En effet, on observe généralement de l'os nécrosé avec du tissu de granulation et des amas bactériens. Il est fréquent de retrouver dans les zones de nécrose qui sont pour beaucoup colonisées par de l'*actinomyces* (jusqu'à 2/3 des patients), d'autres pathogènes de la cavité buccale (*streptococcus viridans*, *entérocooccus*, *candida albicans*, *hemophilus influenzae*) [70][72].

De nombreuses lacunes de résorption sont généralement présentes témoignant d'une forte activité ostéoclastique antérieure. Les auteurs pensent que la disparition des ostéoclastes serait due aux biphosphonates qui ont provoqué leur apoptose, et que celle des autres cellules serait simplement due à la nécrose du tissu osseux [88].

Habituellement, on remarque aussi des signes d'inflammation chronique associés à la nécrose sous forme d'infiltrats cellulaires et capillaires mixtes avec des lymphocytes, des polynucléaires neutrophiles et des plasmocytes, figure 20 [88].

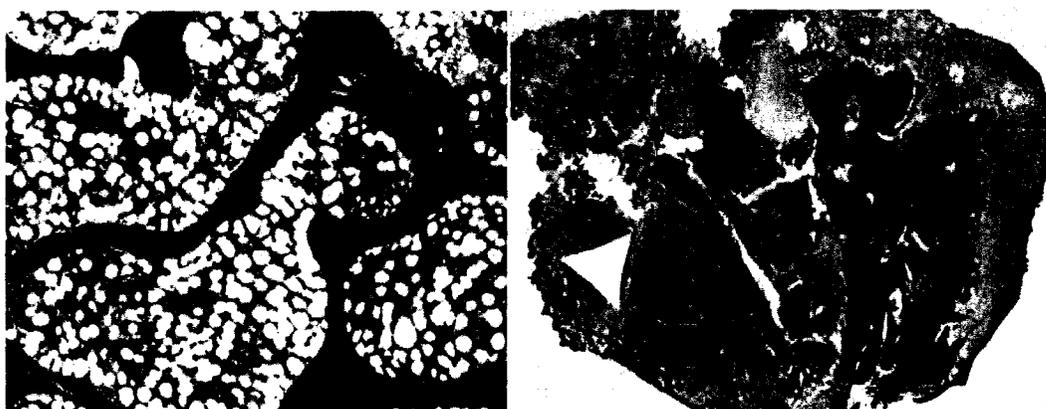


Figure 18 : Aspect histologiques de l'ONM. A gauche, os normal (Goldner x 10) à droite ostéonécrose (Goldner x 2,5) : os calcifié sans cellules osseuses visibles (rose), pas de signes de remodelage et présence d'infiltrats inflammatoires et de colonies bactériennes (flèche), d'après Orlandini [88].

## 5 LES TRAITEMENTS DES OSTEO-CHIMIO-NECROSES DUES AUX BIPHOSPHONATES

### 5.1 Traitements de l'ONM due aux biphosphonates en dehors du laser

Les objectifs du traitement de l'ostéochimionécrose (OCNB) des maxillaires induite par les biphosphonates (OCNB) sont [106] :

- la prise en charge des symptômes cliniques tels que la douleur,
- le traitement des infections des tissus mous ou de l'os,
- la limitation de la progression de la nécrose osseuse.

Les stratégies de prise en charge peuvent être séparées en plusieurs grandes catégories [80] :

- le traitement médical : bains de bouche, antalgiques, antibiotiques, antifongiques, pentoxifylline et  $\alpha$ -tocophérol.
- le traitement chirurgical,
  - Intervention locale avec ou sans lambeau
  - Intervention radicale : résections non interruptrices ou interruptrices
- des mesures adjuvantes : oxygène hyperbare, hormones parathyroïdiennes, plasma riche en plaquettes, ozone, implantation de moelle osseuse.

L'AAOMS a énoncé des « stratégies de traitement » en fonction du stade d'ostéonécrose :

- Epstein [30] a suivi pendant 10 mois, 6 patients ayant une ostéonécrose de la mâchoire, traités par l'association pentoxifylline -  $\alpha$ -tocophérol associée à une thérapie antimicrobienne.

Les résultats montrent une diminution de 74% de la zone d'os exposé et une régression des signes cliniques.

### 5.1.2 Le traitement chirurgical

Cette approche repose sur le fait que l'os exposé, en particulier s'il a des bords irréguliers ou saillants, et/ou des séquestres, augmente le risque d'inflammation et d'infection et doit donc être éliminé.

Toutefois, le vrai problème est celui des limites à respecter pour ce type de chirurgie et à cet effet, plusieurs stratégies ont été proposées [132][107][77].

Il est de règle de considérer que la résection peut être considérée comme satisfaisante lorsqu'un saignement se produit et que l'os a une coloration normale, ce qui indique un potentiel métabolique suffisant pour permettre une cicatrisation.

Les recommandations françaises insistent largement sur la difficulté à déterminer les limites de la résection osseuse : en effet, l'administration par voie générale des biphosphonates induit une sclérose osseuse qui peut diminuer le saignement de l'os adjacent à celui qui est exposé [122].

Des auteurs ont proposé une technique intéressante pour faciliter et guider la résection osseuse en permettant de connaître la limite de l'os nécrotique. Il s'agit de la technique de résection osseuse guidée par la fluorescence. En préopératoire, les patients reçoivent un traitement par de la Doxycycline orale (100 mg deux fois par jour pendant 10 jours) ou de la Tétracycline (250 mg quatre fois par jour pendant au moins trois jours).

En per-opératoire, une lampe à fluorescence VELscope® system est utilisée pour détecter les limites de la lésion nécrotique, guidant le débridement qui est poursuivi jusqu'à ce que l'os montre une fluorescence verte homogène caractérisant l'os sain [92][36][91].

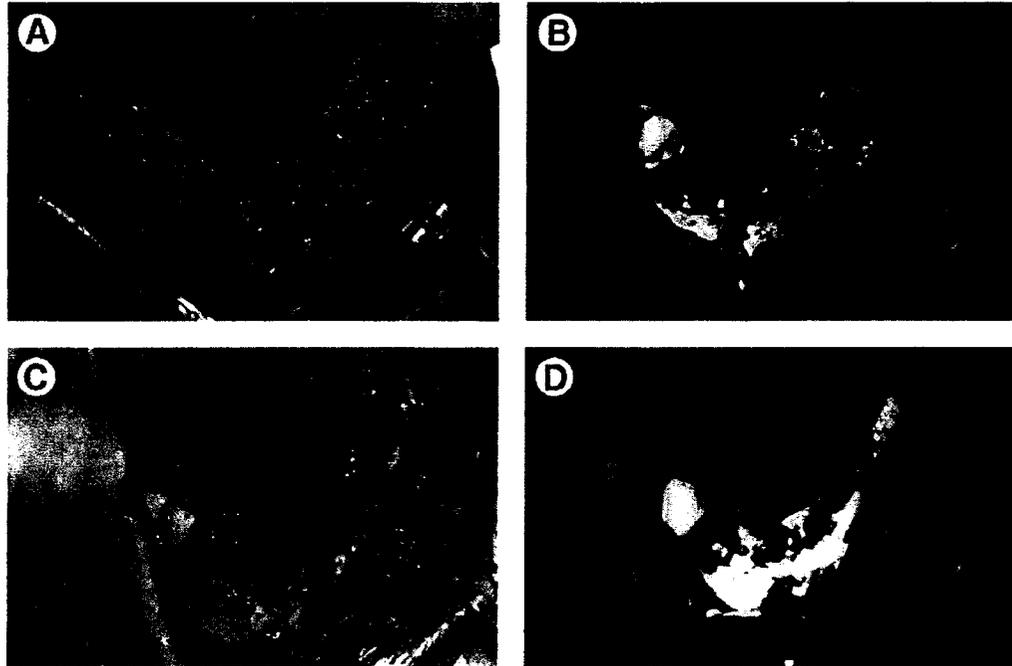


Photo 10 : Mise en évidence des limites de la lésion nécrotique technique qui permet de pratiquer une résection osseuse guidée par la fluorescence, d'après [91][92].

- Dans une étude récente (2013), Blus et coll ont proposé la pratique d'une chirurgie osseuse par ultrasons [13].

Les auteurs utilisent un système de piezochirurgie puissant avec trois types de sondes vibrantes : la première permet de cureter et d'enlever l'os nécrotique superficiel tandis que deux sondes arrondies permettent l'accès au vestibule postérieur et au secteur de la langue de façon à nettoyer ces sites en douceur avant fermeture du tissu.

L'application des ultrasons permet une cavitation puissante, ce qui diminue la masse critique microbienne autour de l'os atteint et permet une synergie avec le traitement médical.

Sur une série de 9 patients, les auteurs ont constaté une fermeture complète de la plaie chirurgicale à un mois qui s'est maintenue à un an.

#### **5.1.2.1 Intervention locale**

Elle consiste à opérer au niveau du processus alvéolaire de l'os en respectant l'os basal de la mandibule ou du maxillaire.

L'intervention a pour but l'ablation du séquestre osseux avec une agression aussi minime que possible des tissus mous sus-jacents. Un traitement par antibiotiques et lavage de bouche est associé au traitement chirurgical. Des résultats positifs sont rapportés dans environ 80 % des cas publiés dans la littérature [134][132][121][20][59].

- Plusieurs auteurs proposent la réalisation de lambeaux muqueux pour exposer totalement l'os nécrotique et faciliter sa résection avec fermeture primaire de la plaie chirurgicale. Ceci peut être réalisé sous anesthésie locale ou générale, suivant la quantité d'os à réséquer.

- Montebugnoli [82] a réalisé une étude prospective non randomisée qui évalue la réduction de la zone nécrotique d'ostéonécrose après traitement conservateur et après approches chirurgicales localisées. Aucune différence significative n'a été trouvée dans la taille de la lésion. Il conclue donc d'après ces résultats, que l'ostéonécrose due aux biphosphonates peut être contrôlée par un traitement non chirurgical qui consiste en une prise d'antibiotiques au long cours.

Toutefois, les patients traités de façon conservatrice dans la série n'avaient pas de séquestre osseux évident à la différence de ceux qui étaient traités chirurgicalement ; on peut donc considérer que chaque approche a sa place selon le cas [82].

Dans l'ensemble, la plupart des auteurs recommandent le traitement conservateur pour la majorité des patients, limitant la chirurgie aux cas réfractaires.

Si après une intervention locale une rechute se produit, une résection plus agressive peut-être réalisée, mais avec un risque accru de fractures pathologiques de la fine lamelle d'os basal résiduel au niveau de la mandibule relevant alors d'une approche radicale.

### **5.1.2.2 Intervention radicale**

Elle consiste dans la résection de larges portions de l'os maxillaire ou mandibulaire dans le but d'enlever tout l'os nécrotique et implique en règle générale une résection dépassant l'os alvéolaire. Elle est principalement recommandée lorsque l'étendue du tissu nécrotique est importante ou s'il y a une fracture pathologique (stade3) [57].

Ces interventions peuvent être divisées en résections mandibulaires non interromptrices (résection de l'os alvéolaire sans perte de la continuité mandibulaire) et résections interromptrices (la continuité mandibulaire est interrompue et une reconstruction par des plaques sera nécessaire.)

Les résections mandibulaires marginales sont indiquées lorsque les examens cliniques et radiologiques identifient que l'os nécrotique est étendu seulement à la portion alvéolaire de la mandibule.

Les résections segmentaires sont indiquées quand l'os nécrotique approche ou envahit l'os basal ou lorsqu'une fistule oro - cutané est présente.

Au niveau du maxillaire supérieur, des maxillectomies partielles peuvent être réalisés.

Une antibiothérapie prophylactique est systématiquement administrée par voie intraveineuse.

Le traitement est en général considéré comme un succès lorsqu'une fermeture muqueuse persiste sans infection et qu'une cicatrisation radiologique acceptable existe après 12 mois.

Carlson et Basile qui pratiquent des résections segmentaires radicales ont rapporté d'excellents résultats : 87,95 de leurs patient (92%) présentaient une bonne cicatrisation [17].

La résection radicale de l'os pose le problème de la reconstruction du defect. Les options chirurgicales incluent une résection avec fixation d'une plaque rigide immédiate ou retardée avec remplacement du tissu mou ou une reconstruction immédiate ou retardée avec un greffon osseux.

- Marx [75] considère que trois éléments doivent servir de guide dans le choix : le degré d'infection secondaire, la quantité de tissus mous perdue et les conditions anesthésiques et médicales.

Dans la plupart des cas rapportés, la reconstruction a été réalisée en utilisant des plaques de fixation rigide qui peuvent être insérées immédiatement ou lors d'une procédure secondaire, après résection de l'os nécrotique et prise en charge de l'infection existante.

Une reconstruction retardée de la mandibule doit être envisagée en cas de présence d'une infection secondaire sérieuse, quand il n'y a pas assez de tissu pour une reconstruction du tissu mou local, parce que il n'est pas possible du fait de l'état du patient de mettre en place un lambeau libre micro - anastomosé, ou parce que le pronostic du fait des conditions générales rend cette reconstruction inappropriée.[53]

Lorsque l'exposition osseuse est importante, une reconstruction avec lambeau myo-cutané à partir du muscle pectoral apparaît comme la meilleure option, quoique des lambeaux provenant du trapèze ou du muscle sterno-cleïdo-mastoïdien puissent être utilisés [75].

Lorsqu'une reconstruction osseuse de la mandibule est nécessaire, des auto - greffes osseuses seront nécessaires. Les bons résultats obtenus dans la littérature sont attribués au fait que l'os mis en place a une concentration plus faible en biphosphonates que celle au niveau des maxillaires [32].

### **5.1.2.3 Résultats des séries cliniques récentes de traitements chirurgicaux**

Ils sont particulièrement intéressants à analyser car portant sur des séries importantes ou ayant un recul de longue durée.

- Vescovi et coll [124] (en 2012) ont apporté leur expérience thérapeutique sur 151 patients : 166 sites ont été traités, 38 chez des patients non cancéreux et 128 chez des patients avec un cancer. Les patients ont reçu un traitement soit purement médical soit chirurgical.

En termes de cicatrisation, les résultats étaient nettement inférieurs dans les groupes ayant bénéficié du seul traitement médical. En effet, l'approche non chirurgicale réalisée sur 69 sites a induit une amélioration pour 35 sites (50,7%) et une guérison complète pour 19 sites (27,5%) alors que l'approche chirurgicale faite sur 97 sites a amené une amélioration dans 86,6% des cas (84 sites) et une guérison complète dans 80,41% des cas (78 sites) [124].

- Jabbour et coll [51] (novembre 2012) ont surveillé l'évolution de 19 localisations d'ostéonécrose maxillaires dues aux biphosphonates de stade 2 chez 14 patients. Tous bénéficiaient d'un traitement conservateur.

Le traitement chirurgical n'a été réalisé que sur les localisations qui ne répondaient pas à un traitement conservateur.

- 11 localisations (8 patients) ont bénéficié d'un traitement conservateur seulement,
- 8 localisations (5 patients) ont été traitées chirurgicalement. Le suivi est de 12.67 ± 9.02 mois.

Au dernier examen un stade 0 était noté dans 7 sites lors du traitement conservateur et 5 dans le groupe avec traitement chirurgical.

- Ferlito et coll [31] (juillet 2012) ont conduit une étude longitudinale prospective non contrôlée portant sur 94 patients ayant une ostéonécrose de la mâchoire avérée.

Le traitement a été réalisé en deux phases :

- une phase préparatoire non chirurgicale: bain de bouche antimicrobien, antibiotiques et anti-inflammatoires stéroïdiens afin de réduire l'infection et la douleur avant la formation d'un séquestre osseux.
- une phase chirurgicale, quand le séquestre a été développé avec séquestrectomie et antibiothérapie.

Les auteurs ont observé un temps nécessaire à la formation du séquestre. Leurs résultats démontrent que ce séquestre se développait en moins de 15 mois chez tous les patients. Une différence significative était notée entre les hommes (5 mois en moyenne) et les femmes (9 mois en moyenne). Il n'y avait aucune corrélation entre la durée du traitement par biphosphonates et la formation d'un séquestre osseux.

Les auteurs concluent à l'intérêt majeur d'une phase de traitement non chirurgical (débridement) qui permet l'élimination de tout l'os nécrosé, évite d'endommager l'os sain adjacent et diminue le risque de récives.

- Wilde et coll [131] (février 2011) rapportent une étude clinique de 33 localisations d'ostéonécroses dues aux biphosphonates chez 24 patients.

Le schéma thérapeutique était le suivant :

- Traitement conservateur avec nettoyage quotidien avec une solution antimicrobienne utilisant du peroxyde 1 à 3 %. La durée de traitement conservateur n'était pas fixe, dépendant de plusieurs facteurs (désir du patient, chimiothérapie associée).

- Chirurgie comportant une résection de tout l'os nécrotique infecté. Les limites de la résection étaient déterminées par l'apparition de saignements.
- Polissage soigneux de toutes les aspérités osseuses. Fermeture de la plaie par du matériel résorbable.

Les critères de succès étaient l'absence de zone nécrotique osseuse exposée, de plaie muqueuse résiduelle et d'œdème ou de douleur.

Sur les 33 localisations, un bon résultat était obtenu à 60 semaines dans 29 cas (88 %).

Dans 4 localisations (12 %) le traitement était un échec.

Les auteurs soulignent le fait que le caractère complet de la résection était déterminant pour une évolution favorable. Ils rappellent que ceci est facile à obtenir dans les stades initiaux de l'affection dans la mesure où une résection de sécurité de la zone nécrotique complète peut être obtenue sans entraîner de dégâts anatomiques excessifs, mais que par contre au stade 3, la nécessité d'une résection très étendue exposait souvent à un risque de lésions nerveuses.

Toujours selon ces auteurs, il est essentiel de procéder à une régularisation de toutes les épines osseuses pour diminuer le risque de perforations secondaires de la fine couche muqueuse qui recouvre l'os.

Ils concluent à l'efficacité de cette prise en charge chez les patients atteints de OCNB.

- Graziani et coll [42] (novembre 2012) présentent une série de 347 patients opérés.

Le traitement comporte :

- soit un débridement local seul : curetages, débridement des tissus mous, ablation des séquestres
- soit une procédure de résection chirurgicale étendue concernant l'os nécrotique exposé.

Le choix du type d'intervention était basé sur l'expérience personnelle de chaque chirurgien.

Sur les 347 patients, 90 % étaient porteurs d'une affection carcinologique.

En termes de résultats :

- 51 % des sujets étaient améliorés après chirurgie,
- 30 % ne montraient aucune modification,
- 11 % étaient aggravés.

La confrontation avec les données cliniques pré-opératoires permettait d'établir la valeur pronostique de certaines variables :

Ainsi, la présence en préopératoire de symptômes cliniques tels que douleur, suppuration ou fistules, la situation de la lésion au niveau de la mandibule, la prise de corticoïdes ou de biphosphonates intraveineux et des signes radiologiques de nécrose sont associés à un mauvais pronostic.

- Schubert. et coll [113] dans une étude multicentrique portant sur 3 hôpitaux allemands recensent 258 cas de patients traités par biphosphonates.

Parmi eux :

- 100, traités par biphosphonates intraveineux, présentaient une ostéonécrose qui touchait la mandibule dans 70 % des cas.
- 54 ont bénéficié d'un traitement chirurgical.

Les critères de succès pour les auteurs sont l'existence d'une couverture continue des tissus mous sans signe d'infection pendant une période minimale de trois mois.

Les résultats sont difficiles à comparer avec les autres études de la littérature dans la mesure où les auteurs utilisent une classification différente de celle de l'AAOMS.

Le succès dépendait du stade de l'affection mais était bon chez plus de 84% des patients.

Néanmoins, le résultat était moins satisfaisant six mois après la chirurgie.

- Holzinger et coll [48] rapportent une série de patients suivis pendant une période particulièrement longue.

100 patients porteurs d'une ostéonécrose due aux biphosphonates étaient inclus dans la cohorte et 88 patients éligibles pour une analyse rétrospective.

La durée de suivi a été de 337 jours en moyenne après la première consultation et de 202 jours après la chirurgie.

Lors de la première consultation : les patients étaient classés selon les stades de l'AAOMS :

- stade 1 : 19% des patients (os exposé sans infection)
- stade 2 : 56% (zone de nécrose et signes inflammatoires)
- stade 3 : 25% (zone de nécrose accompagnée de fistules, fractures ou abcès)

Après un suivi moyen de 202 jours après la chirurgie, une nouvelle répartition des patients dans les groupes est observée parallèlement à l'amélioration des signes cliniques :

- 59 % des patients avaient une muqueuse buccale intacte et pas d'évidence de nécrose osseuse
- 19 % avaient une nécrose osseuse visible mais asymptomatique (stade 1).

- 13 % étaient en stade 2
- 9 % en stade 3.

Aucune aggravation due à la chirurgie n'était constatée.

La restitution *ad integrum* 1 an après la chirurgie était obtenue chez 82. 5 % des patients ayant une affection non maligne et chez 36. 3 % des patients avec une affection maligne.

En conclusion, selon les auteurs, une chirurgie efficace pourrait améliorer le résultat de OCNB, bien que la prévention soit toujours l'aspect le plus important dans cette pathologie.

- Stockmann et collaborateurs [116] rapportent le suivi de 80 patients porteurs d'une ostéonécrose maxillaire due aux biphosphonates. Tous recevaient un traitement par biphosphonates IV, et tous ont bénéficié d'une ostéotomie avec fermeture de la plaie. Le suivi était réalisé pendant une période moyenne de 20 mois.

Le succès de l'ostéotomie avec fermeture primaire était évalué à 84, 2% 20 mois après la chirurgie. Il n'y avait pas de différence significative dans le pronostic de la chirurgie quelque soit le stade de l'ostéonécrose.

- 11 patients avaient une rechute sur le site opératoire initial
- 17 patients sont décédés de leur pathologie associée.

- Lesclous et coll [63] rapportent une série de 39 patients.

31 étaient traités par biphosphonates par voie intraveineuse pour une affection maligne, 8 par voie orale pour une ostéoporose.

Chez aucun des patients ce traitement n'a été interrompu.

- 8 ont bénéficié d'un traitement conservateur en raison d'une forme modérée ou peu étendue ou d'un refus de la chirurgie par le patient.

- 8 ont été traités par une chirurgie peu invasive consistant notamment dans l'ablation des séquestres.
- 23 ont bénéficié d'une chirurgie plus agressive avec résection osseuse et curetage de l'os avoisinant.
- Le suivi était clinique et radiologique sur une période de  $27,05 \pm 2,96$  mois.

Les résultats comparatifs sont très en faveur du traitement chirurgical : notamment l'amélioration muqueuse était plus fréquente et plus durable.

Les patients ostéoporotiques ont montré plus fréquemment une guérison muqueuse ou osseuse complète ( $p = 0,0128$  et  $p = 0,00021$ , respectivement) que les patients ayant des pathologies malignes.

La pathologie initiale (ostéoporose ou pathologie maligne) et la sévérité clinique de l'ostéonécrose (légère, modérée, sévère) ont été des facteurs décisifs.

La stratégie du traitement chirurgical semble être un facteur crucial pour la muqueuse, mais pas pour la cicatrisation osseuse. Le taux de guérison de la muqueuse complète est meilleure après une intervention chirurgicale extensive ( $p = 0,0096$ ).

Pour ces auteurs, bien que ces résultats nécessitent d'être confirmés par des cohortes plus importantes, une intervention chirurgicale précoce améliore le résultat clinique en particulier au niveau muqueux.

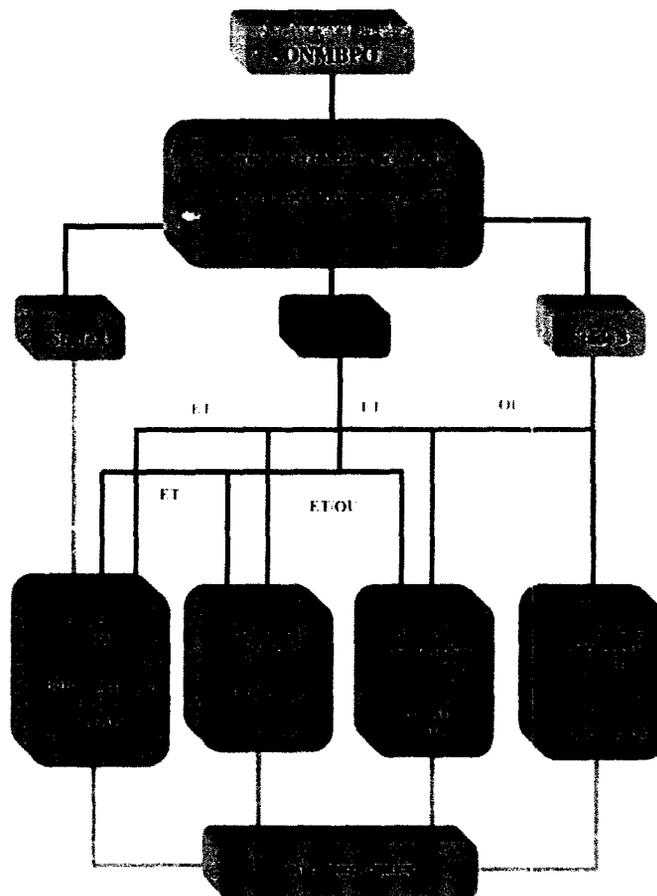


Figure 19 : Arbre décisionnel de la prise en charge thérapeutique des ostéonécroses des mâchoires par bisphosphonates oraux, d'après A. Barrier, G.Lescaille [10].

### 5.1.3 Les traitements adjuvants

Ils ont tous pour but d'améliorer la croissance cellulaire et la néovascularisation en favorisant l'angiogenèse. Aucun n'est encore validé à l'heure actuelle. Ils représentent des pistes de recherche et nécessitent des études avec davantage de patients et randomisés pour être validés

#### 5.1.3.1 Les hormones parathyroïdiennes

La téraparotide, recombinant synthétique des 34 premiers acides aminés de l'hormone parathyroïdienne humaine a été utilisée dans le traitement de l'ostéoporose et il a été aussi démontré qu'elle pouvait accélérer la cicatrisation des fractures vertébrales et des os longs.

Ce médicament se présente sous forme injectable par voie sous cutanée à la dose de 20 µg / 80 µl et ne possède d'AMM que pour son utilisation dans le traitement de l'ostéoporose (post-ménopausique, masculine ou cortisonique) chez le patient à haut risque de fracture. Ce médicament est le seul traitement de l'ostéoporose qui soit anabolisant : il freine non seulement la perte osseuse mais permet également d'augmenter la masse osseuse en stimulant l'ostéof ormation [28].

Il est capable de s'opposer à l'action anti-ostéoclastique des biphosphonates [43][66].

- Harper et coll. [44] prescrivent, après une intervention minime, chez un patient porteur d'une ostéonécrose des maxillaires due aux biphosphonates un traitement quotidien par de faibles doses d'hormone parathyroïdienne et rapportent une disparition des symptômes et une régression de la lésion muqueuse dans les 3 mois.
- Lee et coll. [61] rapportent le cas d'une patiente traitée par des injections sous - cutanées quotidiennes de 20 µg de tériparatide avec une amélioration dès le premier mois et une complète résolution des symptômes après six mois de traitement.
- Cheung et Seeman [21], sur un cas résistant au traitement, ont obtenu après 8 semaines d'administration de tériparatide une réduction spectaculaire de la perte osseuse, figure 22.

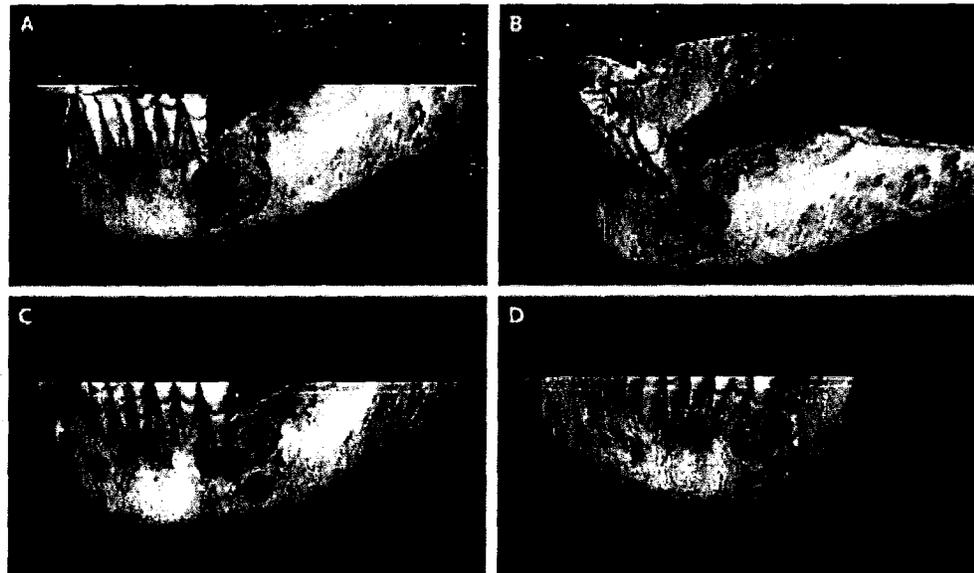


Figure 20 : Reconstruction 3D après TDM de la mandibule d'une patiente de 88 ans atteinte d'une ONM avant (A et B) et après (C et D) : 8 semaines de traitement par tériparatide à la dose de 20 µg par jour, d'après Cheug et Seeman [21].

- Kwon et coll. [58] sur six patients a démontré qu'après un traitement par tériparatide limité à trois mois, il y avait chez quatre d'entre eux des modifications sériques témoignant d'une activité de remodelage osseux.

Cet effet est spectaculaire a été retrouvé par différents auteurs [120].

- D'autres auteurs [87] par contre n'ont trouvé aucune amélioration de leurs patients par cette thérapeutique.

Il faut souligner que le traitement par tériparatide n'est pas dénué de danger : en effet, chez les patients porteurs d'un cancer métastatique, l'accroissement du remodelage osseux par l'hormone parathyroïdienne peut aussi provoquer le développement ou l'exacerbation de métastases osseuses.

Ce traitement est donc bien sûr contre-indiqué chez les patients porteurs d'un ostéosarcome ou de métastases osseuses, groupes de pathologies dans lequel l'ostéonécrose des maxillaires due aux biphosphonates est le plus couramment observée [21].

### **5.1.3.2 L'oxygène hyperbare**

L'utilisation de l'oxygénothérapie hyperbare dans le traitement des ostéonécroses des maxillaires due aux biphosphonates est apparue intéressante car elle a prouvé son rôle bénéfique dans l'ostéoradionécrose. Toutefois, son efficacité doit être clarifiée.

Il est considéré que l'oxygénothérapie hyperbare génère de l'oxygène et de l'azote notamment en favorisant la fabrication des radicaux superoxydes. Ceci interviendrait dans le métabolisme, la différenciation, l'activité et la viabilité des ostéoclastes.[39] En parallèle, les Radicaux Libres Oxygénés (RLO) améliorent l'oxygénation tissulaire et favorisent la prolifération cellulaire ; ils augmenteraient aussi la vasculogénèse et réduiraient les phénomènes inflammatoires. Enfin, ces molécules diminueraient la prolifération bactérienne.[38]

Les résultats sont apparus contradictoires suivant les séries ce qui empêche à l'heure actuelle de se prononcer sur le bien fondé de cette technique.

- Freiburger et coll [39] rapportent une série de 46 patients porteurs d'une ostéonécrose des maxillaires due aux biphosphonates. Ils étaient randomisés en deux groupes dont la seule variable était l'administration ou non d'un traitement par oxygène hyperbare à raison de deux atmosphères pendant 2 heures 2 fois par jour.

- 17 des 25 patients traités par oxygène hyperbare ont été améliorés contre 8 sur les 21 du groupe contrôle.
- Toutefois, la cicatrisation gingivale complète ne se retrouvait que chez 14 des 25 patients.

### 5.1.3.3 Préparations riches en facteurs de croissance

La préparation riche en facteurs de croissance (PRP) est un concentré de facteurs plaquettaires humains obtenu par centrifugation du sang. La préparation de PRP se fait à partir de sang autologue. 10 à 20 ml de sang sont prélevés dans une veine périphérique du patient. Les tubes sont centrifugés afin de séparer les composants du sang et d'isoler le plasma dans lequel se concentrent les facteurs de croissance plaquettaires « platelet-released growth factors » (PRGF). Ce concentré va être appliqué sous forme de gel dans le defect osseux [73].

Depuis 1999, l'utilisation de plasma riche en facteurs de croissance a été proposée en dentisterie. Il offre de multiples avantages en particulier la libération de nombreux facteurs de croissance : facteurs de croissance dérivés des plaquettes (platelet derived growth factor PDGF), transforming growth factor  $\beta$  (TGF  $\beta$ ), facteur de croissance endothélial, facteur de croissance vasculaire endothélial (vascular endothelial growth factor VEGF), facteur de croissance des fibroblastes (Fibroblast Growth Factor FGF) [2][86]. Ces facteurs de croissance sont aptes à initier la cicatrisation en stimulant la production de collagène, en produisant des agents anti-inflammatoires, en initiant la prolifération vasculaire et la différenciation cellulaire, tout en contrôlant la réponse locale inflammatoire. Il permettrait donc de prouvoir l'hémostase et la fermeture épithéliale et ainsi le risque d'infections et d'ONM [115].

L'application de ce PRP est locale (elle se fait généralement par l'intermédiaire d'une membrane de collagène résorbable imprégnée de PRP), après résection de la partie nécrosée de l'os[4][14].

Peu de séries ont été publiées :

- Dans une étude conduite par Mozzati [86], 32 patients porteurs d'une ostéonécrose des maxillaires due aux biphosphonates ont été traités par résection de l'os nécrotique puis fermeture de la muqueuse en utilisant du PRP. Les examens radiologiques réalisés avant et après la chirurgie ont démontré un résultat très positif sans aucune complication.

- Coviello [22] rapporte 7 patients porteurs d'ONM dans le cadre de myélomes multiples et conclue que l'utilisation de PRP augmente la cicatrisation et réduit l'exposition de l'os, constituant ainsi un traitement efficace pour les sujets porteurs d'une ostéonécrose du maxillaire due aux biphosphonates.

- Albanese et coll [3] réalisent une revue des rares séries publiées et concluent que la combinaison d'un curetage de l'os nécrotique à une application de PRF apparaît comme un traitement encourageant pour les formes réfractaires d'ostéonécrose des maxillaires due aux biphosphonates tout en étant facile d'utilisation et n'entraînant pas de complications.

- Bocanegra-Perez et coll., rapportent: une série de 8 patients traités par chirurgie et PRP et obtiennent une cicatrisation complète entre 2 et 4 semaines après l'intervention et aucun patient ne présentait d'exposition osseuse 14 mois après [14].

#### **5.1.3.4 Implantation de moelle osseuse**

- Li, Xu et coll. [65] ont réalisé un travail de laboratoire chez des cochons nains traités par acide zolédronique ayant présenté des manifestations d'ostéonécrose des maxillaires après une première extraction de prémolaire. Après traitement par cellules souches mésenchymateuses de moelle osseuse autologue, une cicatrisation muqueuse et une reconstruction osseuse étaient observés.

- González-García [40] insistent sur le fait que le stroma de moelle osseuse contient une variété de cellules souches adultes comprenant les cellules souches hématopoïétiques et mésenchymateuses qui ont un potentiel ostéogénique et angiogénique, ainsi que des cellules souches endothéliales qui peuvent contribuer à la réparation vasculaire. Ceci avait été démontré dans des études utilisant des implants de cellules souches de moelle osseuse au cours de lésions ischémiques.

Ces mêmes auteurs confirment dans un cas l'efficacité de la cicatrisation clinique et radiologique des lésions d'ostéonécrose par ce traitement aux cellules souches [41].

- Cella et coll [18] rapportent le cas d'une patiente de 75 ans porteuse d'une ostéonécrose des maxillaires due aux biphosphonates au stade 3. La patiente a refusé le traitement chirurgical.

Sous anesthésie locale, 75 ml de moelle osseuse étaient prélevés au niveau de la crête iliaque par aspiration dans des seringues héparinées. Le prélèvement était centrifugé et une suspension de cellules était concentrée et injectée dans le lieu de l'ostéonécrose. Dans le même temps était injecté du PRP.

Les suites ont démontré une amélioration nette des lésions muqueuses dès le quatrième mois et l'examen tomodensitométrie 15 mois plus tard montrait une amélioration significative de la lésion osseuse avec une ossification concentrique.



Photo 11: à gauche: photo clinique de début. A droite, 4 mois post-opératoire, d'après Cella [19].

### 5.1.3.5 Traitement par Ozone

Le traitement par l'ozone est actuellement utilisé dans différentes pathologies en association avec d'autres stratégies thérapeutiques.

Il présente différentes propriétés : pouvoir antimicrobien contre les bactéries aérobies et anaérobies, en particulier le staphylocoque doré et les virus, stimulation du système circulatoire avec augmentation du taux d'hémoglobine et des globules rouges augmentant ainsi l'oxygénation tissulaire, modulation de la réponse immunitaire en agissant comme cytokines, en augmentant la phagocytose et la diapédèse des phagocytes. De plus, il stimule l'angiogenèse et la formation des fibroblastes. Ainsi, l'ozone augmente la vascularisation de l'os sous-jacent et stimule la formation de tissus de granulation.

- Agrillo et coll [1] ont rapporté une série de 94 cas de patients atteints d'OCNB traités par ozone après ablation du séquestre osseux. Le traitement était appliqué par sessions de trois minutes deux fois par semaine. Ils font état de 90 % de bons résultats dans cette étude non comparative.

D'autres études ont confirmé ces résultats encourageants :

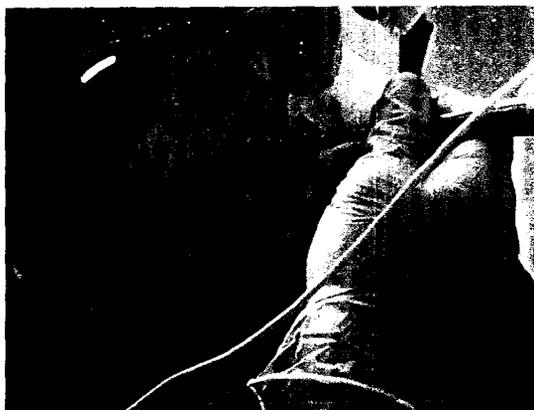
- Ripamonti et coll [100] chez 24 patients débutent le traitement par une antibiothérapie pendant 10 jours avant le traitement par ozone.
  - soit en gel lorsque la surface de la lésion était inférieure à 2,5 cm<sup>2</sup>,
  - soit en gaz lorsqu'elle était supérieure à 2,5 cm<sup>2</sup>.

Les traitements étaient réalisés à trois jours d'intervalle jusqu'à guérison de la lésion.

Chez 19 des 24 patients on notait une régression totale de la lésion osseuse avec cicatrisation muqueuse.

Chez 16 patients se produisait une expulsion du séquestre osseux.

Chez 3 patients une chirurgie était nécessaire en raison de l'importance de l'étendue des lésions [99].



## 6.2 Notre cas

Madame J.C., 60 ans :

### 6.2.1 Antécédents:

- Chirurgie de fibrome utérin
- Adénocarcinome mammaire avec localisations osseuses secondaires
- Traitement par Biphosphonates (Zometa® ) depuis août 2012
- Extractions des dents 24 et 25 pour lésion péri-apicale en août 2013
- Première consultation en septembre 2013 pour douleur du maxillaire gauche avec érythème de la gencive en regard des dents extraites et fistule muqueuse avec écoulement purulent. Un traitement par Amoxicilline®, 2grammes/jour et paracétamol, 4grammes/24heures est instauré ne permettant pas le contrôle des douleurs.

Le suivi de la patiente permet d'établir à la consultation pluri-disciplinaire le diagnostic d'ostéonécrose maxillaire gauche de stade B (atteinte clinique) 0 (atteinte scanographique) selon la classification Dr Vieillard, Dr Maes et Pr Penel.

La patiente nous est alors adressée à la Faculté de Chirurgie Dentaire pour une prise en charge par laser.

### 6.2.2 Examen clinique à la première consultation:

Précence d'une zone d'ostéochimionécrose, mesurée par un pied à coulisse, à 1,4 cm dans son plus grand diamètre en arrière de la 23, sur la crête édentée.

La muqueuse est peu inflammatoire, les bords de la zone d'exposition osseuse sont nets.

L'os exposé est jaunâtre, atone et ne saigne pas au contact.

Il n'est plus constaté d'écoulement purulent.

La palpation des tables osseuses est douloureuse, photo X.



Photo 12 : Lésion d'OCNB avant la prise en charge par laser.

Sur le plan radiologique on ne met pas en évidence de zone d'hypo ou d'hyper condensation.

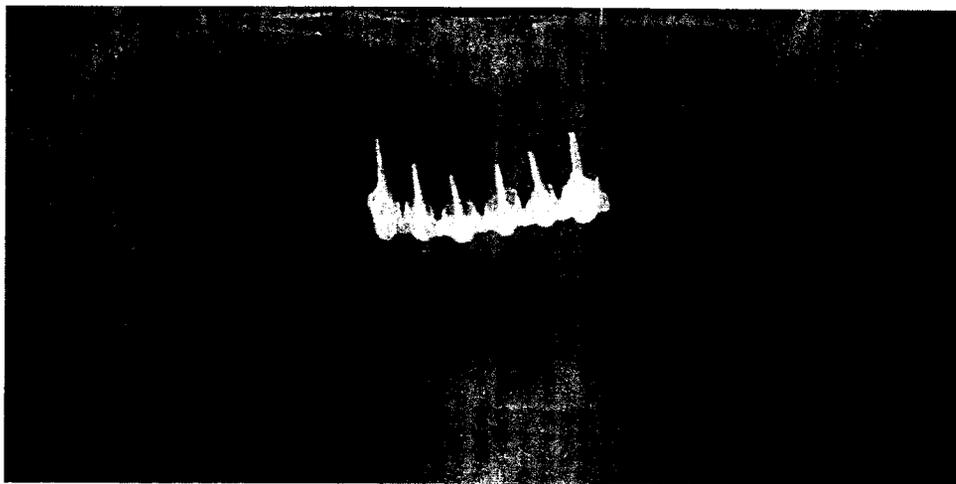


Photo 13 : Orthopantomogramme de la patiente qui ne montre aucun signe radiologique.

Cette patiente présente ainsi une OCNB de stade 2 selon les critères de l'AAOMS et B.O. selon la classification Dr Vieillard, Dr Maes et Pr Penel.

- La **première séance** laser est réalisé le jour même (14/01/14).

Nous présentons le suivi évolutif de la lésion constaté au cours des séances suivantes.

- **Deuxième séance (21/01/14)**



A l'interrogatoire, la douleur persiste.

A l'examen endobuccal, présence d'un discret anneau inflammatoire autour du foyer d'ostéonécrose.

- **Troisième séance (27/01/14)**

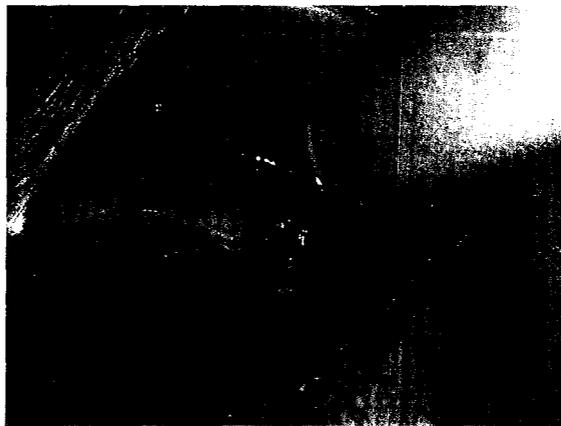


La douleur est moins prononcée.

Constatation à l'examen, d'une majoration du bourgeonnement inflammatoire muqueux des bords de la lésion.

Présence de micro-fragments d'os nécrosés récupérés sur la compresse lors du nettoyage de la zone avant le passage du laser.

**- Quatrième séance (4/02/14)**



Pas de modification concernant la douleur.

Par contre, les signes inflammatoires observés précédemment ont diminué.

A signaler pour la première fois, lors du passage du laser, une sensation d'échauffement douloureux rapportée par la patiente.

**- Cinquième séance (11/02/14)**



Les douleurs ont quasiment disparu.

La patiente perçoit « *une diminution de la taille de la lésion lorsqu'elle passe la langue dessus* » .

La muqueuse péri-lésionnelle a un aspect moins inflammatoire.

La lésion a diminué, évaluée à 1cm dans son plus grand diamètre versus 1,4 cm initialement.

**- Sixième séance (18/02/2014)**



Les constatations cliniques sont identiques à celles de la séance précédente.

**- Septième et dernière séance (25/02/2014)**



La douleur a disparu.

L'érythème et la tuméfaction péri-lésionnelle ont nettement regressé.

La taille de la lésion est actuellement, dans son plus grand diamètre de 0,9 cm.

L'aspect de l'os dénudé est moins anfractueux.

En synthèse, l'analyse de ce seul cas clinique ne permet en aucun cas de conclure de façon formelle à la place qu'aura dans le futur le traitement par laser des OCNB.

L'évolution constatée au cours du traitement de cette patiente peut être qualifiée de favorable sur le plan de la douleur, bien contrôlée dès la quatrième séance. Néanmoins, la conclusion doit être plus nuancée en ce qui concerne la lésion d'ostéonécrose elle-même : en effet, bien qu'une légère diminution de la taille de la lésion ait été constatée, il n'a pas été observé de recouvrement muqueux complet.

Il s'agit de plus d'un traitement astreignant nécessitant une visite hebdomadaire dans un centre spécialisé.



Photo 14 : En haut lésion avant traitement par laser, en bas vue endobuccale à la dernière séance.

### **5.1.3.6 Faut-il interrompre le traitement par les biphosphonates ?**

La poursuite ou la suspension du traitement par les biphosphonates en présence d'un diagnostic d'ostéonécrose des maxillaires reste controversée et il n'y a pas d'étude prospective ou contrôlée qui puisse apporter actuellement une réponse formelle.

En cas d'une ostéonécrose avérée, il est habituellement admis que l'arrêt des biphosphonates n'est pas conseillé, surtout lorsqu'ils sont administrés en oncologie où leur efficacité a été démontrée. De plus, compte tenu de leur demi-vie très longue, cette mesure serait inefficace sur la guérison des lésions endobuccales. Le maintien du traitement doit cependant être discuté au cas par cas avec le médecin prescripteur [50].

## **5.2 L'utilisation du laser en odontologie dans le traitement des ONM**

Les propriétés de chaque type de laser sont utilisées pour le traitement des ostéonécroses.

### **➤ *Biostimulation osseuse et muqueuse des zones de nécroses après curetage :***

- Atalay et coll [7] La réalisation d'une ablation de l'os nécrosé par un laser sans contact a l'avantage de couper l'os sans friction (à la différence des systèmes rotatifs) sans entraîner de traumatisme thermique ou mécanique, minimisant ainsi le risque de mort cellulaire et de retard de cicatrisation.

De plus, à la différence de ce qui se passe dans les procédures conventionnelles, aucune particule osseuse n'est produite : l'ablation laser résulte en une production de micro fractures et d'ablation par micro

explosions de la phase minérale de l'os. En outre, lors de l'ablation par laser de tissu minéral, la vaporisation de l'eau conduit à une ablation rapide des couches tissulaires [123].

Ceci laisse une surface osseuse non contaminée et libre de toute agression mécanique et thermique. En outre, la longueur d'onde du laser Er:Yag n'entraîne pas de coagulation ni de carbonisation et il est donc possible de distinguer clairement les portions avasculaires de l'os de celles qui sont encore vascularisées, ce qui donne un repère visuel des limites de résection osseuse à apporter à la zone nécrosée [117].

Finalement, ce type de laser permet une découpe précise et propre avec un traumatisme minimal des tissus osseux et des tissus mous adjacents tout en produisant une surface d'ablation favorable à l'attachement cellulaire.

➤ **La Low Level Laser Therapy (LLLT)** : a un intérêt spécial. La lumière laser a des propriétés particulières qui la rendent particulièrement utile pour une application en médecine: elle est capable de permettre l'ablation et la vaporisation des débris organiques résiduels, y compris la plaque microbienne et a donc une potentialité pour désinfecter la zone traitée.

Différentes études d'ostéogénèse *in vitro* avaient démontré les effets bénéfiques d'une irradiation laser à bas niveau pour favoriser une néoformation d'os en permettant une prolifération et une différenciation des ostéoblastes. Ces types de lasers ont en outre des propriétés particulières : effet antalgique, aide à la cicatrisation des plaies et à la régénération nerveuse. Ils ont un pouvoir antimicrobien et des effets de bio stimulation par prolifération des macrophages, des lymphocytes, des fibroblastes, des cellules endothéliales, et des kératinocytes ; utilisés en chirurgie orale, ils permettent une épithélialisation plus rapide et favorisent une cicatrisation des plaies.

- Lee et coll [62] ont exposé une culture de kératinocytes oraux à une solution d'alendronate. Ensuite, une irradiation était réalisée par un laser Low-Level-Laser Ga-Al-As en utilisant une dose d'énergie de 1,2 J par centimètre carré.

Ils ont constaté que l'alendronate inhibe la viabilité des kératinocytes, l'expression de l'IL-8, du VEGF et du collagène de type I qui sont intimement liés à la cicatrisation et à la migration cellulaire tout en favorisant l'apoptose.

L'irradiation par laser permettait une réversibilité de ces anomalies en bio stimulant les kératinocytes.

Cela suggère que la LLT pourrait être appliquée en traitement curatif et /ou préventif sur la muqueuse buccale imprégnée de biphosphonates.

- Des études réalisées sur des cultures cellulaires Basso et coll [11] ont permis de déterminer les doses permettant, en combinaison avec des techniques d'irradiation séquentielle de provoquer une bio stimulation, une prolifération et une migration des fibroblastes gingivaux humains [11].

➤ **La photothérapie** en utilisant des lasers à basse intensité a été utilisée dans différents domaines pour favoriser la régénération des tissus endommagés [73]. Les lasers dans les longueurs d'ondes rouges et infrarouges, qui correspondent aussi au spectre d'absorption d'énergie de la chaîne des composants respiratoires, peuvent accroître le métabolisme cellulaire dans les organismes en conditions de stress. L'énergie des photons est convertie en énergie chimique permettant la formation d'ATP et finalement stimulant la duplication des ADN, augmentant ainsi la synthèse des protéines, induisant l'action des enzymes qui contrôlent le stress oxydatif, modulant la production des facteurs de croissance des fibroblastes et d'autres cytokines. Tout ceci va stimuler la prolifération de différents types de cellules impliquées dans la régénération tissulaire.

De plus, les lasers à basse intensité émettant dans la longueur d'onde rouge ont été démontrés comme ayant des propriétés d'angiogenèse ce qui est essentiel pour la cicatrisation tissulaire.

### 5.3 Analyse de l'utilisation du laser dans la littérature

- Dans l'étude d' Atalay et coll. [7] le traitement laser a porté sur 20 patients aux stades 1 et 2 n'ayant pas répondu aux traitements antimicrobiens avec rinçage de bouche et ant biothérapie [7].

Ils ont été randomisés en deux groupes :

- 10 ont été traités par laser
- 10 par chirurgie conventionnelle

La procédure chirurgicale de base comportait un soulèvement d'un volet muco-périosté autour de la zone de nécrose. Ensuite était réalisée une ablation des lésions fibreuses et inflammatoires. Les tissus nécrotiques osseux étaient retirés de la plaie à la pince. Cette ablation de tissus nécrotiques était réalisée soit par des procédures chirurgicales conventionnelles soit par une chirurgie assistée au laser.

- Chirurgie conventionnelle : Les tissus osseux atteints étaient réséqués en utilisant curettes et instruments rotatifs sous irrigation par une solution saline. L'ablation était poursuivie jusqu'à ce que du tissu osseux sain soit visible. Le volet muco-périosté était refermé par des sutures sans tension.
- Chirurgie au laser : Avant l'utilisation du laser, les tissus nécrotiques étaient enlevés à la curette de façon à raccourcir la durée de l'acte.

La procédure laser a consisté en l'ablation des tissus nécrotiques et infectés suivie d'une bio simulation.

Les tissus de granulation fibreux et inflammatoires étaient enlevés en utilisant un Er:YAG laser. Les tissus osseux nécrotiques avasculaires étaient vaporisés à partir de la surface par le laser jusqu'à ce que de l'os sain apparaisse et qu'un saignement intra osseux soit observé. Le volet muco périosté était alors refermé par sutures.

Un traitement à l'aide d'un LLLT était ensuite appliqué aux tissus par des spots à distance pendant une minute en utilisant un Nd YAG Laser.

Cette bio-stimulation de la plaie chirurgicale était répétée un jour sur deux jusqu'à un total de cinq séances en 10 jours.

En termes de résultats, une cicatrisation était considérée comme acquise lorsqu'on constatait une épithélialisation totale de l'os exposé sans signes d'infection.

Les auteurs n'ont pas noté de différence significative entre la chirurgie laser et la chirurgie conventionnelle en termes de cicatrisation.

- Stübinger et coll [117] utilisent chez huit patients atteints d'ostéonécrose un laser Er:YAG pour réaliser l'ablation du tissu pathologique.

Après réalisation d'un volet muco-périosté, l'os nécrotique ainsi qu'un anneau circonférentiel péri-lésionnel étaient totalement enlevés ainsi et la surface de l'os sain à la base des lésions était traitée par laser. Les soins postopératoires consistaient en lavages de bouche à la chlorexidine et un traitement systémique par des anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Chez tous les patients, on constatait qu'une ablation complète du tissu nécrotique visible était possible.

Après sept jours, la fermeture était complète dans 7 cas sur 10 et dans tous les cas l'épithélium était normal après un mois et le demeurait un an après l'intervention.

Les auteurs concluent que l'ablation au laser sans contact offre donc l'opportunité d'une découpe osseuse sans friction additionnelle entraînant un traumatisme mécanique ou thermique.

- Luomanen et coll [68] rapportent un cas d'ostéonécrose due aux biphosphonates traité avec succès en utilisant l'effet de bio simulation et antibactérien d'un laser Nd Yag.

- Rugani et coll [104] réalisent dans cinq cas d'ostéonécrose due aux biphosphonates un traitement par laser ErCrYSSG.

Les sels de calcium inorganique et la matrice organique de l'os ont un très haut niveau d'absorption pour ce type de rayonnement laser. Le tissu est enlevé par une ablation mécanique. De la vapeur d'eau est produite et crée une hyper pression jusqu'à ce que des micros explosions se produisent. Le faisceau laser a un effet bactéricide et bio stimulant qui limite le risque d'infection secondaire.

Dans les cinq cas, un recouvrement muqueux était obtenu.

Des études portant sur un plus grand nombre de patients ont comparé les résultats de différentes méthodes :

- Angiero et coll [6] sur 49 patients utilisent trois types de traitement :
  - 20 étaient traités par chirurgie radicale,
  - 19 par un traitement conservateur associant amoxicilline et métradinazole,
  - 10 par laser Er;Yag réglé à 250 mJ 10 Hertz pour l'ablation initiale du tissu osseux nécrotique puis à 50 mJ 15 Hertz dans un but de décontamination et de bio simulation.

Aucune chirurgie radicale n'aboutissait à un succès et les 20 patients ont été ensuite soumis à un traitement médical.

- Chez les 19 patients traités médicalement, aucun cas n'avait une cicatrisation complète.
- Sur les 10 cas traités par laser, une rémission totale était obtenue dans 6 cas et une amélioration dans 4 cas.

- Vescovi et coll [124] divisent 166 patients en cinq groupes thérapeutiques :
  - groupe 1 : antibiothérapie seule,
  - groupe 2 : antibiothérapie et Low Level Laser Therapy par laser Nd Yag,
  - groupe 3 : antibiothérapie et chirurgie traditionnelle,
  - groupe 4 : antibiothérapie, chirurgie traditionnelle et Low Level Laser Therapy,
  - groupe 5 : antibiothérapie et chirurgie par Er:YAG laser.

Les auteurs concluent que l'approche chirurgicale peu invasive par Er : YAG laser et utilisation associée de Low Level Laser Therapy représentent le bon choix pour le traitement de l'ostéonécrose due aux biphosphonates en permettant une cicatrisation muqueuse complète, la réduction de la composante microbienne permettant donc la régression des symptômes et une meilleure qualité de vie.

Indépendamment des traitements réalisés, le pourcentage de cicatrisation complète dépendait du stade de la maladie :

- 75 % en stade 1,
- 50.24 % en stade 2,
- 30.3 % en stade de 3.

- Romeo et coll [103] évaluent sur 7 patient les possibilités d'un traitement laser a visée antalgique dans les zones nécrotiques.

Les applications étaient réalisées avec un laser double diode émettant simultanément à deux longueurs d'onde différentes (650 nm et 904 - 910 nm). La fluence était de 0.053 J/cm<sup>2</sup> ; un traitement de 15 minutes était réalisé cinq fois pendant une période de deux semaines en mode sans contact.

Le niveau de douleur était évalué sur une échelle numérique.

Une réduction significative de la douleur était obtenue chez 6 patients et 1 seul accusait une aggravation probablement liée à une réinfection du site d'ostéonécrose.

## 6 Cas clinique

Nous traitons par laser Nd : Yap 1,34  $\mu\text{m}$ , dans le service d'odontologie du CHRU de Lille une petite série de patients.

Ils ont été adressés après une consultation pluri-disciplinaire (rhumatologues, CMF, dentistes) au cours de laquelle le diagnostic d'ONCB était validé.

Ce laser a été conçu dans les années 90 par une société française Lokki, LOBEL MEDICAL, FRANCE, en partenariat avec des facultés dentaires. Le milieu actif est constitué par un cristal solide d'Yttrium-Aluminium-Pérovskite (YAP) dopé par le Néodyme (Nd). Il en résulte un rayonnement invisible d'une longueur d'onde de 1.34  $\mu\text{m}$  (1340nm), c'est pourquoi un laser de visée (655nm pour 1mW) vient guider le geste.

Nous rapportons ici un seul cas clinique car il est le seul pour lequel nous avons un recul suffisant à ce jour.

### 6.1 Protocole opératoire

Après curetage superficiel de l'os nécrosé, une biostimulation du site est réalisée à l'aide du laser avec une fibre de diamètre de 320  $\mu\text{m}$ , par passage du faisceau sur la zone de nécrose et à une distance d'1,5 cm de celle-ci.

La longueur d'onde utilisée est celle disponible sous la commande « fonction gencive » de l'appareil et à une fréquence de 30 Hertz.

Pour chaque patient nous réalisons une prise en charge hebdomadaire avec à chaque séance une instillation sur l'ONCB d'eau oxygénée ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) suivie d'une série de 30 impulsions de 6 secondes chacune.

## 7 Conclusion

L'ostéonécrose du maxillaire est une complication iatrogène grave de l'utilisation des biphosphonates. On la rencontre particulièrement lorsque ceux-ci sont administrés par voie intra-veineuse lors du traitement d'affections malignes comme les myélomes multiples ou les métastases osseuses des tumeurs solides. Toutefois, elle peut également survenir lors de leur administration par voie orale dans le traitement de la maladie de Paget, la dysplasie fibreuse, la nécrose aseptique de hanche et surtout l'ostéoporose dont la grande fréquence aboutit à une large prescription de ce traitement.

La prise en charge thérapeutique des ostéonécroses a trois buts principaux :

- Le contrôle de la douleur,
- Le traitement éventuel de l'infection des tissus mous ou de l'os,
- La limitation de la progression de la nécrose osseuse et la cicatrisation locale.

Il n'y a à ce jour aucun traitement validé pour la prise en charge des ONCB.

La revue de la littérature fait apparaître des résultats insuffisants et aléatoires concernant les traitements conservateurs et chirurgicaux. C'est ainsi qu'a été étudié le bénéfice de traitements adjuvants en particulier le laser.

Les cas rapportés sont encore peu nombreux mais démontrent semble-t-il un bénéfice par rapport à la prise en charge par chirurgie conventionnelle seule. En effet, la biostimulation induite par le laser module le taux de prostaglandines, libère des facteurs de croissance, améliore l'action des macrophages, favorise la prolifération fibroblastique, facilite la synthèse du collagène, et donc améliore la cicatrisation. À cet effet cicatrisant s'ajoute un effet anti-inflammatoire et antalgique. De plus, il s'agit d'une procédure peu invasive.

Nous avons initié un travail visant à apprécier la place du laser dans le

traitement des OCNB, en utilisant le laser Lokki au CHRU de Lille pour l'instant sur un petit nombre de patients. Nos résultats préliminaires confirment son efficacité antalgique mais un bénéfice plus modeste sur le recouvrement muqueux de la lésion.

Il n'en reste pas moins que le laser apparaît avoir une place intéressante dans le traitement adjuvant de l'OCNB, place qu'il faudra préciser par l'étude de cohortes plus grandes, en faisant varier les protocoles et en testant diverses longueurs d'ondes.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Agrillo A, Filiaci F, Ramieri V, Riccardi E, Quarato D, Rinna C, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): 5 year experience in the treatment of 131 cases with ozone therapy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* nov 2012;16(12):1741-1747.
2. Albanese A, Licata ME, Polizzi B, Campisi G. Platelet-rich plasma (PRP) in dental and oral surgery: from the wound healing to bone regeneration. *Immun Ageing A.* 2013;10(1):23.
3. Albanese A, Licata ME, Polizzi B, Campisi G. Platelet-rich plasma (PRP) in dental and oral surgery: from the wound healing to bone regeneration. *Immun Ageing A.* 2013;10(1):23.
4. Albanese A, Licata ME, Polizzi B, Campisi G. Platelet-rich plasma (PRP) in dental and oral surgery: from the wound healing to bone regeneration. *Immun Ageing.* 13 juin 2013;10(1):23.
5. American Dental Association Council on Scientific Affairs. Dental management of patients receiving oral bisphosphonate therapy: expert panel recommendations. *J Am Dent Assoc* 1939. août 2006;137(8):1144-1150.
6. Angiero F, Sannino C, Borloni R, Crippa R, Benedicenti S, Romanos GE. Osteonecrosis of the jaws caused by bisphosphonates: evaluation of a new therapeutic approach using the Er:YAG laser. *Lasers Med Sci.* nov 2009;24(6):849-856.
7. Atalay B, Yalcin S, Emes Y, Aktas I, Aybar B, Issever H, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis: laser-assisted surgical treatment or conventional surgery? *Lasers Med Sci.* nov 2011;26(6):815-823.
8. Azzouzi A-R. Laser prostate : principes et présentation du matériel Partie I. La théorie. 10 mars 2009 [cité 18 mai 2014]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/203464/resultatrecherche/3>
9. Bagán J, Blade J, Cozar JM, Constela M, García Sanz R, Gómez Veiga F, et al. Recommendations for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw (ONJ) in cancer patients treated with bisphosphonates. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* août

2007;12(4):E336-340.

10. Barrier A, Lescaille G, Rigolet A, Descroix V, Goudot P, Ruhin B. Ostéonécroses des mâchoires induites par les biphosphonates oraux : 12 cas. *Rev Stomatol Chir Maxillofac.* sept 2010;111(4):196-202.
11. Basso FG, Oliveira CF, Kurachi C, Hebling J, Costa CA de S. Biostimulatory effect of low-level laser therapy on keratinocytes in vitro. *Lasers Med Sci.* févr 2013;28(2):367-374.
12. Bessette FM, Nguyen LC. Laser light: its nature and its action on the eye. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can.* 1 déc 1989;141(11):1141-1148.
13. Blus C, Szmukler-Moncler S, Giannelli G, Denotti G, Orrù G. Use of Ultrasonic Bone Surgery (Piezosurgery) to Surgically Treat Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws (BRONJ). A Case Series Report with at Least 1 Year of Follow-Up. *Open Dent J.* 2013;7:94-101.
14. Bocanegra-Pérez S, Vicente-Barrero M, Knezevic M, Castellano-Navarro JM, Rodríguez-Bocanegra E, Rodríguez-Millares J, et al. Use of platelet-rich plasma in the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Int J Oral Maxillofac Surg.* nov 2012;41(11):1410-1415.
15. Brunetaud J-M. Lasers thérapeutiques : bases fondamentales. [cité 18 mai 2014]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/8075/resultatrecherche/1>
16. Brunetaud J-M. Lasers thérapeutiques : bases fondamentales. [cité 19 mai 2014]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/8075/resultatrecherche/1>
17. Carlson ER, Basile JD. The role of surgical resection in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg.* mai 2009;67(5 Suppl):85-95.
18. Cella L, Oppici A, Arbasi M, Moretto M, Piepoli M, Vallisa D, et al. Autologous bone marrow stem cell intralesional transplantation repairing bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw. *Head Face Med.* 2011;7:16.
19. Cella L, Oppici A, Arbasi M, Moretto M, Piepoli M, Vallisa D, et al.

Autologous bone marrow stem cell intralesional transplantation repairing bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw. *Head Face Med.* 17 août 2011;7(1):16.

20. Cheng A, Mavrokokki A, Carter G, Stein B, Fazzalari NL, Wilson DF, et al. The dental implications of bisphosphonates and bone disease. *Aust Dent J.* déc 2005;50(4 Suppl 2):S4-13.

21. Cheung A, Seeman E. Teriparatide therapy for alendronate-associated osteonecrosis of the jaw. *N Engl J Med.* 16 déc 2010;363(25):2473-2474.

22. Coviello V, Peluso F, Dehkhargani SZ, Verdugo F, Raffaelli L, Manicone PF, et al. Platelet-rich plasma improves wound healing in multiple myeloma bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw patients. *J Biol Regul Homeost Agents.* mars 2012;26(1):151-155.

23. Daragon A, Pouplin S. Potential benefits of intermittent bisphosphonate therapy in osteoporosis. *Jt Bone Spine Rev Rhum.* janv 2004;71(1):2-3.

24. Dimopoulos MA, Kastiris E, Anagnostopoulos A, Melakopoulos I, Gika D, Mouloupoulos LA, et al. Osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates: evidence of increased risk after treatment with zoledronic acid. *Haematologica.* juill 2006;91(7):968-971.

25. Donoghue AM. Bisphosphonates and osteonecrosis: analogy to phossy jaw. *Med J Aust.* 1 août 2005;183(3):163-164.

26. Dore F, Filippi L, Biasotto M, Chiandussi S, Cavalli F, Di Lenarda R. Bone scintigraphy and SPECT/CT of bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* janv 2009;50(1):30-35.

27. Edwards BJ, Gounder M, McKoy JM, Boyd I, Farrugia M, Migliorati C, et al. Pharmacovigilance and reporting oversight in US FDA fast-track process: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. *Lancet Oncol.* déc 2008;9(12):1166-1172.

28. Eli Lilly Canada Inc. Pr FORTEO-tériparatide injectable (source ADNr) [Internet]. [cité 11 juin 2014]. Disponible sur: <http://lilly.ca/mpforte/fr>

29. Epstein MS, Wicknick FW, Epstein JB, Berenson JR, Gorsky M.

Management of bisphosphonate-associated osteonecrosis: pentoxifylline and tocopherol in addition to antimicrobial therapy. An initial case series. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology*. nov 2010;110(5):593-596.

30. Epstein MS, Wicknick FW, Epstein JB, Eberenson JR, Gorsky M. Management of bisphosphonate-associated osteonecrosis: pentoxifylline and tocopherol in addition to antimicrobial therapy. An initial case series. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology*. nov 2010;110(5):593-596.

31. Ferlito S, Puzzo S, Palermo F, Verzi P. Treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: presentation of a protocol and an observational longitudinal study of an Italian series of cases. *Br J Oral Maxillofac Surg*. juill 2012;50(5):425-429.

32. Ferrari S, Bianchi B, Savi A, Poli T, Multinu A, Balestreri A, et al. Fibula free flap with endosseous implants for reconstructing a resected mandible in bisphosphonate osteonecrosis. *J Oral Maxillofac Surg*. mai 2008;66(5):999-1003.

33. Ficarra G, Beninati F, Rubino I, Vannucchi A, Longo G, Tonelli P, et al. Osteonecrosis of the jaws in periodontal patients with a history of bisphosphonates treatment. *J Clin Periodontol*. nov 2005;32(11):1123-1128.

34. Fisher JC. The medical laser: an indispensable tool of the physician and surgeon. *Med Instrum*. déc 1983;17(6):398-400.

35. Fleisch H. Naissance et développement des bisphosphonates. *Rev Rhum [Internet]*. Expansion scientifique française; [cité 14 févr 2014]. p. 209S-214S. Disponible sur:

<http://cat.inist.fr/?aModele=afficheN&cpsidt=2096501>

36. Fleisher KE, Doty S, Kottal S, Phelan J, Norman RG, Glickman RS. Tetracycline-guided debridement and cone beam computed tomography for the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a technical note. *J Oral Maxillofac Surg*. déc 2008;66(12):2646-2653.

37. Fleisher KE, Welch G, Kottal S, Craig RG, Saxena D, Glickman RS. Predicting risk for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: CTX versus radiographic markers. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. oct 2010;110(4):509-516.

38. Freiberger JJ. Utility of Hyperbaric Oxygen in Treatment of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. *J Oral Maxillofac Surg.* mai 2009;67(5, Supplement):96-106.
39. 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.* juill 2012;70(7):1573-1583.
40. González-García M, Rodríguez-Lozano FJ, Villanueva V, Segarra-Fenoll D, Rodríguez-González MA, Oñate-Sánchez R, et al. Mesenchymal stem cells and bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: the future? *Oral Dis.* nov 2012;18(8):823-824.
41. González-García M, Rodríguez-Lozano FJ, Villanueva V, Segarra-Fenoll D, Rodríguez-González MA, Oñate-Sánchez R, et al. Cell therapy in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Craniofac Surg.* mai 2013;24(3):e226-228.
42. Graziani F, Vescovi P, Campisi G, Favia G, Gabriele M, Gaeta GM, et al. Resective surgical approach shows a high performance in the management of advanced cases of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a retrospective survey of 347 cases. *J Oral Maxillofac Surg.* nov 2012;70(11):2501-2507.
43. Grey A. Teriparatide for bone loss in the jaw. *N Engl J Med.* 16 déc 2010;363(25):2458-2459.
44. 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.* mars 2007;65(3):573-580.
45. Hawkins DH, Abrahamse H. The role of laser fluence in cell viability, proliferation, and membrane integrity of wounded human skin fibroblasts following helium-neon laser irradiation. *Lasers Surg Med.* 1 janv 2006;38(1):74-83.
46. Hellstein JW, Adler RA, Edwards B, Jacobsen PL, Kalmar JR, Koka S, et al. Managing the care of patients receiving antiresorptive therapy for prevention and treatment of osteoporosis Executive summary of recommendations from the American Dental Association Council on

- Scientific Affairs. *J Am Dent Assoc.* 11 janv 2011;142(11):1243-1251.
47. Hellstein JW, Marek CL. Bisphosphonate Osteonecrosis (Bis-Phossy Jaw): Is This Phossy Jaw of the 21st Century? *J Oral Maxillofac Surg.* mai 2005;63(5):682-689.
48. Holzinger D, Seemann R, Klug C, Ewers R, Millesi G, Baumann A, et al. Long-term success of surgery in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws (BRONJs). *Oral Oncol.* janv 2013;49(1):66-70.
49. Hubert R, LaBelle, Astrid Lauterbach. Bisphosphonates et ostéonécrose des maxillaires: énoncé de documentation. [cité 19 mai 2014]; Disponible sur:  
[http://evaludent.ca/Document/Journal\\_DecJan2012\\_Bisphosph.pdf](http://evaludent.ca/Document/Journal_DecJan2012_Bisphosph.pdf)
50. Hugentobler M, Richter M. Proposition d'un algorithme de prise en charge médico-dentaire pour les patients traités par bisphosphonates. 22 févr 2008 [cité 19 mai 2014]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com/doc-distant.univ-lille2.fr/article/95246/resultatrecherche/4>
51. Jabbour Z, El-Hakim M, Mesbah-Ardakani P, Henderson JE, Albuquerque R Jr. The outcomes of conservative and surgical treatment of stage 2 bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a case series. *Int J Oral Maxillofac Surg.* nov 2012;41(11):1404-1409.
52. Junod AF, Carrel J-P, Richter M, Vogt-Ferrier N. Ostéonécrose des maxillaires et biphosphonates. *Rev Médicale Suisse.* 2 nov 2005;1(39):2537-2540, 2542-2543.
53. Kademani D, Koka S, Lacy MQ, Rajkumar SV. Primary surgical therapy for osteonecrosis of the jaw secondary to bisphosphonate therapy. *Mayo Clin Proc.* août 2006;81(8):1100-1103.
54. Kamami Y-V. *Le laser en pratique médicale.* Masson; 1997.
55. Khan AA, Sándor GKB, Dore E, Morrison AD, Alshahli M, Amin F, et al. Canadian consensus practice guidelines for bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw. *J Rheumatol.* juill 2008;35(7):1391-1397.
56. Khan AA, Sándor GKB, Dore E, Morrison AD, Alshahli M, Amin F, et al. Bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw. *J Rheumatol.* mars 2009;36(3):478-490.
57. Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster DW, Ebeling PR, Felsenberg D, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a

- task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res.* oct 2007;22(10):1479-1491.
58. Kwon Y-D, Lee D-W, Choi B-J, Lee J-W, Kim D-Y. Short-term teriparatide therapy as an adjunctive modality for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* nov 2012;23(11):2721-2725.
59. Lam DK, Sándor GKB, Holmes HI, Evans AW, Clokie CML. A review of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws and its management. *J Can Dent Assoc.* juin 2007;73(5):417-422.
60. LAPIDUS FI. [Cancer and osteonecrosis of the lower jaw following irradiation]. *Stomatologia (Bucur).* 1950;2:34-36.
61. Lee J-J, Cheng S-J, Jeng J-H, Chiang C-P, Lau H-P, Kok S-H. Successful treatment of advanced bisphosphonate-related osteonecrosis of the mandible with adjunctive teriparatide therapy. *Head Neck.* sept 2011;33(9):1366-1371.
62. Lee J-Y, Kim I-R, Park B-S, Kim Y-D, Chung I-K, Song J-M, et al. Effect of low-level laser therapy on oral keratinocytes exposed to bisphosphonate. *Lasers Med Sci.* 9 juill 2013;
63. Lesclous P, Grabar S, Abi Najm S, Carrel J-P, Lombardi T, Saffar J-L, et al. Relevance of surgical management of patients affected by bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. A prospective clinical and radiological study. *Clin Oral Investig.* 19 avr 2013;
64. Lesclous P, Abi Najm S, Carrel J-P, Baroukh B, Lombardi T, Willi J-P, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a key role of inflammation? *Bone.* nov 2009;45(5):843-852.
65. 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.* 15 juill 2013;22(14):2047-2056.
66. Li YF, Hu J. Parathyroid hormone may be a promising therapy for bisphosphonate-related osteonecrosis of jaw bones. *Int J Oral Maxillofac Surg.* janv 2013;42(1):149-150.
67. Luomanen M, Alaluusua S. Treatment of bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws with Nd:YAG laser biostimulation. *Lasers Med Sci.* janv 2012;27(1):251-255.
68. Luomanen M, Alaluusua S. Treatment of bisphosphonate-induced

osteonecrosis of the jaws with Nd:YAG laser biostimulation. *Lasers Med Sci.* janv 2012;27(1):251-255.

69. Maes J-M, M.-H. Vieillard. Ostéonécroses des maxillaires sous bisphosphonates. Disponible sur: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/showarticlefile/189365/28-53296.pdf>

70. Magremanne M, Aubert C, Vervaeet C, Dufrasne L, Evrard L, Daelemans P. Ostéochimionécrose maxillo-mandibulaire et bisphosphonates: à propos d'un cas et revue de la littérature. *Rev Médicale Brux.* oct 2007;28(5):453-458.

71. Magremanne M, Reychler H. Pentoxifylline and tocopherol in the treatment of yearly zoledronic acid-related osteonecrosis of the jaw in a corticosteroid-induced osteoporosis. *J Oral Maxillofac Surg.* févr 2014;72(2):334-337.

72. Magremanne M, Vervaeet C, Dufrasne L, Declercq I, Legrand W, Daelemans P. Bisphosphonates et ostéo(chimio)nécrose maxillo-mandibulaire. 22 févr 2008 [cité 19 mai 2014]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/95243/resultatrecherche/6>

73. Martins MAT, Martins MD, Lascala CA, Curi MM, Migliorati CA, Tennis CA, et al. Association of laser phototherapy with PRP improves healing of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in cancer patients: a preliminary study. *Oral Oncol.* janv 2012;48(1):79-84.

74. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg.* sept 2003;61(9):1115-1117.

75. Marx RE. Reconstruction of defects caused by bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg.* mai 2009;67(5 Suppl):107-119.

76. Marx RE, Cillo JE Jr, Ulloa JJ. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg.* déc 2007;65(12):2397-2410.

77. Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-Induced Exposed Bone (Osteonecrosis/Osteopetrosis) of the Jaws: Risk Factors, Recognition, Prevention, and Treatment. *J Oral Maxillofac Surg.*

nov 2005;63(11):1567-1575.

78. Matsumoto K. Lasers in endodontics. *Dent Clin North Am.* oct 2000;44(4):889-906.

79. Mavropoulos A, Rizzoli R, Ammann P. Different responsiveness of alveolar and tibial bone to bone loss stimuli. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* mars 2007;22(3):403-410.

80. McLeod NMH, Patel V, Kusanale A, Rogers SN, Brennan PA. Bisphosphonate osteonecrosis of the jaw: a literature review of UK policies versus international policies on the management of bisphosphonate osteonecrosis of the jaw. *Br J Oral Maxillofac Surg.* juill 2011;49(5):335-342.

81. Migliorati CA, Casiglia J, Epstein J, Jacobsen PL, Siegel MA, Woo S-B. Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis: an American Academy of Oral Medicine position paper. *J Am Dent Assoc* 1939. déc 2005;136(12):1658-1668.

82. Montebugnoli L, Felicetti L, Gissi DB, Pizzigallo A, Pelliccioni GA, Marchetti C. Bisphosphonate-associated osteonecrosis can be controlled by nonsurgical management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* oct 2007;104(4):473-477.

83. Moo-Young GA. Lasers in ophthalmology. *West J Med.* déc 1985;143(6):745-750.

84. Mordon S. Lasers thérapeutiques : bases fondamentales. *EMC - Cosmétologie Dermatol Esthét.* janv 2006;1(1):1-10.

85. MOSTER Adrien. L'apport du laser Nd : YAP dans le traitement des tissus péri-dentaires et péri-implantaires. *TF.D. ACADEMIE DE NANCY-METZ UNIVERSITE HENRI POINCARÉ – NANCY 1; 2011.*

86. 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.* mai 2012;48(5):469-474.

87. Narváez J. Lack of response to teriparatide therapy for bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: reply to Subramanian and Quek. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* févr 2013;24(2):737.

88. Orlandini F, Bossard D, Blanc G, Bodard AG, Gourmet R.

Ostéonécrose de la mâchoire sous biphosphonates : aspects radiologiques. *J Radiol.* févr 2009;90(2):199-205.

89. Parfitt AM. Targeted and nontargeted bone remodeling: relationship to basic multicellular unit origination and progression. *Bone.* janv 2002;30(1):5-7.

90. Parfitt AM, Mundy GR, Roodman GD, Hughes DE, Boyce BF. A new model for the regulation of bone resorption, with particular reference to the effects of bisphosphonates. *J Bone Miner Res.* févr 1996;11(2):150-159.

91. Pautke C, Bauer F, Otto S, Tischer T, Steiner T, Weitz J, et al. Fluorescence-guided bone resection in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: first clinical results of a prospective pilot study. *J Oral Maxillofac Surg.* janv 2011;69(1):84-91.

92. Pautke C, Bauer F, Tischer T, Kreutzer K, Weitz J, Kesting M, et al. Fluorescence-guided bone resection in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg.* mars 2009;67(3):471-476.

93. Pazianas M, Miller P, Blumentals WA, Bernal M, Kothawala P. A review of the literature on osteonecrosis of the jaw in patients with osteoporosis treated with oral bisphosphonates: prevalence, risk factors, and clinical characteristics. *Clin Ther.* août 2007;29(8):1548-1558.

94. Purcell PM, Boyd IW. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. *Med J Aust.* 18 avr 2005;182(8):417-418.

95. Radoi L, Folliguet M. Santé buccodentaire et patients sous bisphosphonates. *NPG Neurol - Psychiatr - Gériatrie.* déc 2010;10(60):243-247.

96. Reginster JY. [Biphosphonates]. *Rev Médicale Liège.* janv 1996;51(1):120-122.

97. Rey G, Missika P. Traitements parodontaux et lasers en omnipratique dentaire [Internet]. Rey G, Missika P, éditeurs. Paris: Elsevier Masson; 2010 [cité 24 mai 2014]. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294708572500036>

98. Rey, G., Missika, P. Lasers et implantologie Simplicité et efficacité cas cliniques. *Inf Dent.* 2010;92(17):12-17.

99. Ripamonti C, Maniezzo M., Ghiringhell R. Medical ozone (O3)

heals Osteonecrosis of the jaw (ONJ) in patients treated with bisphosphonates (BPs). Poster. Prelim Results [Internet]. Disponible sur: [http://abstracts.webges.com/viewing/view.php?congress=esmo2010&congress\\_id=296&publication\\_id=3553](http://abstracts.webges.com/viewing/view.php?congress=esmo2010&congress_id=296&publication_id=3553)

100. Ripamonti CI, Cislaghi E, Mariani L, Maniezzo M. Efficacy and safety of medical ozone (O<sub>3</sub>) 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.* mars 2011;47(3):185-190.

101. Robinson NA, Yeo JF. Bisphosphonates--a word of caution. *Ann Acad Med Singapore.* juill 2004;33(4 Suppl):48-49.

102. Rogers TL, Holen I. Tumour macrophages as potential targets of bisphosphonates. *J Transl Med.* 2011;9(1):177.

103. Romeo U, Galanakis A, Marias C, Vecchio AD, Tenore G, Palaia G, et al. Observation of pain control in patients with bisphosphonate-induced osteonecrosis using low level laser therapy: preliminary results. *Photomed Laser Surg.* juill 2011;29(7):447-452.

104. Rugani P, Acham S, Truschnegg A, Obermayer-Pietsch B, Jakse N. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws: surgical treatment with ErCrYSGG-laser. Case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* déc 2010;110(6):e1-6.

105. Ruggiero S, Gralow J, Marx RE, Hoff AO, Schubert MM, Huryn JM, et al. Practical guidelines for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. *J Oncol Pract Am Soc Clin Oncol.* janv 2006;2(1):7-14.

106. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws--2009 update. *J Oral Maxillofac Surg.* mai 2009;67(5 Suppl):2-12.

107. Ruggiero SL, Fantasia J, Carlson E. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: background and guidelines for diagnosis, staging and management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* oct 2006;102(4):433-441.

108. Russell RGG. Bisphosphonates: Mode of Action and Pharmacology. *PEDIATRICS.* 1 mars 2007;119(Supplement):S150-S162.

109. S. Salino a, \*, A.-G. Bodard a, Q. Timour. Ostéoradionécrose et ostéonécrose des maxillaires aux bisphosphonates. EMC [Internet]. 28-865-A-10. Disponible sur: <http://www.emc-consulte.com/article/244909/osteoradionecrose-et-osteonecrose-des-maxillaires->
110. S. Salino, A.-G. Bodard, Q. Timour. Ostéoradionécrose et ostéonécrose des maxillaires aux bisphosphonates.
111. Sassi Sabrina. Les lasers en chirurgie implantaire et péri-implantaire : une solution mini-invasive. [Lyon]: CLAUDE BERNARD-LYON I; 2012.
112. Savoldelli C, Le Page F, Santini J, Scortecci G, Odin G. Ostéonécrose maxillaire sous bisphosphonates et implants dentaires. Rev Stomatol Chir Maxillofac. déc 2007;108(6):555-558.
113. Schubert M, Klätte I, Linek W, Müller B, Döring K, Eckelt U, et al. The saxon bisphosphonate register - therapy and prevention of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. Oral Oncol. avr 2012;48(4):349-354.
114. Semaan Abi Najm PL. Ostéonécrose des maxillaires dues aux bisphosphonates : mise au point. <http://dx.doi.org/101051/mcbcb/2008015>.
115. 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 [Internet]. [cité 11 juin 2014]. Disponible sur: <http://www.sfscmfco.fr/wp-content/uploads/2012/12/Reco-chirurgie-orumaxillofaciale-et-medicaments-antiresorbeurs...VF-juillet-2013.pdf>
116. Stockmann P, Burger M, von Wilmowsky C, Ebker T, Lutz R, Bauersachs A, et al. The outcome after surgical therapy of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw-results of a clinical case series with an average follow-up of 20 months. Clin Oral Investig. 29 août 2013;
117. Stübinger S, Dissmann J-P, Pinho NC, Saldamli B, Seitz O, Sader R. A preliminary report about treatment of bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw with Er:YAG laser ablation. Lasers Surg Med. janv 2009;41(1):26-30.

118. T. Thomas, A. Martin, M.-H. Lafage-Proust. *Physiologie du tissu osseux*.
119. Thomas T, Breuil V, Briot K. Les bisphosphonates oraux dans le traitement de l'ostéoporose postménopausique. *Rev Rhum*. sept 2006;73(8):817-827.
120. Thumbigere-Math V, Gopalakrishnan R, Michalowicz BS. Teriparatide therapy for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a case report and narrative review. *Northwest Dent*. févr 2013;92(1):12-18.
121. Thumbigere-Math V, Sabino MC, Gopalakrishnan R, Huckabay S, Dudek AZ, Basu S, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: clinical features, risk factors, management, and treatment outcomes of 26 patients. *J Oral Maxillofac Surg*. sept 2009;67(9):1904-1913.
122. Tubiana-Hulin M, Spielmann M, Roux C, Campone M, Zelek L, Gligorov J, et al. Physiopathology and management of osteonecrosis of the jaws related to bisphosphonate therapy for malignant bone lesions. A French expert panel analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. juill 2009;71(1):12-21.
123. Vescovi P, Merigo E, Meleti M, Fornaini C, Nammour S, Manfredi M. Nd:YAG laser biostimulation of bisphosphonate-associated necrosis of the jawbone with and without surgical treatment. *Br J Oral Maxillofac Surg*. déc 2007;45(8):628-632.
124. 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.
125. Vieillard M-H, Maes J-M, Penel G, Facon T, Magro L, Bonnetterre J, et al. Treize cas d'ostéonécroses des maxillaires chez des patients traités par bisphosphonates. *Rev Rhum*. janv 2008;75(1):37-43.
126. Vieillard M-H, Maes J-M, Penel G, Facon T, Magro L, Bonnetterre J, et al. Thirteen cases of jaw osteonecrosis in patients on bisphosphonate therapy. *Jt Bone Spine Rev Rhum*. janv 2008;75(1):34-40.
127. Wang J, Goodger NM, Pogrel MA. Osteonecrosis of the jaws associated with cancer chemotherapy. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg*. sept 2003;61(9):1104-1107.
128. Weitzman R, Sauter N, Eriksen EF, Tarassoff PG, Lacerna LV, Dias R, et al. Critical review: updated recommendations for the prevention,

diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw in cancer patients--  
May 2006. *Crit Rev Oncol Hematol*. mai 2007;62(2):148-152.

129. Whyte MP, McAlister WH, Novack DV, Clements KL, Schoenecker PL, Wenkert D. Bisphosphonate-induced osteopetrosis: novel bone modeling defects, metaphyseal osteopenia, and osteosclerosis fractures after drug exposure ceases. *J Bone Miner Res*. oct 2008;23(10):1698-1707.

130. Wigdor HA, Walsh JT Jr, Featherstone JD, Visuri SR, Fried D, Waldvogel JL. Lasers in dentistry. *Lasers Surg Med*. 1995;16(2):103-133.

131. Wilde F, Heufelder M, Winter K, Hendricks J, Frerich B, Schramm A, et al. The role of surgical therapy in the management of intravenous bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. févr 2011;111(2):153-163.

132. Williamson RA. Surgical management of bisphosphonate induced osteonecrosis of the jaws. *Int J Oral Maxillofac Surg*. mars 2010;39(3):251-255.

133. Wittschier M. Lasers in Caries Therapy: A Report on Clinical Experience. *J Oral Laser Appl [Internet]*. 2001 [cité 18 mai 2014];1(2).

Disponible sur:

<http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&profile=ehost&scope=site&authtype=crawler&jrnl=14737809&AN=37469474&h=sDFD5gDnWt7N4%2Bg%2BYBUrx3ojn5TTcXqzdZs%2FHlczF%2F94B3Wrwr5q%2B1q5qF8TTxgtGV3PSEbrljp5%2Bv7iXXong%3D%3D&crl=c>

134. Wongchuensoontorn C, Liebehenschel N, Wagner K, Fakler O, Gutwald R, Schmelzeisen R, et al. Pathological fractures in patients caused by bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: report of 3 cases. *J Oral Maxillofac Surg*. juin 2009;67(6):1311-1316.

135. Woo S-B, Hellstein JW, Kalmar JR. Narrative [corrected] review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med*. 16 mai 2006;144(10):753-761.

136. Zarychanski R, Elphee E, Walton P, Johnston J. Osteonecrosis of the jaw associated with pamidronate therapy. *Am J Hematol*. janv 2006;81(1):73-75.

137. Expert panel recommendations for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaws. *LDA J*. 2005;64(3):21-24.

138. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 19 mai 2014]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/searchengine/general\\_search?SearchText=biphosphonate+18+decembre+2007&ok=Valider](http://ansm.sante.fr/searchengine/general_search?SearchText=biphosphonate+18+decembre+2007&ok=Valider)

## ANNEXES :

**Figure 1 :** Illustration du spectre d'énergie électromagnétique couvrant toutes les longueurs d'onde et toutes les fréquences de rayonnement (p 22)

**Figure 2 :** Schéma récapitulatif des différents processus de l'interaction lumière-matière (p 24)

**Figure 3 :** Spectre des différents lasers, Journal Oral laser Applications [133]. (p 28)

**Figure 4 :** Schéma de principe d'un laser (ici milieu solide avec pompage optique), d'après Mordon, [84] (p 30)

**Figure 5 :** Schéma de principe d'un laser.[16]. (p 31)

**Figure 6 :** Exemple d'une émission continue et d'une émission impulsionnelle à 5 Hz, d'après Jean-Marc Brunetaud, [16] (p 32)

**Figure 7 :** Pénétration relative de l'Energie des rayonnements dans les tissus mous, d'après G.Rey et P.Missika [98]. (p 33)

**Figure 8 :** Action du faisceau laser sur un tissu, d'après Yves-Victor Kammani [54]. (p 35)

**Figure 9 :** Répartition des effets produits par les lasers sur le tissu biologique en fonction de la durée d'émission et de l'irradiance, d'après Mordon, [84]. (p 36)

**Figure 10 :** Principe de l'effet photoablatif, d'après Mordon, [84]. (p 36)

**Figure 11 :** Les principaux effets du rayonnement laser sur les tissus ciblés, d'après G.Rey et P.Missika [97]. (p 38)

**Figure 12 :** Absorption hémoglobine/eau en fonction de la longueur d'onde, d'après Thèse A. Moster [85]. (p 39)

**Tableau 1 :** Illustrations des différents lasers. (p 42)

**Figure 13 :** Les différentes séquences du remodelage osseux. Divers stimuli amènent les préostéoclastes sur une surface osseuse qui devient le siège d'une résorption ostéoclastique. Dans la lacune formée, des ostéoblastes viennent déposer la matrice collagénique qui se minéralise dans un second temps, d'après T.Thomas, A. Martin, M-H Lafage-Proust.[118] (p 45)

**Figure 14 :** Structure du pyrophosphate et structure générale des biphosphonates, d'après Rogers et Holen [102]. (p 47)

**Figure 15** : Structure du clodronate, alendronate et l'acide zolédronique [102]. (p 47)

**Tableau 2** : Structure moléculaire et puissance des bisphosphonates commercialisés, d'après H.LaBelle [49]. (p 49)

**Figure 16** : Interaction des bisphosphonates dans la voie de synthèse du cholestérol, d'après H. Fleisch 2000, Bisphosphonates in Bone Disease.[119] (p 51)

**Figure 17** : Schéma du mécanisme d'action des bisphosphonates, d'après T. Thomas, V. Breuil et K. Briot [119]. (p 52)

**Photo 1** : Photographie de la déformation du visage suite à l'excision de la mâchoire inférieure dans le cas d'une ostéonécrose phosphorée [25]. (p 55)

**Photo 2** : Exposition osseuse : élément caractéristique de l'affection plus ou moins étendue, d'après J-M. Maes, M-H. Vieillard, G.Penel [69] (p 64)

**Photo 3** : Fistule muqueuse, d'après J-M.Maes, M-H. Vieillard, G.Penel [69]. (p 64)

**Photo 4** : Fistule cutanée, d'après la collection personnelle du Dr Louvet (Centre de chirurgie dentaire Abel Caumartin, Lille) (p 65)

**Photo 5** : Image d'ostéocondensation, d'après J-M.Maes, M-H. Vieillard, G.Penel [69]. (p 65)

**Photo 6** : Orthopantomogramme chez un patient traité par zolédronate pour un myélome multiple : un retard de cicatrisation est constaté après l'avulsion de la seconde molaire mandibulaire gauche, d'après L. Radoi et M. Folliguet [95]. (p 66)

**Photo 7** : Chez le même patient, apparition quelques semaines plus tard d'un séquestre osseux au niveau du site de la dent avulsée, d'après L. Radoi et M. Folliguet [95]. (p 66)

**Photo 8** : Orthopantomogramme d'une patiente traitée par Zoledronate pour une ostéoporose post-ménaoposique depuis 4 ans, présentant une ostéochimionécrose mandibulaire avancée atteignant l'os basal, d'après la collection personnelle du Dr Louvet. (p 67)

**Photo 9** : Scanner montrant un foyer ostéolytique du maxillaire supérieur gauche chez un patient traité par bisphosphonate, d'après C. Savoldelli, F. Lepage [112]. (p 67)

**Tableau 3** : Proposition de classification des ONM non graduelle et incluant l'imagerie, d'après Dr M-H Vieillard, Dr Maes, Pr Penel [125][88]. (p 68)

**Figure 18** : Aspect histologiques de l'ONM. A gauche, os normal (Goldner x 10) à droite ostéonécrose (Goldner x 2,5) : os calcifié sans cellules osseuse visibles (rose), pas de signes de remodelage et présence d'infiltrats inflammatoires et de colonies bactériennes (flèche), d'après Orlandini [88]. (p 69)

**Tableau 4** : Tableau récapitulatif des traitements en fonction des stades d'ostéonécrose, d'après Ruggiero [106]. (p 71)

**Photo 10** : Mise en évidence des limites de la lésion nécrotique technique qui permet de pratiquer une résection osseuse guidée par la fluorescence, d'après [91][92]. (p 74)

**Figure 19** : Arbre décisionnel de la prise en charge thérapeutique des ostéonécroses des mâchoires par b phosphonates oraux, d'après A. Barrier, G.Lescaille [10]. (p 85)

**Figure 20** : Reconstruction 3D après TDM de la mandibule d'une patiente de 88 ans atteinte d'une ONM avant (A et B) et après (C et D) : 8 semaines de traitement par tériparatide à la dose de 20 µg par jour, d'après Cheug et Seeman [21]. (p 87)

**Photo 11** : à gauche: photo clinique de début. A droite, 4 mois post-opératoire, d'après Cella [19]. (p 91)

**Photo 12** : Lésion d'OCNB avant la prise en charge par laser. (p 103)

**Photo 13** : Orthopantomogramme de la patiente qui ne montre aucun signe d'ON(p 103)

**Photo 14** : En haut lésion avant traitement par laser, en bas vue endobuccale à la dernière séance. (p 107)

Th. D. : Chir. Dent. : Lille 2 : Année 2014 – N°:

Place du laser dans l'ostéochimionécrose due aux biphosphonates / **ARNÉ Camille.**

127 p.: 38 ill.; 138 réf.

**Domaines :** Chirurgie Buccale, Pathologie

**Mots clés Rameau:** Ostéonécrose, Lasers à solide, Biphosphonates

**Mots clés FMeSH:** Ostéonécrose de la mâchoire associée aux biphosphonates, Lasers à solide

L'ostéonécrose du maxillaire est une complication iatrogène grave de l'utilisation des biphosphonates (Bps). L'incidence de cette complication est moindre lorsque les BPs sont administrés par voie orale mais ceci doit être nuancé puisque l'utilisation de cette voie est largement prédominante, en raison de son indication majeure qu'est l'ostéoporose.

L'origine de cette complication n'est pas encore clairement élucidée: elle semble résulter d'une réduction marquée du métabolisme osseux, avec accumulation de micro-dommages physiologiques et altération des propriétés biomécaniques. Le traumatisme et l'infection augmentent une demande de réparation osseuse dépassant les capacités de l'os hypodynamique, induisant une nécrose osseuse localisée. Les propriétés antiangiogéniques des BPs et des autres médicaments, et la présence d'autres facteurs de comorbidité, peuvent augmenter le risque de persistance et de progression de la maladie

Il n'y a à ce jour aucun traitement validé pour la prise en charge des Ostéochimionécroses dues aux Bps (ONCB). La revue de la littérature fait apparaître des résultats insuffisants et aléatoires concernant les traitements conservateurs et chirurgicaux. C'est ainsi qu' a été étudié le bénéfice de traitements adjuvants en particulier le laser.

Les cas rapportés sont encore peu nombreux mais démontrent semble-t-il un bénéfice par rapport à la prise en charge par chirurgie conventionnelle seule. En effet, la biostimulation induite par le laser module le taux de prostaglandines, libère des facteurs de croissance, améliore l'action des macrophages, favorise la prolifération fibroblastique, facilite la synthèse du collagène, et donc améliore la cicatrisation. À cet effet cicatrisant s'ajoute un effet anti-inflammatoire et antalgique. De plus, il s'agit d'une procédure peu invasive.

**JURY :**

**Président :** Monsieur le Professeur PENEL  
**Assesseurs :** Monsieur le Docteur Jean-Marie LANGLOIS  
Monsieur le Docteur Bruno PICART  
Madame le Docteur Béatrice LOUVET

**Adresse de l'auteur :**

28 bis rue Jacquemars Gielée  
59000 Lille