



FACULTE DE MEDECINE
DEPARTEMENT DE MEDECINE DENTAIRE
Mémoire de fin d'études en vue de l'obtention du diplôme
Doctorat en médecine dentaire

**Prise en charge des patients sous biphosphonates en
chirurgie buccale**

Soutenu publiquement le : 15 juillet 2019

Par :

- BENKADA Ahmed
- FATHI Khadidja
- LAKEHAL Sameh
- ZITOUNI Yasmina
- SALHI Hassina

Promotrice : Dr Zeggar Kh

Jury composé de :

Présidente : Dr Ammar Boudjellal

Examinatrice : Dr Barreche



FACULTE DE MEDECINE
DEPARTEMENT DE MEDECINE DENTAIRE
Mémoire de fin d'études en vue de l'obtention du diplôme
Doctorat en médecine dentaire

**Prise en charge des patients sous biphosphonates en
chirurgie buccale**

Soutenu publiquement le : 15 juillet 2019

Par :

- BENKADA Ahmed
- FATHI Khadidja
- LAKEHAL Sameh
- ZITOUNI Yasmina
- SALHI Hassina

Promotrice : Dr Zeggar Kh

Jury composé de :

Présidente : Dr Ammar Boudjellal

Examinatrice : Dr Barreche

Remerciements

Remerciements

A notre promotrice : Dr Zeggar

Nous vous remercions pour votre soutien tout au long de l'élaboration de cette thèse, ainsi que pour votre enseignement au cours de ces trois années de clinique, tant du point de vue théorique que pratique. Soyez assurée de notre attachement respectueux.

A notre présidente de jury : Dr Ammar Boudjellal

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites de présider ce jury. Nous sommes conscients de la qualité de l'enseignement que vous nous apportez et nous vous remercions vivement de contribuer à notre formation. Nous tenons à exprimer toute notre reconnaissance. Veuillez trouver ici l'expression de notre estime et de notre gratitude.

A notre examinatrice : Dr Barreche

Nous sommes très honorés de vous compter parmi les membres de ce jury en ce jour qui marquera l'aboutissement de nos études. Que ce travail soit le témoignage de notre profonde reconnaissance pour le partage de votre savoir et votre disponibilité. Veuillez trouver ici le témoignage de nos remerciements et de notre profond respect.

Dédicaces

A mes très chers parents, sans votre éducation, votre soutien, votre amour, et tous les sacrifices que vous avez faits pour moi, je n'en serais pas là aujourd'hui. Je vous dois tout ce que je suis.

Il n'y a aucun mot pour vous témoigner tout l'amour et toute la reconnaissance que je vous porte, votre compréhension et votre encouragement sont pour moi le soutien indispensable que vous avez toujours su m'apporter. Je ferai toujours de mon mieux pour rester votre fierté et ne jamais vous décevoir.

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

A mes chers frères et sœurs,

A mes nièces et mes neveux,

A tous les membres de la famille, qui m'ont toujours soutenu.

A mes amis de la fac,

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

Aux chirurgiens-dentistes et à tous les professeurs qui m'ont formé,

Merci pour tous vos efforts.

A celle avec qui j'ai passé les bons et les mauvais moments : la femme de ma vie.

A tous ceux ou celles qui me sont chers et que j'ai omis

Involontairement de citer.

BENKADA AHMED

A mes chers parents,

Je ne pourrai jamais vous remercier assez. Votre amour, votre soutien, votre patience et votre gentillesse m'ont permis d'arriver à ce jour tant attendu.

Maman : *merci de ta patience, ta douceur, ta sensibilité, ta gentillesse, ta foi incontestable en demain, ta force. Tu es mon pygmalion.*

Papa : *je tiens à te remercier de la confiance que tu m'as accordée, et d'avoir tout fait pour que je n'aie à m'occuper que de mes études.*

C'est à vous que je dédie ce travail, qui n'aurait jamais vu le jour sans votre présence depuis toujours.

A mes chers frères : ABDELKADER, AHMAD et YUCEF

Merci pour votre soutien et votre encouragement.

A mes chères sœurs : NAIMA, NOURA, AKILA, HAYAT, SOURAYA

Vous êtes pour moi très précieuses, votre confiance, votre soutien et votre amour m'ont toujours porté. Je vous souhaite tout le bonheur que la vie peut nous offrir, et que nous puissions vivre ensemble les moments formidables à venir.

A ma grande mère que Dieu la garde.

A mon cher neveu : ISLAM.

A mon cher cousin : MOHAMED.

A ma chère amie et ma binôme : LAKEHAL Sameh.

FATHJ Kaadidja

A mes très chers parents,

A ma mère, qui a œuvré pour ma réussite, cette source de tendresse de patience et de générosité, de par son amour, son soutien, pour tous les sacrifices et les précieux conseils, pour son assistance et sa présence dans ma vie.

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

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

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

A mes très chers frères et sœurs : Fouad, Oussama, Safia, Nadia, Amel

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

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

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

A ma nièce Chiraz et mes neveux Racim et Yasser,

Je vous aime.

A ma très chère amie de cœur Khadidja,

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

A tous les membres de ma famille,

A mes collègues : Yasmine, Hassina, Ahmed.

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

LAKHAL Sameh

A mes parents,

Sans eux je n'en serais pas là aujourd'hui. Il n'existe aucun mot, aucune phrase, pour qualifier tout l'amour que je vous porte.

A ma mère,

Pour ton amour inconditionnel et ta grande sagesse.

Merci de votre amour, de votre soutien, de votre confiance, de votre compréhension durant toutes ces années. Vous êtes l'exemple même de l'intégrité, la générosité et l'optimisme. Oui, il faut toujours croire en l'élan de la vie. Trouvez en ce travail, l'expression de tout mon amour et de ma reconnaissance éternelle. Vous m'avez armée pour la vie. Vous m'avez dotée des meilleures cartes, aujourd'hui il est temps pour moi de briller.

A mes sœurs : Wafa, Halima, à mon frère Aymen.

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

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

A mon amour Mouloud,

Tu as la patience de partager ma vie, l'intelligence d'avoir toujours les mots, et un cœur où j'aimerais toujours trouver refuge. Merci pour ton soutien, pour ton humour et surtout pour notre bonheur. Je t'aime

Salki Hassina

A mes très chers parents : Maman, Papa

Vos valeurs, votre amour et votre détermination m'ont permis d'arriver ici à la fin de ce long cursus, mais surtout au début de ma vie d'adulte.

Je ne sais comment vous remercier de votre rigueur, de votre soutien et de votre confiance qui me donnent aujourd'hui l'envie d'exercer mon travail dans l'abnégation et de vivre dans le même bonheur que celui que vous m'avez offert.

A mes sœurs :Fatima, Nacira, Dalila, Fatiha et Hayet.

Merci d'avoir toujours été là, de m'ébranler un peu, de me faire rire souvent, et de me comprendre toujours.

A mes frères : Mohamed et Toufik.

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

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

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

A mes nièces et mes neveux, Je vous aime.

A mon amour Amine,

Tu as la patience de partager ma vie, l'intelligence d'avoir toujours les mots, et un cœur où j'aimerais toujours trouver refuge. Merci pour ton soutien, pour ton humour et surtout pour notre bonheur. Je t'aime.

A mes amis,

Ainsi qu'à tous ces gens que j'ai rencontrés à travers vous. Vous avez été une source d'amitié, de joie et d'inspiration indéfectible. Puissiez vous obtenir chacun ce bonheur que vous méritez et puissent nos discussions et notre intimité être éternelle.

A tous mes enseignants et mes professeurs,

Merci pour vos efforts.

ZJTOUNJ YASMJNA

Sommaire

INTRODUCTION	02
INTERET DE LA QUESTION	03
1. DONNEES FONDAMENTALES	05
1.1. Anatomie des maxillaires	05
1.1. 1. Le maxillaire.....	05
1.1.1.1. Anatomie.....	05
1.1.1.2. Vascularisation.....	06
1.1. 2.La mandibule.....	06
1.1.2.1. Anatomie.....	06
1.1.2.2. Vascularisation.....	06
1.2. Le tissu osseux	07
1.2.1. Généralité sur le tissu osseux.....	07
1.2.2. Eléments constituant le tissu osseux.....	08
1.2.2.1. Les éléments cellulaires.....	08
1.2.2.1.1. Les cellules bordantes.....	08
1.2.2.1.2. Les ostéoblastes.....	08
1.2.2.1.3. Les ostéocytes.....	10
1.2.2.1.4. Les ostéoclastes.....	10
1.2.2.2. Les éléments non cellulaires.....	11
1.2.2.2.1. La matrice organique.....	11
1.2.2.2. 2. La phase minérale.....	11
1.2.2.3. Variation de la structure osseuse selon le site.....	11
1.2.2.3.1. Le maxillaire.....	11
1.2.2.3.2. La mandibule.....	12
1.2.3. Le remodelage osseux.....	12
1.2.3.1. La phase d'activation.....	13
1.2.3.2. La phase de résorption.....	14
1.2.3.3. La phase d'inversion.....	15
1.2.3.4. La phase de formation.....	15
1.2.3.5. La phase de Quiescence.....	17
1.3. Particularités de la chirurgie au niveau de la cavité buccale	17
1.3. 1. Classification des actes de chirurgie buccale.....	17
1.3.2. La cicatrisation.....	18
1.3.2.1. Généralité.....	18
1.3.2.2. La cicatrisation alvéolaire.....	18
1.3.3. Facteurs influençant la cicatrisation.....	19
1.4. Les bisphosphonates	21
1.4.1. Rappel Historique.....	21
1.4.2. Structure moléculaire.....	21
1.4.3. Classification selon la structure.....	22
1.4.4. Propriétés pharmacocinétiques des bisphosphonates.....	23
1.4.4.1. Modes d'administration.....	23
1.4.4.2. Absorption intestinale.....	23
1.4.4.3. Distribution.....	24
1.4.4.4. Elimination.....	24
1.4.5. Modes d'actions.....	24

1.4.5.1. Effets Biologiques.....	25
1.4.5.2. Action des bisphosphonates en fonction de la concentration.....	26
1.4.5.3. Action en fonction du type de bisphosphonates.....	26
1.4.6. Propriétés.....	27
1.4.6.1. Propriété anti-angiogénique.....	27
1.4.6.2. Propriété anti-tumorale.....	28
1.4.6.3. Propriété anti-inflammatoire.....	28
1.4.7. Indications	28
1.4.7.1. Les pathologies bénignes.....	31
1.4.7.2. Les pathologies malignes.....	33
1.4.8. Contre-indications	35
1.4.9. Effets indésirables	36
2. COMPLICATIONS BUCCALES DU TRAITEMENT PAR BISPHOSPHONATES :	
ONMBPs	39
2.1. Définition	39
2.2. Incidence et topographie	40
2.3. Facteurs de risque de l'ONMBPs	40
2.3.1. Facteurs liés au traitement par biphosphonates.....	40
2.3.1.1. Nature et puissance de la molécule	40
2.3.1.2. Durée du traitement.....	40
2.3.2. Facteurs liés au patient.....	41
2.3.2.1. Facteurs systémiques	41
2.3.2.2. Facteurs locaux.....	41
2.3.3. Risque lié au geste chirurgical	42
2.4. Évaluation du risque	43
2.5. Hypothèses physiopathologiques	43
2.6. Aspect Clinique et radiologique	45
2.6.1. Aspect Clinique.....	45
2.6.2. Aspect radiologique.....	46
2.6.2.1. L'Imagerie conventionnelle.....	46
2.6.2.2. La tomodensitométrie.....	47
2.6.2.3. L'Imagerie par Résonance Magnétique.....	48
2.6.2.4. La Scintigraphie osseuse.....	48
2.7. Aspect histopathologique et microbiologique	48
2.8. Diagnostic différentiel	50
2.9. Classification	51
2.10. Evolution et complications	52
3. PRISE EN CHARGE DES PATIENTS SOUS BISPHOSPHONATES	54
3.1. La prévention avant la mise en route d'un traitement	
par bisphosphonates	54
3.1.1. Recommandation générales.....	54
3.1.2. Les objectifs de la prévention	54
3.1.3. Dans le cadre des Pathologies malignes.....	56
3.1.4. Dans le cadre des Pathologies bénignes.....	56
3.2. Prise en charge au cours d'un traitement par bisphosphonates	58
3.2.1. Dans le cadre de pathologie maligne.....	58
3.2.2. Dans le cadre de pathologie bénigne.....	60

3.2.3. Arrêt du traitement par BPs.....	61
3.3. Patients traités par bisphosphonates sans évidence d'ostéonécrose.....	61
3.4. Patients atteints d'une ONMBPs avérés.....	61
3.4.1. Stratégies thérapeutiques proposées par l'AAOMS et l'ADA.....	62
3.4.1.1. Stade 0.....	62
3.4.1.2. Stade 1.....	62
3.4.1.3. Stade 2.....	63
3.4.1.3.1. Traitement médical.....	63
3.4.1.3.2. Traitement chirurgical.....	63
3.4.1.4. Stade 3.....	63
3.4.1.4.1. Traitement médical.....	63
3.4.1.4.2. Traitement chirurgical.....	64
3.4.2. Stratégies thérapeutiques proposées par l'AFSSAPS et l'SFSCMFCO.....	64
3.4.2.1. Approche conservatrice	64
3.4.2.2. Chirurgie localisée.....	65
3.4.2.3. Chirurgie radicale	65
3.4.3. Prise en charge des complications.....	67
3.4.4 Traitements adjuvants.....	67
3.4.4.1. PRGF (Plasma Rich in Growth Factors).....	67
3.4.4.2. Laser.....	68
3.4.4.3. Oxygénothérapie hyperbare.....	69
3.4.4.4. Ozonothérapie.....	70
3.4.4.5. Tériparatide (rhPTH).....	70
3.4.4.6. Cellules souches mésenchymateuses de moelle osseuse.....	71
4 .IMPLANTOLOGIE ET BISPHOSPHONATES	71
4.1. L'implantologie : un risque avéré d'ONM	71
4.2. Prise en charge des patients implantés ou candidats à l'implantation dentaire	72
4.2.1. Patients porteurs d'implants dentaires et candidats à un traitement par BPs.....	72
4.2.2. Patients sous bps oraux ou ayant été sous bps et Candidats à la pose d'implants.....	73
4.2.3. Patients sous bisphosphonates et porteurs d'implants dentaires.....	75
4.2.3.1. Péri-implantite.....	75
4.2.3.2. Échec implantaire	75
4.2.3.3. Ostéonécrose péri-implantaire	75
5. cas cliniques.....	77
6. Conclusion.....	89
7. Références.....	91
8. Liste des figures	98
9. Liste des tableaux	100

Glossaire

AAOMS: American Association of Oral and Maxillo facial Surgeons.

ADA: Américan Dental Association.

AFSSAPS: Association Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé.

ATP: Adénosine triphosphate.

ATPase: Adénosine triphosohatase.

BMP: Bone Morphogenetic protein.

BPs: Bisphosphonates.

CBS: Communication Bucco-Sinusiènne.

CHMP: Committee for Medicinal Products for Human Use.

CSM: Cellule Souche de la Moelle osseuse.

DMO: Densité minérale osseuse.

EMA: European Medicines Agency's.

ErYAG: Erbium Yttrium Aluminium Grenat.

FGF2: Fibroblast Growth Factor 2.

FPPsynthase: Farnézy l diphosphate synthase.

IGF: Insulin-like Growth Factor.

IRM: Imagerie par Résonnance Magnétique.

IV: intraveineuse.

LLLT: Low Level Laser Therapy.

MEC: Matrice extra cellulaire.

NdYAG: Grenat d'yttrium-aluminium dopé au néodyme.

OHB: Oxygénothérapie Hyperbare.

OMS: Organisation mondiale de la santé.

ONM: Ostéonécrose des Maxillaires.

ONMBPs: Ostéonécrose des Maxillaires liée aux bisphosphonates.

ORL: Otorhinolaryngologie.

PPGF: Plasma Poor in Growth Factors.

PRGF: Plasma Rich in Growth Factors.

PTH: Parathormone.

PTHrp: Parathormone related peptide.

RANKL: Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B ligand.

Rhpth: Recombinant human parathyroid hormone.

SAPHO: Synovite, Acné, Pustulose palmo-plantaire, hyperostose, Ostéite.

SFSCMFCO: Société Française de Stomatologie, Chirurgie Maxillo-Faciale et Chirurgie Orale.

TDM: Tomodensitométrie.

TGF: Transforming Growth Factor.

UV: Ultra Violet.

VEGF: Vascular endothelial Growth Factor.

Introduction

Prise en charge des patients sous biphosphonates en chirurgie buccale

Les biphosphonates sont des analogues synthétiques des pyrophosphates. Ce sont des puissants inhibiteurs de la résorption osseuse, qui sont utilisés depuis une trentaine d'années dans le traitement des maladies ostéolytiques.

Ils sont généralement prescrits pour diminuer la résorption osseuse, principalement par inhibition de l'activité des ostéoclastes ; cette capacité anti-ostéoclastique rend ces médicaments utiles dans le traitement de certaines affections telles que l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes à haut risque de fracture, la maladie de Paget, les dysplasies fibreuses.

Les biphosphonates sont aussi indiqués dans la prise en charge des myélomes multiples, la prévention des complications osseuse de certaines tumeurs malignes avancées et le traitement des hypercalcémies malignes. Ils sont dans ce cas administrés par voie intraveineuse (IV).

Administrés au long cours, les effets indésirables des biphosphonates sont mineurs si la posologie est respectée, néanmoins les biphosphonates surtout ceux de deuxième et troisième génération peuvent induire la complication la plus redoutée par les médecins dentistes : l'ostéonécrose des maxillaires.

C'est en 2003 que les premiers cas d'ostéonécroses liées à la prise de biphosphonates ont été exposés par Marx. Wang, la même année avait décrit des cas d'ostéonécrose survenant après un geste chirurgical.

Depuis, des cas d'ostéonécrose associés aux biphosphonates ne cessent d'être publiés dans la littérature internationale. Ces nécroses sont exclusivement localisées au niveau des maxillaires, et intéressent donc particulièrement les odontostomatologistes.

Il n'existe pas à ce jour de traitement connu pour endiguer cet effet secondaire dévastateur. Il est donc important que les prescripteurs de biphosphonates, ainsi que les médecins dentistes, les stomatologues et les chirurgiens maxillo-faciaux, soient informés des risques de complications bucco-dentaires et osseuses graves qui existent pendant et après un traitement par biphosphonates et qu'ils en informent leurs patients.

Intérêt de la question

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

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

Notre deuxième partie est consacrée à la description des ostéonécroses liées à la prise des bisphosphonates.

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

Données fondamentales

1. Données fondamentales

1.1. Anatomie des maxillaires :

1.1.1. Le maxillaire :

1.1.1.1. Anatomie : [01]

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

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

1.1.1.2. Vascularisation : [02]

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

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

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

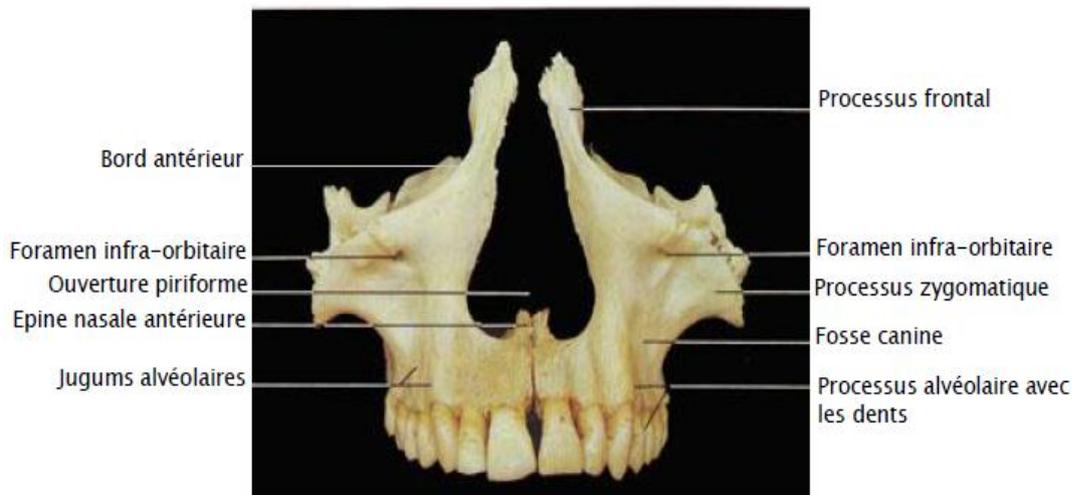


Fig. 02 : Maxillaire supérieur face antérieure. [7]

1.1.2. La mandibule :

1.1.2.1. Anatomie : [01]

Situé à la partie inférieure de la face, il constitue le squelette de la mâchoire inférieure.

C'est un os impair et médian formé de trois parties :

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

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

1.1.2.2. Vascularisation : [04]

Est sous la dépendance de deux apports vasculaires :

- **Apport vasculaire externe**
 - L'artère faciale pour la région de l'angle et de la branche horizontale par l'intermédiaire d'un réseau périosté externe.
 - L'artère sous-mentale, branche de la faciale par le réseau périosté interne pour la table interne, le bord basilaire est pratiquement avasculaire.
 - Les artères ptérygoidienne et massétérine pour la branche montante.
 - Les artères temporale profonde postérieure et ptérygoïdienne externe pour le condyle et le col du condyle.
- **Apport vasculaire interne**
 - L'artère dentaire inférieure se distribue en rameaux descendants.
 - L'artère intra-osseuse ascendante, branche de la dentaire inférieure pour les condyles.
 - Le rameau mentonnier de l'artère sublinguale se distribue au menton osseux. La région para symphysaire incisivo-canine présente donc un point faible vasculaire.

Prise en charge des patients sous biphosphonates en chirurgie buccale

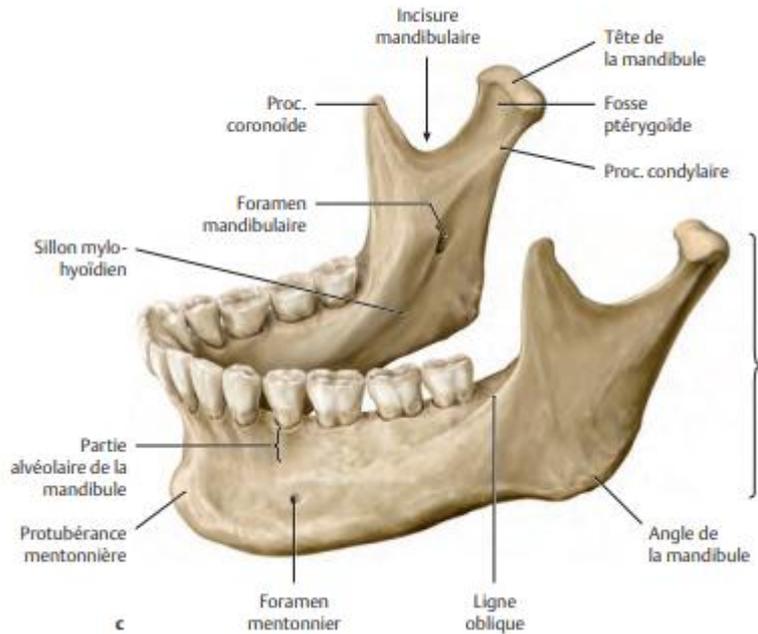


Fig.03 : Mandibule (vue latérale et antéro-supérieure) [05]

1.2. Le tissu osseux :

Pour rappel le tissu osseux a trois fonctions :

- Mécanique : rôle de soutien du corps et de protection des organes
- Métabolique : régulation des métabolisme phosphocalcique.
- Hématopoïétique : les os contiennent la moelle osseuse hématopoïétique.

1.2.1. Généralité sur le tissu osseux : [06 ;07]

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

- **L'os cortical** : est composé de lamelles très serrées les unes contre les autres, ne laissant apparaître aucune cavité. Il est entre autres composé d'un os particulier et complexe : l'os haversien. Son unité structurale est l'ostéon. Celui-ci est constitué d'un canal central (canal de Havers), dans lequel cheminent vaisseaux et nerfs, entouré de 4 à 20 lamelles minéralisées concentriques.
- **L'os spongieux ou trabéculaire** : se trouve à l'intérieur de l'os cortical. Macroscopiquement, les lamelles osseuses délimitent des espaces plus ou moins réguliers contenant de la moelle osseuse constituée d'adipocytes, de vaisseaux et de cellule souche de la moelle osseuse.

1.2.2. Eléments constituant le tissu osseux :

1.2.2.1. Les éléments cellulaires :

Le tissu osseux comprend 2 types de cellules : [08]

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

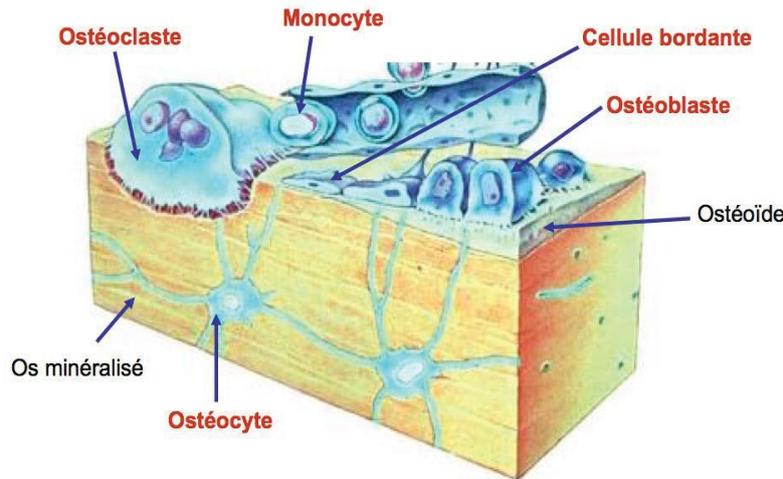


Fig.04 : Les cellules du tissu osseux [08].

1.2.2.1.1. Les cellules bordantes : [09]

Ce sont des cellules aplaties et allongées, possèdent peu d'organites et reliées entre elles et avec les ostéocytes voisins par des jonctions communicantes.

Les cellules bordantes sont situées en périphérie du tissu osseux au niveau des surfaces osseuses qui, à un moment donné, ne sont soumises ni à la formation ni à la résorption osseuse. Les cellules bordantes ne synthétisent pas d'os, ce sont des ostéoblastes au repos, susceptibles s'ils sont sollicités de redevenir des ostéoblastes actifs. Elles peuvent être interprétées comme des ostéoblastes quiescents.

1.2.2.1.2. Les ostéoblastes : [09 ;10]

Les ostéoblastes sont des cellules mononucléées situées à la surface du tissu osseux en croissance formant une couche unique qui recouvre tous les sites de formation active de l'os. Les ostéoblastes ont pour fonction d'élaborer un os nouveau après l'action des ostéoclastes (il faut 100 à 1000 ostéoblastes pour reconstituer le volume d'os résorbé par un ostéoclaste).

Prise en charge des patients sous biphosphonates en chirurgie buccale

Ce sont des cellules fortement polarisées, reliées entre elles et avec les ostéocytes par des jonctions communicantes. Leur membrane plasmique renferme en abondance de la phosphatase alcaline, marqueur biologique du remodelage osseux. Les ostéoblastes élaborent les constituants organiques de la MEC et déposent l'ostéoïde le long de l'interface entre les ostéoblastes et l'os. De ce fait, leur cytoplasme est riche en organites impliqués dans la synthèse protéique (réticulum endoplasmique granulaire abondant, appareil de Golgi volumineux). Leur produit de synthèse spécifiques est le collagène de type I, l'ostéocalcine, l'ostéopontine et la scialoprotéine osseuse, la phosphatase alcaline et des facteurs de croissance. Ultérieurement, ils initient et contrôlent la minéralisation de l'ostéoïde. (fig.05)

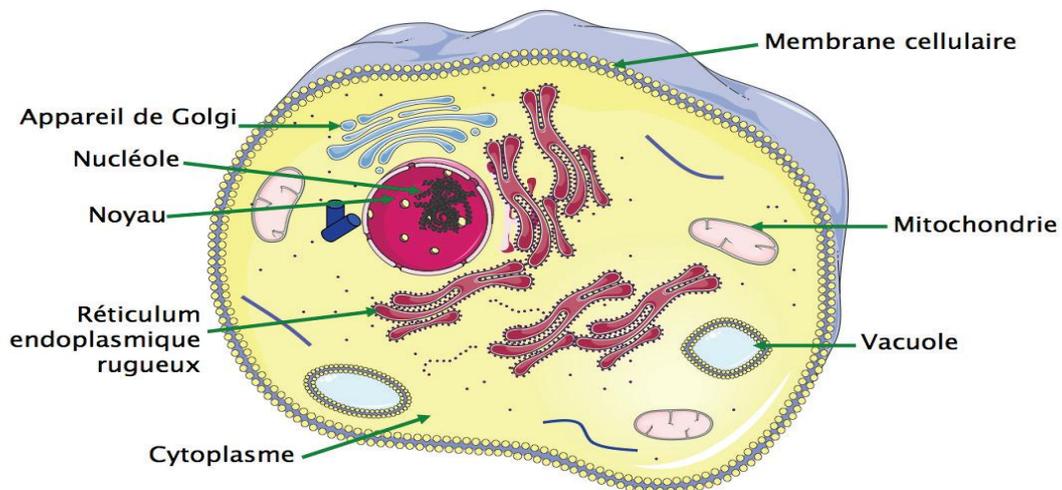


Fig .05 :Schéma d'un ostéoblaste. [08]

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

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

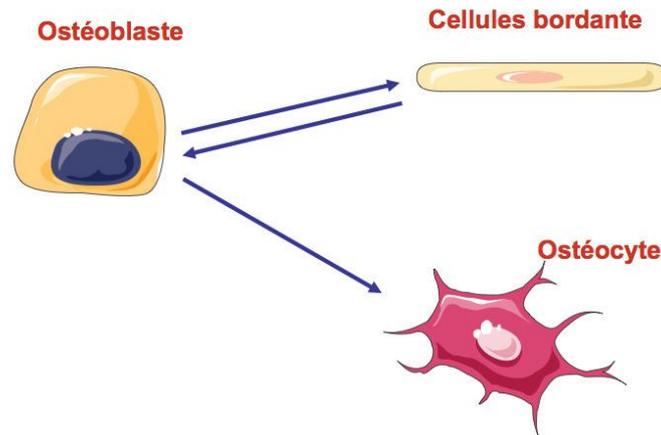


Fig.06: Devenir d'un ostéoblaste. [08]

1.2.2.1.3. Les ostéocytes : [09]

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

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

1.2.2.1.4. Les ostéoclastes : [09]

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

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

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

Les ostéoclastes sont transitoirement actifs en réponse à une demande métabolique de mobilisation du calcium de l'os vers le sang. L'activité des ostéoclastes est

Prise en charge des patients sous biphosphonates en chirurgie buccale

directement régulée par la calcitonine, la vitamine D3 et des molécules de régulation produite par les ostéoblastes et les cellules de soutien de la moelle osseuse.

1.2.2.2 Les éléments non cellulaires : [09]

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

1.2.2.2.1. La matrice organique :

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

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

1.2.2.2.2. La phase minérale :

La dureté du tissu osseux est due à la minéralisation de sa matrice organique.
- La phase minérale est constituée de cristaux d'hydroxyapatite (phosphate de calcium cristallise) et de carbonate de calcium. Ces cristaux sont visibles en microscopie électronique entre les fibres de collagène et/ou à l'intérieur de celles-ci, sous la forme de petites aiguilles hexagonales.

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

1.2.2.3. Variation de la structure osseuse selon le site :

1.2.2.3.1. Le maxillaire : [10]

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

1.2.2.3.2. La mandibule : [11]

L'os mandibulaire est formé dans son ensemble de deux couches d'os compact : les tables interne et externe qui entourent le tissu spongieux. L'os compact, qui est la structure osseuse prédominante au niveau de cet os, est disposée en travées dites de Havers, au centre de ces travées cheminent des artérioles et veinules, Ils assurent une faible vascularisation de cette structure. D'où son pauvre Pouvoir de défense lors des processus infectieux et la rapidité de leur évolution à ce niveau.

1.2.3. Le remodelage osseux : [12 ; 13 ; 14 ; 15]

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

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

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

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

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

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

- Activation
- Résorption
- Inversion
- Formation
- Quiescence

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

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

Prise en charge des patients sous biphosphonates en chirurgie buccale

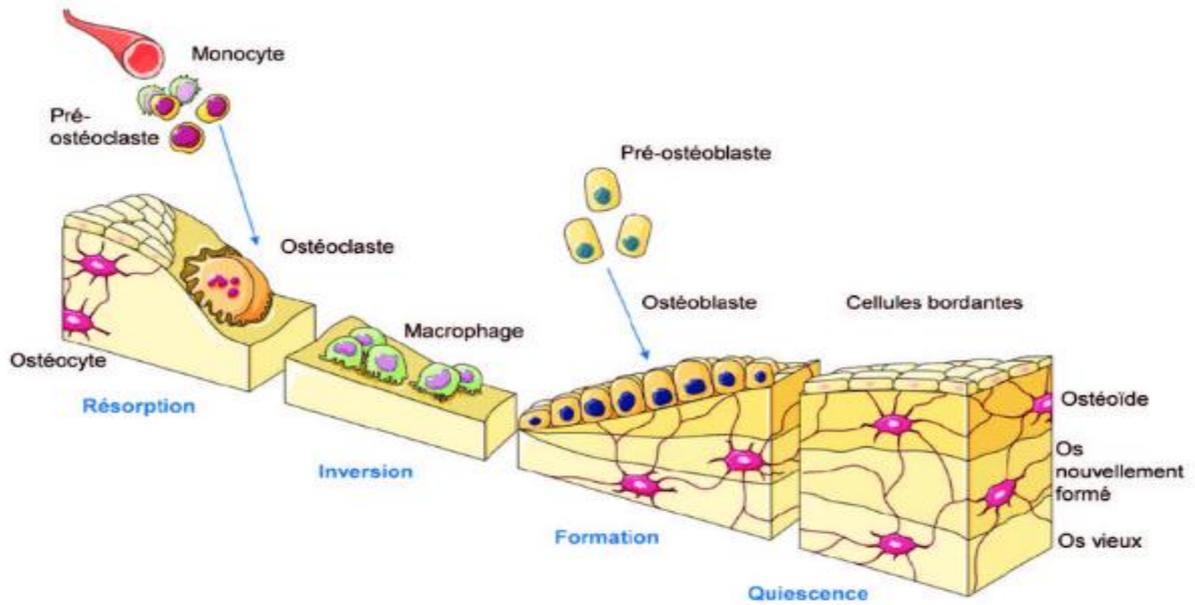


Fig.07 : Différentes phases du remodelage osseux [12]

1.2.3.1. La phase d'activation

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

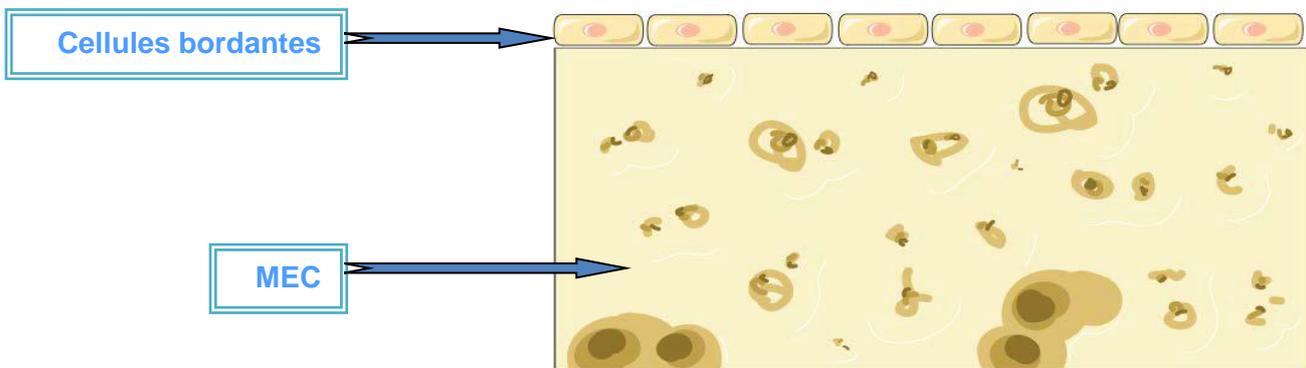


Fig.08 : L'os avant l'initiation du remodelage osseux. [08]

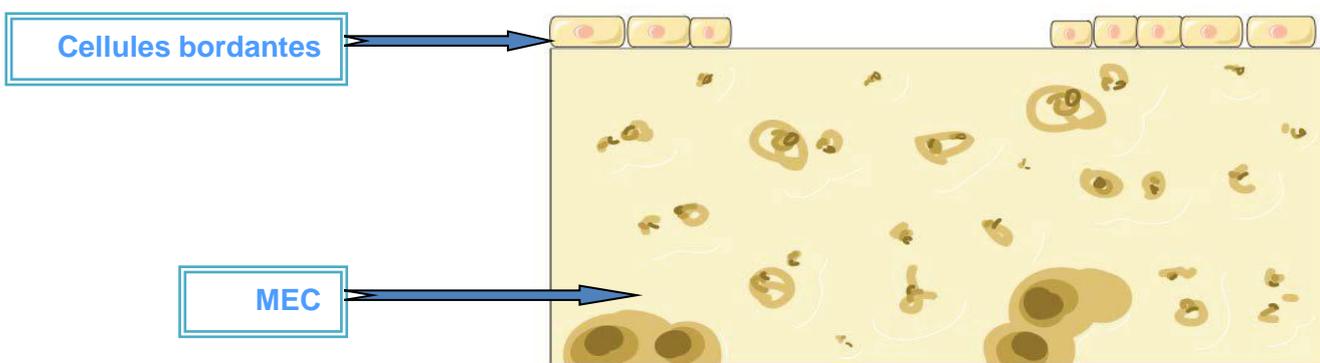


Fig.09 : Rétraction des cellules bordantes. [08]

Prise en charge des patients sous biphosphonates en chirurgie buccale

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

1.2.3.2. La phase de résorption :

Après la phase d'activation des ostéoclastes, ceux-ci se fixent à la matrice osseuse, génèrent un environnement acide clos nécessaire à la phase de résorption qu'ils initient et qui s'effectue en deux étapes successives :

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

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

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

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

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

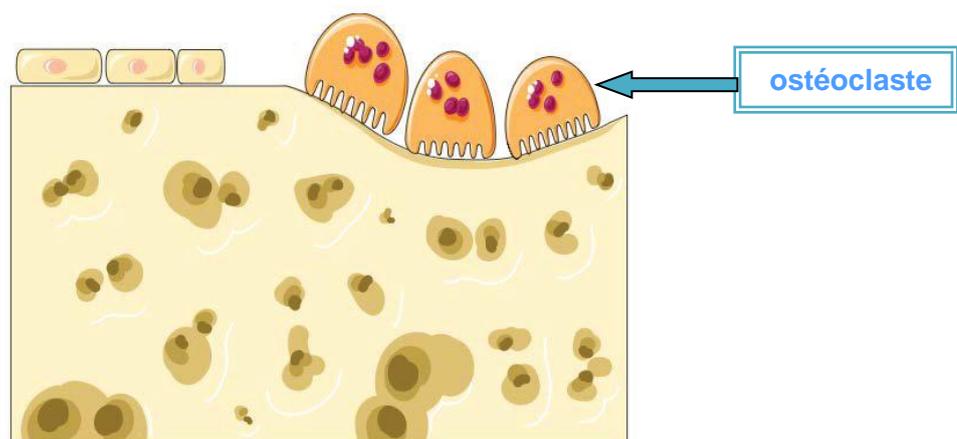


Fig.10 : Arrivée des ostéoclastes. [08]

1.2.3.3. La phase d'inversion (transition) :

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

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

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

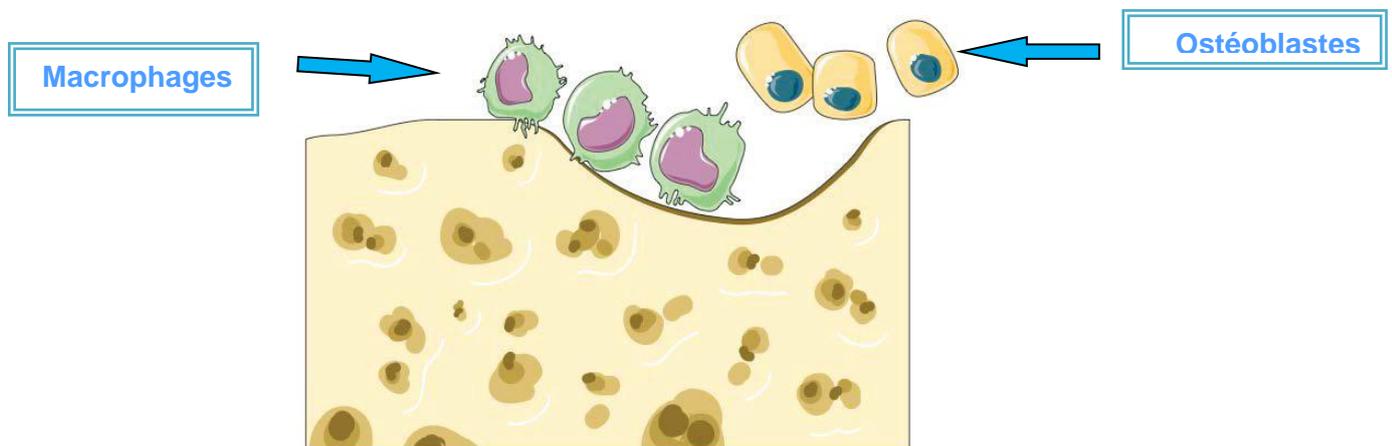


Fig. 11 : Régularisation de la lacune par les macrophages. [08]

1.2.3.4. La phase de formation :

Cette étape se déroule en deux temps :

- Production de la MEC par les ostéoblastes.
- Minéralisation de cette MEC.

• Production de la matrice par les ostéoblastes :

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

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

Prise en charge des patients sous biphosphonates en chirurgie buccale

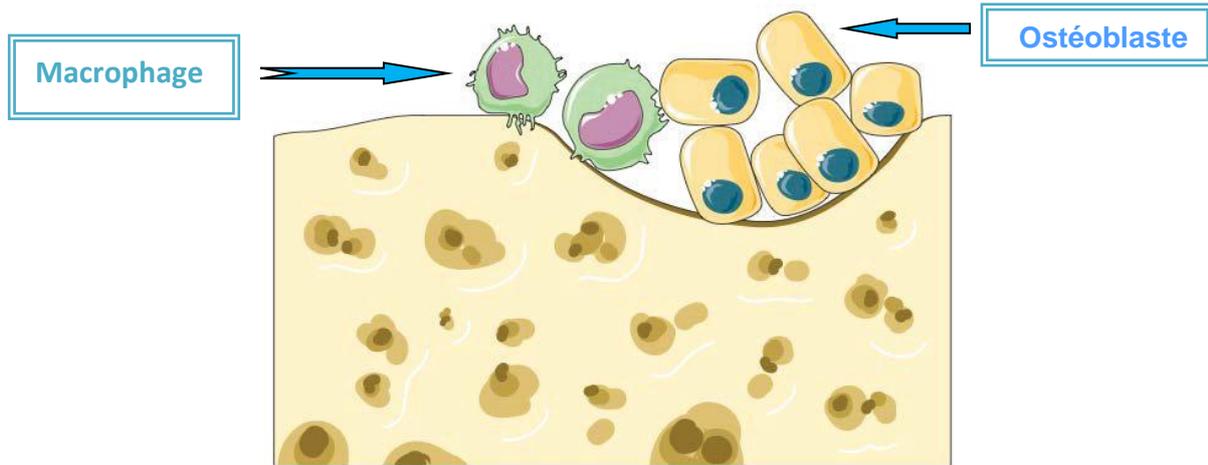


Fig.12 : Arrivée des ostéoblastes. [08]

Plusieurs hormones, comme les œstrogènes, les androgènes et la vitamine D, ainsi que de nombreux facteurs de croissance (FGF2, TGF B, IGF et les BMP) stimulent la production de la matrice osseuse.

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

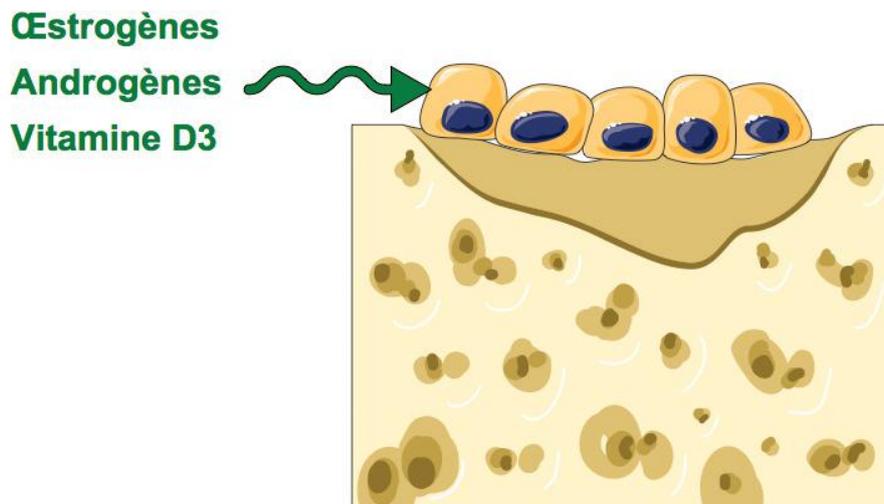


Fig.13 : Formation de l'ostéoïde. [08]

• Minéralisation de la matrice :

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

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

Prise en charge des patients sous biphosphonates en chirurgie buccale

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

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

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

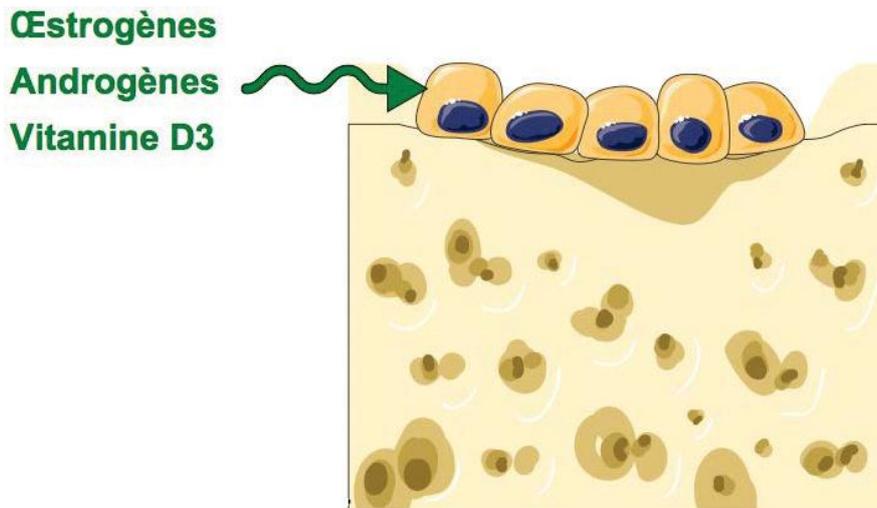


Fig.14 : Minéralisation de l'ostéoïde.[08]

1.2.3.5. Phase de quiescence : [16]

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

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

1.3.1. Classification des actes de chirurgie buccale : [04]

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

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

1.3.2. La cicatrisation :

1.3.2.1. Généralité : [18 ;19; 20]

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

La phase vasculaire ou inflammatoire, la phase proliférative, puis de maturation. Les principes généraux de cette réparation sont identiques quel que soit le cas .

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

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

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

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

1.3.2.2. La cicatrisation alvéolaire : [21]

- **Formation du caillot :**

Immédiatement après l'extraction, l'alvéole se remplit de sang qui, normalement, se transforme en caillot au bout de quelques minutes. L'épanchement sanguin, en comprimant les parois de l'alvéole, va prévenir une hémorragie secondaire.

Cette formation du caillot comporte trois temps :

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

Le caillot va donc assurer différents rôles :

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

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

Prise en charge des patients sous biphosphonates en chirurgie buccale

- **La cicatrisation osseuse :**

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

- **Différentiation d'une rangée d'ostéoblastes :**

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

- **Formation d'un tissu ostéoïde :**

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

- **Calcification du tissu ostéoïde :**

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

1.3.3. Facteurs influençant la cicatrisation buccale :

- **Facteurs locaux : [20]**

La cicatrisation des plaies buccales se fait dans un milieu spécifique : la cavité buccale.

Par ses enzymes bactéricides, le milieu buccal crée un état d'équilibre en neutralisant une partie de la flore ; la mucine salivaire enrobe les bactéries de la flore buccale et les rend inactives. Cet équilibre ne doit pas être rompu.

D'autre part, l'action mécanique de la salive s'explique par le rôle qu'elle joue dans le brassage salivaire (drainage dans un véritable courant salivaire des éléments desquamés et des cellules nécrosées).

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

Prise en charge des patients sous biphosphonates en chirurgie buccale

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

• Facteurs généraux : [22 ; 20]

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

1.4. Les Bisphosphonates :

1.4.1. Rappel historique : [23 ; 24 ; 25]

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

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

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

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

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

1.4.2. Structure moléculaire : [26]

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

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

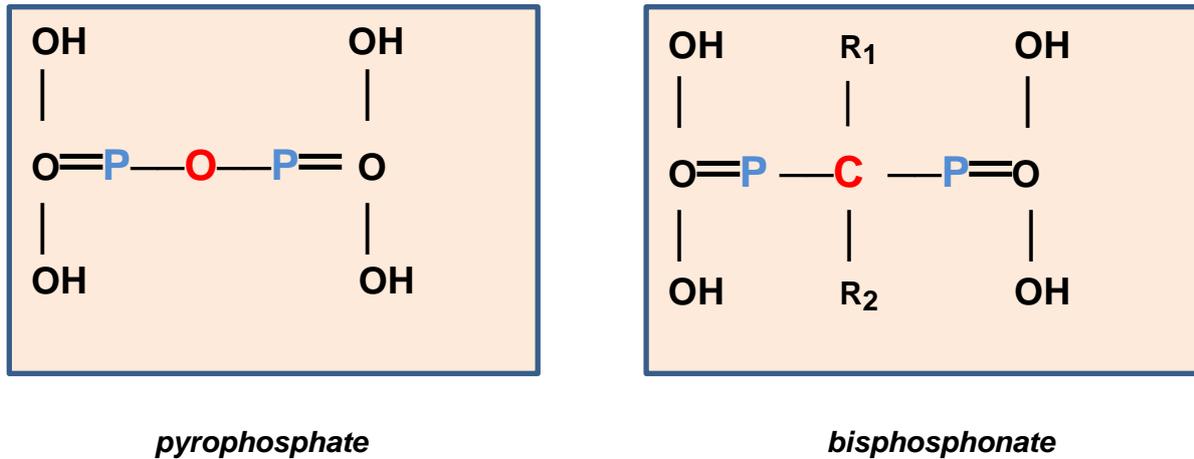


Fig.15 : Analogie de la structure des pyrophosphates et des bisphosphonates. [10]

• **La chaîne latérale R1 :**

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

• **La chaîne latérale R2 :**

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

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

1.4.3. Classification selon la structure : [17]

A L'heure actuelle nous discernons trois générations de BPS.

Les bisphosphonates sont classés en générations dépendantes de la structure du radical R2:(*tableau1*)

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

Prise en charge des patients sous bisphosphonates en chirurgie buccale

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

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

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

Tableau.01 : Génération et puissance relative des bisphosphonates. [28]

1.4.4. Propriétés pharmacocinétiques des bisphosphonates

1.4.4.1. Modes d'administration : [29]

Les bisphosphonates peuvent être administrés par :

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

1.4.4.2. L'absorption intestinale : [15]

Les bisphosphonates administrés par voie orale sont peu absorbés. Leur biodisponibilité varie de 1 à 5 %. L'absorption intestinale est faible, d'une part car les charges négatives des phosphonates limitent leur diffusion à travers les membranes

Prise en charge des patients sous bisphosphonates en chirurgie buccale

lipophiles et d'autre part, l'absorption, qui se fait par diffusion passive par voie paracellulaire est limitée par les aliments notamment s'ils contiennent du calcium. De ce fait, les bisphosphonates oraux doivent être administrés à jeun, à distance des repas, avec de l'eau (pauvre en calcium) et non pas des produits laitiers.

L'administration par voie intraveineuse assure une meilleure biodisponibilité (40 à 61%).

1.4.4.3. La distribution : [30 ; 31 ;25]

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

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

• La fixation osseuse :

Une partie de la fraction libre (20 à 80%) est captée par l'os, se liant à l'hydroxyapatite, en raison de la grande affinité des bisphosphonates pour le calcium. La répartition des bisphosphonates au niveau du tissu osseux n'est pas homogène : ils se lient préférentiellement aux os qui ont un fort taux de résorption. L'âge est donc aussi un facteur déterminant : la fixation osseuse est plus importante sur les os jeunes car leur taux de résorption est plus important.

• Le stockage osseux :

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

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

• Exposition du reste de l'organisme :

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

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

1.4.4.4. Elimination : [32]

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

1.4.5. Modes d'actions :

Les bisphosphonates ont deux effets biologiques fondamentaux :

- Inhibition de la calcification dans les tissus mous grâce à leur action sur le cholestérol, l'élastine et le collagène des parois artérielles.

Prise en charge des patients sous biphosphonates en chirurgie buccale

- Inhibition de la résorption osseuse : ils se fixent de manière sélective sur la structure cristalline de l'hydroxyapatite de la matrice minérale du tissu osseux, puis sont phagocytés par les ostéoclastes et entraînent leur apoptose.

1.4.5.1. Effets biologiques :

- **Inhibition de la calcification dans les tissus mous : [32]**

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

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

- **Inhibition de la résorption osseuse : [12,33]**

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

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

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

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

- ✓ **Action directe au niveau des ostéoclastes : [12, 33]**

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

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

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

Prise en charge des patients sous biphosphonates en chirurgie buccale

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

Cette action directe au niveau de la cellule ostéoclastique est révélée par la disparition de la bordure en brosse des ostéoclastes, signe de la perturbation de

l'activité cellulaire. Il ya diminution à la fois de l'activité des ostéoclastes et de leur nombre (mort par apoptose).

✓ Action indirecte au niveau des ostéoclastes : [33 ; 34]

- Action sur Les précurseurs ostéoclastiques :

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

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

- Action sur les ostéoblastes :

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

1.4.5.2 Action des bisphosphonates en fonction de la concentration :[33]

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

1.4.5.3.Action en fonction du type de BPs: [30; 35]

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

- Bisphosphonates de 1ère génération (non nitrogénés) :

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

Prise en charge des patients sous bisphosphonates en chirurgie buccale

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

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

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

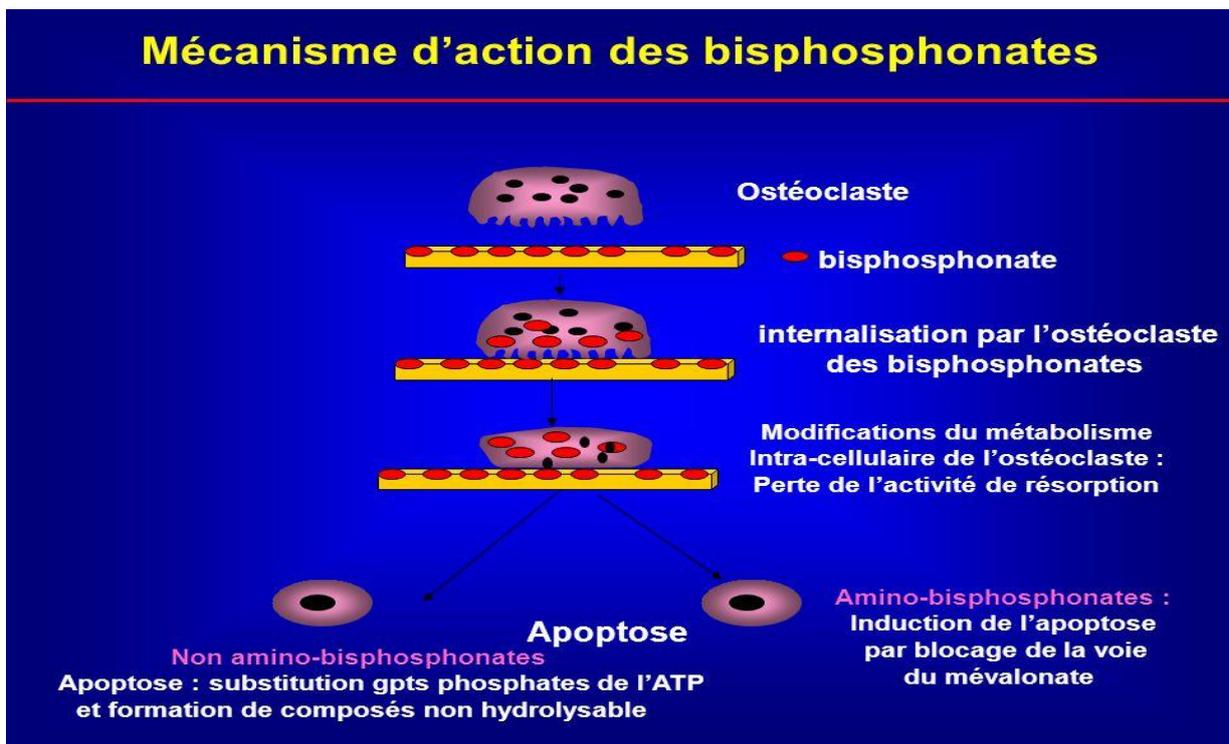


Fig.16 : mode d'action des bisphosphonates. [12]

1.4.6. Propriétés :

1.4.6.1. Propriété anti-angiogénique :[36]

Les bisphosphonates possédant un groupement amine auraient cette propriété d'être anti-angiogénique, ce qui participerait à la diminution de la vascularisation. Ils diminueraient la prolifération des cellules endothéliales, augmenteraient leur apoptose, diminueraient la formation des capillaires ainsi que le taux circulant de V.E.G.F. (Vascular Endothelial Growth Factor).

Prise en charge des patients sous biphosphonates en chirurgie buccale

Cette action anti-angiogénique associée à une perturbation du remodelage osseux serait responsable d'une ischémie chronique qui fragiliserait l'os, présentant ainsi des micro-altérations de ses propriétés biomécaniques.

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

1.4.6.2. Propriété anti-tumorale : [25 ; 37]

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

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

Les bisphosphonates agiraient par divers mécanismes :

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

1.4.6.3. Propriété anti-inflammatoire : [38 ; 39]

Certains biphosphonates posséderaient également des propriétés anti-inflammatoires en inhibant certaines cytokines.

Tout comme les ostéoclastes, les macrophages dont l'origine est commune aux ostéoclastes sont sensibles aux bisphosphonates.

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

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

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

1.4.7. Indications : [10]

En plus de trois décennies, les indications des BPs se sont progressivement élargies. Après avoir été initialement utilisés dans la maladie osseuse de paget, ils sont maintenant prescrits pour le traitement et la prévention de l'ostéoporose, pour le

Prise en charge des patients sous biphosphonates en chirurgie buccale

traitement de l'hypercalcémie maligne et des tumeurs osseuses d'origine hématologique ou métastatique qui s'accompagnent d'une ostéolyse et, plus récemment, pour le traitement de la nécrose aseptique de la hanche, du syndrome

SAPHO, de certaines dysplasies fibreuses des os et de l'ostéogénèse imparfaite.(*tableau.02*)

Prise en charge des patients sous biphosphonates en chirurgie buccale

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

Tableau.02 : Indications et posologies des BPS commercialisés. [40] *Les BPs disponibles en algérie

1.4.7.1. Les pathologies bénignes :

• L'ostéoporose : [41,42]

- Définition :

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

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

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

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

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

- Prévention :

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

Les bisphosphonates permettent de diminuer l'incidence des fractures.

- Traitement :

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

Prise en charge des patients sous biphosphonates en chirurgie buccale

récentes ont montré que le traitement par l'alendronate ou le risédronate devrait être poursuivi au moins 4 ans (AFSSAPS 2006).

• Maladie de Paget : [43 ; 44]

- Définition:

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

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

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

- Traitement :

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

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

• Syndrome SAPHO : [45]

- Définition :

le syndrome SAPHO représente un ensemble de plusieurs affections chroniques qui peuvent toucher la peau, les articulations ainsi que les os.

Les initiales SAPHO regroupe les différentes manifestations de la maladie que l'on peut observer au cours de ce syndrome :

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

- Traitement :

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

• La nécrose aseptique de la hanche : [46]

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

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

1.4.7.2. Les pathologies malignes :

• Le myélome multiple ou maladie de Kahler : [47 ; 48]

- Définition :

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

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

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

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

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

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

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

- Traitement :

Les traitements varient selon l'âge du patient.

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

- ✓ Une chimiothérapie de réduction tumorale.

Prise en charge des patients sous biphosphonates en chirurgie buccale

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

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

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

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

• **Métastase osseuse : [48 ; 49]**

- **Définition :**

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

- **Physiopathologie :**

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

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

- **Traitement :**

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

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

Prise en charge des patients sous biphosphonates en chirurgie buccale

• L'hypercalcémie maligne : [48 ; 35]

- Définition :

L'hypercalcémie maligne a pour principales origines :
l'hypercalcémie topique et l'hypercalcémie maligne humorale.

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

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

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

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

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

- Traitement :

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

1.4.8. Les contre-indications : [10]

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

1.4.9. Effets indésirables :

• Effets indésirables gastro-intestinaux : [50 ; 51 ; 46]

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

Prise en charge des patients sous biphosphonates en chirurgie buccale

Ils constituent la première cause d'arrêt du traitement.

Les symptômes fréquemment rapportés sont des douleurs abdominales, des dyspepsies, des brûlures d'estomac, des nausées, un reflux gastro-œsophagien., On peut parfois observer des œsophagites, des gastrites ainsi que des duodénites. La survenue de diarrhée est en revanche plus fréquemment observée avec les anciens bisphosphonates ne contenant pas d'azote.

• Troubles de la fonction rénale: [52]

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

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

• Manifestations oculaires : [51]

Les effets indésirables oculaires existent mais restent rares.

Une uvéite, une conjonctivite, ou plus rarement une sclérite peuvent survenir lors d'un traitement par bisphosphonate injectable.

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

• Troubles neurologiques : [52]

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

• Troubles métaboliques :[52]

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

• Perturbations du système immunitaire : [52]

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

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

• Troubles de la formule sanguine : [52]

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

Prise en charge des patients sous biphosphonates en chirurgie buccale

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

• Troubles liés au mode d'administration : [52]

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

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

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

• Fracture Fémorale Atypique : [53 ; 54]

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

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

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

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

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

2. Complications buccales du traitement par Bps : ONMBPs : [55]

L'ostéonécrose des maxillaires liée à la prise de bisphosphonates (ONMBPs) est un effet secondaire grave.

Les cas d'ONMBPs sont survenus principalement 96% chez les malades traités par bisphosphonates par voie intra veineuse à forte dose pour une pathologie néoplasique, essentiellement myélome multiple et cancer du sein.

Le Zolédronate et le Pamidronate sont les molécules les plus incriminées, la durée moyenne d'exposition avant l'apparition d'ostéonécrose est d'environ un an pour ces molécules, aucun cas d'ONMBPs n'a été décrit à ce jour avant 10 mois de traitement.

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

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

Cet effet secondaire est grave car nous ne disposons pas à l'heure actuelle des moyens techniques et scientifiques pour guérir ces lésions.

2.1. Définition : [56]

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

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

Cette définition essentiellement clinique permet de distinguer l'ONMBPs d'un retard de cicatrisation (délai de 08 semaines) , d'une ostéoradionécrose (absence d'irradiation cervico-faciale) et d'une métastase maxillaire ou mandibulaire d'un processus malin (ce qui suppose l'examen histologique d'un échantillon osseux) (fig.17)



Fig.17 : Ostéochimionécrose de la mandibule secteur 3[57]

2.2. Incidence et topographie : [35 ; 29 ; 58 ; 59]

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

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

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

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

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

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

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

2.3. Facteurs de risque de l'ONMBPs :

2.3.1. Facteurs liés au traitement BPs : [26 ; 56 ;60 ;61 ; 62]

2.3.1.1. Nature et puissance de la molécule :

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

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

2.3.1.2. Durée du traitement :

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

L'incidence de l'ONMBPs augmente considérablement après 2 ans d'utilisation chez les patients recevant des BPs IV et après plus de trois années chez les patients sous Bps oraux. Le risque est multiplié par 2 au-delà de 2 ans et par 5 au-delà de 5 ans. Le délai d'apparition de l'ONMBPs varie suivant la molécule : il apparaît dès les premiers mois de traitement avec les BPs IV alors que pour les BPs oraux, le délai d'apparition est plus long.

2.3.2. Facteurs liés au patient :

2.3.2.1. Facteurs systémiques : [62]

Des études antérieures à 2012 ont mentionné l'existence de possibles cofacteurs de risque : Âge supérieur à 65 ans, sexe féminin, traitements médicamenteux (chimiothérapie, corticothérapie, antiangiogéniques), comorbidités (diabète, obésité), tabac.

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

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

2.3.2.2. Facteurs locaux : [63 ;65]

• Niveau d'hygiène buccale

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

• Port d'une prothèse amovible :

Le port d'une prothèse amovible est souvent associé à un risque accru d'ONMBPs (*Woo* et *coll.*, 2006). Un traumatisme prothétique peut être à l'origine d'une exposition osseuse. Par ailleurs, les aminoBPs ont un effet délétère sur le renouvellement des cellules épithéliales et conjonctives de la muqueuse buccale (*Landesberg* et *coll.*, 2008 ; *Scheper* et *coll.* 2009) ce qui pourrait favoriser les ulcérations traumatiques et les expositions osseuses.

• Présence de foyers parodontaux :

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

• Facteurs anatomiques :

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

2.3.3. Risque lié au geste chirurgical : [63]

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

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

2.4. Évaluation du risque : [62]

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

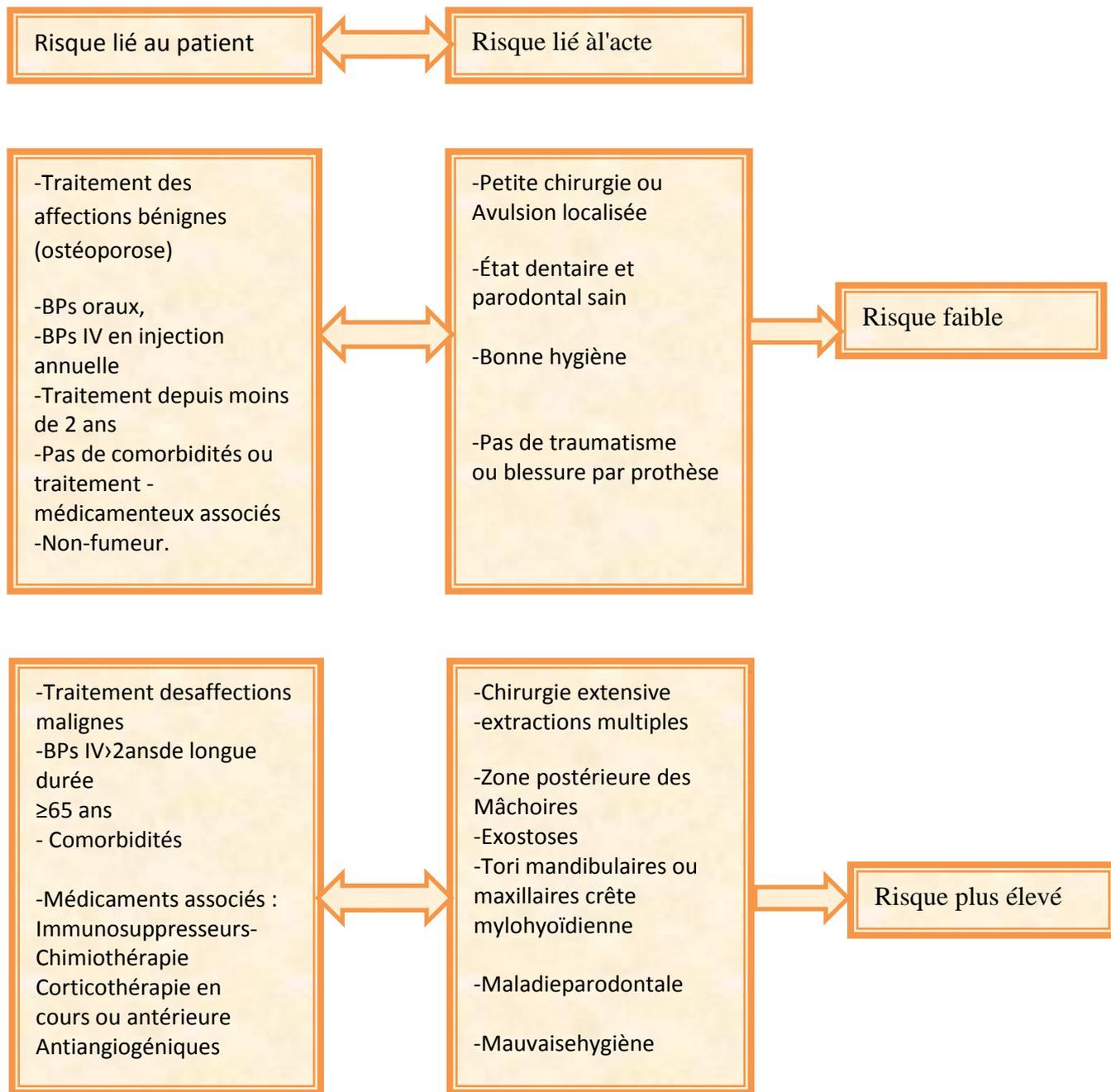


Fig.18 : évaluation du risque de survenue de l'ONMBPs.[66]

2.5. Hypothèses physiopathologiques : [12 ;26 ;56 ;66 ;61]

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

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

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

✓ **Théorie de l'hypovascularisation :**

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

✓ **Théorie des microfractures :**

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

✓ **Théorie infectieuse :**

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

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

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

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

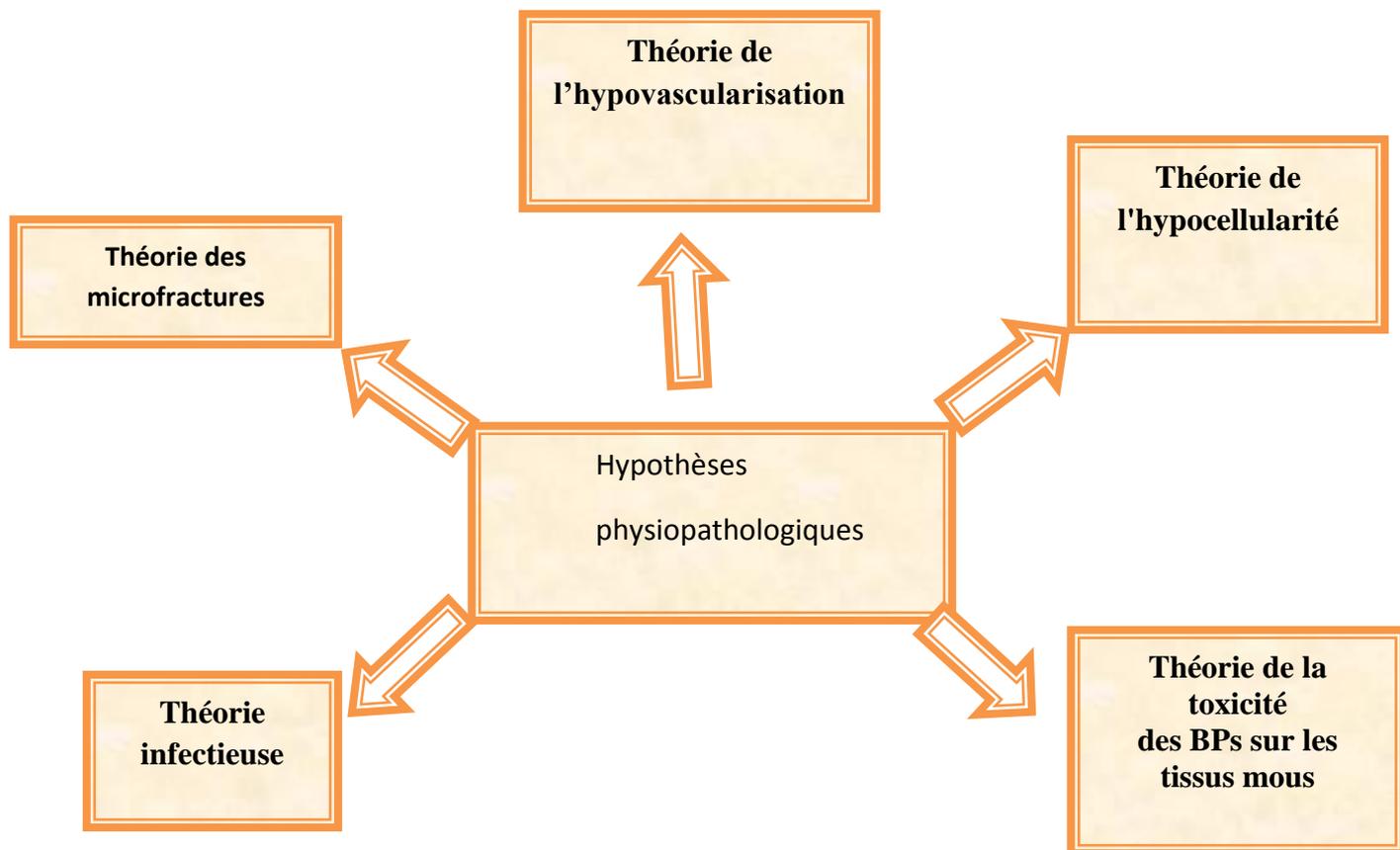


Fig.19 : la physiopathologie de l'ONMBPS

2.6. Aspect clinique et radiologique :

2.6.1. Aspect clinique : [63]

L'aspect clinique est très variable et dépend du stade évolutif de l'ONMBPs.

L'ONMBPs se traduit généralement par une exposition osseuse dans la cavité buccale, plus ou moins douloureuse, sans tendance à la guérison spontanée ; l'os exposé est blanc jaunâtre ou grisâtre, de consistance dure. La muqueuse en périphérie est fréquemment érythémateuse, oedématisée, voire ulcérée. Cette exposition osseuse est parfois accompagnée d'une suppuration.

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

L'extension de l'ONMBPs entraîne l'apparition de mobilités dentaires, voire la chute spontanée des dents, souvent attribuée à tort à une atteinte parodontale ; (**AbiNajm et coll.**, 2005 ; **AbiNajm et coll.**, 2008). En l'absence de traitement approprié ou si la prise en charge est inefficace, l'exposition osseuse s'étend.

Prise en charge des patients sous bisphosphonates en chirurgie buccale

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



Fig20: Ostéonécrose maxillaire secteur 2 [68].

2.6.2. Aspect radiologique :

2.6.2.1. imagerie conventionnelle : [67 ;12 ;63]

En imagerie conventionnelle (cliché rétro alvéolaire et orthopantomogramme) les signes cliniques sont souvent absents au début du développement de l'ONMBPs, parfois alors même lors que la lésion est visible cliniquement.

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

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

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

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

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

Prise en charge des patients sous biphosphonates en chirurgie buccale

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



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

2.6.2.2. La tomодensitométrie : [12, 65,66 ,62]

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

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

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

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

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

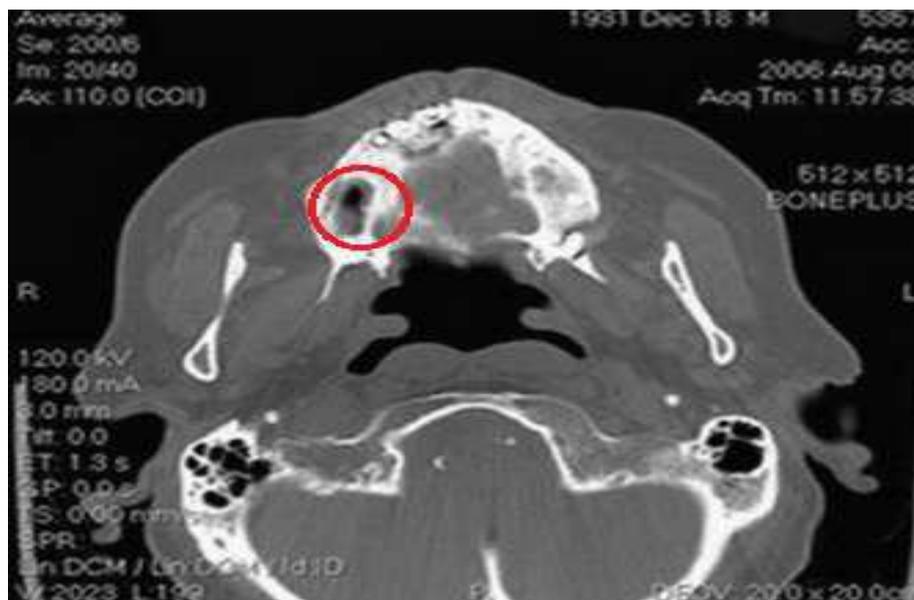


Figure 22: Scanner montrant un foyer ostéolytique du maxillaire supérieur gauche chez un patient traité par biphosphonate.[64]

2.6.2.3. L'Imagerie par Résonance Magnétique : [69,67]

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

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

Son excellente sensibilité permettrait également de détecter les ostéonécroses infracliniques.

2.6.2.4. La scintigraphie osseuse : [70, 69,67]

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

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

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

2.7. Aspect histopathologique et microbiologique : [71, 72, 59,73]

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

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

Prise en charge des patients sous bisphosphonates en chirurgie buccale

✓ Aspect histologique :

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

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

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

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

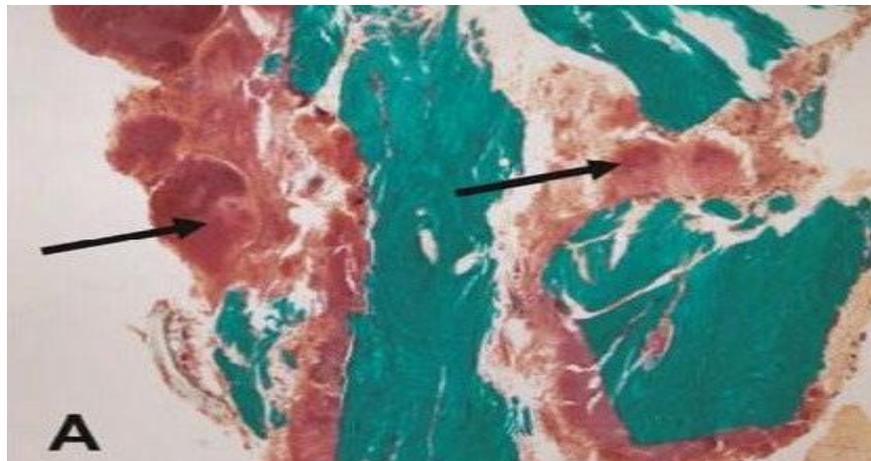


Fig.23 : Aspect histologique de l'ONM (1)ostéonecrose (goldner 2,5): os calcifié sans cellules osseuses visibles (ROSE). Pas de signe de remodelage osseux. Infiltrat inflammatoire mixte(FLECHE).[70]

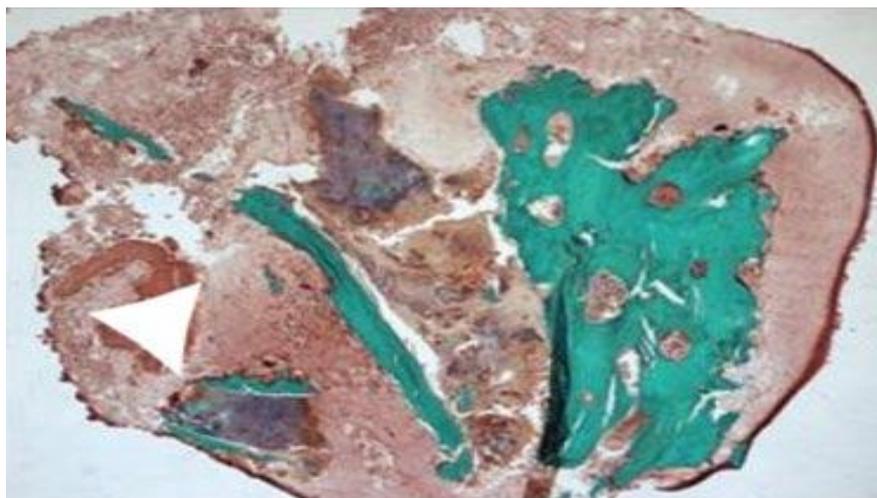


Fig.24: Aspect histologique de l'ONM (2)particules osseuses calcifiées (EN VERT) recouvertes par des colonies bactériennes (en rouge coloration de goldner,grossissement original X100).[70]

✓ Aspect microbiologique :

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



Figure 25: Colonies d'Actinomyces à la surface d'os exposé d'après Marx et al., n°66.[101]

2.8. Diagnostic différentiel : [12,73]

Les diagnostics différentiels possibles sont :

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

2.9. Classification : [65]

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

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

Tableau 03 : classification d'ONMBPs proposé par l'AAOMS EN 2014. [59]

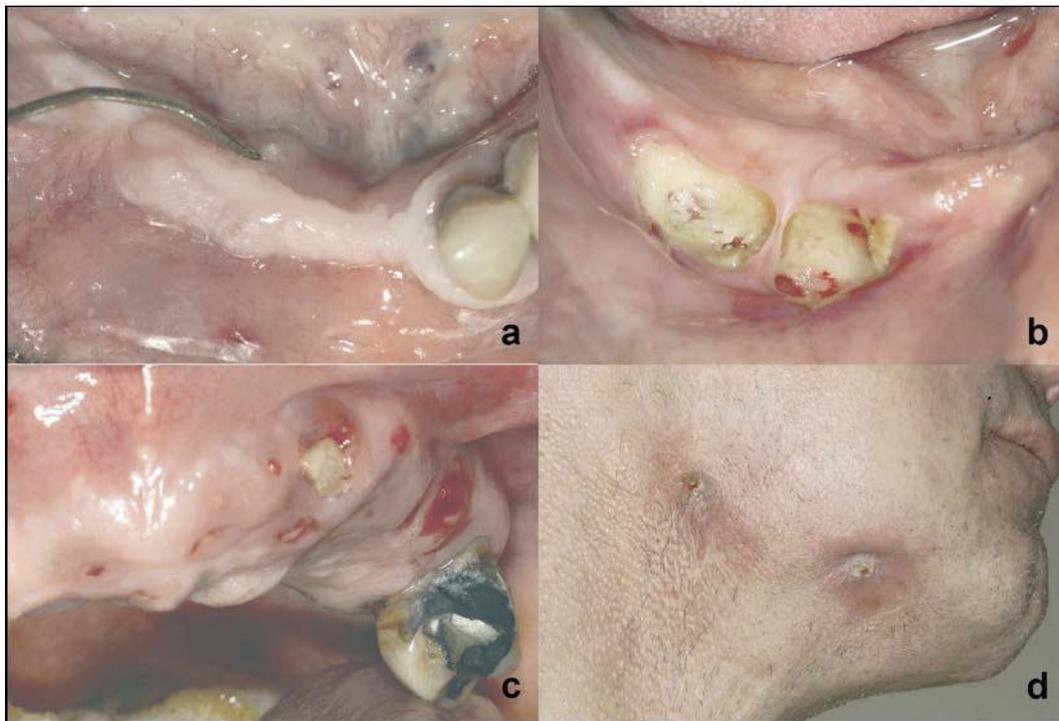


Fig [26]:Aspect clinique de l'ostéonécrose de la mâchoire : les différents stades de la pathologie.a, stade 1 ; b, stade 2 ; c et d, stade 3. d'après Wilde et al., n° 115. [102]

2.10. Evolution et complications : [74,59 ,69 ,35]

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

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

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

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

**PRISE EN CHARGE DES
PATIENTS
SOUS BISPHOSPHONATE**

3 .Prise en charge des patients sous bisphosphonates :

Tous les patients qui suivent un traitement par BP, ainsi que tous ceux qui vont commencer un tel type de traitement devraient systématiquement être vus en consultation chez un odontologiste, et suivis régulièrement à vie.

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

Il n'existe pas de réel consensus. Il faut rappeler que ces recommandations restent empiriques, et qu'elles sont basées sur des cas cliniques encore relativement peu nombreux. L'élaboration des directives de prévention de l'ostéonécrose maxillaire est basée sur la littérature internationale et sur l'expérience clinique.

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

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

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

3.1.1. Recommandations générales:[75,76,77,65]

Avant la mise en route du traitement par BP. La remise en état bucco-dentaire doit être réalisée le plus tôt possible, afin que la cicatrisation de première intention des sites éventuels d'extraction ait lieu idéalement avant le début du traitement, voire si possible la cicatrisation osseuse complète (120 jours). L'idéal étant de finir les traitements avant le début du traitement par BP.

3.1.2. Les objectifs de la prévention:

L'information du patient est primordial, il faut s'assurer de sa motivation concernant l'hygiène buccodentaire, lui enseigner les techniques de brossage, pour éviter l'apparition de tout nouveau foyer infectieux.

Il est du devoir du médecin dentiste de s'assurer que le malade a bien été mis au courant des risques d'ostéonécrose encourus et de la nécessité du suivi.

D'autre part, il est de notre devoir (et de celui du médecin prescripteur), d'éclairer le patient sur les apports bénéfiques d'un traitement par BP, mais aussi de lui en expliquer les risques.

Prise de conscience du risque potentiel d'ostéonécrose, information éclairée du patient (information orale et écrite).

L'examen Clinique aura pour objectif de détecter tous les foyers infectieux patents ou latents, afin d'en assurer leur éradication dans les meilleures conditions.

La prévention vise à réduire au minimum les facteurs de risqué de nécrose Osseuse (alcoolo- tabagisme, hygiène défectueuse, traumatisme, infections.....).

Prise en charge des patients sous biphosphonates en chirurgie buccale

- L'anamnèse doit permettre de réunir toutes les informations concernant le traitement par BPs : la posologie, la forme galénique, la voie d'administration, la durée du traitement, ainsi que les traitements antérieurs et associés, les facteurs de risques individuels...
- Un bilan bucco-dentaire complet pratiqué par un médecin-dentiste ou un stomatologue, de façon systématique avant la mise en place du traitement :
 - Examen des tissus durs et des tissus mous intra-oraux.
 - Réalisation d'un bilan radiologique : radiographie panoramique dentaire complétée par des clichés rétro-alvéolaires, effectués par la technique du long cône. En cas de doute sur un foyer infectieux, un denta scanner pourra être effectué.
 - Recherche et élimination de tous les foyers infectieux existants et potentiels.
- Remise en état de la cavité buccale :
 - Traitement des caries dentaires.
 - Prophylaxie gingivale et assainissement des poches et foyers parodontaux.
 - Extraction des dents ayant un pronostic défavorable, des dents semi-incluses, et des dents de sagesse risquant de provoquer des accidents infectieux lors de leur évolution.
 - Traitement des foyers infectieux endodontiques et reprise des traitements canaux jugés insuffisants.
 - Restauration conservatrice ou prothétique selon les indications.
- Recherche et élimination de tous les facteurs locaux irritants :
 - Prothèses amovibles mal ajustées et rendues atraumatiques.
 - Réfection des restaurations débordantes ou maladaptées.
 - Régularisation des torus éventuels, lorsqu'un conflit avec une prothèse est prévisible, pour éviter une ulcération muqueuse.
- Précautions à prendre lors de gestes invasifs :
 - Les traitements endodontiques doivent être réalisés sous champ opératoire (digue).
 - Chirurgies dento-alvéolaires:
 - ✓ Lorsqu'elles sont nécessaires, elles doivent être réalisées au plus tôt, et dans la mesure du possible, au minimum 6 semaines avant le début du traitement.
 - ✓ Les extractions doivent être le moins traumatique possible.
 - ✓ Acte réalisé sous anesthésie locale ou locorégionale.
 - ✓ Une fermeture étanche des berges opératoires doit être obtenue de façon systématique.
 - ✓ Prescription d'un traitement anti-infectieux pré et postopératoire local sous forme de rinçage buccal, avec un produit bactéricide : chlorhexidine 0,12 %, 4 fois par jour.
 - ✓ L'antibiothérapie ne sera prescrite que si l'acte est considéré à risque d'infection (ostéotomie, durée de l'acte...), et selon les risques individuels du patient.
 - ✓ S'assurer que le patient ait intégré la nécessité de signaler à son dentiste, à son médecin traitant le moindre symptôme buccal ou signe clinique : douleur,

Prise en charge des patients sous biphosphonates en chirurgie buccale

blessure, gonflement, ulcération, exposition osseuse.

- ✓ Éducation et motivation du patient à une hygiène bucco-dentaire parfaite et personnalisée.
- ✓ Réaliser des contrôles réguliers tous les 4 à 6 mois, meilleur moyen pour réduire le risque d'ostéonécrose.

3.1.3. Dans le cadre des pathologies malignes : [75,78]

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

3.1.4. Dans le cadre des pathologies bénignes : [75,65,79]

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

- Pour les patients sous BP par voie orale :

Le risque d'ostéonécrose est faible voire inexistant, mais des cas d'ONBPs ont tout de même été rapportés, une surveillance est nécessaire, les actes à risque (implants, chirurgie parodontale) seront discutés au cas par cas.

Les ostéonécroses sont moins virulentes que celles retrouvées dans les traitements par BPs IV chez les patients cancéreux, et répondent mieux aux thérapeutiques. (*fig.25*)

Chez les patients dont le risque de fractures est jugé trop important, les soins dentaires ne doivent pas retarder le début du traitement par BPs.

Prise en charge des patients sous bisphosphonates en chirurgie buccale

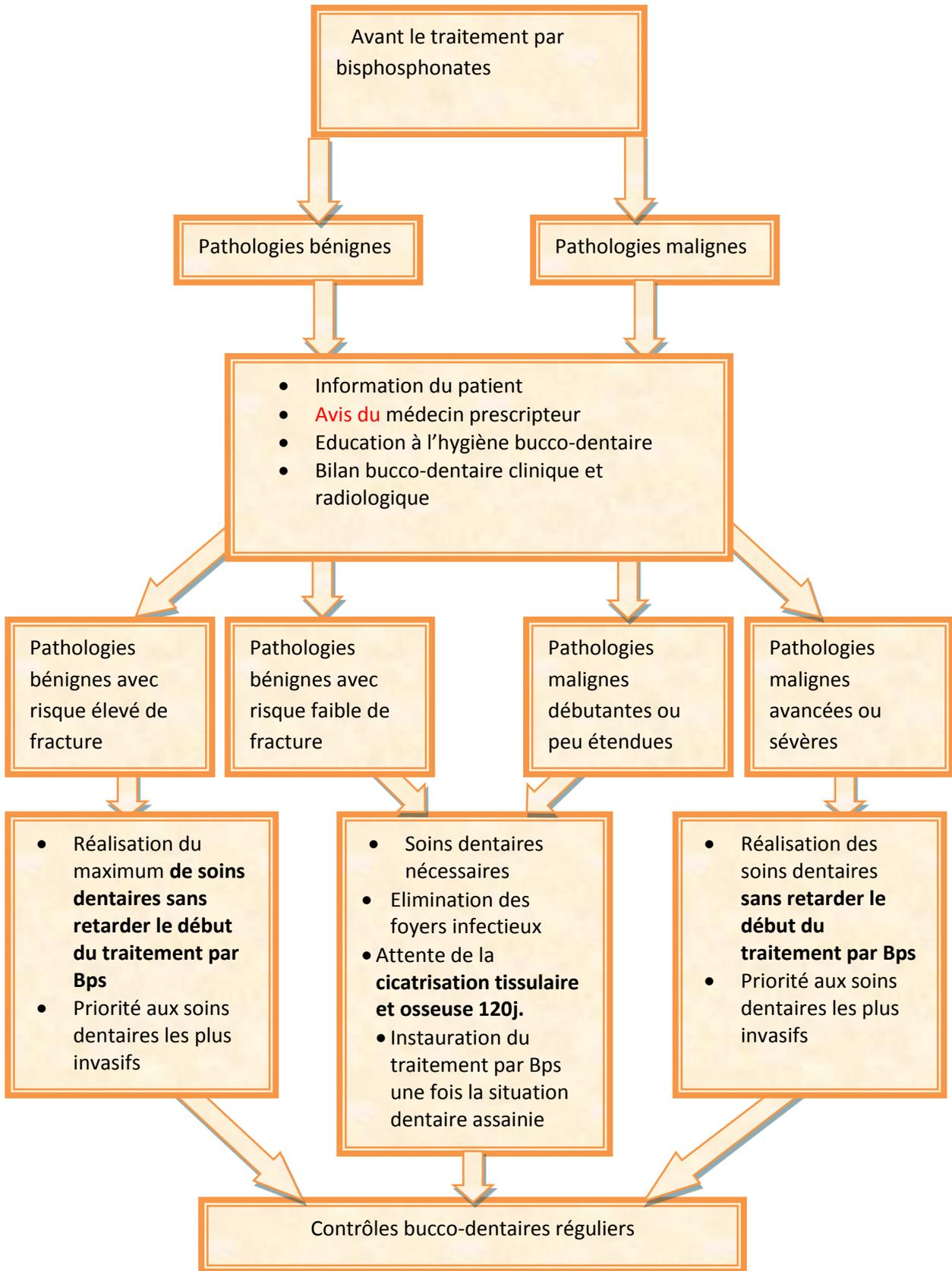


Fig.27: Prise en charge des patients candidats à un traitement par bisphosphonates.

3.2. Prise en charge au cours d'un traitement par bisphosphonates :

La prise en charge sera différente en fonction du type de bisphosphonate prescrit et de la pathologie pour laquelle il est prescrit.

On doit tenir compte de la durée, de l'ancienneté et de la voie d'administration du traitement (orale ou veineuse). Par conséquent la concertation avec le médecin prescripteur est obligatoire afin d'établir une stratégie thérapeutique. [76]

Certains auteurs conseillent la suspension du traitement par BP un mois avant tout geste dentaire invasif, même si la durée de vie des BP au sein de l'os est très élevée. Cette donnée ne semble pas partagée par tous, aucune statistique n'ayant pu établir à ce jour un bienfait de l'arrêt des BP.

3.2.1. Dans le cadre de pathologie maligne : [80, 35]

Malades sous BP par voie intraveineuse depuis moins de trois mois. Le risque semble encore modéré, une antibiothérapie sera systématiquement prescrite pour tout acte chirurgical ; les soins devront être effectués rapidement. Malades sous BP par voie intraveineuse depuis plus de trois mois. Seuls les actes chirurgicaux indispensables seront pratiqués, en dernier ressort, avec le même protocole que pour le risque d'ostéoradionécrose, c'est-à-dire, en milieu hospitalier, sous antibiothérapie systémique massive et longue.

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

Prise en charge des patients sous bisphosphonates en chirurgie buccale

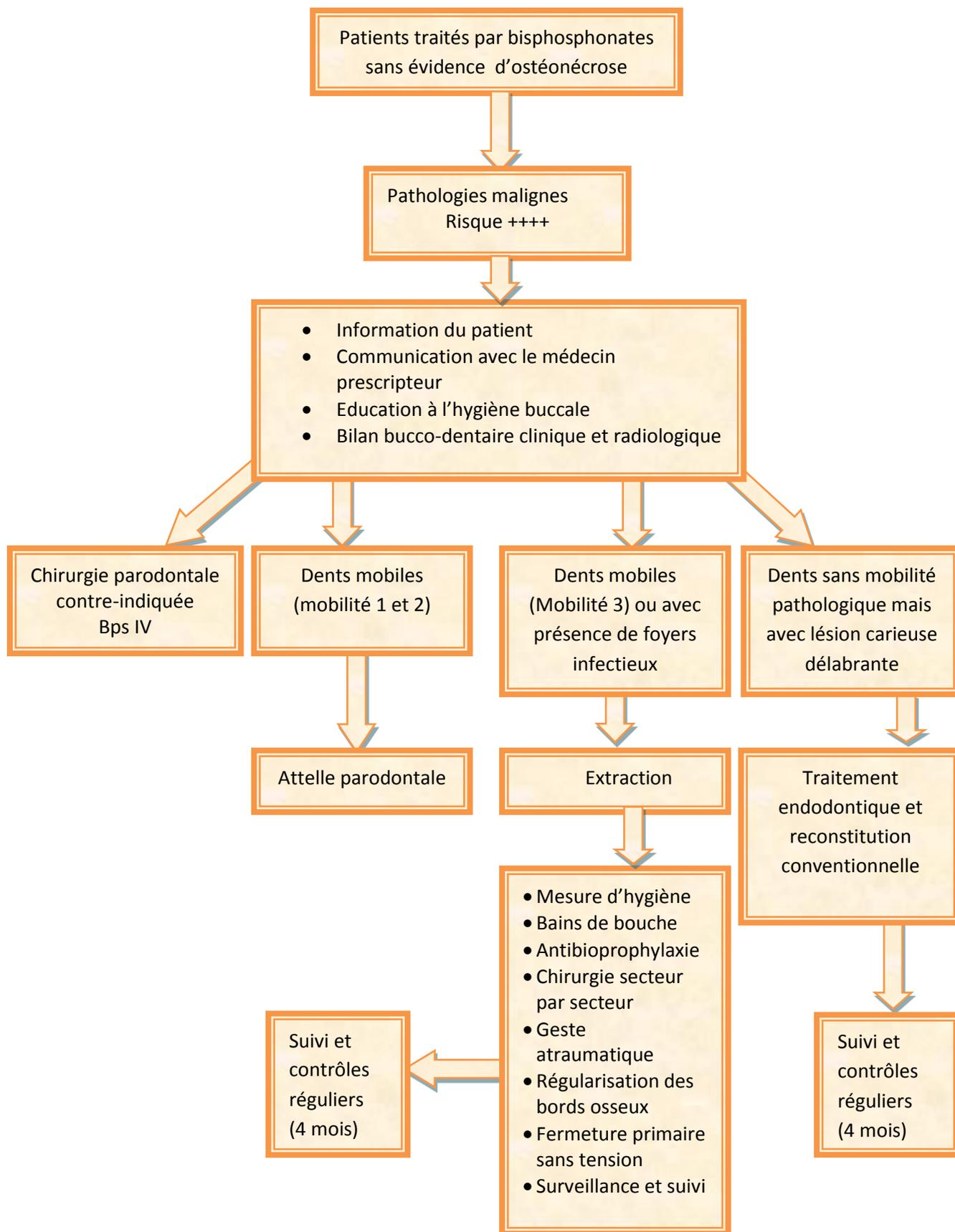


Fig . 28 : Prise en charge des patients sous bisphosphonates dans le cadre de pathologie maligne.

3.2.2. Dans le cadre de pathologie bénigne: [80]

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

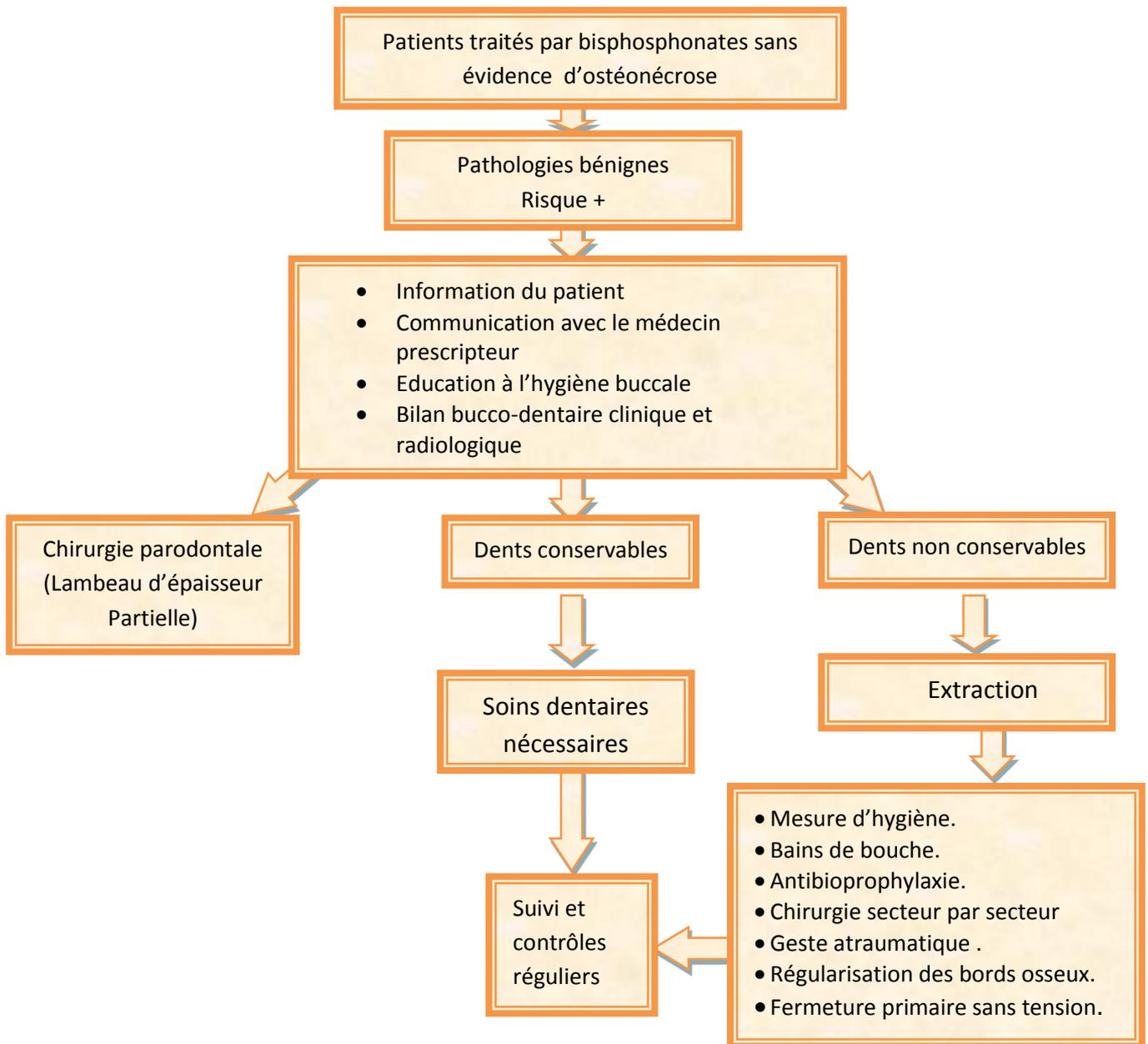


Fig.29: Prise en charge des patients traités par bisphosphonates pour une affection bénigne.

3.2.3. Arrêt du traitement par bisphosphonates : [81,12,65,82]

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

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

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

3.3. Patients traités par bisphosphonates sans évidence d'ostéonécrose : [56,83]

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

3.4. Patients atteints de l'ostéonécrose avérées : [56,55,75]

A ce jour, le traitement des ostéonécroses liées à la prise de BP n'est pas codifié.

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

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

Certains auteurs suggèrent l'arrêt des Bps chez les patients présentant une ostéonécrose des maxillaires si la situation le permet, et en accord avec le médecin prescripteur, cette décision doit être prise au cas par cas.

Ceci est très controversé, aucune donnée statistique ne permet d'affirmer le bénéfice de cette interruption, mais quelques cas de rémission ont été décrits après 6 mois d'arrêt du traitement.

Prise en charge des patients sous biphosphonates en chirurgie buccale

C'est l'arrêt de l'effet anti-angiogénique des Bps sur les tissus mous et le périoste qui pourrait peut-être jouer un rôle sur la guérison des lésions.

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

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

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

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

3.4.1.1. Stade 0 : [56 ,65]

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

Le traitement est symptomatique :

- Rinçage buccal à la chlorhexidine à 0,12%, 3 fois / jour.
- Il vise à contrôler la douleur par des antalgiques et l'infection par des antibiotiques.
- Il est associé à un traitement conservateur des caries et de la maladie parodontale.

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

3.4.1.2. Stade 1 : [56,84]

Patients présentant une exposition osseuse asymptomatique et sans signe d'infection.

Le traitement des lésions de stade 1 est purement conservateur, en aucun cas il ne faut envisager de débridement chirurgical. C'est à ce stade que les chances de stabilisation sont les meilleures.

Le traitement est médical :

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

3.4.1.3. Stade 2 : [56, 12,65 ,85]

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

3.4.1.3.1. Traitement médical :

- Rinçage buccal à la chlorhexidine à 0,12%, 3 fois /jour.
- Mise en place d'une antibiothérapie prolongée qui pourra être permanente ou discontinuée selon le cas.
- Les antibiotiques appartenant aux pénicillines sont efficaces.
- En seconde intention, l'association (pénicillines + métronidazole) est utilisée dans les cas où l'infection est réfractaire au traitement.
- En cas d'allergie à ces derniers, on prescrira des quinolones, du métronidazole, de la clindamycine, de la doxycycline, ou de l'érythromycine.
- Un antibiogramme peut être effectué pour cibler l'antibiothérapie, et rechercher la présence éventuelle d'actinomyces, bactéries fréquemment retrouvées dans les nécroses osseuses.

3.4.1.3.2. Traitement chirurgical

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

3.4.1.4. Stade 3 :

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

3.4.1.4.1. Traitement médical : [56, 65]

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

- Une antibiothérapie à long terme guidée par l'antibiogramme est mise en place : pénicillines, doxycycline, levofloxacine, ou érythromycine.
- Antalgiques de niveaux 2 ou 3, avec application de gel à la xylocaine si nécessaire au moment des repas.

- Des rinçages buccaux sont recommandés, à la chlorhexidine (0,12%) sans alcool 3 fois par jour.

3.4.1.4.2. Traitement chirurgical: [56,65,76,12]

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

- Débridement des lésions
- Curetage des foyers chroniques

- La chirurgie doit se faire toujours à minima et se limitera à l'ablation des esquilles osseuses ou des séquestres mobiles. La résection des tissus osseux affectés devra être aussi peu traumatique que possible (piezochirurgie)
 - Le geste chirurgical sera réalisé sous anesthésie locale sans vasoconstricteur.
 - A ce stade, la chirurgie est un choix de dernier recours, qui ne présente aucune garantie de succès et le patient devra en être averti.
 - Cette chirurgie sera réalisée en milieu hospitalier, sous antibiothérapie systémique massive et longue.

- Il est impératif d'effectuer un contrôle radiographique à l'aide d'un panoramique tous les 3 ou 4 mois pour évaluer la régression du processus nécrotique. Le potentiel de cicatrisation reste très incertain.

3.4.2. Stratégie thérapeutique proposé par l'AFSSAPS et SFCMFCO : [80, 75,62]

3.4.2.1. Approche conservatrice :

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

Cette approche est la suivante :

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

3.4.2.2. Chirurgie localisée :

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

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

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

3.4.2.3. Chirurgie radicale :

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

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

Prise en charge des patients sous biphosphonates en chirurgie buccale

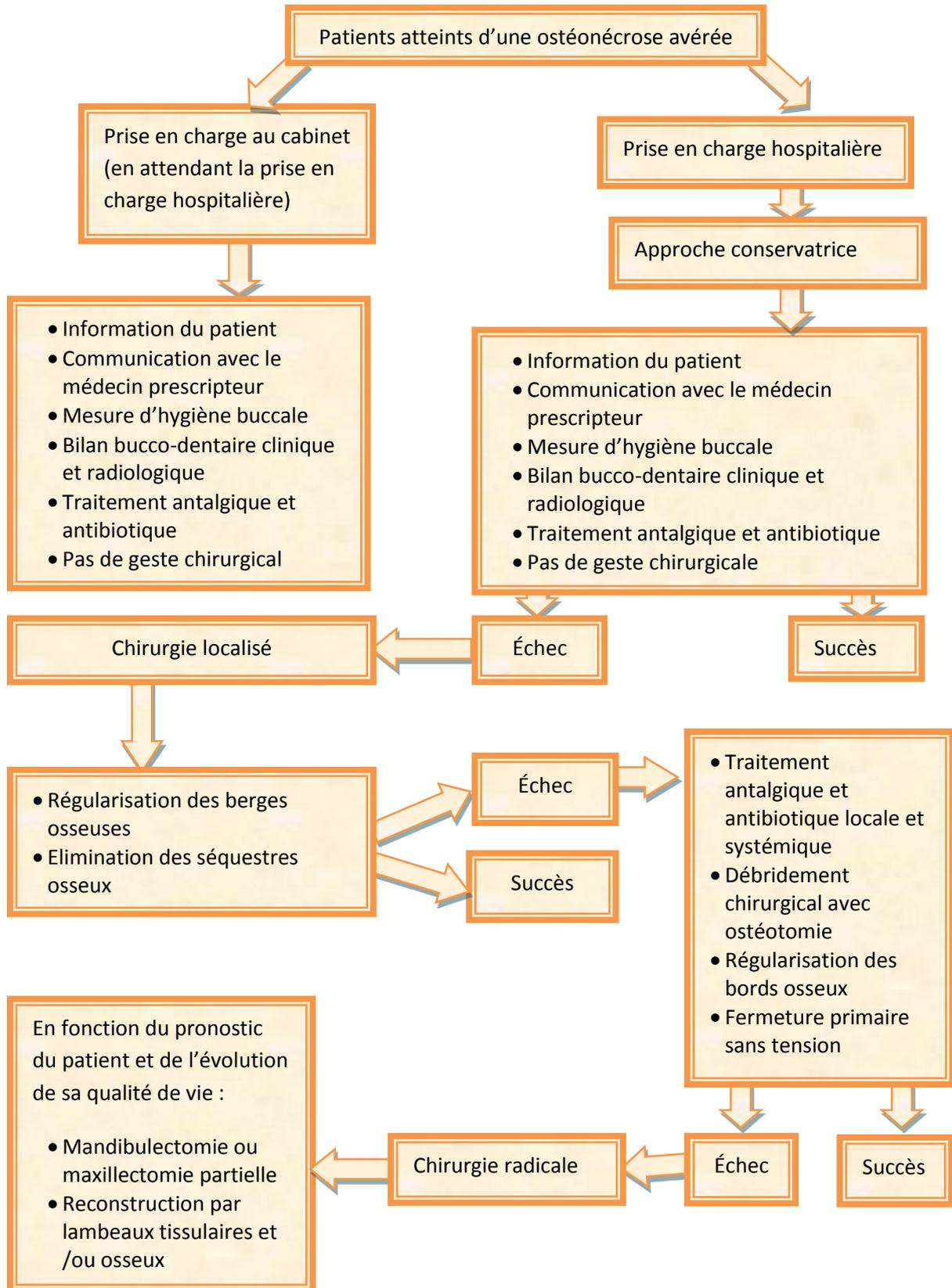


Fig.30: la prise en charge des patients présentant un ONM avéré. Stratégie thérapeutique proposé par l'AFSSAPS et SFCMFCO [80, 75,62]

3.4.3. Prise en charge des complications : [12,75,84, 55]

• La surinfection :

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

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

• La fracture pathologique :

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

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

• La communication bucco-sinusienne:

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

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

3.4.4. Traitement adjuvant :

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

3.4.4.1. PRGF (Plasma Rich in Growth Factors) [86, 87]

Le PRGF favorise la cicatrisation, stimule la croissance des cellules et permet de réduire sensiblement la résorption osseuse.

Le PRGF (ou PRF) est un concentré plasmatique riche en facteurs de croissance obtenu après centrifugation du sang. (104,105). Un prélèvement de 10 à 20mL de sang, dans des tubes de 5mL contenant 3,8% de citrate trisodique (anticoagulant) a été réalisé avant

Prise en charge des patients sous biphosphonates en chirurgie buccale

l'anesthésie du patient. Les tubes ont été centrifugés durant 8 minutes, à 1800 rotations par minute à température ambiante. On obtient alors trois couches distinctes : au fond du tube les globules rouges, au milieu le PRGF et au-dessus le PPGF. Le PRGF est récupéré (environ 0,5mL), est placé dans un tube stérile avec du chlorure de calcium à 10%. Après 15 à 20 minutes de repos, un gel se forme.

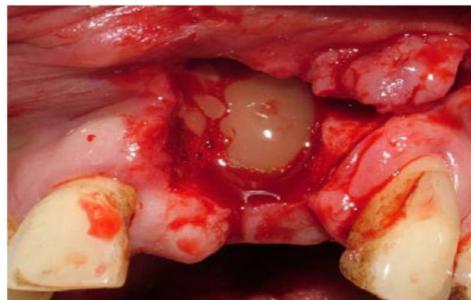
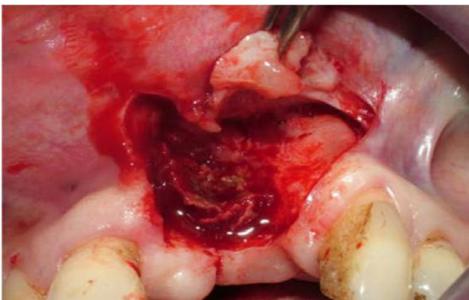
L'os nécrosé est supprimé jusqu'à obtention d'un saignement. Les bords osseux sont régularisés à la piézochirurgie. Le gel de PRGF est placé sur l'os sain puis recouvert par le PPGF formant une membrane dont le but est de promouvoir la cicatrisation et de prévenir les saignements. Un lambeau muco-périosté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



Avant chirurgie



Après résection de l'os nécrosé



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

Fig .31: Etapes de mise en place du gel de PRGF. [86]

3.4.4.2. Laser : [88, 89]

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

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

Prise en charge des patients sous biphosphonates en chirurgie buccale

La chirurgie au laser peut aussi être guidée par fluorescence. Cette technique permet de différencier de façon objective l'os nécrosé de l'os sain. Le patient absorbe 100 mg de

doxycycline, 2 fois par jour pendant 10 jours avant la chirurgie. Durant l'acte sous lumière UV, l'os vital apparaît avec des pigmentations dorée-jaune et l'os nécrosé apparaît blanchâtre. Ceci permet alors une élimination plus précise du tissu osseux nécrotique.

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

3.4.4.3. Oxygénothérapie hyperbare : [90,9]

Oxygénothérapie hyperbare (OHB) est une modalité thérapeutique où le patient respire de l'oxygène pur (à 100%) à l'intérieur d'une chambre dans laquelle la pression est supérieure à celle du niveau de la mer (Atmosphère absolue ou ATA).

Le protocole proposé est de : 40 séances sous deux pressions d'atmosphères, à raison de 2 fois par jour pendant 2h.(fig.30)

La thérapie par l'oxygène hyperbare (OHB) entraîne une augmentation des concentrations locales en radicaux libres de l'oxygène et de l'azote. Ces derniers ont pour effet d'augmenter l'activité des cellules souches, l'angiogenèse, la différenciation et l'activité des ostéoclastes. L'OHB s'opposerait alors aux effets des BP sur les ostéoclastes.

Elle accélère la cicatrisation, et prévient des infections secondaires. Elle permet aussi une diminution rapide de la douleur, de l'œdème et de l'inflammation.



Fig32 : Patient en chambre hyperbare. [90]

La thérapie par OHB peut être utilisée comme adjuvant au traitement conventionnel, ou dans le cadre d'une thérapie multimodale (incluant chirurgie, antibiothérapie). Elle peut s'avérer utile dans le cas d'ONM de stade 3 ou dans les cas avancés et résistants aux autres thérapeutiques.

3.4.4.4. Ozonothérapie : [92]

L'ozone (O₃) est un gaz naturellement produit par l'air atmosphérique. L'O₃ médical est synthétisé à partir d'oxygène. L'ozone du fait de ses propriétés antimicrobiennes et cicatrisantes, il a été étudié comme adjuvant au traitement de l'ONM puisqu'il induirait la réparation tissulaire en assainissant les lésions nécrotiques et en conduisant à la cicatrisation muqueuse. (fig.31)

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

- L'ozone gazeux pour les ONM de taille supérieure à 2,5 cm .
- L'ozone huileux pour les ONM inférieures à 2,5 cm. Le gel conservé à 4°C est mis en place dans une gouttière en silicone sur mesure et appliqué sur la zone d'ONM. La chaleur du corps entraîne une réaction exothermique faisant passer le gel en huile relarguant alors l'O₃ gazeux. Une aspiration chirurgicale évite au patient d'avaler ou d'inhaler des particules.

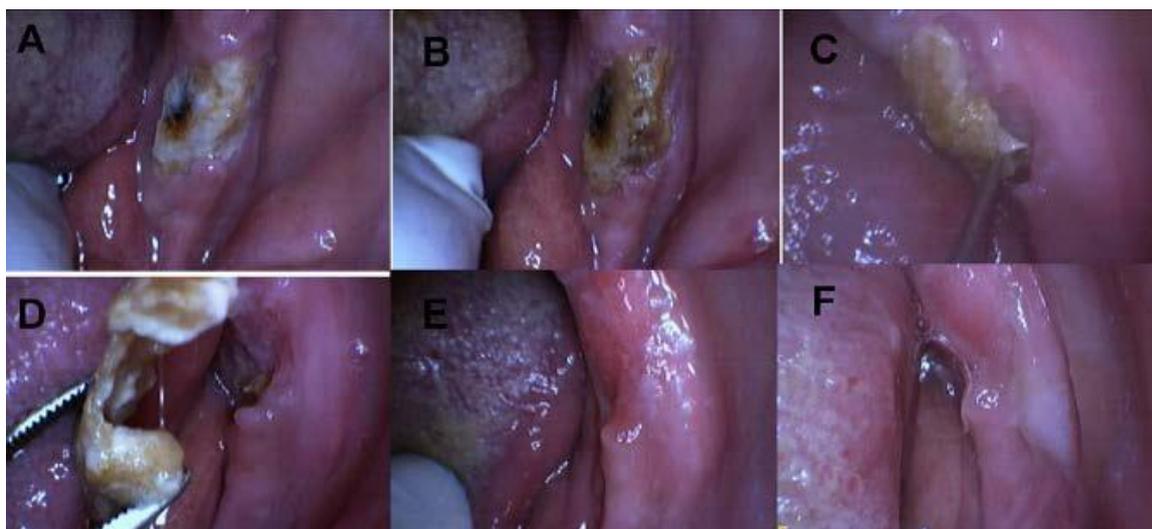


Fig 33: Les différentes étapes de l'expulsion du séquestre osseux après utilisation de l'ozone [92]

3.4.4.5. Téréparatide « rhPTH(1-34) » : [93,94]

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

Le protocole à adopter comprend l'arrêt du traitement par bisphosphonates (malgré la rémanence de la molécule au niveau osseux) ; une antisepsie locale, une antibiothérapie, un débridement de la zone nécrotique et l'injection de 20µg/j de téréparatide jusqu'à cicatrisation

Prise en charge des patients sous bisphosphonates en chirurgie buccale

avec une durée de traitement maximale de 24 mois. Une injection de 56,5µg par semaine pourrait aussi avoir les mêmes effets.

L'arrêt du traitement par bisphosphonates ne serait pas délétère pour le patient, puisque le téraparatide peut être prescrit pour traiter l'ostéoporose. Dans ce cas, ce dernier aurait une double action : traitement de l'ostéoporose et de l'ONM. Une fois la cicatrisation obtenue, le traitement par bisphosphonates pourrait être réintroduit.

Le téraparatide ne peut être utilisé pour traiter les ONM chez des patients atteints de pathologies osseuses malignes et métastatiques.

3.4.4.6. Cellules souches mésenchymateuses de moelle osseuse : [95,96]

Les cellules souches de moelle osseuse (CSM) possèdent également la faculté de se différencier en différentes lignées de cellules ou de tissus comme le cartilage ou l'os.

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

4. Implantologie et bisphosphonates: [97]

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

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

4.1 L'implantologie : un risque avéré d'ONM : [72]

Le risque associé à la pose d'un implant est plus élevé.

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

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

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

Les données analysées sur le pronostic implantaire montrent que chez les patients traités par BPs oraux, des taux de succès implantaire comparables à ceux obtenus chez des

patients non traités, sur de courtes périodes de suivi. Ces résultats favorables sont toutefois à interpréter avec prudence du fait des importantes limites méthodologiques des études.

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

4.2.1. Patients porteurs d'implants dentaires et candidats à un traitement par BPs : [45, 98, 62]

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

- Toutes les recommandations professionnelles s'accordent sur le fait que :

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

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

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

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

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

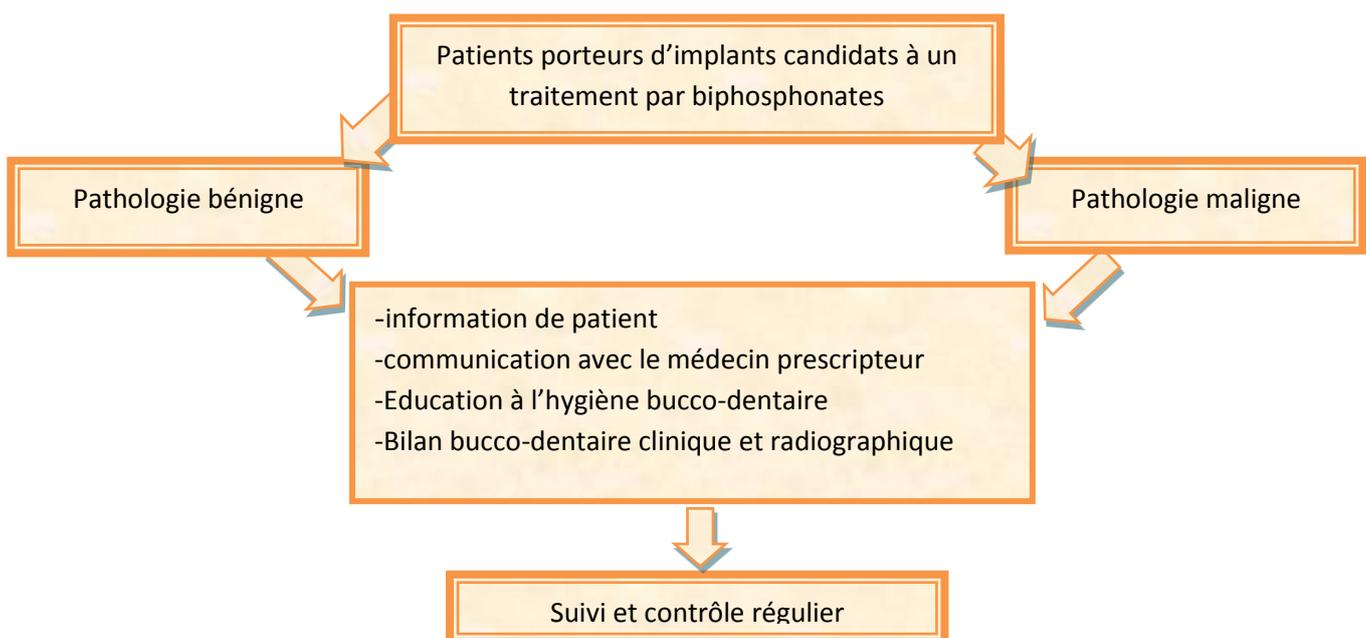


Fig34: patients porteurs d'implants candidats à un traitement par bisphosphonates



Fig 35 : patient porteur d' implants traité par biphosphonates[103].

4.2.2. Patients sous BPs oraux ou ayant été sous BPs et candidats à la pose d'implants : [63 ;83 ; 80;98;62]

- Information du patient avant la pose d'implant :

Les recommandations professionnelles s'accordent sur les points suivants (fig.33)

- Le patient doit être informé des risques associés à la pose d'un implant : le risque de survenue d'une ONM peut être minimisé par un suivi bucco-dentaire périodique et des mesures d'hygiène rigoureuses ; cependant, il ne peut être complètement écarté. Ce risque augmente d'autant plus que la durée du traitement est supérieure à 2 ans.
- Avant de donner son consentement éclairé, le patient doit être informé des solutions thérapeutiques alternatives et des risques associés. Certaines recommandations suggèrent qu'une fiche de consentement éclairé doit être signée par le patient.

- Quelles sont les précautions chirurgicales et les modalités de suivi ?

Aucune donnée dans la littérature n'a établi de protocoles chirurgicaux pour la pose d'un implant chez un patient sous bisphosphonates oraux.

Cependant les organisations professionnelles recommandent de :

- Réaliser des mesures d'hygiène (détartrage) avant l'intervention.
- Prescrire des bains de bouche antiseptiques (chlorhexidine) avant et pendant les jours qui suivent l'intervention.
- Prescrire des antibiotiques la veille de l'intervention et jusqu'à la cicatrisation complète (amoxicilline 2g/j ou clindamycine 600mg/j).

Prise en charge des patients sous bisphosphonates en chirurgie buccale

- Commencer par un secteur localisé et attendre 2 mois avant l'intervention suivante lorsque les sites de chirurgies sont multiples, afin de ne pas exposer d'emblée le patient à une ostéonécrose étendue.
- Éviter les anesthésies intraligamentaires, intraseptales et intraosseuses.
- aucune donnée validée ne contre-indique l'usage de vasoconstricteurs.
- Éviter de lever des lambeaux d'épaisseur totale.
- Régulariser les bords osseux tranchants.
- Suturer les berges sans tension et de façon hermétique.
- Réaliser un geste chirurgical le moins traumatique possible.
- Surveiller la cicatrisation et continuer les mesures d'hygiène.
- Suivre régulièrement le patient (2 fois par an minimum).
- Patient sous BPs en IV :

La pose d'implants est une contre-indication absolue

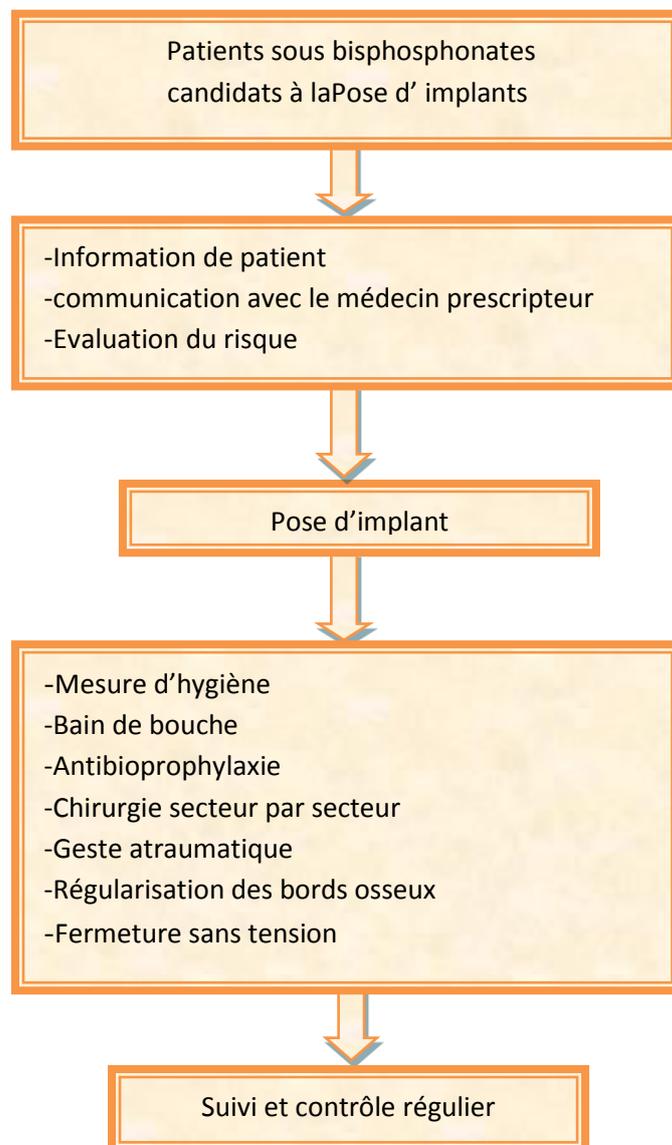


Fig.36 : patients sous bisphosphonates oraux candidats à la pose d'implants

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

4.2.3.1 Péri-implantite: [98,80, 62]

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

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

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

4.2.3.2 Echec implantaire :[98]

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

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

4.2.3.3 Ostéonécrose péri-implantaire : [98 ; 80 ;62]

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

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

Prise en charge des patients sous bisphosphonates en chirurgie buccale

- Débridement superficiel (régularisation des berges osseuses pour supprimer les irritations des tissus mous).
- Suivi régulier du patient.

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

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

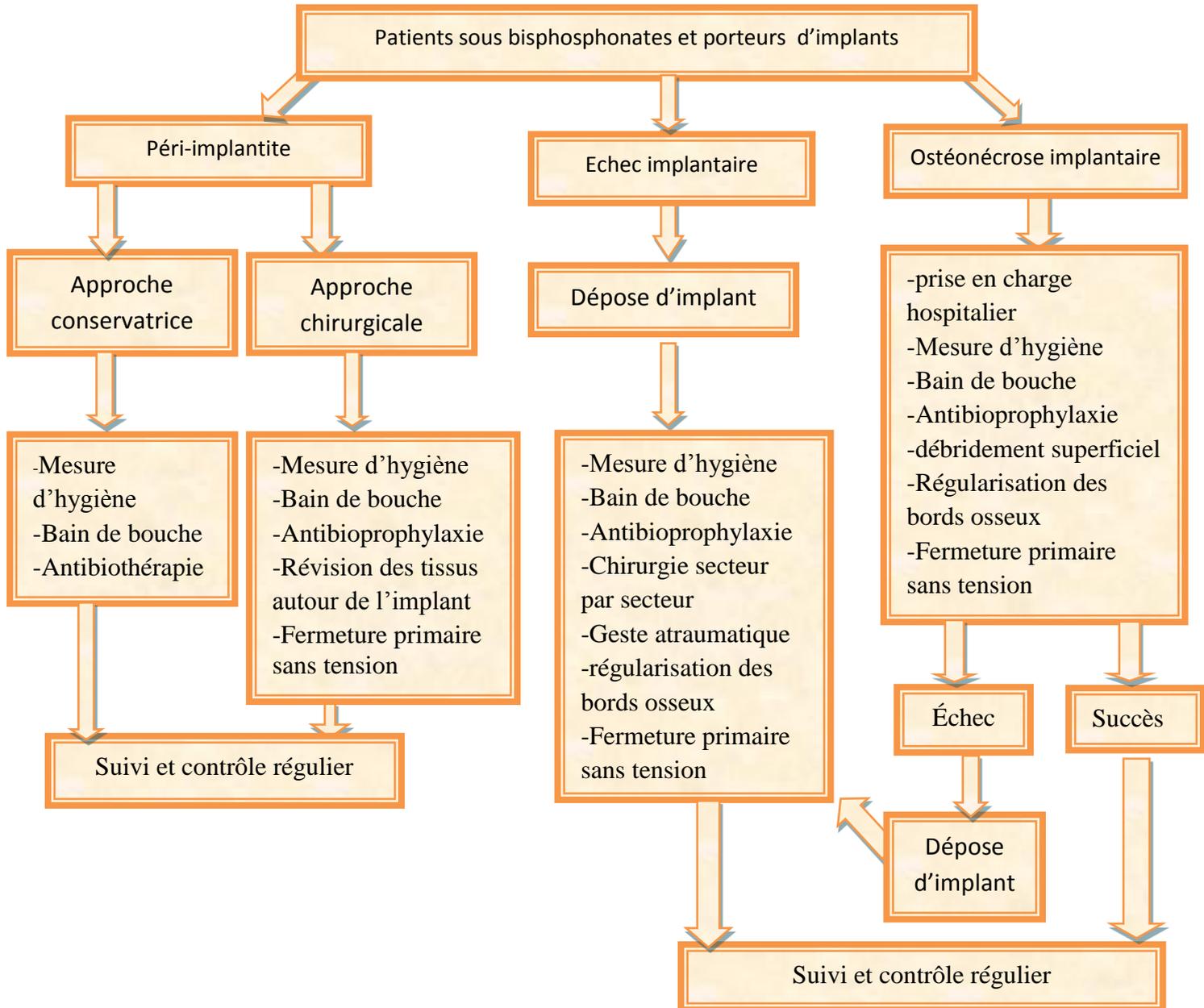


Fig.37 : patients sous bisphosphonates et porteurs d'implants

Cas cliniques

Cas clinique N° 1 :

Mr M/A âgé de 56 ans consulte pour une tuméfaction génienne basse gauche douloureuse apparue depuis quelques jours.

A l'interrogatoire le patient a révélé qu'il est atteint d'un myélome multiple avec métastases osseuses, traité par chimiothérapie anticancéreuse et bisphosphonates par voie injectable.

L'examen endo-buccal retrouve :

- Une hygiène buccodentaire moyenne.
- Au niveau de l'arcade mandibulaire gauche une inflammation de la muqueuse crestale laissant apparaître l'os sous-jacent.
- La palpation fait sourdre du pus.
- En occlusion la molaire antagoniste (28) est en égression occasionnant un traumatisme sur la muqueuse de la région exposée.

L'orthopantomogramme a montré une image ostéolytique de la région molaire inférieure droite.

L'hypothèse diagnostique est celle d'une chimionécrose liée au traitement par biphosphonates, le facteur déclenchant est probablement un traumatisme lié à l'égression dentaire (28).

Une prise de contact avec le médecin traitant par le biais d'une fiche navette.

Un bilan biologique a été demandé.

L'attitude thérapeutique à été la suivante :

- Motivation à l'hygiène bucco-dentaire et enseignement de méthode de brossage.
- Prescription médicamenteuse :
 - ✓ Antibiotiques (métronidazole).
 - ✓ Antalgiques.
 - ✓ Bains de bouches à base de chlorhexidine.
- Séries de lavages réguliers de la dénudation osseuse à l'aide d'antibiotique (métronidazole).
- Meulage de la dent adjacente.
- Détartrage.

Une année plus tard un séquestre s'est individualisé et a été extrait chirurgicalement.

L'examen anatomopathologique confirme le diagnostic d'un os nécrosé. Le diagnostic d'ostéochimionécrose sous bisphosphonates a été confirmé.

L'évolution sera favorable, marquée par une cicatrisation.

Le suivi est en cours

Prise en charge des patients sous biphosphonates en chirurgie buccale

*Veuillez remplir
avec détails
et sans abréviations
Merci*

MINISTÈRE DE LA SANTÉ DE LA POPULATION ET DE LA RÉFORME HOSPITALIÈRE
CENTRE HOSPITALO-UNIVERSITAIRE DE BLIDA
Service de Médecine et Chirurgie Dentaire
Chef de Service : Pr. BOUKAÏB

FICHE DE RENSEIGNEMENTS MÉDICAUX

Nom : *Mahdid* Prénom : *Ali* Age : *56* Sexe : *♂*

Maladies générales : *Myélome multiple*

Opérés : Oui Non

Type d'intervention chirurgicale : */*

Traitements médicaux en cours (produit et posologie) : *le patient a reçu sa dernière perfusion de biphosphonates le 13-10-16*

Etat général actuel : Stable Instable

Les risques :

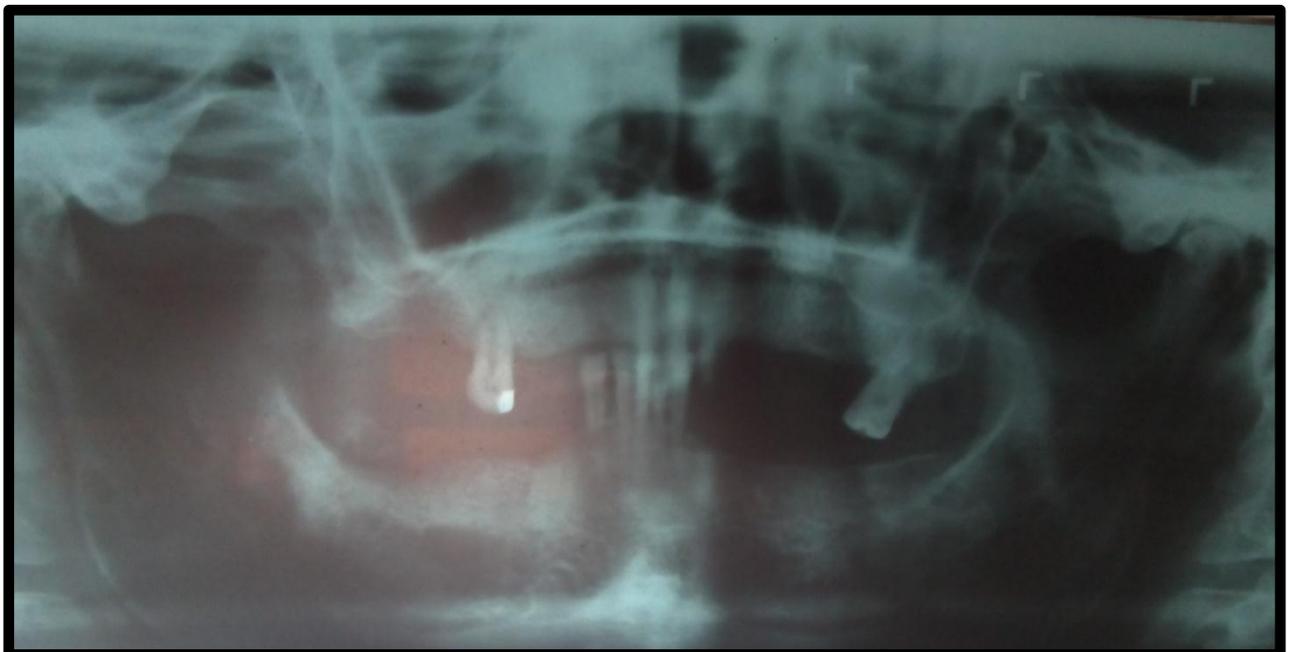
1. Infectieux	Oui <input checked="" type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
2. Hémostatique	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
3. Syncopal et vaso-vagal	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
4. Allergique	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>

Bilan biologique récent : *bilan trop ci-joint*

Remarques : *il n'existe aucune CT aux dents dentales (contre-indications)*

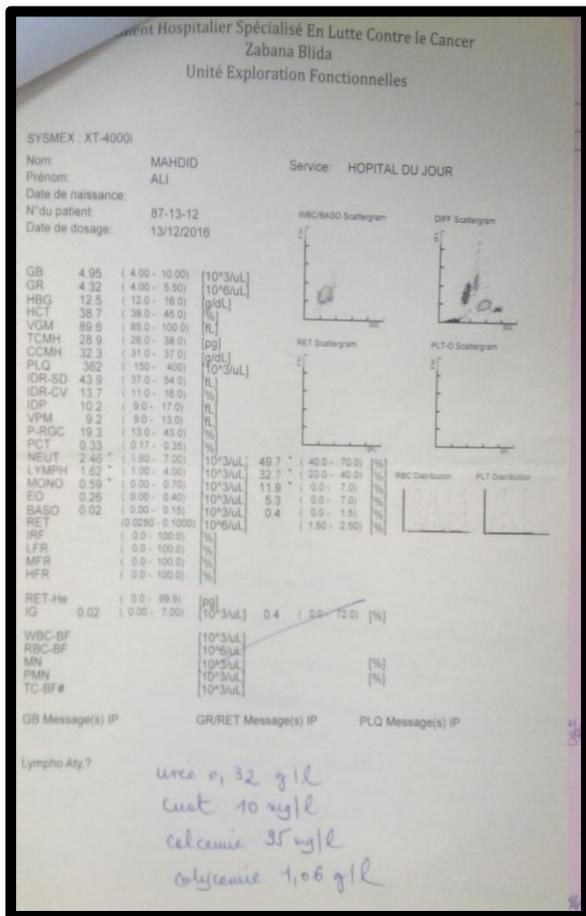
Dr. *Gueflaue* 12/12/16
(cachet et signature)

1. Fiche de renseignement remplie par le médecin traitant

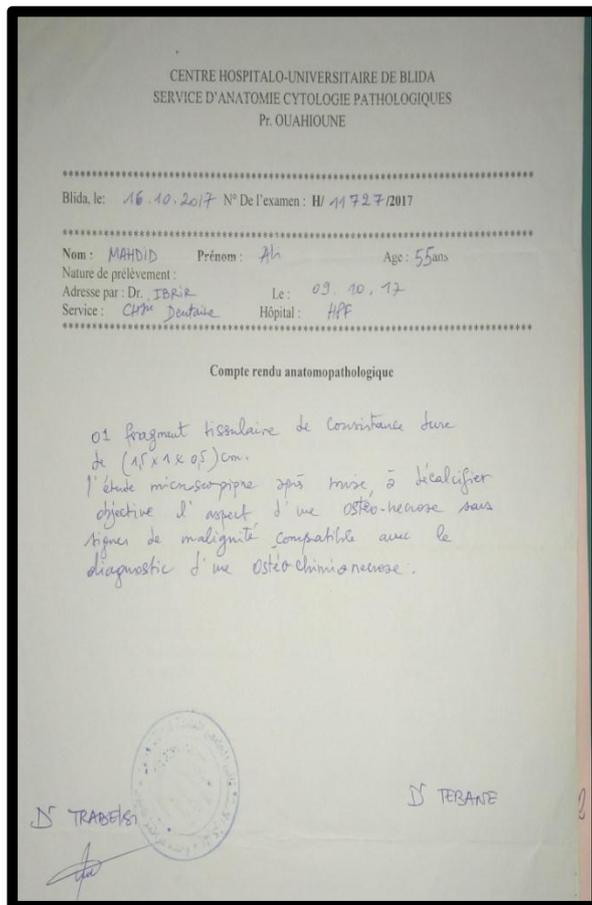


2. L'orthopantomogramme montre une image d'ostéolyse intéressante la région mandibulaire droite.

Prise en charge des patients sous biphosphonates en chirurgie buccale



3. Examen biologique.



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



5. Traumatisme causé par la 28 égrésée



6. Os exposé sur la crête inférieure.



7. Elimination du séquestre.



8. Cicatrisation complète.



9 .Image du séquestre.

Cas clinique N° 2 :

Patient k.M âgé de 78 ans s'est présenté à notre consultation pour une surinfection au niveau maxillaire et mandibulaire droits.

A l'interrogatoire :

Ce patient présente un néoplasie des poumons diagnostiqués en 2016, traité par chimiothérapie et radiothérapie.

En 2017 la survenue de métastases osseuses a nécessité la mise en route d'un traitement aux BPs (zoledronate) ayant induit une IR modérée.

En 2018 le patient a subi des extractions dentaires au niveau de la région PM mandibulaire droite avec la mise en place d'une PRF.

Des complications infectieuses post-extractionnelles ont été observées quelques semaines après l'acte opératoire constituant le point de départ d'une ostéochimionécrose induite par les BPs.

L'examen clinique a révélé :

Une fistule cutanée productive au niveau de la région angulaire droite.

Une exposition osseuse mandibulaire au niveau de la région molaire droite édentée laissant sourdre un pus de couleur jaunâtre.

Une CBS maxillaire droite.

L'orthopantomogramme objective l'étendue de l'ostéonécrose mandibulaire et l'association d'une fracture au niveau du même site.

La démarche thérapeutique a été la suivante :

- Traitement médical :

Antibiothérapie systémique (Augmentin, Flagyl et Antalgique).

- Lavages hebdomadaires à répétition à l'aide de Bétadine, Eau oxygénée et Métronidazole.

- Lorsque une évolution favorable a été constaté les séances de lavage ont été espacées à raison d'un lavage/ 15j.

- Mise en place d'une gouttière maxillaire.

Le suivi est en cours.

Prise en charge des patients sous biphosphonates en chirurgie buccale

MINISTERE DE LA SANTE DE LA POPULATION ET DE LA REFORME HOSPITALIERE
CENTRE HOSPITALO-UNIVERSITAIRE DE BLIDA
Service de Médecine et Chirurgie Dentaire
Chef de service : Meddah / S

FICHE DE RENSEIGNEMENTS MEDICAUX

Nom: KEDADSA Prénom: MOHAMMED Age: 77 ans Sex: M

Maladies générales: Diabète non insulino-dépendant

Opérées: oui non

Type d'intervention chirurgicale: _____

Traitements médicaux en cours (produit et posologie):
Chimiothérapie type Paclitaxel (200mg / 15 jours)
Tengène oral (1/2 amp/j) + Calcitonine 2 subcs/j

Etat général actuel: Stable Instable

Les risques:

1. Infectieux	oui <input checked="" type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>
2. Hémostatique	oui <input checked="" type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>
3. Syncopal et vaso-vagal	oui <input type="checkbox"/>	non <input checked="" type="checkbox"/>
4. Allergique	oui <input type="checkbox"/>	non <input checked="" type="checkbox"/>

Bilan biologique récent:
Blau rec r fait le 26/12/17, Hb = 8,9 Htc = 26,9
VGM = 92,9 cc MH = 32,1 ChB = 136,2 Neutro = 10,13
pfr = 496000 Chtg = 9,93 Ure = 0,26 creat =

Remarques
Partie présente une Insuffisance rénale modérée (clairance = vu) le 26/12/17

Dr: [Signature]

1. Fiche de renseignement remplie par le médecin traitant.



2. Fistule cutanée.



3. *Ostéonécrose post- extractionnelle*



4 .*Orthopantomogramme visualise une fracture osseuse coté droit.*



5. Le site après la démarche thérapeutique.



6. La mise en place d'une gouttière.

Cas clinique N° 3 :

Patient B.N âgé de 77ans, a été orienté par son médecin dentiste pour une prise en charge spécialisée.

Le patient rapporte la notion de consultation chez un médecin dentiste spécialiste, après l'apparition d'une dénudation radiculaire au niveau de la 36.

L'extraction de la 36 a été réalisée.

Un contrôle effectué 15 jours après l'acte opératoire permet de constater un retard de cicatrisation.

Un curetage alvéolaire a été effectué.

L'absence de guérison a été constatée après plusieurs contrôles.

Le patient s'est présenté à notre service pour un 2ème avis.

A l'interrogatoire le patient a révélé :

Qu'il est atteint d'un DNID, HTA, Myélome multiple diagnostiqué en 2016 dont le traitement par BPs (Zométa) est en cours.

L'examen clinique a révélé :

Une exposition osseuse de 2cm de diamètre entouré d'une muqueuse érythémateuse légèrement douloureuse à la palpation.

L'orthopantomogramme a montré :

Une image de résorption osseuse de 2cm de diamètre mal limitée au niveau du site d'extraction.

L'hypothèse diagnostique formulée est celle d'une ostéonécrose d'origine médicamenteuse liée au traitement par BPs

La TDM montre une importante lyse osseuse.

La démarche thérapeutique a été la suivante :

- motivation à l'hygiène bucco dentaire
- bilan biologique
- La pratique de lavages à base d'une solution de Bétadine et de Métronidazole une fois par 15 jours a été préconisée.

Patient décédé peu de temps après.

Prise en charge des patients sous biphosphonates en chirurgie buccale

Centre Hospitalier de la Gaspésie
Service de Radiologie et Chirurgie Dentaire
Chef de Service: Dr. BOUAFIA H.

Feuille de Renseignements Médicaux

Nom: A. Achichek, Prénoms: Nour Sedoune, Age: 77 ans

Maladies générales: DNEB + HTA + Myélome multiple

Quelques jours avant l'intervention chirurgicale:

Traitement médicamenteux en cours (antibiotique et analgésique):
Nourison + Nitro + 400 mg par jour + Ibuprofène + Aspirine

État général actuel: Stable Instable

Les risques:

1. infectieux	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input checked="" type="checkbox"/>
2. hémorragique	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input checked="" type="checkbox"/>
3. respiratoire et cardio-vasculaire	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input checked="" type="checkbox"/>
4. allergique	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input checked="" type="checkbox"/>

État biologique récent: cf joint

Remarques: Pas de CT lombaire ni à une ou deux fois récentes

Dr. Khaled

Centre Hospitalier de la Gaspésie
Service de Radiologie et Chirurgie Dentaire
Chef de Service: Dr. BOUAFIA H.

Feuille de Renseignements Médicaux

Nom: Reddek, Prénoms: M. Hédouic, Age: 79 ans, M

Maladies générales: Diabète HTA

Quelques jours avant l'intervention chirurgicale:

Traitement médicamenteux en cours (antibiotique et analgésique):
Lamix 400 mg, Aponex 200 mg, Astein 500 mg, Alcedon 50 mg, Metoprolol 50 mg / Nitroglycérine

État général actuel: Stable Instable

Les risques:

1. infectieux	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input checked="" type="checkbox"/>
2. hémorragique	Oui <input checked="" type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
3. respiratoire et cardio-vasculaire	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input checked="" type="checkbox"/>
4. allergique	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input checked="" type="checkbox"/>

État biologique récent: cf joint

Remarques: Patient suivi pour diabète multiple, actuellement en traitement thérapeutique. Je patient a été sous bisphosphonates

Dr. Gaspésie

1. Fiches de renseignement établies par le médecin traitant



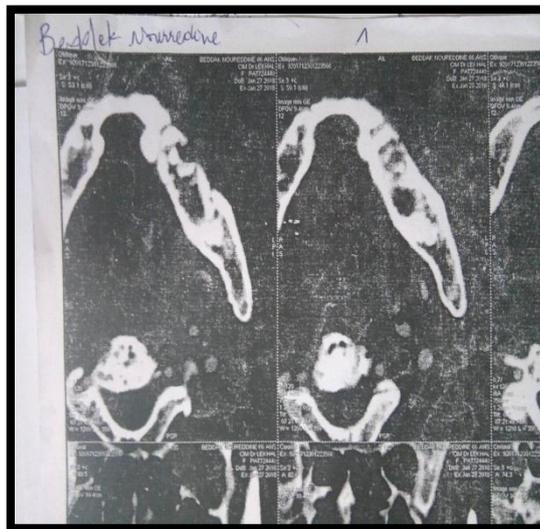
2. Etat buccal du patient



3. Orthopantomogramme montre une lyse alvéolaire.



4. *Radio panoramique dentaire montre une lyse osseuse.*



5. *La TDM montre une importante lyse osseuse.*

Conclusion

Prise en charge des patients sous biphosphonates en chirurgie buccale

Les bisphosphonates sont désormais sur de devant de la scène médicale grâce à leurs vertus anti-ostéoclastiques. Cette particularité les rend maintenant indispensables dans le traitement des pathologies bénignes telles que l'ostéoporose et la maladie de Paget et dans des pathologies malignes ostéolytiques comme le myélome et les métastases osseuses.

Leur activité ne se limite pas à l'inhibition du remodelage osseux, les molécules de bisphosphonates ont d'autres propriétés, comme leur action anti-angiogénique. Tous ces effets sont aussi la cause d'effets secondaires plus ou moins contraignants, dont la plus sévère est l'ostéonécrose des maxillaires.

Les conditions de survenue de cette complication ne sont pas encore élucidées, et reposent sur plusieurs hypothèses. Les possibilités thérapeutiques recommandent l'approche conservatrice, même si elle n'est pas toujours efficace, et doit parfois laisser place à d'autres techniques plus ou moins invasives.

La prévention reste la meilleure initiative, elle passe par l'information des patients sur les risques du traitement et l'éducation à une bonne hygiène bucco-dentaire.

Les études ont montré que cette ostéonécrose était généralement retrouvée chez les patients traités par des bisphosphonates administrés par voie intraveineuse, par rapport aux patients traités par bisphosphonates administrés par voie orale dont la fréquence, la sévérité et le délai d'apparition de cet effet secondaire sont moindres. Cette variation est due à la biodisponibilité et à la dose cumulée dans le temps qui sont élevées chez les bisphosphonates intraveineux utilisés pour les affections malignes.

Les gestes chirurgicaux touchant au milieu osseux sont également des facteurs de risques de l'ostéonécrose, ils doivent donc être limités dans des conditions les moins traumatiques pour l'os.

Cet effet secondaire est grave car nous ne disposons pas à l'heure actuelle des moyens techniques et scientifiques pour guérir ces lésions.

Les données publiées recommandent en première intention un traitement purement conservateur, l'acte chirurgical ne sera indiqué qu'en dernier recours.

L'adoption d'une attitude préventive est donc primordiale pour éviter une ONMBPs.

Cette prévention passe par l'information auprès des patients des risques d'ostéonécroses, des symptômes, de l'importance de l'hygiène bucco-dentaire mais aussi de la nécessité de faire régulièrement des bilans bucco-dentaires.

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

Références

- [01].**SI-SALAH HAMMOUDI**. Le cours d'anatomie : descriptive, topographique et fonctionnelle : XI tête et cou1, ostéologie, arthrologie. Edition 2002.
- [02]. **COULEY G**. Anatomie descriptive du massif faciale fixe. Encycle. Méd. paris Stomatologie, 4, 3, 06, 22001 B-05.
- [03]. Médecine des arts, maxillaire supérieur. Anatomie artistique, Leçon 15.
- [04]. **COULEY G**. Anatomie descriptive du massif facial mobile. Encycle. Méd. paris stomatologie, 4, 3, 11, 22001 B-10.
- [05]. **Kamina, P**. Précis d'anatomie clinique. Tome II. Editions Maloine, Paris. 2002. 2p.
- [06]. **RECKER RR. L. E., MILLER PD., REIFFEL J**. Safety of bisphosphonates in the treatment of osteoporosis. Am. J. Med., 2009, 122, suppl. 2 pp. S22-32.
- [07]. **MONNET-CORTI V., ROCHE-POGGI P**. Principes biologiques mis en jeu dans la cicatrisation osseuse. Journal de parodontologie et d'implantologie orale, 2005, 25, 5-13.
- [08]. Tissu osseux : cellules et matrice extracellulaire. Manuel MARK institut d'embryologie. Faculté de médecine et Hôpital universitaire de Strasbourg institut De Génétique et de biologie moléculaire et cellulaire.
- [09]. **MONNET-CORTI V. R.-P. P**. Principes biologiques mis en jeu dans la cicatrisation osseuse J. Parodontol. Implantol. Orale, 2006, 25, 1, pp. 5-13.
- [10]. **Séguy B**. Anatomie, Ed Maloine S, A 1994 ; pages : 108-109.
- [11]. **Rouvière H, Delmas A** : Anatomie humaine (tom1) : tête et cou, Ed Masson et Cie 1974 ; pages : 97-100.
- [12]. **ABINAJMS.L.P., TOMMASOL. ET AL**. Osteonecrose des maxillaires dues aux biphosphonates: mise au point. Médecine buccale, chirurgie buccale 2008, 14(1), pp. 5-18
- [13]. **GOLDBERG M**. Manuel d'Histologie et de biologie buccale Paris : Masson, 1989. 138 p.
- [14]. **KIERSZENBAUM**. Histologie et biologie cellulaire : une introduction à l'anatomie pathologique, 2006. 617 p 18
- [15]. **ANNANE J**. intérêt des activités anti-ostéoclastique et immuno-modulaire des biphosphonates en odontostomatologie .05 décembre 2011.
- [16]. **AMMAR BENSIMON JESSICA**. Prise en charge en odontologies des patients traités par dénosumab. Avril 2016 p 06
- [17]. **Pr Boukais Hamid**. Apports et limites des techniques locales d'hémostase en chirurgie buccale, chez les malades soumis aux anticoagulants. 2004.
- [18]. **LEBOURG L, ORCEL C**. : Notes anatomo-clinique sur la cicatrisation de la muqueuse buccale collège de médecine des hopitaux de paris 1978
- [19]. **LE JEUNE E, BENOISIN B, GIOUD M**. Le défi inflammatoire Brochure des laboratoires Laroche-Navarien 1983
- [20]. **BERKANE M**. : Etude de la cicatrisation de la muqueuse gingivale après extraction dentaire chez les diabétiques, thèse de DESM : Alger 1988
- [21]. **VIVOT (JEAN-BAPTISTE)** : L'augmentation osseuse pre-implantaire : comparative des technique et resultats. Th : Chir-dent : Nancy 2011
- [22]. **BIOUCH** : Manuel de chirurgie buccale prévention et traitement des hémorragiers post-opératoire Edition Masson 1978

- [23]. **FLEISCH H.** Development of bisphosphonates. *Breast Cancer Res* 2002; 4: 30-4.
- [24]. **FRANCIS MD, RUSSELL RG, FLEISCH H.** Diphosphonates inhibit formation of calcium phosphate crystals in vitro and pathological calcification in vivo. *Science* 1969;165:1264-6.
- [25]. **FLEISCH H.** bisphosphonates : Mechanisms of action. *Endocr Rev* 1998 ; 19 : 80-100.
- [26]. Société Française de Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale. *Implantologie et Bisphosphonates : recommandations de bonne pratique.*2012.
- [27]. **YAFFE A., IZTKOVICH M., EARON Y. ET AL.** Local delivery of an amino bisphosphonate prevents the resorptive phase of alveolarbone following mucoperiosteal flap surgery in rats. *JPeriodontol*, 1997, 68, 9, pp. 884-9.
- [28]. Risqué d'ONM avec l'utilisation des BPs, *Rev Med Suisse* 2014;10.
- [29]. Sidal Santé/Numéro 21/décembre 2014 : Ostéonécrose des maxillaires et bisphosphonates ; une pathologie qui arrive à grand pas : **PR R. LATTAFI, PR B. SAARI** ; CHU Mustapha Pacha, Alger.
- [30]. **MARTIN J, GRILL V.** Bisphosphonates - mechanisms of action. *AustPrescr*2000;23: 130–2.
- [31]. **LIN JH.** Bisphosphonates: A Review of Their Pharmacokinetic Properties. *Bone* 1996; 18 :75-85.
- [32]. **LOEB J, SOHRAB SA, HUQ M, FUERST DR.** Brain calcification induce neurological dysfunction that can be reserved by a bone drug. *NeurolSci* 2006; 243: 77-81.
- [33]. **CECCHINI MG F. R., FLEISCH H, COOPER PH.** Effect of bisphosphonates on proliferation and viability of mouse bone marrowderived macrophages. *J Bone Miner Res.*, 1987, Apr;2, 2, pp. 135-42
- [34]. **ROGERSMJ, GORDONS, BENFORD HL ET COLL,**cellular And molecular mechanisms of action of Biphosphonates. *Cancer* 2000 ;88 :2961-2978.
- [35]. **GUILLAUME B, CHAPPARD D.** Ostéonécrose de la machoire et chirurgie implantaire. Rapportet prévention thérapeutique. *Le Chirurgien-Dentiste de France* 2008 ; 78 ; 45-52.
- [36]. **FROST H.** The law of bone structure. *American Journal of the Medical Sciences*, 1965, 249, 2, pp. 245.
- [37]. **MAGREMANNE M, AUBERT C, VERVAET C ET COLL.**Ostéochimionécrose maxillo-mandibulaire et bisphosphonates. À propos d'un cas et revue de la littérature. *Rev Med Brux* 2007 ; 28 :453-8.
- [38]. **ABI-NAJM S. L. S., CARREL J.-P. ET AL.**Osteonecrose des maxillaires chez des patients traités par bisphosphonates. *Presse Medicale*, 2005, 34, pp. 1073-1077.
- [39]. **CEPONIS A. W. A., MONKONNEN J., LAASONEN L., HYTTINEN M., SOLOVIEVA S.A., ET AL.**Effects of low-dose, non-cytotoxic, intraarticular liposomal clodronate on development of erosions and proteoglycan loss in established antigen-induced arthritis in rabbit *Arthritis Rheum.* , 2001, 44, pp. 1908-1916.
- [40]. *Forume algérien de medecine, Etudes de chirurgie dentaire.*2008.

- [41]. Recommandations de l'Afssaps. Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique. (Actualisation 2006).
- [42]. **BRIOTA K, CORTET B, THOMAS T, AUDRAN M, BLAIN H, BREUIL V, CHAPUIS L, CHAPURLAT R, FARDELLONE P, FERON JM, GAUVAIN JB, GUGGENBUHL P, KOLTA S, LESPESSAILLES E, LETOMBE B, MARCELLI C, ORCEL P, SERETP, TREMOLLIÈRES F, ROUX C.** Actualisation 2012 des recommandations françaises du traitement médicamenteux de l'ostéoporose post-ménopausique. *Revue du rhumatisme* 2012, article in press.
- [43]. **JUVIN R.** La maladie de Paget. Juillet 2002.
- [44]. **REIDIR, DAVIDSON JS, WATTIE D, WU F, LUCAS J, GAMBLE GD, RUTLAND MD, CUNDY T.** Comparative responses of bone turnover markers to bisphosphonate therapy in Paget's disease of bone. *Bone* 2004;35: 224-30.
- [45]. Le syndrome SAPHO, Encyclopédie orphaned grand public.
- [46]. **AGARWALA S. S. S., JOSHI V.R.** The use of alendronate in the treatment of the avascular necrosis of the femoral head. *Journal of Bone and Joint Surgery. British volume*, 2009, 91, 8, pp. 1013-1018.
- [47]. HAS. Guide ALD « Myélome multiple ». Décembre 2010.
- [48]. HAS. Prévention, diagnostic et traitement de l'ostéoporose. Juillet 2006.
- [49]. **OBATO J.V. M. A. C., RODRIGUES J.M. ET AL.** Jaw avascular osteonecrosis after treatment of multiple myeloma with zoledronate *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*, 2008, 61, 99-106, pp.
- [50]. **PAZIANAS M, ABRAHAMSEN B.** Safety of bisphosphonates. *Bone* 2011; 49 :103-10.
- [51]. **ABRAHAMSEN, B.** Adverse Effects of Bisphosphonates. *Calcif Tissue Int* 2010 ; 86 : 421- 35.
- [52]. **CARREL JP, ABINAJM S, LYSITSA S ET COLL.** Phosphore et bisphosphonates : ou quand on oublie les leçons du passé ! *Med Buccale Chir Buccale* 2006 ; 12 : 7-14.
- [53]. Rapport de l'EMA. Questions et réponses relatives à l'examen des bisphosphonates et des fractures de contrainte atypiques. 13 juillet 2011.
- [54]. **AUDRAN M, CORTET B, THOMAS T.** Que sait-on des fractures fémorales atypiques ? *Entreprogrès et inconnues. Revue du Rhumatisme* 2011 ; 78 : 423-6.
- [55]. **MIGLIORATI CA, SCHUBERT MM, PETERSON DE ET COLL.** Bisphosphonate-associated osteonecrosis of mandibular and maxillary bone : An emerging oral complication of supportive cancer therapy. *Cancer* 2005;104: 83-93
- [56]. **RUGGIERO SL, DODSON TB, FANTASIA J, GOODDAY R, AGHALOO T, MEHROTRA B, ET AL.** American association of oral and maxillofacial surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw-2014 update. *J Oral Maxillofac Surg.* 2014 ;72(10) :1938–56.
- [57]. **SFCMFSCO.** Recommandations ostéonécrose des mâchoires en chirurgie oromaxillofaciale et traitements médicamenteux à risque (antirésorbeurs osseux, antiangiogéniques). Juillet 2013. <http://www.sfscmfco.fr/> Facon, T. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates in oncology. *Bull Cancer* 95(4): 413-8. 2012 **Prévention des Ostéonécroses de l'os maxillaire**
- [58]. Rapport de l'AAOMS. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. 2006.

- [59]. **MAGREMANNE M, VERVAET C, DUFRASNE L ET COLL.** Bisphosphonates et ostéo(chimio)nécrose maxillo-mandibulaire. Rev StomatolChirMaxillofac2006;107: 423-8.
- [60]. **HINCHY NV, JAYAPRAKASH V, ROSSITTO RA, ANDERS PL, KORFF KC, CANALLATOS P, ET AL.**Osteonecrosis of the jaw–Prevention and treatment strategies for oral health professionals.Oraloncol. 2013;49(9):878–86.
- [61]. **BARRIER A, LESCAILLE G, RIGOLET A, RUHIN-PONCET B.** Ostéonécrose des mâchoires par bisphosphonates per os. Entret Bichat Stomatol. 2010 :474-7.
- [62]. Société Française de Stomatologie, Chirurgie Maxillo-Faciale et Chirurgie Orale.Ostéonécrose des mâchoires en chirurgie oromaxillofaciale et traitements médicamenteux à risque (antirésorbeurs osseux, antiangiogéniques) : recommandations de Bonne Pratique. 2013.
- [63]. **Bisphosphonate et pratique bucco-dentaire** RevOdontStomat 2011 ;40 :173-191
- [64]**Salvodelli C, Le Page F, Santini J, Scortecci G, Odin G.** Ostéonecrose maxillaire sous bisphosphonates et implants dentaires. Rev Stom et Chir Maxillo Fac 2007; 108 : 555-558.
- [65] Rugguosl, DODSONTB, ASSAEL American association of Oral and maxillofacial surgeons position paper on bisphosphonatesrelatedostéonécrosis of the jaws-2009update.J orale maxillo fac surg 2009 ;67() suppl1) :2-12
- [66]. **GUNEPIN M, DERACHE F, DE JAUREGUIBERY J-P, BLADE J-S, GISSEROT O, CATHELINAUD O, ET AL.** Ostéonécroses des maxillaires dues aux bisphosphonates administrés par voie intraveineuse : incidence et facteurs de risque. MédBuccaleChirBuccale. 2013 ;19(1) :21–31.
- [67]. **SALINO S, BODARD AG, TIMOUR Q.**Ostéoradionécrose et ostéonécrose des maxillaires aux bisphosphonates. Medecine Buccale 2010: 1-11...
- [68].**Ruggiero SL., Mehrotra B., Rosenberg TJ., Engroff SL.** Osteonecrosis of the jaws associated withthe use of bisphosphonates : a review of 63 cases. J. Oral Maxillofac. Surg., 2004, 62 : 527–534.
- [69]. **RADOI L, FOLLIGUET M.** Santé buccodentaire et patients sous bisphosphonates. NPG 2010;10: 243-7.
- [70]. **RIZZOLI R, BURLET N, CAHALL D ET COLL.** Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonate treatment for osteoporosis. Bone 2008;42: 841-7.
- [71]. **MEHROTRA B, RUGGIERO S.** Bisphosphonate Complications Including Osteonecrosis of the jaw.Hematology Am SocHematolEduc Program 2006 ; 515 : 356-60.
- [72]. **ORLANDINI F, BOSSARD D, BLANC G ET COLL.** Ostéonécrose de la machoiresousbisphosphonates : aspects radiologiques. J Radiol2009 ; 90 : 199-205.
- [73]. **GALL P.**Implants et biphosphonates : Evaluation du risque d’ostéochimionécrose et rapprochement avec l’implantologie en secteur irradié et l’ostéoradionécrose. 08 novembre 2010
- [74]. **MIGLIORATI CA, SIEGEL MA, ELTING LS.** Bisphosphonate-associated osteonecrosis: a long-term complication of bisphosphonate treatment. Lancet Oncol 2006 ; 7 : 508-14.
- [75]. **A LETTRE-SANSAUTEUR.** Les recommandations de l’Affsaps pour les patients sous bisphosphonates. LettreOrdre Nat Chir Dent2008 ;65,11-13.

- [76]. **CAMPISI G, DI FEDE O, MUSCIOTTO A ET COLL.** Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (bronj) : run dental management designs and issues in diagnosis. *AnnOncol* 2007;18(supp6):vi168-vi172.
- [77]. **SAVOLDELLI C, LE PAGE F, SANTINI J ET COLL.** Ostéonécrose maxillaire sous bisphosphonates et implantsdentaires. *RevStomatolChirMaxillofac*2007 ;108 :555-558.
- [78]. **WOELLER A, GERING A, BRIX M ET COLL.**Oostéonécrose des Maxillaires sous bisphosphonates : cinq cas. *Rev StomatolChirMaxillofac* 2006; 107:417-422.
- [79]. **SEDGHIZADEH PP, STANLEY K, CALIGIURI M ET COLL.** Oral bisphosphonate use and the prevalence of osteonecrosis of the jaw. An institutional inquiry. *J Am Dent Assoc* 2009 ;140(1) :61-66
- [80]. Rapport de l'AFSSAPS. Recommandations sur la prise en charge bucco-dentaire des patients traités par biphosphonates.2007.
- [81]. **BLANC JL ET CHOSSEGROS C.**biphosphonates oraux et CTX. Du nouveau dans l'évaluation du risque d'ostéonécrose des maxillaires. *Revstomatolchir-maxillofac* 2008 ;109 :205-206.
- [82]. **DIMOPOULOS NA, KASTRITIS E, ANAGNOSTPOULOS A ET COLL.**Oteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates: evidence of increased risk after treatment with zoledronic acid
- [83]. **HELLSTEIN J, ADLER R, JACOBSEN P, KALMAR J, KOKA S, MIGLIORATI C, ET AL.**Managing the care of patients receiving antiresorptive therapy for prevention and treatment of osteoporosis : recommendations from the American Dental Association Council on Scientific Affairs . 2011.
- [84]. **RUGGIERO SL ET DREWSJ.**Osteonecrosis of the jaws and bisphosphonate therapy. *J Dent Res* 2007;86(11):1013-1021
- [85]. **MIGLIORATI CESAR A, CASIGLIA J, EPSTEIN J TCOLL.**Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis. *J Am Dental Assoc* 2005; 136:1658-1668.
- [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.* 2012;48(5):469-74
- [87]. **BOCANEGRA-PEREZ S, VICENTE-BARRERO M, KNEZEVIC M, CASTELLANO-NAVARRO JM, RODRIGUEZ-BOCANEGRA E, RODRIGUEZ-MILLARES J, ET AL.** Use of platelet-rich plasma in the treatment of bisphosphonate-relatedosteonecrosis of the jaw. *Int J Oral Maxillofac Surg.*2012;41(11):1410-5.
- [88]. **PORCARO G, AMOSSO E, SCARPELLA R, CARINI F.** Doxycycline fluorescence-guided Er:YAG laser ablation combined with Nd:YAG/diode laser biostimulation for treating bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2015;119(1): e6-e12.
- [89]. **VESCOVI P, MERIGO E, MELETI M, MANFREDI M, FORNAINI C, NAMMOUR S.**SurgicalApproach and Laser Applications in BRONJ Osteoporotic and Cancer Patients. *J Osteoporos.* 2012; 2012:585434.
- [90]. **FREIBERGER JJ.**Utility of Hyperbaric Oxygen in Treatment of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws.*J Oral MaxillofacSurg.* 2009;67(5,

Supplement):96-106

[91]. FREIBERGER JJ, PADILLA-BURGOS R, MCGRAW T, SULIMAN HB, KRAFT KH, STOLP BW, ET AL. What Is the Role of Hyperbaric Oxygen in the Management of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw: a Randomized Controlled Trial of Hyperbaric Oxygen as an Adjunct to Surgery and Antibiotics. *J Oral Maxillofac Surg.* 2012;70(7):1573-83.

[92]. RIPAMONTI CI, CISLAGHI E, MARIANI L, MANIEZZO M. Efficacy and safety of medical ozone (O₃) delivered in oil suspension applications for the treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastases treated with bisphosphonates: preliminary results of a phase I-II study. *Oral Oncol.* 2011;47(3):185-90.

[93]. HARPER RP, FUNG E. Resolution of Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Mandible: possible Application for Intermittent Low-Dose Parathyroid Hormone [rhPTH(1-34)]. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007;65(3):573-80.

[94]. YOSHIGA D, YAMASHITA Y, NAKAMICHI I, TANAKA T, YAMAUCHI K, YAMAMOTO N, ET AL. Weekly teriparatide injections successfully treated advanced bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Osteoporos Int.* 2013;24(8):2365-9.

[95]. HANDSCHEL J, MEYER U. Infection, vascularization, remodelling - are stem cells the answers for bone diseases of the jaws? *Head Face Med.* 2011; 7:5.

[96]. LI Y, XU J, MAO L, LIU Y, GAO R, ZHENG Z, ET AL. Allogeneic mesenchymal stem cell therapy for bisphosphonate-related jaw osteonecrosis in Swine. *Stem Cells Dev.* 2013;22(14):2047-56.

[97]. WUTZL A, POHL S, SULZBACHER I, SEEMANN R, LAUER G, EWERS R, DRACH J, KLUG C. Factors influencing surgical treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Head Neck.* 2012 Feb;34(2):194-20

[98]. MADRID C. ET SANZ M. What impact do systemically administered bisphosphonates have on oral implant therapy? A systematic review. *Clinic Oral Implants Res*, 2009, vol.20, suppl. 4, pp. 87-95.

[99]. Implantologie et Bisphosphonates Recommandations de Bonne Pratique Juillet 2012

[100]. AFSSAPS :Recommandations : Prescription des antibiotiques en pratique bucco-dentaire. 2011.

[101]. Marx R.E., 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.* 2005, 63: 1567-1575.

[102]. Marylaure Gavard. Ostéonécroses de la mâchoire et bi tat des connaissances en 2009. *Sciences pharmaceutiques.* 2009. <dumas-00592315>

[103]. Robert E ,Max. "phossy jaw", 1858 to 1906, *J oralmaxillofac Surg* 2008.

[104] Johannes W. R, Chihiro Y. Anatomie humaine. 3^{ème} édition. 1999 : 41-45.

[105] ATLAS D'ANATOMIE PROMÉTHÉE ,Tête, cou et neuro-anatomie, M. Schünke E. Schulte U. Schumacher, . 3^{ème} édition ;40

Liste des figures

- Figure 01** : Vue antérieure de la cavité buccale ouverte.
- Figure 02** : Maxillaire supérieur face externe.
- Figure 03** : Mandibule (vue latérale et antéro-supérieure).
- Figure 04** : Les cellules du tissu osseux.
- Figure 05** : Schéma d'un ostéoblaste.
- Figure 06** : Devenir d'un ostéoblaste.
- Figure 07** : Différentes phases du remodelage osseux.
- Figure 08** : L'os avant l'initiation du remodelage osseux.
- Figure 09** : Rétraction des cellules bordantes.
- Figure 10** : Arrivée des ostéoclastes.
- Figure 11** : Régularisation de la lacune par les macrophages.
- Figure 12** : Arrivée des ostéoblastes.
- Figure 13** : Formation de l'ostéoïde.
- Figure 14** : Minéralisation de l'ostéoïde.
- Figure 15** : Analogie de la structure des pyrophosphates et des bisphosphonates.
- Figure 16** : Mode d'action des bisphosphonates.
- Figure 17** : Ostéochimionécrose de la mandibule secteur 3.
- Figure 18** : évaluation de risque de survenue de l'ONM
- Figure 19** : la physiopathologie de l'ONM
- Figure 20** : Ostéochimionécrose de la mandibule secteur 4.
- Figure 21** : Panoramique dentaire montrant une importante ostéolyse mandibulaire gauche chez une femme de 62 ans traitée depuis 4 ans par du zolédronate pour des métastases osseuses.
- Figure 22** : Scanner d'une ostéochimionécrose de la mandibule secteur 3.
- Figure 23** : Aspect histologique de l'ONM (1) ostéonecrose (goldner¥ 2,5) : os calcifié sans cellules osseuses visibles (ROSE). Pas de signe de remodelage osseux. infiltrat inflammatoire mixte (FLECHE).
- Figure 24** : Aspect histologique de l'ONM (2) particules osseuses calcifiées (EN VERT) recouvertes par des colonies bactériennes (en rouge coloration de goldner, grossissement original X100)
- Figure 25**: Colonies d'Actinomyces à la surface d'os exposé d'après Marx et al.
- Figure 26**: *Aspect clinique de l'ostéonécrose de la mâchoire : les différents stades de la pathologie. a, stade 1 ; b, stade 2 ; c et d, stade 3. d'après Wilde et al., n° 115.*
- Figure 27** : Prise en charge des patients candidats à un traitement par bisphosphonates.
- Figure 28** : Prise en charge des patients sous bisphosphonates dans le cadre de pathologie maligne.
- Figure 29** : Prise en charge des patients traités par bisphosphonates pour une affection bénigne.
- Figure 30** : la prise en charge des patients présentant un ONM avéré (AFSAPS).
- Figure 31** : Étapes de mise en place du gel de PRGF.
- Figure 32** : Patient en chambre hyperbare.
- Figure 33** : Les différentes étapes de l'expulsion du séquestre osseux après utilisation de l'ozone.

Figure 34 : patients porteurs d'implants candidats à un traitement par bisphosphonates

Figure 35 : patient porteur d'implants traité par bisphosphonates

Figure 36 : patient sous bisphosphonates oraux et candidat à la pose d'implants

Figure 37 : patient sous bisphosphonates et porteur d'implants.

Liste des tableaux

Tableau.01 : Génération et puissance relative des biphosphonates.

Tableau.02 : indications et posologies des bisphosphonates commercialisés.

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

Serment d'Hippocrate

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- BENKADA Ahmed - FATHI Khadidja - LAKEHAL Sameh - ZITOUN I Yasmina
- SALHI Hassina

Prise en charge des patients sous biphosphonate en chirurgie buccale.

Mémoire : Médecine Dentaire : Blida; 2019.

Résumé

L'élévation de l'espérance de vie et donc des pathologies qui y sont liées, a contribué à accroître l'utilisation des biphosphonates.

De part leur action anti-ostéolytique, les biphosphonates font désormais partis des médicaments couramment utilisés dans les affections touchant le remodelage osseux qu'elles soient bénignes comme l'ostéoporose, ou maligne dans les cas de métastases osseuses ou de myélome multiple.

Cette étude a pour but de mieux connaître et comprendre la composition, l'action et la nécessité de ce médicament de plus en plus poussés sur le devant de la scène médicale mais aussi d'analyser et anticiper leurs répercussions dans le domaine de la médecine dentaire.

Après un rappel sur le remodelage osseux et les biphosphonates, ce travail porte sur leurs effets secondaires, en particulier l'ostéonécrose, ainsi que sur la prise en charge thérapeutique et chirurgical des patients touchés par cette complication.

cette complication touche principalement les malades traités pour des pathologies malignes par injections intraveineuse, des cas beaucoup plus rares, sont aussi rapportés chez des malades traités par biphosphonates administrés par voie orale.

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

Mais aucun consensus n'a encore vu le jour, nous ne disposons que de recommandations quant la prévention et la prise en charge des malades traités par biphosphonates.

L'implantologie est en rapport étroit avec le milieu osseux, cette étude s'intéresse également à la possibilité d'envisager cette thérapeutique chez des patients traités par biphosphonates.

Mot clés :: biphosphonate, ostéonécrose, chirurgie buccale, prévention.

Abstract:

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

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

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

Key words: bisphosphonates-osteonecrosis-prevention of the osteonecrosis of maxillary-inhibitor of bone resorption.