

Ostéonécrose de la mâchoire et chirurgie implantaire Rapport et prévention thérapeutique

B. GUILLAUME ^{a*}, D. CHAPPARD ^b

^a Chirurgien maxillofacial
Président du CFI
Expert près les Tribunaux
CFI – Collège Français d'Implantologie; 6 rue de Rome
75008 PARIS FRANCE.

^b Professeur d'Histologie Embryologie, MD, Ph.D
Directeur de l'unité INSERM, EMI 0335
"Remodelage osseux et biomatériaux" – LHEA, Faculté de Médecine,
49045 ANGERS Cédex - FRANCE.

Mots clés : Bisphosphonate, ostéoporose, myélome, ostéonécrose de la mâchoire, implantologie

SOMMAIRE

L'ostéonécrose de la mâchoire (OST) est une complication redoutable des traitements par bisphosphonate. A propos d'une observation récente, documentée cliniquement, radiologiquement et histologiquement, nous rapellons les différents types de bisphosphonates actuellement utilisés ainsi que leurs modes d'action. La physiopathologie de l'OST est rappelée et les attitudes thérapeutiques et prophylactiques sont discutées.

QUESTIONS VRAI/FAUX :

1. Les bisphosphonates sont des composés utilisés comme agents antiostéoclastiques :
2. Les aminobisphosphonates provoquent la mort cellulaire programmée (apoptose) des ostéoblastes :
3. L'image radiographique au scanner de l'OST est identique à celle rencontrée dans les cas d'ostéite infectieuse.
4. La pose d'un implant chez un patient traité par BPs prescrit par voie parentérale est sans risque.
5. L'absence de cicatrisation des tissus muqueux de recouvrement après une extraction dentaire dans un délai de 4 semaines chez un patient sous PBs n'a pas de signification particulière.

Pour citer ce travail : GUILLAUME B, CHAPPARD D. Ostéonécrose de la mâchoire et chirurgie implantaire. Rapport et prévention thérapeutique. *Le Chirurgien Dentiste de France*, 78, 1337/1338, 45-52, 2008.

INTRODUCTION

Depuis quelques mois, les centres de Pharmacovigilance signalent des cas d'ostéonécrose de la mâchoire (OST) après un acte de chirurgie buccale chez des patients soumis à un traitement par bisphosphonates (BP) dans le cadre du traitement de l'ostéoporose, de la correction d'hypercalcémie d'un processus métastatique ou de myélome. Les BPs sont des inhibiteurs spécifiques des ostéoclastes et sont apparus à la fin des années 70. Ce sont des molécules synthétiques analogues du pyrophosphate (13). Le pyrophosphate est une molécule caractérisée par un axe P-O-P, il est rapidement hydrolysé dans l'organisme et n'a qu'un très faible effet anti-ostéoclastique. La substitution de l'oxygène par un atome de carbone aboutit aux BPs, avec un axe P-C-P, le carbone pouvant être substitué par deux radicaux (notés R1 et R2) (Figure 1). L'axe P-C-P confère aux BPs une stabilité chimique et une résistance à l'hydrolyse enzymatique. La présence de radicaux -OH sur les deux phosphates latéraux de l'axe P-C-P est responsable de la forte affinité des BPs à l'hydroxyapatite. La chaîne R1 est aussi impliquée dans l'affinité des BPs pour l'hydroxyapatite. La présence sur R1, d'un troisième hydroxyle augmente l'affinité pour l'hydroxyapatite en permettant au BP de se lier fortement avec le calcium. L'action inhibitrice des BPs sur la résorption osseuse est liée à la chaîne R2 ; des modifications du radical R2 permettent d'augmenter l'activité anti-ostéoclastique. Le premier BP synthétisé a été l'étidronate, dans lequel R2 était un groupement méthyl (-CH₃). Une augmentation de la longueur de la chaîne R2 augmente l'activité anti-ostéoclastique. La présence d'un atome d'azote sur R2 augmente considérablement l'activité ostéoclastique *in vitro* d'un facteur 100 à 10000. On parle alors

d'aminobisphosphonates ; l'atome d'azote peut d'ailleurs appartenir à une amine primaire (alendronate, pamidronate), secondaire (incadronate) ou tertiaire (ibandronate). L'activité est encore plus importante si l'atome d'azote est fixé sur un cycle (13).

A partir de la présentation d'un cas nous discuterons de la description de l'OST survenant chez des patients sous BPs, des traitements préventifs et curatifs à mettre en œuvre au décours de traitements chirurgicaux stomatologiques et implantaires.

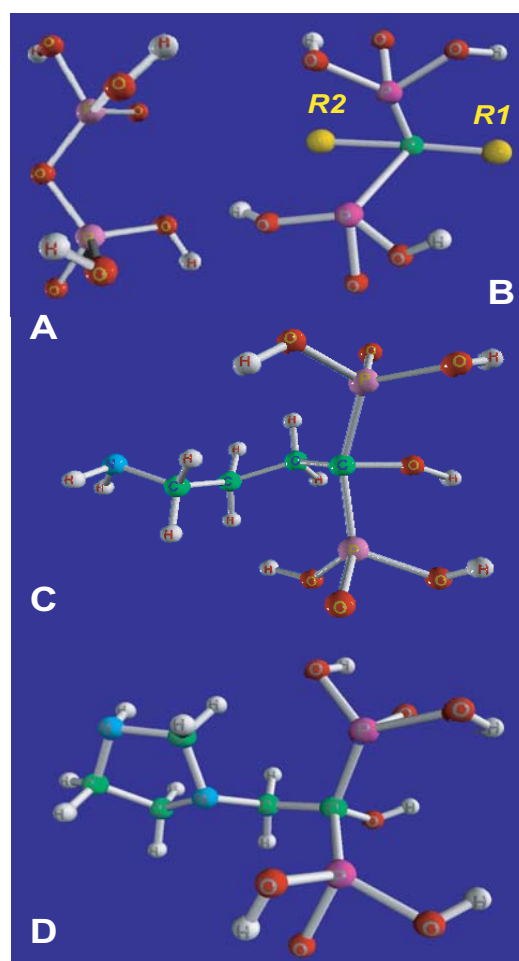


Figure 1 : Formules chimiques développées 3D. (A) le pyrophosphate avec deux groupes phosphate sur un oxygène central. (B) le remplacement de cet atome d'oxygène O par un carbone C donne les bisphosphonates, sur le carbone sont fixé deux radicaux R1 et R2. (C) formule de l'alendronate où R1 est un hydroxyle OH et R2 une chaîne à 3 carbones avec une fonction amine NH₂ terminale. (D) formule du zoledronate

où R1 est un hydroxyle OH et R2 une chaîne avec un hétérocycle et deux atomes d'azote.

DESCRIPTION DU CAS

Mme X, âgée de 52 ans est suivie dans le service d'Oncologie de la Pitié Salpêtrière pour myélome diagnostiqué en 2003 au décours de fractures spontanées de vertèbres lombaires. Après traitement chirurgical des lésions osseuses, elle a été traitée de septembre à janvier 2004 par 4 cures de polychimiothérapie à base de dexaméthasone, doxorubine et vincristine. Une greffe de moelle a été effectuée en février 2004. Il n'y a pas eu de radiothérapie. Par la suite, elle a reçu de septembre 2004 à fin janvier 2005, des perfusions mensuelles de BPs (Zometa®, 4mg) pour correction d'une hypercalcémie due au myélome. Depuis janvier 2005, elle est en rémission avec un traitement à base de thalidomide et dexaméthasone.

En janvier 2005, Mme X, suivie régulièrement par son chirurgien dentiste, consulte pour douleur sur la deuxième molaire inférieure gauche, pilier de bridge (Figure 2A). Une radiographie effectuée à cette date montre l'absence de foyer kystique mais fait suspecter une fracture radiculaire. Son praticien procède à l'extraction de la molaire. Les suites immédiates se sont déroulées sans douleur ni infection locale. Néanmoins, il a été constaté dans les semaines suivantes, une absence de cicatrisation de la plaie avec une mise à nu des corticales osseuses linguale et vestibulaire. L'absence de recouvrement muqueux de cette zone a fait évoquer un processus d'ostéite sans manifestation algique. Une couverture antibiotique a été instituée par spiramycine métronidazole (Rodogyl® - 2 cps matin et soir) pendant 8 jours avec bains de bouche par chlorhexidine (Paroex®). Devant la persistance de la dénudation, la patiente a été adressée pour traitement chirurgical.

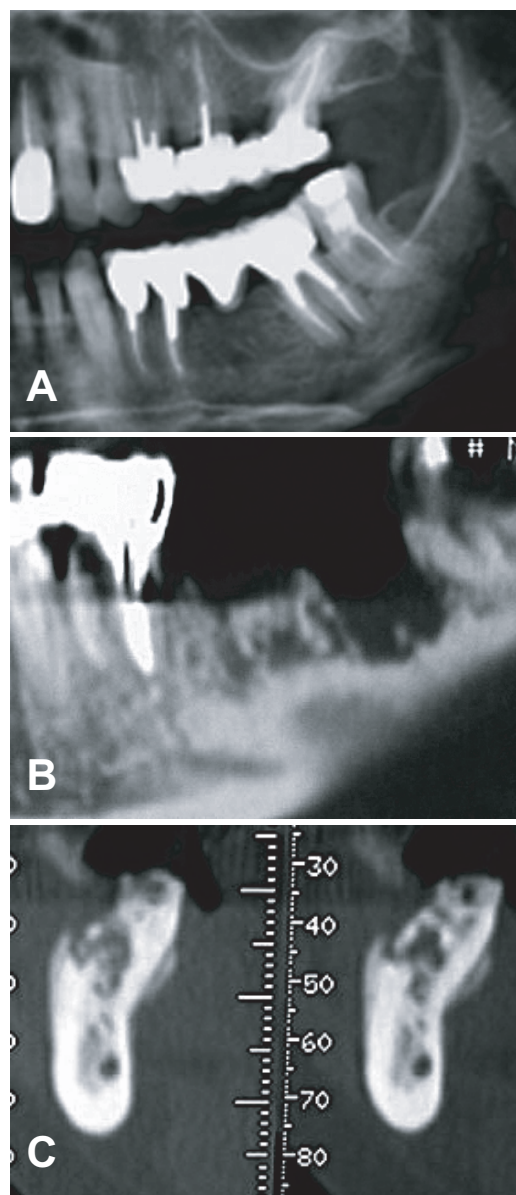


Figure 2 : A) cliché panoramique du bridge inférieur gauche avant extraction; B) Cliché panoramique après extraction : Image évocatrice d'ostéite; C) Coupe scanner sagittale révélant des zones lacunaires et petits séquestres osseux.

A l'examen on constate un œdème de la région mandibulaire latérale gauche, l'absence d'adénopathie locorégionale et, sur le site, une dénudation de l'os mandibulaire sur 2 cm de long, comprise entre 35 et 38 sans séquestre mobile (Figure 3A).

Le contact à la sonde de l'os dénudé est indolore et le curetage superficiel,

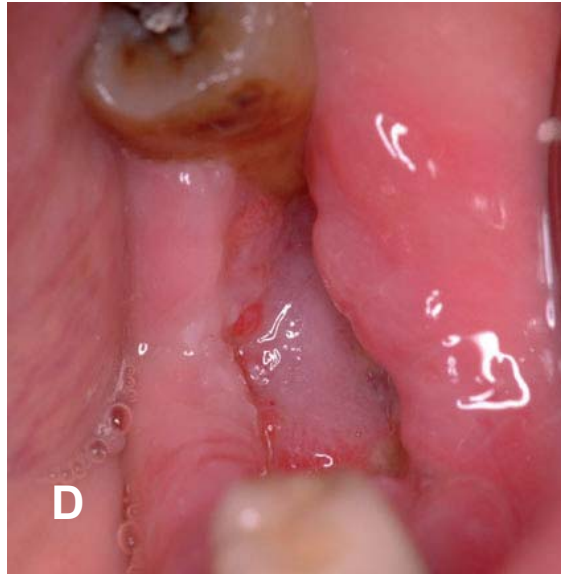
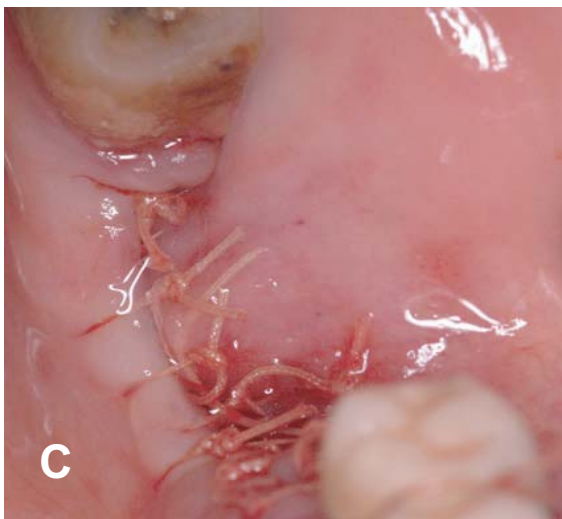
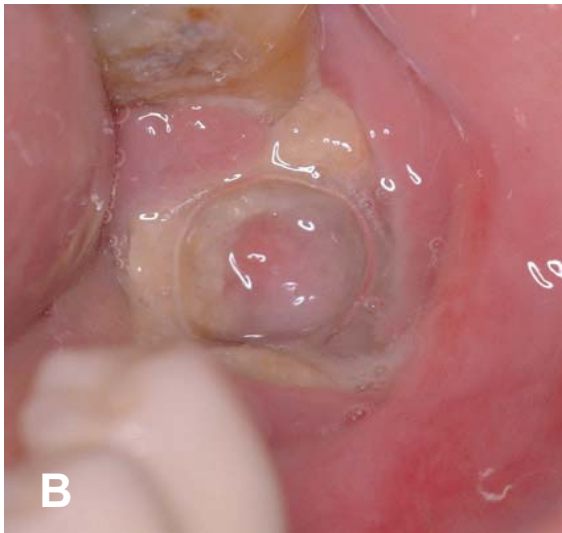


Figure 3 : A) Aspect de l'ostéonécrose mandibulaire avec mise à nu d'une part importante de la corticale linguale; B) Bourgeonnement et prolifération de la muqueuse au sein de l'os nécrosé; C) Recouvrement post opératoire par sutures séparées ; D)Aspect de la zone opératoire à 4 mois.

ramène de petites particules osseuses avascularisées.

Un curetage profond avec élimination de l'os avascularisé est effectué sous anesthésie locale (Scandicaïne non

adréalinée®), à la pince gouge et avec une fraise osseuse à basse vitesse et sous irrigation jusqu'à obtenir un saignement partiel de l'os. Un plan de recouvrement par repositionnement d'un lambeau jugal partiel est effectué avec

recouvrement complet du site suturé par point séparés vicryl résorbable 5/0 (Ethicon®) avec une couverture antibiotique à base de spiramycine métronidazole (Rodogyl® - 2 cps matin et soir pendant 10 jours).

Une analyse histopathologique des séquestres osseux est réalisée après inclusion sans décalcification. Il s'agit de petits fragments osseux de nature corticale (présence d'ostéons bien identifiables). A l'intérieur des canaux de Havers, on note la présence de zones érodées contenant fréquemment des germes. Ceux-ci réalisent aussi en surface de certains fragments des colonies bactériennes arrondies (Figure 4A). Les coupes ont été colorées par le bleu de toluidine à pH acide et à pH basique (bleu de toluidine borax) de façon à rechercher la présence d'ostéocytes à l'intérieur des cavités ostéoblastiques. Sur l'ensemble des particules osseuses examinées, les logettes ostéoblastiques sont vides et ne comportent pas de cellule (Figure 4B). Sur les coupes avec identification de la phosphatase acide tartrate résistante des ostéoclastes, il n'existe aucune cellule marquée positivement.

Dans les semaines qui suivent, une dénudation partielle du site est réapparue avec un gain de couverture de 60 % par rapport à la situation initiale en dehors de tout phénomène algique. Après 4 mois, les tissus tendent à recouvrir 80 % du site du fait du bourgeonnement de la muqueuse (Figure 3 D). En accord avec la patiente il a été décidé de ne pas ré-intervenir chirurgicalement. Une analyse cyto bactériologique a été effectuée en juin 2007 révélant une flore saprophyte non perturbée avec culture indiquant la présence de colonie de *Candida Albicans* traitée par amphotéricine B (Fungizone®) ,1 cuillère à café en bain

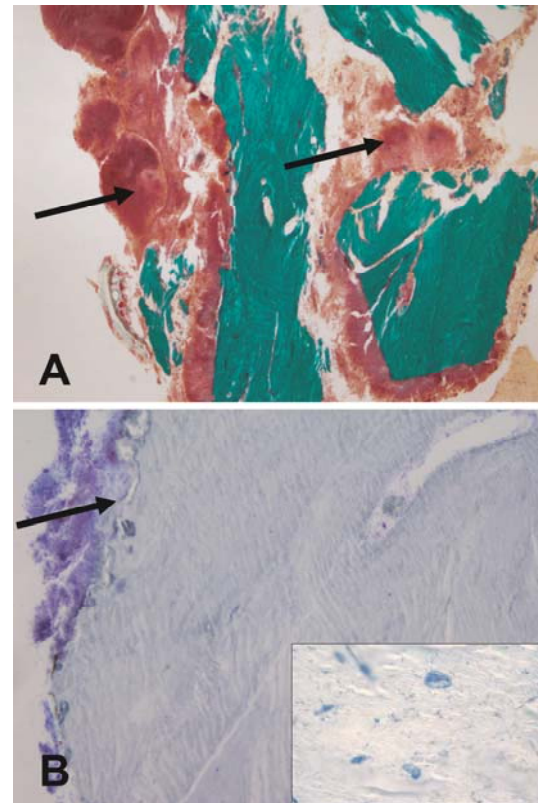


Figure 4 : A) Aspect histologique des particules osseuses calcifiées (en vert) recouvertes par des colonies bactériennes (→, en rouge), coloration de Goldner, grossissement original x100; B) coloration au bleu de toluidine pour la mise en évidence des cellules osseuses. Seules des bactéries sont visualisées à la surface de la particule osseuse (→), l'os ne comporta pas d'ostéocytes; grossissement original x200 C) os contrôle montrant la présence d'ostéocytes dans leurs logettes (même grossissement).

de bouche matin et soir pendant 4 semaines.

DISCUSSION

Les BPs représentent une classe de médicaments hautement actifs sur la résorption osseuse par une action directe sur les ostéoclastes.

Indications thérapeutiques des BPs

De nombreuses pathologies osseuses s'accompagnent d'hyper-résorption osseuse : l'ostéoporose, la maladie osseuse de Paget, l'ostéolyse au cours des tumeurs malignes (métastases du cancer du sein ou de la prostate), de néoplasies

hématologique (myélome et lymphomes). Ces pathologies, sources de douleurs et de fragilisation excessive du squelette (entraînant un risque fracturaire élevé), ont amené l'industrie pharmaceutique à développer des BPs prescrits soit sous forme parentérale soit sous forme orale. Les BPs agissent en diminuant la résorption osseuse et en augmentant la résistance antifracturaire en préservant et augmentant la masse osseuse. On considère, dans la littérature, qu'il existe plusieurs « générations » de BPs, se caractérisant par un pouvoir anti-ostéoclastique accru avec les nouveaux composés actifs. On distingue deux catégories de BPs (Table 1).

Leurs indications principales pour lesquels ces composés ont une AMM sont :

L'ostéoporose : avec essentiellement le traitement de l'ostéoporose post ménopausique, de l'ostéoporose masculine et de l'ostéoporose cortisonique. Du fait du vieillissement de la population, l'ostéoporose va devenir un véritable problème de santé publique et sa prise en charge thérapeutique par les BPs soulève donc des interrogations par ses conséquences iatrogènes en odontostomatologie. L'action des BPs a lieu par la diminution du risque fracturaire due à la réduction de l'hyper-ostéolyse (par exemple secondaire à la chute des œstrogènes à la ménopause). Les principaux BPs utilisés dans l'ostéoporose sont sous forme orale avec des prises médicamenteuses à intervalles variables : étidronate, une fois par jour ; alendronate et risédronate, une fois par semaine ; ibandronate, une fois par mois

DCI	Nom	Voie d'administration	Posologie usuelle	indications
Les BPs de 1 ^{ère} génération (non azotés)				
Clodronate	Clastoban®	Voie orale Voie injectable	1600 mg / j 2400-3200 mg / j	Cancérologie
Etidronate	Didronel®	Voie orale	400 mg / j pendant 14 j / mois	Ostéoporose Paget Hypercalcémie
Tiludronate	Skelid®	Voie orale	400mg / j	Paget
Les amino-BPs de 2 ^{ème} et 3 ^{ème} génération				
Pamidronate	Arédia®, Ostéпам®	Voie injectable	15-90mg / mois	Cancérologie Paget
Alendronate	Fosamax®, Fosavance® Adrovance®	Voie orale	10mg / j 70mg / semaine	Ostéoporose
Risédro-nate	Actonel®	Voie orale	5mg / j 35 mg / semaine	Ostéoporose
Zolédronate	Zométa®,	Voie injectable	4mg / mois	Cancérologie
Ibandronate	Bonviva®	Voie orale	150mg / mois	Ostéoporose

Tableau 1 : les principaux bisphosphonates utilisés en thérapeutique avec leur DCI, leur nom commercial indications thérapeutiques.

(cf. table I). Le zolédronate est en cours d'évaluation dans l'ostéoporose à la posologie d'une perfusion de 4mg par an mais n'a pas encore son AMM.

La maladie osseuse de Paget : c'est une dysplasie osseuse associée à un emballement du remodelage osseux. Elle serait d'origine virale pour certains auteurs (paramyxovirus) ou liée à une mutation sur des gènes proches des gènes des facteurs de croissance (séquestosome).

Les pathologies tumorales : Au décours de processus tumoraux (tumeurs osseuses primitives, maladies hématologiques comme le myélome ou les lymphomes) ou métastatiques (cancer du poumon du sein, de la prostate...) les cellules tumorales induisent une ostéolyse, non pas en détruisant le tissu osseux elles-mêmes, mais en stimulant considérablement l'ostéoclastogénèse (9). Les ostéoclastes sont alors nombreux dans l'environnement des cellules tumorales et résorbent massivement les travées osseuses et l'os cortical, aboutissant aux images radiologiques à type de lacunes à l'emporte pièce (dans le myélome), ou larges zones érodées avec souvent une condensation réactionnelle (cancer du sein). Quand les foyers tumoraux sont limités, le calcium libéré en excès peut être excrété par le rein et une augmentation de la calciurie est notée. Quand l'ostéolyse devient très importante, les capacités d'excrétion rénale sont dépassées. On voit alors survenir une hypercalcémie maligne. Dans le myélome, il se surajoute fréquemment une insuffisance rénale due aux dépôts de paraprotéine (5). Sur le plan clinique, les patients hypercalcémiques sont sujets à des troubles de la conscience, du rythme cardiaque, des nausées et des troubles du transit. Dans ces pathologies tumorales, les BPs sont prescrits préférentiellement sous forme

injectable et visent à diminuer les douleurs et les fractures pathologiques (6). A côté de ces indications ayant leur AMM, d'autres possibilités sont décrites dans la littérature (dysplasie fibreuse, ostéogénèse imparfaite par exemple).

Les mécanismes d'action des bisphosphonates

Les bisphosphonates diminuent la résorption osseuse en agissant sur les ostéoclastes et en provoquant leur mort par apoptose (programme de différenciation de la cellule induisant un véritable « suicide cellulaire »).

Les modes d'action à l'échelon cellulaire

Les BPs s'adsorbent très rapidement sur la matrice osseuse calcifiée. Lors de la résorption par l'ostéoclaste, ils sont internalisés et l'on aboutit à des concentrations intracellulaires très élevées ($10^{-3}M$). Cela entraîne une perte d'adhérence de la cellule, puis la mort cellulaire. Les BPs interfèrent également dans le recrutement ostéoclastique et en particulier sur la fusion de leurs précurseurs conduisant ainsi à une diminution de l'ostéoclastogénèse.

Les modes d'action à l'échelon moléculaire

On différencie nettement les aminoBPs des autres BPs de première génération. L'étidronate, le clodronate et le tiludronate (1^{ère} génération) sont des BPs métabolisables par les cellules. Dans le cytoplasme, ils aboutissent à la synthèse d'analogues non-hydrolysables de l'ATP dont l'accumulation entraîne l'apoptose par épuisement énergétique de la cellule. Les aminoBPs agissent en interférant avec une voie de synthèse du cholestérol (la voie du mévalonate) et ils inhibent la greffe de chaînes hydrophobes sur des protéines, leur empêchant de venir s'ancrer dans la membrane plasmique. La cellule meurt par apoptose car elle ne peut plus fabriquer

de membrane cytoplasmique fonctionnelle.

D'autres modes d'action des BPs ont été rapportés : ils peuvent induire *in vitro* l'apoptose de certaines lignées de cellules tumorales (6), ils peuvent induire l'apoptose des cellules endothéliales, ils peuvent modifier certaines populations lymphocytaires (lymphocytes $\gamma\delta$). Ces effets *in vivo* sont discutables, en particulier en cas de traitement par perfusion car les BPs s'adsorbent très rapidement sur l'hydroxyapatite et les taux sanguins circulants sont indétectables à distance des perfusions.

Les conséquences tissulaires des BPs

Comme les activités des ostéoclastes et des ostéoblastes sont liées dans le temps, une réduction du nombre des ostéoclastes due aux BPs aboutit dans un deuxième temps à une réduction du niveau de remodelage de l'os. Quand le niveau de remodelage est diminué, la matrice osseuse se sature en hydroxyapatite jusqu'à ses capacités maximales car elle n'est plus remodelée. L'os devient plus rigide et des microcracks (fractures à l'échelon moléculaire des fibres de collagène minéralisées) peuvent se développer et s'accumuler (7). L'accumulation des microcracks à l'intérieur d'une travée osseuse peut s'associer ultérieurement au développement de véritables microfractures trabéculaires.

Complications orales des BPs

La description de ce cas et les nombreux articles décrits dans la littérature depuis 2003 font état de complications stomatologiques de type OST (ostéonécrose de la mâchoire). La localisation est prédominante à la mandibule (66%) et maxillaire (26%) (étude de 368 cas) (11,21). La localisation est préférentiellement postérieure, tant au maxillaire qu'à la mandibule et accrue en présence de tori (16,20). L'aspect clinique de la nécrose est une dénudation de l'os, per-

sistante après 3 à 4 semaines après l'intervention, d'aspect jaunâtre, associée à une inflammation périphérique de la muqueuse saignant au contact. L'os est souvent recouvert d'un enduit et le contact, souvent indolore, ramène des séquestres osseux avascularisés de petite taille (quelques mm). La cicatrisation spontanée de ces lésions est exceptionnelle même pour des nécroses réduites. La nécrose peut s'étendre sur plusieurs centimètres et aboutir à des fractures, notamment à la mandibule. Le bilan radiographique rétro-alvéolaire et l'orthopantomogramme montrent un aspect piqueté de l'os, voir des plages de faible densité, évocateur de nécrose avec des images de séquestres. Un bilan scanner est parfois utile pour délimiter l'extension du processus. Enfin l'image, dans de rares cas, peut être normale.

Ethiopathogénie et facteurs de risques

L'apparition de l'OST à la mâchoire est due à plusieurs facteurs. La fragilité de la muqueuse buccale en fait une barrière peu résistante à toute agression mécanique (18). Les os de la mâchoire sont contraints à d'importantes forces mécaniques. Le renouvellement osseux est diminué sous l'action des BPs favorisant l'apparition de microfractures et de séquestres associés à des lésions ischémiques (8,17).

Facteurs de risque

L'AAOMS (American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons) a proposé en 2006 une évaluation en 3 catégories des facteurs de risques

A) Risques inhérents aux types de BPs prescrits

Les BPs injectables sont associés à une forte révalence des OST par rapport aux prescriptions sous forme orale (4,14). Le Zometa® est responsable de plus de complications que l'Aredia®, lié en partie à une plus longue demi-vie de la

molécule. Les BPs sous forme orale ont une plus faible toxicité : 5% selon Woo et coll., sur une étude de 1966 à 2006 pour des patient traités pour ostéoporose (23). Certains auteurs contestent ces taux en raison de l'absence d'étude randomisée sur le grand nombre et sur de longues périodes (22). Il n'y a pas à ce jour de statistiques précises concernant le nombre de cas d'OST sous BPs oraux mais la plupart des auteurs relève la faible survenue de OST chez les patient sous BPs oraux (21). Une durée plus longue de traitement accroît le risque d'OST. Ainsi les rares OST dues aux BPs à forme orale se rencontrent au décours de plusieurs années de traitement continu.

B) Facteurs Locaux

1 Actes chirurgicaux

La chirurgie stomatologique, les actes de chirurgie dentaire et parodontale (extraction dentaire, implantologie, résection apicale, traitements parodontaux) entraînent des OST, essentiellement chez les patients sous traitement par BPs injectables en cours de traitement ou dans les mois qui suivent l'arrêt du traitement (3,12,16).

2 Site Anatomique: A la mandibule ; les OST sont favorisées par la présence de tori linguaux et à la jonction mylohyoïdienne; au maxillaire en présence de torus.

3 Pathologie locale associée : Les abcès dentaires, une mobilité parodontale sont des facteurs favorisants.

C) Facteurs Systémiques

L'âge : Prévalence chez les personnes âgées, concomitante à une atteinte accrue de pathologie cancéreuses et d'hémopathies (cancer du sein, prostate, myélome).

Le sexe : prévalence plus élevée chez les femmes.

Pathologies associées : cancers associés, diabète.

Facteurs médicamenteux (glucocorticoïdes), consommation alcoolique, tabac, absence d'hygiène bucco-dentaire.

Conséquences thérapeutiques : Prévention et traitement

La survenue d'une OST est une complication importante responsable de douleurs, de gêne masticatoire invalidante pour le patient. On distinguera les patients sous traitement avec ou sans nécrose.

I) Patient sous BPs sans symptomatologie d'OST

Les principes thérapeutiques reposent avant tout sur la prévention et doivent prendre en compte la nature orale ou injectable des BPs.

En cas de traitement par BPs oraux :

La prescription principale de BPs oraux demeure le traitement de l'ostéoporose ménopausique. Le vieillissement de la population va accroître les risques de fracture du col du fémur d'origine ostéoporotique. En conséquence la prescription de BPs sera privilégiée dans les traitements rhumatologiques des prochaines années. A l'heure actuelle le nombre d'OST chez des patients sous BPs est excessivement rare néanmoins, il est recommandé chez ces patients sous BPs de prévenir toutes complications par une hygiène bucco-dentaire stricte avec élimination des foyers infectieux, traitement des lésions parodontales, exérèse de kyste. L'ensemble de ces soins devra se faire de préférence avant la prise du traitement. Il n'y a pas actuellement d'indication à limiter la pose d'implants chez ces patients mais une information éclairée doit lui être donnée tout en rassurant le patient sur le caractère exceptionnel de cette complication. Tout bilan pré opératoire devra systématiquement rechercher la prise passée ou actuelle de BPs.

En cas de traitement par BPs injectable :

L'action bénéfique des BPs en oncologie et en pathologie osseuse justifie là encore leur prescription. La durée de ces traitements (principalement Zometa® Fosamax® Aredia®...) est fonction de la pathologie et le traitement est prescrit sur plusieurs mois ou plusieurs années. En dehors d'impératifs cliniques, il est indiqué d'entreprendre avant le début du traitement (2 à 3 mois avant) un contrôle bucco-dentaire et une élimination de tout les foyers dentaires sous couverture antibiotique. Ces patients seront revus tous les six mois pour contrôle stomatologique. Ce bilan sera d'autant plus strict qu'il s'adresse à une population âgée où s'associe souvent d'autre pathologie (diabète) et d'autres traitements (radiothérapie et corticothérapie) Chez ces patients sous BPs injectables, les implants déjà posés en bouche et asymptomatiques ne doivent pas être systématiquement déposés. Un bilan précis au cas par cas et après discussion avec les équipes soignantes permettra de prendre la décision la plus adaptée. La pose d'implants chez ces patients, en l'absence de consensus scientifique actuellement, doit être reportée.

II) Patient sous BPs avec OST

La pathogénie de l'OST demeure imprécise. Le traitement curatif doit être limité et conservateur. La prévention de foyers infectieux sera stricte et régulière par un examen bucco-dentaire tous les six mois. Tout geste chirurgical intra-buccal devra être fait par des spécialistes sous couverture antibiotique et en concert avec l'équipe soignante. Le curetage de l'os nécrosé sera fait sous anesthésie locale à la fraise boule et pince gouge cherchant l'élimination progressive des séquestres avec, si possible, recouvrement par les tissus muqueux et avivement des berges tissulaires (privilégier les anesthésiques lo-

caux sans vasoconstricteur dans ce cas). Un antibiogramme de la zone opérée confirmera le choix de l'antibiothérapie (pénicilline et dérivés, métronidazole, clindamycine, érythromycine). L'extraction dentaire de dents adjacentes doit être discutée car le risque d'extension de nécrose post extractionnelle est toujours possible (2,15). Les cas de résection mandibulaire étendue traités par greffe ne semblent pas montrer d'échec majeur. Le traitement par oxygénothérapie hyperbare a été proposé sans résultat significatif (10). Certains auteurs préconisent de prescrire de façon discontinue la prise de BPs si l'état clinique du patient le permet, afin de limiter la survenue d'OST (1). Pour d'autres, rien ne justifie un arrêt partiel du traitement en raison de la durée de vie longue des BPs au sein de la matrice osseuse (19).

Pour le chirurgien dentiste, le médecin stomatologiste ou l'implantologue, il importe désormais de connaître les risques induits par les BPs. Si le traitement oral actuel ne semble pas, au vue de la littérature, indiquer de risque particulier, il convient néanmoins de rechercher par l'interrogatoire la prise de ces molécules et de signaler au Centre de Pharmacovigilance la survenue d'ostéonécrose sous BPs. Dans le domaine implantaire, la présence d'implants asymptomatiques ne justifie pas, au vue des données cliniques actuelles et de la littérature, leur retrait, tant chez les patients sous BPs oraux que sous BPs parentéraux. Il importe de rechercher, lors de l'interrogatoire, au cours du bilan préimplantaire, la prise de ce type de molécules et d'informer, sans caractère alarmiste, le patient dans le cadre d'un consentement éclairé.

En cas de traitement en cours par BPs parentéraux, à titre préventif, il est conseillé de surseoir à la pose d'implants ou tout acte chirurgical non indispensable. D'autres bilans et méta analyses seront

nécessaires pour formuler, dans l'avenir, un consensus thérapeutique.

REFERENCES

- (1) AAOMS. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65: 369-376.
- (2) Abu-Id MH, Acil Y, Gottschalk J, Kreusch T. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. *Mund Kiefer Gesichtschir* 2006;10: 73-81.
- (3) Badros A, Weikel D, Salama A, Goloubeva O, Schneider A, Rapoport A, Fenton R, Gahres N, Sausville E, Ord R, Meiller T. Osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients: clinical features and risk factors. *J Clin Oncol* 2006;24: 945-952.
- (4) Bamias A, Kastiritis E, Bamia C, Mouloupoulos LA, Melakopoulos I, Bozas G, Koutsoukou V, Gika D, Anagnostopoulos A, Papadimitriou C, Terpos E, Dimopoulos MA. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol* 2005;23: 8580-8587.
- (5) Barillé-Nion S, Barlogie B, Bataille R, Bergsagel PL, Epstein J, Fenton RG, Jacobson J, Kuehl WM, Shaughnessy J, Tricot G. Advances in biology and therapy of multiple myeloma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2003;248-278.
- (6) Boissier S, Ferreras M, Peyruchaud O, Magnetto S, Ebetino FH, Colombel M, Delmas P, Delaisse JM, Clézardin P. Bisphosphonates inhibit breast and prostate carcinoma cell invasion, an early event in the formation of bone metastases. *Cancer Res* 2000;60: 2949-2954.
- (7) Boivin G, Meunier PJ. Changes in bone remodeling rate influence the degree of mineralization of bone. *Connect Tissue Res* 2002;43: 535-537.
- (8) Bornstein MM, Oberli K, Stauffer E, Buser D. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the maxilla. Case report and review of the literature. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 2006;116: 1035-1047.
- (9) Chappard D, Legrand E, Massin P, Baslé MF, Audran M. Pathophysiologie des métastases osseuses. *Prog Urol* 2003;13: 9-17.
- (10) Chhoeu AH, Longphre JM, Kraft KH, Boneta O, Conard JL, Freiburger JJ. A case series of hyperbaric oxygen treatment for non-radiation induced osteonecrosis of the jaw. *J Oral Maxillofac Surg* 2006;64: 80-81.
- (11) Demerjian N, Bolla G, Spreux A. Severe oral ulcerations induced by alendronate. *Clin Rheumatol* 1999;18: 349-350.
- (12) Estilo CS, Van Poznak CH, Williams T, Evtimovska E, Tkach L, Halpern JL, Tunick SJ, M. HJ. Osteonecrosis of the maxilla and mandible in patients treated with bisphosphonates: a retrospective study (Abstract). *J Clin Oncol* 2004;8088.
- (13) Fleisch H. Bisphosphonates in bone disease. From the laboratory to the patient. 4th ed, Academic Press. San Diego, 2000.
- (14) Hoff AO, Toth BB, Altundag K. Osteonecrosis of the jaw in patients receiving intravenous bisphosphonate therapy (abstract). *J Clin Oncol, ASCO Annual Meeting Proceedings* 2006;24: 8528.
- (15) Kademani D, Koka S, Lacy MQ, Rajkumar SV. Primary surgical therapy for osteonecrosis of the jaw secondary to bisphosphonate therapy. *Mayo Clinic proceedings* 2006;81: 1100-1103.
- (16) Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2005;63: 1567-1575.
- (17) Mashiba T, Turner CH, Hirano T, Forwood MR, Johnston CC, Burr DB. Effects of suppressed bone turnover by bisphosphonates on microdamage accumulation and biomechanical properties in clinically relevant skeletal sites in beagles. *Bone* 2001;28: 524-531.
- (18) Peters E, Lovas GL, Wysocki GP. Lingual mandibular sequestration and ulceration. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993;75: 739-743.
- (19) Robertson A, Kraenzlin ME, Zeilhofer HF, Meier C. Ostéonécrose maxillaire due aux bisphosphonates. Recommandations diagnostiques et thérapeutiques. *Forum Med Suisse* 2007;7: 408-412.
- (20) Ruggiero SL, Fantasia J, Carlson E. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: background and guidelines for diagnosis, staging and management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006;102: 433-441.
- (21) Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2004;62: 527-534.
- (22) Shane E, Goldring S, Christakos S, Drezner M, Eisman J, Silverman S, Pendrys D. Osteonecrosis of the jaw: more research

needed. J Bone Miner Res 2006;21: 1503-1505.

- (23) Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR. Narrative [corrected] review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. Ann Intern Med 2006;144: 753-761.

Réponses aux questions page 1

- 1) réponse VRAIE
- 2) réponse FAUSSE (des ostéoclastes)
- 3) Réponse : vraie
- 4) Réponse : Faux le risque est important de développer une OST dans les mois suivants.
- 5) Réponse : Faux. C'est justement l'absence de cicatrisation du site opéré après 4 semaines qui doit faire suspecter une OST chez un patient sous BPs.