HAL
open science

Bisphosphonates et ostéonécrose de la mâchoire : mise au point sur cet effet secondaire et étude des cas déclarés au Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy

Diane Viennet

To cite this version:

Diane Viennet. Bisphosphonates et ostéonécrose de la mâchoire : mise au point sur cet effet secondaire et étude des cas déclarés au Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy. Sciences pharmaceutiques. 2012. hal-01734191

HAL Id: hal-01734191

https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01734191v1

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITE DE LORRAINE

2012

FACULTE DE PHARMACIE

BISPHOSPHONATES ET OSTEONECROSE DE LA MACHOIRE :

Mise au point sur cet effet secondaire et étude des cas déclarés au Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy

THESE

Présentée et soutenue publiquement

Le 29 mars 2012

Pour obtenir

Le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

Par **Diane VIENNET**

Née le 01 octobre 1987 à Essey-lès-Nancy (54)

Membres du Jury

Président :	M. Stéphane GIBAUD	Maitre de Conférences, Faculté de Pharmacie de Nancy
Directeur :	M. Gabriel TROCKLE	Maitre de Conférences, Faculté de Pharmacie de Nancy
Juges :	Mme Nicole EHRENFELD	Docteur en Pharmacie, Titulaire d'officine à Laneuveville
	M. Philippe TRECHOT	Praticien hospitalier, Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy

UNIVERSITE DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2011-2012

DOYEN
Francine PAULUS
Vice-Doyen
Francine KEDZIEREWICZ
Directeur des Etudes
Virginie PICHON
Président du Conseil de la Pédagogie
Bertrand RIHN
Président de la Commission de la Recherche
Christophe GANTZER
Président de la Commission Prospective Facultaire
Jean-Yves JOUZEAU
Responsable de la Cellule de Formations Continue et Individuelle
Béatrice FAIVRE

Responsable ERASMUS :	Francine KEDZIEREWICZ
Responsable de la filière Officine :	Francine PAULUS
Responsables de la filière Industrie :	Isabelle LARTAUD, Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Responsable du Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier :	Jean-Michel SIMON
Responsable Pharma Plus E.N.S.I.C. :	Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Responsable Pharma Plus E.N.S.A.I.A. :	Bertrand RIHN

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE
Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES
Jeffrey ATKINSON
Gérard SIEST
Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY
Pierre DIXNEUF
Marie-Madeleine GALTEAU
Thérèse GIRARD
Maurice HOFFMANN
Michel JACQUE
Lucien LALLOZ
Pierre LECTARD
Vincent LOPPINET
Marcel MIRJOLET
François MORTIER
Maurice PIERFITTE
Janine SCHWARTZBROD
Louis SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT
Gérald CATAU
Jean-Claude CHEVIN
Jocelyne COLLOMB
Bernard DANGIEN
Marie-Claude FUZELLIER
Françoise HINZELIN
Marie-Hélène LIVERTOUX
Bernard MIGNOT
Jean-Louis MONAL
Dominique NOTTER
Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ASSISTANT HONORAIRE

Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

ENSEIGNANTS	*Section CNU**	*Discipline d'enseignement*

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ ¤	*82*	*Thérapie cellulaire*
Chantal FINANCE	*82*	*Virologie, Immunologie*
Jean-Yves JOUZEAU	*80*	*Bioanalyse du médicament*
Jean-Louis MERLIN ¤	*82*	*Biologie cellulaire*
Jean-Michel SIMON	*81*	*Economie de la santé, Législation pharmaceutique*

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Jean-Claude BLOCK	*87*	*Santé publique*
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	*86*	*Pharmacologie*
Pascale FRIANT-MICHEL	*85*	*Mathématiques, Physique*
Christophe GANTZER	*87*	*Microbiologie*
Max HENRY	*87*	*Botanique, Mycologie*
Pierre LABRUDE	*86*	*Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile*
Isabelle LARTAUD	*86*	*Pharmacologie*
Dominique LAURAIN-MATTAR	*86*	*Pharmacognosie*
Brigitte LEININGER-MULLER	*87*	*Biochimie*
Pierre LEROY	*85*	*Chimie physique*
Philippe MAINCENT	*85*	*Pharmacie galénique*
Alain MARSURA	*32*	*Chimie organique*
Patrick MENU	*86*	*Physiologie*
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	*86*	*Chimie thérapeutique*
Bertrand RIHN	*87*	*Biochimie, Biologie moléculaire*

MAITRES DE CONFÉRENCES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE	*81*	*Pharmacie clinique*
Nathalie THILLY	*81*	*Santé publique*

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	*87*	*Parasitologie*
Mariette BEAUD		
Emmanuelle BENOIT	*86*	*Communication et santé*
Isabelle BERTRAND	*87*	*Microbiologie*
Michel BOISBRUN	*86*	*Chimie thérapeutique*
François BONNEAUX	*86*	*Chimie thérapeutique*
Ariane BOUDIER	*85*	*Chimie Physique*
Cédric BOURA	*86*	*Physiologie*
Igor CLAROT	*85*	*Chimie analytique*
Joël COULON	*87*	*Biochimie*
Sébastien DADE	*85*	*Bio-informatique*
Dominique DECOLIN	*85*	*Chimie analytique*
Roudayna DIAB	*85*	*Pharmacie clinique*
Joël DUCOURNEAU	*85*	*Biophysique, Acoustique*
Florence DUMARCAY	*86*	*Chimie thérapeutique*
François DUPUIS	*86*	*Pharmacologie*

ENSEIGNANTS (suite)	*Section CNU**	*Discipline d'enseignement*
Raphaël DUVAL	*87*	*Microbiologie*
Béatrice FAIVRE	*87*	*Hématologie*
Adil FAIZ	*85*	*Biophysique, Acoustique*
Luc FERRARI	*86*	*Toxicologie*
Caroline GAUCHER-DI STASIO	*85/86*	*Chimie physique, Pharmacologie*
Stéphane GIBAUD	*86*	*Pharmacie clinique*
Thierry HUMBERT	*86*	*Chimie organique*
Frédéric JORAND	*87*	*Santé publique*
Olivier JOUBERT	*86*	*Toxicologie*
Francine KEDZIEREWICZ	*85*	*Pharmacie galénique*
Alexandrine LAMBERT	*85*	*Informatique, Biostatistiques*
Faten MERHI-SOUSSI	*87*	*Hématologie*
Christophe MERLIN	*87*	*Microbiologie*
Blandine MOREAU	*86*	*Pharmacognosie*
Maxime MOURER	*86*	*Chimie organique*
Francine PAULUS	*85*	*Informatique*
Christine PERDICAKIS	*86*	*Chimie organique*
Caroline PERRIN-SARRADO	*86*	*Pharmacologie*
Virginie PICHON	*85*	*Biophysique*
Anne SAPIN-MINET	*85*	*Pharmacie galénique*
Marie-Paule SAUDER	*87*	*Mycologie, Botanique*
Gabriel TROCKLE	*86*	*Pharmacologie*
Mihayl VARBANOV ⌑	*87*	*Immuno-Virologie*
Marie-Noëlle VAULTIER	*87*	*Mycologie, Botanique*
Emilie VELOT ⌑	*86*	*Physiologie-Physiopathologie humaines*
Mohamed ZAIOU	*87*	*Biochimie et Biologie moléculaire*
Colette ZINUTTI	*85*	*Pharmacie galénique*

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER	*86*	*Sémiologie*

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD	*11*	*Anglais*

⌑ *En attente de nomination*

**Discipline du Conseil National des Universités :*
80ème et 85ème : Sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé
81ème et 86ème : Sciences du médicament et des autres produits de santé
82ème et 87ème : Sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32ème : Chimie organique, minérale, industrielle
11ème : Langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

Serment des Apothicaires

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D' honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

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.

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

REMERCIEMENTS

A mon président de jury, Monsieur Stéphane GIBAUD

Maître de Conférences à la Faculté de Pharmacie de Nancy

Vous m'avez fait un grand honneur en acceptant de présider ce jury de thèse.
Je tiens particulièrement à vous remercier pour la qualité de vos enseignements tout au long de ces six années d'étude.

Veuillez trouver dans ce travail l'expression de ma plus profonde estime.

A mon directeur de thèse, Monsieur Gabriel TROCKLE

Maître de Conférences à la Faculté de Pharmacie de Nancy

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter la direction de cette thèse, veuillez accepter mes remerciements pour votre accompagnement, votre sympathie et votre écoute tout au long de ce travail, qui ont permis son aboutissement.

L'ensemble de vos enseignements m'ont donné le goût de la pharmacologie et de la pratique officinale.

Que ce travail soit le témoignage de ma profonde reconnaissance et de mon respect.

A mes juges,

Mme Nicole EHRENFELD

Docteur en Pharmacie, pharmacien titulaire à Laneuveville-devant-Nancy,

Au cours de mon stage officinal de 6ème année, vous m'avez consacré énormément de votre temps et apporté une formation de grande qualité.

Aujourd'hui encore, c'est avec plaisir que je travaille au sein de votre officine.

Je vous en suis extrêmement reconnaissante et votre présence dans ce jury me tenait particulièrement à cœur.

Merci pour tout…

Monsieur Philippe TRECHOT

Praticien hospitalier au Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy

Je suis particulièrement touchée que vous ayez accepté de participer au jugement de cette thèse.

Je tiens à vous remercier pour votre aide et votre disponibilité, ainsi que pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail.
Vos connaissances et votre envie de les transmettre ont été très précieuses.

Je vous adresse mes remerciements les plus sincères. Soyez assuré de ma profonde reconnaissance.

A l'ensemble de la Pharmacie du Centre, à Laneuveville-devant-Nancy :

Vous m'avez accueillie les bras ouverts il y a maintenant plus de deux ans et c'est avec votre aide que mes connaissances se sont enrichies.
Vous retrouver et travailler avec chacune d'entre vous est toujours un grand plaisir !
C'est avec toute mon amitié que je vous en remercie.

Plus particulièrement :

A Julie (ma chère collègue adorée !), pour notre complicité et notre entente parfaite

A Martine, pour ses encouragements et son soutien en toutes circonstances (mais aussi ses petites tartelettes !)

A Carole, pour sa bonne humeur et sa joie de vivre. Tu es un exemple à suivre !

A Constance et Jean-Jacques Hommell, pharmaciens titulaires à Vandœuvre-lès-Nancy,

Pour leur accueil au sein de leur officine dès mes premières années d'étude.
Je garde un excellent souvenir de ces moments passés à vos cotés.
Un grand merci pour m'avoir appris les bases fondamentales de mon métier et transmis le goût de l'officine.

A Jean-Marie Cordier, pharmacien titulaire à Nancy,

Pour son implication dans mon stage de 6ème année mais aussi pour m'avoir conviée à ses soirées de formation, toujours passionnantes et enrichissantes.

Au Dr Bérangère Phulpin, Docteur en Chirurgie Dentaire, Assistant hospitalier universitaire, Faculté d'Odontologie.

Pour m'avoir transmis ses documents personnels concernant les ostéonécroses de la mâchoire.

A mes parents, Maryse et Daniel,

Pour votre amour et votre soutien inlassables,
Votre tendresse et votre dévouement sans limites,
Pour les valeurs que vous m'avez inculquées.
Je n'aurais pas pu rêver meilleurs parents…

A Guillaume,

Pour ta présence à mes cotés depuis toutes ces années,
Ta patience et ton soutien inconditionnel,
Pour la tendresse que tu m'apportes.
Avec tout mon amour.

A ma Sarah, ma sœurette,

Pour ta présence et ton soutien, *nos points communs mais aussi notre complémentarité, pour ta confiance et ta générosité.*
Notre complicité est bien chère à mes yeux…

A Jérôme,

Pour ton humour et ta bonne humeur qui égayent ces bons moments passés tous ensemble !

A Gaspard,

Pour tes éclats de rire, tes câlins et tes bêtises !
Te regarder grandir est un vrai bonheur…

A Annie et Jean-Pierre,

Pour votre accueil chaleureux au sein de votre famille, votre gentillesse, votre générosité et votre soutien.

A Jacqueline,
A Julie, Fabrice, Hugo et Louis,
A Pierre et Andie,

Pour tous ces bons moments passés tous ensemble,
Vous retrouver est toujours un grand plaisir !

A mes Poulettes : Annabelle, Marie, Marylène et Mélanie

Pour notre amitié,
Pour tous ces moments inoubliables que nous avons partagés ensemble, et aussi pour tous ceux à venir !
Je vous adore mes poulettes !

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS 7
TABLE DES MATIERES 12
TABLE DES ILLUSTRATIONS 16
TABLE DES ANNEXES 18
INTRODUCTION 19
PARTIE 1 – LES BISPHOSPHONATES 20
1.1 - Présentation générale des bisphosphonates 20
1.1.1 - Rappel historique 20
1.1.2 - Structure chimique 21
1.1.3 - Propriétés pharmacocinétiques des bisphosphonates 23
1.2 - Effets biologiques et mécanismes d'action des bisphosphonates 28
1.2.1 - Inhibition de la calcification 28
1.2.2 - Inhibition de la résorption osseuse 30
1.2.2.1 - Rappel sur le métabolisme osseux 30
1.2.2.1.1 - Les cellules participant au remodelage osseux 31
1.2.2.1.2 - Les différentes phases du remodelage osseux : 33
1.2.2.2 - Inhibition de la résorption osseuse par les bisphosphonates 37
1.2.2.2.1 - Mode d'action physico-chimique des bisphosphonates 38
1.2.2.2.2 - Mode d'action cellulaire des bisphosphonates 38
1.2.2.2.3 - Mode d'action moléculaire des bisphosphonates 38
1.2.3 - Autres effets 44
1.2.3.1 - Effet anti tumoral 44
1.2.3.2 - Effet anti-angiogénique 45
1.2.3.3 - Effet sur la formation osseuse 46
1.2.3.4 - Effet pro-inflammatoire 46
1.2.3.5 - Effets sur les tissus non calcifiés 47
1.3 - Relations structure-affinité et structure-activité des bisphosphonates 48
1.3.1 - Affinité de la molécule pour le tissu osseux 48
1.3.2 - Pouvoir anti-résorptif de la molécule 49

1.4 - Principales utilisations clinique des bisphosphonates 52
1.4.1 - Ostéoporose 54
1.4.1.1 - Définition de l'ostéoporose 54
1.4.1.2 - Prévention de l'ostéoporose et des fractures ostéoporotiques 56
1.4.1.3 - Traitement de l'ostéoporose 58
1.4.2 - Tumeurs osseuses métastatiques 60
1.4.3 - Maladie osseuse de Paget 61
1.4.4 - Myélome multiple 62
1.4.5 - Hypercalcémie 63
1.5 - Effets indésirables des bisphosphonates 64
1.5.1 - Effets indésirables gastro-intestinaux 64
1.5.2 - Syndrome pseudo-grippal 66
1.5.3 - Hypocalcémie 67
1.5.4 - Manifestations oculaires 67
1.5.5 - Perturbation de la formule sanguine 68
1.5.6 - Effets indésirables neurologiques 68
1.5.7 - Perturbations du système immunitaire 68
1.5.8 - Ostéomalacie 68
1.5.9 - Néphrotoxicité 69
1.5.10 - Fibrillation auriculaire 69
1.5.11 - Fracture fémorale atypique 70
1.5.12 - Osteonécrose de la mâchoire 71
PARTIE 2 - OSTEONECROSE DE LA MACHOIRE INDUITE PAR LES BISPHOSPHONATES 72
2.1 - Rappel historique : les « phossy jaws » 72
2.2 - Description de la pathologie 74
2.2.1 - Définition 74
2.2.2 - Localisation 74
2.2.3 - Aspect clinique 76
2.2.4 - Aspect histologique 77
2.2.5 - Symptomatologie 79
2.2.6 - Classification 80
2.2.7 - Examens complémentaires 81
2.2.7.1 - Examens radiologiques 81

2.2.7.1.1 - Etude de la morphologie osseuse 81
2.2.7.1.2 - Etude de la fonction osseuse 84
2.2.7.2 - Examen histopathologique et microbiologique 85
2.2.8 - Diagnostics différentiels 85
2.3 - Evolution et complications 86
2.4 - Facteurs de risque 86
2.4.1 - Risques liés au type de bisphosphonate administré 87
2.4.2 - Risques liés aux facteurs locaux 89
2.4.3 - Risques liés aux facteurs systémiques 91
2.5 - Epidémiologie 94
2.5.1 - Incidence 94
2.5.2 - Délai d'apparition 96
2.6 - Physiopathologie 97
2.6.1 - Susceptibilité de la mâchoire à l'osteonécrose 97
2.6.2 - Mécanisme de développement de l'ostéonécrose. 98
2.8 - Prévention et traitement de l'ONM : les recommandations 102
2.8.1 - Prévention des ostéonécroses de la mâchoire avant et pendant un traitement par bisphosphonate 102
2.8.1.1 - Mesures de prévention avant la mise en place d'un traitement par bisphosphonates. 102
2.8.1.2 - Mesures de prévention au cours d'un traitement par bisphosphonate 103
2.8.1.3 - Information du patient 106
2.8.1.4 - Efficacité des mesures de prévention 108
2.8.2 - Traitement en cas d'ostéonécrose avérée lors d'un traitement par bisphosphonate 109
2.8.2.1 - Prise en charge des patients présentant une ostéonécrose de la mâchoire. 109
2.8.2.1.1 - Prise en charge des Stades 1 et 2 (classification AAOMS) 110
2.8.2.1.2 - Prise en charge des Stades 3 (classification AAOMS) 111
2.8.2.2 - Tentatives de traitement de l'ONM 113
2.8.2.3 - Interrogations actuelles 115

PARTIE 3 : A PROPOS DE CINQ CAS D'ONM DECLARES AU CENTRE DE PHARMACOVIGILANCE DE NANCY 116
1 - Présentation des 5 cas déclarés au CRPV de Nancy 117
2 - Synthèse des résultats 124
2.1 - Caractéristiques générales de l'ONM 124
2.2 - Imputabilité des bisphosphonates dans l'ostéonécrose de la mâchoire 128
2.2.1 – Rappel sur la méthode d'imputabilité de Bégaud et coll 128
2.2.2 – Imputabilité des bisphosphonates dans la survenue de l'ONM chez 5 patients (CRPV de Nancy) 132
CONCLUSION 134
ANNEXES 136
BIBLIOGRAPHIE 147

TABLE DES ILLUSTRATIONS

❖ FIGURES :

Figure 1: Analogie de la structure des pyrophosphates (à gauche) et des bisphosphonates (a droite) (4) 21
Figure 2 : Les deux types de liaison possible des bisphosphonates au calcium (11) 25
Figure 3 : Les différentes phases du remodelage osseux (17)..... 33
Figure 4 : Différenciation des cellules de la lignée ostéoclastique (17)..... 34
Figure 5 : Mécanismes d'action moléculaires des bisphosphonates (12)..... 38
Figure 6 : La voie de synthèse intracellulaire du mévalonate (21)..... 39
Figure 7 : Comparaison du mode d'action moléculaire des bisphosphonates et des statines (22) 41
Figure 8 : Effets possibles des bisphosphonates au niveau des BMU (10) 43
Figure 9 : Les relations structure-affinité et structure-activité des bisphosphonates (9) 48
Figure 10 : Evolution de la masse osseuse en fonction de l'âge chez l'homme et la femme (38) 54
Figure 11 : Photographie de la déformation du visage suite à l'excision de la mâchoire inférieure dans le cas d'une ostéonécrose phosphorée (56) 73
Figure 12 : Ostéonécrose au niveau d'un torus palatin et d'une exostose palatine (flèches noires) survenant chez une femme de 60 ans traitée depuis plusieures années pour un myélome multiple par du pamidronate (21) 75
Figure 13 : Aspect clinique de la zone d'exposition osseuse observee lors d'une osteonécrose de la mâchoire. . 76
Figure 14 : Aspect histologique de l'ONM 77
Figure 15 : Aspect histologique de l'ONM 78
Figure 16 : Panoramique dentaire montrant une importante ostéolyse mandibulaire gauche chez une femme de 62 ans traitée depuis 4 ans par du zoledronate pour des métastases osseuses 82
Figure 17 : Scanner montrant une nécrose de la branche horizontale de la mandibule gauche avec de nombreux séquestres chez chez une femme de 62 ans traitée depuis 4 ans par du zoledronate pour des métastases osseuses 83
Figure 18 : Risque cumulatif de développement d'une ostéonécrose de la mâchoire en fonction de la durée du traitement par bisphosphonate chez 252 patients (76)..... 89
Figure 19 : Précautions d'emploi en cas d'extraction dentaire lors d'un traitement par bisphosphonates IV (110) 105
Figure 20 : Fiche de liaison patient-médecin-chirurgien dentiste dans le cadre d'un traitement par bisphosphonates réalisée par Oncolor et le Réseau Régional de Cancérologie Rhône-Alpes (disponible sur www. oncolor.org)..... 107
Figure 21 : Contention d'une fracture de la mandibule par une plaque d'osteosynthèse rigide (64) 111
Figure 22 : Prise en charge d'une ostéonécrose avérée de la mâchoire (110)..... 112

❖ TABLEAUX :

Tableau 1 : Structure des principaux bisphosphonates utilisés en thérapeutique chez l'Homme. (5)..... 22
Tableau 2 : Structure moléculaire et puissance des différents bisphosphonates commercialisés en France (31) . 50
Tableau 3 : Principaux bisphosphonates utilisés en thérapeutique, noms commerciaux et indications (29) 52
Tableau 4 : Stadification clinique de l'ostéonécrose des maxillaires (59) (67)..... 80
Tableau 5 : Recueil des incidences chez différents auteurs de l'ostéochimionécrose due aux bisphosphonates administrés par voie orale ou intraveineuse 95
Tableau 6 : Synthèse des principales données concernant les cinq cas d'ONM recensés au CRPV Nancy 124
Tableau 7 : Table de décision combinant les critères chronologiques (126)..... 129
Tableau 8 : Table de décision combinant les critères sémiologiques..... 130
Tableau 9 : Table de décision de l'imputabilité intrinsèque..... 131
Tableau 10 : Tableau récapitulatif des scores d'imputabilité des bisphosphonates obtenus pour les cinq cas du CRPV de Nancy 132

TABLE DES ANNEXES

ANNEXE 1 : Feuille de déclaration d'effet indésirable susceptible d'être du à un médicament ou un produit. 137

ANNEXE 2 : Lettre de l'AFSSAPS aux professionnels de santé : Recommendations sur la prise en charge bucco-dentaire des patients traités par bisphosphonates. 139

ANNEXE 3 : Lettre de l'EMA, l'AFSSAPS et du Laboratoire Roche : Ostéonécrose de la mâchoire chez les patients atteints de cancer et traités par bévacizumab (AVASTIN®) ayant recu précédemment ou de façon concomitante des bisphosphonates..... 143

ANNEXE 4 : Lettre de l'EMA, l'AFSSAPS et du Laboratoire Pfizer : Ostéonécrose de la mâchoire chez les patients traités par sunitinib (SUTENT®) et ayant recu précédemment ou de façon concomitante des bisphosphonates 145

INTRODUCTION

Les bisphosphonates sont des médicaments utilisés depuis plus de 40 ans dans diverses affections caractérisées par une résorption osseuse trop importante : maladie de Paget, ostéoporose, myélome, métastases osseuses…
Déjà couramment utilisés aujourd'hui, ils sont amenés à être de plus en plus prescrits avec le vieillissement de la population.

En 2003, Marx a été le premier à décrire la survenue d'ostéonécrose de la mâchoire chez des patients traités par bisphosphonates. Depuis, le nombre de cas rapportés ne cesse d'augmenter.

Cette nécrose se déclare le plus souvent à la suite de soins bucco-dentaires, mais peut aussi survenir de façon spontanée.
Elle est le siège de nombreuses surinfections, peut générer d'importantes douleurs et expose à un risque de fracture de la mâchoire, altérant ainsi la qualité de vie des patients atteints.

Ce travail a pour objectif de présenter une vue d'ensemble de l'état actuel des connaissances relatives à cette complication émergente, et de préciser les modalités actuelles de prévention et de prise en charge.

Après une présentation pharmacologique des bisphosphonates, nous nous intéresserons au phénomène d'ostéonécrose de la mâchoire, en étudiant divers aspects tels que les symptômes cliniques, les méthodes de diagnostic, les facteurs de risque, l'épidémiologie et les mécanismes étiopathogéniques. Nous aborderons également les recommandations actuelles en matière de prévention et de prise en charge.
Enfin, nous illustrerons ces propos par une étude des cas notifiés au Centre de Pharmacovigilance de Nancy.

PARTIE 1 – LES BISPHOSPHONATES

1.1 - PRESENTATION GENERALE DES BISPHOSPHONATES

1.1.1 - RAPPEL HISTORIQUE

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. (1).
Ce n'est que 100 ans plus tard que leur utilisation dans le domaine médical sera envisagée.

En 1960, le suisse Herbert Fleisch découvre la présence de polyphosphates dans les urines et le plasma et met en évidence leur capacité à inhiber la formation et la dissolution des cristaux de phosphate de calcium *in vitro*, ainsi que la formation de calcifications pathologiques *in vivo.* (2)
Ils ne peuvent cependant pas être utilisés en thérapeutique pour prévenir les calcifications ectopiques (calcification des valves cardiaque, calculs urinaires, plaques d'athérome) en raison de leur hydrolyse rapide par une enzyme, la pyrophosphatase, très présente dans tous les tissus de l'organisme. (3)

Les recherches s'orientent alors vers des analogues structuraux des pyrophosphates, ayant les mêmes propriétés biologiques mais résistant à l'hydrolyse enzymatique : les bisphosphonates répondent à tous ces critères. (3)

Malheureusement, les études chez l'homme montrent que les doses de bisphosphonates nécessaires pour inhiber les calcifications ectopiques des tissus mous entrainent également une inhibition de la minéralisation des tissus calcifiés (os, cartilage, dentine, émail, cément).

On découvre alors que 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 maladies osseuses (maladie de Paget, ostéoporose…). (3)

La recherche va alors se concentrer sur le développement de nouveaux bisphosphonates, cherchant à accroitre l'inhibition de la résorption osseuse, tout en minimisant le blocage de la minéralisation des tissus calcifiés.

1.1.2 - STRUCTURE CHIMIQUE

Le terme de « bisphosphonate » désigne normalement une molécule caractérisée par deux groupes phosphonates et possédant deux liaisons C-P.
Si ces deux liaisons sont situées sur le même atome de carbone, on parle alors de bisphosphonate géminé.
Dans le langage courant, les bisphosphonates géminés sont plus simplement appelés bisphosphonates. (1)

Ces molécules sont des analogues des pyrophosphates : l'atome d'oxygène central de la liaison P-O-P est remplacé par un atome de carbone, ce qui les rend résistantes à l'hydrolyse enzymatique tout en conservant des propriétés physicochimiques similaires.

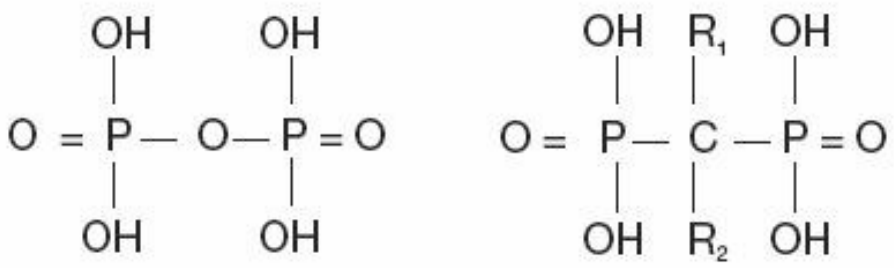
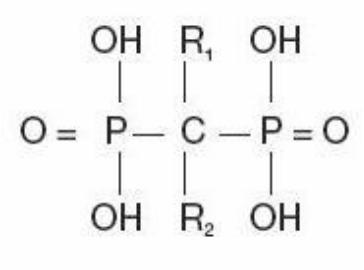


FIGURE 1: ANALOGIE DE LA STRUCTURE DES PYROPHOSPHATES (A GAUCHE) ET DES BISPHOSPHONATES (A DROITE) (4)

La présence des deux chaines latérales du carbone central, R1 et R2, permet un grand nombre de variations. Chaque bisphosphonate possède ainsi ses propres caractéristiques physicochimiques et biologiques.



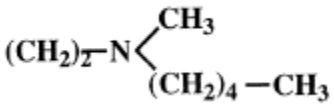
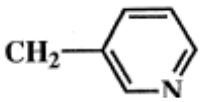
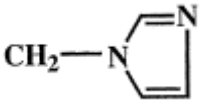
NOM	R1	R2
ETIDRONATE	OH	CH_3
CLODRONATE	Cl	Cl
TILUDRONATE	H	
PAMIDRONATE	OH	$CH_2CH_2NH_2$
ALENDRONATE	OH	$CH_2CH_2CH_2NH_2$
IBANDRONATE	OH	
RISEDRONATE	OH	
ZOLEDRONATE	OH	

TABLEAU 1 : STRUCTURE DES PRINCIPAUX BISPHOSPHONATES UTILISES EN THERAPEUTIQUE CHEZ L'HOMME. (5)

Les bisphosphonates peuvent être classés en 3 grandes catégories (6) **:**

- Les bisphosphonates sans fonction amine (bisphosphonates de 1ère génération) : étidronate, clodronate et tiludronate ;

- Les amino-bisphosphonates à chaine latérale aliphatique (bisphosphonates de 2ème génération) : pamidronate et alendronate

- Les amino-bisphosphonates à chaine latérale cyclique (bisphosphonate de 3ème génération) : ibandronate, risédronate , zolédronate.

1.1.3 - PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES DES BISPHOSPHONATES

Les bisphosphonates peuvent être administrés per os ou par voie intraveineuse.

- **ABSORPTION**

  - ✓ Biodisponibilité et mode d'absorption

L'absorption intestinale des bisphosphonates pris par voie orale est très faible et dose dépendante : leur biodisponibilité chez l'homme varie entre 0.5 et 10% (risédronate : 0.6% ; alendronate : 0.7% ; pamidronate 0.3% ; étidronate : 3 à 7%). (5) (7) (8)

Ce faible taux est en partie expliqué par la faible lipophilie des bisphosphonates qui empêche le transport trans-cellulaire (à travers les cellules épithéliales).
Le transport para-cellulaire (entre les cellules épithéliales, au niveau des jonctions serrées) reste possible mais il est gêné par leur haute charge négative, au pH physiologique de l'intestin grêle (pH 6-8), et leur taille moléculaire. (8) (5)

Une petite partie est tout de même absorbée grâce à une diffusion passive (transport para-cellulaire) au niveau de l'intestin grêle supérieur, là ou la surface d'absorption est la plus grande. (8)

- ✓ Effets de la prise de nourriture sur l'absorption des bisphosphonates :

L'absorption orale des bisphosphonates est diminuée lorsque le médicament est pris au cours d'un repas, en particulier en présence de calcium et de fer par formation de complexes insolubles. (5)

L'étude de l'absorption de l'alendronate, administré par voie orale chez le rat, montre qu'elle est quatre à cinq fois plus élevée chez les sujets à jeun.
De même, l'absorption de l'étidronate, mesurée entre 1.5 et 3.5% lorsqu'il est pris à jeun, devient nulle s'il est administré au cours d'un repas. (5)

Chez l'homme, la biodisponibilité orale de 10 mg d'alendronate est aussi influencée par le temps séparant la prise du comprimé (après un jeûne d'une nuit) et le premier repas de la journée : elle est de 0.8% si le comprimé est avalé au moins deux heures avant l'ingestion du premier repas, mais n'est plus que de 0.5% si le délai est réduit à un intervalle de 30 à 60 minutes. (5)

La compliance est fortement compromise lorsque l'on demande aux patients de prendre leur comprimé de bisphosphonate deux heures avant le petit déjeuner, sans se recoucher. On leur conseillera donc une prise en dehors des repas, au moins une demi-heure avant le petit déjeuner ou deux heures avant le repas de midi, avec un grand verre d'eau. (9)

Certaines études ont montré qu'une augmentation du pH augmente l'absorption intestinale des bisphosphonates, tandis que la prise concomitante de café ou de jus d'orange la diminue. Les raisons ne sont aujourd'hui pas connues. (3) (5)

➢ DISTRIBUTION

La demi-vie d'élimination plasmatique des bisphosphonates est très courte : 30 minutes à 2 heures. (5) (10) (9)

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 (20% pour le clodronate, 50% pour l'étidronate et plus pour le pamidronate et l'alendronate). (5) (10)

La liaison peut être de deux types : (3)

- Bidentée : un atome d'oxygène de chaque groupe phosphonate se lie sur un atome de calcium de l'hydroxyapatite (ex : clodronate)

- Tridentée : un troisième site de liaison se crée grâce à un atome d'oxygène d'un radical hydroxyle du carbone central.
Cette liaison est plus forte que la précédente. (ex : la plupart des bisphosphonates utilisés aujourd'hui en clinique)

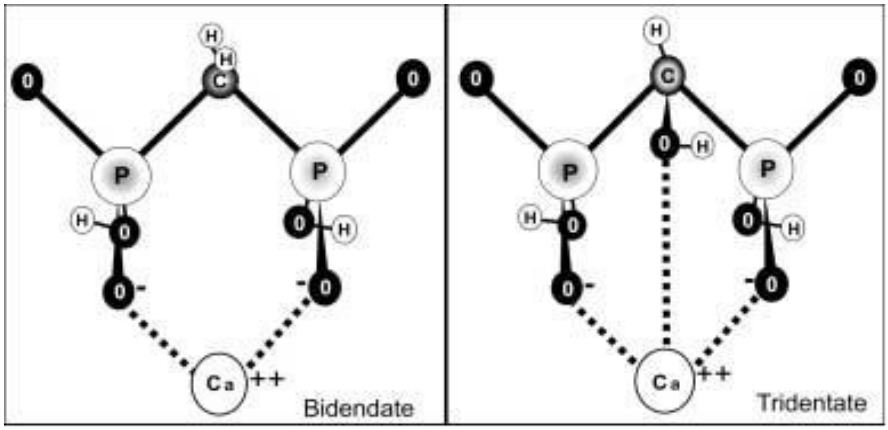


FIGURE 2 : LES DEUX TYPES DE LIAISON POSSIBLE DES BISPHOSPHONATES AU CALCIUM (11)

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.
Pour la même raison, leur fixation se fait principalement au niveau de l'os spongieux des épiphyses et métaphyses des os longs (contrairement à l'os compact qui se trouve dans les diaphyses). (3) (5)
Cela s'explique par la plus grande exposition des cristaux d'hydroxyapatite au niveau des sites en cours de résorption osseuse, ce qui les rend accessibles aux bisphosphonates en circulation. (8)
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.

Il est à noter que la fixation osseuse est saturable si la dose administrée est extrêmement élevée.

- ✓ <u>Le stockage osseux :</u>

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.

Aujourd'hui, on estime que la demi-vie osseuse de l'alendronate chez l'homme est de plus de 10 ans. (8) (9)

- ✓ <u>Exposition du reste de l'organisme</u> :

L'exposition des tissus mous aux bisphosphonates est de très courte durée. (3) (8)
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.
Ce phénomène semble être du à la formation de complexes avec le fer et le calcium lorsqu'une trop grande dose est administrée trop rapidement en IV.
L'agrégat est alors phagocyté par les macrophages du système réticulo-endothélial.

Il faut tout de même rappeler qu'une perfusion trop rapide de grandes quantités de bisphosphonates doit être évitée car elle peut engendrer une insuffisance rénale par formation d'agrégats insolubles avec le calcium dans le sang. (3)

➢ METABOLISME

Aucun métabolite n'a pu être mis en évidence. De nombreuses études ont montré que les bisphosphonates étaient métaboliquement stables, leur grande solubilité dans l'eau empêchant leur métabolisation par les enzymes. (8)

Il est toutefois possible qu'à l'avenir de nouveaux bisphosphonates puissent être métabolisés au niveau de leur chaine latérale. (3)

➢ ELIMINATION

La portion de bisphosphonates circulant dans le sang, qui n'a pas été captée par l'os, est rapidement excrétée dans les urines sous forme inchangée.

L'excrétion biliaire est considérée comme insignifiante (8)

1.2 - EFFETS BIOLOGIQUES ET MECANISMES D'ACTION DES BISPHOSPHONATES

Les bisphosphonates ont deux effets biologiques fondamentaux : l'inhibition de la calcification (à forte dose) et l'inhibition de la résorption osseuse.

1.2.1 - INHIBITION DE LA CALCIFICATION

Comme nous l'avons vu précédemment, les bisphosphonates sont capables, tout comme les polyphosphates, d'inhiber la formation de cristaux de phosphate calcique.

Le mécanisme d'action est d'ordre physico-chimique : les bisphosphonates ont une très forte affinité pour les cristaux de phosphate calcique ; ils se lient au calcium par chimisorption et empêchent à la fois la dissolution et la croissance des cristaux. (3)
Plus la quantité de bisphosphonate lié est importante, plus l'inhibition est forte.

Les scientifiques ont donc cherché à utiliser les bisphosphonates dans le traitement des calcifications ectopiques.
Les études menées chez l'animal étaient prometteuses : (3)

- prévention de la calcification induite expérimentalement de nombreux tissus mous ;
- prévention de lithiases rénales induites expérimentalement ;
- inhibition de la calcification des prothèses valvulaires cardiaques ;
- diminution de l'accumulation artérielle de cholestérol, d'élastine et de collagène.

En revanche, chez l'homme, les résultats furent décevants : les doses nécessaires pour inhiber les calcifications des tissus mous entrainèrent une inhibition concomitante de la minéralisation des tissus calcifiés : os, cartilage, émail, dentine, cément…

Cette inhibition de la minéralisation se produit entre 5 et 20 mg/kg/jour en IV et elle est réversible à l'arrêt de l'administration.
Une diminution concomitante du calcitriol est observée, accompagnée par une baisse de l'absorption intestinal de calcium mais il ne s'agit pas d'une action directe des bisphosphonates : elle est secondaire à l'inhibition de la minéralisation. C'est un mécanisme de régulation de l'absorption du calcium en fonction des besoins de l'organisme pour maintenir l'homéostasie.

L'utilisation des bisphosphonates dans la sclérodermie, la dermatomyosite et le « calcinosis universalis » n'a pas donné de résultats concluants.
Néanmoins, on peut noter qu'ils constituent une avancée dans la prise en charge de certaines ossifications ectopiques (fibrodysplasie ossifiante progressive, ossifications secondaires à un traumatisme crânien, une prothèse totale de hanche ou une lésion de la moelle épinière) même si leur propension à inhiber la minéralisation de l'os normal entrave leur utilisation thérapeutique. (12) (3)

Aujourd'hui, les bisphosphonates entrent dans la composition des pâtes dentifrices commercialisées dans certains pays : leur administration topique permet de lutter contre la formation de la plaque dentaire. (3)

1.2.2 - INHIBITION DE LA RESORPTION OSSEUSE

1.2.2.1 - RAPPEL SUR LE METABOLISME OSSEUX

Le tissu osseux est un tissu conjonctif en perpétuel remaniement.
Il est constitué d'une trame protéique (collagène et substance fondamentale inter-fibrillaire) sur laquelle se fixe la substance minérale (essentiellement du phosphate de calcium cristallisé sous forme d'hydroxyapatite).

Pendant l'enfance, modelage et remodelage osseux coexistent.
Après la croissance, seul le remodelage persiste. Il permet le renouvellement du tissu osseux, afin qu'il puisse remplir ses fonctions mécaniques, statiques et dynamiques.

D'autre part, le remodelage confère à l'os un rôle de réservoir minéral, en particulier pour le calcium, en le libérant ou en l'incorporant selon les besoins de l'organisme, de façon à maintenir l'homéostasie. (13)

Le remodelage a lieu dans des unités de remodelage d'environ 100 µm de diamètre : les BMU (Bone Modeling Units).
Elles sont situées aussi bien dans l'os cortical que dans l'os trabéculaire, et ne s'activent pas toutes en même temps (chez l'adulte jeune : 10 % de BMU sont activées en même temps). (14)

1.2.2.1.1 - LES CELLULES PARTICIPANT AU REMODELAGE OSSEUX

Le remodelage osseux est assuré principalement par deux types de cellules osseuses (15)

- ✓ **Les ostéoclastes**

Grandes cellules multi-nucléées, provenant de précurseurs hématopoïétiques (comme les monocytes et macrophages), ils sont responsables de la résorption osseuse : ils détruisent l'os âgé ou altéré en quelques jours grâce à leurs nombreuses enzymes lysosomales.

Ils s'attachent à la matrice osseuse par formation d'une bordure en brosse et acidifient le milieu extracellulaire grâce à une pompe ATPase à protons. La fraction minérale est ainsi solubilisée.
La digestion de la trame organique s'effectue ensuite sous l'action des enzymes protéolytiques contenues dans leurs lysosomes. (13) (14)

- ✓ **Les ostéoblastes**

Ce sont des cellules mésenchymateuses, dérivant d'une cellule souche pluripotente commune aux chondrocytes, fibroblastes, myoblastes et adipocytes.

Ils sécrètent du M-CSF (Macrophage Colony-Stimulating Factor) et du RANKL (Receptor Activator of Nuclear factor Kappa β Ligand) qui intervient dans la genèse des ostéoclastes. (16)

Ils sont responsables de la formation osseuse : ils sont capables de synthétiser une nouvelle trame protéique en quelques semaines.

À l'issue de la période de formation, les ostéoblastes peuvent se transformer en :

- cellules bordantes : cellules aplaties recouvrant les surfaces osseuses en phase quiescente, assurant la communication entre la surface osseuse, l'environnement cellulaire et les ostéocytes emmurés dans la matrice osseuse.
Sous l'effet de certains stimuli, elles libèrent la surface osseuse, permettant ainsi l'attraction des ostéoclastes.

- ostéocytes : ils proviennent de la transformation des ostéoblastes emmurés dans le tissu osseux, à l'intérieur d'une lacune péri-ostéocytaire.
Leurs fins prolongements cytoplasmiques leur permettent d'établir des contacts avec les autres ostéocytes et les cellules bordantes.
Ils interviennent essentiellement dans la transmission des signaux mécano-sensoriels et dans les échanges entre les cellules et le microenvironnement.

1.2.2.1.2 - LES DIFFERENTES PHASES DU REMODELAGE OSSEUX :

Le remodelage se déroule en quatre phases : (13)

1 - Phase d'activation et de résorption: les ostéoclastes se différencient et résorbent la matrice calcifiée de l'os

2 - Phase d'attraction et de multiplication des ostéoblastes

3 - Phase de formation : les ostéoblastes synthétisent la matrice osseuse

4 - Phase de minéralisation primaire (rapide) puis secondaire (lente)

La durée moyenne d'une séquence de remodelage est d'environ 4 mois.

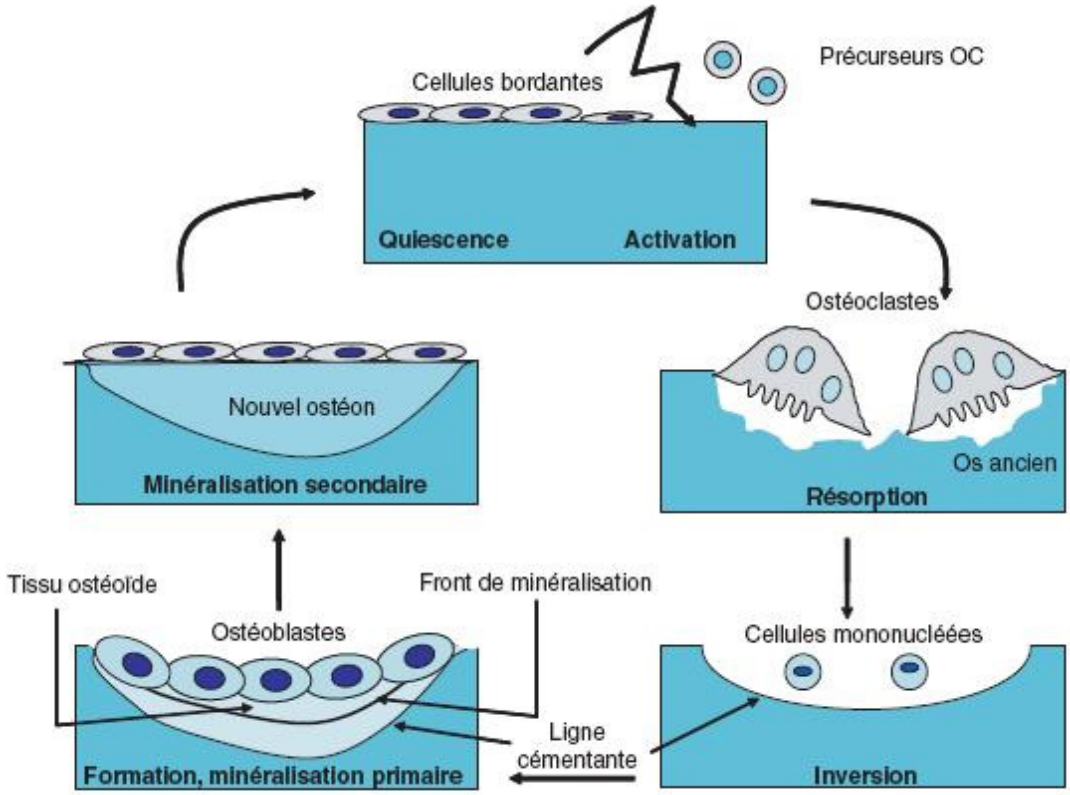


FIGURE 3 : LES DIFFERENTES PHASES DU REMODELAGE OSSEUX (17)

1- Phase d'activation et de résorption

La surface osseuse en phase quiescente est recouverte de cellules bordantes qui empêchent l'accès des ostéoclastes à la matrice osseuse.

✓ Activation

Sous l'action de facteurs ostéo-résorbants (hormone parathyroïdienne, vitamine D3 et prostaglandine E2), les ostéoblastes sécrètent du M-CSF : les précurseurs médullaires des ostéoclastes prolifèrent, les pré-ostéoclastes affluent et fusionnent pour donner des ostéoclastes

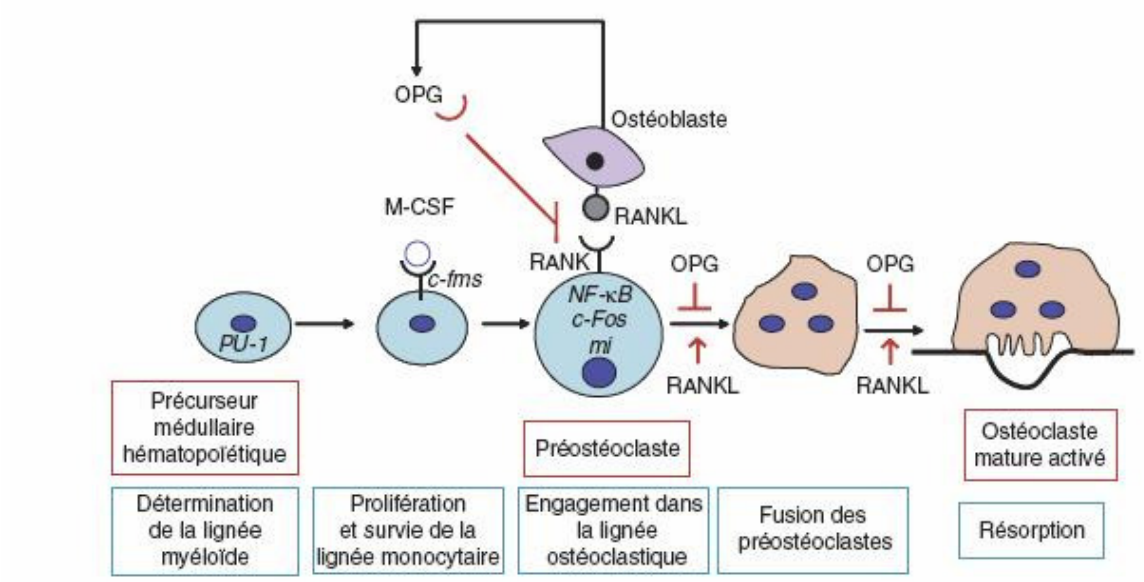


FIGURE 4 : DIFFERENCIATION DES CELLULES DE LA LIGNEE OSTEOCLASTIQUE (17)

De plus, les ostéoblastes synthétisent le RANKL, qui peut se lier :

- Soit à l'OPG (Ostéoprotégérine), protéine leurre sécrétée par les ostéoblastes
- Soit au RANK (Receptor Activator of Nuclear factor Kappa β), récepteur situé dans la membrane des précurseurs ostéoclastiques.).

La liaison RANKL/RANK stimule la différenciation ostéoclastique tandis que la liaison RANKL/OPG l'inhibe. (16)

Par compétition entre RANKL et OPG, l'ostéoblaste régule le nombre d'ostéoclastes actifs.

La calcitonine, hormone sécrétée par la glande thyroïde, est la seule à agir directement sur les ostéoclastes en diminuant leur activation.

Les cellules bordantes se rétractent : les ostéoclastes formés affluent et adhèrent à la matrice osseuse.

✓ Résorption

Chaque ostéoclaste devenu actif se fixe à la matrice et la phase de résorption de la matrice commence.

Elle s'effectue en deux étapes successives :

- dissolution de la phase minérale par acidification du milieu (grâce à une pompe à protons) dans le compartiment de résorption : les cristaux d'hydroxyapatite sont détruits et libèrent des ions Ca^{2+} et PO_4^{2-}.
- dégradation de la matrice organique sous l'action d'enzymes protéolytiques lysosomales (phosphatase acide, cathepsines, collagénases, métalloprotéinases)

La lacune de résorption ainsi créée est appelée lacune de Howship.

Une fois leur travail fini, les ostéoclastes meurent par apoptose et sont remplacés par des macrophages qui lissent le fond de la lacune.

La phase de résorption dure environ deux semaines. (14)

2- Phase d'attraction et de multiplication des ostéoblastes.

De nombreux facteurs favorisant la formation osseuse, initialement intégrés dans la matrice osseuse, sont relargués durant la phase de résorption : IGF (Insulin-like Growth Factors), FGF (Fibroblast Growth Factors), TGF b (Transforming Growth Factor-b), BMP (Bone Morphogenic Proteins), PDGF (Platelet Derived Growth Factor).

Leur libération active ainsi le recrutement et la prolifération des cellules ostéoprogénitrices présentes au fond de la lacune de Howship et stimule la différenciation des ostéoblastes.

3- Phase de formation :

Les ostéoblastes vont alors synthétiser les constituants de la matrice protéique osseuse non minéralisée appelée ostéoïde (collagène I, protéoglycanes, ostéocalcine).

Plusieurs hormones, notamment les œstrogènes, androgènes, et la vitamine D stimulent la production de cette matrice osseuse.

Le tissu ostéoïde comble la lacune de Howship.

4- Phase de minéralisation

Après un délai de 10 à 15 jours, le tissu ostéoïde se minéralise : les ostéoblastes synthétisent une phosphatase alcaline qui hydrolyse les esters phosphoriques inhibiteurs de la minéralisation et de l'ostéocalcine qui se lie aux ions Ca^{2+} et augmente leur concentration locale.
Des cristaux d'hydroxyapatite se forment entre les fibres de collagène.

Cette étape de minéralisation comporte deux phases : la première est rapide, elle est appelée minéralisation primaire, puis elle se poursuit par une minéralisation secondaire qui est plus lente et d'une durée variable.

La durée de la minéralisation secondaire est liée à la fréquence du remodelage : si elle est faible, la phase de minéralisation secondaire est allongée, d'où une augmentation de la minéralisation.
À l'inverse, un fort taux de remodelage conduit à un moindre degré de minéralisation du tissu osseux.
La durée totale de la phase d'ostéoformation est d'environ 3 mois. (14)

Une fois la phase de formation achevée, les ostéoblastes laissent la place aux cellules bordantes qui vont recouvrir la surface osseuse et demeurer quiescentes jusqu'à une prochaine activation locale des ostéoclastes.

Jusqu'à l'âge de 20 ans, la masse osseuse augmente progressivement.
A cet âge, le capital osseux est constitué ; il reste stable pendant quelques années, puis il va lentement diminuer, chez la femme comme chez l'homme, les mécanismes de destruction du tissu osseux l'emportant sur les mécanismes de construction.
Chez la femme, la perte osseuse s'accélère nettement à la ménopause, du fait de la carence en œstrogènes

1.2.2.2 - INHIBITION DE LA RESORPTION OSSEUSE PAR LES BISPHOSPHONATES

Les bisphosphonates sont de puissants inhibiteurs de la résorption osseuse. Nous savons aujourd'hui qu'ils agissent en provoquant la mort des ostéoclastes mais le mécanisme n'est pas encore totalement élucidé. (4)

Nous avons vu que l'inhibition de la calcification était expliquée par un mécanisme physico-chimique.
En ce qui concerne l'inhibition de la résorption osseuse, il s'agit surtout de mécanismes cellulaires et moléculaires.

1.2.2.2.1 - MODE D'ACTION PHYSICO-CHIMIQUE DES BISPHOSPHONATES

La forte affinité des bisphosphonates pour les cristaux d'hydroxyapatite permet leur incorporation dans la matrice osseuse.
Leur présence entraine une diminution de la dissolubilité de la substance osseuse. (6)

1.2.2.2.2 - MODE D'ACTION CELLULAIRE DES BISPHOSPHONATES

Lors de la résorption osseuse, les bisphosphonates liés à l'hydroxyapatite sont internalisés par les ostéoclastes.
Leur forte concentration intracellulaire provoque une perte d'adhérence des ostéoclastes puis leur apoptose. (18) (12)

Les bisphosphonates diminuent aussi l'ostéoclastogénèse en inhibant la fusion de leurs précurseurs (19) (20) (12) et ils réactivent les ostéoblastes. (6)

1.2.2.2.3 - MODE D'ACTION MOLECULAIRE DES BISPHOSPHONATES

Le mode d'action moléculaire diffère selon le type de bisphosphonates.

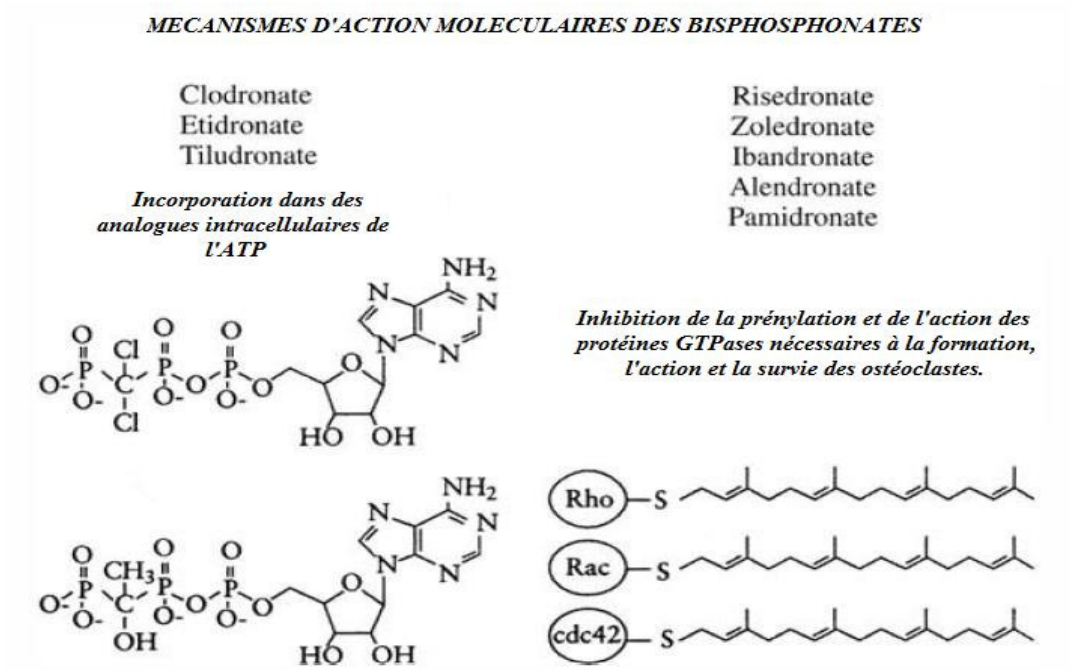


FIGURE 5 : MECANISMES D'ACTION MOLECULAIRES DES BISPHOSPHONATES (12)

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

L'étidronate, le clodronate et le tiludronate (bisphosphonates de 1ère génération) sont métabolisables par les cellules.

Après leur internalisation dans le cytoplasme des ostéoclastes, ils sont métabolisés en analogues non-hydrolysables de l'ATP. Leur accumulation entraîne l'inhibition des enzymes ATP-dépendantes : la pompe à proton ATPase dépendante ne peut plus acidifier le milieu et la cellule meurt par apoptose suite à un épuisement énergétique. (20) (4) (9)

L'apoptose des ostéoclates entraine donc une inhibition de la résorption osseuse

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

Les amino-bisphosphonates agissent de façon indirecte sur les ostéoclastes : ils interfèrent avec une voie de synthèse du cholestérol, la voie du mévalonate.

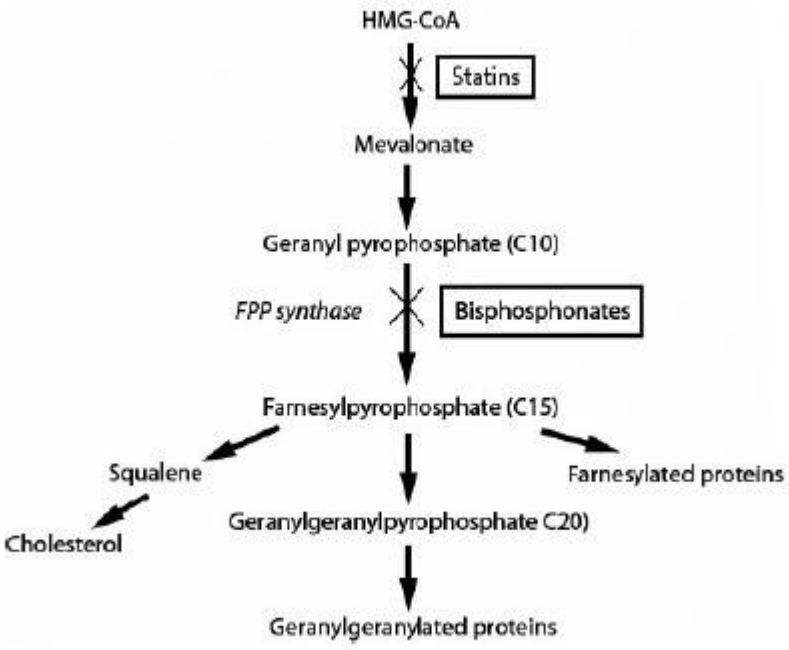


FIGURE 6 : LA VOIE DE SYNTHESE INTRACELLULAIRE DU MEVALONATE (21)

Les amino-bisphosphonates vont inhiber la farnésyl diphosphate synthase (FPP synthase), une enzyme importante qui conduit à la formation des stérols (dont le cholestérol) et des lipides isoprénoïdes : farnésyl diphosphate (FPP), isopentényl diphosphate (IPP), géranylgéranyl diphosphate (GGPP).

Les lipides isoprénoïdes FPP et GGPP sont responsables de la prénylation (modification post-traductionelle) de protéines comme les petites GTPases Rho, Ras, Rab et Rac. (1) (4) Ces petites GTPases sont des protéines de signalisation qui régulent un certain nombre de processus cellulaires tels que la formation de la bordure en brosse, l'organisation du cytosquelette et le trafic de vésicules, qui sont requis pour la fonction ostéoclastique. (9)

La prénylation est nécessaire au bon fonctionnement de ces protéines puisque le greffage de la chaine hydrophobe sert à ancrer les protéines dans les membranes cellulaires, et peut également participer à des interactions protéine-protéine. (12)

En présence de bisphosphonates, les ostéoclastes ne peuvent donc plus fabriquer de membrane cytoplasmique fonctionnelle et meurent par apoptose. (20)

Remarque : Les statines sont aussi des inhibiteurs de la voie du mévalonate. Leur action se situe en amont de celle des bisphosphonates : ce sont des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase.

In vitro, les statines se sont révélées être de plus puissants agents anti-résorptifs que les bisphosphonates. Cependant en clinique, aucun effet sur le métabolisme osseux n'a pu être mis en évidence puisqu'ils sont sélectivement captés par le foie, contrairement aux bisphosphonates qui sont captés par l'os. (12)

C'est donc leur sélectivité d'adsorption qui détermine leur spécificité d'action pharmacologique.

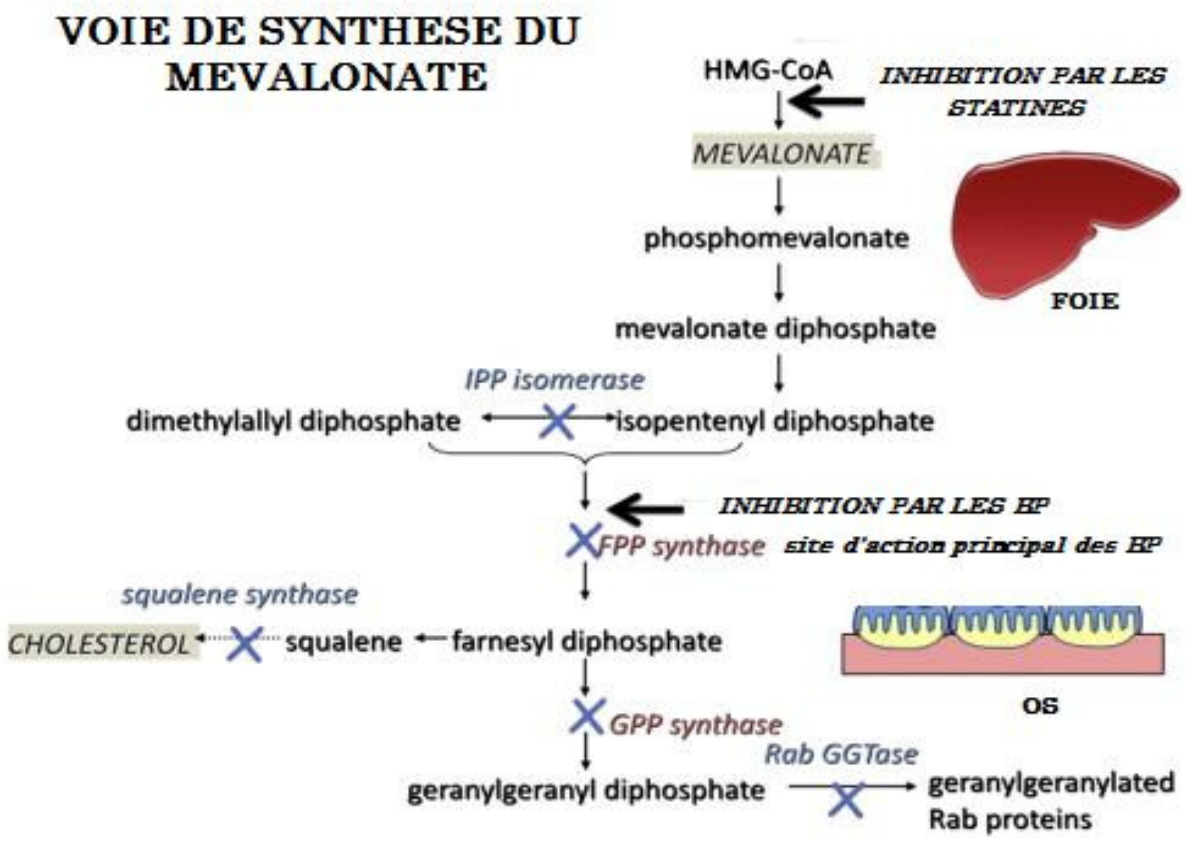


FIGURE 7 : COMPARAISON DU MODE D'ACTION MOLECULAIRE DES BISPHOSPHONATES ET DES STATINES (22)

Nous avons donc vu qu'en présence de bisphosphonates la résorption osseuse était diminuée.
En outre, une augmentation de la densité minérale osseuse lors d'un traitement par bisphosphonates a pu être observée lors de diverses études.

Plusieurs hypothèses sont avancées pour expliquer cette augmentation : (3)

- la formation osseuse, normalement en équilibre avec la destruction, ne diminuerait pas immédiatement après la diminution de la résorption osseuse provoquée par les bisphosphonates. Il y aurait donc une augmentation de la quantité d'os formé.

- l'os nouvellement formé aurait plus de temps pour se minéraliser avant d'être à nouveau remodelé puisque la résorption est diminuée, d'où une densité minérale osseuse plus importante (mais pas plus de formation osseuse)

- les bisphosphonates augmenteraient directement la formation osseuse au niveau des BMU.

Par conséquent, en présence de bisphosphonates, le bilan du remodelage osseux devient « moins négatif », voire même positif. (3)

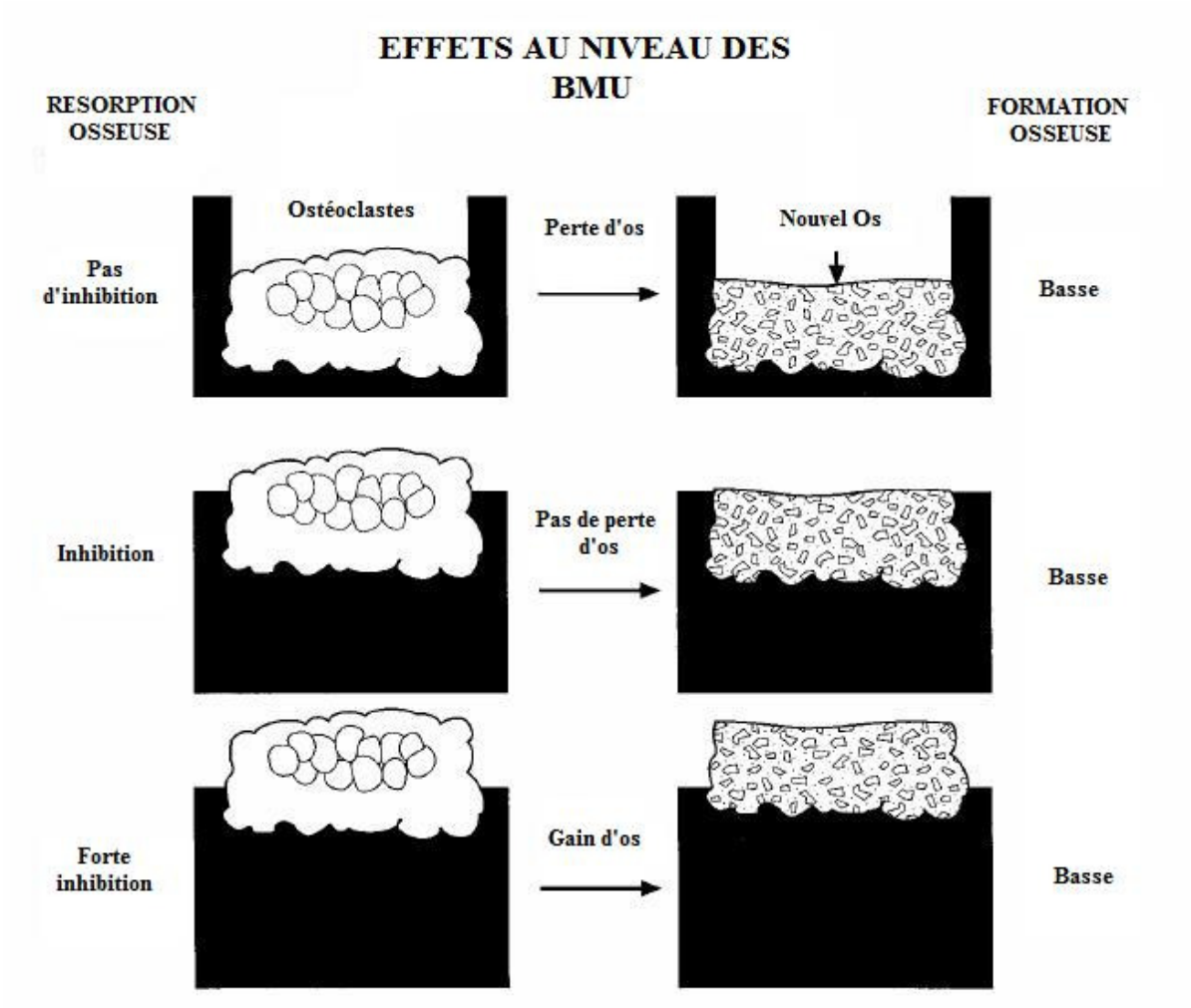


FIGURE 8 : EFFETS POSSIBLE DES BISPHOSPHONATES AU NIVEAU DES BMU (10)

Les bisphosphonates administrés en continu s'accumulent dans l'os.

Cependant l'importance de l'effet anti-résorptif dépend de la dose administrée et non pas de la quantité accumulée dans l'os puisque les bisphosphonates enfouis profondément dans le tissu osseux sont inactifs.

A long terme, il n'y a donc pas de risque de diminution du capital osseux aux doses thérapeutiques utilisées. (3)

1.2.3 - AUTRES EFFETS

1.2.3.1 - EFFET ANTI TUMORAL

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*.
Des expérimentations sur des modèles animaux ont aussi montré qu'ils pouvaient réduire la charge tumorale et ralentir la progression des lésions osseuses. (23) (19)

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. (3)
  De plus les bisphosphonates pourraient rendre les cellules tumorales plus sensibles aux lymphocytes T cytotoxiques et augmenter jusqu'à 50 fois cette population cellulaire (6)

- Mécanisme direct : les bisphosphonates semblent capables d'induire directement l'apoptose de lignées cellulaires tumorales (23)

De nombreux essais cliniques sont en cours pour tenter d'évaluer l'intérêt de l'administration de bisphosphonates en tant que traitement adjuvant dans certains cancers. (24)
Très récemment, les résultats de l'étude AZURE se sont révélés très décevants : l'administration systématique de zolédronate à des patientes atteintes de cancer du sein n'a pas permis d'améliorer ni la survie ni la fréquence des rechutes. (25)

L'absorption cellulaire des bisphosphonates étant assez mauvaise, la recherche se tourne actuellement vers le développement de pro-drogues qui, par activation intracellulaire, pourraient libérer des bisphosphonates à l'intérieur des cellules cancéreuses. (26)

1.2.3.2 - EFFET ANTI-ANGIOGENIQUE

Les amino-bisphosphonates possèderaient une activité anti-angiogénique : ils seraient capables de s'opposer à la formation de nouveaux vaisseaux en diminuant la prolifération des cellules endothéliales et en augmentant leur apoptose, en diminuant la formation des capillaires ainsi que le taux circulant de VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor). (19)

Le zolédronate et l'ibandronate ont ainsi montré *in vitro* leur capacité à inhiber la prolifération des cellules endothéliales.

Une diminution du Vascular Endothelial Growth Factor a également été observée chez les patients traités par pamidronate. (6)

L'effet anti-angiogénique de ces médicaments pourrait donc être comparé à l'effet de la radiothérapie qui altère le métabolisme osseux en associant une hypovascularisation, une hypocellularité et une hypoxie. (27)

L'importance de cette activité anti-angiogénique doit cependant être confirmée en clinique humaine.

1.2.3.3 - EFFET SUR LA FORMATION OSSEUSE

Des études ont suggéré que les bisphosphonates pourraient avoir un effet direct sur la formation osseuse : (3)

- Une augmentation de la formation osseuse a été observée au sein des BMU
- L'icadronate administré per os à dose toxique pendant 13 semaines a provoqué des formations osseuses intra-membraneuses au niveau intra-médullaire
- *In vitro* les bisphosphonates ont provoqué une prolifération des ostéoblastes et des cellules du cartilage ainsi qu'une production accrue de collagène et d'osteocalcine par les cellules osseuses et de protéoglycane par les cellules du cartilage.

Très récemment, une étude a montré que le zolédronate et l'ibandronate étaient capables d'améliorer l'expression des gènes des marqueurs de différenciation des ostéoblastes lorsqu'ils sont présents à une certaine concentration. En revanche, à des concentrations plus faibles, ils conduiraient à une diminution de l'expression de ces gènes.
Les bisphosphonates non azotés auraient moins d'influence. (28)

Cette hypothèse continue d'être approfondie.

1.2.3.4 - EFFET PRO-INFLAMMATOIRE

L'inhibition de la farnésyl diphosphate synthase (FPPS) provoque l'accumulation d'isopentenyl pyrophosphate (IPP) qui va activer les lymphocytes T. Ils libèrent alors du TNF-α, initiateur d'une phase inflammatoire.

Cet effet pro-inflammatoire est particulièrement bien mis en évidence par la survenue fréquente d'un syndrome pseudo grippal lors de l'administration IV de bisphosphonates. (29)

1.2.3.5 - EFFETS SUR LES TISSUS NON CALCIFIES

A très forte dose (et probablement pas à dose thérapeutique), les bisphosphonates ont montré de multiples effets qui restent encore mal connus : effets sur le système immunitaire, augmentation des HDL, inhibition de la croissance des parasites protozoaires (*Entamoeba, Plasmodies, Trypanosomes, Toxoplasma, Cryptosporidies, et Leishmania*), action sur la muqueuse gastrique… (12) (3)

In vitro, des bisphosphonates liés à une surface osseuse se sont aussi révélés capables d'inhiber la croissance de cellules épithéliales adjacentes. (30)

1.3 - RELATIONS STRUCTURE-AFFINITE ET STRUCTURE-ACTIVITE DES BISPHOSPHONATES

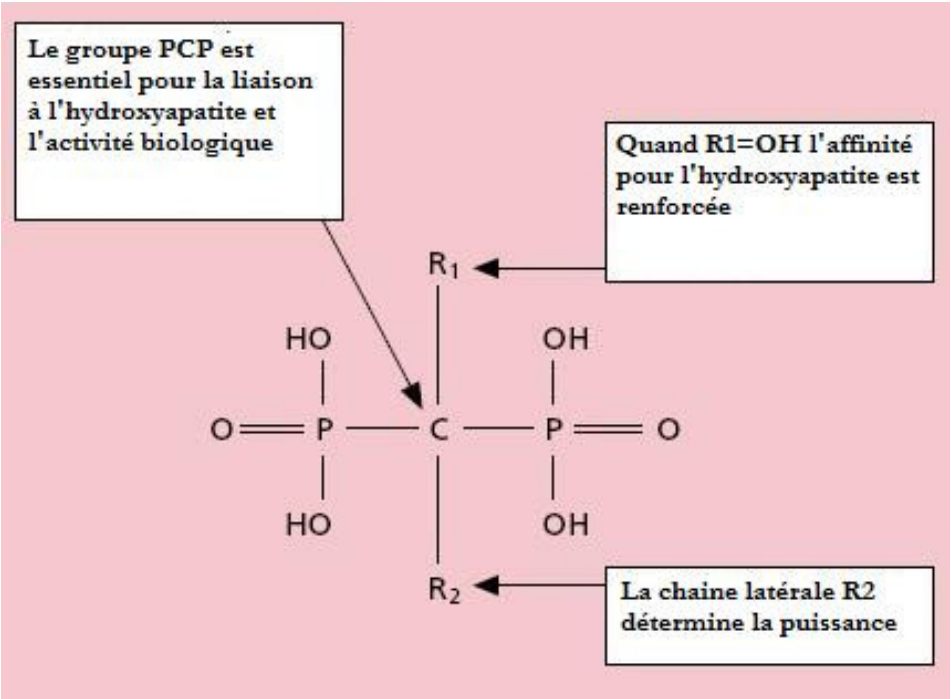


FIGURE 9 : LES RELATIONS STRUCTURE-AFFINITE ET STRUCTURE-ACTIVITE DES BISPHOSPHONATES (9)

1.3.1 - AFFINITE DE LA MOLECULE POUR LE TISSU OSSEUX

La chaine OH-P-C-P-OH est responsable de la forte affinité des bisphosphonates pour l'hydroxyapatite : les deux groupes phosphonates garantissent l'action rapide et ciblée sur l'os.

Ainsi, le remplacement d'un groupement hydroxyle par un groupement méthyle réduit fortement l'affinité de la molécule pour l'os.
Si la méthylation concerne les deux groupes phosphonates, la molécule n'a plus aucune affinité pour l'os et l'activité anti résorptive devient nulle. (12)

En revanche, l'ajout d'un radical hydroxyle sur le carbone central, en position R_1 permet d'accroitre l'affinité de la molécule pour l'hydroxyapatite : la liaison au calcium devient tridentée (12)

1.3.2 –POUVOIR ANTI-RESORPTIF DE LA MOLECULE

Nous avons vu que les chaines latérales R_1 et R_2 du carbone central pouvaient varier : selon leur composition, l'activité des bisphosphonates se modifie.

Si un radical hydroxyle en position R_1 renforce la liaison au calcium, le radical R_2, lui, joue un rôle dans les mécanismes cellulaires d'action des bisphosphonates : il détermine le pouvoir anti-résorptif.

Remarque : L'étidronate reste aujourd'hui le bisphosphonate le plus susceptible d'inhiber la calcification : les concentrations nécessaires pour inhiber la résorption osseuse sont semblables à celles qui empêchent la calcification. S'il n'est pas administré avec précaution, en doses limitées, il peut donc inhiber la minéralisation osseuse.
La modification de la chaine latérale des bisphosphonates synthétisés après l'étidronate a permis d'augmenter la puissance de l'activité anti résorptive, ils n'ont donc plus d'effets sur la calcification aux doses utilisées en thérapeutique. (9)

La puissance des bisphosphonates a été évaluée en mesurant la dose minimale nécessaire pour induire une ostéopétrose chez de jeunes rats pendant leur croissance. C'est la puissance de l'étidronate (la molécule la moins puissante) qui a été prise comme référence. (4)

DCI	Nom commercial	R1	R2	Puissance
Etidronate	Didronel®	OH	CH_3	1
Clodronate	Clastoban®	Cl	Cl	10
Tiludronate	Skélid®	H	S-Cl	10
Pamitronate	Arédia®	OH	CH_2-CH_2-NH_2	100
Alendronate	Fosamax®	OH	CH_2-CH_2-CH_2-NH_2	1 000
Risédronate	Actonel®	OH	CH_2 -	5 000
Ibandronate	Bondronat® Boniva®	OH	CH_2-CH_2-N-C_5H_{11}	10 000
Zoledronate	Zometa®	OH	CH_2-N	20 000

TABLEAU 2 : STRUCTURE MOLECULAIRE ET PUISSANCE DES DIFFERENTS BISPHOSPHONATES COMMERCIALISES EN FRANCE (31)

Les bisphosphonates de 1ère génération sont les moins puissants. La longueur de leur chaine aliphatique a une influence sur la puissance de la molécule.
Elle est à son apogée lorsque la chaine atteint 4 carbones mais diminue si elle s'allonge encore. (12)

Les bisphosphonates de 2ème génération (pamidronate et alendronate) contiennent un atome d'azote primaire dans une chaîne alkyle : il permet d'augmenter la puissance de la molécule jusqu'à 100 fois par rapport aux bisphosphonates de 1ère génération. (9)

La présence d'une amine tertiaire, comme dans l'ibandronate, permet d'accroitre encore plus le pouvoir anti-résorptif. (12) (9)

Aujourd'hui, le risédronate et le zolédronate sont les molécules les plus puissantes : ils possèdent un atome d'azote à l'intérieur d'un hétérocycle.
Leur puissance est jusqu'à 20 000 fois supérieure à celle de l'étidronate. (9)

Actuellement, la relation structure-activité des bisphosphonates n'est toujours pas entièrement élucidée.
L'effet de l'azote, bien que mis en évidence, n'est pas encore expliqué.
La structure tri-dimensionnelle semble être impliquée puisque pour une même formule chimique, différents stéréo-isomères peuvent voir varier leur puissance d'un facteur 10. Il y a donc certainement une liaison à des « récepteurs » ou sites actifs. (3)

Remarque : On a longtemps pensé que seuls les bisphosphonates géminés (avec un seul C entre les deux P) pouvaient être efficace.
En 1995 on a montré que des composés à longue chaine pouvaient être efficaces sur la calcification ainsi que sur la résorption osseuse si une cétone est ajoutée en alpha près des fonctions phosphoriques. (3)

❖ POUR RESUMER

La capacité des bisphosphonates à inhiber la résorption osseuse dépend de deux critères fondamentaux : (12)

- Le ciblage rapide et efficace du tissu osseux est assuré par les deux groupes phosphonates et un groupe hydroxyle en R_1
- L'activité de la molécule et ses cibles moléculaires sont déterminées par la composition et la structure tridimensionnelle de la chaine latérale R_2.

1.4 - PRINCIPALES UTILISATIONS CLINIQUE DES BISPHOSPHONATES

Les bisphosphonates sont utilisés dans le traitement des affections osseuses résultant d'une ostéolyse accrue.

Initialement utilisés dans la maladie osseuse de Paget dès les années 70, leurs indications se sont progressivement étendues : traitement des tumeurs osseuses d'origine hématologique (myélome multiple) ou métastatique, traitement des hypercalcémies, prévention et traitement de l'ostéoporose … (11) (22)

Avec l'allongement de l'espérance de vie, l'incidence des pathologies malignes et de l'ostéoporose est en constante augmentation.
Les bisphosphonates sont donc de plus en plus utilisés, et le FOSAMAX® figure déjà parmi les 20 médicaments les plus prescrits au monde. (32) (33)

DCI	Nom commercial	Voie d'administration	Puissance	Indications
Bisphosphonates première génération				
Étidronate	Didronel®	Per os	1	Ostéoporose
Clodronate	Clastoban®	Per os/i.v.	10	Oncohématologie
	Lytos®	Per os	10	Oncohématologie
Tiludronate	Skélid®	Per os	10	Maladie de Paget
Bisphosphonates deuxième génération				
Pamidronate	Pamidronate®	i.v.	100	Oncohématologie, maladie de Paget
Alendronate	Fasamax®	Per os/i.v.	1 000	Ostéoporose
	Fosavance®	Per os	1 000	Ostéoporose
Bisphosphonates troisième génération				
Risédronate	Actonel®	Per os	5 000	Ostéoporose, maladie de Paget
Ibandronate	Bonviva®	Per os/i.v.	10 000	Ostéoporose
	Bondronat®	i.v.	10 000	Oncohématologie
Zolédronate	Zometa®	i.v. (1 injection/mois)	20 000	Oncohématologie
	Aclasta®	i.v. (1 injection/an)	20 000	Ostéoporose, maladie de Paget

DCI : dénomination commune internationale ; i.v. : intraveineux.

TABLEAU 3 : PRINCIPAUX BISPHOSPHONATES UTILISES EN THERAPEUTIQUE, NOMS COMMERCIAUX ET INDICATIONS (29)

Plus récemment encore, les bisphosphonates ont fait leur apparition dans la prise en charge d'autres pathologies osseuses plus rares : syndrome SAPHO, dysplasie fibreuse des os, fibrodysplasie ossifiante progressive, ostéogénèse imparfaite. (34) (35)

Aujourd'hui, l'utilisation des bisphosphonates est également à l'étude dans de nombreux autres domaines : perte osseuse péri-prothétique, intégration osseuse des implants, maladies parodontales, nécrose aseptique de la hanche, calcinose de la dermatomyosite juvénile… (35) (36)

1.4.1 - OSTEOPOROSE

1.4.1.1 – DEFINITION DE L'OSTEOPOROSE

L'ostéoporose est une maladie diffuse du squelette qui se caractérise par une diminution de la masse osseuse et une altération de la microarchitecture du tissu osseux.
Le squelette est alors fragilisé, le risque de fracture est augmenté. (37)

- ✓ Variations de la masse osseuse au cours de la vie

La masse osseuse atteint son maximum vers l'âge de 20 ans, une fois la croissance finie. Elle reste stable jusqu'à l'âge de 50 ans puis commence à décroitre.
Chez l'homme, la perte osseuse est lente et régulière : 0.5 à 1% par an.
Chez la femme, elle s'accélère autour de la ménopause, le déficit en œstrogène provoquant un emballement des ostéoclastes (3-5% par an pendant 2 à 3 ans), puis elle ralentit (1-2% par an pendant 5 à 10 ans) jusqu'à atteindre un rythme semblable à celui des hommes. (38)

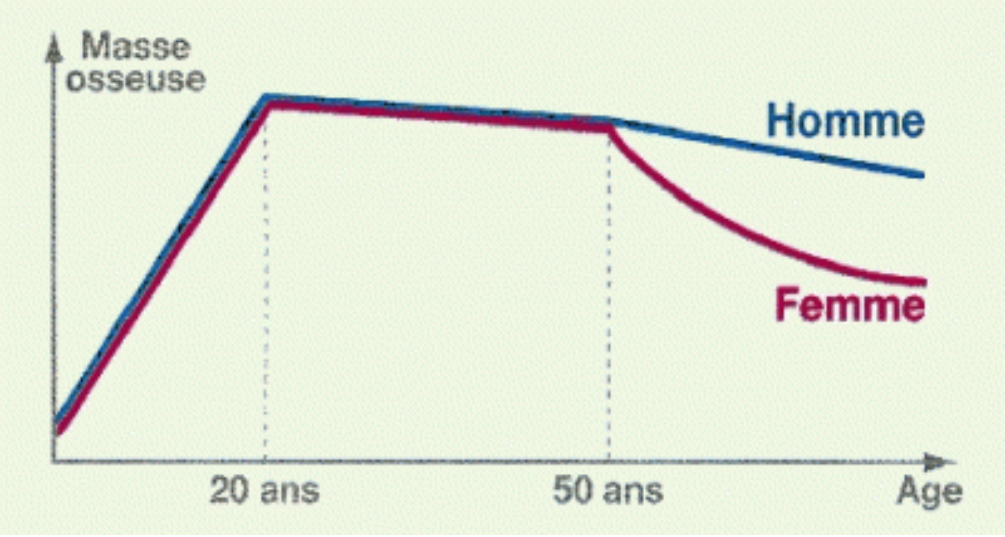


FIGURE 10 : EVOLUTION DE LA MASSE OSSEUSE EN FONCTION DE L'AGE CHEZ L'HOMME ET LA FEMME (38)

Cette perte de masse osseuse peut être sans conséquence ou alors conduire à une ostéoporose, si la masse osseuse maximum était faible ou s'il y a certains facteurs de risque associés : inactivité physique, carence vitamino-calcique, tabagisme, alcoolisme, indice de masse corporelle faible, traitements inducteurs d'ostéoporose... (37)

✓ L'ostéoporose

On distingue deux types cliniques d'ostéoporose : (37)

- l'ostéoporose liée à l'âge (la plus répandue) :
  Elle est deux à trois fois plus fréquente chez la femme, en raison de la privation hormonale post-ménopausique, les œstrogènes contrôlant le remodelage osseux en diminuant la résorption osseuse et en augmentant l'ostéoformation.
  Cependant elle n'épargne pas l'homme, chez qui elle survient à un âge plus avancé.
  Ainsi, l'ostéoporose touche 8 à 18 % des femmes et 5 à 6 % des hommes de plus de 50 ans.

- l'ostéoporose secondaire à certains traitements (corticothérapie prolongée) ou certaines pathologies (hyperparathyroïdie, hyperthyroïdie, hypercorticisme, hypogonadisme, ostéogenèse imparfaite)

L'ostéoporose est diagnostiquée grâce à la mesure de la DMO (Densité Minérale Osseuse) par ostéodensitométrie par absorptiométrie biphotonique aux rayons X (technique de référence).

Son résultat est exprimé par le T-score, écart entre la densité osseuse mesurée et la densité osseuse théorique de l'adulte jeune de même sexe, au même site osseux (rachis lombaire, extrémité supérieure du fémur ou poignet). (39)

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. (39)

Aujourd'hui, l'ostéoporose est reconnue comme étant un problème majeur de santé publique. (37)

L'incidence des fractures ostéoporotiques augmente avec l'âge dans les deux sexes. Elles touchent surtout les vertèbres et la hanche (col du fémur), mais aussi le poignet.
Ce sont ces fractures et leurs complications qui font la gravité de l'ostéoporose

Selon l'International Osteoporosis Foundation, 10% des femmes de 60 ans et 40% des femmes de 80 ans seraient atteintes d'ostéoporose avérée.
On estime qu'une fracture ostéoporotique se produit toutes les 3 secondes dans le monde. (40)

En plus des conséquences personnelles (douleurs chroniques, mobilité réduite, perte d'autonomie, augmentation de la mortalité), les répercussions économiques sont importantes : en Europe, l'incapacité due à l'ostéoporose est plus grande que celle causée par les cancers (à l'exception du cancer du poumon) et elle est comparable voire supérieure à celle entrainée par des maladies chroniques telles que la polyarthrite rhumatoïde, l'asthme ou les pathologies cardiaques liées à l'hypertension. (40)

1.4.1.2 - PREVENTION DE L'OSTEOPOROSE ET DES FRACTURES OSTEOPOROTIQUES

Elle repose avant tout sur des mesures hygiéno-diététiques (activité physique régulière, apport vitamino-calcique, lutte contre le tabagisme et l'alcoolisme, maintien d'un IMC normal) visant à constituer une masse osseuse aussi importante que possible pendant les vingt premières années de la vie, puis à lutter contre les facteurs de risques modifiables de perte osseuse. (37)

La prévention médicamenteuse reste limitée. (37)

Lorsqu'il existe une pathologie causale (hypogonadisme prolongé, hyperthyroïdie évolutive, hyperparathyroïdie, hypercorticisme) le traitement de celle-ci viendra compléter les mesures hygiéno-diététiques. (37)

Dans le cas d'une corticothérapie prolongée par voie générale (supérieure à 3 mois) à des doses supérieures ou égales à 7,5 mg/jour d'équivalent prednisone, la prévention de l'ostéoporose cortisonique devra être envisagée et instaurée si possible dès le début pour prévenir efficacement la perte de masse osseuse. (37)
L'étidronate (400 mg/jour pendant 2 semaines suivis de 1g de Ca/ jour pendant 10 semaines) et le risédronate (5 mg/jour) ont l'AMM et sont remboursés dans l'ostéoporose cortisonique. L'alendronate (5 mg/jour) possède aussi l'AMM pour cette indication mais n'est pas remboursé. (37)

En ce qui concerne l'ostéoporose liée à l'âge, le traitement hormonal substitutif de la ménopause permet de lutter contre la perte osseuse liée à la carence hormonale, mais ce n'est actuellement pas une indication de prescription de ce type de traitement, sauf en cas de risque élevé et d'intolérance ou de contre-indication aux autres traitements préventifs. (39)

Trois bisphosphonates (l'alendronate 5 mg/j, l'ibandronate 150mg/mois, risédronate 5 mg/jour), et le raloxifène (60mg/jour) possèdent l'AMM dans la prévention des fractures ostéoporotiques chez les femmes ménopausées à risque élevé d'ostéoporose (T-score ≤ -3 ou ≤ -2.5 associé à d'autres facteurs de risque comme âge ≥ 60 ans, IMC ≤ 19, ménopause précoce…) (41)
Ils ne peuvent cependant pas être remboursés dans cette indication. (37)

1.4.1.3 - TRAITEMENT DE L'OSTEOPOROSE

Le traitement médicamenteux de l'ostéoporose vise à corriger la fragilité osseuse afin de réduire le risque de fracture.

On doit toujours lui associer la recherche et la correction d'un déficit en calcium et/ou en vitamine D ainsi que la prévention des chutes (correction de l'acuité visuelle, traitement de troubles neuromusculaires ou orthopédiques, action sur l'environnement domestique du patient, précautions particulières avec les traitements pouvant altérer la vigilance tels que les somnifères ou les tranquillisants…)

Six médicaments ont aujourd'hui l'AMM dans le traitement de l'ostéoporose avérée (T-score ≤ -2.5) avec au moins un antécédent de fracture de fragilité. (37)

- quatre médicaments de la classe des bisphosphonates :

- l'alendronate 10 et 70 mg /jour (FOSAMAX®, FOSAVANCE®, ADROVANCE®)
- le risédronate 5mg/jour ou 35 mg/semaine (ACTONEL®)
- l'étidronate 400 mg/jour pendant 2 semaines puis 1g/jour de Calcium pendant 10 semaines (DIDRONEL®) Le niveau de preuve de son efficacité antifracturaire est inférieur à celui de l'alendronate et du risédronate), son efficacité n'est pas démontrée sur les fractures extra-vertébrales. (39)
- l'ibandronate 150mg/mois (BONVIVA®) (action démontrée uniquement sur les fractures vertébrales).

En plus de diminuer le remodelage osseux, les bisphosphonates permettent d'augmenter la densité minérale osseuse.
Ils permettent ainsi une diminution importante du nombre de fractures, vertébrales et non vertébrales. (42)

De nombreuses études ont montré leur efficacité et leur tolérance dans le traitement de l'ostéoporose à long terme.

- raloxifène 60mg/jour (EVISTA®, OPTRUMA®) (modulateur sélectif des récepteurs aux œstrogènes, SERM) : préférentiellement utilisé chez les patientes à faible risque de fracture non vertébrale (col du fémur).
Ce médicament se comporte comme un agoniste œstrogénique sur l'os (d'où un effet anti ostéoporotique) et le profil lipidique (diminution des LDL et du cholestérol total) et comme un antagoniste œstrogénique au niveau de l'utérus et des seins (effet préventif sur le cancer du sein). Il est cependant dénué d'effet sur les autres symptômes ménopausiques comme les bouffées de chaleur. (41)

Le choix du raloxifène chez une femme ménopausée devra donc prendre en compte les symptômes de la ménopause, les effets sur l'utérus, le sein et les risques et bénéfices cardiovasculaires. (39)

- ranélate de strontium 2g/jour (PROTELOS®) : Cation divalent proche du calcium, présent à l'état de trace dans l'os physiologique, il est capable de stimuler la réplication des précurseurs ostéoblastiques ainsi que la formation osseuse, et d'inhiber la différenciation et l'activité des ostéoclastes d'où une réduction de la résorption osseuse. (41)
Le ranélate de strontium permet de réduire le risque de fracture vertébrale et de la hanche.

- le tériparatide 20ug/jour en sous-cutané (FORSTEO®) : Partie active de la parathormone PTH, il stimule la formation osseuse par effet direct sur les ostéoblastes sans modification de l'activité ostéoclastique, entrainant un gain progressif de masse osseuse.
Il est réservé aux formes sévères avec au moins deux fractures vertébrales, ne répondant pas suffisamment au traitement par bisphosphonates. (41)
Son efficacité n'a pas été démontrée sur les fractures extra-vertébrales. (39)

1.4.2 - TUMEURS OSSEUSES METASTATIQUES

Les bisphosphonates sont des médicaments de choix pour inhiber la résorption osseuse induite par les tumeurs osseuses.
En effet les cellules tumorales induisent une ostéolyse, de façon indirecte en stimulant l'ostéoclastogenèse (par libération de PTH-rP, d'IL-6). (12) (20)
La diminution de la résorption osseuse permet de prévenir le développement de nouvelles lésions ostéolytiques et la survenue de nouvelles fractures.
L'hypercalcémie, provoquée par l'ostéolyse accrue et responsable de troubles de la conscience, du rythme cardiaque, de nausées et de troubles du transit, est elle aussi régulée. (20)
Les bisphosphonates permettent ainsi une amélioration de la douleur et de la qualité de vie des patients atteints de métastases osseuses. (3) (1) (4)

Dans cette indication, les bisphosphonates sont administrés par voie injectable. La biodisponibilité est alors de 100% et les effets secondaires digestifs sont inexistants.
Les molécules les plus utilisées sont le pamidronate (AREDIA®), le clodronate (CLASTOBAN®), et le zolédronate (ZOMETA®) (1) (6)

Leur efficacité a été prouvée lors d'essais cliniques en utilisant comme critère la survenue d'un événement osseux tel qu'une fracture pathologique, une compression médullaire ou une hypercalcémie maligne.
L'utilisation des bisphosphonates a permit de réduire significativement la survenue de ces évènements chez des patients atteints de myélome, de cancer métastatique du sein, de la prostate, du poumon, du rein... (12)

En plus de leur action anti-résorptive, les bisphosphonates semblent avoir la capacité de réduire les métastases osseuses ainsi que la masse tumorale globale.
Leur action synergique, en association avec d'autres agents de chimiothérapie, est aujourd'hui clairement établie.
Le mécanisme n'est pas encore élucidé, mais il se pourrait qu'il soit du à une diminution de la libération de facteurs de croissance, normalement présents dans la matrice osseuse et relargués lors de la résorption.
Les bisphosphonates pourraient de plus avoir un effet direct sur les cellules tumorales en modifiant leur fixation et en induisant leur apoptose.

1.4.3 - MALADIE OSSEUSE DE PAGET

La maladie osseuse de Paget est une ostéopathie localisée (au niveau d'un ou plusieurs os) qui se traduit par un remodelage osseux excessif.
Elle s'explique par un trop grand nombre d'ostéoclastes, probablement du à un défaut d'apoptose. (12)

L'origine de cette maladie n'est pas encore connue mais elle pourrait être d'origine virale (paramyxovirus) ou encore liée à une mutation sur des gènes proches des gènes des facteurs de croissance (séquestosome). (20)

L'atteinte touche principalement les os du bassin, du crâne, le rachis lombaire et les os longs. Leur microarchitecture est anormale, ils s'hypertrophient progressivement et se déforment.

La maladie osseuse de Paget est associée à d'importantes complications : arthrose, fractures, troubles neurologiques (par compression de nerfs) et plus rarement ostéosarcome. (35)

L'administration de bisphosphonates permet de diminuer le remodelage osseux. Ainsi, la morphologie osseuse est améliorée et les douleurs liées à la déformation sont soulagées. (1) Leur efficacité est contrôlée par le dosage des phosphatases alcalines, leur diminution témoignant de la réduction du remodelage osseux.

Plusieurs bisphosphonates sont actuellement approuvés pour le traitement de la maladie de Paget : (35)

- administration per os : étidronate (5-10mg/jour pendant 6 mois ou 11-20mg/jour pendant 3 mois), tiludronate (400mg/jour pendant 3 mois), alendronate (40mg/jour pendant 6 mois) et risédronate (30mg/jour pendant 2 mois)

- administration IV : pamidronate (30 mg/ jour en 4h sur 3 jours consécutifs) et acide zolédronique (5mg en 15 min).

Ce sont les nouveaux bisphosphonates qui se montrent les plus efficaces : le zolédronate (en perfusion unique de 5 mg) permet une meilleure et une plus longue inhibition du remodelage osseux que le risédronate donné per os à 30mg/jour pendant 2 mois. (12)

1.4.4 - MYELOME MULTIPLE

Le myélome multiple, ou maladie de Kahler, est un cancer hématologique qui touche les plasmocytes, producteurs d'anticorps.

Il est caractérisé par le développement de plasmocytomes, tumeurs ostéolytiques à plasmocytes, sécrétant dans 80% des cas une immunoglobuline monoclonale de type G (2/3 des cas) ou de type A (1/3 des cas).
La survie moyenne est de 5 ans.

Une des complications de la maladie est la perte de l'équilibre entre la formation et la résorption osseuse, se traduisant par une ostéolyse accrue.
Le processus lytique est différent de celui observé dans les métastases osseuses, ou la résorption osseuse est suivie d'une nouvelle formation d'os. Dans le cas du myélome multiple, même si la réponse au traitement est satisfaisante, les lésions osseuses ne sont pas réparées et peuvent continuer à évoluer.
Ces patients ont donc recours à des séances de radiothérapie et des analgésiques pour soulager leurs douleurs osseuses. (43)

Au cours des 20 dernières années, les bisphosphonates sont devenus un des piliers du traitement du myélome multiple.
Les perfusions mensuelles de pamidronate ou zolédronate ont permis de réduire les complications squelettiques ainsi que les douleurs osseuses et l'hypercalcémie. (43)

De plus, de récentes études ont montré que les bisphosphonates pourraient avoir une action propre contre le myélome :

- Le pamidronate a montré sa capacité à inhiber la production d'IL-6 par des cellules de myélome prélevées sur des patients atteints (44)

- Un effet cytotoxique direct a été mis en évidence *in vitro* sur des lignées de cellules de myélome ainsi que sur des cellules provenant de patients atteints. (45)

L'efficacité réelle des biphosphonates dans le traitement du myélome multiple doit cependant être confirmée par des essais cliniques.

1.4.5 - HYPERCALCEMIE

L'hypercalcémie se caractérise par une augmentation anormale du taux de calcium dans le sang, dépassant 2.6 mmol/L.

Les causes d'hypercalcémie sont nombreuses : hyperparathyroïdie, métastases osseuses ostéolytiques, affections hématologiques malignes (myélome, lymphome non-hodgkinien, leucémie…), sarcoïdose, iatrogénie, immobilisation prolongée…

Les symptômes sont peu spécifiques : constipation, nausées, vomissements, polyurie, polydipsie, état confusionnel... (46)

C'est une affection grave, pouvant engager le pronostic vital dans ses formes les plus aigües. Elle doit donc être prise en charge rapidement. (46)

Les bisphosphonates ne sont efficaces que dans les hypercalcémies dont le mécanisme principal est l'hyper-résorption osseuse, c'est-à-dire principalement dans le cas de métastases osseuses ostéolytiques, d'hyperparathyroïdie et d'affections hématologiques malignes.
En revanche, ils n'ont aucun effet sur la réabsorption tubulaire rénale du calcium. (47)
Seules les spécialités injectables sont utilisées, essentiellement le pamidronate et le zolédronate.
Leur efficacité est cependant diminuée lorsque l'hypercalcémie récidive.
Une réhydratation importante doit être associée aux bisphosphonates : on recommande d'administrer entre 2 et 4 litres de solution saline isotonique par jour.
Pour faciliter l'excrétion urinaire de calcium et éviter une surcharge volumique, on peut également associer des diurétiques de l'anse comme le furosémide. (46)

La calcitonine, inhibant la résorption osseuse et augmentant la calciurie, peut aussi être utilisée.
Son effet est rapide, maximal en 12 à 24 heures, mais de courte durée en raison d'un phénomène d'échappement se développant après 3 jours de traitement.
La calcitonine n'a donc pas sa place en monothérapie mais elle constitue un traitement adjuvant aux bisphosphonates pendant les trois premiers jours pour les hypercalcémies sévères mettant en danger la vie du patient. (46)

1.5 - EFFETS INDESIRABLES DES BISPHOSPHONATES

Les bisphosphonates sont utilisés dans la pratique clinique depuis plus de 40 ans. Globalement, ils se sont révélés peu toxiques en raison de leur activité spécifique sur le tissu osseux et de leur brève présence dans la circulation sanguine.

Ils sont cependant susceptibles d'entrainer divers effets indésirables.
Certains sont bien connus et maitrisés, comme par exemple les troubles gastro-intestinaux engendrés par les formes administrées per os ou le risque d'insuffisance rénale aigüe provoqué par une perfusion IV trop rapide.
D'autres, mis en évidence plus récemment, apparaissent plus inquiétants : c'est le cas des ostéonécroses de la mâchoire et des fractures fémorales atypiques.

1.5.1 - EFFETS INDESIRABLES GASTRO-INTESTINAUX

Les effets indésirables gastro-intestinaux liés à l'administration per os de bisphosphonates azotés sont relativement fréquents.
Ils constituent la première cause d'arrêt du traitement (48) (49)

Les symptômes fréquemment rapportés sont des douleurs abdominales, des dyspepsies, des brûlures d'estomac, des nausées, un reflux gastro-œsophagien…
Cliniquement, on peut parfois observer des œsophagites, des gastrites ainsi que des duodénites.
Ces effets indésirables apparaissent aussi bien avec l'alendronate qu'avec le risédronate, sans différence significative. (48)

La survenue de diarrhée est en revanche plus fréquemment observée avec les anciens bisphosphonates ne contenant pas d'azote. (48)

La physiopathologie des érosions œsophagiennes et gastriques observées reste mal comprise. Il semblerait que l'inhibition de la voie du mévalonate bloque la croissance des kératinocytes et compromette ainsi la cicatrisation des muqueuses. (1) (48)

Les études publiées par Peter et al. (50) montrent que l'irritation œsophagienne associée à l'alendronate est favorisée par plusieurs facteurs :

- Un contact prolongé du comprimé avec la muqueuse : une dissolution du comprimé dans de l'eau déminéralisée chaude peut atténuer voire supprimer les effets indésirables gastro-œsophagiens
- Un reflux du contenu acide de l'estomac contenant l'alendronate : l'œsophage se trouve alors exposé au médicament sous forme d'acide libre qui est extrêmement irritant.
- Une anomalie œsophagienne préexistante.

Pour éviter la survenue de ces effets gastro-intestinaux, il est conseillé d'avaler le comprimé avec un grand verre d'eau et de ne pas se coucher pendant les 30 minutes qui suivent la prise pour éviter le risque de reflux gastro-œsophagien. (3) (5)

Remarque : survenue de cancers de l'œsophage

En 2009, la FDA a publié un rapport sur une série de 23 patients traités par alendronate et ayant développé un cancer de l'œsophage.
Le cancer de l'œsophage étant rare en Europe et en Amérique du Nord, il a été impossible d'effectuer des essais cliniques concluants sur l'éventuel lien entre l'alendronate et la survenue du cancer.
Aujourd'hui, aucune étude animale n'a pu montrer que les bisphosphonates pouvaient induire une transformation maligne de l'épithélium de l'œsophage.
Nous savons seulement que la croissance des kératinocytes peut être inhibée par bisphosphonates contenant de l'azote *in vitro.*

Plusieurs études ont suivi et certaines ont mis en évidence une augmentation des cancers de l'œsophage chez les patients traités par bisphosphonates.
Cependant ces constatations ne peuvent suffire : la survenue d'œsophagite lors d'un traitement par bisphosphonates per os entraine un plus grand nombre d'endoscopies d'où un taux de diagnostic de cancer de l'œsophage plus élevé que dans la population normale.
De plus ces cancers peuvent être découverts plus tôt, lorsqu'ils sont encore localisés au niveau de l'œsophage et qu'ils n'ont pas encore gagné tout l'appareil digestif supérieur.

D’autres études ont au contraire montré une non-augmentation des cancers de l’œsophage, voire même une diminution du risque.
Aujourd’hui, il n’existe donc aucune preuve de relation de cause à effet. (48)

1.5.2 - SYNDROME PSEUDO GRIPPAL

L’administration par voie parentérale de bisphosphonate entraine 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.

Ce type d'événement indésirable est généralement un peu plus prononcé après la première perfusion qu'après les doses suivantes.

En 1997, Thiébaud et coll. ont démontré que le pamidronate, le clodronate, et le zolédronate augmentaient la libération des cytokines pro-inflammatoires (IL-6 et TNF-α) dans le sang dans les 3 jours suivants une administration IV unique. (51)

Ces réactions sont considérées comme rares avec les bisphosphonates oraux, mais la survenue de douleurs musculo-squelettiques dans les 48h suivants une administration hebdomadaire d’alendronate ou de risédronate toucherait en réalité 1 personne sur 5. (52)

1.5.3 - HYPOCALCEMIE

L'hypocalcémie est une complication rare mais elle peut être à l'origine de graves problèmes cardiaques.

L'inhibition de l'activité ostéoclastique provoque en quelques semaines une diminution du calcium et du phosphore sérique.
Cette diminution entraine normalement une élévation de la PTH qui va permettre d'augmenter la réabsorption tubulaire du calcium et de former de la Vitamine D active.

Cependant une hypocalcémie sévère peut se produire si on administre des bisphosphonates puissants (ex : zolédronate) à des patients présentant un fort remodelage osseux (maladie de Paget polyostotique) ou ayant une prédisposition à l'hypocalcémie (hyperparathyroïdie légère ou non diagnostiquée, ostéomalacie sévère). (49)

Une légère hypocalcémie peut aussi se produire chez certains patients et induire des crampes musculaires ou des épisodes de tétanies. (4)

1.5.4 - MANIFESTATIONS OCULAIRES

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, et leur fréquence augmente lorsqu'un syndrome pseudo-grippal se produit après les injections. (49)

La molécule en cause doit alors être arrêtée et il est préférable de ne pas la ré-administrer.
Il est toutefois possible que le problème survienne de nouveau avec un autre bisphosphonate. (49)

1.5.5 - PERTURBATION DE LA FORMULE SANGUINE

La formule sanguine peut être perturbée par les administrations de bisphosphonates IV. On peut ainsi observer des anémies, des thrombocytopénies, des leucopénies et parfois des pancytopénies. (4)

1.5.6 - EFFETS INDESIRABLES NEUROLOGIQUES

Les effets indésirables neurologiques se traduisent par des céphalées, des vertiges, des sensations d'hypoesthésie ou à l'inverse d'hyperesthésie, et de dysgueusies. (4)

1.5.7 - PERTURBATIONS DU SYSTEME IMMUNITAIRE

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

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 (4).

1.5.8 - OSTEOMALACIE

A de très fortes doses (400-800mg/jour per os d'étidronate ; 180mg/an en IV de pamidronate) une ostéomalacie peut se produire par inhibition de la minéralisation osseuse.

Le phénomène est réversible à l'arrêt du traitement. (3)

1.5.9 - NEPHROTOXICITE

Les bisphosphonates pris per os ne semblent pas poser de problèmes rénaux. Leur utilisation reste cependant déconseillée chez les patients ayant une clairance à la créatinine inférieure à 30-35 ml/min en raison de leur élimination presque exclusivement rénale.

En revanche, une injection IV d'une forte dose de bisphosphonate réalisée trop rapidement conduit à la formation d'agrégats insolubles avec le calcium qui provoquent une insuffisance rénale aigüe.
Cet incident est évité par l'administration des bisphosphonates en perfusion lente, en les diluant dans de grandes quantités de liquide. (3)

1.5.10 - FIBRILLATION AURICULAIRE

L'étude HORIZON Pivotal Fracture 2007, réalisée sur 3 ans, a montré que le groupe des femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose traitées par une injection annuelle de zolédronate présentait un risque accru de survenue d'arythmies par rapport au groupe des patientes traitées par placebo. (49) (48)

L'analyse rétrospective des études antérieures réalisées avec l'alendronate, le risédronate et l'ibandronate n'a pas permis de confirmer ce risque.

Sur le plan théorique, les bisphosphonates pourraient être arythmogènes : la perturbation de l'homéostasie des électrolytes intracellulaires, les effets pro-inflammatoires, pro-fibrotique et anti-angiogéniques pourraient affecter la conduction auriculaire.

Aujourd'hui, la preuve que les bisphosphonates ont une incidence sur la conduction auriculaire n'est pas établie mais leur implication mérite d'être étudiée. (48)

1.5.11 - FRACTURE FEMORALE ATYPIQUE

Ces dernières années, plus de 800 déclarations de fractures de fragilité survenues lors d'un traitement par bisphosphonates ont été recensées par l'OMS. (49)

Ces fractures présentent des caractéristiques cliniques particulières : apparition en l'absence de traumatisme, image radiologique atypique, retard de cicatrisation, douleurs précédant la rupture… (49)
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.

La plupart des cas recensés montrent que ces fractures surviennent après un traitement de 5 à 6 ans par bisphosphonates.

Plusieurs études de cas ont émit l'hypothèse que les bisphosphonates, tout en réduisant le risque des fractures ostéoporotiques classiques, pourraient accroitre 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. Cependant il serait aussi possible que la plus forte teneur en minéraux de l'os permette de minimiser l'apparition de ces microlésions.

En 2000, Weinstein a proposé une courbe en forme de U inversé pour décrire la relation entre le remodelage osseux et la résistance osseuse : l'augmentation ou la diminution extrême du remodelage osseux peut diminuer la résistance osseuse. (53)
Il a ainsi montré, à l'aide de biopsies, que les fractures atypiques se rencontraient aussi bien chez des patients à faible et a fort remodelage osseux.
Cependant, les sujets noirs, les diabétiques de type 2 et les hypoparathyroidiens présentent un faible remodelage osseux (donc plus de rétention de microlésions osseuses) mais ne présentent pas plus de fractures atypiques que le reste de la population. Un faible remodelage osseux ne semble donc pas suffisant pour expliquer ces fractures.

Les fractures atypiques restent cependant rares tandis que les fractures ostéoporotiques sont fréquentes. Le comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence européenne des Médicaments (EMA) a donc conclu que les bénéfices apportés par l'utilisation des bisphosphonates dans l'ostéoporose restaient supérieurs à leurs risques. (54) (49) (55)

1.5.12 - OSTEONECROSE DE LA MACHOIRE

En 2003, les premiers cas d'ostéonécrose de la mâchoire induits par les bisphosphonates ont été décrits, depuis le nombre de cas recensés ne cesse d'augmenter.

Cet effet indésirable tardif, survenant après plusieurs mois ou années de traitement semble plus concerner les patients traités par bisphosphonates IV que par voie orale.

PARTIE 2 - OSTEONECROSE DE LA MACHOIRE INDUITE PAR LES BISPHOSPHONATES

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

Les premiers cas d'ostéonécrose de la mâchoire (ONM) induite par les bisphosphonates ont été signalés en 2003. Ce sont les premières complications à long terme connues d'un traitement par bisphosphonates. (56)

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

2.1 - RAPPEL HISTORIQUE : LES « PHOSSY JAWS »

En 2003, Marx est le premier à publier une série de cas présentant une ostéonécrose de la mâchoire survenue lors d'un traitement par bisphosphonates. (57)

Cependant, au 19ème siècle, une affection similaire a touché les travailleurs de l'industrie du phosphore blanc, fabriquant des allumettes, des feux d'artifices et de l'armement.

La fabrication industrielle des allumettes a commencé en 1833.
En 1845, 22 cas d'ostéonécrose des maxillaires ont été rapportés dans une usine viennoise. En quelques années, le nombre de manufactures d'allumettes croit en Europe, parallèlement à l'incidence des nécroses de la mâchoire parmi les travailleurs.
Environ 11% des personnes exposées aux vapeurs de phosphore blanc sont touchées.
La durée moyenne entre la première exposition et le diagnostic est de 5 ans.

La mandibule (60% des cas) et le maxillaire sont les seuls os affectés.

Les sujets atteints souffrent d'importantes douleurs, présentent des écoulements purulents, et l'évolution des lésions nécrotiques aboutit souvent à des mutilations faciales importantes.
L'absence d'antibiotiques à cette époque rend cette pathologie très meurtrière : 20% des travailleurs atteints décèdent d'une septicémie ou d'une méningite. (58)

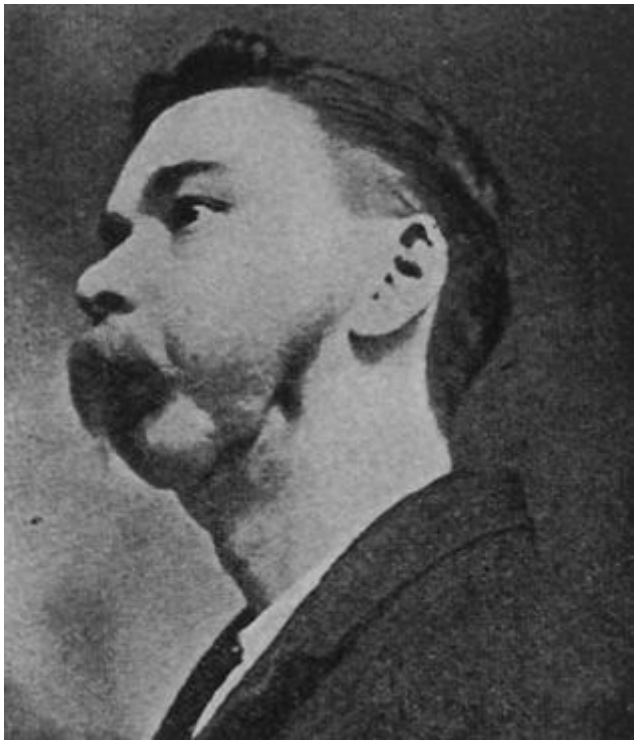


FIGURE 11 : PHOTOGRAPHIE DE LA DEFORMATION DU VISAGE SUITE A L'EXCISION DE LA MACHOIRE INFERIEURE DANS LE CAS D'UNE OSTEONECROSE PHOSPHOREE (58)

Cette pathologie, baptisée « phossy jaw », est rapidement reconnue comme une maladie professionnelle.
L'imputabilité du phosphore blanc dans le développement des lésions ne fait alors aucun doute puisque seules des personnes ayant respiré ses vapeurs ont développé de telles atteintes.

En 1906, la majorité des pays européens signent la convention de Berne, interdisant l'utilisation du phosphore blanc pour la fabrication des allumettes. (58)

Durant la seconde guerre mondiale, le phosphore blanc est à nouveau très utilisé dans l'industrie militaire, d'où une recrudescence des cas d'ONM.

L'introduction des normes de sécurité au travail a permis une diminution importante du nombre de cas et, depuis les années 60, ils demeurent exceptionnels. (4) (59)

2.2 - DESCRIPTION DE LA PATHOLOGIE

2.2.1 - DEFINITION

Selon l'AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé) et l'AAOMS (American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons), l'ONM induite par les bisphosphonates est définie comme une lésion de la muqueuse de la région maxillo-faciale mettant à nu l'os nécrosé, persistant depuis plus de 8 semaines et survenant chez un patient recevant ou ayant reçu des bisphosphonates.

Le patient ne doit avoir aucun antécédent de radiothérapie dans la région maxillaire et il ne doit pas y avoir de localisation métastatique au niveau de la zone d'ONM. (60) (61)

2.2.2 - LOCALISATION

La mandibule est la localisation prédominante (65% des cas), mais l'ONM peut aussi se déclarer au niveau du maxillaire (26% des cas) voire même atteindre les deux os (6% des cas). (62)
La mandibule est donc deux fois plus souvent atteinte que le maxillaire, probablement parce qu'il s'agit d'un os très dense dont la vascularisation est terminale. (63)

D'une façon générale, les lésions nécrotiques se développent préférentiellement au niveau postérieur.
Elles peuvent faire suite à une extraction, l'alvéole ne guérissant pas, ou, de façon plus surprenante, se développer spontanément, principalement au niveau de proéminences osseuses qui sont recouvertes par de fines muqueuses (exostoses osseuses, ligne mylo-hyoïdienne). (20) (63) (61)

FIGURE 12 : OSTEONECROSE AU NIVEAU D'UN TORUS PALATIN ET D'UNE EXOSTOSE PALATINE (FLECHES NOIRES) SURVENANT CHEZ UNE FEMME DE 60 ANS TRAITEE DEPUIS PLUSIEURES ANNEES POUR UN MYELOME MULTIPLE PAR DU PAMIDRONATE (21)

De rares cas d'ostéonécroses extra-buccales ont été signalés lors de traitements par bisphosphonates : quelques patients atteints d'ONM ont aussi développé une nécrose avasculaire de la hanche (64) et un patient atteint de myélome, ayant reçu du zolédronate et du pamidronate a développé une ostéonécrose du canal auditif externe (65)

2.2.3 - ASPECT CLINIQUE

Cliniquement, l'ONM apparait comme une zone d'exposition osseuse, d'aspect jaunâtre, souvent indolore.

FIGURE 13 : ASPECT CLINIQUE DE LA ZONE D'EXPOSITION OSSEUSE OBSERVEE LORS D'UNE OSTEONECROSE DE LA MACHOIRE.

(Document personnel du Dr Bérangère PHULPIN, Docteur en Chirurgie Dentaire, Assistant hospitalier universitaire, Faculté d'Odontologie)

Le sondage de l'os est asymptomatique et ne provoque pas de saignement, mais il ramène des séquestres osseux avascularisés de petite taille (quelques mm). L'ostéonécrose apparait donc comme avasculaire. (56)

La gencive et la muqueuse buccale périphérique apparaissent souvent normales ou légèrement inflammatoires.

Dans certains cas, l'inflammation peut devenir importante, entrainant une sensibilité accrue, et une douleur parfois intense (60 à 69 % des cas).

Une surinfection locale peut aussi s'ajouter, provoquant un œdème et générant des liquides séropurulents. (66)
Parfois, des fistules cutanées ou muqueuses peuvent se développer. (20) (33)

Les dents des zones concernées par l'ONM peuvent également devenir mobiles et tomber spontanément. (56)

2.2.4 - ASPECT HISTOLOGIQUE

L'examen histopathologique montre le plus souvent une nécrose osseuse avec des débris bactériens et du tissu de granulation. (63)

L'os nécrosé apparait quasiment dépourvu de cellules osseuses et de vaisseaux et aucun signe de remodelage actif n'est décelable. On parle ainsi d'« os gelé ». (67)
On observe généralement de nombreuses lacunes d'ostéorésorption témoignant d'une forte activité ostéoclastique antérieure.
Il est probable que la disparition des ostéoclastes puisse s'expliquer par l'action des bisphosphonates, favorisant leur apoptose, tandis que celle des autres cellules osseuses pourrait être provoquée secondairement par le phénomène de nécrose. (67)

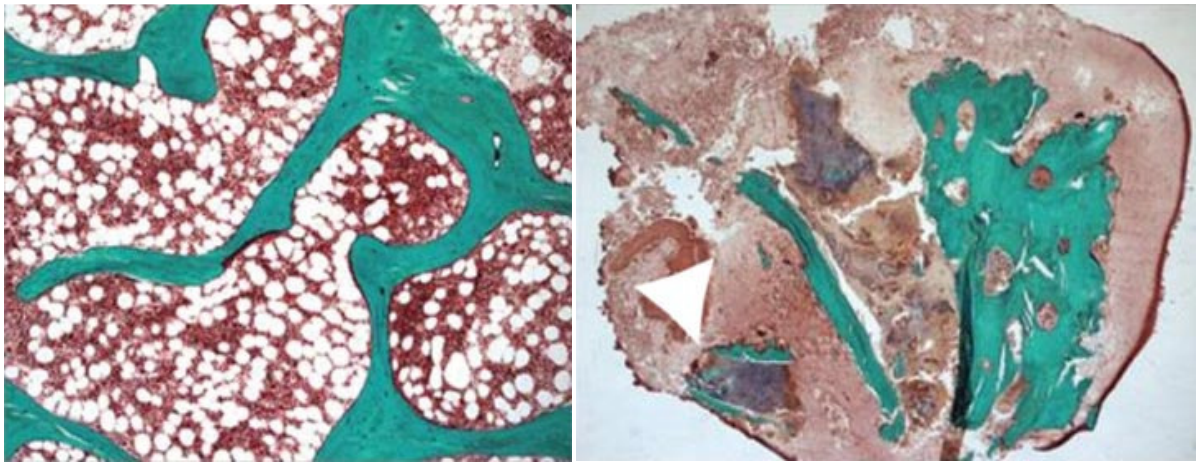


FIGURE 14 : ASPECT HISTOLOGIQUE DE L'ONM (1)

A GAUCHE : OS NORMAL (GOLDNER ¥ 10) ; A DROITE : OSTEONECROSE (GOLDNER ¥ 2,5) : OS CALCIFIE SANS CELLULES OSSEUSES VISIBLES (ROSE). PAS DE SIGNE DE REMODELAGE OSSEUX. INFILTRAT INFLAMMATOIRE MIXTE (FLECHE). (67)

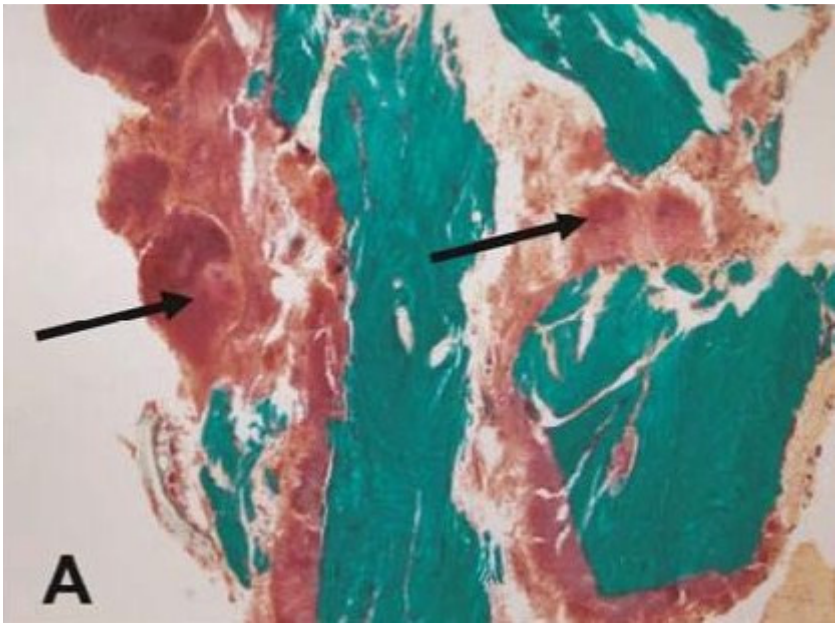


FIGURE 15 : ASPECT HISTOLOGIQUE DE L'ONM (2)

PARTICULES OSSEUSES CALCIFIEES (EN VERT) RECOUVERTES PAR DES COLONIES BACTERIENNES (EN ROUGE), COLORATION DE GOLDNER, GROSSISSEMENT ORIGINAL X100

Des signes d'inflammation chronique s'associent à cet os nécrotique acellulaire, réalisant un infiltrat inflammatoire mixte (polynucléaire neutrophile, lymphocytes, plasmocytes). (67)

La nécrose est fréquemment colonisée par de l'actinomycose (jusqu'à 2/3 des patients) ou d'autres pathogènes de la cavité buccale (*streptococcus viridans, entérococcus, candida albicans, hemophilius influenzae*). (63)

Ces phénomènes inflammatoires et ces colonisations bactériennes se retrouvent dans l'ensemble de l'os, contrairement à l'ostéoradionécrose où ils ne sont observés qu'autour des séquestres et sur les surfaces osseuses superficielles. (63)

Cependant, la chronologie exacte de survenue de l'ostéonécrose et de l'ostéomyélite reste impossible à déterminer : on ignore s'il s'agit d'une nécrose osseuse surinfectée ou si c'est la colonisation de l'os par les bactéries, suite à une lésion de la muqueuse, qui conduit à une réaction inflammatoire, et une nécrose osseuse. (27) (63)

2.2.5 - SYMPTOMATOLOGIE

Généralement, les stades précoces du processus d'ostéonécrose sont asymptomatiques. (56)

C'est lorsqu'il y a surinfection et progression de l'ostéonécrose, que les symptômes apparaissent : douleur, gonflement, suppuration, ulcération des tissus mous intra ou extra buccaux, apparition de fistules, chutes de dents…
Cette constatation tendrait donc à prouver que l'ostéonécrose précède l'ostéomyélite.

L'apparition d'une douleur peut aussi être la conséquence d'une fracture spontanée.

Une dysesthésie de la lèvre inférieure (signe de Vincent) peut être observée dans certains cas avancés et parfois même à des stades limités de la pathologie. Elle est liée à une dysfonction du nerf alvéolaire inférieur. (68)

Tous ces symptômes entrainent des difficultés pour la réalisation des gestes quotidiens d'hygiène buccale ainsi que pour l'alimentation du patient.

2.2.6 - CLASSIFICATION

L'AAOMS a proposé une première classification en 2006, qui a été revue en 2009, avec apparition du stade 0.

PATIENTS A RISQUE	Patients **asymptomatiques** et ne présentant **pas de nécrose apparente**
STADE 0	Patients **sans nécrose apparente** mais présentant des **symptômes cliniques ou radiographiques non spécifiques** *Exemples de symptômes cliniques: douleurs dentaires inexpliquées, douleur irradiant la zone temporo-mandibulaire, douleur sinusale, douleur neuropathique, altérations neurosensorielles (paresthésie ou dysesthésie), chute de dents inexpliquée, fistule périapicale ou parodontale sans nécrose pulpaire, cavité persistant 6 semaines après une extraction…* *Exemples de symptômes radiologiques : perte osseuse non attribuable à une pathologie parodontale, modification de la structure de l'os trabéculaire, épaississement des ligaments parodontaux, rétrécissement du canal alvéolaire inférieur…* Ce stade peut inclure des patients ayant appartenu aux stades 1, 2 ou 3 dont les lésions ont cicatrisé.
STADE 1	Patients **asymptomatiques** présentant **un os exposé ou nécrotique sans signe d'infection.**
STADE 2	Patients présentant **un os exposé ou nécrotique**, souffrant de **douleur** et ayant des **signes cliniques d'infection.**
STADE 3	Patients présentant **un os exposé ou nécrotique, souffrant de douleur, ayant des signes cliniques d'infection et au moins un élément de la liste suivante** : fracture pathologique, fistule bucco nasale, bucco sinusienne ou extra-orale ou ostéolyse s'étendant bien au-delà de la région alvéolaire.

TABLEAU 4 : STADIFICATION CLINIQUE DE L'OSTEONECROSE DES MAXILLAIRES (61) (69)

2.2.7 - EXAMENS COMPLEMENTAIRES

Les anomalies radiologiques observées lors d'une ostéonécrose de la mâchoire sont assez peu spécifiques. C'est leur association à un contexte clinique évocateur qui permet d'établir le diagnostic. (67)

Les examens radiologiques permettent d'apprécier l'étendue des lésions et de détecter les complications.
Pour une confirmation définitive du diagnostic, la réalisation d'une biopsie osseuse pour effectuer un examen histologique est parfois recommandée.

2.2.7.1 - EXAMENS RADIOLOGIQUES

2.2.7.1.1 - ETUDE DE LA MORPHOLOGIE OSSEUSE

- Radiographies conventionnelles : rétroalvéolaires et panoramiques

Les radiographies conventionnelles présentent une faible sensibilité en ce qui concerne le diagnostic des ostéonécroses de la mâchoire : elles apparaissent souvent comme normales au début du développement de l'ONM, parfois alors même que la lésion est visible cliniquement.

En diminuant le remodelage osseux, les bisphosphonates permettent une augmentation de la densité radiologique de l'os, ce qui explique l'absence d'image ostéolytique dans les premiers mois de développement de l'ostéonécrose. (31)
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. (29)

Plus tard, les radiographies conventionnelles mettent en évidence des zones hypodenses, donnant à l'os un aspect piqueté évocateur de nécrose avec des bords irréguliers et parfois des séquestres osseux.
Elles restent cependant peu spécifiques : elles ne permettent pas de différencier une ostéochimionécrose d'une métastase osseuse ou d'une ostéoradionécrose. (70) (71)

D'une façon générale, les radiographies conventionnelles ont aussi tendance à sous estimer l'étendue des lésions et ne font pas toujours apparaitre les séquestres de petite taille. (72)

Leur pouvoir de diagnostic reste donc assez faible (72).

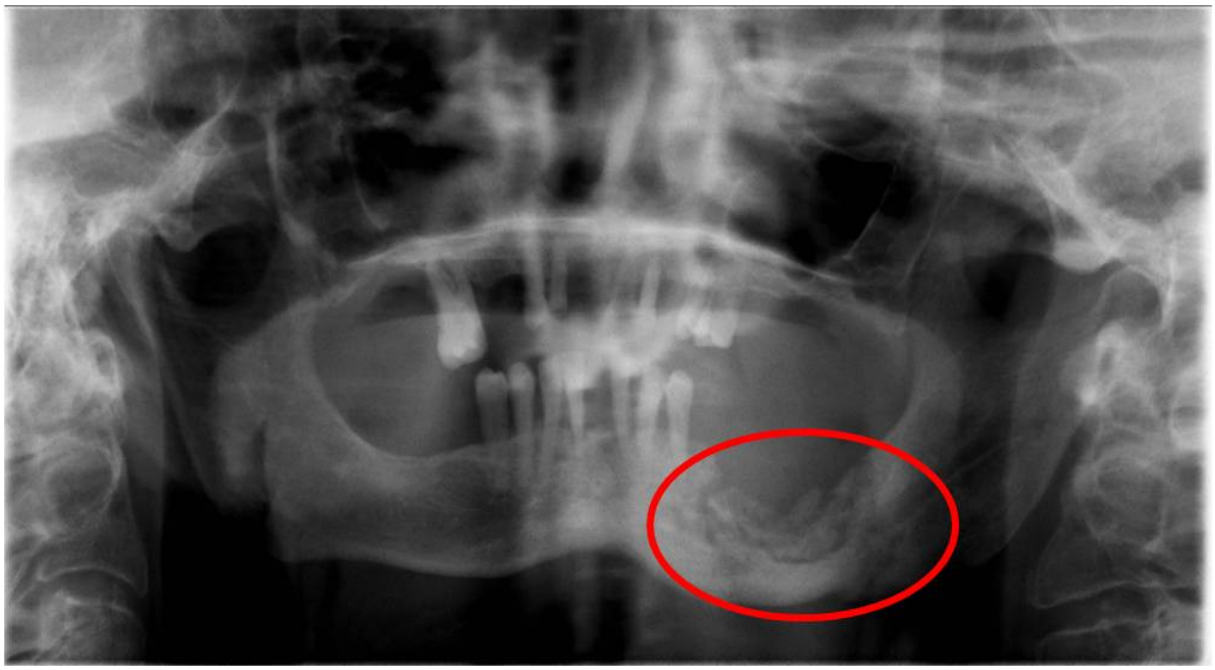


FIGURE 16 : PANORAMIQUE DENTAIRE MONTRANT UNE IMPORTANTE OSTEOLYSE MANDIBULAIRE GAUCHE CHEZ UNE FEMME DE 62 ANS TRAITEE DEPUIS 4 ANS PAR DU ZOLEDRONATE POUR DES METASTASES OSSEUSES

(Document personnel du Dr Bérangère PHULPIN, Docteur en Chirurgie Dentaire, Assistant hospitalier universitaire, Faculté d'Odontologie)

➢ Examen tomodensitométrique

Le scanner est un examen plus performant que les radiographies conventionnelles : il permet une meilleure appréciation de l'extension des lésions osseuses et de la présence d'éventuels séquestres, même si il a aussi tendance à les sous estimer. (31) (72)
Il apporte également une vision tridimensionnelle de la cavité buccale, particulièrement intéressante en vue d'une chirurgie. (72)

Le scanner permet d'individualiser de façon précise les zones d'ostéolyse (zones infectées, avec présence de pus et gonflement des tissus mous) et d'ostéosclérose (zones nécrotiques plus denses). (29) (73)

FIGURE 17 : SCANNER MONTRANT UNE NECROSE DE LA BRANCHE HORIZONTALE DE LA MANDIBULE GAUCHE AVEC DE NOMBREUX SEQUESTRES CHEZ UNE FEMME DE 62 ANS TRAITEE DEPUIS 4 ANS PAR DU ZOLEDRONATE POUR DES METASTASES OSSEUSES

(Document personnel du Dr Bérangère PHULPIN, Docteur en Chirurgie Dentaire, Assistant hospitalier universitaire, Faculté d'Odontologie)

➢ L'Imagerie par Résonnance Magnétique

L'IRM permet une évaluation encore plus précise de l'étendue des lésions et des infections associées. (32)
Elle permet de préciser l'atteinte des tissus mous adjacents, des sinus et du canal mandibulaire. (29) (73)

Son excellente sensibilité permettrait également de détecter les ostéonécroses infra-cliniques. (29)

2.2.7.1.2. - ETUDE DE LA FONCTION OSSEUSE

➢ Scintigraphie osseuse

La scintigraphie osseuse permet de mettre en évidence les zones ou le turnover osseux est_important en détectant grâce à une γ-caméra les radiations émises par un émetteur (bisphosphonate marqué au technétium 99m radioactif). (73)

C'est une méthode très sensible mais peu spécifique : elle ne permet pas toujours de différencier les processus malins des processus inflammatoires. (73)

La scintigraphie osseuse est l'examen le plus efficace pour mettre en évidence les stades les plus précoces d'ONM. (32)
Couplée au scanner, elle permet une meilleure précision de l'étendue de la nécrose osseuse. (29)

➢ Tomographie par émission de positon (Pet-scan)

Les cellules de l'inflammation concentrées au niveau d'un site inflammatoire ont une plus grande activité de glycolyse que les autres cellules, elles accumulent donc de façon plus importante le FDG marqué (Fluoro-deoxy-glucose).

Le Pet-scan permet ainsi de détecter les ostéomyélites avec une grande précision.
En outre, il permet de rechercher l'existence d'une néoplasie évolutive.

2.2.7.2 - EXAMEN HISTOPATHOLOGIQUE ET MICROBIOLOGIQUE

La réalisation d'une biopsie osseuse n'est pas recommandée, les gestes invasifs, pouvant entrainer une extension de la nécrose. (67) (74)
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 gonflement des tissus mous ou 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. (74)

2.2.8 - DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS

Les diagnostics différentiels à évoquer sont : (29)

- D'autre types d'ostéites : ostéoradionécrose, ostéites primitives et secondaires, ostéomyélites
- Des tumeurs osseuses primitives ou des métastases
- Des pathologies de la cavité buccales : maladie parodontale, gingivite, inflammation de la muqueuse, sinusite, pathologie liée à une carie, pathologie de l'articulation temporo-mandibulaire

2.3 - EVOLUTION ET COMPLICATIONS

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

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

L'os apparent présente généralement des aspérités, dues à des micro-fractures, et il peut entrainer des ulcérations douloureuses des tissus mous environnants (joue, langue…) (75)

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. (63) (32) (20)

2.4 - FACTEURS DE RISQUE

L'AAOMS a proposé en 2006 une évaluation en 3 catégories des facteurs de risques (61) :

- Risques liés au type de bisphosphonate administré
- Risques liés aux facteurs locaux
- Risques liés aux facteurs systémiques

2.4.1 - RISQUES LIES AU TYPE DE BISPHOSPHONATE ADMINISTRE

✓ **Type de molécule**

Toutes les études montrent que ce sont les bisphosphonates les plus puissants et ceux qui possèdent les meilleures biodisponibilités qui sont le plus souvent responsables de nécroses osseuses. (29)

La survenue d'une ONM semble exceptionnelle avec les bisphosphonates de première génération ne possédant pas de groupement amine. (76)

C'est avec le zolédronate que le risque d'ostéonécrose est le plus élevé, sa puissance anti-résorptive étant la plus forte et sa demi-vie étant très longue.
Ainsi, l'administration de zolédronate seul présenterait un risque de survenue d'ONM 10 fois plus élevé que l'utilisation du pamidronate ou de l'association successive de pamidronate et de zolédronate. (20) (71) (31) (29) (77)

✓ **Voie d'administration**

D'une façon générale, les bisphosphonates administrés par voie intraveineuse sont davantage impliqués dans les ostéonécroses que ceux pris par voie orale. (29)

Selon une étude de Woo et coll., réalisée sur 368 cas d'ONM induite par les bisphosphonates, 94% des patients recevaient des bisphosphonates injectables, tandis que les 6% restants prenaient des bisphosphonates oraux (pour une maladie de Paget ou une ostéoporose). (62)

Ces chiffres ne peuvent cependant pas être généralisés en l'absence d'étude randomisée sur un plus grand nombre de cas et sur de plus longues périodes. (20) (71)

- ✓ **Dose cumulée et durée de traitement**

La dose cumulée représente la dose totale de bisphosphonate administrée avant l'apparition de l'ostéonécrose, Elle constitue sans doute le facteur prédisposant le plus important pour le développement de l'ONM. (31)

La durée de traitement avant l'apparition de la symptomatologie est variable. Ce délai dépend de la molécule (voie d'administration, puissance et biodisponibilité), de la fréquence d'administration et donc par conséquent de la dose cumulée. (31)

Le temps moyen pour le développement d'une ONM est évalué à environ 16 mois pour le zolédronate et 34 mois pour le pamidronate. (19)

Plus la durée du traitement par bisphosphonate est longue, plus le risque d'ostéonécrose de la mâchoire augmente.

Lors d'un traitement par bisphosphonates injectables, le risque cumulé passe de 1% après 12 mois de traitement à 11% après 48 mois de traitement, et il augmente de façon encore plus rapide lorsqu'il s'agit du zolédronate. (29)

En ce qui concerne les bisphosphonates oraux, les données sont moins précises en raison d'un manque d'étude.

On constate que plusieurs années de traitement sont généralement nécessaires pour qu'une ostéonécrose se déclare, la durée moyenne étant estimée à 54 mois. (20) (19)

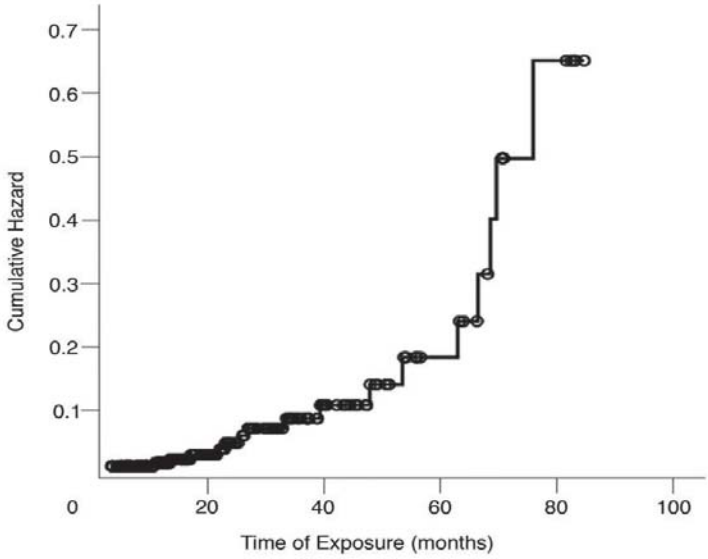


FIGURE 18 : RISQUE CUMULATIF DE DEVELOPPEMENT D'UNE OSTEONECROSE DE LA MACHOIRE EN FONCTION DE LA DUREE DU TRAITEMENT PAR BISPHOSPHONATE CHEZ 252 PATIENTS (78)

2.4.2 - RISQUES LIES AUX FACTEURS LOCAUX

L'ostéonécrose induite par les bisphosphonates fait généralement suite à un acte invasif dentaire, muqueux ou osseux, à un traumatisme buccal ou à une blessure prothétique. (32)

✓ Actes chirurgicaux

Il est fréquent que le développement d'une ostéonécrose des maxillaires se traduise initialement par un retard de cicatrisation après une intervention au niveau buccal. (31)

Les actes de chirurgie stomatologique, dentaire et parodontale constituent un facteur de risque de survenue d'ONM chez les patients traités par bisphosphonates. (20) (71)
Une extraction préalable est retrouvée dans 60 à 77% des cas. (19) (79)

En revanche, les soins dentaires de routine (détartrage, pose de couronne…) ne semblent pas poser de problème. (75)

Cependant, il est important de noter qu'un nombre non négligeable d'ostéonécroses n'est pas corrélé à un acte chirurgical et que leur apparition se fait de façon spontanée. (31)

- ✓ **Présence d'exostoses**

Un torus est une exostose, c'est-à-dire une hypertrophie bénigne de l'os.
Ces excroissances osseuses, recouvertes par de fines muqueuses, peuvent facilement être traumatisées. (62)

Ainsi, la présence de tori mandibulaires (sur la face interne de la mandibule, en avant de la ligne mylohyoïdienne) ou d'un torus palatin représente un facteur de risque d'ostéonécrose. (20) (71)

Marx et coll. rapportent que 39% des ostéonécroses spontanées surviennent au niveau de tori. (80)

- ✓ **Port de prothèse dentaire**

Les ostéonécroses spontanées surviennent fréquemment chez des personnes portant des prothèses dentaires, ces dernières pouvant être à l'origine de traumatismes locaux. (62) (66)

- ✓ **Pathologie locale**

L'existence d'une pathologie locale, comme un abcès dentaire ou une mobilité parodontale, favorise le développement d'une ONM. (20) (71) (66)

2.4.3 - RISQUES LIES AUX FACTEURS SYSTEMIQUES

- ✓ **L'âge**

La prévalence de l'ONM induite par les bisphosphonates est plus élevée chez les personnes âgées.
L'âge moyen de survenue de l'ostéonécrose est de 62 ans. (63) (81)

Avec l'âge la survenue accrue de pathologies malignes et d'ostéoporose implique une plus grande utilisation des bisphosphonates. (20) (71)
Cependant cette explication ne semble pas suffire.

En effet les enfants atteints d'ostéogénèse imparfaite reçoivent aussi des bisphosphonates injectables pendant de nombreuses années et une étude portant sur 64 enfants a montré qu'aucun d'entre eux n'avait développé d'ONM, alors qu'environ un tiers avaient subi des actes de chirurgie dentaire et que les doses cumulées de bisphosphonates dépassaient parfois les doses administrées aux adultes. (82)

Il se pourrait donc que l'ostéonécrose épargne les individus en phase de croissance et atteigne principalement ceux dont le remodelage osseux est déjà diminué physiologiquement.

- ✓ **Le sexe**

L'ostéonécrose touche indifféremment les deux sexes.
La prévalence de l'ONM est cependant plus élevée chez les femmes en raison de l'indication des bisphosphonates dans l'ostéoporose. (20) (71) (83)

- ✓ **Les pathologies associées**

D'une façon générale, l'existence d'une pathologie maligne ou d'un diabète est un facteur de risque d'ONM. (20)

Selon le type de pathologie maligne, le risque de développer une ostéonécrose de la mâchoire lors d'un traitement par bisphosphonate varie : il serait plus important chez les patients souffrant de myélome multiple que chez les patients atteints d'un cancer du sein ou de la prostate. (84) (78)
Cela pourrait s'expliquer par le fait que les os de la mâchoire peuvent être concernés par le myélome multiple, tandis qu'ils sont plus rarement le lieu de métastases osseuses de tumeurs solides.
Les bisphosphonates s'accumulant principalement au niveau des sites à forte activité ostéoclastique, ils se concentreraient plus dans les os de la mâchoire des patients atteints de myélome, d'où une incidence d'ONM plus élevée. (85)

En ce qui concerne le diabète, il semblerait que les altérations de la microarchitecture osseuse (microcirculation osseuse réduite, dysfonction des cellules endothéliales, diminution du turnover osseux, induction de l'apoptose des ostéoblastes et des ostéocytes) et les retards de cicatrisation entrainent un risque supérieur d'ONM lors d'un traitement par bisphosphonate. (86)

Les bisphosphonates étant principalement éliminés par voie urinaire, il se pourrait également qu'une insuffisance rénale, même minime, entraine une plus grande et plus rapide accumulation des bisphosphonates dans le tissu osseux, et donc un plus grand risque d'ostéonécrose de la mâchoire. (87) (27)

- ✓ **Les facteurs médicamenteux**

Il est probable que l'association de plusieurs traitements avec les bisphosphonates favorise l'apparition des lésions nécrotiques.

On décrit une association à la chimiothérapie dans 67% des cas, à la corticothérapie dans 61 % des cas et à la radiothérapie dans 11 % des cas. (63)
L'influence réelle de ces traitements est difficile à estimer en raison de leur diversité, de leur succession dans le temps, mais aussi des divers dosages utilisés. (78)

Le traitement concomitant par des médicaments possédant des propriétés anti angiogéniques (thalidomide, bortezomib, bevacizumab, sunitinib…) pourrait aussi accroitre le risque de développer une ONM. (20) (71) (27) (62)
En décembre 2010 et janvier 2011, l'AFSSAPS a ainsi alerté les professionnels de santé sur le risque accru d'ostéonécrose de la mâchoire lors de l'administration de sunitinib (SUTENT®) et de bevacizumab (AVASTIN®) chez des personnes recevant ou ayant reçu des bisphosphonates. (88) (89)

- ✓ **Autres facteurs :**

La consommation d'alcool, de tabac et l'absence d'hygiène bucco-dentaire sont des facteurs de risques supplémentaires de développement d'ONM lors d'un traitement par bisphosphonates. (20) (71) (32)

2.5 - EPIDEMIOLOGIE

La prévalence des ONM sous bisphosphonates est difficile à évaluer puisque leur fréquence augmente avec le temps et varie selon la molécule, la posologie et la durée de traitement. (31)

De plus, elle est probablement fortement sous estimée par manque d'examens bucco dentaire chez de nombreux patients. (63)

Dans la littérature, les données retrouvées concernent majoritairement les ONM survenues lors de traitements par bisphosphonates injectables. (31)

Cependant, même si les cas sont moins nombreux, des ONM sont aussi rapportées chez des patients traités par bisphosphonates oraux.

2.5.1 - INCIDENCE

Le tableau ci-après présente les incidences d'ONM rapportées par un certain nombre d'auteurs.

Auteurs	Année	Incidence des ostéonécroses avec les bisphosphonates oraux	Incidence des ostéonécroses avec les bisphosphonates IV
I.M.F. (90)	2004		10% avec zolédronate 4% avec pamidronate
Bamias et coll. (78)	2005		6,7 %
Zervas et coll. (77)	2006		11,02 %
Woo et coll. (62)	2006		3 à 10 %
Badros et coll. (64)	2006		3 à 8 %
Bilezikian et coll. (91)	2006	0,001 %	
Khosla et coll. (92)	2007	0,001 à 0,01 %	1 à 10 %
Mavrokokki et coll. (93)	2007	0,01 à 0,04 % sans chirurgie 0,09 à 0,34 % avec chirurgie	0,88 à 1,15 % sans chirurgie 6,67 à 9,1 % avec chirurgie
Madrid et coll. (66)	2007		5 à 11 %
AFSSAPS (60)	2007	0,001 %	0,8 à 12 %
Hoff et coll. (94)	2008		1,2 à 2,4 %
Sedghizadeh et coll. (95)	2009	4%	
Merck (96)	2010	0,0016 à 0,00384 %	
Malden et Lopez (97)	2011	0,03 %	
Nalliah R (98)	2012		13,3%

TABLEAU 5 : RECUEIL DES INCIDENCES CHEZ DIFFERENTS AUTEURS DE L'OSTEOCHIMIONECROSE DUE AUX BISPHOSPHONATES ADMINISTRES PAR VOIE ORALE OU INTRAVEINEUSE

La diversité des chiffres présentés dans ce tableau met en évidence la difficulté à évaluer l'incidence de l'ostéonécrose.
Différentes raisons peuvent expliquer ces disparités : effectifs restreints, critères de définition variables, sous-détection, sous-déclaration... (99) (100)

Néanmoins, l'ensemble de ces études précise l'ordre de grandeur de l'incidence réelle des ONM induites par les bisphosphonates.
Ainsi l'incidence de survenue d'ONM avec les spécialités injectables serait l'ordre de 1 à 13.3% et celles dues aux bisphosphonates oraux de l'ordre de 0,001 à 0,34%. (101)

Il est fort probable que l'incidence de survenue d'ONM avec les bisphosphonates oraux soit plus contestable en raison du faible suivi de ces patients, par rapport à ceux recevant des spécialités injectables, et de la lenteur de développement des lésions.
Bien que cette complication reste rare, il est probable que le nombre de cas recensés augmente dans les prochaines années. (100)

2.5.2 - DELAI D'APPARITION

Le délai d'apparition de l'ostéonécrose est très variable.
Il dépend en grande partie des caractéristiques de la molécule (puissance, biodisponibilité) des modalités d'administration (voie d'administration, fréquence, dose cumulée) mais aussi de l'ensemble des facteurs de risques systémiques et locaux associés.
Ainsi, selon les études, les résultats diffèrent.

Selon Magremanne et coll, la durée moyenne de traitement avant le développement d'une ONM est évalué à 16 mois pour le zolédronate IV, 34 mois pour le pamidronate IV et 54 mois pour les bisphosphonates oraux. (19)

A la Clinique de chirurgie maxillo-faciale de l'Hôpital universitaire de Zurich, ce délai a été estimé à 31 mois pour le zolédronate et 40 mois pour l'association pamidronate/zolédronate ou pamidronate seul.
En ce qui concerne les patients ostéoporotiques traités par alendronate, le délai moyen est compris entre 5 et 7 ans. (102)

2.6 - PHYSIOPATHOLOGIE

Le mécanisme de survenue de l'ONM chez les patients traités par bisphosphonates reste aujourd'hui encore inconnu.
Nous ne disposons que d'un ensemble d'hypothèses, qui pourraient être complémentaires.

Deux grandes questions se posent :

- Pourquoi l'ostéonécrose provoquée par les bisphosphonates ne survient-elle qu'exclusivement au niveau de la mâchoire ?

- Quels sont les mécanismes qui aboutissent à cette ostéonécrose ?

2.6.1 - SUSCEPTIBILITE DE LA MACHOIRE A L'OSTEONECROSE

On pense que ce sont les particularités, anatomiques et physiologiques, des os de la mâchoire qui les rendent susceptibles de développer des lésions nécrotiques. (21)

L'incorporation osseuse des bisphosphonates ne se fait pas de manière homogène : elle est proportionnelle à l'intensité du remodelage osseux au moment de leur administration. Ils se concentrent donc de façon plus importante au niveau des zones de croissance ou en cours de cicatrisation, des sites tumoraux et des os possédant naturellement un fort taux de remodelage. (31)
Les os de la mâchoire sont soumis à de fortes contraintes mécaniques (mastication, bruxisme) et présentent ainsi un remodelage 10 fois supérieur à celui du tibia. (103) (31) (20)
Ce sont donc des sites préférentiels d'incorporation pour les bisphosphonates. (27)
Cependant, il n'existe pas aujourd'hui d'étude amenant la preuve d'une concentration supérieure en bisphosphonate dans les os de la mâchoire. (104)

De plus, la mandibule est le seul os comportant des artères terminales. Par conséquent elle est plus vulnérable face aux phénomènes ischémiques, et donc à l'action anti-angiogénique des bisphosphonates.

Enfin les traumatismes fréquents et la proximité de la flore commensale buccale rendent les os de la mâchoire particulièrement sensibles aux complications inflammatoires et infectieuses. (63) (27) (21)

2.6.2 - MECANISME DE DEVELOPPEMENT DE L'OSTEONECROSE.

Un certain nombre de mécanismes potentiels pourraient être impliqués dans le développement de l'ONM. (31) (105)

Les phénomènes d'inhibition ostéoclastique, aboutissant à un arrêt du remodelage osseux, et d'action anti-angiogénique sont particulièrement incriminés. (31)

Néanmoins, l'importance des phénomènes inflammatoires et infectieux dans le processus physiopathologique ne doit pas être oubliée.

Aujourd'hui, la contribution relative de ces facteurs et la séquence dans laquelle ils opèrent restent mal définis.
On ignore encore si la nécrose osseuse précède l'infection ou si elle en est sa conséquence. (105)

- ✓ **Théorie de l'hypocellularité et des micro-fractures**

Les bisphosphonates provoquent une apoptose des ostéoclastes d'où une diminution de la résorption osseuse.
Il en résulte alors une perturbation profonde du remodelage osseux.

Or, au niveau buccal, les maxillaires sont soumis à un stress régulier (mastication, bruxisme) et à de fortes contraintes mécaniques sources de micro-fractures.

La perturbation du remodelage osseux par les bisphosphonates conduirait donc à la formation d'un os hyperminéralisé, inerte (« os gelé »), sans capacité de remodelage et de réparation, pouvant être à l'origine de zone de nécrose. (106) (107) (31)

Cependant, la scintigraphie osseuse montre que le remodelage osseux à tendance à être plutôt augmenté au niveau des zones de nécrose. (108)

De plus, on n'observe pas de survenue d'ONM dans d'autres pathologies marquées par un faible remodelage osseux, comme l'hypoparathyroïdie. (108) (105)
En ce qui concerne les patient atteints d'ostéopétrose, environ 13 % d'entre eux présentent tout de même une ostéomyélite aux symptômes assez similaires, mais aucun cas d'ostéonécrose pure n'a été décrit. (105)

- ✓ **Théorie de l'hypovascularisation**

Certains bisphosphonates, et plus particulièrement le pamidronate et le zolédronate, possèdent une activité anti-angiogénique.

Le zolédronate a montré *in vivo* sa capacité à inhiber la prolifération des cellules endothéliales et une diminution du taux de VEGF a été mise en évidence chez les patients traités par pamidronate.

Il en résulterait donc une affectation de la vascularisation intra-osseuse et la possibilité d'une nécrose d'origine ischémique.

Cependant, les autres médicaments anti-angiogéniques utilisés actuellement ne sont pas connus pour engendrer des ostéonécroses, même en dehors de la mâchoire. (21)

✓ **Théorie infectieuse**

La théorie infectieuse complète la théorie de l'hypovascularisation.

Les mandibules et maxillaires étant des os à fort remodelage osseux, ils possèdent certainement une concentration importante en bisphosphonates.
Leur vascularisation en est alors affectée, aboutissant à une nécrose osseuse ischémique progressive.

Le moindre traumatisme de la muqueuse exposerait alors les lésions nécrotiques au milieu buccal septique d'où une surinfection secondaire, générant douleur et inflammation, et entretenant la nécrose. (29)

L'infection apparait effectivement comme étant une composante dominante de l'ONM et un chevauchement important existe entre ostéomyélite et ostéonécrose de la mâchoire. Des études complémentaires sont cependant nécessaires pour préciser la place exacte des bactéries dans le processus de développement de l'ostéonécrose. (73)

✓ **Théorie de la toxicité sur les tissus mous**

In vitro, les bisphosphonates exercent une action sur d'autres types de cellules que les ostéoclastes, phénomène non rencontré *in vivo* par défaut de concentration intracellulaire (sauf dans le cas de la toxicité gastro-intestinale). (29)

Lors du remodelage osseux, les os de la mâchoire renfermant une grande quantité de bisphosphonates, pourraient libérer dans les tissus mous alentours une concentration toxique de bisphosphonates.
Tout traumatisme muqueux rencontrerait alors des difficultés de cicatrisation, favorisant la surinfection et la nécrose osseuse. (29)

De même, il est aussi suggéré que dans des conditions septiques, l'acidité locale favorise le relarguage des bisphosphonates par la matrice osseuse, augmentant ainsi leur concentration locale. (109)

- ✓ **Autres théories**

L'existence de facteurs de prédisposition génétique n'est bien sur pas à exclure, bien qu'ils ne soient pas aujourd'hui identifiés.

Les patients atteints d'ONM présentent généralement d'autres pathologies et sont poly-médicamentés, et il est donc aussi possible qu'ils présentent des défauts de cicatrisations et des sensibilités aux infections opportunistes.

Il est donc fort probable que l'ONM se développe avec l'assistance de certains facteurs extérieurs. (73)

2.8 - PREVENTION ET TRAITEMENT DE L'ONM : LES RECOMMANDATIONS

Depuis 2006, les bisphosphonates font l'objet d'un suivi renforcé par l'AFSSAPS en ce qui concerne la survenue d'ONM. (110)

Un communiqué du 18 décembre 2007 précise les recommandations actuelles pour la prise en charge bucco-dentaire des patients traités par bisphosphonates.
Il présente les différentes situations cliniques pouvant être rencontrées et la conduite à tenir, que ce soit en prévention, lors de la mise en place d'un traitement par bisphosphonate oral ou injectable, ou face à une ostéonécrose avérée. (60)

2.8.1 - PREVENTION DES OSTEONECROSES DE LA MACHOIRE AVANT ET PENDANT UN TRAITEMENT PAR BISPHOSPHONATE

Les recommandations reposent avant tout sur la prévention et doivent prendre en compte la nature orale ou injectable des bisphosphonates. (20)

2.8.1.1 – MESURES DE PREVENTION AVANT LA MISE EN PLACE D'UN TRAITEMENT PAR BIPHOSPHONATES.

Un bilan bucco-dentaire doit être réalisé par un chirurgien dentiste ou un stomatologue avant la mise en place d'un traitement par bisphosphonate, qu'il s'agisse d'une spécialité injectable ou administrée par voie orale. (60)

En ce qui concerne les bisphosphonates injectables, un bilan radiologique devra aussi être effectué. On réalisera un panoramique dentaire, complété par des clichés rétro alvéolaires, et éventuellement un dentascanner en cas de doute concernant un foyer infectieux. (60)

Il est primordial de réaliser ces bilans avant le début du traitement.
Chez les patients dont la santé buccale est bonne, ils permettent l'instauration d'un programme simple de prévention.

Chez les sujets dont la santé buccale est précaire, ils ont pour but d'assainir la situation dentaire (élimination des foyers infectieux et des kystes, traitement des lésions parodontales) avant l'introduction des bisphosphonates, afin d'éviter les interventions au cours du traitement. (33) (20) (111)

Si l'état clinique du patient le permet, il est préférable d'attendre que les soins dentaires soient effectués et que la cicatrisation complète (muqueuse et osseuse) soit obtenue avant de débuter le traitement par bisphosphonate, soit un délai d'environ 120 jours. (60) (20)

Lorsque le patient est porteur d'une prothèse amovible, son adaptation doit être vérifiée et un rebasage avec de la résine souple peut éventuellement être réalisé afin d'éliminer tout risque de traumatisme muqueux .
On peut aussi suggérer au patient de ne pas porter ses prothèses la nuit. (20) (63)

2.8.1.2 – MESURES DE PREVENTION AU COURS D'UN TRAITEMENT PAR BISPHOSPHONATE

- *Traitement par bisphosphonates injectables*

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. (60)

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. (63) (71)
Une antibioprophylaxie doit être débutée la veille et poursuivie jusqu'à cicatrisation complète (sous évaluation clinique et radiologique) avec une pénicilline à large spectre. (71)
La crête alvéolaire doit être régularisée et les berges suturées de façon hermétique.
Le traitement par bisphosphonate ne doit pas être arrêté. (60)

Pour les dents dont la mobilité est de stade 1 à 2, la réalisation d'une attelle parodontale est à préférer à une extraction. (60)

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 en prenant la précaution de ne pas altérer les tissus environnants. (60) (71)

Les traitements parodontaux chirurgicaux et l'implantologie sont formellement contre-indiqués lors d'un traitement par bisphosphonate injectable. (60) (20) (71)

En ce qui concerne les implants déjà posés en bouche, leur présence n'augmente pas le risque d'ostéonécrose de la mâchoire, ils peuvent donc être conservés. (60) (71)

Le schéma ci-dessous présente l'arbre décisionel proposé par le réseau régional de cancérologie Rhônes-Alpes pour prévenir la survenue d'une ostéonécrose lors d'une extraction dentaire au cours d'un traitement par bisphosphonates IV.

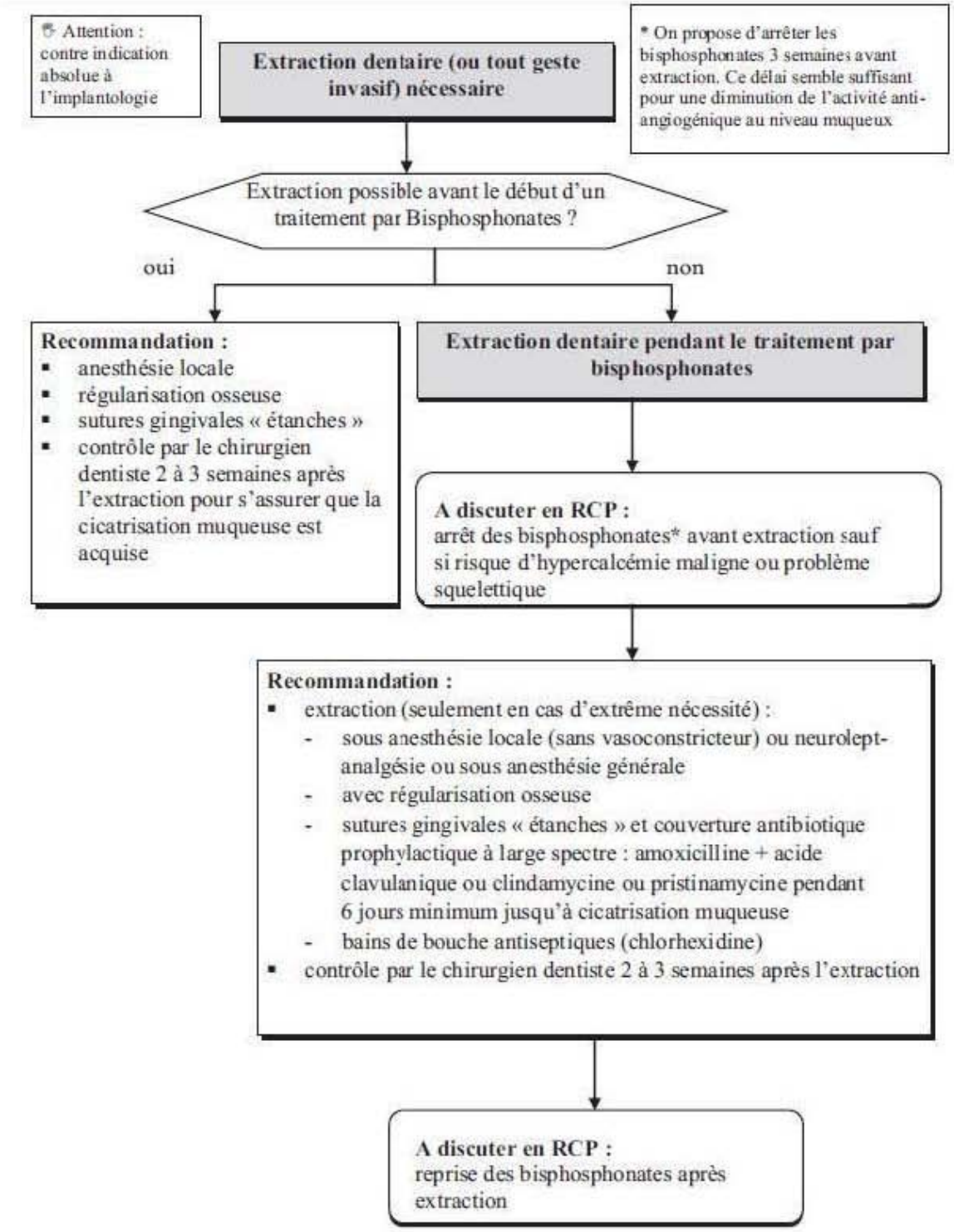


FIGURE 19 : PRECAUTIONS D'EMPLOI EN CAS D'EXTRACTION DENTAIRE LORS D'UN TRAITEMENT PAR BISPHOSPHONATES IV (112)

- *Traitement par bisphosphonates oraux*

Un suivi bucco-dentaire doit être réalisé par un chirurgien 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. (60)

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. (60)

En ce qui concerne les implants, les données disponibles actuellement ne permettent pas de considérer la mise en place d'un implant dentaire comme une contre-indication lors d'un traitement par bisphosphonate oral. (60)

2.8.1.3 - INFORMATION DU PATIENT

Les médecins et chirurgiens dentistes doivent impérativement informer les patients des complications potentielles de leur traitement.
Ces derniers doivent aussi être sensibilisés sur l'importance de maintenir une bonne hygiène buccale, en se lavant les dents après chaque repas, en utilisant des bains de bouche sans alcool et en utilisant des dentifrices avec une forte teneur en fluor (33) (20) (60) (75)

L'importance du suivi et des soins bucco-dentaires réguliers doit être rappelée aux patients. Des visites périodiques doivent être programmées tout au long du traitement, elles peuvent avoir lieu en ville comme à l'hôpital. (75) (60)
Ils doivent aussi être alertés sur la nécessité de signaler immédiatement, toute mobilité dentaire, douleur, gonflement ou inflammation de la muqueuse gingivale (60).

Comme l'a mis en place le réseau ONCOLOR, une fiche de liaison peut être remise à chaque patient pour lui rappeler les conseils de prévention et assurer une meilleure coordination entre les différents praticiens (médecin traitant, spécialistes, chirurgiens-dentistes…)

DONNEES CLINIQUES

Type de Bisphosphonate prescrit : .....

.....

Voie d'administration : IV ☐ Per os ☐

Date de début de traitement : ☐☐ ☐☐ ☐☐☐☐

Date d'arrêt du traitement : ☐☐ ☐☐ ☐☐☐☐

SUIVI BUCCO-DENTAIRE

Avant le traitement

Date de la consultation initiale : ☐☐ ☐☐ ☐☐☐☐

Etat bucco-dentaire. Traitements nécessaires : .....

.....

.....

.....

.....

Consultations de suivi

Dates	Actes réalisés	Actes à envisager

Votre patient(e) est actuellement traité(e) (ou va l'être) par Bisphosphonates.

Les Bisphosphonates sont indiqués, en particulier, pour:

- le traitement du myélome multiple, des métastases osseuses des tumeurs solides et de l'hypercalcémie maligne,
- la prévention et le traitement de l'ostéoporose.

L'effet secondaire principal au niveau bucco-dentaire est l'ostéonécrose maxillaire : (Les incidences sont de 1/10.000 à 1/100.000 pour l'ostéoporose, et de 1 à 10% dans le cadre de pathologies malignes).

Des Recommandations ont été établies :

- par l'AFSSAPS (voir "Lettre aux professionnels de santé" du 18/12/07 sur le site Internet www.afssaps.fr)
- au sein du Réseau Régional de Cancérologie Rhône-Alpes (www.rrc-ra.fr)

Dans le cadre du suivi bucco-dentaire de votre patient, nous vous adressons une fiche de liaison que nous vous remercions de remplir et redonner au patient.

FICHE DE LIAISON dans le cadre d'un traitement par Bisphosphonate à l'intention :

Des patients

Vous allez suivre ou vous suivez actuellement un traitement par Bisphosphonates.

Des médecins : médecin prescripteur, médecin traitant

- Vous êtes le médecin prescripteur : vous envisagez de prescrire (ou vous prescrivez actuellement) un traitement par Bisphosphonate.
- Vous êtes le médecin traitant.

Des chirurgiens-dentistes, stomatologues ou chirurgiens maxillo-faciaux :

Votre patient(e) est actuellement traité(e) (ou va l'être) par Bisphosphonates.

Cette fiche de liaison que nous vous remercions de remplir doit être présentée à votre chirurgien dentiste et à votre médecin lors de toute consultation.

Réseau Régional de Cancérologie Rhône-Alpes

ONCOLOR

Vous allez suivre ou vous suivez actuellement un traitement par Bisphosphonates. Voici quelques informations concernant ce traitement.

Les perfusions de Bisphosphonates peuvent dans 25% des cas être responsables d'une fièvre et de douleurs articulaires (syndrome pseudo-grippal). Il s'agit d'une manifestation bénigne qui ne réapparaît pas, dans la plupart des cas, au moment de la 2ème perfusion. Ces manifestations doivent être traitées par du paracétamol (1 à 4g/jour). Si la fièvre persiste au-delà de 3 jours, il faudra contacter votre médecin.

Des cas d'ostéonécrose des maxillaires ont été observés chez des patients traités par Bisphosphonates (dans la majorité des cas pour des pathologies malignes). Il s'agit d'une complication osseuse de la mâchoire pouvant engendrer des symptômes divers (douleur, enflure, engourdissement de la mâchoire….). Afin de diminuer ce risque, une hygiène et un suivi bucco-dentaires sont recommandés.

ostéonécrose débutante

Conseils bucco-dentaires

Avant de débuter votre traitement par Bisphosphonates, il est important de consulter votre chirurgien-dentiste (ou stomatologue ou chirurgien maxillo-facial). Celui-ci vous donnera les conseils pour une bonne hygiène bucco-dentaire et réalisera, le cas échéant, les soins préventifs nécessaires (élimination des foyers infectieux).

Pendant votre traitement par Bisphosphonates, il est indispensable d'avoir une hygiène bucco-dentaire rigoureuse et il est recommandé de consulter votre chirurgien dentiste tous les 4 à 6 mois (ou plus tôt en cas de problème bucco-dentaire) pour des contrôles.

En cas d'ostéonécrose maxillaire déclarée, une prise en charge dans un service hospitalier spécialisé est recommandée.

Fiche de liaison patient médecin chirurgien dentiste (ou stomatologue ou chirurgien maxillo-facial) dans le cadre d'un traitement par Bisphosphonates :

IDENTIFICATION PATIENT(E)

Nom : .....

Prénom : .....

Date de naissance : ☐☐ ☐☐ ☐☐☐☐

IDENTIFICATION DES PRATICIENS

Médecin prescripteur
Coordonnées (nom, adresse, téléphone, courriel) : .....

.....

.....

Médecin traitant
Coordonnées (nom, adresse, téléphone, courriel) : .....

.....

.....

Chirurgien-dentiste (ou stomatologue ou chirurgien maxillo-facial)
Coordonnées (nom, adresse, téléphone, courriel) : .....

.....

.....

.....

FIGURE 20 : FICHE DE LIAISON PATIENT-MEDECIN-CHIRURGIEN DENTISTE DANS LE CADRE D'UN TRAITEMENT PAR BISPHOSPHONATES REALISEE PAR ONCOLOR ET LE RESEAU REGIONAL DE CANCEROLOGIE RHONE-ALPES (DISPONIBLE SUR WWW. ONCOLOR.ORG)

2.8.1.4 - EFFICACITE DES MESURES DE PREVENTION

Les seuls moyens de prévention dont nous disposons actuellement sont l'assainissement de la situation bucco-dentaire avant le début d'un traitement par bisphosphonates, ainsi qu'une hygiène buccale quotidienne et rigoureuse.

Ces mesures ont pour but de limiter au maximum les interventions buccales chirurgicales pendant le traitement.

Certains auteurs ont déjà montré une diminution de l'incidence de l'ONM depuis la mise en place de ces mesures :

- Ripamonti et coll. (2009) ont montré que la mise en place des mesures préventives avait permis de faire baisser le taux d'incidence des ONM de 7.8% à 1.7% chez des patients traités par zolédronate pour des métastases osseuses. (113)

- Dimopoulos et coll. (2009) ont obtenu une diminution de l'incidence de l'ONM de 12.5% à 6,7% chez des patients traités par zolédronate pour un myélome multiple grâce à l'application des mesures de prévention et l'information du patient. (114)

Cependant, à plus long terme, la situation buccale évoluant inévitablement, de nouvelles interventions buccales seront nécessaires.

En 2007, Marx a suggéré d'utiliser la mesure du CTX sérique (télopeptide C terminal) comme indicateur de risque d'ONM au cours d'un traitement par bisphosphonate lorsque des soins dentaires s'avèrent nécessaires.
Le CTX est un indicateur biologique de l'activité ostéoclastique qui provient de la dégradation du collagène I lors du métabolisme osseux normal. Plus le remodelage osseux est important, plus le taux de CTX sérique est élevé.
Ainsi Marx et coll. ont rapporté qu'une valeur de CTX inférieure à 100 pg/ml représenterait un risque élevé d'ONM, comprise entre 150 et 100 pg/ml un risque modéré et supérieure à 150 pg/ml un risque faible. (115)
Cependant, la valeur prédictive de ce test sérique n'a pas pu être confirmée lors d'études ultérieures. (116)

2.8.2 - TRAITEMENT EN CAS D'OSTEONECROSE AVEREE LORS D'UN TRAITEMENT PAR BISPHOSPHONATE

La persistance pendant plus de 8 semaines d'une dénudation osseuse au niveau du maxillaire supérieur ou de la mandibule après un geste chirurgical ou, de façon plus rare, son apparition spontanée doit faire porter le diagnostic d'ONM chez un patient traité ou ayant été traité par le passé par bisphosphonate. (71)

Le médecin prescripteur doit alors être informé de la complication de ce traitement. (60)

La survenue d'une ostéonécrose lors d'un traitement par bisphosphonate constituant un effet indésirable grave, elle doit obligatoirement être déclarée au Centre Régional de Pharmacovigilance.

2.8.2.1 – PRISE EN CHARGE DES PATIENTS PRESENTANT UNE OSTEONECROSE DE LA MACHOIRE.

La pathogénie de l'ostéonécrose de la mâchoire restant imprécise, son traitement reste aujourd'hui hasardeux. (33)

En l'absence d'un traitement efficace, la prise en charge des patients atteints d'ONM a pour but d'éliminer les symptômes cliniques, en traitant les surinfections et en soulageant la douleur, et de minimiser l'extension de la nécrose osseuse. (100)

Le patient doit impérativement être adressé à un service hospitalier de chirurgie maxillo-faciale, d'ORL ou d'odontologie. (60)

Dans l'attente de cette prise en charge, un bilan radiologique (panoramique dentaire) doit être réalisé afin d'apprécier l'importance de la nécrose et la présence éventuelle d'un séquestre. Tout geste chirurgical doit être évité.

2.8.2.1.1 – PRISE EN CHARGE DES STADES 1 ET 2 (CLASSIFICATION AAOMS)

Le patient doit se contraindre à une hygiène bucco-dentaire stricte.
Des rinçages quotidiens par bains de bouche doivent être réalisés avec une solution antiseptique peu ou pas alcoolisée (chlorhexidine aqueuse 0.1%, Bétadine buccale ®…). (71) (60) (33) (63)
La douleur doit être prise en charge médicalement et peut parfois nécessiter la prescription d'antalgiques de palier 3.
En cas d'infection, un prélèvement bactérien sera réalisé ainsi qu'un antibiogramme pour l'instauration d'un traitement antibiotique adapté. (71) (33) (63).
Une surveillance régulière de l'évolution doit être mise en place tant sur le plan clinique que radiographique.

La mise en place de ces mesures peu invasives semble efficace dans le cadre d'un protocole conservateur, permettant dans la plupart des cas une disparition de la douleur, et une stabilisation voire une régression des lésions nécrotiques. (117)
Cependant, le recul étant actuellement insuffisant, on ignore combien de temps ces mesures permettront aux patients de vivre avec un os exposé tout en maintenant une bonne qualité de vie. De plus, l'utilisation répétée d'antibiotiques lors des multiples événements infectieux expose au risque de survenue de résistances bactériennes. (117)

Un curetage de l'os nécrosé, ou débridement, peut être réalisé sous anesthésie locale (sans vasoconstricteurs) pour éliminer progressivement les séquestres osseux avec, si possible, recouvrement par les tissus muqueux, avivement des berges tissulaires et suture par fils résorbables. (20) (60) (71)
La réalisation de ce geste s'avère cependant risquée puisqu'il peut provoquer un élargissement de la zone d'os mis à nu. (33)

L'extraction dentaire des dents adjacentes est à discuter en raison du risque d'extension de nécrose. (20)

Les implants mis à nu par les dégradations du tissu osseux doivent être retirés pour éviter les infections locales. (71)

2.8.2.1.2 – PRISE EN CHARGE DES STADES 3 (CLASSIFICATION AAOMS)

Les recommandations de prise en charge de la douleur et des surinfections sont identiques à celles indiquées pour les stades 1 et 2.

En cas de fracture ou de nécrose très étendue, l'os nécrotique sera réséqué au voisinage de la fracture.
Une plaque d'ostéosynthèse peut alors être mise en place, mais les ancrages doivent être vissés le plus loin possible de la zone de nécrose pour garantir une meilleure stabilité à long terme. (60) (66)

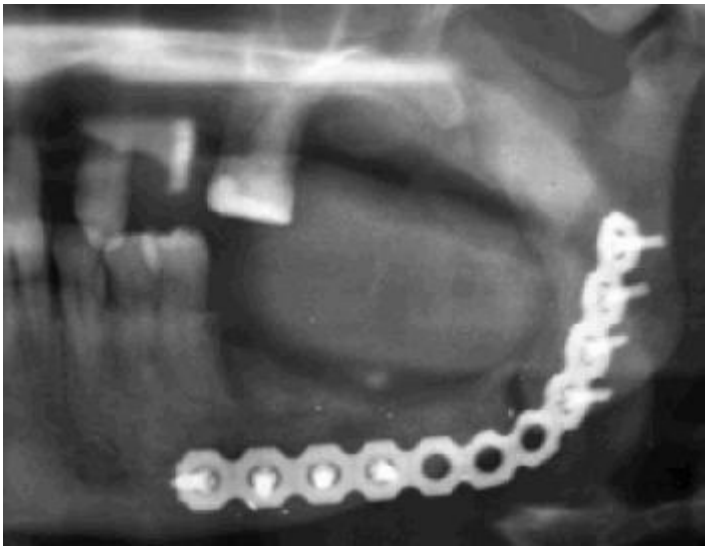


FIGURE 21 : CONTENTION D'UNE FRACTURE DE LA MANDIBULE PAR UNE PLAQUE D'OSTEOSYNTHESE RIGIDE (66)

Les reconstructions par greffes osseuses sont à éviter. Les résultats obtenus sont médiocre du fait de la mauvaise vascularisation du site receveur et elles entraînent le développement de fistules et de déhiscences exposant encore plus l'os. (63) (60) (32)

Le schéma ci-dessous présente l'arbre décisionel proposé par le réseau régional de cancérologie Rhônes-Alpes pour la prise en charge d'une ostéonécrose avérée de la mâchoire.

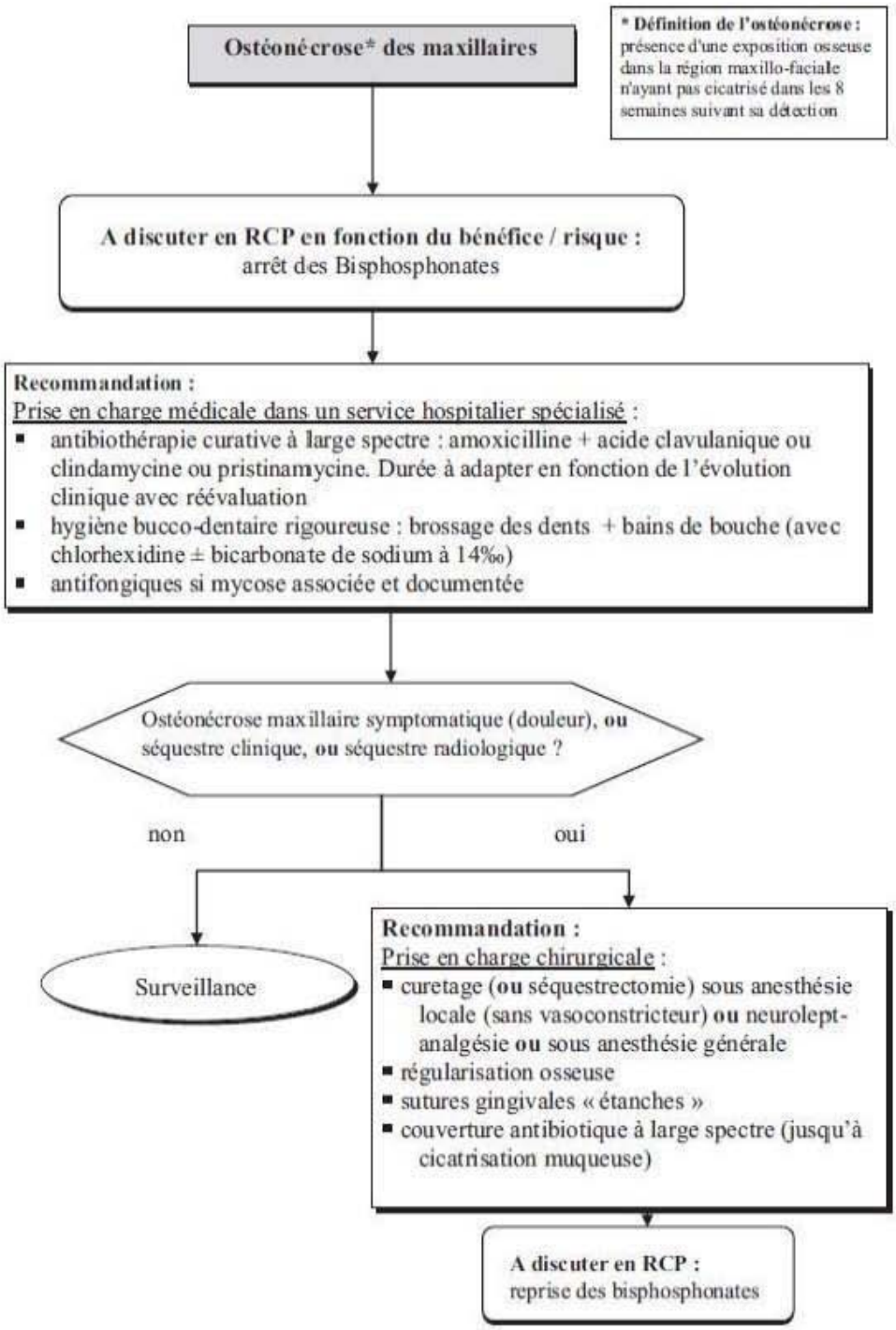


FIGURE 22 : PRISE EN CHARGE D'UNE OSTEONECROSE AVEREE DE LA MACHOIRE (112)

2.8.2.2 – TENTATIVES DE TRAITEMENT DE L'ONM

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 :

- L'oxygénothérapie hyperbare : elle permet d'augmenter la concentration locale en radicaux libres de l'oxygène. Ils agissent sur l'activité et la différenciation des ostéoclastes, améliorent la prolifération cellulaire et l'oxygénation des tissus, et diminuent l'inflammation et la prolifération des bactéries. (20) (63)

- La photothérapie au laser : elle possède une action anti-bactérienne et stimule la prolifération cellulaire et la cicatrisation des tissus en améliorant la minéralisation osseuse. (71) (118)

- Le plasma riche en plaquettes (PRP) : les plaquettes sécrètent de nombreux facteurs de croissance qui vont stimuler la guérison en permettant une meilleure vascularisation et une régénération des tissus osseux et des cellules épithéliales. (119) (120)

L'utilisation de PRP lors de résections osseuses a permis d'obtenir de très bons résultats. Cette technique pourrait donc apporter un soutien dans le cas d'ONM nécessitant un traitement chirurgical, pour stimuler le processus de guérison. (119) (120)

En revanche, les autres techniques évaluées indépendamment n'ont pas donné de résultats concluants. (32)

Il semblerait cependant que l'association de plusieurs protocoles puisse être bénéfique. Les résultats d'une étude très récente suggèrent que l'association d'une prise en charge pharmacologique (antibiotiques et irrigations), chirurgicale, du PRP et de la photothérapie au laser améliore de façon significative la guérison des lésions nécrotiques. (121)

Les essais ayant été réalisés sur un petit nombre de cas, de plus grandes études seront nécessaires pour déterminer le véritable intérêt de ces différents protocoles et de leur association dans la prise en charge systématique des patients atteints d'ONM. (100)

Pour certains auteurs, l'ostéochimionécrose pourrait être considérée comme une sorte d'intoxication osseuse généralisée. Leur idée serait donc d'envisager un traitement chimique plutôt que chirurgical. (63)

Jusqu'à présent, aucune molécule ne semblait susceptible d'avoir un effet antagoniste vis-à-vis des bisphosphonates. (63)

Mais très récemment, 6 publications indépendantes ont rapporté la capacité du tériparatide (FORSTEO®) à résoudre les lésions d'ONM. (122)

L'efficacité réelle du tériparatide reste bien évidemment à confirmer mais les résultats sont prometteurs.

Néanmoins, l'utilisation de ce médicament est contre indiquée chez les patients atteints de métastases osseuses, c'est à dire ceux qui sont le plus souvent atteints par les ONM. (123)

2.8.2.3 – INTERROGATIONS ACTUELLES

Les avis divergent sur la nécessité d'arrêter ou de poursuivre un traitement par bisphosphonate lors de la survenue d'une ONM.
Souvent recommandé, l'arrêt des bisphosphonates ne semble pouvoir ni arrêter ni diminuer la nécrose en raison de la longue demi-vie osseuse de ces molécules. (33) (63) (79)
Certains auteurs préconisent de prescrire une prise discontinue, si l'état clinique du patient le permet, afin de limiter l'ostéonécrose.
Pour d'autres, rien ne justifie un arrêt même partiel du traitement. (20) (71) (75)
La poursuite du traitement par bisphosphonate doit être décidée au cas par cas avec le médecin prescripteur. (60)

La FDA a récemment soulevé une autre interrogation concernant la durée de traitement de l'ostéoporose par les bisphosphonates oraux.
Les experts ont donc réévalué le rapport bénéfice/risque de ces médicaments dans cette indication. Ils ont alors démontré que même si il restait favorable, les bénéfices étaient acquis au bout de 3 ans et que la poursuite du traitement au delà n'apportait que peu d'avantages supplémentaires.
Ainsi, une femme arrêtant les bisphosphonates après 5 ans de traitement n'aurait pas plus de fractures qu'une femme les poursuivant. (124) (125)

Il en est de même pour les bisphosphonates injectables.
L'ONM étant un effet secondaire relativement rare, l'instauration d'un traitement par bisphosphonate n'est pas remise en cause dans le cas des métastases osseuses.
En revanche, la suspension du traitement au-delà de deux années a été recommandée par un consensus de la Mayo Clinic pour les patients atteints d'un myélome multiple. (67)

En France, l'évaluation de la durée optimale de traitement ne semble pas encore à l'ordre du jour.

PARTIE 3 : A PROPOS DE CINQ CAS D'ONM DECLARES AU CENTRE DE PHARMACOVIGILANCE DE NANCY

Notre étude repose sur l'analyse rétrospective des déclarations spontanées d'ostéonécrose de la mâchoire survenues au cours d'un traitement par bisphosphonates au Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy (CRPV de Nancy).

Tous les patients, sans limite d'âge, ayant fait l'objet d'une déclaration d'ostéonécrose de la mâchoire sous bisphosphonates au CRPV de Nancy, ont été inclus.

Le recueil des données a été effectué en décembre 2011 à partir des dossiers du CRPV. Chaque dossier comprend la fiche de déclaration d'effet indésirable remplie par un professionnel de santé (imprimé CERFA N°10011*02 ou N°10011*01), la fiche informatisée du Système National de Pharmacovigilance et éventuellement les courriers des médecins et spécialistes ayant été transmis au CRPV.

Cinq cas d'ONM survenues lors d'un traitement par bisphosphonates ont été déclarés au CRPV de Nancy, entre le 20 juillet 2005 et le 20 mars 2007.

L'échantillon étant de très petite taille, il est impossible de réaliser une étude statistique satisfaisante. Nous nous limiterons donc à une analyse descriptive.

1 – PRESENTATION DES 5 CAS DECLARES AU CRPV DE NANCY

➢ CAS 1 : NOTIFICATION DE JUILLET 2005

Mme G. 51 ans est atteinte d'un carcinome canalaire infiltrant mammaire métastatique au niveau osseux et hépatique

Elle a initialement été traitée par chirurgie en octobre 1998 (mastectomie partielle et curage ganglionnaire), chimiothérapie adjuvante (6 cures de fluorouracile / épirubicine / cyclophosphamide) puis radiothérapie au niveau mammaire, ganglionnaire ainsi qu'au niveau des ovaires (suppression ovarienne).

Elle a reçu une hormonothérapie par tamoxifène (20mg/jour) jusqu'en mars 2002 puis par anastrozole jusqu'en octobre 2003.
Elle a aussi été traitée à plusieurs reprises par irradiations pour des métastases osseuses sacro iliaques droite et gauche.

A partir de février 2004, Mme G. reçoit 6 cures de chimiothérapie par épirubicine/navelbine, associées à chaque fois à une perfusion de pamidronate (1 x 90mg/ cure).
Elle reçoit aussi de nouvelles irradiations au niveau costal ainsi qu'au niveau de l'humérus gauche et du fémur droit.

Une nouvelle chimiothérapie est instituée d'octobre 2004 à juillet 2005 : la patiente est traitée par docétaxel/capécitabine (6 cures) puis capécitabine seul (7 cures).
Au cours de ces 13 cures, elle reçoit à chaque fois une perfusion de pamidronate (1 x 90mg/cure).

En juillet 2005, on découvre chez Mme G. une lésion mandibulaire inférieure droite soit une zone d'ostéonécrose de 1 cm de long visible au niveau du versant lingual de la crête mandibulaire. Il n'y a pas eu de radiothérapie au niveau mandibulaire. Le diagnostic d'ostéoradionécrose est donc écarté.
Le déclarant conclut à une probable ostéonécrose de la mâchoire liée au traitement par bisphosphonates et déclare l'effet indésirable au CRPV de Nancy.
La prothèse dentaire de Mme G. est légèrement modifiée en regard de la zone d'ostéonécrose, pour éviter une aggravation de la lésion.

- **CAS 2 : NOTIFICATION DE NOVEMBRE 2006**

Monsieur R. 75 ans est atteint :

- d'une polyarthrite rhumatoïde diagnostiquée en 1988 et traitée par méthotrexate (3cps/semaine) et prednisone (5mg/jour)

- d'un diabète de Type II insulinodépendant cortico-induit, compliqué d'une neuropathie diabétique

- d'une arythmie chronique par fibrillation auriculaire (ACFA), traitée par AVK au long cours

- d'une ostéoporose cortico-induite, traitée depuis 2002 par alendronate (10mg/jour pendant 3 ans puis 70mg/semaine de 2005 à octobre 2006).
  En 2004, une fracture de l'épiphyse tibiale inférieure droite par insuffisance osseuse est suspectée et traitée par plusieurs perfusions de pamidronate.

Monsieur R. dispose d'un appareil dentaire supérieur et inférieur.
En mars 2006, une douleur bilatérale apparait subitement et s'aggrave rapidement au niveau du maxillaire inférieur, sans facteur déclenchant (pas de chirurgie ORL récente).
Le panoramique dentaire met en évidence une ostéolyse de tout le maxillaire inférieur, d'apparition rapide.
Le scanner thoracique (aout 2006) ne retrouve pas de néoplasie sous jacente évolutive.
L'IRM (septembre 2006) met en évidence une lésion ostéolytique intéressant principalement la branche horizontale du maxillaire inférieur, sans anomalie des parties molles.

En Novembre 2006, le patient a perdu 6kg depuis l'été en raison d'une anorexie liée à la douleur du maxillaire inférieur, et ce malgré la prescription d'antalgiques de palier 3.
L'examen de la cavité buccale est normal. Il n'y a pas d'adénopathie cervicale.
Le panoramique dentaire montre toujours une volumineuse ostéolyse mais elle semble stable depuis juillet 2006.

Une ostéonécrose de la mâchoire induite par les bisphosphonates est alors fortement suspectée, mais une tumeur osseuse primitive ou secondaire ne peut être formellement exclue.

L'effet indésirable est tout de même déclaré au CRPV de Nancy.
D'un point de vue symptomatologique, les antalgiques sont maintenus et des bains de bouches avec antiseptiques locaux sont instaurés pour prévenir une surinfection locale.

Un Pet-Scan est réalisé en décembre 2006 : des foyers hyper-métaboliques sont observés en regard de la mandibule.
Le patient n'est plus algique avec 60 mg de morphine mais se plaint de constipation et de dysurie.
La fibroscopie bronchique ne montre pas d'anomalie, le prélèvement met en évidence la présence de nombreuses colonies d'*Aspergillus fumigatus* d'où l'instauration d'un traitement par Sporanox®.
Pour écarter définitivement le diagnostic tumoral, une biopsie chirurgicale mandibulaire est réalisée : l'examen histopathologique ne retrouve pas d'anomalie.

En janvier 2007, le bilan radiographique, scanographique et l'IRM de la mâchoire montrent une stabilité des lésions et un début de condensation, témoignant de la reprise du remodelage osseux.
Le patient a arrêté les morphiniques en raison des effets secondaires digestifs et ses douleurs sont soulagées par des antalgiques de palier 1.

En février 2007, M. R. présente un épisode douloureux avec abcès mandibulaire le long de la cicatrice inférieure droite avec une évacuation muco-purulente voire sanglante, sans hyperthermie. Il est traité par pristinamycine et itraconazole.
Le patient décrit toujours des douleurs fluctuantes de la mandibule droite avec des phénomènes de gonflement de la joue et de la partie latérale droite du cou.
A l'examen clinique il n'y a toujours pas de lésion muqueuse buccale. La voie d'abord maxillaire inférieure droite est parfaitement cicatrisée.
En revanche la palpation de la branche horizontale de la mandibule est infiltrée sans toutefois présence de ganglions latéro-cervicaux.

En mars 2007, l'événement infectieux du mois précédent est parfaitement résolu.
Les douleurs ont disparu grâce à l'application d'un patch de fentanyl 25µg/72h.
La palpation des maxillaires n'est pas douloureuse mais on note l'apparition d'une induration adhérente des parties molles de part et d'autre de l'hémi-mandibule droite évoquant un processus fibrosant.
L'examen clinique est satisfaisant La sérologie aspergillaire est négative.

Les radiographies standard et panoramiques ne montrent pas d'évolution du foyer de nécrose. Le scanner de la face montre la persistance d'une sinusite chronique maxillaire et frontale droite, une relative stabilité du foyer d'ostéonécrose mandibulaire avec poursuite de la condensation.
Au niveau du maxillaire il semble exister une petite lésion lytique à droite, jamais observée auparavant.
A la scintigraphie osseuse on note une hyperfixation intense, persistante, de l'ensemble de la mandibule de façon homogène, associée à une hyperfixation modérée du sinus maxillaire droit.
Le risque principal étant la surinfection du foyer de nécrose, M R. est sensibilisé sur la nécessité d'une hospitalisation en urgence devant tout symptôme ou apparition d'abcès.
La sinusite chronique frontale et maxillaire droite représente un foyer infectieux potentiel par contigüité, mais le spécialiste consulté ne retient pas d'indication thérapeutique.

En mai 2007, un nouvel épisode infectieux se produit intéressant les parties molles en regard de la mandibule droite et l'ensemble de la joue, se fistulisant rapidement.
Un drainage chirurgical est réalisé et une lame est mise en place. Un traitement de 10 jours par ofloxacine est réalisé et conduit à une évolution favorable. Le contrôle réalisé début juin par les chirurgiens est satisfaisant.

En Juillet 2007, l'état général et l'appétit de M. R. sont satisfaisants.
Le patient ne présente ni douleur, ni tuméfaction.
En radiographie standard, l'aspect de l'ostéonécrose de la mandibule n'est pas modifié. La sinusite maxillaire droite persiste.
Au scanner, le foyer d'ostéonécrose continue de se condenser. Il n'y a ni infiltration ni collection des parties molles.
Le patient sera donc revu un an après sauf en cas de survenue d'un nouvel épisode infectieux.

M. R est revu en Juillet 2008 : aucun incident n'est à noter depuis un an, il n'a pas eu recours aux antibiotiques. Son état général est conservé, et il ne se plaint d'aucune douleur. L'examen clinique est bon et les clichés radiographiques de la mâchoire sont stables.

- **CAS 3 : NOTIFICATION DE DECEMBRE 2006**

Mme P. 79 ans est atteinte d'un adénocarcinome mammaire diagnostiqué en 2000.
Elle a été opérée en septembre 2000, puis à reçu une radiothérapie.
Une hormonothérapie par tamoxifène a été mise en place jusqu'en octobre 2003

En mars 2005, des métastases hépatiques sont diagnostiquées, puis en juin 2005 des métastases osseuses et ganglionnaires.

De juillet 2005 à janvier 2006, Mme P reçoit 10 doses de zolédronate, associées à une chimiothérapie par fluorouracile-épirubicine-cyclophosphamide (d'août 2005 à janvier 2006).

En mars 2006, une hormonothérapie par létrozole est instaurée, puis en juillet 2006 une nouvelle chimiothérapie par paclitaxel est instituée (1x/semaine, 3 semaines/4).

Des douleurs apparaissent en août 2006 au niveau de la mâchoire gauche.
Un panoramique dentaire, réalisé en septembre 2006, met en évidence une image ostéolytique au niveau de la mandibule droite.
Une avulsion dentaire a été réalisée deux mois auparavant : il peut donc s'agir d'un retard de cicatrisation ou d'une ostéonécrose de la mâchoire.
La douleur rend le port de la prothèse dentaire impossible, et gène l'alimentation, entrainant un amaigrissement.

En novembre 2006, une infection osseuse de la mâchoire se produit, Mme P. est alors hospitalisée dans un service spécialisé qui conclut à une ostéonécrose de la mâchoire sous bisphosphonates et déclare l'effet indésirable au CRPV de Nancy.

- **CAS 4 : NOTIFICATION DE DECEMBRE 2006**

Mme C, 48 ans, a présenté en 2002 un carcinome épidermoïde du col utérin, traité par curiethérapie et chirurgie.

A partir de mai 2003, en raison de métastases hépatiques, osseuses et pulmonaires, elle reçoit 6 cures de chimiothérapie par navelbine-cisplatine.
Chaque cure est associée à une perfusion de zolédronate 4mg ou de pamidronate 90 mg.

En juillet 2004, une nouvelle chimiothérapie est instaurée : Mme C reçoit 6 cures de navelbine-cisplatine associées à un traitement par clodronate 800mg per os (2cps/jour) pendant 6 mois.

En janvier 2005, le clodronate est remplacé par une injection de zolédronate. La navelbine est continuée seule en traitement per os (120mg/ semaine) pendant 6 mois.

A partir de juin 2005, Mme C reçoit 1 injection de zolédronate par mois pendant 6 mois.

En décembre 2005, la patiente se plaint de douleurs dentaires. Elle ne reçoit pas de zolédronate ce mois là et consulte un chirurgien dentiste qui observe une parodontolyse diffuse.

En juin 2006, 5 dents doivent être extraites.

Un scanner mandibulaire est réalisé en octobre 2006. Il est en faveur d'une ostéonécrose. Le séquestrage osseux confirme qu'il ne s'agit pas de métastases osseuses.
Les douleurs mandibulaires sont alors très importantes.

En novembre 2006, Mme C est hospitalisée pour une surinfection au niveau de la mâchoire. Une ostéonécrose induite par bisphosphonate est diagnostiquée et déclarée au CRPV de Nancy.

- **CAS 5 : NOTIFICATION DE MARS 2007**

M. G, 58 ans, a présenté en 2005 un adénocarcinome prostatique avec métastases osseuses et ganglionnaires.

Il a été traité par goséréline et bicalutamide en 2005 et 2006.

A partir de février 2006, M G. reçoit une chimiothérapie par docétaxel, associée à une injection intercure de zolédronate par mois pendant 1 an.
Il a reçu simultanément de la méthylprednisolone per os et du pegfilgrastim SC après les cures.
Une radiothérapie a aussi été effectuée en 2006.

En 2007, Monsieur G reçoit 3 cures de chimiothérapie par carboplatine-étoposide

Fin février 2007, Monsieur G se plaint de douleurs de la mâchoire, au niveau mandibulaire.

La consultation d'un stomatologue confirme une ostéonécrose de la mâchoire avec deux pertuis au niveau du maxillaire supérieur. Il n'y a pas eu de soins dentaires récents.

Une antibiothérapie IV et des soins locaux sont mis en place.

Le zolédronate est arrêté (dernière dose en février 2007).

L'ostéonécrose est déclaré au CRPV de Nancy.

2 – SYNTHESE DES RESULTATS

2.1 - CARACTERISTIQUES GENERALES DE L'ONM

Patient N°	1	2	3	4	5
Sexe	Femme	Homme	Femme	Femme	Homme
Age	51 ans	75 ans	79 ans	48 ans	58 ans
Pathologie traitée par BP	Cancer du sein métastatique	Ostéoporose cortisonique	Cancer du sein métastatique	Cancer de l'utérus métastatique	Cancer de la prostate métastatique
BP	Pamidronate (IV)	Pamidronate ® (IV) Alendronate (PO)	Zolédronate (IV)	Zolédronate (IV) Clodronate (PO)	Zolédronate (IV)
Traitements associés	Chimiothérapie Corticothérapie	Méthotrexate Corticothérapie Insulinothérapie AVK	Chimiothérapie G-CSF	Chimiothérapie	Chimiothérapie Corticothérapie G-CSF
Délai d'apparition (mois)	Pamidronate :17	Pamidronate : 24 Alendronate: 54	Zolédronate : 13	Clodronate : 17 Zolédronate : 6	Zolédronate :12
Circonstances d'apparition	Non précisées	Spontanées	Avulsion dentaire 2 mois auparavant	Non précisées	Spontanées
Dose Cumulée (mg)	Pamidronate : 1710	Alendronate : 16 020	Zolédronate : 40	Zolédronate: 24 Clodronate : 288 000	Zolédronate :48
Localisation	Mandibule	Mandibule et Maxillaire	Mandibule	Mandibule	Maxillaire
Evolution	Inconnue	Non rétabli à la date de déclaration mais ONM stable	Inconnue	Inconnue	Inconnue

TABLEAU 6 : SYNTHESE DES PRINCIPALES DONNEES CONCERNANT LES CINQ CAS D'ONM RECENSES AU CRPV NANCY

Malgré un nombre de cas réduit, notre étude permet de rappeler **les principales caractéristiques** de l'ostéonécrose induite par les bisphosphonates.

Nous retrouvons, comme dans de nombreuses études, **une prédominance féminine** : sur nos cinq patients, 3 femmes sont concernées, contre 2 hommes.

L'âge moyen de survenue de l'ONM est de **62,2 ans** (de 48 à 79 ans). Il est semblable à celui retrouvé dans la littérature.

Quatre de nos patients sont atteints d'une **pathologie maligne**, et le cinquième d'un **diabète**. Ces pathologies sont fréquemment retrouvées chez les patients développant une ONM et constituent un facteur de risque lors d'un traitement par bisphosphonate.

L'ostéonécrose survient exclusivement au niveau des **os de la mâchoire**. Dans notre étude, elle survient au niveau de la **mandibule** pour trois de nos patients, au niveau du **maxillaire** pour le cas 5 et touche **à la fois la mandibule et le maxillaire** pour le cas 2.
Les études réalisées à plus grande échelle mettent en évidence une prédominance des lésions mandibulaires (65 % des cas) tandis que le maxillaire n'est touché que dans 25% des cas. Les atteintes simultanées des deux os restent plus rares (6%).

De façon surprenante, l'ostéonécrose semble survenir **spontanément** chez quatre de nos patients, le cas 3 étant le seul à évoquer une **avulsion dentaire récente**.
Dans la littérature, on retrouve cependant la notion de soins dentaire invasifs précédant la survenue de l'ostéonécrose dans 60 à 77% des cas.
Les dossiers 1 et 4 étant assez peu informatifs, ils ne précisent pas l'absence formelle de soins dentaires récents. On ne peut donc pas être sur que l'ONM soit de survenue spontanée.

Les symptômes rapportés par les patients sont principalement **une douleur intense** et des phénomènes de « **gonflements »** .
Le retentissement sur la vie quotidienne est important : la douleur entraine des **difficultés d'hygiène buccale et d'alimentation**, comme l'illustre le cas du patient 2 qui va perdre 6kg en l'espace de 3 mois.
Ces patients étant généralement atteints de pathologies lourdes, un tel amaigrissement va **altérer fortement leur état général**.
La douleur est telle qu'elle nécessite parfois la prescription d'antalgiques de palier 3, d'où de nombreux effets secondaires mal tolérés, comme dans le cas du patient 2 (constipation, dysurie, somnolence, nausées…)

Les **surinfections** sont fréquentes avec génération de **liquides séropurulents** et risque de **fistulisation**.

Nous constatons, au travers de nos différents cas, que c'est généralement l'a**pparition brutale d'une douleur** intense au niveau de la mâchoire qui permet la découverte de l'ostéonécrose.
Chez deux de nos patients, aucune lésion n'est visible à l'examen clinique, tandis que pour les 3 autres, une dénudation de l'os est observée.
Pour ces derniers, l'ostéonécrose aurait sans doute pu être détectée avant la survenue des douleurs par un examen buccal.
Cependant, l'ensemble de nos patients ont développé une ostéonécrose sous bisphosphonate avant la parution des recommandations de l'AFSSAPS de juillet 2007. Il est donc fort probable qu'ils n'aient **pas bénéficié d'un suivi buccal régulier par un chirurgien dentiste** dès l'instauration de leur traitement.

En ce qui concerne les bisphosphonates incriminés, nous observons que **tous les patients ont reçu à un moment donné des bisphosphonates injectables** (pamidronate ou zolédronate). Deux d'entre eux ont aussi reçu des **bisphosphonates oraux** (alendronate ou clodronate). L'ostéonécrose survient lors d'un traitement par bisphosphonate injectable chez quatre cas. Le patient 2 est le seul à développer une ONM au cours d'un traitement par bisphosphonate oral (mais on retrouve aussi dans ses antécédents des bisphosphonates injectables).
Comme largement admis dans la littérature, l'ostéonécrose apparait donc bien plus fréquente avec les spécialités administrées par voie IV et plus particulièrement avec le zolédronate et le pamidronate.

Le délai moyen de survenue de l'ostéonécrose lors d'un traitement par bisphosphonate injectable est de **14,4 mois** (10,3 mois pour le zolédronate, 20,4 mois pour le pamidronate). En ce qui concerne les bisphosphonates oraux, le délai est plus long : **35,5 mois**. On retrouve ainsi l'ordre de grandeur des chiffres énoncés par Magremanne et coll.: 16 mois pour le zolédronate, 34 mois pour le pamidronate et 54 mois pour les bisphosphonates oraux,

En ce qui concerne les facteurs médicamenteux, on observe une **association fréquente à la chimiothérapie** (67% dans la littérature) **et à la corticothérapie** (61% dans la littérature). Ces traitements, co-administrés avec les bisphosphonates, semblent constituer un facteur de risque supplémentaire de développement d'une ONM.

Les dossiers étudiés étant peu informatifs, par absence de mise à jour, ils ne permettent pas de connaitre l'évolution de l'ostéonécrose de ces 5 patients.
Seul le cas 2, accumulant un grand nombre de courriers de spécialistes, nous informe que l'ostéonécrose, malgré deux surinfections en l'espace d'un an, s'est stabilisée. Deux ans après le diagnostic, la zone de nécrose ne s'est pas étendue mais elle n'a pas non plus régressé.

Un dernier point important ressort de notre étude : les cas d'ONM sous bisphosphonates recensés dans la littérature ne cessent d'augmenter et pourtant **seuls 5 cas ont été spontanément déclarés au CRPV de Nancy**.
Une sous-notification importante de cet effet indésirable est donc à suspecter. Par conséquent, l'évaluation de l'incidence de l'ONM est impossible à effectuer.

2.2 - IMPUTABILITE DES BISPHOSPHONATES DANS L'OSTEONECROSE DE LA MACHOIRE.

L'imputabilité est une analyse au cas par cas du lien de causalité entre un traitement médicamenteux et la survenue d'un événement indésirable.

Il s'agit de déterminer le degré de plausibilité pour qu'un médicament pris par un sujet soit responsable de l'effet indésirable présenté.

Il s'agit donc d'une problématique strictement individuelle ne prétendant pas étudier le potentiel de dangerosité du médicament dans l'absolu, ni l'importance du risque induit par ce médicament au sein d'une population.

Les méthodes d'imputabilité servent à harmoniser et standardiser la démarche d'imputation, pour la rendre reproductible d'un évaluateur à l'autre. Elles servent également à améliorer la qualité des données, un cas ne pouvant être imputé que si l'on dispose de suffisamment d'informations.
La méthode officielle française est d'utilisation obligatoire en France (Bulletin officiel du ministère chargé de la santé n° 84/50, 24 janvier 1985).
Il s'agit de la méthode de Bégaud et coll. (126). Elle combine trois critères «chronologiques» et trois critères «sémiologiques». Elle est accompagnée d'un score bibliographique. (127)

2.2.1 – RAPPEL SUR LA METHODE D'IMPUTABILITE DE BEGAUD ET COLL.

Elle envisage séparément l'imputabilité intrinsèque, concernant exclusivement la possibilité de relation de cause à effet de chaque médicament face à un événement clinique et/ou para-clinique, et l'imputabilité extrinsèque, seulement basée sur les connaissances bibliographiques. (128)

➢ L'IMPUTABILITE INTRINSEQUE

Elle utilise les critères chronologiques et sémiologiques pour définir le degré de relation de cause à effet entre un médicament et un événement clinique ou biologique chez un patient donné. Si plusieurs médicaments sont administrés en même temps, l'imputabilité intrinsèque est évaluée de façon indépendante pour chacun d'entre eux. (128)

• La chronologie :

Les 3 critères de chronologie sont

- Le délai entre l'administration du médicament et la survenue de l'effet indésirables
- L'évolution de la réaction à l'arrêt du médicament
- Les conséquences de la ré-administration du médicament incriminé (fortuite ou volontaire sous surveillance)

La combinaison de ces trois critères donne un score chronologique C. (128)

Table de décision combinant les critères chronologiques (C).

Chaque médicament pris par le malade doit être imputé successivement et de manière indépendante.

ADMINISTRATION DU MEDICAMENT	Délai d'apparition de l'événement						
	très suggestif			compatible			incompatible
Arrêt du médicament	Réadministration du médicament (R)						
	R(+)	R(0)	R(-)	R(+)	R(0)	R(-)	
Evolution suggestive : régression de l'événement coïncidant bien avec cet arrêt	C3	C3	C1	C3	C2	C1	C0
Evolution non concluante: régression paraissant au contraire plutôt spontanée ou provoquée par un traitement symptomatique non spécifique réputé efficace sur ces troubles, ou évolution inconnue, ou recul insuffisant ou lésions de type irréversible (ou médicament non arrêté)	C3	C2	C1	C3	C1	C1	C0
Evolution non suggestive: absence de régression d'un événement de type réversible (ou régression complète malgré la poursuite du médicament)	C1	C1	C1	C1	C1	C1	C0

R(+): positive, l'événement récidive; R(0): non faite ou non évaluable; R(-): négative, l'événement ne récidive pas.

C3 chronologie vraisemblable; C2: plausible; C1: douteuse; C0: paraissant exclure le rôle du médicament.

TABLEAU 7 : TABLE DE DECISION COMBINANT LES CRITERES CHRONOLOGIQUES (128)

- **La sémiologie**

Les critères sont :

- La séméiologie proprement dite (signes évocateurs du rôle du médicament)
- Les facteurs favorisants (maladie, état physiologique, interaction médicamenteuse)
- Autres causes non médicamenteuses pouvant être à l'origine de l'événement
- Les examens complémentaires spécifiques pouvant être en faveur du rôle causal du médicament.

L'association des critères séméiologiques définit le score séméiologique S. (128)

Table de décision combinant les critères sémiologiques (S).

Chaque médicament pris par le malade doit être imputé successivement et de manière indépendante.

SEMIOLOGIE (clinique ou paraclinique)	Evocatrice du rôle de ce médicament (et/ou facteur très favorisant bien validé)			Autres éventualités sémiologiques		
AUTRE EXPLICATION NON MEDICAMENTEUSE	EXAMEN COMPLEMENTAIRE SPECIFIQUE FIABLE (L)					
	L(+)	L(0)	L(-)	L(+)	L(0)	L(-)
absente (après bilan approprié)	S3	S3	S1	S3	S2	S1
possible (non recherchée ou présente)	S3	S2	S1	S3	S1	S1

L(+): test de laboratoire positif; L(0): test non disponible pour le couple événement-médicament non considéré; L(-): test négatif (ceci impose qu'il soit sensible).

S3: sémiologie vraisemblable; S2: plausible; S1: douteuse.

TABLEAU 8 : TABLE DE DECISION COMBINANT LES CRITERES SEMIOLOGIQUES

- **Association des critères chronologiques et séméiologiques**

L'association des critères chronologiques et séméiologiques permet de déterminer le score d'imputabilité intrinsèque I. (128)

Table de décision de l'imputabilité intrinsèque (I)
Cette imputabilité est établie par croisement des scores chronologiques (C) et sémiologiques (S) obtenus à partir des tableaux précédents

Chronologie	Sémiologie		
	S1	S2	S3
C0	I0	I0	I0
C1	I1	I1	I2
C2	I1	I2	I3
C3	I3	I3	I4

I4: imputabilité intrinsèque très vraisemblable; I3: vraisemblable;
I2: plausible; I1: douteuse; I0: paraissant exclue

TABLEAU 9 : TABLE DE DECISION DE L'IMPUTABILITE INTRINSEQUE

➢ L'IMPUTABILITE EXTRINSEQUE

L'imputabilité est une cotation systématisée de la bibliographie qui permet de qualifier le degré de nouveauté de l'effet indésirable au moment de sa constatation.

Il existe 4 degrés :

- B0 : effet rapporté semble tout à fait nouveau et n'a jamais été publié
- B1 : effet décrit ne correspond ni à la définition du score B3 ni du score B2
- B2 : effet non notoire publié ou coté dans des ouvrages de référence en pharmacovigilance (Martindale, Dukes, Derm…)
- B3 : effet notoire décrit dans le Résumé des Caractéristiques des Produits (R.C.P.) (128)

2.2.2 – IMPUTABILITE DES BISPHOSPHONATES DANS LA SURVENUE DE L'ONM CHEZ 5 PATIENTS (CRPV DE NANCY)

Patient N°	1	2	3	4	5
Chronologie	1 - Douteuse	2 - Plausible	1 - Douteuse	1 - Douteuse	1 - Douteuse
Sémiologie	1 - Douteuse	2 - Plausible	2 - Plausible	2 - Plausible	2 - Plausible
Imputabilité intrinsèque	1 – Douteuse	2 - Plausible	1 - Douteuse	1 - Douteuse	1 - Douteuse
Bibliographie (Imputabilité extrinsèque)	3 - Décrit dans RCP	3 - Décrit dans RCP	3 - Décrit dans RCP	3 - Décrit dans RCP	3 - Décrit dans RCP

TABLEAU 10 : TABLEAU RECAPITULATIF DES SCORES D'IMPUTABILITE DES BISPHOSPHONATES OBTENUS POUR LES CINQ CAS DU CRPV DE NANCY

Lors de la découverte des tous premiers cas d'ostéonécrose de la mâchoire, l'imputabilité des bisphosphonates a été initialement éludée.

La chimiothérapie et la radiothérapie ont été incriminées en premier lieu, les premiers cas étant apparus chez des patients présentant des métastases osseuses.
Mais l'apparition de lésions similaires chez des patients en bonne santé traités pour une ostéoporose, a permis de réfuter cette hypothèse étiopathogénique. (4)

Les lésions étant localisées exclusivement au niveau de la mâchoire, certains praticiens ont considéré que les gestes bucco-dentaires en étaient responsables.
Ils ont alors proposé, sans consulter de spécialistes, d'éviter la réalisation d'actes bucco-dentaires chez ces patients.

Cette hypothèse a aussi été rapidement écartée par l'existence de plusieurs cas de nécroses osseuses spontanées en région édentée. (4)

Aujourd'hui, le lien entre bisphosphonates et ostéonécrose de la mâchoire est largement admis.
Le risque de survenue d'une ONM lors d'un traitement par bisphosphonate est inscrit dans le Résumé des Caractéristiques des Produits (RCP) de chaque spécialité, intraveineuse comme orale.

Cependant, comme le montrent les résultats de notre étude, l'imputabilité au cas par cas des bisphosphonates reste difficile à mettre en évidence.

En effet, les critères chronologiques ne sont pas concluants.
L'ostéonécrose ne survient généralement pas lors de l'introduction du médicament : le délai le plus rapide de survenue d'une ostéonécrose est observé avec le zolédronate et il est en moyenne de 16 mois.
De plus, en raison de la longue demi-vie osseuse des bisphosphonates, l'ostéonécrose peut survenir pendant un traitement par bisphosphonates mais aussi plusieurs mois après.
Pour les mêmes raisons, on comprendra que l'arrêt du médicament ne permet généralement ni de freiner ni de guérir la lésion nécrotique.

En ce qui concerne les critères séméiologiques, l'imputabilité des bisphosphonates semble plausible grâce aux nombreuses hypothèses étiopathogéniques avancées.
Cependant, le mécanisme exact de survenue de cette ostéonécrose iatrogénique médicamenteuse de la mâchoire n'est toujours pas connu.
De plus, il n'existe pas à l'heure actuelle d'examen complémentaire spécifique pouvant être en faveur du rôle causal des bisphosphonates dans l'ONM.

CONCLUSION

Les bisphosphonates sont des médicaments couramment utilisés aujourd'hui.
Les spécialités injectables interviennent principalement dans la prise en charge des métastases osseuses et du myélome tandis que celles administrées par voie orale sont prescrites dans le traitement de l'ostéoporose et de la maladie de Paget.
Avec le vieillissement de la population et la survenue accrue de ces différentes pathologies, un nombre croissant d'individus sera amené à recevoir des bisphosphonates.

Rapportée dès 2003, la survenue d'ostéonécrose de la mâchoire lors d'un traitement par bisphosphonate fait désormais l'objet de nombreuses publications.

L'ONM survient presque exclusivement avec les amino-bisphosphonates, plus puissants que les molécules de première génération.
Elle fait souvent suite à des actes de chirurgie dentaire, même si elle peut aussi apparaitre de façon spontanée.
Divers facteurs de risques interviennent dans le développement de l'ostéonécrose : la molécule utilisée, la voie d'administration, la durée de traitement, les traitements concomitants, les pathologies associées…

La survenue de cet effet indésirable semble rare, mais son incidence est très probablement sous-estimée.
En effet, l'ONM pouvant rester longtemps asymptomatique, elle est certainement sous-diagnostiquée par manque de contrôles bucco-dentaires réguliers.
De plus, comme le montre notre étude, l'ostéonécrose de la mâchoire semble fortement sous-notifiée.

Des mesures de prévention lors d'un traitement par bisphosphonate ont été mises en place en 2007 par l'AFSSAPS.
Une mise en état de la bouche est ainsi préconisée avant l'instauration du traitement et les gestes bucco-dentaires doivent être évités.
L'application de ces mesures a permis une réduction à court terme de l'incidence des ostéonécroses. Cependant, au bout d'un certain nombre d'années, de nouveaux traitements odonto-stomatologiques vont s'avérer nécessaires chez un certain nombre de patients, la situation buccale évoluant inévitablement.

A l'avenir, la possible survenue d'une ostéonécrose risque donc de compromettre la réalisation de traitements de parodontologie et d'implantologie, et de nuire à la santé bucco-dentaire.

En ce qui concerne la prise en charge des ONM, les recommandations de l'AFSSAPS précisent les conduites à tenir face à ces lésions.
Si ces mesures permettent la stabilisation de certaines nécroses peu étendues, aucun traitement efficace n'est aujourd'hui disponible.
Dans certains cas l'évolution peut se révéler dramatique, les lésions pouvant se surinfecter, générant d'importantes douleurs et allant jusqu'à provoquer des fractures de la mâchoire nécessitant des résections osseuses.
Ainsi les patients voient leur qualité de vie se dégrader, et l'ostéonécrose peut parfois compliquer la gestion de certains cancers.

Le problème posé par les ostéonécroses de la mâchoire apparait donc comme particulièrement complexe.
L'intérêt des bisphosphonates ne peut pas être remis en cause, particulièrement en oncologie, où leur utilisation a permis d'améliorer considérablement la vie de certains patients.
En ce qui concerne la prise en charge de l'ostéoporose, leur efficacité remarquable sur la prévention des fractures ostéoporotiques, en cas de risque avéré, ne doit pas entrainer une prescription systématique et excessive à toutes les femmes ménopausées.

Très récemment, l'Agence Européenne des Médicaments a conclu à l'existence d'un risque de fracture fémorale atypique chez les patients traités par bisphosphonates. Curieusement, ces fractures apparaissent très différentes des fractures ostéoporotiques classiques. Elles peuvent survenir de façon spontanée ou faire suite à un traumatisme, et pourraient résulter d'une accumulation de microfissures et d'une altération des propriétés biomécaniques de l'os.

Notre manque de connaissance sur l'ensemble des mécanismes d'action des bisphosphonates ainsi que notre recul insuffisant vis-à-vis de la sécurité de l'utilisation à long terme de ces médicaments à longue demi-vie osseuse doit nous amener à les utiliser avec rigueur et prudence. Seule la promotion de la notification systématique aux CRPV de ces effets indésirables permettra une surveillance efficace et une réponse adaptée.

ANNEXES

ANNEXE 1

afssaps
Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

cerfa
N° 10011*02

DÉCLARATION D'EFFET INDÉSIRABLE SUSCEPTIBLE D'ÊTRE DÛ À UN MÉDICAMENT OU PRODUIT MENTIONNÉ À L'ART. R.5121-150

Art. L 5121-20 et R 5121-150 à R 5121-196 du Code de la Santé publique

Les informations recueillies seront, dans le respect du secret médical, informatisées et communiquées au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) et à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (afssaps). Conformément aux articles 34 et 38 à 43 de la loi n° 78-17 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, le CRPV et l'afssaps veilleront à préserver la confidentialité des données mentionnées sur cette déclaration. Par ailleurs, le patient dispose d'un droit d'accès auprès du CRPV, lui permettant d'avoir connaissance de la totalité des informations saisies le concernant et de corriger d'éventuelles données inexactes, incomplètes ou équivoques.

DÉCLARATION À ADRESSER AU CRPV

Patient traité

Nom *(3 premières lettres)*

Prénom *(première lettre)*

Sexe ☐ F ☐ M

Département de résidence

Date de naissance

ou

Age

Poids

Taille

S'il s'agit d'un nouveau-né, les produits ont été pris :

☐ par le nouveau-né

☐ lors de l'allaitement

☐ par la mère durant sa grossesse.

☐ Trimestre de grossesse : *inscrire 1, 2, ou 3*

Cachet du Praticien déclarant

ou

du Médecin désigné par le patient

Antécédents / Facteurs favorisants :

Produits

Nom	Voie	Posologie	Début	Fin	Indication
1					
2					
3					
4					
5					
6					

Un ou des produits ont-ils été arrêtés ?

Sans information ☐ Non ☐ Oui ☐ N° N° N° N° N° N°

Disparition de la réaction après arrêt d'un ou des produits ?

Sans information ☐ Non ☐ Oui ☐ N° N° N° N° N° N°

Un ou des produits ont-ils été réintroduits ?

Sans information ☐ Non ☐ Oui ☐ N° N° N° N° N° N°

Réapparition de la réaction après réintroduction ?

Sans information ☐ Non ☐ Oui ☐ N° N° N° N° N° N°

En cas d'administration de : **médicament dérivé du sang** ▶ *indiquer son N°*

Nom du prescripteur

Numéro de lot du produit

Service hospitalier dans lequel le produit a été administré

Pharmacie qui a délivré le produit

En cas d'administration de : **produits sanguins labiles** ▶ *préciser leur Dénomination, ainsi que leur Numéro de lot*

Effet

Département de survenue

Date de survenue

Durée de l'effet

Nature et description de l'effet : *utiliser le cadre CI-APRES*

Gravité

☐ Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation

☐ Incapacité ou invalidité permanente

☐ Mise en jeu du pronostic vital

☐ Décès

Evolution

☐ Guérison sans séquelle

☐ Décès dû à l'effet

☐ Décès sans rapport avec l'effet

☐ Sujet non encore rétabli

☐ Guérison avec séquelles

☐ Décès auquel l'effet a pu contribuer

☐ Inconnue

Description de l'effet indésirable :

Les obligations de signalement.

Article R.5121.170
du Code de la Santé publique :

Tout médecin, chirurgien-dentiste ou sage-femme ayant constaté un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un médicament ou produit mentionné à l'article R.5121-150, qu'il l'ait ou non prescrit, doit en faire la déclaration immédiate au centre régional de pharmacovigilance.

De même, tout pharmacien ayant eu connaissance d'un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un médicament ou produit mentionné à l'article R.5121-150 qu'il a délivré doit également le déclarer aussitôt au centre régional de pharmacovigilance.

Tout membre d'une profession de santé ayant fait la même constatation peut également en informer le centre régional de pharmacovigilance.

Les médicaments dérivés du sang.

Article R.5121-196
du Code de la Santé publique :

Tous les professionnels de santé ayant constaté un effet indésirable susceptible d'être dû à un médicament dérivé du sang doivent en faire la déclaration immédiate dans les conditions prévues à l'article R.5121-170 :

-au centre régional de pharmacovigilance lorsque le médicament a été dispensé dans un établissement de santé au sein duquel est implanté un centre régional de pharmacovigilance ;

-au correspondant local du centre régional de pharmacovigilance lorsque le médicament a été dispensé dans un autre établissement de santé ;

-au centre régional de pharmacovigilance dans les autres cas.

Le rôle des professionnels de santé en matière de pharmacovigilance

1.Notifier au centre de pharmacovigilance du lieu d'exercice du praticien déclarant, le plus rapidement possible :

-toute présomption d'effets indésirables graves ou inattendus, en rapport avec l'utilisation d'un ou plusieurs médicaments,

-toute observation d'effet indésirable lié à un mésusage,

-tout autre effet qu'il juge pertinent de déclarer.

2.Répondre aux demandes du destinataire de la notification en confirmant et complétant celle-ci par écrit, notamment si elle a été transmise oralement ou par téléphone, afin de documenter l'observation initiale.

3.Informer les patients en application de la loi du 6 janvier 1978 des déclarations les concernant adressées au centre de pharmacovigilance et à l'Agence du Médicament, et des modalités d'exercice de leur droit d'accès.

4.Conserver les documents concernant l'effet indésirable présumé afin de permettre, en cas de nécessité, de compléter les informations précédemment transmises.

5.Coopérer avec les structures de pharmacovigilance, notamment dans le cadre d'enquêtes particulières.

6.Se tenir informé et tenir compte dans sa pratique professionnelle des données de tolérance des médicaments qu'il prescrit, dispense ou administre.

ANNEXE 2

REPUBLIQUE FRANÇAISE

18 Décembre 2007

Lettres aux professionnels de santé **Pharmacovigilance**

Recommandations sur la prise en charge bucco-dentaire des patients traités par bisphosphonates

Information destinée aux chirurgiens dentistes, aux stomatologues, aux chirurgiens maxillo faciaux, aux médecins généralistes, hématologues, oncologues, rhumatologues, ORL, dermatologues, et radiologues.

Madame, Monsieur,

Les bisphosphonates (BP) agissent en ralentissant le remodelage osseux, principalement par inhibition de l'activité des ostéoclastes. Administrés par voie intraveineuse (IV), les BP sont indiqués dans la prise en charge des myélomes multiples, la prévention des complications osseuses de certaines tumeurs malignes avancées, et le traitement des hypercalcémies malignes. Les BP constituent par ailleurs le traitement le plus largement prescrit dans des maladies bénignes avec au premier rang le traitement de l'ostéoporose postménopausique chez les femmes à haut risque de fracture, le traitement de l'ostéoporose masculine, de l'ostéoporose cortico-induite. Ils sont dans ces indications principalement administrés par voie orale à faible dose, à l'exception de l'Aclasta® (zolédronate) et de Bonviva (ibandronate) (Cf. annexe 1).

Depuis 2003, des publications signalent un effet indésirable grave imputable aux bisphosphonates (BP) : l'ostéonécrose de la mandibule et/ou du maxillaire (ONM) (Cf. annexe 2). En juillet 2005, l'agence européenne du médicament (EMEA) et l'Afssaps ont informé les prescripteurs de ce risque et émis des recommandations concernant la prescription de bisphosphonates administrés par voie intraveineuse.

Depuis, de nombreux cas d'ONM continuent d'être rapportés chez des patients traités par BP. Dans la très grande majorité des cas, ces patients étaient traités par BP IV dans le cadre d'une pathologie maligne. Cependant, quelques publications rapportent également des cas d'ONM chez des patients traités par BP dans le cadre du traitement de l'ostéoporose.

L'ONM, dont le diagnostic est souvent retardé, est d'intensité douloureuse variable, difficile à traiter et peut entraîner des séquelles. Il n'y a pas, à l'heure actuelle, de traitement curatif. Il est donc important que les prescripteurs de BP, ainsi que les chirurgiens 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 BP et qu'ils en informent leurs patients.

L'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, en collaboration avec un groupe d'experts comprenant des cliniciens, des stomatologues, des chirurgiens maxillo-faciaux et des chirurgiens dentistes a élaboré des recommandations concernant la prise en charge bucco-dentaires des patients traités par BP. Ces recommandations concernent trois situations :

1. patients candidats à un traitement par BP ;
2. patients traités par BP sans évidence d'ONM ;
3. patients traités par BP atteints d'une ONM avérée.

Ces recommandations sont des lignes directrices et seront mises à jour régulièrement afin de prendre en compte les dernières données scientifiques concernant cette complication du traitement par les BP.

143/147, bd Anatole France - F-93285 Saint-Denis cedex - tél. +33 (0)1 55 87 30 00 - www.afssaps.sante.fr

Stratégies / Recommandations

1. PATIENTS CANDIDATS A UN TRAITEMENT PAR BISPHOSPHONATE

a. *Chez les patients devant recevoir un BP dans le cadre de pathologies malignes, il est indispensable :*

- De réaliser un bilan bucco-dentaire : celui-ci sera pratiqué par un chirurgien dentiste ou un stomatologue.
- De réaliser un bilan radiologique : le panoramique dentaire devra être complété par des clichés rétroalvéolaires voire un dentalscanner en cas de doute concernant un foyer infectieux.

Il est préférable de ne débuter le traitement par BP, si l'état clinique du patient le permet, qu'une fois la situation dentaire assainie : il faut effectuer les soins dentaires nécessaires, éliminer tous les foyers infectieux, attendre la cicatrisation des muqueuses et, dans la mesure du possible, la cicatrisation osseuse complète (120 jours).

b. *Chez les patients devant recevoir un BP dans le cadre d'une ostéoporose/maladie Paget, il est recommandé :*

- D'effectuer un bilan bucco-dentaire, suivi des soins dentaires nécessaires. Ces soins ne doivent pas retarder l'instauration du traitement par BP chez les patients à risque élevé de fractures.

2. PATIENTS TRAITES PAR BISPHOSPHONATE SANS EVIDENCE D'OSTEONECROSE

a. *Chez les patients recevant un bisphosphonate dans le cadre de pathologies malignes, il est indispensable de :*

- Réaliser un suivi bucco-dentaire : celui-ci sera pratiqué par un spécialiste tous les 4 mois et au moindre symptôme bucco-dentaire, en collaboration avec l'oncologue.
- Dépister et traiter les foyers infectieux par des gestes aussi peu agressifs que possible pour l'os, le parodonte et la muqueuse. Il convient :
  - De limiter les extractions aux dents non conservables (mobilité de stade 3 ou présence de foyer infectieux actif) :
    - sans arrêter le traitement par BP,
    - sous anesthésie locale ou locorégionale, sans vasoconstricteur,
    - sous traitement antibiotique la veille de l'extraction puis jusqu'à cicatrisation complète (évaluée cliniquement et radiologiquement),
    - régulariser la crête alvéolaire et
    - suturer les berges de façon hermétique
  - D'envisager de confectionner une attelle parodontale pour stabiliser les dents dont la mobilité est de stade 1 à 2, plutôt qu'une extraction ;
  - D'éviter l'extraction en présence d'une dent avec carie délabrante mais sans mobilité pathologique, en réalisant un traitement de racine (en coupant la couronne de la dent au ras de la gencive), et en reconstituant la dent avec les techniques conventionnelles en prenant la précaution de ne pas altérer les tissus environnants ;
  - De contre-indiquer les traitements parodontaux chirurgicaux ;
  - De contre-indiquer l'implantologie. En revanche, la présence d'implants déjà intégrés dans la structure osseuse n'augmente pas le risque d'ONM ; ils doivent être conservés.

b. *Chez les patients recevant un bisphosphonate dans le cadre d'une ostéoporose/maladie Paget, il est recommandé :*

- de réaliser un suivi bucco-dentaire : celui-ci sera pratiqué par un chirurgien dentiste ou un stomatologue au moindre symptôme bucco-dentaire et, comme recommandé dans la population générale au minimum une fois par an

- D'effectuer les avulsions dentaires, lorsqu'elles sont nécessaires, sous traitement antibiotique et de la façon la moins traumatisante possible. La chirurgie nécessaire sera réalisée en évitant de lever un ou des lambeaux d'épaisseur totale ; s'il existe des problèmes de fermeture de la plaie on privilégiera un lambeau d'épaisseur partielle pour préserver au mieux la vascularisation de l'os sous-jacent.

Les données actuellement disponibles ne permettent pas de considérer que la prise de BP pour une ostéoporose est une contre-indication à la mise en place d'un implant dentaire.

Recommandations générales concernant les patients sans évidence d'ostéonécrose, avant ou pendant un traitement par *bisphosphonate* IV ou oral (situations 1 et 2):

- *Les soins dentaires peuvent être effectués en ville ou à l'hôpital.*
- *Le chirurgien dentiste est invité à questionner le patient afin de s'assurer que celui-ci a été correctement informé du risque d'ONM et de la nécessité de maintenir une bonne hygiène dentaire.*
- *Le patient doit être informé de la nécessité de signaler toute mobilité dentaire ou toute douleur, gonflement, ou inflammation de la muqueuse gingivale à son chirurgien dentiste ou à son (ses) médecin(s).*

3. PATIENTS ATTEINTS D'UNE OSTEONECROSE AVEREE

***a*- Le patient doit être impérativement adressé à un service hospitalier** de chirurgie maxillo-faciale, d'ORL ou d'odontologie. Dans l'attente de la prise en charge hospitalière, il est recommandé de :

- réaliser un bilan radiologique (panoramique dentaire) afin d'apprécier l'importance de la nécrose et la présence éventuelle d'un séquestre
- éviter tout geste chirurgical,
- traiter médicalement la douleur,
- poursuivre une hygiène bucco dentaire stricte.

b- Des rinçages quotidiens à l'aide d'une solution antiseptique (chlorhexidine aqueuse 0,1%) sont recommandés en présence d'ulcérations avec zone d'os nécrotique visible en bouche.

c- Les traitements chirurgicaux ne doivent s'envisager qu'à minima. Il conviendra de préférer une chirurgie de propreté : régularisation des bords traumatisants les tissus mous environnant, élimination de séquestre mobile. En cas de fractures et lorsque la nécrose osseuse envahit largement la mandibule, il faut éviter les reconstructions par greffes osseuses libres ou pédiculées. Après résection de l'os nécrotique au voisinage de la fracture, un fixateur externe peut être envisagé ou mieux, une plaque de reconstruction avec des ancrages vissés les plus éloignés possibles de la zone de nécrose.

d- Il est nécessaire d'informer le médecin prescripteur de la complication du traitement par biphosphonates. La poursuite du traitement par BP doit être décidée au cas par cas par le médecin prescripteur.

L'Afssaps rappelle que tout effet indésirable grave ou inattendu doit être signalé au centre régional de pharmacovigilance dont vous dépendez (coordonnées sur le site internet de l'Afssaps www.afssaps.sante.fr et dans le cahier complémentaire du Vidal).

Je vous remercie de diffuser largement cette information au sein des équipes médicales concernées.
Je vous prie de croire, Madame, Monsieur, à l'assurance de ma considération distinguée.

Jean MARIMBERT

ANNEXE 1 : Biphosphonates commercialisés en France

DCI	Princeps	Voie administration	Indications
Biphosphonates / 1ère génération			
Etidronate	Didronel®	Orale	Ostéoporose
Clodronate	Clastoban® Lytos ®	Orale/IV Orale	Onco-hématologie
Tiludronate	Skelid®	Orale	Maladie de Paget
Biphosphonates / 2ème génération			
Pamidronate	Aredia®	IV	Onco-hématologie, Maladie de Paget
Alendronate	Fosamax® Fosavance®	Orale	Ostéoporose
Biphosphonates / 3ème génération			
Risédronate	Actonel®	Orale	Ostéoporose, Maladie de Paget
Ibandronate	Bonviva® Bondronat®	Orale, IV IV	Ostéoporose Onco-hématologie
Zolédronate	Zometa ® Aclasta®	IV 1 injection /mois IV 1 injection/an	Onco-hématologie Ostéoporose, Maladie de Paget

ANNEXE 2 : Généralités sur les ostéonécroses de la mâchoire (ONM)

Définition d'une ONM due à un traitement par bisphosphonates (BP)

Une ONM due à un BP peut être définie par les 4 caractéristiques suivantes :

a) Traitement par BP antérieur ou en cours.

b) Lésion de la muqueuse au niveau de la région maxillo-faciale mettant à nu l'os nécrosé, et persistant depuis plus de 8 semaines.

c) Absence d'antécédents de radiothérapie dans la région maxillaire.

d) Absence de localisation métastatique au niveau de la zone d'ONM.

Incidence des ONM sous BP

Des données publiées concernant l'incidence des ONM chez les patients atteints de pathologie maligne traités par BP IV mentionnent des chiffres très variables (entre 0,8% et 12%). Cependant, il est important de noter qu'il s'agit d'études rétrospectives portant sur de petits effectifs [1, 2].

Concernant l'ostéoporose et la maladie de Paget, l'incidence des ONM sous BP per os est très mal connue. Toutefois, des publications mentionnent que le risque de survenue d'une ONJ est bien plus faible que celui observé chez les patients traités par BP IV dans le cadre d'une pathologie maligne et serait estimée à 1 cas sur 100 000 patient-années [3-5].

Les facteurs de risque :

- liés au BP : puissance de l'action inhibitrice sur la résorption osseuse du BP, doses utilisées, rythmes d'administration et durée du traitement [1, 2, 5 - 8].
- liés au patient : chirurgie alvéolo-dentaire [2, 7], antécédents de maladie dentaire inflammatoire.
- démographiques et systémiques : âge, race caucasienne, type de cancer (risque plus élevé dans le myélome multiple que dans le cancer du sein, et que dans les autres types de cancer, cancer associé à une ostéopénie/ostéoporose [1, 2].
- autres: hygiène buccale médiocre, chimiothérapie et traitements par corticostéroïdes, alcool, tabac.

Références

1. Durie BGM et al. Osteonecrosis of the jaws and BP. N Engl J Med 2005; 353:99-102.
2. Hoff AO et al. Osteonecrosis of the jaw in patients receiving intravenous BP therapy. J Clin Oncol 2006; 24:8528
3. Ruggiero et al. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of BP: review of 63 cases. J Oral Maxillofac Surg 2004; 62:527-34.
4. Marx et al. BP-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: Risk factors, recognition, prevention and treatment. J Oral Maxillofac Surg 2005; 63: 1567-75.
5. Khosla S et al. Biphosphonates-associated osteonecrosis of the jaw : Report of a task force of the American Society for Bone and mineral Research. JBMR 2007; 22(10) : 1479-91.
6. Bamias A et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with BP: Incidence and risk factors. J Clin Oncol 2005; 23: 8580-7.
7. Badros et al. Osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients: Clinical features and risk factors. J Clin Oncol 2006; 24: 945-52.
8. Mayo clinic consensus statement for the use of bisphophonates in multiple myeloma. Mayo Clin Proc 2006;81:1047-53.
9. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on BP Related Osteonecrosis of the Jaws. J Oral Maxillofac Surg 2007; 65:369-76.

ANNEXE 3

Neuilly, le 30 décembre 2010

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

Madame, Monsieur, Cher Confrère,

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

Résumé

- **Des cas d'ostéonécrose de la mâchoire ont été rapportés chez des patients atteints de cancer et traités par Avastin®. La majorité de ces cas est apparue chez des patients ayant reçu précédemment ou de façon concomitante un traitement par des biphosphonates par voie IV.**

- **Avastin® peut être un facteur de risque additionnel à la survenue d'une ostéonécrose de la mâchoire. Ce risque potentiel doit particulièrement être pris en considération chez les patients traités par bevacizumab (Avastin®) et ayant reçu précédemment ou de façon concomitante des biphosphonates.**

- **Un examen bucco-dentaire et des soins dentaires préventifs appropriés doivent être envisagés avant d'instaurer un traitement par Avastin®.**
  Chez les patients qui reçoivent ou qui ont précédemment reçu des biphosphonates IV, les interventions dentaires invasives doivent être évitées autant que possible.

Informations complémentaires sur les données de sécurité

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

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

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

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

.../...

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

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

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

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

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

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

4.8 Effets indésirables

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

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

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

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

Sylvie Goulemot
Pharmacien Responsable
N° 116201 - Section B

Dr Jérôme d'Enfert
Directeur médical

ANNEXE 4

INFORMATION IMPORTANTE DE PHARMACOVIGILANCE

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

Madame, Monsieur, cher Confrère,

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

Résumé

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

Chez les patients qui reçoivent ou qui ont précédemment reçu des biphosphonates IV, les interventions dentaires invasives doivent être évitées autant que possible.

Informations complémentaires sur les données de sécurité

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

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

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

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

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

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

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

Recommandations aux professionnels de santé :

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

4.4 Mises en gardes et précautions d'emploi

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

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

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

4.8 Effets indésirables

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

Notification d'effets indésirables

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

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

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

BIBLIOGRAPHIE

1. Fleisch H. Development of bisphosphonates. Breast Cancer Res 2002; 4 : 30-4.

2. 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.

3. Fleisch H. Biphosphonates : Mechanisms of action. Endocr Rev 1998; 19 : 80-100.

4. Carrel JP, Abi Najm S, Lysitsa S et coll. Phosphore et bisphosphonates : ou quand on oublie les leçons du passé ! Med Buccale Chir Buccale 2006 ; 12 : 7-14.

5. Ezra A, Golomb G. Administration routes and delivery systems of bisphosphonates for the treatment of bone resorption. Adv Drug Deliv Rev 2000 ; 42 : 175-95.

6. Micheletti AM. Biphosphonates. L'information dentaire 2005 ; 30 : 1793-6.

7. Mitchell DY, Barr WH, Eusebio RA et coll. Risedronate Pharmacokinetics and Intra- and Inter-Subject Variability Upon Single-Dose Intravenous and Oral Administration. Pharm Res 2001 ; 18 :166-70.

8. Lin JH. Bisphosphonates: A Review of Their Pharmacokinetic Properties. Bone 1996 ; 18 : 75-85.

9. Martin J, Grill V. Bisphosphonates - mechanisms of action. Aust Prescr 2000 ; 23 : 130–2.

10. Fleisch H. Bisphosphonates in Bone Disease : From the Laboratory to the Patient. Academic Press, 2000.

11. Francis MD, Valent DJ. Historical perspectives on the clinical development of bisphosphonates in the treatment of bone diseases. J Musculoskelet Neuronal Interact 2007 ; 7 : 2-8.

12. Russell RG. Bisphosphonates : To Bench from Bedside. Ann N Y Acad Sci 2006 ; 1068 : 367-401.

13. Meunier PJ. L'ostéoporose. Paris, Elsevier Masson 2005 ; 3ème édition : 13-5.

14. Giudicelli J, Souberbielle JC. Le remodelage osseux et l'exploration de l'ostéoporose. Revue de l'ACOMEN 1998 ; 4 : 251-72.

15. Clunie G, Keen R. Osteoporosis. Oxford University Press 2008.

16. Cohen-Solal M, De Vernejoul MC. Régulation du remodelage osseux.Bases physiologiques. Archives de pédiatrie 2002 ; 9(sp2) : 92-4.

17. Thomas T, Martin A, Lafage-Proust MH. Traité EMC : Appareil locomoteur. Paris, Elsevier Masson 2008.

18. Russell RG. Bisphosphonates: Mode of Action and Pharmacology. Pediatrics 2007 ; 119 (Sp 2) : 150-62.

19. Magremanne M, Aubert C, Vervaet C et coll. Ostéochimionécrose maxillo-mandibulaire et bisphosphonates. A propos d'un cas et revue de la littérature. Rev Med Brux 2007 ; 28 : 453-8.

20. Guillaume B, Chappard D. Ostéonécrose de la machoire et chirurgie implantaire. Rapport et prévention thérapeutique. Le Chirurgien Dentiste de France 2008 ; 78 ; 45-52.

21.Sarin J, DeRossi SS, Akintoye SO. Updates on bisphosphonates and potential pathobiology of bisphosphonate-induced jaw osteonecrosis. Oral Dis 2008 ;14 : 277-85.

22. Russell RG. Bisphosphonates: The first 40 years. Bone 2011 ; 49 : 2-19.

23. Green JR. Bisphosphonates: Preclinical Review. Oncologist 2004 ; 4 (sp9) : 3-13.

24. Gnant M, Clézardin P. Direct and indirect anticancer activity of bisphosphonates: A brief review of published literature. Cancer Treat Rev 2011. A paraître.

25. Coleman RE, Marshall H, Cameron D et coll. Breast-Cancer Adjuvant Therapy with Zoledronic Acid. N Engl J Med 2011 ; 365 : 1396-405.

26. Webster MR, Zhao M, Rudek MA et coll. Bisphosphonamidate Clodronate Prodrug Exhibits Potent Anticancer Activity in Non-Small-Cell Lung Cancer Cells. J Med Chem. 2011 ; 54 : 6647-56.

27. Gering A, Grange L, Villier C et coll. Les ostéonécroses de la machoire associées aux biphosphonates : synthèse bibliographique. Therapie 2007 ; 62 : 49-54.

28. Koch FP, Merkel C, Al-Nawas B et coll. Zoledronate, ibandronate and clodronate enhance osteoblast differentiation in a dose dependent manner - A quantitative in vitro gene expression analysis of Dlx5, Runx2, OCN, MSX1 and MSX2. J Craniomaxillofac Surg 2011 ; 39 : 562-9.

29. Salino S, Bodard AG, Timour Q. Ostéoradionécrose et ostéonécrose des maxillaires aux bisphosphonates. Medecine Buccale 2010 : 1-11.

30. Cornish J, Bava U, Callon KE et coll. Bone-bound bisphosphonate inhibits growth of adjacent non-bone cells. Bone 2011 ; 49 : 710-6.

31. Abi Najm S, Lesclous P, Lombardi T. Ostéonécrose des maxillaires dues aux bisphosphonates : Mise au point. Médecine buccale Chirurgie buccale 2008 ; 14 : 5-18.

32. Radoi L, Folliguet M. Santé buccodentaire et patients sous bisphosphonates. NPG 2010 ; 10 : 243-7.

33. Richter M. Bisphosphonates et ostéonécrose maxillo-mandibulaire : une bombe à retardement. Rev Stomatol Chir Maxillofac 2005 ; 106 : 265-6.

34. Amital H, Applbaum YH, Aamar S et coll. SAPHO syndrome treated with pamidronate: an open-label study of 10 patients. Rheumatology 2004 ; 43 : 658-61.

35. Silverman SL. Bisphosphonate use in conditions other than osteoporosis. Ann N Y Acad Sci 2011 ; 1218 : 33-7.

36. Agarwala S, Shah SB. Ten-Year Follow-Up of Avascular Necrosis of Femoral Head Treated With Alendronate for 3 Years.J Arthroplasty 2011 ; 26 : 1128-34.

37. Rapport de l'HAS. Prévention, diagnostic et traitement de l'ostéoporose. 2006.

38. Groupe de Recherche et d'Information sur les Ostéoporoses. http://www.grio.org (consulté le 22 mars 2011).

39. Rapport de l'HAS. Comment prévenir les fractures dues à l'ostéoporose ? Mai 2007.

40. Rapport de l'International Osteoporosis Foundation. Facts and statistics about osteoporosis and its impact. http://www.iofbonehealth.org/facts-and-statistics.html (consulté le 10 novembre 2011).

41. Vital Durand D, Le Jeunne C. Guide Pratique des Médicaments - Dorosz. Maloine 2009 28ème édition.

42. Rizzoli R. Long-term outcome of weekly bisphosphonates. Clin Orthop Relat Res 2006 ; 443 : 61-5. pp. 61-65.

43. Yeh HS, Berenson JR. Treatment for Myeloma Bone disease. Clin Cancer Res 2006 ; 12 : 6279s-6284s.

44. Savage A, Belson D, Vescio R et coll. Pamidronate reduces IL-6 production by bone marrow stroma from multiple myeloma patients. Blood 1996 ;88 :105a. Vol. 88.

45. Aparicio A, Gardner A, Tu Y et coll. In vitro cytoreductive effects on multiple myeloma cells induced by bisphosphonates. Leukemia 1998 ; 12 : 220-9.

46. Lamy O. L'hypercalcémie maligne: une urgence palliative souvent négligée. Revue internationale de soins palliatifs 2003 ; 18 : 11-6.

47. Collège National de Pharmacologie Médicale. Antiostéoporose : Biphosphonates. http://www.pharmacomedicale.org/site/template/FicheComplete.aspx?id=924&fi=0 (consulté le 5 janvier 2012).

48. Pazianas M, Abrahamsen B. Safety of bisphosphonates. Bone 2011 ; 49 :103-10.

49. Abrahamsen, B. Adverse Effects of Bisphosphonates. Calcif Tissue Int 2010 ; 86 : 421-35.

50. Peter CP, Handt LK, Smith SM. Esophageal irritation due to alendronate sodium tablets. Dig Dis Sci 1998 ; 43 : 1998-2002.

51. Thiébaud D, Sauty A, Burckhardt P et coll. An in vitro and in vivo study of cytokines in the acute-phase response associated with bisphosphonates. Calcif Tissue Int 1997 ; 61 : 386-92.

52. Bock O, Boerst H, Thomasius FE et coll. Common musculoskeletal adverse effects of oral treatment with once weekly alendronate and risedronate in patients with osteoporosis and ways for their prevention. J Musculoskelet Neuronal Interact 2007 ; 7 : 144-8.

53. Weinstein RS. True strength. J Bone Miner Res 2000 ; 15 : 621-5. .

54. Rapport de l'EMA. Questions et réponses relatives à l'examen des bisphosphonates et des fractures de contrainte atypiques. 13 juillet 2011.

55. Audran M, Cortet B, Thomas T. Que sait-on des fractures fémorales atypiques ? Entre progrès et inconnues. Revue du Rhumatisme 2011 ; 78 : 423-6.

56. 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.

57. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. J Oral Maxillofac Surg 2003 ; 61 : 1115-7.

58. Donoghue AM. Bisphosphonates and osteonecrosis : analogy to phossy jaw. Med J Aust 2005 ; 183 : 163-4.

59. Chatel C. Qu'est ce qu'un biphosphonate ? Présentation de l' Union Nationale des Associations de Formation Odontologique Continue Dijon 2011 (document PDF).

60. Rapport de l'AFSSAPS. Recommandations sur la prise en charge bucco-dentaire des patients traités par biphosphonates. 2007.

61. Rapport de l'AAOMS. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. 2006.

62. Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR. Narrative [corrected] review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. Ann Intern Med 2006 ; 144 : 753-61.

63. Magremanne M, Vervaet C, Dufrasne L et coll. Bisphosphonates et ostéo(chimio)nécrose maxillo-mandibulaire. Rev Stomatol Chir Maxillofac 2006 ; 107 : 423-8.

64. Badros A, Weikel D, Salama A et coll. Osteonecrosis of the Jaw in Multiple Myeloma Patients: Clinical Features and Risk Factors. J Clin Oncol 2006 ; 24 : 945-52.

65. Polizzotto MN, Cousins V, Schwarer AP. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the auditory canal. Br J Haematol 2006 ; 132 : 114.

66. Madrid C, Jaques B, Bouferrache K et coll. Ostéonécrose des maxillaires en rapport avec la prise de bisphosphonates : que faire ? Rev Med Suisse 2007 ; 3 : 1322-31.

67. Orlandini F, Bossard D, Blanc G et coll. Ostéonécrose de la machoire sous biphosphonates : aspects radiologiques. J Radiol 2009 ; 90 : 199-205.

68. Otto S, Hafner S, Grötz KA. The Role of Inferior Alveolar Nerve Involvement in Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw. J Oral Maxillofac Surg 2009 ; 67 : 589-92.

69. Rapport de l'AAOMS. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw-2009 Update.

70. Robertson A, Kraenzlin ME, Zeilhofer HF, Meier C. Ostéonécrose maxillaire due aux bisphosphonates. Forum Med Suisse 2007 ; 7 : 408-12. Vol. 7.

71. Guillaume B, Chappard D. Patients sous Bisphosphonates. Quelles précautions à prendre ? 2008. http://www.dentalespace.com/dentiste/formation/304-patients-sous-bisphosphonates-quelles-precautions-prendre.htm (consulté le 5 septembre 2011).

72. Stockmann P, Hinkmann FM, Lell MM et coll. Panoramic radiograph, computed tomography or magnetic resonance imaging. Which imaging technique should be preferred in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw? A prospective clinical study. Clin Oral Investig 2010 ; 14 : 311-7.

73. Rizzoli R, Burlet N, Cahall D et coll. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonate treatment for osteoporosis. Bone 2008 ; 42 : 841-7.

74. Mehrotra B, Ruggiero S. Bisphosphonate Complications Including Osteonecrosis of the jaw. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2006 ; 515 : 356-60.

75. Migliorati CA, Siegel MA, Elting LS. Bisphosphonate-associated osteonecrosis: a long-term complication of bisphosphonate treatment. Lancet Oncol 2006 ; 7 : 508-14.

76. Diel IJ, Fogelman I, Al-Nawas B et coll. Pathophysiology, risk factors and management of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: Is there a diverse relationship of amino- and non-aminobisphosphonates ? Crit Rev Oncol Hematol 2007 ; 64 : 198-207.

77. Zervas K, Verrou E, Teleioudis Z et coll. Incidence, risk factors and management of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma : A single-centre experience in 303 patients. Br J Haematol 2006 ; 134 : 620-3.

78. Bamias A, Kastritis E, Bamia C et coll. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates : incidence and risk factors. J Clin Oncol 2005 ; 23 : 8580-7.

79. Shannon J, Shannon J, Modelevsky S et coll. Bisphosphonates and Osteonecrosis of the Jaw. J Am Geriatr Soc 2011 ; 59 : 2350-5.

80. Marx RE, Sawatari Y, Fortin M et coll. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition,prevention, and treatment. J Oral Maxillofac Surg 2005 ; 63 : 1567-75.

81. 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 : 527-34.

82. Malmgren B, Aström E, Söderhäll S. No osteonecrosis in jaws of young patients with osteogenesis imperfecta treated with bisphosphonates. J Oral Pathol Med 2008 ; 37 : 196-200.

83. Magremanne M. Ostéoporose, bisphosphonates et ostéochimionécrose maxillo-mandibulaire. Rev Med Brux 2008 ; 29 : 262-6.

84. Siddiqi A, Payne AG, Zafar S. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: a medical enigma ? Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2009 ; 108 : e1-8.

85. Delibasi T, Altundag K, Kanlioglu Y. Why osteonecrosis of the jaw after bisphosphonates treatment is more frequent in multiple myeloma than in solid tumors. J Oral Maxillofac Surg 2006 ; 64 : 995-6.

86. Khamaisi M, Regev E, Yarom N et coll. Possible association between diabetes and bisphosphonate-related jaw osteonecrosis.J Clin Endocrinol Metab 2007 ; 92 : 1172-5.

87. Launay-Vacher V, Deray G. Prescrire les bisphosphonates IV pour la prise en charge des métastases osseuses chez le patient insuffisant rénal. Progrès en Urologie - FMC 2008 ; 18 : 19-23.

88. Lettre aux professionnels de santé de l'AFSSAPS, l'EMA et Roche. Ostéonécrose de la mâchoire chez les patients atteints de cancer et traités par bevacizumab (Avastin®) ayant reçu précédemment ou de façon concomitante des bisphosphonates. Janvier 2011.

89. Lettre aux professionnels de santé de l'AFSSAPS, l'EMA et Pfizer. Information importante de pharmacovigilance : Ostéonécrose de la mâchoire chez les patients traités par sunitinib (Sutent®) et ayant reçu précédemment ou de façon concomitante des bisphosphonates. Décembre 2010.

90. Durie BG, Katz M, Crowley J. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. N Engl J Med 2005 ; 353 : 99-102.

91. Bilezikian JP. Osteonecrosis of the Jaw- Do Bisphosphonates Pose a Risk ? N Engl J Med 2006 ; 355 : 2278-81.

92. Khosla S, Burr D, Cauley J et coll. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: Report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. J Bone Miner Res 2007 ; 22 : 1479-91.

93. Mavrokokki T, Cheng A, Stein B et coll. Nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in Australia. J Oral Maxillofac Surg 2007 ; 65 : 415-23. pp. 415-423.

94. Hoff AO, Toth BB, Altundag K et coll. Frequency and Risk Factors Associated With Osteonecrosis of the Jaw in Cancer Patients Treated With Intravenous Bisphosphonates. J Bone Miner Res 2008 ; 23 : 826-36.

95. Sedghizadeh PP, Stanley K, Caligiuri M et coll. Oral bisphosphonate use and the prevalence of osteonecrosis of the jaw. J Am Dent Assoc 2009 ; 140 : 61-6.

96. Statement by Merck Regarding FOSAMAX® (alendronate sodium) and Rare Cases of Osteonecrosis of the Jaw.9 Mars 2011. http://www.merck.com/newsroom/news-release-archive/corporate/fosamax_statement.html.(consulté le 1er décembre 2011).

97. Malden N, Lopez V. An epidemiological study of alendronate-related osteonecrosis of the jaws. A case series from the south-east of Scotland with attention given to case definition and prevalence. J Bone Miner Metab 2011. A paraître. pp. 1-12. Article in press.

98. Nalliah R. Prevalence of bisphosphonate-related osteonecrosis in patients with cancer could be as high as 13.3 percent. J Am Dent Assoc 2012 ; 143 : 170-1.

99. Woo SB, Kalmar JR. Osteonecrosis of the jaws and bisphosphonates. Alpha Omegan 2007 ; 100 : 194-202.

100. McLeod NM, Brennan PA, Ruggiero SL. Bisphosphonate osteonecrosis of the jaw: A historical and contemporary review. Surgeon 2012 ;10 : 36-42.

101. Gall Pierre. Implants et Bisphosphonates : évaluation du risque d'ostéochimionécrose et rapprochement avec l'implantologie en secteur irradié et l'ostéoradionécrose. 127 p. Thèse : Chir. Dent. ; Nancy ; 2010 ; N°3438.

102. Dannemann C, Gratz KW, Zwahlen RA. Ostéonécrose maxillaire associée au biphosphonates (ONB). Rev Mens Suisse Odontostomatol 2008 ; 118 : 119-23.

103. Sato M, Grasser W, Endo N et coll. Bisphosphonate action. Alendronate localization in rat bone and effects on osteoclast ultrastructure. J Clin Invest 1991 ; 88 : 2095-105.

104. 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 : 433-41.

105. Compston J. Pathophysiology of atypical femoral fractures and osteonecrosis of the jaw. Osteoporos Int 2011 ; 22 : 2951-61.

106. Académie Nationale de Chirurgie Dentaire. Biphosphonates et odontologie : attitude du chirurgien dentiste. Rapport de 2009.

107.Facon T, Bensadoun RJ, Blanc JL et coll. Ostéonécrose des maxillaires et bisphosphonates en cancérologie. Bull Cancer 2008 A ; 95 : 413-8.

108. Reid IR. Osteonecrosis pf the jaw - Who gets it, and why ? Bone 2009 ; 44 : 4-10.

109. Roux C, Cortet B, Thomas T. Ostéonécrose de la machoire et bisphosphonates. La Lettre du Rhumatologue 2006 ; 324 : 9-11.

110. Rapport de l'AFSSAPS. Suivis Renforcés / Enquetes de Pharmacovigilance en cours. 31 janvier 2011.

111. Madrid C, Bouferrache K, Jaques B et coll. Traitement par bisphosphonates et bilan dentaire préalable. Rev Med Suisse 2009 ; 5 : 909-10.

112. Brantus JF, Roemer-Becuwe C, Cony-Makhoul P et coll. Guide de recommandations d'utilisation des bisphosphonates dans les lésions osseuses malignes des tumeurs solides et du myelome multiple. Rev Med Interne 2011 ; 32 : 494-505. Vol. 32.

113. Ripamonti CI, Maniezzo M, Campa T et coll. Decreased occurrence of osteonecrosis of the jaw after implementation of dental preventive measures in solid tumour patients with bone metastases treated with bisphosphonates. The experience of the National Cancer Institute of Milan. Ann Oncol 2009 ; 20 : 137-45.

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

115. Marx RE, Cillo JE Jr, Ulloa JJ. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. J Oral Maxillofac Surg 2007 ; 65 : 2397-410.

116. O'Connell JE, Ikeagwani O, Kearns GJ. A role for C-terminal cross-linking telopeptide (CTX) level to predict the development of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws (BRONJ) following oral surgery ? Ir J Med Sci 2012. A paraître.

117. Moretti F, Pelliccioni GA, Montebugnoli L, Marchetti C. A prospective clinical trial for assessing the efficacy of a minimally invasive protocol in patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2011 ; 112 :777-82. .

118. Luomanen M, Alaluusua S. Treatment of bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws with Nd:YAG laser biostimulation. Lasers Med Sci 2012 ; 27 : 251-5.

119. Mozzati M, Gallesio G, Arata V et coll. Platelet-rich therapies in the treatment of intravenous bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: A report of 32 cases. Oral Oncol 2012. A paraitre.

120. Curi MM, Cossolin GS, Koga DH et coll. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws--an initial case series report of treatment combining partial bone resection and autologous platelet-rich plasma. J Oral Maxillofac Surg 2011 ; 69 : 2465-72.

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

122. Subramanian G, Cohen HV, Quek SY. A model for the pathogenesis of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw and teriparatide's potential role in its resolution. Oral Surg Oral. Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2011 ;112 :744-53.

123. Cheung A, Seeman E. Teriparatide Therapy for Alendronate-Associated Osteonecrosis of the Jaw. N Engl J Med 2010 ; 363 : 2473-4.

124. Rapport de la FDA. Background Document for Meeting of Advisory Committee for Reproductive Health Drugs and Drug Safety and Risk Management Advisory Committee. 9 septembre 2011.

125. Ott SM. What is the optimal duration of bisphosphonate therapy ? Cleve Clin J Med 2011 ; 78 : 619-30. .

126. Bégaud B, Evreux JC, Jouglard J et coll. Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments : Actualisation de la méthode utilisée en France.Therapie 1985 ; 40 : 111-4.

127. Rapport de l'AFSSAPS. Bonnes pratiques de Pharmacovigilance (Mise à jour prenant en compte l'arrêté du 10 juin 2011 relatif aux modalités de signalement des effets indésirables par les patients et les associations agréées de patients). 29 aout 2011.

128. Grosdemange Alexandre. Etude de la pathologie iatrogénique médicamenteuse au service d'accueil des urgences du centre hospitalier universitaire de Nancy. Enquête rétrospective sur une période de un an. 127 p. Thèse : Med ; Nancy ; 2007 ; 11081.

FACULTE DE PHARMACIE **UNIVERSITE DE LORRAINE**

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 29 mars 2012

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présenté par Diane VIENNET

Sujet : **Bisphosphonates et ostéonécrose de la mâchoire : Mise au point sur cet effet secondaire et étude des cas déclarés au Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy**

Jury :
Président : M. Stéphane GIBAUD
Maitre de conférences, Faculté de Pharmacie de Nancy
Directeur : M. Gabriel TROCKLE
Maitre de conférences, Faculté de Pharmacie de Nancy
Juges : Mme Nicole EHRENFELD
Docteur en Pharmacie, Titulaire d'officine
M. Philippe TRECHOT
Praticien Hospitalier, CHU de Nancy

Vu,
Nancy, le 15 février 2012

Le Président du Jury — Le Directeur de Thèse

M. Stéphane GIBAUD — **M. Gabriel TROCKLE**

Vu et approuvé,
Nancy, le 02 MARS 2012

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,

Francine KEDZIEREWICZ
Vice doyen

Francine PAULUS

Vu,
Nancy, le 15.03.2012

Le Président de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,

Jean-Pierre FINANCE

N° d'enregistrement : 3921

N° d'identification :

TITRE

Bisphosphonates et ostéonécrose de la mâchoire :

Mise au point sur cet effet secondaire et étude des cas déclarés au Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy

Thèse soutenue le 29 mars 2012
Par Diane VIENNET

RESUME :

Les bisphosphonates, analogues synthétiques des pyrophosphates, sont des médicaments utilisés depuis plus de 40 ans dans diverses affections caractérisées par une résorption osseuse trop importante : hypercalcémie, maladie de Paget, ostéoporose, myélome, métastases osseuses…L'incidence de survenue de ces pathologies augmentant avec le vieillissement de la population, ils sont amenés à être de plus en plus prescrits.

En 2003, les premières publications faisant état de complications odontostomatologiques de type ostéonécrose de la mâchoire (ONM) sont apparues. Depuis, le nombre de cas recensés ne cesse d'augmenter.

Elles surviennent le plus souvent après un geste chirurgical et semblent plus fréquentes avec les bisphosphonates injectables. Elles génèrent d'importantes douleurs et sont le siège de nombreuses surinfections, altérant la qualité de vie des patients atteints. Leur évolution peut parfois se révéler dramatique et nécessiter une résection osseuse.

Les tentatives de traitements de l'ONM se sont révélées peu efficaces. Les seules mesures de prévention dont nous disposons actuellement consistent en une remise en état de la cavité buccale avant l'instauration du traitement de façon à limiter les gestes bucco-dentaires ultérieurs.

Ce travail fait le point sur l'état actuel des connaissances concernant les bisphosphonates et cette complication survenant à long terme. Il présente également une étude descriptive des cinq cas d'ONM recensés au Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy.

MOTS CLES : bisphosphonate, ostéonécrose de la mâchoire, ostéoporose, métastases osseuses, maladie de Paget, myélome

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
M. Gabriel TROCKLE **Maitre de conférences**	**Laboratoire de Pharmacodynamie** **Faculté de Pharmacie de Nancy**	**Bibliographique** **Travail Personnel (enquêtes, statistiques…)** **Thème 3**

Thèmes **1 – Sciences fondamentales** **2 – Hygiène/Environnement**
3 – Médicament **4 – Alimentation – Nutrition**
5 - Biologie **6 – Pratique professionnelle**