



# Intérêt des activités anti-ostéoclasique et immuno-modulatrice des bisphosphonates en odonto-stomatologie

Juliette Annane

## ► To cite this version:

Juliette Annane. Intérêt des activités anti-ostéoclasique et immuno-modulatrice des bisphosphonates en odonto-stomatologie. Sciences du Vivant [q-bio]. 2011. hal-01738864

**HAL Id: hal-01738864**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01738864>**

Submitted on 20 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.



## 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-theses-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-theses-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.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

**ACADÉMIE DE NANCY — METZ**  
**UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ — NANCY 1**  
**FACULTÉ D'ODONTOLOGIE**

Année 2011

N° 3821

---

**THÈSE**

pour le

**DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN  
CHIRURGIE DENTAIRE**

par

**Juliette ANNANE**

Né le 7 mars 1984 à Metz (57)

**INTÉRÊT DES ACTIVITÉS ANTI-OSTÉOCLASIQUE ET  
IMMUNO-MODULATRICE DES BISPHOSPHONATES  
EN ODONTO-STOMATOLOGIE**

Présentée et soutenue publiquement le 5 décembre 2011

Examineurs de la thèse :

|                             |                                   |           |
|-----------------------------|-----------------------------------|-----------|
| Monsieur P. AMBROSINI       | Professeur des Universités        | Président |
| <u>Monsieur P. BRAVETTI</u> | Maître de Conférences             | Directeur |
| Monsieur J. BALLY           | Assistant hospitalo-universitaire | Juge      |
| Monsieur G. DOLIVET         | Praticien spécialiste de CLCC     | Juge      |
| Monsieur F. MASCHINO        | Attaché hospitalo-universitaire   | Juge      |

Président : Professeur J.P. FINANCE

Doyen : Docteur Pierre BRAVETTI

Vice-Doyens : Pr Pascal AMBROSINI – Pr Francis JANOT - Dr Jean-Marc MARTRETTE

Membres Honoraires : Dr L. BABEL – Pr. S. DURIVAUX – Pr A. FONTAINE – Pr G. JACQUART – Pr D. ROZENCWEIG - Pr M. VIVIER

Doyen Honoraire : Pr J. VADOT

|                                                                                                                                                                           |                                                        |                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                              |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Sous-section 56-01</b><br>Odontologie pédiatrique                                                                                                                      | Mme<br>M.<br>M.<br>Mme<br>Mlle                         | <b><u>DROZ Dominique (Desprez)</u></b><br>PREVOST Jacques<br>BOCQUEL Julien<br>JULHIEN-COSTER Charlotte<br>PHULPIN Bérengère                                                    | Maître de Conférences*<br>Maître de Conférences<br>Assistant<br>Assistante<br>Assistante                                                                                     |
| <b>Sous-section 56-02</b><br>Orthopédie Dento-Faciale                                                                                                                     | Mme<br>M.<br>M.<br>Mlle                                | <b><u>FILLEUL Marie Pierryle</u></b><br>BOLENDER Yves<br>EGLOFF Benoît<br>PY Catherine                                                                                          | Professeur des Universités*<br>Maître de Conférences<br>Assistant<br>Assistante                                                                                              |
| <b>Sous-section 56-03</b><br>Prévention, Epidémiologie, Economie de la Santé,<br>Odontologie légale                                                                       | Mme<br>M.                                              | <b><u>CLEMENT Céline</u></b><br>JANOT Francis<br>Poste transféré en 57-02                                                                                                       | Maître de Conférences*<br>Professeur Contractuel<br>Assistant                                                                                                                |
| <b>Sous-section 57-01</b><br>Parodontologie                                                                                                                               | M.<br>Mme<br>M.<br>M.<br>M.<br>M.                      | <b><u>AMBROSINI Pascal</u></b><br>BISSON Catherine<br>MILLER Neal<br>PENAUD Jacques<br>GALLINA Sébastien<br>JOSEPH David                                                        | Professeur des Universités*<br>Maître de Conférences*<br>Maître de Conférences<br>Maître de Conférences<br>Assistant<br>Assistant                                            |
| <b>Sous-section 57-02</b><br>Chirurgie Buccale, Pathologie et Thérapeutique<br>Anesthésiologie et Réanimation                                                             | M.<br>M.<br>M.<br>M.<br>M.<br>M.<br>Mme<br>Mme         | <b><u>BRAVETTI Pierre</u></b><br>ARTIS Jean-Paul<br>VIENNET Daniel<br>WANG Christian<br>BALLY Julien<br>CURIEN Rémi<br>GUILLET Julie<br>SOURDOT-SAND Alexandra                  | Maître de Conférences<br>Professeur 1er grade<br>Maître de Conférences<br>Maître de Conférences*<br>Assistant (ex 58-01)<br>Assistant<br>Assistante (ex 56-03)<br>Assistante |
| <b>Sous-section 57-03</b><br>Sciences Biologiques (Biochimie, Immunologie, Histologie,<br>Embryologie, génétique, Anatomie pathologique,<br>Bactériologie, Pharmacologie) | M.<br>M.<br>M.                                         | <b><u>WESTPHAL Alain</u></b><br>MARTRETTE Jean-Marc<br>YASUKAWA Kazutoyo                                                                                                        | Maître de Conférences*<br>Maître de Conférences*<br>Assistant Associé                                                                                                        |
| <b>Sous-section 58-01</b><br>Odontologie Conservatrice,<br>Endodontie                                                                                                     | M.<br>M.<br>M.<br>M.<br>M.<br>Mlle                     | <b><u>ENGELS-DEUTSCH Marc</u></b><br>AMORY Christophe<br>MORTIER Eric<br>BALHAZARD Rémy<br>CUNY Pierre<br>PECHOUX Sophie                                                        | Maître de Conférences<br>Maître de Conférences<br>Maître de Conférences<br>Assistant<br>Assistant<br>Assistante                                                              |
| <b>Sous-section 58-02</b><br>Prothèses (Prothèse conjointe, Prothèse adjointe partielle,<br>Prothèse complète, Prothèse maxillo-faciale)                                  | M.<br>M.<br>M.<br>M.<br>M.<br>M.<br>M.<br>Mlle<br>Mlle | <b><u>LOUIS Jean-Paul</u></b><br>ARCHIEN Claude<br>DE MARCH Pascal<br>SCHOUVER Jacques<br>BARONE Serge<br>LACZNY Sébastien<br>MAGNIN Gilles<br>MONDON Hélène<br>RIFFAULT Amélie | Professeur des Universités*<br>Maître de Conférences*<br>Maître de Conférences<br>Maître de Conférences<br>Assistant<br>Assistant<br>Assistant<br>Assistante<br>Assistante   |
| <b>Sous-section 58-03</b><br>Sciences Anatomiques et Physiologiques<br>Occlusodontiques, Biomatériaux, Biophysique, Radiologie                                            | Mlle<br>M.<br>Mme<br>M.<br>Mme                         | <b><u>STRAZIELLE Catherine</u></b><br>RAPIN Christophe (Sect. 33)<br>MOBY Vanessa (Stutzmann)<br>SALOMON Jean-Pierre<br>JAVELOT Cécile (Jacquelin)                              | Professeur des Universités*<br>Professeur des Universités*<br>Maître de Conférences*<br>Maître de Conférences<br>Assistante Associée                                         |

*Par délibération en date du 11 décembre 1972,  
la Faculté de Chirurgie Dentaire a arrêté que  
les opinions émises dans les dissertations  
qui lui seront présentées  
doivent être considérées comme propres à  
leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner  
aucune approbation ni improbation.*

# *Remerciements*

**À NOTRE PRÉSIDENT,**

**Monsieur le Professeur Pascal AMBROSINI**

Docteur en Chirurgie dentaire

Docteur de l'Université Henri Poincaré, Nancy 1

Vice-Doyen au budget et aux recherches hospitalières

Habilité à diriger des recherches

Professeur des Universités

Responsable de la sous-section: Parodontologie

*Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant la présidence de cette thèse. Durant toutes nos années d'étude, vous nous avez fait partager votre passion avec toute la patience et la pédagogie que nous vous connaissons. Soyez assuré de notre reconnaissance et de notre profonde estime.*

**À NOTRE MAITRE ET JUGE DE THÈSE,**

**Monsieur le Docteur Pierre BRAVETTI**

Docteur en Chirurgie dentaire

Doyen de la Faculté d'Odontologie de l'Université Henri Poincaré, Nancy-I

Docteur de l'Université René Descartes de Paris V

Maître de conférences

Responsable de la sous-section: Chirurgie Buccale, Pathologie et Thérapeutique,  
Anesthésiologie et Réanimation

*Vous nous avez fait l'honneur de diriger cette thèse. Veuillez trouver ici le témoignage de notre gratitude et de notre estime. Nous vous remercions de votre disponibilité et de tous vos bons conseils donnés au cours de nos années d'étude. Puissiez-vous trouver dans ce travail, le témoignage de notre reconnaissance et l'assurance de notre profond respect.*



**À NOTRE JUGE,**

**Monsieur le Docteur Julien BALLY**

Docteur en Chirurgie dentaire

Assistant hospitalier universitaire

Ancien interne en Odontologie

Sous-section: Chirurgie Buccale, Pathologie et Thérapeutique, Anesthésiologie  
et Réanimation

*Nous vous remercions d'avoir accepté de participer à notre jury de thèse. Nous vous prions de trouver ici l'expression de notre sincère reconnaissance pour votre disponibilité et vos précieux conseils. Veuillez trouver ici l'expression de notre entière sympathie.*

**À NOTRE JUGE,**

**Monsieur le Docteur Gilles Dolivet**

Docteur en Médecine

Docteur en Biologie de l'Université Henri Poincaré, Nancy-I

Spécialiste en chirurgie de la face et du cou

Praticien spécialiste du centre de lutte contre le cancer

Habilité à diriger des recherches

Responsable du département d'ORL et de chirurgie de la face et du cou,

Centre Alexis Vautrin

*Nous vous remercions d'honorer notre travail de votre attention en acceptant de participer à notre jury de thèse. Nous vous prions d'agréer toute notre gratitude.*

**À NOTRE JUGE,**

**Monsieur le Docteur François MASCHINO**

Docteur en Chirurgie dentaire

Assistant hospitalier universitaire

Sous-section: Chirurgie Buccale, Pathologie et Thérapeutique, Anesthésiologie  
et Réanimation

Lauréat de l'Académie de chirurgie dentaire

*Nous vous remercions de nous avoir initié le sujet et d'avoir co-dirigé cette thèse.  
Puissez-vous trouver l'expression de nos sincères remerciements. Qu'il vous soit témoigné  
notre profonde reconnaissance pour le partage de votre savoir et votre disponibilité. Que ce  
travail soit pour vous la preuve de la gratitude et de l'estime que nous vous témoignons.*

À mes parents. Pour m'avoir permis de faire de telles études, pour la patience dont vous avez fait preuve, pour tout le soutien et l'aide que vous m'avez apportées, je vous suis infiniment reconnaissante. A travers votre vision du monde et votre sensibilité, vous avez su me transmettre des valeurs morales de solidarité et de respect des autres.

Papa, mille mercis pour tes conseils, ton aide, et ton amour inconditionnel. Vivent les mots d'allemand!

Ma chère Maman, je ne pourrais jamais assez te remercier de tout le bien que tu me fais depuis tant d'années. Tu as toujours su me protéger, m'orienter, me conseiller, m'aider à faire de justes choix sans jamais t'immiscer. Merci d'être toujours derrière moi, toujours fière de moi. Je n'aurai jamais rêvé meilleure Maman.

Ce travail vous est dédié, veuillez y trouver toute la reconnaissance que vous méritez et tout l'amour que je vous porte.

À mon frère Etienne. Thanks Brother! Cette périlleuse année passée tous les deux n'aura pas été sans résultats. Yes, we did it! On se sera bien marrer, bien disputer aussi. Sache que je t'aime très fort petit frère et que je suis fière du jeune homme drôle, intelligent et sensible que tu es devenu. Au duo Trashy titi et Trashy ju!

À Soph, ma petite Soph, ton petit mot est un peu plus loin...

À Nicolas Perrin GlinGlin. Mon amour, merci pour ton soutien inconditionnel durant l'écriture de cette thèse. Merci pour ta compréhension et tes bons petits plats. Merci pour ton humour. Toi seul sait par ce biais m'apaiser. Que cette page qui se tourne soit le point de départ de nos projets tant espérés.

À Coco et Tonton. Merci d'être toujours là, toujours vous. Vous êtes pour moi un modèle. Ma Coco, ma marraine, j'aime nos grandes discussions dans la cuisine, au bord du lac... Elles m'ont permis de grandir, de m'épanouir, de passer des moments difficiles. À travers elles, tu m'as transmis des valeurs familiales, mais également ton amour de la cuisine, des punch Coco, des cakes aux olives, des huitres d'Hossegor, mais surtout des pâtes aux courgettes! Tonton, sache que je respecte infiniment ton calme en toutes circonstances, ta détermination, ton amour du travail bien fait et surtout ton humour inimitable. Je vous aime.

À Mamie, Mémé, Papy, Pépé, merci d'avoir pris soin de nous.

À Mathilde, ma filleule. J'espère pouvoir être à la hauteur de cette responsabilité qui m'a été donnée à ta naissance. Je serai toujours là pour toi ma chérie. Et n'oublie pas Valentine's day is no no possiblito!

À Harold, le plus beau! À Cyril, Cédric, Marie laure et Elisa.

À Fred, Djila, Romane et Camille, merci d'être présents pour cet évènement.

À Laeti et Marie, mes amies. Vous êtes ma famille de Nancy. Merci d'être toujours là pour fêter et pour le reste. Vous êtes deux femmes hors du commun et irremplaçables. Qu'importe la distance, et le temps qui passe, on se retrouvera. Vous êtes tout simplement les meilleures. Je vous aime.

À Camille, ma petite cam. Notre relation est unique pour moi. Il y a maintenant dix ans que notre vision de la vie et du monde qui nous entoure nous rapproche. Merci pour tes conseils, ton humour, tes paniers de survie ! Je te souhaite de trouver la pièce du puzzle qui te manque et que tu mérites tant.

À Elsa. Tu es ma plus vieille amie! Avec toi, je suis allée à l'école, j'ai grandi, j'ai fait mes premières booms et les sorties Key west avec les gars d'Elange! Merci d'avoir également été là pour traverser les moments difficiles. Je n'ai pas oublié pas la trouvaille du « JE ». Sache que rien ne nous éloignera. Tu es indispensable à mon équilibre. À toi et Ludo, à votre avenir à trois.

À Lolo. J'ai passé quatre très belles années à tes côtés. Tu es quelqu'un d'extra-ordinaire. Tes conseils m'ont rendu plus forte. Merci.

À Jerem. Voilà dix ans, qu'on se connaît, que l'on vit ensemble. Merci d'être là, merci de ta permanente bonne humeur, de me faire rire en toutes circonstances. Je te souhaite de rencontrer quelqu'un qui puisse t'aimer à ta juste valeur mon Jéré !

Aurélie, Marion, Elodie, Nicolas, Julia. À nos restos biannuels! À vous mes amis !

Aux gars d'Elange, avec qui j'ai grandi. Geoffrey, Lily, Antho, Rachel, Lenny, Kums, Teschmi, Manz et à la relève Lily et Lenny !

À la famille Mayer. À toutes ces vacances passées ensemble, aux clubs ado, aux pastèques italiennes, aux heures de piscine, aux soirées pyjama, aux réunions AM et surtout aux bouteilles de vin piquées à la Klaus !

Marion P.. Je te remercie pour tes mots qui me font du bien, tes petites attentions, ta générosité, ta disponibilité...J'adore nos grandes discussions autour d'un petit thé. Tu es quelqu'un d'unique, d'une sensibilité remarquable.

À Emilie et Audrey. Merci d'être toi ma Mimi, Tu m'as appris à prendre la vie avec douceur. Ton humour, ta gentillesse et ta folie m'ont permis de passer avec toi des moments exceptionnels. À Ton avenir avec Julien. Merci d'être toi ma Dédé. Ton soutien, tes délicates attentions et ta générosité m'ont fait tellement de bien. À ta nouvelle vie parisienne avec Jérôme. Notre voyage en Equateur, nos vacances en corse, et nos soirées passées à rire, ont resserré nos liens et font de vous, deux des personnes les plus chères à mon cœur.

Aux débiles. Ma belle bande de potes. Pipi (saluut), Dan (saluut), JP (saluut), Mélo (à ton gâteau au chocolat), Anne-so, Nico couanouz, Aloux, Benj, Tommy. Je vous adore!

À Tariq, à nos fous rires, nos grandes discussions, à tes couscous, nos rattrapages,

À Claire, avec toi j'ai passé les meilleurs moments de ma vie étudiante, wei, soirées, adf, et surtout crits. Je me souviens d'un pot des facs exceptionnels, où on a fini pleines de terre...

À l'Equateur : mon Gégé, Tomtom, Elise, Max, Anne, Aude.

À mes amis de promo, nos matinées en TP, nos cafés en clinique, nos fous-rires, à notre voyage de promo à Günuk, aux pyramides dans la piscine et aux mouquettes!! À toi mon Derfounet (je crois bien que je n'ai jamais rencontré quelqu'un d'aussi gentil que toi), Alex, Bastien, et Dédé (au monde, vous êtes le plus grand hommage rendu à Rambo !), Aurore, Birsena, Céline, Aude V., Pierre compain, Emilie C., Burno, Geoffroy. Morgane (merci pour ton soutien, tes cours, ton humour, je n'ai pas su te rendre tout ce que tu m'as donné).

À Carole (su vida en España), Marie U et Marc, représentants en parapluie! François K., Antoine L (apéro 19h?), théo (on se retrouve au pied du kilimanjaro c'est ça?), Thibault, Elodie L, Pauline B., Gauthier F, Alois, Naim, Anne, Charles, Louis.

Aux vieux, Pipo, Damien, François, Emilie, Jean-Simon (aux B---- en plastique!), Aline, Antho Spichren, Maud, Charlie, Cyrielle, Charline, Jack. À toutes ces soirées où on s'est vraiment bien marrer. Aux prochaines!

À une belle bande d'amis pas banals: à ton déhanché mon Chuch, à Nicolas péliiss à Nicolas peliss (c'est tjs mieux doubler!) et Aurélie, à Marion et Nico Wannen et nos fabuleux week end à munich. À toi Paul, à nos apéros-débrief place stan.

Bref, merci à vous !

## À Sophia,

Ma soeur, sans qui rien n'aurait été possible! Merci pour les points Maria Maria!!!! Merci pour ta présence depuis toujours à mes côtés. Comme dit maman, petites, je voulais toujours t'emmener partout avec moi. Si je pouvais, je continuerais aujourd'hui. Tu es pour moi un pilier. On se comprend sans un mot. Tout le monde dit qu'on se ressemble mais je pense que personne ne se doute à quel point. Je te souhaite d'être heureuse ma soeur! Tu es la clé de ton bonheur. Je t'aime. À nos avens !

(Voilà ! Ta propre page !)



**INTÉRÊT DES ACTIVITÉS ANTI-OSTÉOCLASIQUE ET  
IMMUNO-MODULATRICE DES BISPHOSPHONATES EN  
ODONTO-STOMATOLOGIE**

*« Savoir s'étonner à propos est le premier pas fait sur la route de la découverte. »*

*Louis Pasteur*

# SOMMAIRE

|                                                                                                                                            |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1. LE REMODELAGE OSSEUX.....                                                                                                               | 3  |
| 1.1. BIOLOGIE DE L'OS ALVÉOLAIRE .....                                                                                                     | 4  |
| 1.1.1. Généralités sur le tissu osseux alvéolaire.....                                                                                     | 4  |
| 1.1.2. Rappel anatomique.....                                                                                                              | 4  |
| 1.1.3. Rappel histologique .....                                                                                                           | 5  |
| 1.2. PHYSIOLOGIE DE L'OS ALVÉOLAIRE.....                                                                                                   | 11 |
| 1.2.1. Généralités .....                                                                                                                   | 11 |
| 1.2.2. Le stimulus.....                                                                                                                    | 12 |
| 1.2.3. La phase d'activation .....                                                                                                         | 14 |
| 1.2.4. La phase de résorption .....                                                                                                        | 16 |
| 1.2.5. Phase d'inversion.....                                                                                                              | 17 |
| 1.2.6. La phase de formation.....                                                                                                          | 18 |
| 1.3. LE REMODELAGE OSSEUX EN PRATIQUE ODONTO-STOMATOLOGIQUE.....                                                                           | 19 |
| 1.3.1. Introduction.....                                                                                                                   | 19 |
| 1.3.2. Le remodelage osseux en chirurgie buccale: la cicatrisation post-avulsionnelle et la réimplantation.....                            | 19 |
| 1.3.3. Le remodelage osseux en parodontologie: les parodontites .....                                                                      | 27 |
| 1.3.4. Le remodelage osseux en implantologie: l'ostéo-intégration .....                                                                    | 33 |
| 1.3.5. Le remodelage osseux en orthopédie dento-faciale: le mouvement dentaire provoqué, les résorptions radiculaires et les récides ..... | 37 |
| 2. LES BISPHOSPHONATES .....                                                                                                               | 43 |
| 2.1. GÉNÉRALITÉS.....                                                                                                                      | 44 |
| 2.1.1. Historique et définition .....                                                                                                      | 44 |
| 2.1.2. Structure.....                                                                                                                      | 44 |
| 2.1.3. Relation structure-activité.....                                                                                                    | 45 |
| 2.1.4. Classification.....                                                                                                                 | 48 |
| 2.2. LES DIFFÉRENTES FORMES MOLÉCULAIRES.....                                                                                              | 50 |
| 2.2.1. L'édronate .....                                                                                                                    | 51 |
| 2.2.2. Le clodronate .....                                                                                                                 | 51 |
| 2.2.3. Le tiludronate .....                                                                                                                | 52 |
| 2.2.4. Le pamidronate .....                                                                                                                | 52 |
| 2.2.5. L'alendronate.....                                                                                                                  | 53 |
| 2.2.6. Le risédronate.....                                                                                                                 | 53 |
| 2.2.7. L'ibandronate.....                                                                                                                  | 54 |
| 2.2.8. Le zolédronate.....                                                                                                                 | 55 |
| 2.3. PHARMACOCINÉTIQUE.....                                                                                                                | 55 |
| 2.3.1. Conseils d'utilisation .....                                                                                                        | 55 |
| 2.3.2. Modes d'administration .....                                                                                                        | 56 |
| 2.3.3. Absorption intestinale .....                                                                                                        | 56 |
| 2.3.4. Demi-vie plasmatique .....                                                                                                          | 56 |
| 2.3.5. Elimination.....                                                                                                                    | 57 |
| 2.3.6. Effets indésirables des bisphosphonates .....                                                                                       | 57 |
| 2.3.7. Bisphosphonates et ostéonécrose maxillaire.....                                                                                     | 57 |
| 2.4. PHARMACODYNAMIE .....                                                                                                                 | 63 |
| 2.4.1. Action des bisphosphonates au niveau tissulaire .....                                                                               | 64 |
| 2.4.2. Action des bisphosphonates au niveau cellulaire .....                                                                               | 64 |
| 2.4.3. Action des bisphosphonates au niveau moléculaire .....                                                                              | 67 |
| 2.5. PROPRIÉTÉS .....                                                                                                                      | 70 |
| 2.5.1. Propriété anti-résorptive.....                                                                                                      | 70 |

|        |                                                                                   |     |
|--------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 2.5.2. | Propriété anti-angiogénique .....                                                 | 70  |
| 2.5.3. | Propriété anti-tumorale .....                                                     | 71  |
| 2.5.4. | Propriété d'inhibition de la calcification des tissus mous .....                  | 71  |
| 2.5.5. | Propriété anti-inflammatoire .....                                                | 72  |
| 2.6.   | INDICATIONS THERAPEUTIQUES.....                                                   | 72  |
| 2.6.1. | Classification des principales indications thérapeutiques des bisphosphonates ..  | 72  |
| 2.6.2. | Les pathologies malignes .....                                                    | 73  |
| 2.6.3. | Les pathologies non malignes .....                                                | 77  |
| 3.     | INTÉRÊT DES BISPHOSPHONATES EN ODONTO-STOMATOLOGIE .....                          | 84  |
| 3.1.   | INTÉRÊT DES BISPHOSPHONATES EN PARODONTOLOGIE .....                               | 85  |
| 3.1.1. | Intérêt des bisphosphonates sur les parodontites sans traitement parodontal ..... | 85  |
| 3.1.2. | Intérêt des bisphosphonates en complément du traitement parodontal initial ....   | 98  |
| 3.1.3. | Intérêt des bisphosphonates sur les phases de chirurgies parodontales .....       | 101 |
| 3.1.4. | Intérêt des bisphosphonates sur la thérapeutique parodontale de soutien.....      | 103 |
| 3.1.5. | Discussion .....                                                                  | 103 |
| 3.1.6. | Tableaux récapitulatifs.....                                                      | 105 |
| 3.2.   | INTÉRÊT DES BISPHOSPHONATES EN IMPLANTOLOGIE ORALE .....                          | 109 |
| 3.2.1. | Introduction.....                                                                 | 109 |
| 3.2.2. | Intérêt des bisphosphonates sur l'ostéo-intégration .....                         | 109 |
| 3.2.3. | Intérêt des bisphosphonates sur les péri-implantites.....                         | 117 |
| 3.3.   | INTÉRÊT DES BISPHOSPHONATES EN ORTHOPÉDIE DENTO-FACIALE ..                        | 119 |
| 3.3.1. | Intérêt des bisphosphonates sur le mouvement orthodontique des dents .....        | 119 |
| 3.3.2. | Intérêt des bisphosphonates sur les résorptions radiculaires.....                 | 128 |
| 3.3.3. | Intérêt des bisphosphonates sur les récidives.....                                | 133 |
| 3.3.4. | Tableau récapitulatif .....                                                       | 137 |
| 3.4.   | INTÉRÊT DES BISPHOSPHONATES EN CHIRURGIE BUCCALE.....                             | 140 |
| 3.4.1. | Introduction.....                                                                 | 140 |
| 3.4.2. | Administration d'alendronate par voie topique .....                               | 140 |
| 3.4.3. | Administration d'etidronate et de zolédronate par voie topique.....               | 144 |
| 3.4.4. | Conclusion .....                                                                  | 144 |

# INTRODUCTION

Le tissu osseux est en constant renouvellement que l'on appelle remodelage. L'observation du tissu osseux a amené à la conception d'unité fonctionnelle de remodelage constituée d'une équipe de deux types de cellules les ostéoclastes et les ostéoblastes dont les activités métaboliques, respectivement de résorption et de formation, sont étroitement couplées dans l'espace et dans le temps. Au niveau de la sphère orale, l'os alvéolaire se remodèle à l'occasion de différents événements: la croissance, la cicatrisation après avulsion, les maladies parodontales, l'ostéo-intégration des implants dentaires, le mouvement dentaire provoqué en orthopédie dento-faciale etc...

Les bisphosphonates (terminologie anglo-saxonne), anciennement appelés biphosphonates (terminologie francophone) ou diphosphonates, sont des médicaments faisant partie des anti-ostéoclastiques, c'est-à-dire capables d'inhiber la résorption du tissu osseux. Utilisés dans le traitement de nombreuses pathologies malignes ou non, ils possèdent, en plus de leur vertu anti-résorptive, des propriétés anti-angiogéniques, anti-tumorales et immuno-modulatrices en influençant la production de cytokines pro- et anti-inflammatoires. En chirurgie dentaire, les bisphosphonates ont mauvaise réputation et sont surtout connus pour la complication la plus grave les concernant: l'ostéonécrose des maxillaires. Elle est caractérisée par la mise à nu d'une surface osseuse de la mâchoire qui ne cicatrise pas après 8 semaines d'évolution, après constatation par un professionnel de santé, chez un patient recevant des bisphosphonates et qui n'a pas eu de radiothérapie régionale.

Cependant, en considérant les différentes propriétés des bisphosphonates, une potentielle utilisation dans notre spécialité n'est pas à exclure. L'objectif de ce travail est donc de faire le point sur l'impact de ces molécules sur le remodelage osseux de la sphère orale et leurs potentielles implications. Par conséquent, nous aborderons, dans une première partie, le remodelage osseux et, en particulier, le remodelage de l'os en pratique odontostomatologique. Dans une deuxième partie, nous étudierons les bisphosphonates, leur structure, leurs indications et leurs propriétés. Cela nous permettra de clôturer en analysant les résultats de différentes études, rapportant l'influence de l'administration systémique ou topique de bisphosphonates, chez l'animal ou chez l'Homme. L'impact des bisphosphonates sera observé sur les maladies parodontales tout d'abord, puis sur l'ostéo-intégration des implants dentaires. Nous continuerons par l'analyse de l'utilisation des bisphosphonates en orthopédie dento-faciale lors du mouvement dentaire provoqué et pour finir en chirurgie buccale dans le cadre des réimplantations de dents avulsées.

# **1. LE REMODELAGE** **OSSEUX**

## **1.1.BIOLOGIE DE L'OS ALVÉOLAIRE**

### **1.1.1. Généralités sur le tissu osseux alvéolaire**<sup>117</sup>

Le tissu osseux est un tissu conjonctif spécialisé, rigide et imperméable, caractérisé par une matrice extracellulaire calcifiée et volumétriquement prépondérante, en remaniement constant. L'os alvéolaire est un élément du parodonte, constitué par l'extension des os maxillaires et mandibulaires qui forment et supportent les alvéoles dentaires. Il est le principal tissu de soutien de l'organe dentaire, c'est un os qui naît et disparaît avec la dent et épouse parfaitement la forme des dents. Les racines dentaires sont enchâssées dans les procès par l'intermédiaire des fibres desmodontales. C'est au niveau de la paroi osseuse de l'alvéole que ces fibres sont insérées, reliant cette paroi au ciment radiculaire, lui transmettant les forces intermittentes de l'occlusion dentaire et lui conférant un rôle essentiel parmi les éléments tissulaires de soutien de la dent.

Simple en apparence, l'os alvéolaire est un tissu vivant complexe et dynamique, soumis à un processus continu de remaniement. Les maladies parodontales, certaines maladies systémiques, les infections ou tumeurs osseuses, les traumatismes, les avulsions dentaires, la pose d'implant ou encore les traitements orthodontiques perturbent le cycle de renouvellement physiologique du tissu osseux alvéolaire.

### **1.1.2. Rappel anatomique**<sup>104</sup>

L'os alvéolaire enveloppe les racines des dents, s'étend entre elles, recouvre les surfaces proximales, vestibulaires, linguales et les apex. Schématiquement, l'os alvéolaire est constitué de deux corticales. Elles sont constituées de tissu osseux compact. Les alvéoles dentaires, logettes situées entre les deux corticales, ont une forme et une profondeur variables en fonction du type de dent, de la position de la dent sur l'arcade et de sa fonction occlusale. Ainsi les variations sont grandes entre les individus et chez un même individu. De plus, lorsque ces alvéoles hébergent une dent multi-radiculée, elles apparaissent cloisonnées par des septa osseux inter-radiculaires. La paroi osseuse, qui tapisse l'alvéole et entoure la racine, est une lame mince dont l'épaisseur varie de 100 à 200 µm. Cette lame présente une structure originale différente de celle de l'os compact et de l'os spongieux, du fait qu'elle est, comme le



cément, le lieu d'insertion des fibres de Sharpey du ligament alvéolo-dentaire. Cette paroi, dans les régions antérieures, fusionne avec les corticales sans interposition d'os spongieux. Dans les zones postérieures (prémolaires et molaires), un tissu osseux spongieux s'interpose entre parois et corticales de l'os alvéolaire. La dénomination de cette paroi est très variable dans la littérature (paroi alvéolaire proprement dite ou paroi ligamentaire; lame criblée ou cribliforme; ou lamina dura). Elle apparaît en effet sous forme d'une ligne blanche limitant l'espace radioclaire du ligament autour de la racine dentaire.

Les septa interalvéolaires (interdentaires et interradiculaires) sont constitués de tissu osseux spongieux s'interposant entre les parois alvéolaires et les corticales interne et externe. Ces septa sont traversés de canaux nourriciers, qui permettent le passage de vaisseaux sanguins, lymphatiques, les nerfs inter-radiculaires.

La crête alvéolaire est le point où se réunissent les corticales des procès alvéolaires et l'os de la paroi alvéolaire cette crête est normalement située 1.5 à 2mm au dessous du niveau de la jonction amélo-cémentaire.

### **1.1.3. Rappel histologique**<sup>104</sup>

#### **1.1.3.1. La matrice osseuse**

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

#### **✧ La phase organique**

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

| <b>Protéines organiques du tissu osseux</b> | <b>%</b> | <b>Fonctions</b>                                                                                                |
|---------------------------------------------|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Collagène de type I</b>                  | 90       | Principale protéine,<br>Oriente les forces                                                                      |
| <b>Collagènes de type V, VIII, XII</b>      | < 1      | Associés au type 1 pour contrôler la structure des fibres de collagène                                          |
| <b>Ostéocalcine</b>                         | 1,5      | Liaison à l'hydroxyapatite                                                                                      |
| <b>Ostéonectine</b>                         | 2,5      | Liaison au calcium                                                                                              |
| <b>Ostéopontine</b>                         | 0,2      | Liaison au calcium et aux cellules                                                                              |
| <b>Scialoprotéine osseuse</b>               | 1        | Liaison au calcium et aux cellules                                                                              |
| <b>Thrombospondine</b>                      | 0,2      | Liaison au calcium, à l'ostéonectine et aux cellules                                                            |
| <b>PS-S1, Biglycane</b>                     | 1        | Module l'organisation de la matrice                                                                             |
| <b>PS-S2, Décorine</b>                      | 0,2      | Module la formation des fibres de collagène,<br>Liaison avec TGF et contrôle de son activité                    |
| <b>Facteurs de croissance osseuse</b>       | < 1      | Régulation entre formation et résorption osseuses,<br>Initient la cicatrisation osseuse après un trauma de l'os |

Tableau 1: Composés organiques dans le tissu osseux<sup>80</sup>

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

### ▲ **La phase minérale**

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

denses aux électrons. Les ions  $\text{Ca}^{2+}$  et  $\text{PO}_4^{3-}$  situés en surface des cristaux participent à des échanges rapides avec le liquide interstitiel et donc avec le courant sanguin.

L'os, qui contient 98% du calcium de l'organisme, représente un réservoir de calcium et joue un rôle primordial dans le métabolisme phosphocalcique. La minéralisation de la matrice osseuse extracellulaire rend compte de la dureté de l'os.

#### 1.1.3.2. Les cellules du tissu osseux<sup>104</sup>

Le tissu osseux contient 4 types de cellules. Les cellules bordantes, les ostéoblastes et les ostéocytes sont les cellules ostéoformatrices. Les ostéoclastes sont ostéo-résorbants.

Les ostéoblastes, les ostéoclastes et les cellules bordantes de l'os se trouvent à la surface des plages de tissu osseux, alors que les ostéocytes sont situés à l'intérieur de la matrice osseuse dans des logettes appelées ostéoplastes.

Contrairement aux cellules ostéoformatrices qui dérivent de cellules-souches mésenchymateuses pluripotentes, les ostéoclastes dérivent de la lignée hématopoïétique monocyttaire (cellules-souches hématopoïétiques). Les cellules souches mésenchymateuses regroupent:

- les cellules progénitrices mésenchymateuses
- les cellules stromales médullaires
- les *colonyforming unit-fibroblastic* (CFU-F)

Elles sont localisées en grande partie dans la moelle osseuse, le périoste, les muscles, la peau, la graisse et les vaisseaux (les péricytes). Elles peuvent se différencier pour former différents tissus mésenchymateux, en présence de signaux dans leur environnement, tels que l'apport énergétique, des facteurs de croissance spécifiques, la vascularisation ou la stabilité mécanique.

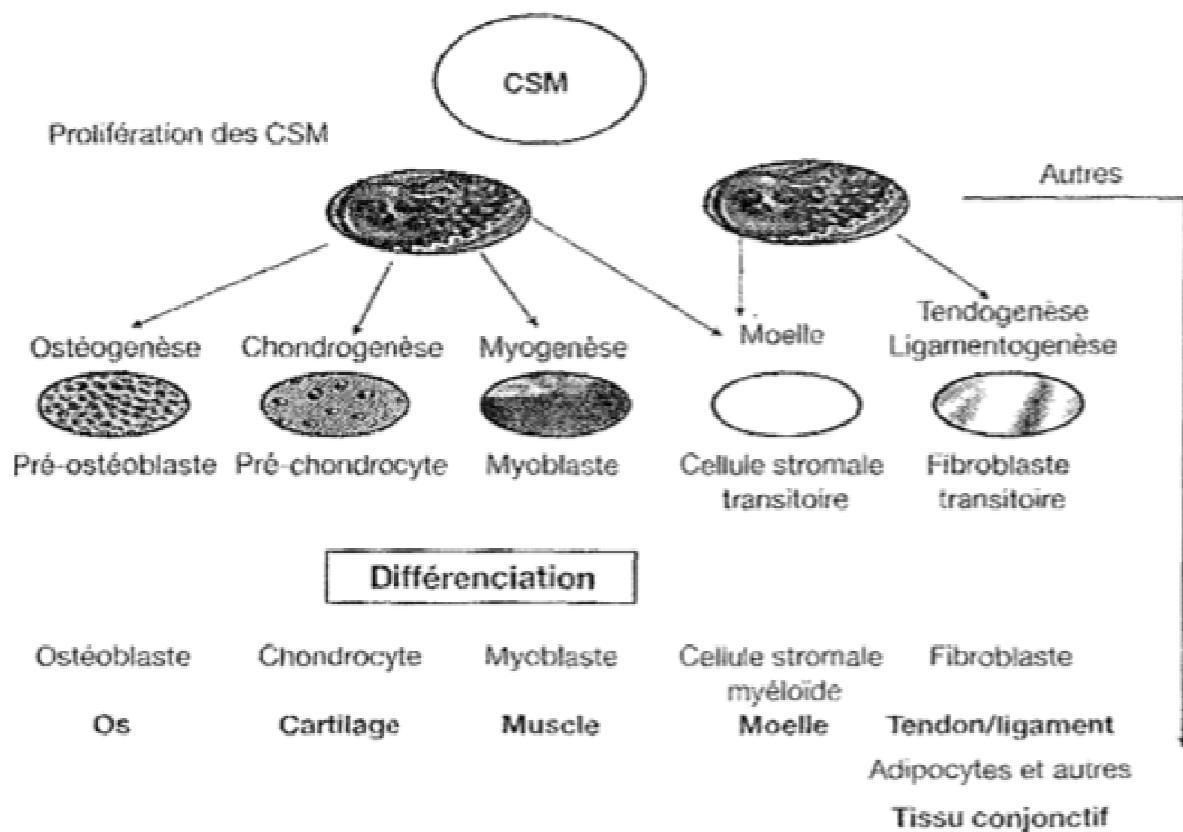


Figure 1-1: Les cellules souches mésenchymateuses d'après SELL (2003) <sup>104</sup>

Pour se transformer en ostéoblastes, les CSM se différencient tout d'abord en cellules ostéoprogénitrices déterminées et en cellules ostéoprogénitrices inductibles (les préostéoblastes).

Les cellules ostéoprogénitrices déterminées sont présentes dans la moelle osseuse, l'endoste et le périoste. Elles possèdent la capacité intrinsèque de proliférer et de se différencier en ostéoblastes.

Les cellules ostéoprogénitrices inductibles, telles que les péricytes (cellules périvasculaires étoilées), arrivent sur le site de la plaie grâce au développement des capillaires. Ces péricytes peuvent devenir des ostéoblastes sous l'influence d'interactions endogènes avec les protéines de la morphogénèse osseuse (BMP: bone morphogenetic proteins).

### ^ **Les ostéoblastes**

Ce sont des cellules ostéoformatrices cubiques ou cylindriques, formant une couche unique recouvrant tous les sites de formation active de l'os. Ce sont des cellules fortement polarisées, reliées entre elles et avec les ostéocytes par des jonctions communicantes.

Leur membrane plasmique renferme en abondance de la *phosphatase* alcaline, marqueur biologique du remodelage osseux.

Les ostéoblastes élaborent les constituants organiques de la MEC et dépose l'ostéoïde le long de l'interface entre les ostéoblastes et l'os. De ce fait, leur cytoplasme est riche en organites impliqués dans la synthèse protéique (réticulum endoplasmique granulaire abondant, appareil de Golgi volumineux). Leurs produits de synthèse spécifiques sont le collagène de type 1, l'ostéocalcine, l'ostéopontine et la scialoprotéine osseuse, la phosphatase alcaline et des facteurs de croissance. Ultérieurement, ils initient et contrôlent la minéralisation de l'ostéoïde.

Le devenir des ostéoblastes peut se faire selon 3 voies:

- transformation en ostéocytes en s'entourant complètement de MEC
- mise au repos sous la forme de cellules bordantes tapissant les surfaces osseuses
- mort par apoptose.

### ^ **Les ostéocytes**

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

Leur corps cellulaire est de plus petite taille que celui des ostéoblastes, fusiforme, possédant moins d'organites que les ostéoblastes.

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

### ^ **Les cellules bordantes**

Les cellules bordantes sont des ostéoblastes au repos, susceptibles, s'ils sont sollicités,

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

### ^ **Les ostéoclastes**

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

Ce sont des cellules post-mitotiques, très volumineuses, de 20 à 100µm de diamètre, hautement mobiles, capable de se déplacer à la surface des travées osseuses d'un site de résorption à un autre. Ils occupent une cavité peu profonde appelée lacune de Howship. Lorsqu'il est activé, l'ostéoclaste développe donc son appareil lysosomal et se polarise fortement. Sa membrane plasmique se différencie en deux domaines séparés par un anneau étanche de jonctions cellule-MEC: un domaine apical qui développe une *bordure en brosse* au contact de la surface osseuse et un domaine basolatéral situé à l'opposé.

Après s'être attachés à la matrice osseuse, les ostéoclastes génèrent un environnement acide clos nécessaire à la résorption osseuse. Celle-ci implique tout d'abord la dissolution des composants inorganiques de l'os (démminéralisation osseuse) régulée par une  $H^+$ /ATPase en milieu acide, puis la dégradation enzymatique de la composante organique par une protéase lysosomale, la cathepsine K.

Le cytoplasme des ostéoclastes est très riche en mitochondries, source d'ATP pour alimenter les pompes à protons nécessaires à l'acidification du compartiment sous-ostéoclastique et à l'activation d'enzymes lysosomales et non lysosomales qui en découle. Les ostéoclastes sont transitoirement actifs en réponse à une demande métabolique de mobilisation du calcium de l'os vers le sang. L'activité des ostéoclastes est directement régulée par la calcitonine, la vitamine D3 et des molécules de régulation produite par les ostéoblastes et les cellules de soutien de la moelle osseuse.

## **1.2. PHYSIOLOGIE DE L'OS ALVÉOLAIRE**

### **1.2.1. Généralités** <sup>62; 78; 80</sup>

L'os alvéolaire, au même titre que les divers éléments du squelette, est continuellement remanié. Deux processus, le modelage et le remodelage concourent ensemble à la réalisation des remaniements osseux:

- ⤴ Le modelage est l'ensemble des mécanismes qui permettent d'adapter les os aux charges mécaniques auxquels ils sont soumis durant la croissance, en modifiant leur forme, déplaçant les surfaces osseuses par rapport à un axe ou une fonction qui se précise. Pour Frost, il s'agit de longues périodes de résorption ou d'apposition. C'est l'acquisition durant toute la période embryonnaire et le maintien au cours de la croissance de la morphologie et de l'architecture osseuse telle qu'elle est programmée génétiquement et adaptée à l'environnement.
- ⤴ Le remodelage est un cycle continu d'évènements qui, permet, tout au long de la vie, le remplacement de l'os ancien par du nouveau.

Les remaniements du tissu osseux sont principalement assurés par la succession des phases de résorption ostéoclastique et de phases d'apposition ostéoblastique. Ils sont régulés par des facteurs endocriniens, mécaniques, ioniques, vitaminiques, fonctionnels. Il existe une relation étroite entre les forces de l'occlusion et les procès alvéolaires. D'une part, l'os alvéolaire doit soutenir les dents pendant la fonction occlusale. D'autre part, sa structure et son existence dépendent de la stimulation fonctionnelle qu'il reçoit.

Le tissu osseux est en constant renouvellement. Le remodelage permanent alterne résorption et formation de tissu osseux. Il s'effectue grâce à des unités fonctionnelles de remodelage où les ostéoclastes et ostéoblastes sont étroitement associés. L'os est ainsi formé de millions d'unités fonctionnelles de remodelage, mobiles et progressant dans le tissu osseux (les ostéoclastes étant à l'avant et les ostéoblastes à l'arrière). Les activités métaboliques de ces deux populations cellulaires sont couplées dans l'espace et dans le temps. Un cycle de remodelage dure environ trois mois chez l'adulte, la phase de formation étant plus longue que celle de résorption. Ce cycle de remodelage, mis en évidence par Baron, est communément

appelé cycle ARIF:

- Activation,
- Résorption,
- Inversion,
- Formation.

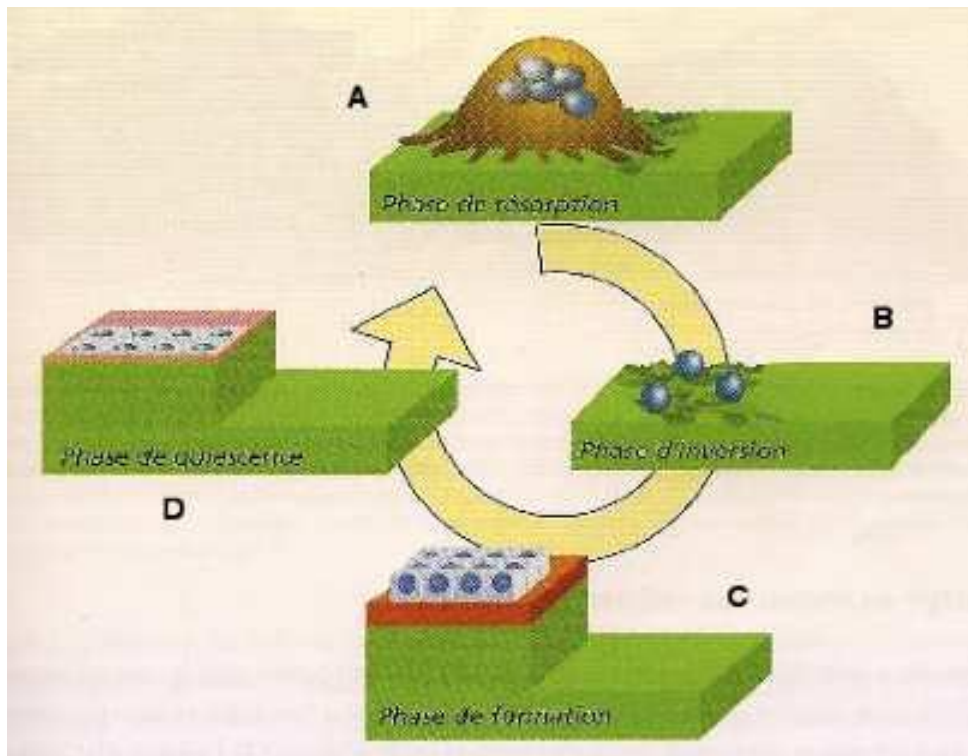


Figure 1-2: Cycle du remaniement osseux. <sup>34</sup>

Phase d'activation entre D et A; A: Phase de résorption; B: Phase d'inversion; C: Phase de formation ou apposition; D: Quiescence.

### **1.2.2. Le stimulus** <sup>15; 51; 62; 78</sup>

Le stimulus, qui induit la transformation des macrophages en ostéoclastes et des cellules mésenchymateuses indifférenciées en ostéoblastes, débutant ainsi le cycle du remaniement osseux est attribué à différents facteurs : changements vasculaires, variations du calcium ionique, transformations biochimiques. En fait, d'après Enlow en 1963, il semble



qu'aucun de ces facteurs ne soit prépondérant <sup>51</sup>. On doit raisonnablement penser que les cellules osseuses peuvent intégrer un grand nombre de messages: hormonaux, calciques, vasculaires etc... qui contribuent à modifier le micro-environnement cellulaire en entraînant la différenciation cellulaire. Cette différenciation cellulaire serait surtout sous la dépendance d'un seuil au-dessus duquel se produit une ostéoclasie et en dessous une ostéoblastie et ce quel que soit le facteur responsable. Le stimulus le plus important reste cependant l'agression de l'os, que ce soit par exemple par la préparation d'un site osseux receveur lors de la pose d'implant, ou par augmentation de la charge bactérienne dans le cadre des parodontites par exemple. En réalité, c'est l'inflammation engendrée par cette agression qui amorce le remodelage de l'os. En effet, l'inflammation aboutit à l'activation des processus cellulaires et enzymatiques qui détruisent les tissus conjonctif et osseux. La réaction inflammatoire, faisant partie de l'immunité naturelle, est régulée très précisément par des molécules médiatrices, telles que les cytokines pro-inflammatoires et les prostaglandines:

- ⤴ Les cytokines, peptides ou glycopeptides infra-moléculaires, régulent l'ensemble des processus biologiques importants (mitose, croissance et activation des cellules, l'inflammation, l'immunité et la réparation). La plupart des cytokines agissent localement, en se fixant sur des récepteurs spécifiques présents sur leurs cellules-cibles. Les cellules productrices de cytokines et ces cellules-cibles échangent constamment des signaux. Lors de réaction inflammatoire, les cytokines pro-inflammatoires (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ , INF $\gamma$ ) s'affrontent avec les cytokines inhibitrices, "régulatrices de l'immunité" (IL-1 $\alpha$ , IL-10, TGF- $\beta$ );
- ⤴ Les prostaglandines forment avec les leucotriènes un groupe important de médiateurs, appelés les éicosanoïdes. Ils sont dérivés de l'acide gras insaturé acide arachidonique, composant de la membrane plasmique phospholipidiques de toutes les cellules humaines. Cet acide gras doit être détaché du feuillet interne de la double couche membranaire par la phospholipase A2 pour être disponible et retraité par des enzymes, telles que les lipo-oxygénases pour donner des leucotriènes, et par les cyclo-oxygénases 1 et 2 pour donner les prostaglandines, prostacyclines et thromboxanes.

### **1.2.3. La phase d'activation**<sup>62; 78</sup>

La surface osseuse est normalement recouverte de cellules bordantes qui empêchent l'accès des ostéoclastes à la matrice osseuse extra-cellulaire. Sous l'action de facteurs ostéorésorbants, tels que l'hormone parathyroïdienne ou PTH, la vitamine D3 et la prostaglandine E2, les cellules bordantes se rétractent et libèrent l'accès aux ostéoclastes qui peuvent adhérer à la matrice osseuse.

L'afflux des ostéoclastes est favorisé par la prolifération de leurs précurseurs médullaires sous l'effet de plusieurs molécules, notamment du M-CSF, facteur stimulant la formation de colonies de macrophages. Les ostéoclastes proviennent de la fusion de pré-ostéoclastes issus de précurseurs mononucléés, eux-mêmes issus des monocytes sous l'action du M-CSF sécrété par les ostéoblastes.

Les cellules de soutien de la moëlle osseuse produisent un ligand d'activation du facteur nucléaire Kappa B (NF- $\kappa$ B ou RANK-L) ayant une affinité de liaison pour le récepteur RANK. NF- $\kappa$ B est un facteur de transcription essentiel, activé en réponse à un signal inflammatoire ou immunologique. L'interaction du récepteur RANK, exprimé à la surface des cellules précurseurs des ostéoclastes, avec RANK-L, exprimé à la surface des ostéoblastes, détermine le contact de cellule à cellule nécessaire à la maturation ultérieure du précurseur ostéoclastique.

L'ostéoprotégérine (OPG) est une protéine synthétisée par les ostéoblastes et ayant une forte affinité pour RANK-L. Elle peut donc jouer le rôle de leurre, qui, en se liant avec RANK-L, empêche l'interaction RANK/RANK-L. OPG est ainsi capable de moduler le processus ostéoclastogène. Ainsi deux protéines sont essentielles dans la genèse des ostéoclastes:

- M-CSF, qui pousse les monocytes à devenir des précurseurs d'ostéoclastes en prolifération;
- RANK-L, qui stimule les cellules induites par le M-CSF pour qu'elles se différencient en ostéoclastes fonctionnels.

L'hormone parathyroïdienne stimule l'expression de RANK-L. Par ce mécanisme le pool de RANK-L augmente par rapport à OPG.

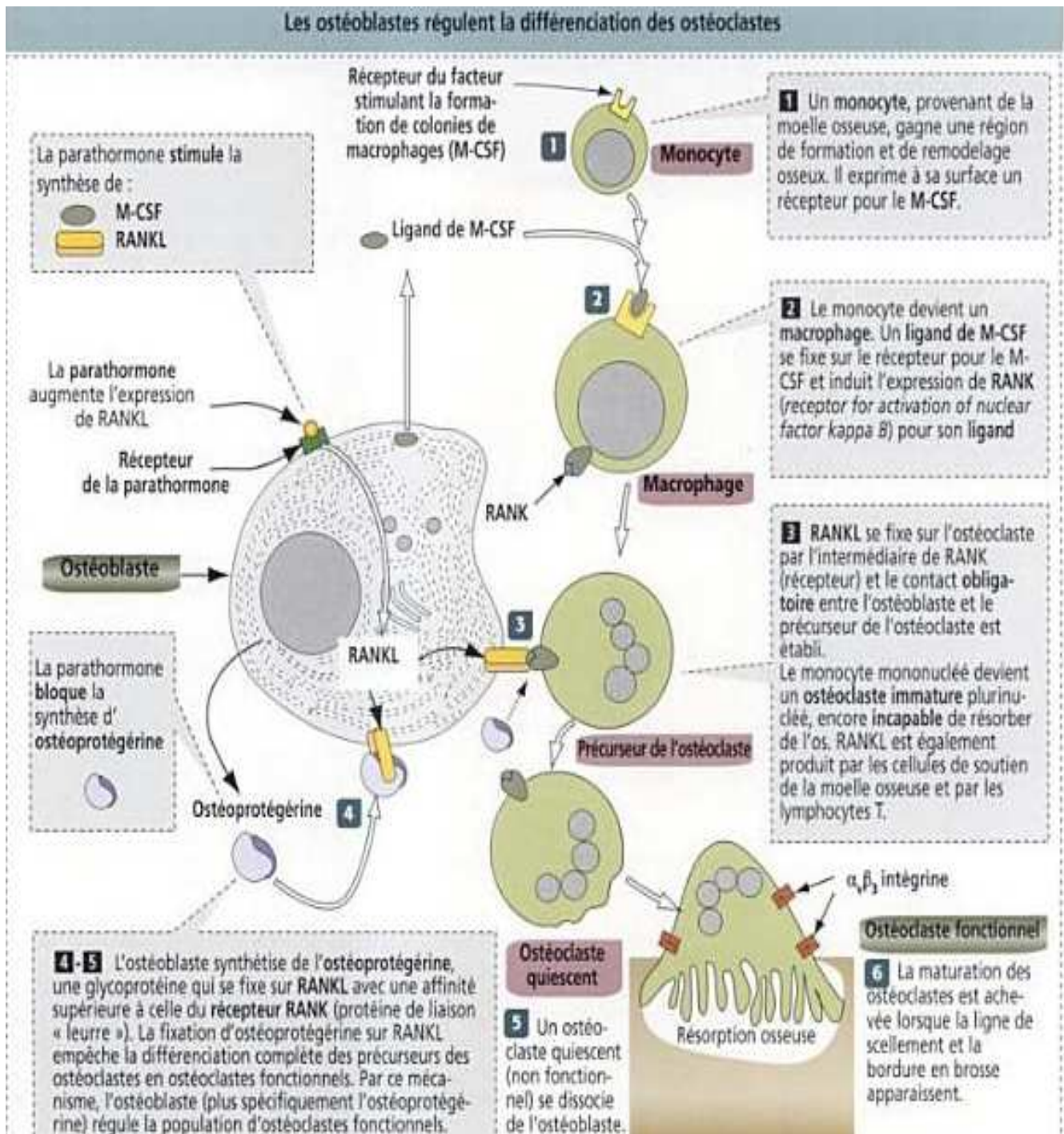


Figure 1-3: Shéma de l'activation des ostéoclastes par les ostéoblastes <sup>78</sup>

#### 1.2.4. La phase de résorption <sup>62; 78</sup>

Chaque ostéoclaste devenu actif se fixe à la matrice sur le lieu de résorption et la phase de résorption de la matrice commence. Elle s'effectue en deux étapes successives:

- ⤴ La dissolution de la phase minérale par acidification du compartiment de résorption.
- ⤴ La dégradation de la matrice organique sous l'action d'enzymes protéolytiques lysosomales.

Les caractéristiques morphologiques des ostéoclastes témoignent de leur rôle de destruction du tissu osseux. La constitution d'un « anneau périphérique de scellage » permet l'isolement d'une « chambre de digestion » lacune de Howship entre la membrane de l'ostéoclaste et la surface de la MEC osseuse. Cet anneau de scellage est fait d'une multitude de jonctions cellules-MEC ponctuelles ou podosomes.

Chaque podosome est fait:

- d'une chaîne de molécules de la MEC (ostéopontine, sialoprotéines osseuses, thrombospondine, vitronectine et collagène I),
- de molécules transmembranaires (intégrines  $\alpha_v\text{-}\beta_3$  et  $\alpha_2\text{-}\beta_1$ ),
- de molécules intracytoplasmiques (taline, vinculine, etc.) liées aux faisceaux de filaments d'actine du cytosquelette de l'ostéoclaste disposés perpendiculairement à la surface cellulaire et entre lesquels se logent des invaginations tubulaires de la membrane plasmique. La région cytoplasmique dans laquelle se situe cet anneau d'actine (dite «zone claire») est dépourvue d'organites de synthèse.

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

Grâce à l'activité de l'anhydrase carbonique II, la pompe à protons sécrète des ions  $H^+$  qui par acidification du milieu entraînent la dissolution de la phase minérale de la MEC du plancher de la chambre.

C'est également au niveau de la bordure en brosse que les nombreux lysosomes de la cellule déversent leur contenu enzymatique (hydrolases acides et notamment phosphatase acide, cathepsine, collagénases, métalloprotéinases) destiné à digérer les constituants organiques de la MEC osseuse.

La morphologie des ostéoclastes reflète leur degré d'activation: la vitamine D et la PTH, qui stimulent l'activité des ostéoclastes, augmentent leur bordure en brosse, alors que la calcitonine et la PGE2, inhibant leur activité, la diminue. Des récepteurs à la calcitonine et des récepteurs à la prostaglandine E2 sont présents dans le domaine baso-latéral de la membrane plasmique des ostéoclastes.

Au total, les hormones comme la PTH et la vitamine D3, ainsi que certaines cytokines (IL-1, TNF $\alpha$ ) induisent la sécrétion par les ostéoblastes de facteurs moléculaires locaux (M-CSF, IL-6, IL-11, PG E2). Ces derniers, à l'exception du M-CSF, agissent en retour sur l'ostéoblaste pour induire l'expression du facteur membranaire ODF. Ce facteur interagit avec son récepteur RANK porté par le précurseur ostéoclastique et déclenche le programme de différenciation cellulaire qui aboutit à l'activation de l'ostéoclaste.

#### **1.2.5. Phase d'inversion**<sup>62; 78</sup>

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

Après le départ des ostéoclastes, la lacune est occupée par des cellules mononucléées issues de la fissure des ostéoclastes. A la fin de la phase d'inversion, une couche dense granuleuse ne contenant pas de fibres de collagène recouvre tout le fond de la lacune, se calcifie et devient la ligne de cémentation. A ce moment, les oséoblastes apparaissent et se positionnement sur cette ligne.

### 1.2.6. La phase de formation <sup>62; 78</sup>

Elle se déroule en deux temps, au cours desquels les ostéoblastes jouent un rôle majeur:

- la production de MEC par les ostéoblastes
- la minéralisation de la MEC.

▲ La production de MEC est liée à la prolifération et à l'activation des ostéoblastes

Quand la résorption osseuse est terminée, les cellules ostéoprogénitrices présentes à la surface de la matrice érodée, au fond de la lacune (appelé ligne cimentante) se divisent et se différencient en ostéoblastes. Ces ostéoblastes synthétisent une nouvelle MEC non encore minéralisée (substance pré-osseuse ou tissu ostéoïde) qui comble la lacune.

Plusieurs hormones, notamment les œstrogènes, les androgènes et la vitamine D stimulent la production de matrice osseuse. De nombreux facteurs de croissance sécrétés par les ostéoblastes, stockés dans la matrice osseuse, puis relargués sous forme active lors de la résorption, agissent dans le même sens: FGF2, TGF $\beta$ , IGF et les BMP (Bone Morphogenetic Protein). Les BMP jouent un rôle essentiel dans l'ostéogénèse par des effets combinés sur le recrutement, la prolifération et la différenciation des ostéoblastes et de leurs précurseurs. Les BMP (sauf BMP-1 qui ne présente pas de propriétés ostéo-inductrices) font partie de la superfamille des TGF. A l'inverse, IL1 et TNF- $\alpha$  inhibent la production de matrice osseuse par les ostéoblastes.

▲ La minéralisation se fait, dans un deuxième temps, au niveau du front de minéralisation, à la jonction entre tissu ostéoïde et tissu minéralisé.

La phosphatase alcaline est un enzyme synthétisé par les ostéoblastes. Ces cellules contiennent Des vésicules matricielles, réservoirs de phosphatases alcalines, peuvent déverser leur contenu dans le milieu extracellulaire, initiant ainsi la minéralisation du tissu ostéoïde en favorisant les concentrations locales en ions calcium et phosphates.

L'ostéocalcine augmente la concentration locale de calcium extra-cellulaire et le fixe sur le tissu ostéoïde. La vitamine D3 joue un rôle important en favorisant l'absorption intestinale du calcium et sa fixation sur l'os. La carence en vitamine D3 entraîne une augmentation de la

sécrétion de PTH qui provoque une déminéralisation des os qui s'appauvrissent en calcium et en phosphore (rachitisme chez l'enfant, ostéomalacie chez l'adulte).

### 1.3.

## 1. 4. LE REMODELAGE OSSEUX EN PRATIQUE ODONTO-STOMATOLOGIQUE

### 1.4.1. Introduction

L'os alvéolaire se remodèle de manière physiologique pendant la croissance du tissu osseux mais aussi tout au long de la vie pour le renouvellement de l'os. Dans notre spécialité, on peut observer le remodelage de ce tissu au cours d'évènements faisant suite à un traitement mis en place par le chirurgien dentiste, après l'avulsion ou la réimplantation d'une dent par exemple, après la pose d'un implant, ou au cours d'un traitement orthodontique. On l'observe aussi lors de processus pathologiques tels que les maladies parodontales, les résorptions radiculaires ou les récides.

### 1.4.2. Le remodelage osseux en chirurgie buccale: la cicatrisation post-avulsionnelle et la réimplantation <sup>58; 59; 104; 110; 150; 151; 152</sup>

#### 1. 4. 2. 1. La cicatrisation osseuse post-avulsionnelle <sup>58; 104; 110; 150</sup>

Après l'avulsion d'une dent, trois étapes successives sont habituellement reconnues au cours de la cicatrisation osseuse: une phase inflammatoire, une phase de réparation, une phase de remodelage osseux.

#### ✧ La phase inflammatoire

Après l'avulsion d'une dent, la plaie se remplit de sang. Un caillot se forme par coagulation au niveau du tissu osseux dès les premières heures et jusqu'à trois semaines après l'intervention. Il est constitué d'érythrocytes et de leucocytes dans les mêmes proportions que dans le sang et est parcouru par un réseau de fibrines. Le coagulum se lie à l'épithélium

interne de revêtement de la gencive.

Sous l'influence des prostaglandines, les cellules inflammatoires (macrophages, monocytes, lymphocytes et polynucléaires) et les fibroblastes infiltrent dès lors le site, ce qui aboutit à la constitution d'un tissu de granulation, au développement d'un tissu vascularisé et à la migration des cellules mésenchymateuses.

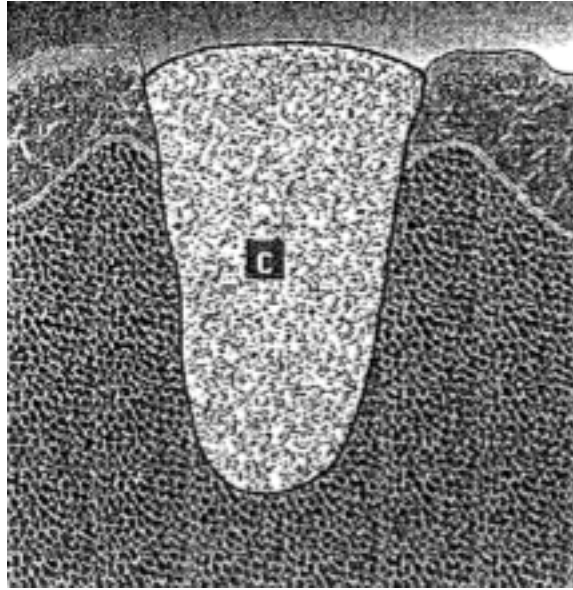
#### ▲ **La phase de réparation**

De la 1<sup>ère</sup> à la 48<sup>e</sup> heure après l'intervention, les fibroblastes prolifèrent à partir du périoste et des tissus mous adjacents puis colonisent le foyer de la lésion osseuse de façon centripète. Après 48 heures et jusqu'à trois semaines après l'intervention, le caillot est à son tour colonisé par les cellules conjonctives. Les fibroblastes élaborent un stroma de soutien pour la mise en place du réseau vasculaire tandis que la synthèse d'une matrice collagénique permet le développement du tissu ostéoïde qui n'est pas, voire peu, calcifié ; c'est la phase du cal conjonctif. Trois semaines après l'intervention et jusqu'à trois mois, le cal conjonctif se calcifie progressivement à partir de la substance ostéoïde et forme ainsi le cal osseux.

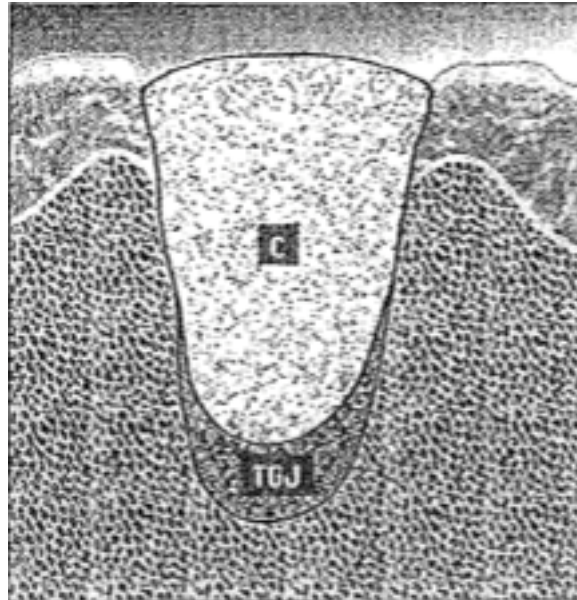
#### ▲ **La phase de remodelage de l'os**

La phase de remodelage osseux débute dès la 3<sup>e</sup> semaine post-chirurgicale. Ce phénomène est permis par une transformation de l'os immature en os lamellaire. Un tissu de granulation se forme le long des parois alvéolaires, à partir du deuxième ou troisième jour après l'opération. Il est caractérisé par des cellules endothéliales prolifères, des capillaires et un grand nombre de granulocytes (figure a). Le coagulum est totalement remplacé par le tissu de granulation en sept jours environ (figure b). Le tissu conjonctif se forme à partir de la périphérie et remplace en 20 jours environ le tissu de granulation. Le nouvel os commence à se former sur les parois alvéolaires six à sept jours après l'opération. La plaie osseuse est comblée de tissu osseux immature dans les 38 jours environ. L'os mûrit totalement en deux à trois mois et forme un trabécule. La maturité de l'os est complète après trois ou quatre mois. Les processus de transformation dans le limbe alvéolaire ne se produisent qu'après plusieurs mois. La structure osseuse environnante ne devient transparente à la radiographie qu'après 100 jours environ.

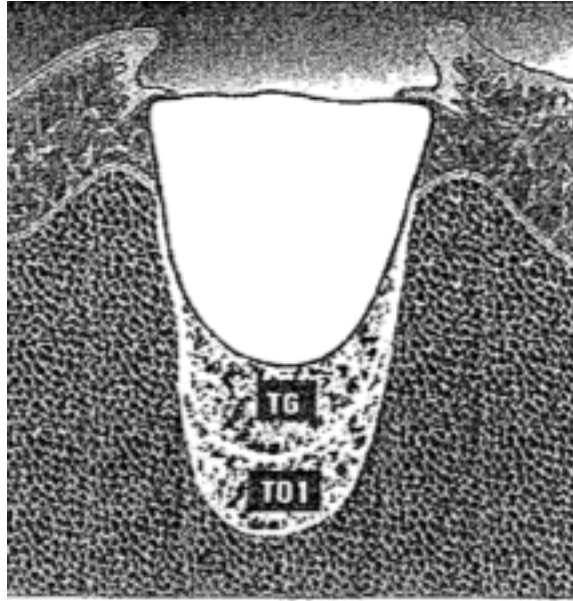




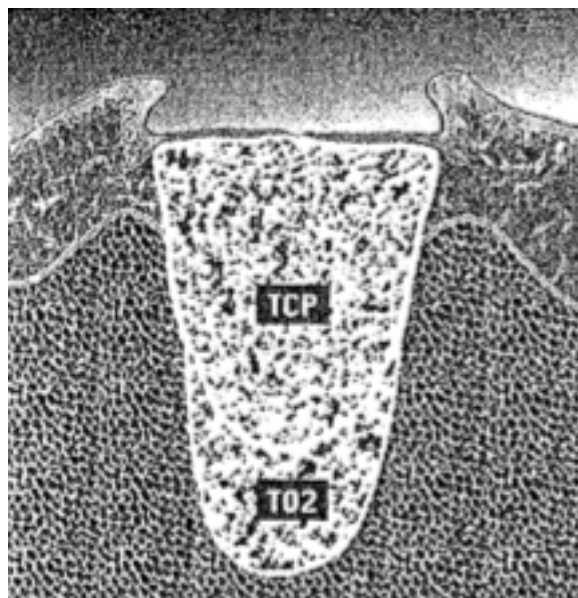
**Figure a:** hématome, présence de sang et d'un caillot sanguin (C) (agrégat plaquettaire). L'hypoxie (pH acide), au sein de cet hématome, va attirer les macrophages par un gradient de pression d'oxygène. Des facteurs de croissance tels que PDGF, TGF-  $\beta$ , VEGF, IGF-I sont alors largués par les plaquettes présentes.



**Figure b:** migration des cellules inflammatoires dans le caillot (C). Présence de cytokines. Début de détersion de la plaie. Mitogenèse des fibroblastes et tissu de granulation jeune (TGJ).

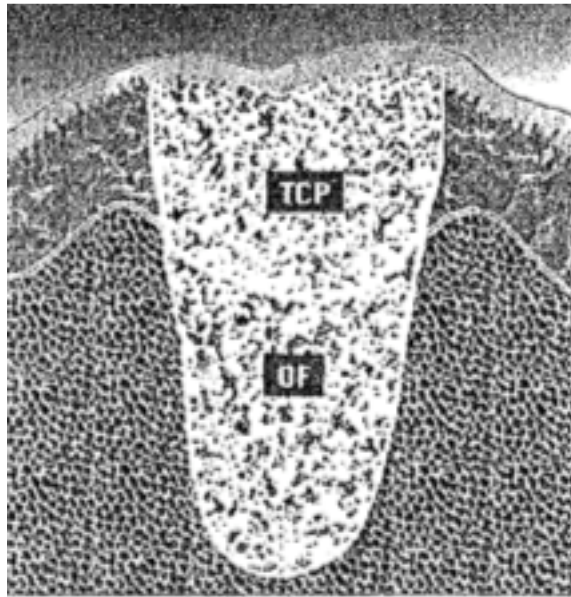


**Figure c:** revascularisation par des néovaisseaux qui pénètrent le caillot. Migration des cellules souches mèsenchymateuses de l'hôte. Mitogénèse des cellules ostéoprogénitrices et formation d'un tissu ostéoïde (T01). Des ostéoclastes sont visibles sur les parois alvéolaires. Production d'un tissu de granulation vascularisé (TG). Début de prolifération de l'épithélium en périphérie.



**Figure d:** réoxygénation du site (pHneutre). La revascularisation est terminée. La matrice de collagène est totalement formée. Remplacement graduel du tissu de granulation par un tissu conjonctif provisoire (TCP). Résorption de la nécrose. Prolifération des ostéoblastes sur le

site. Migration des ostéoblastes sur la matrice collagénique (T02). Le tissu de recouvrement épithélio-conjonctif est complètement cicatrisé.



**Figure e:** l'alvéole est remplie par de la moelle osseuse et de l'os fibrillaire (OF) ou primaire.

Figure 1-4: Fermeture d'une alvéole d'extraction dentaire, d'après LANG et coll. (2003) (figures a, b, c, d, e) <sup>104</sup>

#### 1.4.2.2. La réimplantation d'une dent avulsée <sup>59; 151; 152</sup>

Le meilleur protocole clinique d'une dent avulsée est la réimplantation immédiate de la dent. Lorsque la dent avulsée est immédiatement réimplantée et la vitalité des fibres parodontales préservée, les chances de succès d'une réimplantation sont considérablement augmentées. La cicatrisation après réimplantation dépend presque entièrement de la période et de la manipulation extra-alvéolaire de la dent expulsée. Les réactions pulpaires sont variables, de la formation de dentine cicatricielle régulière ou irrégulière à la nécrose totale. Après la réimplantation, une inflammation est présente au niveau du ligament parodontal. Si la zone lésée au niveau de la surface radiculaire est peu importante et qu'il n'existe aucun stimulus pour maintenir l'inflammation, la cicatrisation peut alors avoir lieu avec la formation d'une nouvelle couche cémentaire et d'un nouveau ligament parodontal. Ce processus est connu sous le nom de résorption de surface (figure 1-5).



Figure 1-5: Radiographie d'une incisive centrale maxillaire un an après sa réimplantation avec succès.<sup>59</sup>

La résorption de surface peut être observée au niveau mésial (flèche).<sup>59</sup>

### ▲ L'ankylose<sup>151</sup>

Si la zone lésée est plus étendue, l'ankylose peut survenir. L'os est alors en relation directe avec la surface radiculaire sans ligament parodontal et la racine est alors engagée dans un processus physiologique de remodelage osseux. Ainsi, dans la phase de résorption les ostéoclastes enlèvent la dentine de la même manière qu'ils enlèvent normalement de l'os, alors que dans la phase de reformation les ostéoblastes déposent de l'os dans la région qui était préalablement de la racine. Ce processus est connu sous le nom de résorption de remplacement ou ankylose (figure 1-6).



Figure 1-6: Radiographie d'une incisive centrale maxillaire présentant des signes avancés d'ankylose. <sup>59</sup>

La racine a presque intégralement été remplacée par de l'os.

#### ⤴ **La résorption inflammatoire** <sup>151</sup>

Dans certains cas, la surface radiculaire lésée devient perméable aux bactéries en l'absence de couche protectrice de ciment, ce qui peut entraîner l'infection de la pulpe nécrosée à travers les tubuli dentinaires. Cette irritation constante maintient la réponse inflammatoire provoquant la résorption de l'os et de la racine (figure 1-7). Ce processus est connu sous le nom de résorption inflammatoire ce qui peut provoquer la perte de l'organe dentaire en très peu de temps, si le système radiculaire canalaire n'est pas désinfecté.





Figure 1-7: Radiographie d'une incisive centrale maxillaire trois mois après réimplantation.<sup>59</sup>

Notons la résorption avancée de la racine et de l'os (résorption inflammatoire). La pulpe nécrosée a déclenché cette intense réaction.

#### ✧ **Les critères de succès de la réimplantation**<sup>152</sup>

Le taux de succès de la réimplantation varie dans la littérature de 4 à 50 %. Ces différences s'expliquent par l'absence de prise en compte des conditions dans lesquelles se présentent les dents expulsées, qui impliquent pourtant différentes alternatives de traitement.

Les principaux facteurs qui influencent le succès de la réimplantation sont:

- l'état physiologique du ligament parodontal,
- le stade de développement de l'apex
- le temps extra-alvéolaire.

Pour chacun de ces facteurs, il existe des modalités de traitement. L'utilisation de moyens de

conservation et de stockage spécifiques, l'antibiothérapie locale et certains produits chimiques, tels que les bisphosphonates, peuvent augmenter le taux de succès des réimplantations dentaires.

### **1.4.3. Le remodelage osseux en parodontologie: les parodontites**

#### *1.4.3.1. Généralités*<sup>86 83 61 35</sup>

La parodontite est une maladie multifactorielle impliquant le biofilm bactérien qui génère une réponse inflammatoire (Loee et *al*, 1965). Les micro-organismes pathogènes du biofilm sous-gingival sont le facteur étiologique primaire de l'apparition d'une parodontite. La réponse de l'hôte dépend de différents facteurs, tels que le manque d'hygiène bucco-dentaire, les habitudes nocives (tabac, alcool, mauvaise alimentation...), des facteurs environnementaux et sociaux (l'éducation, les facteurs socio-économiques), le stress, mais aussi de facteurs génétiques, de maladies systémiques, comme le diabète par exemple, ou de virus<sup>83</sup>.

Ainsi outre les micro-organismes spécifiques, divers facteurs propres à l'hôte déterminent le développement de la parodontite à partir d'une gingivite. Parmi ces facteurs de risque, seul un petit nombre, comme le tabagisme, endommage directement le parodonte. Ils influencent bien plus le statut immunitaire.

Les huit symptômes associés aux parodontites sont le saignement au brossage, à la mastication ou quelquefois même spontanément, les récessions gingivales, des sensibilités au chaud, au froid ou au sucre, des suppurations, l'halitose, les tassements alimentaires, des mobilités dentaires, des migrations dentaires<sup>35</sup>.

#### *1.4.3.2. Pathogénèse*

##### *1.4.3.2.1. Les médiateurs de l'inflammation*<sup>137 108 140</sup>

La parodontite est caractérisée par une sécrétion importante de cytokines pro-inflammatoires et cataboliques dont Interleukine-1 $\beta$  et TNF $\alpha$ . Ces derniers activent la libération d'autres cytokines comme IL-6, de médiateurs de l'inflammation comme les

prostaglandines (par exemple la prostaglandine E2 (PGE2) et d'enzymes lysant les tissus comme les métalloprotéinases matricielles (MMP). L'IL-1 et le TNF sont en particulier responsables de la lyse de l'os car ils inhibent sa synthèse et soutiennent sa résorption (homéostasie perturbée).

Des prostaglandines, tels que le leucotriène (pour son activité de chimiotactisme sur les PMN) et la prostaglandine E2 (PGE2) surtout formée localement par les macrophages, constituent les médiateurs de l'inflammation les plus puissants particulièrement en parodontologie.

Les métalloprotéinases matricielles sont des enzymes, qui jouent un rôle important dans les mécanismes de destruction des tissus lors des parodontites. En effet, les bactéries parodontopathogènes de la plaque sous-gingivale, qui déclenchent et entretiennent le processus inflammatoire, sont à l'origine de la destruction du parodonte directement par l'action protéolytique bactérienne mais surtout indirectement par la stimulation complexe d'un groupe d'enzymes protéolytiques, les MMP, capables de dissoudre la matrice extracellulaire du tissu conjonctif et de l'os. Les produits bactériens peuvent stimuler directement les macrophages pour la production de pro-MMP. Les macrophages sécrètent ensuite des cytokines et des prostaglandines, qui stimulent de leur côté les fibroblastes et d'autres cellules du tissu, permettant une synthèse et une libération accrue de MMP. MMP-8 et MMP-13 sont les collagénases principales de dégradation de la matrice extra-cellulaire dans les tissus parodontaux. Il existe des inhibiteurs naturels de l'expression des MMP IL-10, TGF $\beta$  et les TIMP (metallopeptidase inhibitor) dont TIMP-1 au niveau local et au niveau systémique les glucocorticoïdes.

Ces facteurs stimulent ainsi directement ou indirectement la destruction des tissus de soutien de la dent. La perte d'attache est donc due à une activité accrue des macrophages et des médiateurs pro-inflammatoires, une production importante de nombreuses cytokines, de PGE2, des MMP et des TIMP. L'homéostasie perturbée des tissus entraîne la destruction du collagène, de la matrice et de l'os. La conséquence est la parodontite. L'activité des ostéoclastes et indirectement sur les pré-ostéoclastes en accroissant le pool des cellules de résorption osseuse.

Les substances bactériennes et les médiateurs de l'hôte cités sont d'autre part capables d'inhiber ou de moduler les ostéoblastes, capables de synthèse osseuse.



La progression d'une simple gingivite vers une parodontite dépend donc des lignes de défenses immunologiques, ainsi que de la propension à l'inflammation et de la capacité de guérison des tissus déterminées génétiquement.

Une parodontite en progression n'est pas seulement caractérisée par une concentration accrue en substances bactériennes (surtout en lipopolysaccharides (LPS)) mais elle est aussi caractérisée par la présence de nombreux médiateurs pro-inflammatoires. En revanche, lorsque le parodonte est sain ou en cas de lésion stable, le niveau des substances bactériennes est faible, tandis que les cytokines inhibitrices de l'inflammation, telles que IL-10, TGFβ, ainsi que les inhibiteurs des MMP (TIMP) sont plus élevés. Il serait donc intéressant de réprimer les facteurs responsables de la maladie et stimuler ceux qui favorisent la résistance.

#### *1.4.3.2.2. Le processus de lyse osseuse*<sup>137 140</sup>

Les médiateurs de l'inflammation stimulent directement l'activité des ostéoclastes ou agissent indirectement sur les pré-ostéoclastes en accroissant le pool des cellules de résorption osseuse. Les ostéoclastes activés résorbent les parties minérales de l'os alvéolaire. Les substances bactériennes et les médiateurs de l'hôte cités sont d'autre part capables d'inhiber ou de moduler les ostéoblastes, capables de synthèse osseuse. En conclusion, les facteurs locaux libérés par les cellules inflammatoires, les ostéoclastes et les ostéoblastes modifient l'homéostasie des tissus.

#### *1.4.3.3. Diagnostic*<sup>87 66</sup>

Des examens cliniques et radiographiques sont nécessaires pour le diagnostic de la parodontite. L'examen clinique comprend:

- le questionnaire de santé générale du patient
- l'anamnèse
- l'inflammation gingivale
- la quantité de plaque

- les profondeurs de sondage
- les récessions
- les atteintes de furcation
- les mobilités dentaires
- l'analyse fonctionnelle

Un bilan radiologique, éventuellement complété d'un orthopantomogramme, viendra confirmer le diagnostic. Des examens complémentaires peuvent aussi compléter le dossier médical parodontologique (ex: empreintes pour des modèles, photographies, examens microbiens).

Il est aussi possible de tester les réponses de l'hôte en réalisant un bilan biologique. Ces tests approfondis peuvent nous renseigner sur:

✧ la réponse systémique de l'hôte:

- les marqueurs présents dans le système sanguin périphérique, tels que la fonction des PMN, les anticorps, la réaction des monocytes;
- les marqueurs présents dans le fluide gingival, tels que les cytokines, PGE2...;
- Tests génétiques (polymorphisme de IL-1).

✧ les réactions cellulaires, tels que le métabolisme osseux (dosages des phosphatases alcalines et de l'ostéocalcine)

#### 1.4.3.4. Traitement

La plupart des parodontites peut être traitée avec succès. Les moyens thérapeutiques mis en oeuvre peuvent cependant être très diversifiés, en fonction des formes de progression. Les thérapies mécaniques sont encore les principales. Dans certains cas particuliers, des médicaments administrés par voie systémique ou locale peuvent avoir des effets bénéfiques.

#### 1.4.3.4.1. Traitement conventionnel <sup>86 75 13</sup>

Pendant de nombreuses années, l'approche standard, pour le traitement et la prévention de ces maladies, était basée sur la réduction de la population bactérienne par des moyens mécaniques ou chimiques. La condition préalable pour un traitement parodontal classique efficace est le contrôle de plaque réalisé par le patient.

Les méthodes courantes mécaniques de lithotritie sont le détartrage et le surfaçage radiculaire <sup>86 75</sup>. Ils ont pour but la résolution ou la réduction de l'inflammation, la prévention de la perte osseuse alvéolaire et la réduction des profondeurs de poches avec un gain d'attache clinique.

Il est aussi nécessaire de remplacer les éléments conservateurs et prothétiques défectueux, rétenteurs de plaque et de tartre.

Dans un deuxième temps, il sera possible d'envisager une chirurgie parodontale, après réévaluation, dont les objectifs principaux sont l'élimination des poches profondes "rebelles" aux traitements mécaniques pour faciliter le contrôle de plaque, le traitement des lésions intra-osseuses ou des atteintes de furcation et la correction des défauts d'architecture non physiologique de la gencive ou de l'os.

Il est également possible d'utiliser des moyens chimiques en utilisant des antiseptiques pour le traitement des parodontites (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, chlorhexidine, etc...).

#### 1.4.3.4.2. Les médicaments <sup>157 21</sup>

##### ⌘ Les antibiotiques <sup>157</sup>

Il peut être utile d'ajouter au panel des méthodes d'élimination des bactéries un traitement médical anti-infectieux. En effet, peu d'espèces bactériennes sont potentiellement pathogènes pour le parodonte et il vaut mieux les éliminer spécifiquement. Il s'agit de germes qui colonisent même les cellules de l'épithélium de poches et échappent ainsi à la fois à l'immunité de l'hôte et au traitement mécanique (*A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *S. constellatus*). Un test microbien permettra de cibler le ou les germes en question et de prescrire le ou les antibiotiques adéquates (antibiotiques systémiques ou application locale). On prescrira un traitement antibiotique en cas de parodontite chronique avancée, parodontite

agressive et chez les patients immunodéprimés.

✧ Les médicaments anti-inflammatoires et immunomodulateurs<sup>21 157</sup>

Aucun traitement antimicrobien existant ne peut éliminer durablement les agents pathogènes du parodonte. Le succès à long terme du traitement n'est possible que si l'habitat des bactéries est modifié (hygiène buccodentaire irréprochable, réduction de l'inflammation et des profondeurs de poche, abandon des habitudes nocives...). Si ces modalités sont remplies mais ne suffisent pas à stabiliser l'état du parodonte, d'autres moyens thérapeutiques peuvent être envisagés. En outre, une autre approche de traitement "non-conventionnel" pourrait s'appuyer sur le contrôle de la réponse de l'hôte à l'agression bactérienne. Cette approche est basée sur l'hypothèse que la défense immunitaire n'est pas "parfaite" et qu'elle peut être dérégulée. Certains auteurs ont proposé la notion de « modulation de la réponse de l'hôte »<sup>21</sup>. Ce type d'approche thérapeutique, capable de moduler la réponse pourrait fournir un nouveau mécanisme par lequel la maladie parodontale peut être arrêtée. En effet, outre les agents antimicrobiens (notamment les antibiotiques, qui ont des effets secondaires notoires et provoquent des résistances croissantes aux bactéries), la parodontologie peut avoir de plus en plus recours à d'autres substances, en particulier celles qui sont capable de moduler la réponse de l'hôte. Plusieurs classes de médicaments peuvent être utiles:

- ✧ Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont les principaux médicaments capable d'inhiber la synthèse de PGE2. Ils bloquent en général à la fois COX-1 et COX-2. Les effets secondaires dangereux de l'inhibition de COX-1 (ulcères de l'estomac, saignements) ne permettent pas une médication fortement dosée sur du long terme.
- ✧ Les tétracyclines modifiées chimiquement (CMT), à faible dose ont un effet non pas antibactérien mais inhibiteur des enzymes dépendantes du  $ZN^{2+}$  ou du  $Ca^{2+}$  telles que les MMP. Le Periostat (doxycycline hyclate) doit être administré par voie systémique pendant 90 jours, à la dose de 20 mg/j.
- ✧ Les bisphosphonates : En agissant non seulement sur les cellules osseuses, mais aussi sur les médiateurs de l'inflammation, les bisphosphonates seraient capables d'inhiber la progression d'une parodontite. En effet, cette action se traduirait par une immunomodulation, caractérisée par des modifications de la production de cytokines

pro- et anti-inflammatoires et par une altération de l'expression des molécules qui participent aux phénomènes immunitaires et à la réponse anti-inflammatoire. Bien que l'on ignore encore la nature exacte des cellules cibles et des mécanismes par lesquels les bisphosphonates modifient les réactions immunitaires et inflammatoires, ces molécules seraient ainsi capables de diminuer les pertes osseuses dues aux maladies parodontales en modulant la réponse de l'hôte.

#### **1.4.4. Le remodelage osseux en implantologie: l'ostéo-intégration**<sup>43; 98 7 19 23</sup>

##### *1.4.4.1. La cicatrisation osseuse après la pose d'implant*<sup>22</sup>

Immédiatement après la mise en place de l'implant, plusieurs zones osseuses sont décrites. Au contact de l'implant, un hématome est contenu dans l'espace formé par les spires, une zone osseuse est forcément endommagée par le traumatisme de la mise en place de l'implant au niveau mécanique et thermique, et au bord de la zone implantaire on retrouve une zone osseuse non atteinte.

La réponse de l'os à cette implantation est la même que pour toute effraction du tissu osseux. L'hématome circonscrit par les spires de l'implant va se transformer en os et la zone d'os endommagée va guérir par un remaniement osseux. On observera aussi un remodelage du cal osseux formé à l'interface os-implant.

Selon Davies<sup>46</sup>, deux phénomènes agissent après la mise en place d'un implant :

- L'ostéogénèse de proximité ;
- L'ostéogénèse de contact.

L'ostéogénèse de proximité permet la formation d'une trame de tissu conjonctif ou « plexus de fibrine », provenant de la berge osseuse en regard de l'implant. Dans l'ostéogénèse de contact, la néoformation osseuse se fait au contact direct de la surface de titane grâce à l'adhérence du plexus de fibrine provenant du caillot sanguin initial. La migration des cellules ostéogéniques est ainsi facilitée vers la surface implantaire.

#### 1. 4. 4. 2. Le processus d'ostéo-intégration de l'implant<sup>18 23</sup>

En odontologie, le concept d'ostéo-intégration est apparu tardivement puisque c'est Bränemark qui l'a suggéré en 1979. Il définit l'ostéo-intégration comme « une connexion fonctionnelle et structurelle entre l'os vivant et la surface d'un implant supportant une charge ». Il a oeuvré pour obtenir un contact direct entre l'os et l'implant. La qualité de l'ostéo-intégration est mesurée par le pourcentage de contact direct os/implant. On pourra considérer qu'un implant est ostéo-intégré s'il fournit un support stable et apparemment immobile à la prothèse, sans douleur, ni inflammation.

L'implant est en contact avec l'épithélium buccal, le tissu conjonctif gingival et l'os alvéolaire. Il doit donc être compatible avec ces différents tissus et s'y intégrer. Le titane dit commercialement pur est le matériau utilisé par Bränemark. Cela signifie que le métal contient moins de 0,3% d'impuretés. Des cultures tissulaires effectuées montrent des cellules viables à son contact. Le titane est passivé par une couche d'oxyde très tenace et très protectrice qui permet des échanges biochimiques avec le milieu environnant. L'os croît alors et se lie au métal. C'est une liaison de type ankylose. Les études de l'ostéo-intégration et sa viabilité. Elles montrent, au grossissement optique, un contact direct entre l'os et l'implant. Une fois ce contact obtenu, sous l'effet des contraintes occlusales physiologiques, l'os se remanie, orientant ses trabécules, augmentant sa charge calcique, mais sans aucune transformation fibreuse. Ainsi, et à l'inverse de l'interposition fibreuse qui n'a aucune fiabilité à terme, le contact direct os/implant permet une prévision du succès de l'implant et son maintien à long terme.



Figure 1-8: L'ostéo-intégration<sup>19</sup>

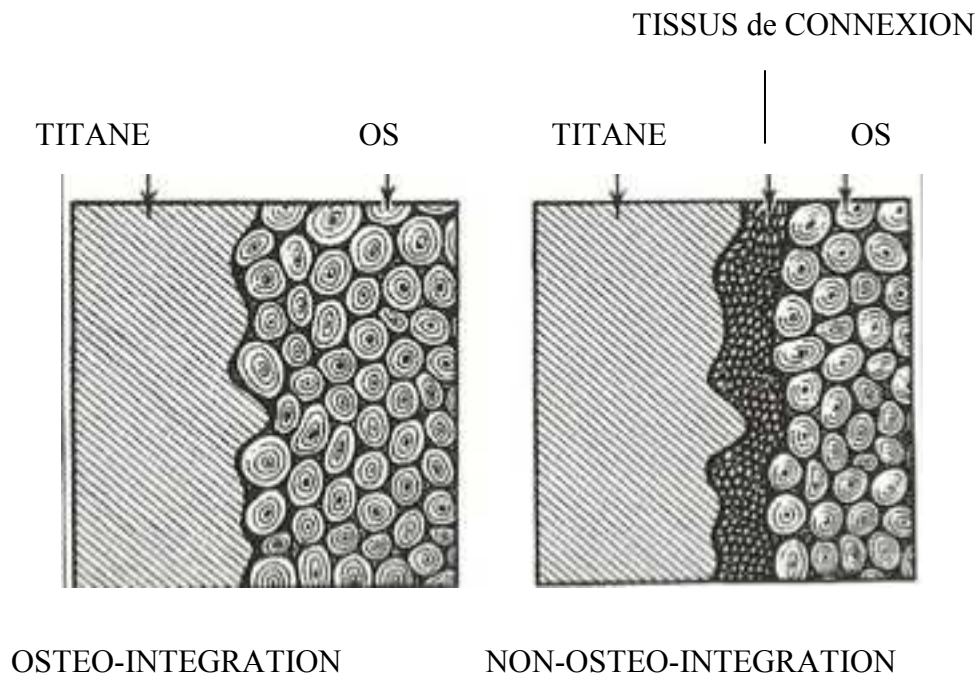


Figure 1-9: Schémas comparatifs implant ostéo-intégré / non ostéo-intégré <sup>22</sup>

#### 1.4.4.3. Les critères de succès de l'ostéo-intégration <sup>7</sup>

Les critères de succès internationaux sont ceux d'Albrektsson et *al.*, décrits en 1986. Ils ont été complétés par Zarb et *al.* en 1989. Les critères d'Albrektsson et *al.* sont les suivants:

- immobilité de l'implant;
- aucune zone radioclaire autour de l'implant
- la perte osseuse verticale annuelle doit être inférieure à 0,2 mm après la 1<sup>ère</sup> année de mise en fonction de l'implant
- aucun signe ni symptôme persistants et irréversibles, tels que la douleur, les infections, les névropathies, les paresthésies ou l'effraction du canal mandibulaire.

Les critères de Zarb et coll. ont apporté certaines nuances aux critères d'Albrektsson et *al.*:

- l'élasticité de l'os permet de mobiliser l'implant même si celui-ci est

correctement ostéo-intégré;

- l'espace radioclaire est directement lié à la mobilité de l'implant, lui-même généré par la présence du tissu fibreux à l'interface;
- le niveau acceptable de perte osseuse marginale semble être de 1,5 mm de perte osseuse la première année et aux environs de 0,2 mm les années suivantes;
- l'apparition de douleur rime avec à la perte de l'ostéo-intégration de l'implant;
- les dommages aux dents adjacentes sont considérés comme des complications iatrogènes;
- les implants pénétrant dans le sinus maxillaire ou dans la cavité des fosses nasales ont un taux de succès inférieur;
- pour être considérée comme succès, l'implant doit permettre la mise en place d'une prothèse d'aspect esthétique acceptable.

Dans le contexte des critères mentionnés ci-dessus, un taux de succès de 85% à la fin d'une période d'observation de 5 ans et de 80 % à la fin d'une période de 10 ans doit être le taux minimum.

Cependant, le seul contrôle correct de l'ostéo-intégration est histologique, démontrant le contact direct entre l'os et l'implant, et l'absence de tissu fibreux conjonctif sur plus de 10 % de la surface de l'implant. Ces contrôles sont évidemment impossibles à réaliser sur des patients. La vérification est donc d'abord clinique. En effet, l'implant doit être contrôlé lors de sa mise en fonction, par percussion. Le son doit être clair, métallique, traduisant une apposition osseuse correcte. Lorsqu'il n'est pas intégré, le son est mat, "mou". Il doit également être immobile. A tous les stades du traitement, le silence clinique est la règle d'or lorsqu'un implant est correctement ostéo-intégré.

Pour compléter cette vérification clinique, on se propose de faire une radiographie rétro-alvéolaire. Elle ne doit pas révéler d'espace radioclaire entre l'os et l'implant. Celui-ci traduirait la présence de tissu fibreux à l'interface.

#### 1.4.4.4. La péri-implantite<sup>38</sup>

Les pertes osseuses péri-implantaires peuvent être d'origine infectieuse ou mécanique.



On regroupe sous le terme « péri-implantites » les alvéolyses d'origine infectieuse. La prévention de ces péri-implantites passe essentiellement par l'acquisition d'une qualité de nettoyage irréprochable de la jonction implant/gencive. Ce nettoyage, relativement aisé sur un implant bien positionné et une prothèse bien conçue, se complique au niveau d'implants présentant une rétraction gingivale avec exposition du col. En effet, l'état de surface rugueux et la présence des spires rendent le nettoyage beaucoup plus délicat. Cette difficulté à nettoyer le col des implants, ainsi que la présence de poches rendent difficile la stabilisation de la situation péri-implantaire. Néanmoins, lorsqu'une alvéolyse péri-implantaire d'origine infectieuse apparaît autour d'un implant, il est du devoir du chirurgien dentiste de mettre en place la thérapeutique la mieux adaptée pour stopper sa progression afin de garantir la longévité de la prothèse implanto-portée. Le traitement des péri-implantites est basé sur le nettoyage de l'environnement implantaire, la décontamination de la surface implantaire (curettes en carbone ou en titane, l'aéropolissage, le laser, les inserts ultrasoniques spécifiques, souvent associées à un traitement antiseptique de surface à l'eau oxygénée par exemple), l'élimination chirurgicale des poches résiduelles. Dans certains cas, la morphologie de l'alvéolyse péri-implantaire nécessite de mettre en place des techniques de reconstruction osseuse. L'indication de ces techniques est posée lorsqu'une profonde lésion infra-osseuse est présente autour de l'implant ou dans les secteurs esthétiques, afin de préserver les volumes tissulaires péri-implantaires. Cette reconstruction se fait le plus souvent à l'aide d'une xénogreffe, associée ou non à une autogreffe. Une membrane résorbable peut également être utilisée pour protéger la greffe.

#### **1.4.5. Le remodelage osseux en orthopédie dento-faciale: le mouvement dentaire provoqué, les résorptions radiculaires et les récives**

Tout au long de la vie, les organes dentaires se déplacent spontanément en raison de la migration physiologique. Tout le système péri-dentaire (avec notamment le desmodonte et la lame criblée) est adapté à cette migration en maintenant l'homéostasie par un remodelage tissulaire permanent. Le mouvement dentaire provoqué découle de la migration physiologique. En appliquant des forces sur les dents, on va chercher à amplifier ce mouvement, donc à accroître les réactions tissulaires de façon à augmenter les déplacements pour positionner les dents dans les trois sens de l'espace en fonction de critères esthétiques fonctionnels et occlusaux.

#### 1.4.5.1. Le mouvement dentaire provoqué <sup>16 15 45 48 56 65 81 144 131 145 149</sup>

Pour BARON, les effets de l'application d'une force sont multiples et entraînent des réactions, qui visent à recréer un état d'équilibre tissulaire momentanément perturbé. Ceci repose sur la propriété essentielle du parodonte à conserver une largeur constante.

##### 1.4.5.1.1. Les effets biologiques liés à l'application d'une force orthodontique <sup>56 65 81 144 131 145 149</sup>

###### ▲ Les effets biologiques immédiats

Dès l'application de la force, on note un déplacement immédiat de la dent, correspondant à une compression du desmodonte du côté du déplacement (côté en pression) et à un étirement du desmodonte du côté opposé au déplacement (côté en tension). Si la force augmente, il y aura une déformation des tissus: tout d'abord osseuse (flexion alvéolaire), puis une déformation des tissus dentaires.

###### ▲ Les effets biologiques du côté en pression

Du côté en pression, la compression du ligament et la pression alvéolaire induisent l'apparition d'ostéoclastes ou la disparition progressive des éléments cellulaires (hyalinisation) selon le degré de pression exercée.

- Si on applique une force de faible intensité, l'espace desmodontal est rétréci, entraînant une compression du tissu conjonctif ligamentaire et des vaisseaux, la vascularisation est perturbée mais non interrompue ce qui permet aux éléments cellulaires d'atteindre la zone en compression. L'organisme va alors essayer de recréer un espace desmodontal normal en mettant en jeu des ostéoclastes qui vont résorber la lame criblée, ceci correspondant à la zone de compression par une résorption osseuse directe. Cette résorption sera entretenue aussi longtemps que la force durera.
- Si on applique une force d'intensité importante, le rétrécissement ligamentaire est plus important, ce qui provoque un écrasement vasculaire et une compression des cellules desmodontales entraînant une diminution partielle ou totale de l'apport vasculaire

métabolique et une dégénérescence cellulaire. Il se produit à ce niveau une nécrose aseptique, cette zone présente en microscopie optique un aspect vitrifié acellulaire: c'est la zone hyaline.

La hyalinisation due à la compression desmodontale résulte du manque de flexibilité du tissu osseux sur le plan mécanique. En effet, la capacité du tissu osseux à se remodeler nécessite un temps de latence nécessaire à la multiplication et à la différenciation cellulaires. La hyalinisation en empêchant la formation et la migration des cellules, notamment des ostéoclastes, va empêcher la résorption osseuse directe et donc bloquer le mouvement, même si à sa périphérie la résorption osseuse directe débute. Les tissus vont essayer de réagir à cette nouvelle situation en tentant de recréer un nouvel équilibre en rendant au desmodonte sa largeur initiale. C'est au niveau des espaces médullaires de l'os spongieux situé en regard de la zone hyaline que l'on aura une activité ostéoclastique. Cette résorption osseuse indirecte va résorber le mur alvéolaire puis la lame criblée par voie centripète, aboutissant à un élargissement important du desmodonte.

A la périphérie de la zone hyaline, la compression est moindre et les cellules sont toujours présentes et actives permettant une résorption osseuse directe.

Comme dans le cas du déplacement dentaire spontané, la résorption osseuse sur la face ligamentaire du desmodonte sera contrebalancée par une apposition modelante sur la face endostée de la paroi alvéolaire, toutefois sa quantité ne sera pas forcément égale à la quantité de tissu osseux résorbé.

#### ^ Les effets biologiques du côté en tension

Du côté en tension, on observe un élargissement desmodontal avec une orientation générale des faisceaux de fibres dans le sens de la traction et une déformation des éléments vasculaires qui s'élargissent dans le même sens.

Du côté en tension, il existe un temps de latence beaucoup plus faible des réactions tissulaires que du côté pression car il n'y a pas à ce niveau de sidération cellulaire représentée par la hyalinisation. Il se produit donc une réorganisation ligamentaire avec une augmentation de la synthèse fibrillaire et une apposition osseuse d'os fibreux immature qui sera ensuite remanié par apposition modelante.

Sur la face endostée de la paroi alvéolaire, on observe dans les espaces médullaires des

zones d'ostéoclasie associées à un remaniement osseux cyclique pour diminuer l'épaisseur de la paroi alvéolaire à ce niveau.

Au niveau osseux, il se forme sous l'effet de la traction un os immature, l'ostéoïde, qui, à l'instar de la zone hyalinisée du ligament n'est pas résorbable. Cette trame organique ne commence à se calcifier qu'après dix à quinze jours et l'os n'est mature qu'à partir de trois à quatre semaines devenant alors résorbable.

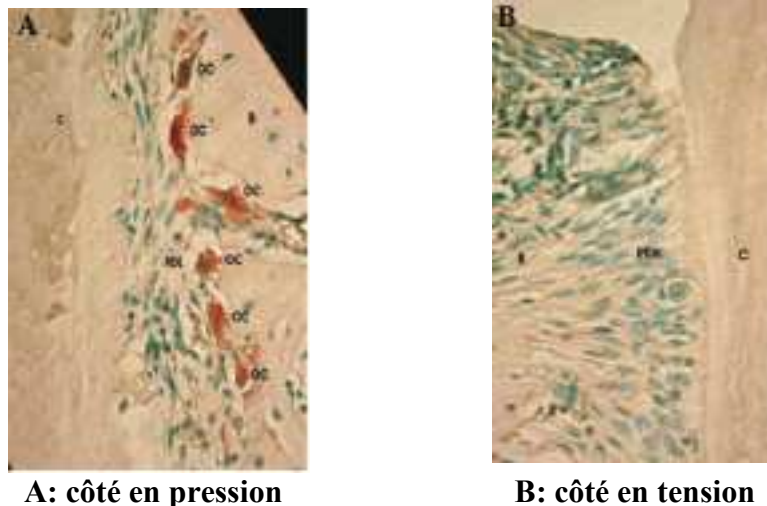


Figure 1-10: Coupe histologique représentant le recrutement des ostéoclastes au cours d'un mouvement dentaire créé par une force orthodontique au niveau de la racine distale d'une première molaire supérieure<sup>77</sup>

c: ciment; PDL: desmodonte; OC: ostéoclastes

#### *1.4.5.1.2. De l'effet mécanique à l'effet biologique*<sup>45; 48</sup>

EN 1970, Justus et Luft rapporte que, selon eux l'élément essentiel de l'orientation des cellules osseuses est le calcium ionique produit par les déformations osseuses. Dans leurs travaux, ils observent que:

- la parathormone (PTH) induisant l'apparition d'ostéoclastes, provoque une sortie rapide de  $\text{Ca}^{2+}$  intra-mitochondrial de la cellule ;
- la thyrocalcitonine induisant l'arrêt de l'activité ostéoclastique, provoque une entrée de  $\text{Ca}^{2+}$  dans la cellule.

Les prostaglandines et de nombreuses cytokines interagissent également avec les cellules cibles du ligament parodontal <sup>38</sup>. En effet, les prostaglandines augmentent le nombre d'ostéoclastes actifs dans les tissus en culture. Elles jouent un rôle majeur dans la régulation locale du métabolisme osseux et participent au processus de remodelage osseux en association avec les stimulations mécaniques, comme celles que produit l'orthodontie. La déformation de la membrane cellulaire par les forces mécaniques induit un afflux de  $Ca^{2+}$ , qui augmente l'activité de la phospholipase A2, enzyme qui stimule la libération d'acide arachidonique, substrat de la synthèse des PGE2. Cette augmentation de la synthèse des PGE2 est suivie d'une augmentation du taux des AMPc dans les quinze premières nuits et d'une stimulation de la protéine kinase C. La concentration en AMP cyclique est augmentée de 50 à 130% des côtés en pression <sup>38</sup>.

#### *1.4.5.2. La récurrence* <sup>32</sup>

La récurrence en orthodontie, c'est le retour vers la situation initiale, avec la réapparition partielle ou totale des caractéristiques dentaires et occlusales qui précédaient le traitement. Comme la plupart des phénomènes physiologiques, l'origine de la récurrence orthodontique est multifactorielle. Les facteurs principaux reconnus sont:

- la croissance osseuse,
- la musculature orofaciale,
- l'occlusion dentaire,
- les phénomènes de dentition,
- les tissus desmodontaux.

Les facteurs de récurrence relevant de la croissance osseuse, de l'équilibre musculaire et de l'équilibre occlusal sont les plus difficiles à contrôler. Les connaissances les concernant et les possibilités de les intégrer au projet thérapeutique sont encore limitées. De ce fait, un effort tant en recherche fondamentale qu'en recherche clinique doit être fait pour les contrôler.

Les facteurs relevant du desmodonte sont sans doute plus aisés à maîtriser. En maintenant les dents en position corrigée par un dispositif de contention suffisamment longtemps, les fibres peuvent se réorganiser, supprimant ainsi ce facteur de récurrence. C'est la seule véritable indication de contention.

Succédant immédiatement à la période de traitement actif, la contention orthodontique a pour but de stabiliser le résultat obtenu et de s'opposer à la récurrence. Mais les connaissances sur ce sujet sont encore insuffisantes et de nombreux progrès restent à faire. Ainsi tout un arsenal de dispositifs est utilisé afin de maintenir les résultats thérapeutiques aussi stables que possible. L'objectif est d'assurer la stabilité en s'opposant à la récurrence, soit de façon permanente si aucun équilibre ne peut être trouvé, soit le temps que l'environnement se réorganise autour de la nouvelle position des dents et assure leur stabilité par l'obtention d'un équilibre naturel. La stabilité doit être recherchée tout au long du traitement, depuis sa conception jusqu'au choix du dispositif de contention et par le respect de certaines règles:

- surveiller la croissance en maintenant, si nécessaire, un dispositif de contention jusqu'à sa fin et terminer le traitement avec la fin de croissance;
- rechercher l'occlusion la plus stable et la plus fonctionnelle possible en respectant des protocoles de finition exigeants et en consacrant le temps nécessaire à cette période difficile qu'est la fin de traitement;
- attacher une attention toute particulière à la suppression des dysfonctions et para-fonctions, et obtenir ce que Gugino appelle la "neutralisation de l'enveloppe fonctionnelle";
- enfin placer systématiquement des contentions linguales collées dans le cas où les fibres desmodontales ont été sollicitées et cela suffisamment longtemps pour permettre leur réorganisation.

Mais l'équilibre physiologique se modifiant au cours de la vie, des modifications affectant l'alignement et les rapports dentaires peuvent apparaître à tout moment sans que cela ne soit à mettre sur le compte d'une quelconque récurrence.

## **2. LES BISPHOSPHONATES**

## **2.1.GÉNÉRALITÉS**

### **2.1.1. *Historique et définition*** <sup>1 5 55 156</sup>

Analogues des pyrophosphates, les premiers bisphosphonates apparaissent au XIXème siècle. Il s'agit de molécules synthétiques n'existant pas à l'état naturel, autrefois désignées, sous le nom de diphosphonates. Le premier bisphosphonate fut inventé en Allemagne en 1865. L'etidronate, premier bisphosphonate à connaître un usage thérapeutique chez l'Homme, fut synthétisé dès 1868 <sup>55</sup>. A cette époque, ces molécules étaient utilisées dans l'industrie comme inhibiteurs de corrosion, agents chélatants dans l'industrie textile, ou encore comme engrais. Elles trouvèrent également leur place dans la pétrochimie, ou dans la composition de lessives <sup>55</sup>. Leur pouvoir d'inhibition de la précipitation du carbonate de calcium, par chélation des ions calcium, plus fort que celui des polyphosphates, a également permis leur utilisation dans la prévention de la formation du tartre. C'est ainsi que les bisphosphonates entrèrent dans la composition de certaines pâtes dentifrices <sup>156</sup>.

Ce n'est qu'à partir des années 60 que les bisphosphonates ont rejoint l'arsenal thérapeutique moderne. C'est en effet à cette époque que Fleisch s'intéressa à leur potentiel d'inhibition de la précipitation du phosphate de calcium, analogue à celui des pyrophosphates, et, par voie de conséquence, à leurs effets sur le métabolisme phosphocalcique. En cela, ils présentaient un net avantage sur les pyrophosphates : ils ne sont pas hydrolysés avant d'avoir atteint leur cible thérapeutique <sup>55</sup>.

Dès les années 1970, les bisphosphonates ont connu de nombreuses applications cliniques dans les domaines de la chirurgie orthopédique, le traitement de la maladie osseuse de Paget, l'ostéogénèse imparfaite, l'ostéoporose. Puis, ils furent employés en cancérologie pour le traitement des hypercalcémies malignes, des myélomes multiples et des métastases osseuses. Les bisphosphonates font partie des médicaments les plus prescrits dans le monde.

### **2.1.2. *Structure*** <sup>1 60 123 119</sup>

Les bisphosphonates sont des analogues stables du pyrophosphate inorganique, un régulateur endogène de la minéralisation osseuse qui empêche les calcifications en se liant aux cristaux d'hydroxyapatite en formation. Ce pyrophosphate inorganique est normalement



dégradé par les pyrophosphatases telles que la phosphatase alcaline notamment présente dans les os et les intestins <sup>122</sup>. Il comprend deux groupements phosphates liés par des liaisons phosphoanhydres formant une structure P-O-P.

Dans les molécules de bisphosphonates, l'atome central d'oxygène du pyrophosphate inorganique est remplacé par un atome de carbone central <sup>119</sup>. Ils sont donc caractérisés par deux groupements phosphonates liés par des liaisons phosphoéthers à un atome de carbone central (géminal) formant une structure P-C-P <sup>122</sup>.

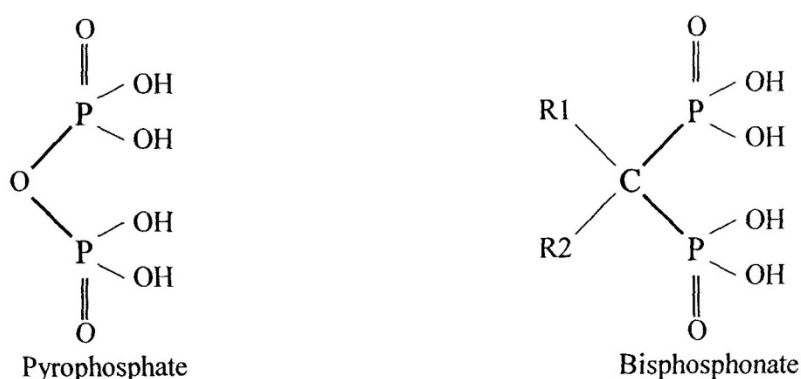


Figure 2-11: Analogie structurelle entre le pyrophosphate et le bisphosphonate <sup>142</sup>

L'atome de carbone géminal peut former deux liaisons covalentes supplémentaires avec des atomes de carbone, d'oxygène, d'halogène, de soufre ou d'azote donnant lieu à un grand éventail de structures possibles, qui vont pouvoir modifier le profil pharmacologique des molécules. Les deux groupements liés au carbone géminal sont alors appelés R1 et R2. R1 concerne l'affinité pour l'os minéralisé. R2 détermine l'activité de la molécule.

### **2.1.3. Relation structure-activité <sup>40; 112; 119; 122; 141</sup>**

#### **♣ La structure P-C-P <sup>40; 119; 122; 141</sup>**

Contrairement à la nature instable des liaisons P-O-P, la structure P-C-P est stable à la chaleur, à la plupart des réactifs chimiques et hautement résistante à l'hydrolyse en conditions

acides ou par des pyrophosphatases, notamment par la phosphatase alcaline.

Les bisphosphonates forment des complexes avec le calcium de la fraction osseuse <sup>40</sup>. Tout comme le pyrophosphate inorganique, ils forment une structure tridimensionnelle capable de chélater les ions métalliques divalents comme le calcium ( $\text{Ca}^{2+}$ ), le magnésium ( $\text{Mg}^{2+}$ ) et le fer ( $\text{Fe}^{2+}$ ) par coordination d'un atome d'oxygène de chaque groupement phosphonate avec le cation divalent <sup>122</sup>. Les analogues contenant un motif P-C-C-P ont une faible affinité pour le  $\text{Ca}^{2+}$  <sup>52</sup>.

Cette structure P-C-P semble aussi être essentielle pour le mécanisme d'action moléculaire anti-résorptif. En effet, les analogues contenant une structure P-C-C-P, P-N-P ou P-C-P-C-P sont inactifs dans les cultures cellulaires reflétant les puissances antirésorptives des bisphosphonates <sup>141</sup>

#### ▲ Le groupement phosphonate <sup>112; 122</sup>

Les deux groupements phosphonates sont à la fois nécessaires pour le ciblage du tissu osseux et pour le mécanisme moléculaire de l'action anti-résorptive <sup>112</sup>.

La conversion d'un groupement hydroxyle (OH) en groupement méthyle ( $\text{CH}_3$ ) sur l'un des groupements phosphonates (pour former un phosphonophosphinate) réduit l'affinité de celui-ci pour le minéral osseux ainsi que sa puissance antirésorptive.

La même conversion sur les deux groupements phosphonates, pour former un bisphosphonate, entraîne une perte complète de l'affinité osseuse ainsi qu'une incapacité à inhiber la résorption osseuse <sup>122</sup>.

#### ▲ La chaîne latérale R1 <sup>122; 128; 142</sup>

L'affinité pour le calcium et donc pour le minéral osseux peut varier selon la nature de la chaîne latérale R1. La liaison à l'hydroxyapatite de l'os est augmentée lorsque le groupement R1 est un groupement hydroxyle (OH) ou un groupement amine primaire ( $\text{NH}_2$ ). Ceci permet la formation d'une liaison capable de se lier au  $\text{Ca}^{2+}$  plus efficacement <sup>122; 128</sup>. Il semble que la chaîne latérale R1 influence aussi la puissance antirésorptive des aminobisphosphonates. En effet, la substitution de l'hydroxyle en R1 par une amine primaire diminue ou abolit leur puissance bien que l'affinité pour le minéral osseux reste la même.

Ceci indique que la chaîne latérale R1 est aussi importante pour l'activité biologique des aminobisphosphonates, et que des altérations de cette chaîne peuvent empêcher l'interaction

de ces composés avec des protéines cibles.<sup>122</sup>

Le motif P-C-P, les groupements phosphonates ainsi que le groupement hydroxyle en R1 confèrent une forte affinité au produit pour l'hydroxyapatite permettant un ciblage rapide et efficace des bisphosphonates aux surfaces minérales osseuses<sup>128; 141</sup>

Une fois le bisphosphonate localisé dans l'os, la stéréochimie combinée des groupements phosphonates, de la chaîne latérale R1 (pour les aminobisphosphonates) et de la chaîne latérale R2 détermine l'activité biologique de la molécule et influence sa capacité à interagir avec des cibles moléculaires spécifiques<sup>122; 128</sup>

#### ▲ La chaîne latérale R2<sup>107; 122</sup>

Une fois le bisphosphonate localisé à l'intérieur de l'os, la structure et la conformation tridimensionnelle de la chaîne latérale R2 deviennent le déterminant critique de la puissance antirésorptive et de l'activité biologique des bisphosphonates.

Les bisphosphonates contenant un groupement amine primaire sur le domaine R2 sont plus puissants que les bisphosphonates portant des groupements non aminés<sup>122</sup>.

Les composés qui contiennent un atome d'azote tertiaire dans la chaîne latérale R2 tels que l'ibandronate sont des inhibiteurs encore plus puissants de la résorption osseuse.

Ainsi, l'ajout d'un groupement méthyle et d'un groupement pentyle sur l'amine primaire du Pamidronate pour former l'ibandronate augmente la puissance antirésorptive d'environ cinquante fois<sup>107; 122</sup>.

Enfin, les bisphosphonates les plus puissants sont ceux contenant un atome d'azote dans un hétérocycle au niveau de la chaîne latérale R2 tels que le risédronate ou le zolédronate.

La position de l'azote tertiaire à l'intérieur de l'hétérocycle influence la puissance antirésorptive, tout comme la longueur de la chaîne séparant soit le groupement hétérocyclique soit le groupement aminoalkyle du carbone géminale.

La longueur optimale de la chaîne aminoalkyle dans le cas d'une amine primaire semble être en C4 en incluant l'atome de carbone géminale, comme dans le cas de l'alendronate.

La puissance antirésorptive du risédronate est réduite 3000 fois si on ajoute un groupement CH<sub>2</sub> supplémentaire dans la chaîne latérale R2<sup>122</sup>.

#### 2.1.4. Classification<sup>1 60</sup>

Les bisphosphonates sont classés en générations, en fonction du radical R2, étudié précédemment. Ainsi distingue-t-on deux classes de bisphosphonates:

- ♣ les bisphosphonates non aminés, de 1ère génération, encore appelés « bisphosphonates simples » ou « non amino-bisphosphonates ». Ils ne contiennent pas d'atome d'azote. Le radical R2 est constitué par un atome d'hydrogène, de chlore ou un groupement CH3. Le clodronate, l'etidronate et le tiludronate sont des bisphosphonates non aminés ;
- ♣ les bisphosphonates aminés, de seconde génération, appelés amino-bisphosphonates, contenant un atome d'azote. L'atome d'azote peut appartenir à une amine primaire, groupement alkyl, comme l'alendronate ou le pamidronate, à une amine secondaire, comme l'ibandronate, ou une amine tertiaire incluse dans une structure hétérocyclique, tel que le risédronate et le zolédronate. Le pouvoir de la molécule est beaucoup plus important lorsque l'azote est fixé sur un cycle.

Depuis peu, la littérature nous propose une autre classification en fonction de la chaîne latérale :

- La première génération possède des chaînes latérales alkyles: le clodronate, l'etidronate et le tiludronate ;
- la seconde génération comprend les amino-bisphosphonates avec une chaîne latérale amino-terminal : le pamidronate et l'alendronate ;
- la troisième génération possède une chaîne latérale cyclique : zolédronate, le risédronate et l'ibandronate.

| DCI                                              | Nom commercial                              | R1 | R2              | Puissance |
|--------------------------------------------------|---------------------------------------------|----|-----------------|-----------|
| <u>Bisphosphonates de première génération :</u>  |                                             |    |                 |           |
| Etidronate                                       | Didronel <sup>®</sup>                       | OH | CH3             | 1         |
| Clodronate                                       | Clastoban <sup>®</sup>                      | Cl | Cl              | 10        |
| Tiludronate                                      | Skélid <sup>®</sup>                         | H  | S-Cl            | 10        |
| <u>Bisphosphonates de deuxième génération :</u>  |                                             |    |                 |           |
| Pamidronate                                      | Arédia <sup>®</sup>                         | OH | CH2-CH2-NH2     | 100       |
| Alendronate                                      | Fosamax <sup>®</sup> Fosavance <sup>®</sup> | OH | CH2-CH2-CH2-NH2 | 1000      |
| <u>Bisphosphonates de troisième génération :</u> |                                             |    |                 |           |
| Risédrionate                                     | Actonel <sup>®</sup>                        | OH | CH2-C5H4-N      | 5000      |
| Ibandronate                                      | Bondronat <sup>®</sup> Bonviva <sup>®</sup> | OH | CH2-CH2-N-C5H11 | 10000     |
| Zolédronate                                      | Zometa <sup>®</sup> Aclasta <sup>®</sup>    | OH | CH2-C3H3N2      | 20000     |

Tableau 2: Structure moléculaire et puissance des bisphosphonates commercialisés. <sup>1</sup>

## 2.2. LES DIFFÉRENTES FORMES MOLÉCULAIRES <sup>47; 52</sup>

La Dénomination Commune Internationale (DCI) des bisphosphonates se présente sous la forme "acide-dronique" mais, à l'exception de l'acide zolédronique, les bisphosphonates sont commercialisés sous forme de sels et sont donc couramment désignés par le nom du sel correspondant c'est-à-dire avec le suffixe "-dronate".

| DCI                  | Nom commercial | Voie d'administration | Indications                    | Posologie                                            | Efficacité relative |
|----------------------|----------------|-----------------------|--------------------------------|------------------------------------------------------|---------------------|
| Première génération  |                |                       |                                |                                                      |                     |
| Etidronate           | Didrone®       | Per os                | Ostéoporose                    | 400mg/j pendant 2semaines puis 1000mg pendant 2 mois | 1                   |
|                      |                |                       | Hypercalcémie maligne          | 20mg/kg/j pendant 30 jours maximum                   |                     |
|                      |                |                       | Maladie de Paget               | 5 à 10 mg/kg/j pendant 3 à 6 mois                    |                     |
| Clodronate           | Clastohan®     | Intraveineux          | Hypercalcémie maligne          | 300 mg par mois                                      | 10                  |
|                      | Lytos®         | per os                | Hypercalcémie maligne          | 1040mg/j                                             |                     |
| Tiludronate          | Skelid®        | Per os                | Maladie de Paget               | 400mg/j pendant 3 mois                               | 50                  |
| Deuxième génération  |                |                       |                                |                                                      |                     |
| Alendronate          | Fosamax®       | Orale                 | Ostéoporose                    | 70 mg/semaine                                        | 1000                |
|                      |                |                       | Ostéoporose masculine          | 10mg/semaine                                         |                     |
| Pamidronate          | Arédia®        | Intraveineux          | Hypercalcémie maligne          | 15 à 90 mg/mois                                      | 1000-5000           |
|                      |                |                       | Myélomes, pathologies malignes | 90mg/mois                                            |                     |
|                      |                |                       | Maladie de Paget               | 120 à 180mg 2 à 3j consécutifs                       |                     |
| Troisième génération |                |                       |                                |                                                      |                     |
| Risédronate          | Actonel®       | Per os                | Maladie de Paget               | 30mg/j pendant 2,5 mois                              | 1000                |
|                      |                |                       | Ostéoporose                    | 35mg/semaine                                         |                     |
| Ibandronate          | Boniva®        | Per os                | Ostéoporose                    | 150mg/mois                                           | 1000                |
|                      | Bondronat®     | Intraveineux          | Hypercalcémie maligne          | 2 à 4mg par mois                                     |                     |
| Zolédronate          | Aclasta®       | Intraveineux          | Hypercalcémie maligne          | 4mg/mois                                             | 10000               |
|                      | Zometa®        |                       | Pathologies malignes           |                                                      |                     |
|                      |                |                       | Maladie de Paget               |                                                      |                     |

Tableau 3: Les différents bisphosphonates commercialisés en France par indications. <sup>5</sup>

Les différentes formes moléculaires sont détaillées ci-dessous par ordre croissant de puissance.

### **2.2.1. L'étidronate (Didronel®)**

Il s'agit du premier bisphosphonate introduit sur le marché dans les années 80. Il est encore disponible, mais a été pratiquement abandonné, car il a le plus faible niveau de preuve d'efficacité.

- ⤴ Indications : Il est utilisé pour traiter l'ostéoporose post-ménopausique. On le prescrit aussi lors des corticothérapies prolongées.
- ⤴ Posologie : La posologie est de 400 mg/j en une prise en dehors des repas pendant deux semaines puis 1000 mg/j pendant deux mois et demi pour les ostéoporoses ménopausiques.
- ⤴ Propriétés : Il réduit la résorption osseuse et l'accélération du remodelage osseux et entraîne ainsi un gain progressif de masse osseuse. L'étidronate accroît la densité osseuse sans intervenir sur les ostéoblastes ou les ostéoclastes, mais en inhibant la formation, la croissance et la dissolution de l'hydroxyapatite, de façon dose-dépendante. Il n'y a pas de biotransformation, l'étidronate se fixe à 50% au niveau du tissu osseux.

### **2.2.2. Le clodronate (Clastoban®)**

- ⤴ Indications : Il est utilisé dans le traitement des hypercalcémies malignes en relais de la forme injectable. On le prescrit aussi comme traitement palliatif des ostéolyses d'origine maligne avec ou sans hypercalcémie, en complément du traitement spécifique de la tumeur.
- ⤴ Posologie : Elle est de 300 mg par jour en perfusion intra-veineuse pour les hypercalcémies malignes.

- ⤴ Propriétés spécifiques : Il n'y a pas de biotransformation, sa fixation sur le tissu osseux va de 20 à 50%.

### **2.2.3. Le tiludronate (Skelid®)**

Sa puissance est équivalente à celle du clodronate.

- ⤴ Indications : Son indication est limitée à la maladie de Paget.
- ⤴ Posologie : Elle est de 400 mg/j en une prise en dehors des repas sur une cure de trois mois qui peut être répétée après six mois d'interruption.
- ⤴ Propriétés : Le tiludronate réduit la résorption de l'os sans effet sur la formation osseuse. De plus, il diminue l'accélération du remodelage osseux tout en entraînant un gain progressif de la masse osseuse. Le tiludronate inhibe également la tyrosine-phosphatase permettant aux ostéoblastes de se détacher de la surface osseuse et la pompe à protons des ostéoclastes. Il paraît sans effet inhibiteur sur la minéralisation osseuse en traitement à long terme (pas de risque d'ostéomalacie). Il n'y a pas de biotransformation, il se fixe à 50% au niveau du tissu osseux.

### **2.2.4. Le pamidronate (Aredia®)**

- ⤴ Indications : Introduit au début des années 90, ce bisphosphonate a été le premier à être utilisé pour inhiber les résorptions osseuses chez les patients souffrants de myélomes multiples. Mais il est aussi prescrit lors d'hypercalcémie maligne sévère et dans le traitement palliatif des métastases osseuses dans le cadre du cancer du sein et de la prostate, ainsi que dans le traitement de la maladie de Paget.
- ⤴ Posologie : Elle est de 15 à 90 mg tous les mois en perfusion intraveineuse lente sur 2 à 24 heures selon le taux de calcium dans les hypercalcémies malignes, de 90 mg tous les mois en perfusion intraveineuse dans les myélomes et les ostéolyses malignes et de 120 à 180 mg deux à trois jours consécutifs, en perfusion intraveineuse dans le cadre de la maladie de Paget.



- ⤴ Propriétés spécifiques : Il n'y a pas de biotransformation, sa fixation sur le tissu osseux va de 20 à 50%. Le pamidronate est capable d'inhiber la résorption osseuse sans intervenir sur la formation ou la minéralisation de l'os.

#### **2.2.5. L'alendronate (Fosamax®)**

L'alendronate est un bisphosphonate administré par voie orale. C'est le médicament le plus prescrit pour traiter l'ostéoporose et l'ostéopénie. Pour l'année 2003 seule, il y a eu 17 millions de prescriptions de Fosamax® et sa demi-vie osseuse est de plus de 10 ans.

- ⤴ Indications : On l'utilise dans le traitement des ostéoporoses ménopausique et masculine.
- ⤴ Posologie : Elle est de 70 mg/semaine en une seule prise en dehors des repas pour l'ostéoporose post-ménopausique et de 10 mg/j en une prise dans le cas d'ostéoporose masculine.
- ⤴ Propriétés : Il possède un effet anti-ostéoclastique qui entraîne donc une réduction de la résorption osseuse. Il est sans effet sur la formation osseuse et il diminue lui aussi l'accélération du remodelage osseux en entraînant un gain progressif de la masse osseuse avec une efficacité comparable à celle de l'etidronate. L'alendronate se fixe très rapidement au niveau du tissu osseux et inhibe l'activité des ostéoclastes, sans intervenir dans leur recrutement. Il perturbe leur capacité à résorber l'os et réduit le nombre de sites de remodelage osseux. Il paraît sans effet inhibiteur sur la minéralisation osseuse en traitement à long terme (pas de risque d'ostéomalacie).

#### **2.2.6. Le risédronate (Actonel®)**

Le risédronate est un bisphosphonate administré par voie orale. Il est le second médicament prescrit pour traiter l'ostéoporose et l'ostéopénie. Le risédronate est 5000 fois plus puissant que l'etidronate. Le risédronate, administré en prise orale journalière (5 mg et 10 mg respectivement) ou hebdomadaire (35 mg et 70 mg respectivement), réduit, comme

l'alendronate le risque de fractures vertébrales et périphériques.

- ⤴ Indications : Il est prescrit dans le cadre du traitement de l'ostéoporose post-ménopausique et la prévention de l'ostéoporose cortico-induite.
- ⤴ Posologie : Elle est de 35 mg/semaine en une prise pour les patientes atteintes d'ostéoporose ménopausique.
- ⤴ Propriétés : Il réduit la résorption de l'os tout en étant sans effet sur la formation osseuse. Il diminue l'accélération du remodelage osseux et entraîne un gain progressif de la masse osseuse. Il paraît sans effet inhibiteur sur la minéralisation osseuse en traitement à long terme. Il se fixe très rapidement au niveau du tissu osseux.

#### **2.2.7. L'ibandronate (Bondronat®, Bonviva®)**

L'ibandronate est 10000 fois plus puissant que l'etidronate. En prise orale mensuelle de 150 mg ou en administration intraveineuse directe lente (20 à 30 secondes) de 3 mg tous les 3 mois, est indiqué dans la prévention des fractures vertébrales uniquement.

- ⤴ Indications : Il peut être, contrairement aux autres, administré en dose unique sous forme orale pour le traitement de l'ostéoporose mais aussi en dose quotidienne intraveineuse pour les hypercalcémies malignes.
- ⤴ Posologie : L'ibandronate est indiqué dans la prévention des fractures vertébrales en prise orale mensuelle de 150 mg ou en administration intraveineuse directe lente (20 à 30 secondes) de 3 mg tous les 3 mois; dans le traitement des hypercalcémies malignes, administré par voie intraveineuse (2 à 4 mg); dans le traitement de l'ostéoporose ménopausique en une prise orale de 50 mg/mois.
- ⤴ Propriétés : Il possède une demi-vie osseuse de plus de 10 ans et inhibe de manière importante la résorption osseuse par inhibition de l'activité des ostéoclastes. L'ibandronate permet un gain de masse osseuse, sans effet inhibiteur sur la minéralisation osseuse

### **2.2.8. Le zolédronate (Zométa®, Aclasta®)**

- ⤴ **Indications** : Ses indications sont le traitement de l'hypercalcémie induite par les tumeurs notamment dans le cancer de la prostate, du sein et du poumon, la prévention des complications osseuses chez les patients atteints d'une pathologie maligne et la maladie de Paget. L'acide zolédronique, administré sous forme d'une perfusion rapide (15 à 20 minutes) chaque année, prévient les fractures vertébrales et non vertébrales, y compris de la hanche.
- ⤴ **Posologie** : Le zolédronate doit être injecté à raison de 4 mg en intraveineuse lente de 15 minutes, à raison d'une injection toutes les 4 semaines.
- ⤴ **Propriétés** : Le zolédronate est un bisphosphonate ayant un potentiel d'action sur la résorption osseuse très important. Parmi les bisphosphonates actuellement en cours d'utilisation, le zolédronate, qui est le bisphosphonate le plus souvent administré par voie intraveineuse, a la plus forte affinité de liaison à l'hydroxyapatite.

## **2.3. PHARMACOCINÉTIQUE**

Les bisphosphonates sont absorbés, accumulés et excrétés du corps tout en restant inaltérés. En effet, le pont P-C-P est stable à haute température et face à de nombreux agents chimiques. Il est résistant à une hydrolyse enzymatique.

### **2.3.1. Conseils d'utilisation**

Ces molécules sont généralement bien tolérées, mais ont une mauvaise absorption digestive et peuvent entraîner une irritation de la muqueuse digestive, en particulier oesophagienne, ce qui implique une prise strictement à jeun.

### **2.3.2. Modes d'administration**

Les bisphosphonates peuvent être administrés par:

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

Les bisphosphonates azotés ont un potentiel d'action sur les ostéoclastes 1000 à 10000 fois plus important que l'édronate, bisphosphonate non azoté pris pour base de référence.

### **2.3.3. Absorption intestinale**

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

D'autre part, l'absorption, qui se fait par diffusion passive par voie paracellulaire, est limitée par les aliments notamment s'ils contiennent du calcium. De ce fait, les bisphosphonates oraux doivent être administrés à jeun, à distance des repas, avec de l'eau (pauvre en calcium) et non pas des produits laitiers. L'administration par voie intraveineuse assure une meilleure biodisponibilité (40 à 61%).

### **2.3.4. Demi-vie plasmatique**

La demi-vie plasmatique est courte, de l'ordre de quelques heures. Par contre leur demi-vie osseuse dure plusieurs années. L'élimination se fait par voie rénale. 20 à 80 % des bisphosphonates absorbés se dirige vers l'os. Environ 50 % sont stockés dans le tissu osseux; ce pourcentage varie légèrement en fonction du sexe, de l'âge, de la dose administrée et de la nature du composant.

### **2.3.5. Elimination**

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

### **2.3.6. Effets indésirables des bisphosphonates**

Ils sont plus ou moins réversibles après l'arrêt du traitement:

- oculaire: uvéite, conjonctivite,
- gastro-intestinaux: nausées, anorexies,
- céphalées, vertiges,
- douleurs ostéo-articulaires ou musculaires,
- hypocalcémies transitoires, ostéomalacie,
- leucopénies, anémie, thrombocytopénie,
- réveil d'infections virales, herpès, zona,
- ostéochimionécrose des maxillaires.

### **2.3.7. Bisphosphonates et ostéonécrose maxillaire**<sup>1 42 60 93 95 98 115 124 127</sup>

<sup>139 49 14</sup>

#### **2.3.7.1. Définition**<sup>1 15 42 49 58 84</sup>

Pour l'OMS, l'ostéochimionécrose maxillaire est la première complication à long terme des traitements à base de bisphosphonates. Elle se caractérise par une extériorisation d'os nécrotique dans la cavité buccale. Elle correspond à un processus de dévascularisation avec exposition osseuse sans radiothérapie cervicocéphalique antérieure et faisant suite à la prise de bisphosphonates<sup>93</sup>. Les premiers cas d'ostéochimionécrose des maxillaires relatifs à la prise d'aminobisphosphonates ont été rapportés par Marx en 2003<sup>2</sup>. Les bisphosphonates associés aux ostéonécroses des maxillaires sont le pamidronate, le zolédronate, l'alendronate,

le risédronate et l'ibandronate qui appartiennent tous à la deuxième ou troisième génération de bisphosphonates <sup>2; 60</sup>. Les bisphosphonates de première génération n'induiraient pas d'ostéochimionécrose des maxillaires <sup>1 58</sup>. La fréquence de survenue est difficile à évaluer car elle augmente avec le temps. Elle est différente selon la molécule, la posologie et la durée du traitement. Le délai d'apparition <sup>2; 14; 42; 49</sup> d'une ostéochimionécrose des maxillaires sous bisphosphonates à partir de la première prise est très variable et dépend du mode d'administration, de la puissance et de la biodisponibilité de la molécule ainsi que de la fréquence d'administration, donc de la dose cumulée. DURIE et *al.* et BAMIAS et *al.* montrent en 2005 que le risque d'ostéochimionécrose des maxillaires par traitement par zolédronate et pamidronate survient en moyenne après 35 cycles de traitement (1 cycle/mois) <sup>14; 49</sup>.

#### 2.3.7.2. Les facteurs de risques <sup>2; 60; 93; 95; 98; 115; 127; 139</sup>

Les facteurs de risques concernant le développement d'une ostéonécrose des maxillaires propres aux bisphosphonates sont principalement les molécules prescrites et la dose cumulée <sup>2; 60; 95</sup>. L'utilisation des aminobisphosphonates, dont le zolédronate, le pamidronate, l'alendronate, le risédronate et l'ibandronate favorise l'apparition d'une ostéochimionécrose. En effet, la biodisponibilité de ces molécules administrées par voie intraveineuse est supérieure à 50 % ce qui permet une accumulation plus importante au sein du tissu osseux <sup>60; 95</sup>. Le zolédronate, probablement par sa puissance antirésorbante supérieure au pamidronate, présenterait un risque et une précocité de développement d'une ostéonécrose plus élevés que le pamidronate seul ou en association avec le zolédronate <sup>2; 93</sup>. La dose cumulée représente la dose totale de bisphosphonates administrée avant l'apparition de l'ostéochimionécrose. Elle constitue sans doute le facteur prédisposant le plus important. L'incidence de l'ostéochimionécrose est ainsi corrélée à la dose cumulée de bisphosphonates. On retrouve aussi des facteurs de risques déclenchant et des facteurs de risques favorisant.

Le principal facteur de risque déclenchant <sup>2; 95; 98; 115; 127</sup> d'une ostéonécrose des maxillaires associée aux bisphosphonates reste la chirurgie dans 80% des cas pour Ruggiero <sup>127</sup> et Pazianas <sup>115</sup> à type d'extraction dentaire dans 60 à 77% des cas <sup>1; 95</sup> ou d'intervention intéressant l'os comme la mise en place d'implant et la chirurgie parodontale à risque d'exposition osseuse <sup>98</sup>.

Les facteurs de risques favorisant <sup>125; 139</sup> le développement d'une ostéonécrose sont la chimiothérapie, le cancer, l'immunothérapie, les hormones et en particulier les œstrogènes, les troubles de la coagulation, les infections, le tabac, le lupus érythémateux disséminé, les variations de pression atmosphérique, l'hémodialyse, les réactions d'hypersensibilité, l'hypothyroïdie, les corticostéroïdes, l'hypertension, l'arthrite, les vascularites, la maladie de Gaucher, l'abus d'alcool, la malnutrition, l'âge avancé, le sida, l'inactivité chronique, l'hyperlipidémie, l'ostéoporose et les atteintes neurologiques.

### 2. 3. 7. 3. Aspects clinique et radiologiques <sup>84 109 114 1 42 98 68</sup>

L'aspect clinique est très variable. L'atteinte osseuse peut être asymptomatique ou générer des douleurs importantes jusqu'à une perte de sensibilité le plus souvent dans la région du nerf alvéolaire inférieur, selon l'étendue de la ou des zones de nécroses. Cliniquement, la présentation de cette ostéonécrose peut aller de l'alvéole avec un retard important de cicatrisation ou d'une petite zone osseuse dénudée jusqu'à la nécrose massive de toute la mâchoire <sup>42</sup>. Le plus souvent chez les patients présentant une ostéochimionécrose associée aux bisphosphonates, on retrouve une zone osseuse dénudée, dure et de couleur blanc-jaunâtre présentant une surface rugueuse, indolore et qui ne saigne pas, avec parfois une fistule muqueuse avec ou sans écoulement purulent. Il n'y a aucune tendance à la guérison spontanée <sup>2</sup>.



Figure 2-12: Exposition osseuse mandibulaire. <sup>98</sup>

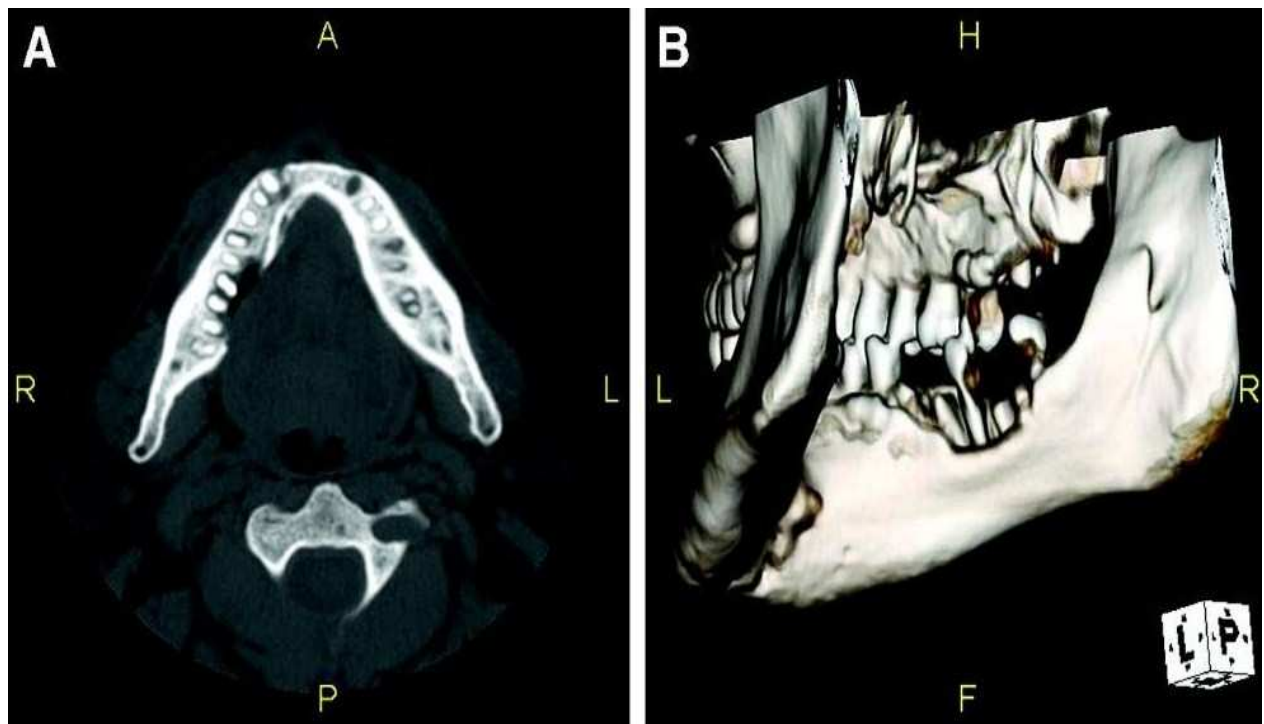


Figure 2-13: Image scanner en 3D d'une ostéonécrose mandibulaire gauche <sup>68</sup>

Les signes radiologiques de l'ostéonécrose sont peu spécifiques et souvent absents au début de l'évolution <sup>2</sup>. Les bisphosphonates augmentent la densité radiologique de l'os dans un premier temps en diminuant le remodelage osseux. Cet aspect perdure en général plusieurs mois dans les maxillaires malgré le développement d'une ostéonécrose et ce n'est qu'après une longue évolution que l'on observera une image ostéolytique mal définie avec une hypertransparence osseuse régionale et parfois des condensations en motte qui correspondent aux séquestres d'os nécrotiques qui se déminéralisent lentement <sup>109; 114</sup>. La présence d'une densification de l'os alvéolaire est un témoin inconstant de l'imprégnation par les bisphosphonates.

#### 2.3.7.4. Aspects histologiques <sup>1; 60; 95</sup>

L'examen histologique va confirmer la nécrose et dans la plupart des cas une infection avec mise en évidence des germes de la flore buccale et parfois une infection à *actinomyces*. Dans les espaces médullaires, on retrouve un infiltrat inflammatoire lymphoplasmocytaire dense avec par endroit des polynucléaires neutrophiles <sup>1</sup>. Le matériel bactérien augmente la



résorption osseuse et diminue la formation osseuse<sup>60</sup>. Il est donc souvent difficile de savoir si initialement la lésion est une ostéonécrose surinfectée ou une ostéomyélite avec des séquestres d'os nécrosé secondairement<sup>95</sup>. Lorsqu'une intervention chirurgicale a lieu, l'os exposé réséqué doit faire l'objet d'un examen histopathologique afin d'éliminer une prolifération tumorale<sup>1</sup>.

#### 2.3.7.5. Physiopathologie<sup>1; 9; 42; 60; 127</sup>

La physiopathologie n'est pas totalement élucidée. Plusieurs hypothèses de survenue sont émises selon les propriétés des bisphosphonates ainsi que la localisation très particulière de cette nécrose. Les mécanismes pathogéniques des ostéochimionécroses des maxillaires dues aux bisphosphonates auraient plusieurs origines:

- ✧ Le blocage du remodelage osseux des os maxillaires et mandibulaires par accumulation de bisphosphonates<sup>9 60</sup>.
- ✧ La propriété anti-angiogénique des bisphosphonates pourrait expliquer la survenue des atteintes mandibulaires. En effet, la mandibule est le seul os qui comporte des artères terminales ce qui la rend plus sensible aux phénomènes ischémiques<sup>60</sup>.
- ✧ L'infection est un élément essentiel à retenir étant donné la localisation de l'ostéonécrose des maxillaires et le rapport fréquent de cette pathologie avec les ostéites impliquant des germes oraux comme les *Actinomyces*. Les os maxillaire et mandibulaire sont en contact très étroit avec la muqueuse de la cavité buccale donc avec un milieu très septique. On rapporte souvent une surinfection des ostéonécroses des maxillaires. Une infection à germe lent favorisée par un remodelage diminué pourrait être la cause ou, le cas échéant, un facteur favorisant de cette nécrose.
- ✧ De nombreux cofacteurs comme les pathologies de base du patient (le cancer, le diabète...), les facteurs environnementaux (tabac, obésité ...), les interventions (avulsion dentaire par exemple) et les médications (corticoïdes, immunosuppresseurs, chimiothérapie ...) ont un rôle relativement important dans la survenue d'une

ostéochimionécrose dues aux bisphosphonates<sup>9; 124</sup>.

Cependant, pour la plupart des auteurs, c'est l'importante diminution du remodelage osseux, secondaire au traitement par bisphosphonates, qui reste à l'origine de l'ostéonécrose<sup>1</sup>.

#### 2.3.7.6. Diagnostic positif et diagnostic différentiel<sup>93 114 126</sup>

##### ⤴ **Diagnostic positif**

Il faut trois conditions pour affirmer le diagnostic d'ostéochimionécrose des maxillaires sous bisphosphonates outre le fait d'être traité par des bisphosphonates : l'absence de radiothérapie sur la zone, l'absence de toute métastase locale et l'absence de cicatrisation après 3 à 6 semaines de prise en charge adaptée<sup>114</sup>.

Ruggiero a proposé une classification qui tient compte de l'évolution clinique de la lésion :

- Stade 1 : exposition osseuse asymptomatique,
- Stade 2 : exposition osseuse + douleur et/ou infection,
- Stade 3 : exposition osseuse + douleur et/ou infection + fracture ou fistule externe.

##### ⤴ **Diagnostic différentiel**

Les diagnostics différentiels à évoquer sont :

- Les tumeurs osseuses primitives ou secondaires.
- L'ostéoradionécrose.
- La gingivite ulcéro-nécrotique.
- L'ostéomyélite.
- L'alvéolite.
- Le traumatisme prothétique.

#### 2.3.7.7. Prise en charge et évolution de la pathologie<sup>2 109 114 95</sup>

##### ⤴ Prise en charge

La prise en charge de l'ostéochimionécrose des maxillaires est délicate<sup>1</sup>. Les traitements antibiotiques prolongés et les irrigations locales sont parfois suffisants. La biopsie n'est pas recommandée<sup>114</sup>. Le traitement chirurgical reste difficile car les gestes invasifs doivent être évités. En effet, les lambeaux de couverture entraînent des fistules importantes et il est difficile de réséquer en marge saine l'os atteint, sous peine de provoquer une dénudation encore plus importante. On peut cependant réaliser l'exérèse d'épines osseuses blessant les tissus environnant pour le confort du patient. L'oxygénothérapie hyperbare a été tentée avec succès dans certains cas<sup>109</sup> mais l'efficacité semble aléatoire<sup>2; 95</sup>. Des traitements à l'aide du laser ou de la technique P.R.F. (Platelet Rich Fibrine) sont en cours d'évaluation<sup>1</sup>.

##### ⤴ Evolution de la pathologie

L'arrêt des bisphosphonates ne semble pas avoir d'effet à court terme sur l'évolution de la pathologie puisque leur temps de demi-vie osseuse est estimé à plus de 10 ans<sup>95 114</sup>. L'évolution spontanée de cette pathologie se fait vers la majoration des lésions pouvant entraîner des délabrements spectaculaires et surtout très inconfortables pour le patient<sup>95</sup>. En effet, une fois installée, l'ostéochimionécrose des maxillaires sous bisphosphonates s'avère extrêmement difficile à contrôler malgré les traitements médicaux et chirurgicaux mis en place.

## **2.4. PHARMACODYNAMIE**<sup>28 13 30 53 52 55 65 91 111 107 133 134 142</sup>

Les cibles cellulaires et moléculaires des bisphosphonates sont multiples. L'action pharmacologique qui en résulte est une inhibition de la résorption osseuse. Le mécanisme est complexe.

### 2.4.1. Action des bisphosphonates au niveau tissulaire <sup>116 143 44 85 105</sup>

Les bisphosphonates sont absorbés au niveau du tube digestif et relargués au niveau de l'os dans l'espace intercellulaire. Suite à leur administration, ils se lient fermement à l'hydroxyapatite des surfaces osseuses, provoquant une phase de clairance initiale rapide du plasma (phase de distribution et d'élimination précoce) <sup>116</sup> et leur accumulation dans le compartiment profond que représente l'os <sup>143</sup>. Ces propriétés leur confèrent un très grand volume de distribution <sup>44</sup>. Les bisphosphonates se lient préférentiellement aux sites où le minéral osseux est bien exposé <sup>85</sup>, soit plutôt dans l'os trabéculaire que dans l'os cortical, ainsi qu'aux sites en cours de résorption. Ils en sont progressivement libérés lors de la dégradation de la matrice minérale osseuse par les ostéoclastes actifs <sup>105</sup>, sur lesquels ils exercent leur action inhibitrice. Entretemps, ils peuvent également être séquestrés sous de l'os nouvellement formé, et rester ainsi stockés sous forme latente dans l'os pendant des années, ce qui leur confère une très longue demi-vie, comparable à celle des minéraux osseux. D'autre part, les bisphosphonates, ayant une affinité importante pour le phosphate de calcium, bloquent la croissance et la dissolution du cristal. Cette affinité particulière leur confère une sélectivité particulière pour le tissu osseux. La capacité des bisphosphonates à bloquer la croissance du cristal, permet à certains d'empêcher la minéralisation de tissus normalement calcifiés tels que l'os, la dentine, ou l'émail.

### 2.4.2. Action des bisphosphonates au niveau cellulaire

#### 2.4.2.1. Action sur l'ostéoclaste <sup>12 133 122 30 111</sup>

##### ⌘ Internalisation des molécules dans l'ostéoclaste

L'ostéoclaste est **La** cellule cible. L'ostéoclaste est une cellule à forte activité métabolique. L'acidification du milieu, grâce aux pompes ATPases et au relargage d'enzymes lysozomales, ainsi que l'adhérence de l'ostéoclaste à l'os, sont des étapes clé de la résorption. Au moment de la résorption osseuse, la pompe à protons de la bordure en brosse acidifie le milieu. Ce milieu acide attire les molécules de bisphosphonates, qui sont internalisées dans la cellule par endocytose.

Les bisphosphonates ont un effet cytotoxique direct sur l'ostéoclaste en entraînant l'apoptose de la cellule, mais peuvent aussi avoir des effets indirects. L'injection d'alendronate chez des rats montre que celui-ci n'est pas incorporé de manière uniforme à la surface du minéral osseux <sup>12 133</sup>. L'alendronate se retrouve essentiellement sous les ostéoclastes au niveau des lacunes de résorption.

Lors de la résorption osseuse, *in vivo*, les ostéoclastes internalisent les molécules d'alendronate par un processus de pinocytose ou de phagocytose <sup>12</sup>. On observe alors une disparition de la bordure plissée des ostéoclastes qui sont en train de résorber l'os <sup>12</sup>.

En revanche, les bisphosphonates n'ont aucun effet sur les ostéoclastes lorsque l'activité ostéoclastique est préalablement inhibée par la calcitonine, ce qui indique que les bisphosphonates doivent être internalisés par les ostéoclastes pour être actifs <sup>122</sup>.

#### ▲ Action des bisphosphonates en fonction de la concentration <sup>30; 111</sup>

A faible concentration, ces molécules ne déclenchent pas l'apoptose, mais empêchent l'ostéoclaste de résorber l'os. En effet, ils peuvent faire subir à la cellule des changements morphologiques irréversibles (désorganisation du cytosquelette d'actine, perturbation du trafic vésiculaire et de la bordure en brosse...). D'autre part, les bisphosphonates à faible concentration ont une action sur les ostéoclastes en formation. Par exemple, à une concentration inférieure à  $10^{-6}$ M, le pamidronate empêche le recrutement, la différenciation et la fusion des précurseurs ostéoclastiques. Par ailleurs, tous les bisphosphonates à faible concentration n'agissent que sur les précurseurs ostéoclastiques liés à l'os.

Lorsque la concentration en bisphosphonates augmente, le pamidronate, l'etidronate et le clodronate affectent les ostéoclastes matures.

Certains auteurs ont également constaté que les effets de certains bisphosphonates, en particulier les amino-bisphosphonates, peuvent aller dans des directions opposées avec le même principe actif à des concentrations différentes <sup>4; 161</sup>. En effet, l'administration de fortes doses d'amino-bisphosphonates pourrait entraîner une augmentation de l'inflammation en stimulant localement la libération des cytokines pro-inflammatoires Interleukine-1 $\beta$  et Interleukine-6.

#### ▲ Action au cours de l'ostéoclastogénèse<sup>30; 111</sup>

Les précurseurs ostéoclastiques mononucléés présents dans la moëlle osseuse se différencient en ostéoclastes matures plurinucléés à la surface de l'os. Il a été montré *in vitro* que certains bisphosphonates, tels que le clodronate, le pamidronate ou l'alendronate, inhibent le recrutement et la différenciation des précurseurs ostéoclastiques présents dans la moëlle osseuse<sup>30; 111</sup>. Cette inhibition de l'ostéoclastogénèse serait toutefois indirecte. Les modèles *in vitro* d'ostéoclastogénèse montrent qu'il est nécessaire de cultiver les précurseurs ostéoclastiques en présence d'ostéoblastes<sup>30; 111</sup> ou de cellules stromales<sup>111</sup> pour observer une inhibition de l'ostéoclastogénèse par les bisphosphonates. Il est donc vraisemblable que les bisphosphonates agissent sur l'ostéoclastogénèse par l'intermédiaire des cellules de la lignée ostéoblastique.

#### 2.4.2.2. Action sur l'ostéoblaste<sup>113; 130</sup>

Les bisphosphonates agissent également sur les ostéoblastes. En activant ces derniers, les bisphosphonates augmenteraient la minéralisation et réduiraient parallèlement le remodelage osseux. En effet, le prétraitement des ostéoblastes de rats par des bisphosphonates (clodronate et ibandronate) inhibe *in vitro* la résorption osseuse lorsque ces cellules sont ensuite co-cultivées avec des ostéoclastes<sup>130</sup>. Une inhibition de la résorption osseuse est également observée lorsque le milieu conditionné provenant des ostéoblastes traités avec les bisphosphonates est mis au contact des ostéoclastes<sup>130</sup>. Les auteurs de ce travail suggèrent que les bisphosphonates stimulent la sécrétion par les ostéoblastes d'un facteur soluble inhibiteur de la résorption osseuse ou, au contraire, diminuant la sécrétion d'un facteur de stimulation de la résorption osseuse<sup>130</sup>. Ce facteur aurait une action sur les précurseurs ostéoclastiques et empêcherait la formation d'ostéoclastes matures.

D'autres travaux ont montré que des bisphosphonates (étidronate et alendronate) inhibent la sécrétion de prostaglandines et d'interleukine 4 par les ostéoblastes, deux facteurs connus pour leur capacité à stimuler l'activité ostéoclastique<sup>113</sup>.

### 2.4.3. Action des bisphosphonates au niveau moléculaire<sup>28; 29; 39; 53; 54; 57; 69; 91; 122; 123; 132; 134; 142; 163</sup>

#### 2.4.3.1. Différentes cibles intracellulaires<sup>28; 53; 54; 57; 69; 91; 123; 134; 163</sup>

Différentes cibles intracellulaires ont été identifiées:

- les bisphosphonates, tels que l'édidronate, le clodronate, le pamidronate et l'alendronate, inhibent la sécrétion par les ostéoclastes de protons nécessaires à l'acidification du milieu extracellulaire entraînant la dissolution du minéral osseux<sup>28; 163</sup>, par inactivation de la pompe à protons ATPase-dépendante située au niveau de la bordure plissée des ostéoclastes<sup>123</sup> ;
- la formation de l'anneau d'actine, nécessaire à la polarisation des ostéoclastes et à leur attachement à la matrice osseuse, est également inhibée par les bisphosphonates<sup>123</sup> ;
- les bisphosphonates induisent l'apoptose des ostéoclastes, que ce soit *in vitro* ou *in vivo*<sup>54; 69</sup>. Les mécanismes d'induction de l'apoptose dans les ostéoclastes diffèreraient selon la structure des bisphosphonates:
  - les non-aminobisphosphonates: ils se substitueraient aux groupements phosphate de l'ATP pour former un analogue toxique [l'adenosine 5'-(b,g-dichlorométhylène) triphosphate] pour les cellules<sup>57</sup> ;
  - les aminobisphosphonates: ils agiraient sur la voie du mévalonate en inhibant la géranylation des protéines, telles que Ras, Rho et Rac, qui sont impliquées dans les processus de signalisation cellulaire<sup>53; 91</sup>, et en entraînant une accumulation de l'isopentenyl pyrophosphate<sup>142</sup>.

#### 2.4.3.2. Les non aminobisphosphonates<sup>39 122 29 132 129; 141</sup>

Le clodronate, l'édidronate et les autres bisphosphonates dont la structure chimique ressemble à celle du pyrophosphate et dont la chaîne latérale R2 ne possède pas d'atome d'azote font partie des analogues toxiques de l'ATP, qui ne peuvent pas être hydrolysés et ne

sont donc pas utilisables pour le métabolisme. L'enzyme clé qui détermine l'appartenance des bisphosphonates aux analogues toxiques de l'ATP (en substituant un groupement pyrophosphorique) est une aminoacyltransférase de classe IIc. Cette substitution aboutit, d'une part, à l'accumulation dans la cellule d'analogues de l'ATP qui ne peuvent pas être utilisés et dont l'effet est potentiellement toxique et, d'autre part, à une réduction de la quantité d'ATP disponible et donc à l'inhibition de la synthèse protéique et des autres réactions ATP-dépendantes, conduisant finalement à la mort de la cellule. Les bisphosphonates qui possèdent ce mécanisme d'action ont de courtes chaînes latérales R1 et R2 (la seule exception étant le tiludronate) et une action antirésorptive moins marquée que celle des autres bisphosphonates

129

#### 2.4.3.3. Les aminobisphosphonates

Les bisphosphonates de seconde et troisième génération ont une action indirecte sur l'ostéoclaste par deux mécanismes différents. Ils provoquent d'une part l'inhibition de la voie de synthèse du mévalonate et d'autre part l'apoptose de l'ostéoclaste par accumulation de l'isopentenyl pyrophosphate. Ces composés ne sont pas métabolisés par l'aminotransférase en raison de la conformation stérique de la chaîne latérale qui est trop volumineuse pour se fixer sur le site actif de l'enzyme.

#### ▲ Inhibition de la voie de synthèse du mévalonate <sup>122 39 29 132 129</sup>

Les bisphosphonates inhibent la farnésyl diphosphate synthase, une enzyme clé de la voie de synthèse des mévalonates, composé intermédiaire de la synthèse du cholestérol qui est transformé en lipides isoprénoides (isopentényl pyrophosphate, farnésyl pyrophosphate, géranyl-géranyl pyrophosphate). Le blocage de cette voie empêche donc la formation du farnésyl pyrophosphate (FPP) et du géranyl géranyl pyrophosphate (GGPP), indispensables à la prénylation de certaines protéines, notamment des enzymes de liaison de la guanosine triphosphate (GTP) (GTPase) (Rho, Rab, Ras, Rac) <sup>129</sup>, jouant un rôle essentiel dans la fonction ostéoclastique. La prénylation est le couplage des acides gras farnésyl en C15, et géranyl-géranyl en C20 à des protéines sur un acide aminé cystéine. Elle permet la fixation d'une protéine sur la face interne de la membrane plasmique cellulaire. Elle fait intervenir l'enzyme farnésyl protéine transférase. Les GTPases sont d'importantes protéines de



signalisation qui régulent un vaste éventail de processus cellulaires indispensables à la fonction des ostéoclastes <sup>129</sup>. Les modifications post-traductionnelles des GTPases, comme la prénylation, sont essentielles à leur localisation dans la membrane cellulaire et à leur fonction biologique. L'inhibition de la prénylation provoque des altérations importantes de la morphologie cellulaire, de la prolifération et de la transmission des signaux, aboutissant finalement à la mort cellulaire par apoptose.

In vitro, les capacités d'inhibition de la farnésyl-diphosphonate synthase dépendent du bisphosphonates : le zolédronate est beaucoup plus puissant que le risédronate, lui-même plus actif que l'alendronate, lui-même plus efficace que le pamidronate. Cette puissance est d'ailleurs le reflet direct des propriétés anti-résorptives des différents aminobisphosphonates. Certains bisphosphonates (l'ibandronate par exemple) agissent également en inhibant la formation du squalène, ce qui a pour résultat d'empêcher le métabolisme du cholestérol.

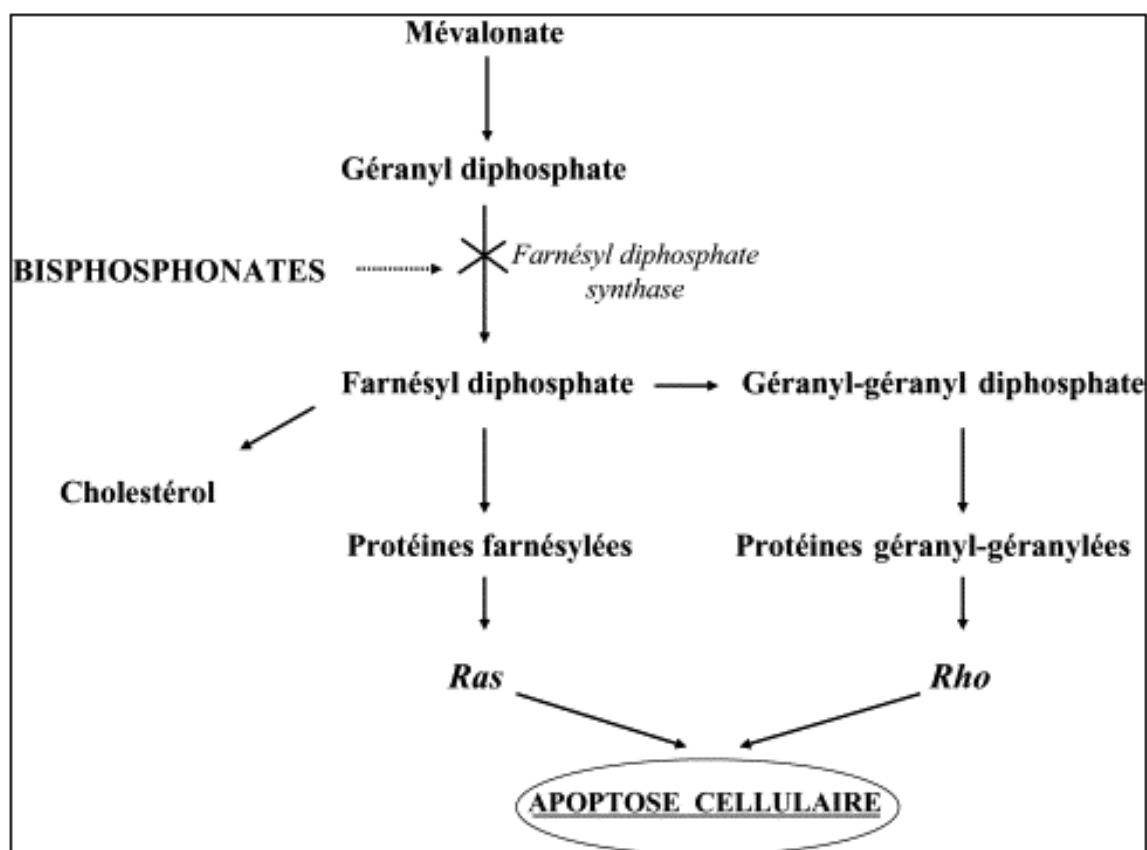


Figure 2-14. Effet des bisphosphonates aminés sur le métabolisme du mévalonate et la formation des lipides isoprénoïdes. <sup>132</sup>

## ⚡ Apoptose de l'ostéoclaste par accumulation de l'isopentenyl pyrophosphate<sup>142</sup>

L'inhibition de la farnésyldiphosphate synthase entraîne également une accumulation d'isopentenyl pyrophosphate qui, en se combinant avec un AMP, formerait un nouvel analogue d'ATP intracellulaire. Cet analogue d'ATP, comme dans le cas des non aminobisphosphonates, provoquerait l'apoptose de la cellule ostéoclastique, par inhibition de l'ADP/ATP translocase mitochondriale.

## 2.5. PROPRIÉTÉS<sup>1 9 42 60 95 98</sup>

### 2.5.1. Propriété anti-résorptive<sup>1 60 95</sup>

C'est la propriété principale des bisphosphonates. Ces molécules sont de puissants inhibiteurs de la fonction ostéoclastique. Ils réduisent le remodelage osseux en se liant fortement à l'os. Ils ne sont pas métabolisés et restent accumulés dans l'os, jusqu'à ce que la zone dans laquelle ils sont emprisonnés, soit de nouveau dégradée.

Les non aminobisphosphonates sont métabolisés par l'ostéoclaste en un analogue cytotoxique de l'ATP. Ceci provoque l'apoptose directe de la cellule.

Les aminobisphosphonates sont beaucoup plus puissants. Ils agissent en provoquant l'apoptose de l'ostéoclaste en inhibant d'une part la voie de synthèse du mévalonate et d'autre part par accumulation de l'isopentenyl pyrophosphate.

### 2.5.2. Propriété anti-angiogénique<sup>58</sup>

L'angiogénèse correspond à la formation de nouveaux vaisseaux dans les processus de réparation ou de croissance. Les bisphosphonates possédant un groupement amine auraient cette propriété d'être anti-angiogénique, ce qui participerait à la diminution de la vascularisation. Ils diminueraient la prolifération des cellules endothéliales, augmenteraient leur apoptose, diminueraient la formation des capillaires ainsi que le taux circulant de V.E.G.F. (Vascular Endothelial Growth Factor). Les ostéonécroses seraient donc très certainement d'origine ischémique. Le zolédronate et l'ibandronate auraient la capacité

d'inhiber l'angiogénèse ou la néovascularisation, processus nécessaire à la croissance tumorale et à la dissémination métastatique. Cette action anti-angiogénique associée à une perturbation du remodelage osseux serait responsable d'une ischémie chronique qui fragiliserait l'os, présentant ainsi des micro-altérations de ses propriétés biomécaniques. L'effet anti-angiogénique pourrait être comparé à l'effet de la radiothérapie qui altère le métabolisme osseux avec une hypovascularisation, une hypocellularité et une hypoxie <sup>60</sup>.

### **2.5.3. Propriété anti-tumorale** <sup>2; 42; 95</sup>

Les bisphosphonates ont une action anti-tumorale propre. On les utilise en oncologie pour le traitement des tumeurs osseuses d'origine hématologique ou métastatique qui s'accompagnent d'une ostéolyse. Les aminobisphosphonates auraient cette propriété anti-tumorale en diminuant l'adhésion des cellules tumorales à la matrice osseuse, en diminuant la prolifération des cellules tumorales et en augmentant l'apoptose de celles-ci. De plus, Van der Pluijm et *al.*, en 1995, ont démontré que les bisphosphonates avaient un effet anti-tumoral direct sur les néoplasies malignes <sup>42</sup>.

### **2.5.4. Propriété d'inhibition de la calcification des tissus mous** <sup>1 60</sup>

Les bisphosphonates ont une propriété régulatrice sur le métabolisme du calcium endogène ce qui leur permet de prévenir les calcifications ectopiques. Ces calcifications extra-osseuses sont prévenues aussi par l'effet des bisphosphonates sur le cholestérol, l'élastine et le collagène des parois artérielles. En effet en empêchant l'accumulation des lipoprotéines dans les macrophages, qui représente la première phase du processus d'athérosclérose, les bisphosphonates ont un effet bénéfique dans les calcifications artérielles. Ils ont récemment été utilisés dans le traitement des calcifications intracérébrales.

### **2.5.5. Propriété anti-inflammatoire**<sup>2 31</sup>

Certains bisphosphonates possèderaient aussi des propriétés anti-inflammatoires, ceci en inhibant certaines cytokines. En effet, l'administration de bisphosphonates au long cours conduit à des effets anti-inflammatoires. Tout comme les ostéoclastes, les macrophages sont sensibles aux bisphosphonates, reflétant l'origine commune de ces deux populations cellulaires. Ce fait est important, puisque les monocytes-macrophages jouent un rôle régulateur, à la fois local et systémique, sur les processus inflammatoires, par l'intermédiaire de cytokines. En effet, les bisphosphonates non aminés, dont la structure chimique est plus proche de celle du pyrophosphate, comme l'étidronate et le clodronate, sont des analogues toxiques de l'ATP et ne peuvent pas être hydrolysés par la pyrophosphatase. In vitro, l'analogue toxique dérivé du clodronate est l'AppcCl2p<sup>31</sup>, qui diminue la production par les macrophages de TNF-alpha, d'IL1-alpha et de NO et qui induit l'apoptose de lignées cellulaires dérivées de monocytes-macrophages in vitro et in vivo<sup>153 135</sup>. Ces effets s'expliquent en partie par l'inhibition de la liaison du facteur de transcription nucléaire NFKappaB à l'ADN macrophagique<sup>96</sup>.

Cependant cette propriété reste controversée car à forte dose, ils seraient également pro-inflammatoires. La cause de ce résultat est incertaine. Mais certains auteurs ont constaté que les effets de certains bisphosphonates, en particulier les amino-bisphosphonates, peuvent aller dans des directions opposées avec le même principe actif à des concentrations différentes<sup>4; 161</sup>. En effet, l'administration de fortes doses d'amino-bisphosphonates pourrait entraîner une augmentation de l'inflammation en stimulant localement la libération des cytokines pro-inflammatoires IL-1β et IL-6<sup>4; 161</sup>.

## **2.6.INDICATIONS THERAPEUTIQUES**<sup>1 2</sup>

### **2.6.1. Classification des principales indications thérapeutiques des bisphosphonates**

Les bisphosphonates sont utilisés pour traiter les maladies dans lesquelles il existe une résorption osseuse excessive conduisant d'une part à des hypercalcémies et d'autre part à des atteintes osseuses à l'origine de douleurs et de fractures. On peut ainsi regrouper leurs

indications thérapeutiques selon qu'elles soient:

- ✧ pathologies malignes: myélomes multiples, métastases ostéolytiques de certaines tumeurs malignes, hypercalcémies malignes.
- ✧ pathologies non malignes : maladie de Paget, ostéoporose post ménopausique ou masculine, ostéoporose cortico-induite, synfrôme sapho, nécrose aseptique de la hanche, ostéogénèse imparfaite.

Les indications des bisphosphonates se sont progressivement élargies. On les utilise aussi aujourd'hui depuis peu de temps pour le traitement du syndrome SAPHO, de la nécrose aseptique de la hanche, de certaines dysplasies fibreuses des os et de l'ostéogénèse imparfaite. Les bisphosphonates pourraient aussi avoir des implications en odontologie que nous expliciterons ultérieurement, comme, par exemple, dans le traitement des parodontites.

## **2.6.2. Les pathologies malignes**<sup>1; 90</sup>

### **2.6.2.1. Le myélome multiple**

#### ✧ Définition

Le myélome multiple ou maladie de Kahler est une pathologie maligne caractérisée par l'accumulation de plasmocytes dans la moelle osseuse, sécrétant une immunoglobuline complète ou non, et diverses cytokines qui sont responsables de lésions ostéolytiques.

C'est une maladie de l'adulte après 40 ans, avec pic de fréquence vers 65-70 ans, et une incidence qui augmente avec l'âge. C'est la seconde hémopathie maligne après les lymphomes non Hodgkiniens. Le diagnostic est facile et repose sur l'association :

- d'une plasmocytose médullaire excessive ;
- de la présence d'immunoglobuline monoclonale excessive sérique et/ou urinaire ;
- de lésions osseuses lytiques.

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

#### ✧ Traitement

Les traitements varient selon l'âge du patient. Chez les patients âgés de moins de 65 ans, on réalise habituellement un traitement intensif avec autogreffe de cellules souches de sang périphérique. Les patients plus âgés sont traités, quant à eux, par chimiothérapie. Les bisphosphonates sont associés à la chimiothérapie (1600 ou 2400mg/j de clodronate per os, 90 mg en intraveineuse toutes les quatre semaines de pamidronate par voie intraveineuse. Ils permettent de réduire les complications osseuses au cours du myélome multiple et de lutter contre les épisodes d'hypercalcémie (dont la gravité est importante) en réduisant leur incidence. Globalement, selon les études, les événements osseux (fractures, épisodes d'hypercalcémie, indication de radiothérapie) sont réduits de 20 à 60% grâce à l'utilisation des bisphosphonates. Si le choix du bisphosphonate reste discuté, il existe désormais un consensus sur leur prescription (en association avec la chimiothérapie) dès le diagnostic de myélome multiple symptomatique posé.

#### 2.6.2.2. Les métastases ostéolytiques des cancers du sein, de la prostate ou du poumon<sup>1; 67; 90</sup>

##### ⤴ Définition

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

##### ⤴ Physiopathologie

Les cellules tumorales métastatiques stimulent l'activité ostéoclastique de résorption, en particulier par l'augmentation de synthèse ostéoblastique de cytokines et de RANK-L. L'ostéolyse libère des facteurs de croissance ayant à leur tour un effet de stimulation des cellules métastatiques. Les bisphosphonates peuvent interrompre ce cercle vicieux grâce à leur effet anti-ostéoclastique.

A partir de la tumeur primitive, les métastases vont passer dans la circulation sanguine ou lymphatique pour gagner la moelle osseuse hématopoïétique où elles pourront se développer. Les métastases ostéolytiques ne peuvent pas résorber elles mêmes le tissu osseux, elles

recrutent donc les ostéoclastes pour faire ce travail. Les cancers peuvent recruter des précurseurs des ostéoclastes depuis la moelle osseuse et les stimuler par différents facteurs comme des cytokines ou RANK-L. Les ostéoclastes ne font pas la différence entre une stimulation physiologique ou pathologique.

Cette sécrétion par le cancer de facteurs activant les ostéoclastes produit une destruction osseuse importante créant une lacune osseuse à l'intérieur de laquelle le cancer peut se développer.

#### ✧ Traitement

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

Le cancer ne pourra plus créer de lacune osseuse, sa croissance se trouve par conséquent inhibée. Même si les bisphosphonates ne sont pas des médicaments anti-tumoraux à proprement parler, ils permettent d'augmenter la qualité et la durée de vie chez les patients ayant des métastases osseuses.

#### 2.6.2.3. Les hypercalcémies malignes<sup>1; 67</sup>

#### ✧ Définition

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

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

- l'hypercalcémie maligne humorale, qui se produit sans métastases, il s'agit de la sécrétion par la tumeur d'un peptide analogue à l'hormone de la parathyroïde PTH. Ce peptide tumoral permet une duplication presque parfaite du site physiologique de l'hormone parathyroïde. Cela va donc produire l'augmentation de l'absorption intestinale du calcium au niveau de l'intestin grêle, la diminution de l'excrétion rénale du calcium et augmenter de manière importante la résorption ostéoclastique du calcium issu du tissu osseux qui se retrouve dans la circulation. Ce troisième effet est le plus fréquent, notamment dans les cancers du poumon et de l'oropharynx, par effet analogue aux hormones endocrines.
- l'hypercalcémie ostéolytique topique: la tumeur sécrète un analogue de la protéine RANK-L, ce qui va stimuler la résorption osseuse par les ostéoclastes au niveau des sites métastatiques. La somme de ces nombreux sites de résorption va donc augmenter la concentration de calcium dans la circulation. Ce mécanisme est retrouvé dans les myélomes multiples et les cancers du sein et de la prostate.

L'hypercalcémie maligne est souvent associée à un mauvais pronostic car 50% des patients atteints décèdent dans les 30 jours qui suivent le diagnostic de la maladie.

#### ✧ Traitement

Les biphosphonates normalisent la calcémie, réduisent douleurs et fractures. Ils diminuent aussi le développement de lésions ostéolytiques de façon importante. Les biphosphonates sont le traitement de référence des hypercalcémies malignes, associés à une réhydratation abondante.



### **2.6.3. Les pathologies non malignes**

#### **2.6.3.1. L'ostéoporose**<sup>1 34 57 115 110</sup>

##### **▲ Définition**

L'ostéoporose est une maladie du squelette caractérisée par une faible densité osseuse et une détérioration générale du tissu osseux. Une perte osseuse accélérée est induite par un déséquilibre entre la résorption et la formation osseuse. La fragilité de l'os entraîne des fractures qui sont la manifestation clinique principale de la maladie. Les trois fractures principales concernent le col du fémur, les vertèbres et la partie distale du radius. La définition de l'Organisation Mondiale de la Santé de l'ostéoporose est une masse osseuse au-dessous de - 2.5 déviations standard (DS) en T score, qui situe un patient par rapport à la moyenne de la population à l'âge du pic de masse osseuse. Entre - 1 et - 2.5 DS en T score, il s'agit d'une ostéopénie. Au-dessus de - 1 DS, le patient est dans la limite de la normale.

On distingue quatre formes cliniques de l'ostéoporose :

- l'ostéoporose post ménopausique;
- l'ostéoporose de l'homme;
- les ostéoporoses secondaires: l'hyperparathyroïdie et la corticothérapie sont les deux causes principales d'ostéoporoses secondaires;
- l'ostéoporose de l'enfant ou ostéogénèse imparfaite<sup>57 110</sup>. Elle se caractérise par une ostéoporose sévère avec des fractures multiples. La sévérité de cette pathologie est très variable en fonction du siège de la mutation des gènes codant pour le collagène de type I. Le tableau clinique va des formes graves avec fractures multiples aux formes relativement légères qui peuvent n'être détectées qu'à l'âge adulte simulant une ostéoporose idiopathique. On retrouve des problèmes dentaires liés à la dentinogenèse imparfaite. Des mesures de prévention sont nécessaires. Une bonne hygiène buccodentaire et un apport fluoré local et général doivent être instaurés. Le pamidronate (Aredia®) administré par voie intraveineuse permet de diminuer le taux de fractures et les douleurs. La posologie et la durée du traitement vont varier selon la gravité de la maladie et l'âge de l'enfant. Cependant cette thérapeutique reste en cours d'évaluation.

Le plus souvent, cette maladie est multifactorielle. Plusieurs enquêtes épidémiologiques ont permis de distinguer les différents facteurs de risques :

- Carence oestrogénique consécutive à la ménopause ;
- Facteurs génétiques : antécédents familiaux de fractures vertébrales ou de l'extrémité supérieure du fémur ;  
Actuellement on pense que des gènes du collagène de type I et du récepteur de la vitamine D ainsi d'autres polymorphismes comme ceux du récepteur de l'IL-1 et de l'estradiol pourraient être impliqués dans l'ostéoporose ;
- Facteurs nutritionnels et environnementaux : faible apport calcique, carence en vitamine D, alcoolisme, tabagisme, sédentarité, maigreur ;
- Survenue d'un premier événement fracturaires : tassement vertébral ou fracture non vertébrale ;
- Prise de médicaments en traitement de certaines pathologies telles que la polyarthrite rhumatoïde, l'hyperthyroïdie, l'hyperparathyroïdie, les maladies inflammatoires de l'intestin (MII), l'hypercorticisme : corticostéroïdes, hormones thyroïdiennes, héparine, analogues de la gonadotrophine releasing hormone.

#### ▲ Physiopathologie

La cause primaire de l'ostéoporose n'est pas le métabolisme du calcium mais le renouvellement osseux et son turnover d'où le rôle fondamental des bisphosphonates dans son traitement d'autant plus que des régimes à taux important de calcium n'ont pas montré des bénéfices probants. L'ostéoporose consiste en une croissance fibreuse au sein de l'os trabéculaire qui devient poreux, l'épaisseur des entrecroisements trabéculaires diminue et leurs connexions sont perdues. Le premier signe concret de l'ostéoporose, c'est la fracture. L'ostéoporose se définit par une diminution de la quantité d'os du squelette, ainsi que par une modification de la qualité de la matière osseuse. En effet, les travées osseuses se raréfient, s'affinent, et se perforent. Moins d'os, et de moins bonne qualité, contribue au risque de fracture osseuse. Dès l'âge de 40 ans, une fracture de l'os n'est donc pas à prendre à la légère.

#### ▲ Traitement

Dans cette indication, les bisphosphonates permettent de diminuer l'incidence des

fractures. L'effet est rapide (dans les 6 mois suivant le début du traitement), et persiste même après leur arrêt. Si on prend l'exemple de l'alendronate, les études ont montré:

- une augmentation de la densité osseuse de 8,8% au niveau du rachis lombaire, de 5,9% pour le col du fémur et de 7,8% pour le trochanter au bout de 3 ans de traitement ;
- une réduction de 50 % de l'incidence des fractures vertébrales et de 56% pour les fractures de la hanche chez des femmes ostéoporotiques sans antécédents de fractures vertébrales.

| Indications                                                                     | Bisphosphonate indiqué |                                                                 |
|---------------------------------------------------------------------------------|------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Prévention de l'ostéoporose post-ménopausique en cas de risque élevé            | Alendronate            | Fosamax 5 mg/semaine                                            |
|                                                                                 | Risédrone              | Actonel 5 mg/semaine                                            |
| Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique                                   | Alendronate            | Fosamax 70 mg/semaine                                           |
|                                                                                 | Risédrone              | Actonel 30 mg/j                                                 |
|                                                                                 | Etidronate             | Didronel 400 mg/j (si tassement vertébral)                      |
| Traitement de l'ostéoporose masculine                                           | Alendronate            | Fosamax 10 mg/semaine                                           |
| Prévention de la perte osseuse en cas de corticothérapie pendant plus de 3 mois | Alendronate            | Fosamax 5 mg/semaine                                            |
|                                                                                 | Etidronate             | Didronel 400 mg/j                                               |
|                                                                                 | Risédrone              | Actonel 5 mg/semaine<br>(seulement chez les femmes ménopausées) |

Tableau 4: Les bisphosphonates indiqués dans le traitement de l'ostéoporose. <sup>47; 52</sup>

#### 2.6.3.2. Maladie de Paget <sup>1; 67</sup>

##### ⌘ Définition

La maladie de Paget est une maladie osseuse localisée, mono ou polyostotique, qui

progresses lentement au sein des os atteints. Elle se caractérise par une accélération du remodelage osseux entraînant des douleurs et un risque de complications osseuses, articulaires ou neurologiques. Cette maladie ne présente pas de risque vital hormis les très rares cas de dégénérescence sarcomateuse. La maladie de Paget est constatée chez environ 7% de la population après l'âge de 60 ans. La majorité des maladies de Paget est asymptomatique (découverte radiologique fortuite ou lors du bilan d'une élévation des phosphatases alcalines ou d'une enquête familiale.). Le plus souvent, la maladie de Paget est découverte lors d'un bilan radiologique standard, en règle après 50 ans, avec une légère prédominance masculine.

### ▲ Physiopathologie

La maladie de Paget est caractérisée par un remaniement osseux excessif et anarchique aboutissant à une désorganisation de la structure osseuse et de la morphologie des os. A une phase de résorption ostéoclastique, fait suite une phase de reconstruction excessive entraînant une densification et hypertrophie osseuse. La phase initiale consiste en une activité ostéoclastique et une résorption osseuse intense au niveau d'une extrémité osseuse, donnant une lésion ostéolytique qui avance lentement (environ 1cm/an) mais inexorablement pour bouleverser toute la structure.

Cette phase est suivie par une phase ostéoblastique durant laquelle il y a une augmentation du nombre des ostéoblastes qui déposent rapidement de l'os de manière chaotique aboutissant à un os de mauvaise qualité et désorganisé. Comme la formation osseuse prédomine dans les phases avancées de la maladie, les lésions deviennent sclérotiques et on peut remarquer des zones lytiques et sclérotiques mélangées, des expansions, des déformations et des épaississements osseux. Histologiquement, l'os contient un grand nombre d'ostéoclastes actifs ainsi qu'une forte augmentation de la vascularisation (la dilatation des vaisseaux peut être un critère de diagnostic clinique) ce qui prouve un turnover rapide sans cycle normal de régulation.

Les os les plus atteints sont le bassin, les vertèbres lombaires, le fémur, le tibia et le crâne mais tous les os peuvent être touchés. La scintigraphie osseuse permet d'évaluer l'activité de l'affection, de mesurer l'extension de la maladie et de vérifier la concordance entre un site douloureux et une localisation pagétique.

Quelques signes attirent parfois l'attention et motivent le bilan radiologique:

- ⤴ douleurs osseuses
- ⤴ déformations (inconstantes et tardives; historiquement "signe du chapeau" par hypertrophie
- ⤴ crânienne, tibia "en lame de sabre")
- ⤴ troubles vasomoteurs (hyperhémie cutanée en regard des lésions osseuses)
- ⤴ l'état général est toujours conservé.

D'un point de vue clinique, on retrouve des douleurs osseuses souvent dues à des complications (fissures), une augmentation du volume du crâne, une déformation d'un membre : incurvation du tibia, avec hyperthermie de la jambe traduisant l'hypervascularisation.

#### ⤴ Traitement

Le traitement repose sur les bisphosphonates, qui vont limiter la résorption osseuse et donc l'hyperremodelage. Les objectifs du traitement sont doubles:

- à court terme: agir sur les symptômes de la maladie
- à long terme: ralentir l'évolution de la maladie en normalisant les marqueurs du remodelage osseux.

La calcitonine a longtemps était utilisée comme traitement. Cependant il est souvent mal toléré: malaises, nausées, flush. Il est très astreignant car administré en injections sur des périodes de 6 mois. Il a été remplacé par les bisphosphonates. En bloquant l'activité des ostéoclastes, ils freinent l'hyperremaniement osseux pagétique. La stratégie thérapeutique dans cette maladie est de stopper le remodelage incontrôlé des ostéoclastes par des médicaments anti-ostéoclastiques comme les bisphosphonates. Ainsi, les traitements par bisphosphonates ne guérissent-ils pas la maladie de Paget mais contrôlent le processus pathologique. Ils sont donc utilisés pour contrôler les douleurs osseuses, réduire le risque de fracture, minimiser les saignements avant une chirurgie et diminuer la progression locale de la maladie.

Le médicament le plus ancien est l'etidronate à une dose de 5 à 7 mg/kg/jour. Ce traitement était administré pour une durée de 6 mois puis interrompu car les bisphosphonates ont un effet rémanent. Il était repris en cas de rechute.

Actuellement, on utilise le tiludronate. Il est administré par voie orale à la dose de 400 mg/kg/jour pendant 3 mois. Il réduit l'activité de la maladie dans 60% des cas et la normalise dans 30% des cas. Son efficacité n'est pas diminuée par un traitement préalable à l'etidronate.

Le risédronate à une dose de 30 mg/j pendant 2 mois peut être éventuellement utilisé.

Le pamidronate intraveineux est utilisé dans les cas rebelles ou très graves (complication neurologique). Il est utilisé dans les cas graves ou résistants aux autres bisphosphonates. Il est administré par voie parentérale à la dose de 60 à 180 mg par cure selon l'activité de la maladie. Le traitement réduit de 50 à 70% l'activité de l'os pagétique et peut la normaliser. La rémission est en général supérieure à un an.

Le zolédronate est le produit le plus efficace avec une très longue durée d'action (> 1 an).

On constate d'une part, une amélioration clinique (essentiellement les douleurs) et d'autre part une amélioration biologique. En effet, on espère une réduction d'au moins 50 % environ des paramètres de remodelage osseux (phosphatases alcalines, hydroxyproline) voire une normalisation avec les BP récents.

#### 2.6.3.3. Le syndrome SAPHO<sup>1 10</sup>

Ce syndrome désigne un ensemble d'atteinte cutanée, articulaire et osseuse. Les initiales SAPHO regroupe les différentes manifestations de la maladie que l'on peut observer: Synovite, Acné, Pustulose palmo-plantaire, Hyperostose, Ostéite.

- La synovite est une inflammation de la partie qui entoure l'articulation et se caractérise par une articulation enflée et douloureuse.
- L'acné est une inflammation chronique des follicules pilo-sébacés qui s'obstruent.
- La pustulose palmo-plantaire est une inflammation qui se caractérise par l'apparition de pustules sur la paume des mains ou la plante des pieds qui sèchent puis desquament.
- L'hyperostose correspond à une croissance excessive d'un os qui se manifeste par un épaissement puis une déformation.
- L'ostéite est définie comme une inflammation de l'os.
- L'ostéomyélite multifocale chronique récidivante est une des manifestations cliniques la plus souvent rencontrée.

Le pamidronate semble être un mode très efficace de thérapie pour les patients avec le syndrome SAPHO en diminuant les douleurs et en ayant une action favorable sur les lésions de pustulose.

#### 2.6.3.4. La nécrose aseptique de la hanche <sup>6</sup>

La nécrose aseptique de la hanche se caractérise par une ostéonécrose sans cause infectieuse de la tête fémorale a priori d'origine ischémique. Cette affection survient entre 30 et 60 ans avec une prédominance masculine. Elle évolue plus ou moins rapidement vers une douleur avec une limitation des mouvements.

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

### **3. INTÉRÊT DES** **BISPHOSPHONATES** **EN ODONTO-** **STOMATOLOGIE**



### **3.1. INTÉRÊT DES BISPHOSPHONATES EN PARODONTOLOGIE**

#### **3.1.1. Intérêt des bisphosphonates sur les parodontites sans traitement parodontal**

Sans traitement parodontal, l'évolution d'une parodontite conduit à la destruction de l'os alvéolaire qui entraîne à terme la perte des dents. En considérant les propriétés des bisphosphonates et en particulier leur action anti-résorptive, il est intéressant de se demander quels effets ces molécules pourraient avoir sur l'os atteint de parodontite sans traitement parodontal concomittant. En effet, les bisphosphonates pourraient être capables de diminuer les pertes de masse et de densité osseuses et d'améliorer les paramètres cliniques liés aux maladies parodontales.

La plupart des auteurs ont observé les effets de l'administration de bisphosphonates sans traitement parodontal concomittant sur des modèles animal, atteints de parodontite expérimentale. Des ligatures ou anneaux élastiques sont posés sur les molaires à la jonction amélo-cémentaire. Ils entraînent une accumulation accrue de plaque et de tartre, qui induit une réaction inflammatoire des tissus parodontaux. On obtient ainsi chez les animaux un modèle de parodontite reproductible et des changements prévisibles qui imitent ceux observés dans la parodontite humaine adulte.

##### **3.1.1.1. Administration de bisphosphonates par voie systémique**

###### **3.1.1.1.1. Administration de bisphosphonates par voie intraveineuse**<sup>25 155</sup>

138

###### **➤ Administration d'alendronate**<sup>25 155</sup>

Selon différents auteurs, sans traitement parodontal, l'administration d'alendronate par voie intraveineuse est susceptible de diminuer la résorption de l'os alvéolaire. En effet, l'alendronate à la concentration de 0,05mg/kg permet une diminution des pertes osseuses de 12% au niveau des zones de furcations chez le singe atteint de parodontite<sup>155</sup>. Sans bisphosphonate, le pourcentage de perte d'os alvéolaire était de 60% contre 48% après

l'administration d'alendronate à 0,05mg/kg. D'autre part, la distance entre la jonction amélo-cémentaire et la crête osseuse était d'environ 1,3mm sans bisphosphonate et seulement de 1mm après administration d'alendronate à 0,05mmg/kg. Des injections intraveineuses d'alendronate à la même concentration (0,05mg/kg) sont également capable de diminuer les pertes de densité minérale osseuse en particulier au niveau des sites interproximaux et des zones de furcations très atteints par la parodontite <sup>25</sup>. Dans ces deux études l'alendronate n'a pas d'effet sur les paramètres cliniques de profondeurs de poche, indices gingival et de plaque; d'autre part, à des concentrations plus élevées, telles que 0,25mg/kg, l'alendronate n'a pas d'effet sur la résorption et peut même s'avérer délétaire <sup>25; 155</sup>. En effet, selon Weinreb et *al.*, la perte osseuse est de 70% à cette dose c'est à dire supérieure à celle mesurée sur les sites témoin (60%).

L'administration d'alendronate est également suceptible de diminuer de manière significative l'expression des médiateurs de l'inflammation, jouant un rôle majeur dans la progression des parodontites <sup>26</sup>. L'alendronate à 0,05mg/kg a entraîné une diminution de la concentration de la prostaglandine E2 de 64%, du leucotriène B4 de 45% et du PAF (facteur activateur des plaquettes) de 36% dans les tissus gingivaux.

Un traitement d'alendronate à la même concentration peut entrainer une diminution significative de 50% de l'expression dans le tissu gingival de la métalloprotéinase matricielle MMP-8 (collagénase principale de dégradation de la matrice extra-cellulaire dans les tissus parodontaux) <sup>27</sup>. L'expression d'un inhibiteur tissulaire des MMP, TIMP-1, a également augmentée de manière significative dans le tissu gingival de 0,56pg/mg sans traitement à 2,56pg/mg de protéines tissulaires avec le traitement d'alendronate.

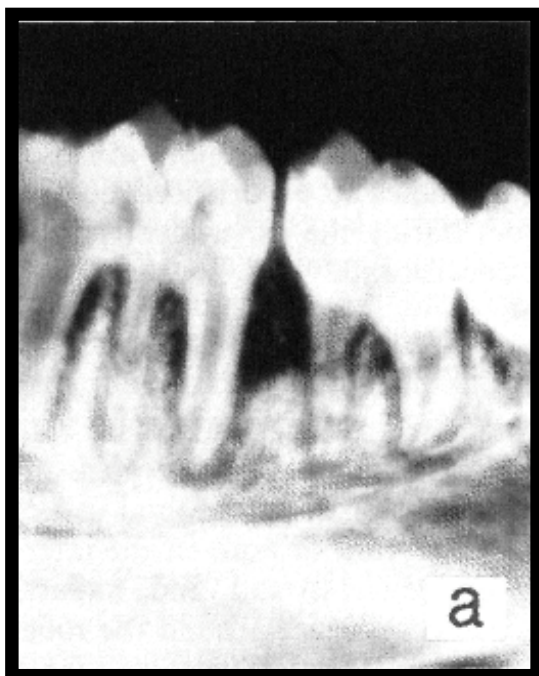
#### ➤ Administration de risédronate <sup>138</sup>

Les effets de l'administration intraveineuse de risédronate sur la résorption osseuse alvéolaire chez des rats atteints d'une parodontite expérimentale sont comparables à ceux de l'alendronate <sup>138</sup>. En effet, le risédronate a permis de diminuer la perte de surface osseuse entre la 1<sup>ère</sup> et la 2<sup>e</sup> molaire dès sa plus petite concentration (figure 3-15). Dans les groupes de contrôle, atteints de parodontite sans traitement, la surface osseuse moyenne mesurée était de  $0,91 \pm 0,51 \text{ mm}^2$ , tandis que dans les groupes traités par le risédronate, la surface osseuse était de  $1,21 \pm 0,54 \text{ mm}^2$ ,  $1,84 \pm 0,46 \text{ mm}^2$ ,  $3,82 \pm 1,38 \text{ mm}^2$  pour des concentrations respectives de 0,8; 1,6 et 3,2 $\mu\text{mol/kg}$ . Cette diminution semble donc particulièrement remarquable à la concentration la plus élevée de risédronate (3,2 $\mu\text{mol/kg}$ ). Cependant, notons que, compte

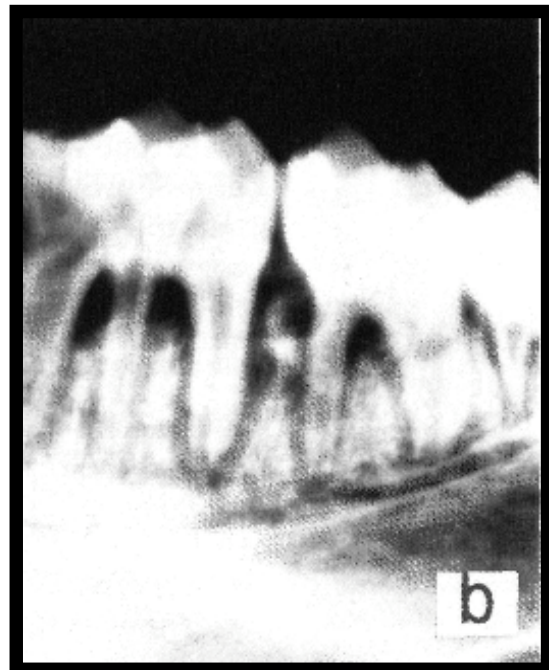
tenu de la marge d'erreur considérablement supérieure ( $3,82 \pm 1,38 \text{ mm}^2$ ) à celles des concentrations moins élevées, doubler la concentration de risédronate n'améliore pas les résultats de manière proportionnelle.

D'autre part, dans les groupes expérimentaux, la perte de densité minérale osseuse, mesurée entre la 1<sup>ère</sup> et la 2<sup>e</sup> molaires, est également inhibée de façon dose-dépendante. En effet, après l'induction de la parodontite, la perte de densité osseuse était de 80% au niveau des sites de contrôle, de 75% sur les sites d'injection de risédronate à  $0,8 \mu\text{mol/kg}$ , de 60% sur les sites à  $1,6 \mu\text{mol/kg}$  et de 20% sur les sites à  $3,2 \mu\text{mol/kg}$ . L'inhibition de la perte de densité osseuse est particulièrement remarquable pour des injections de risédronate à la concentration de  $3,2 \mu\text{mol/kg}$  puisqu'elle a permis une inhibition de la perte osseuse de 60%.

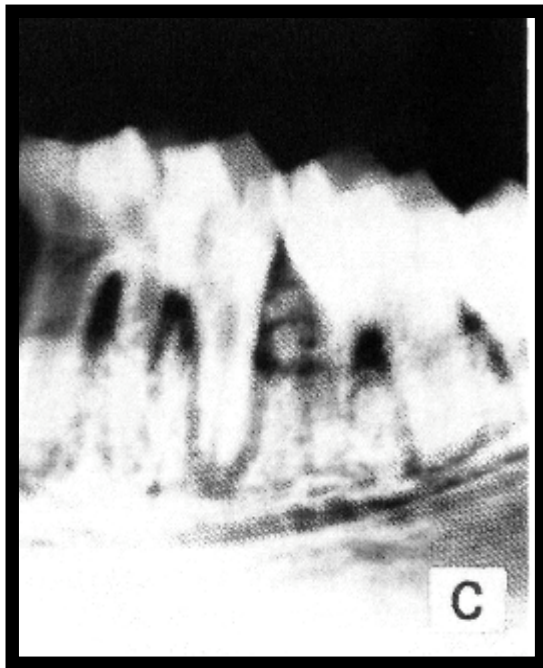
En outre, chez les animaux, ayant reçu le traitement, les ostéoclastes présents sur les sites d'injection ont été détachés de la surface de l'os alvéolaire et ont dégénéré, prenant des formes arrondies avec perte de polarité et pycnose, devenant incapables de réaliser leur fonction ostéoclastique. En agissant directement donc sur la forme et le nombre des ostéoclastes présents sur les sites atteints, l'administration systémique de risédronate a permis une diminution de la résorption de l'os alvéolaire atteint de parodontite sans traitement parodontal.



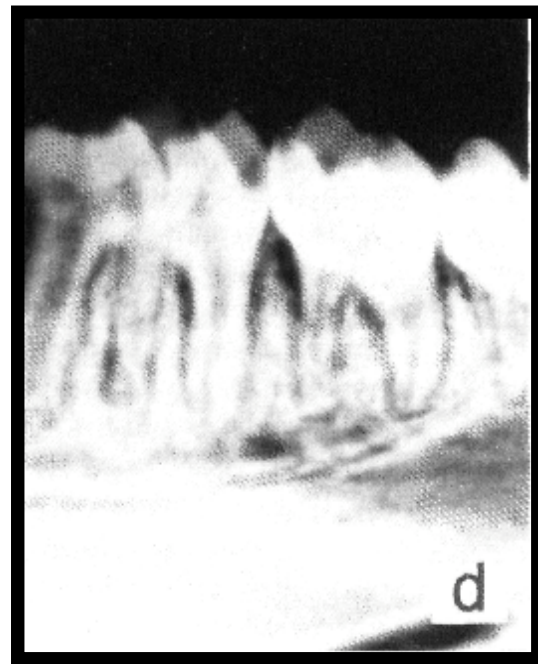
a: groupe témoin



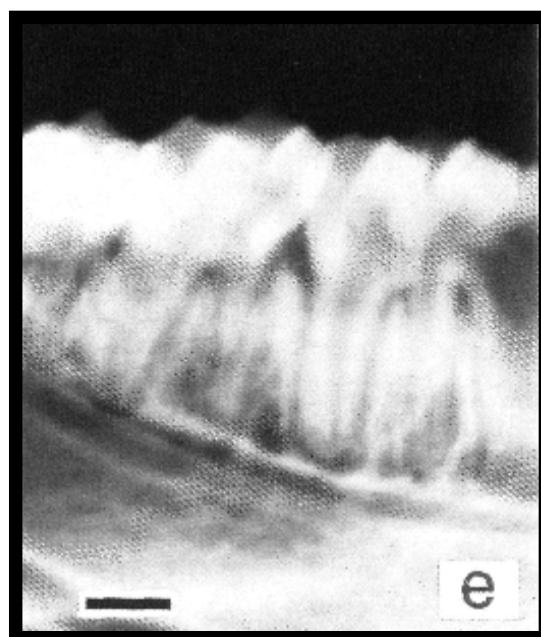
b:  $0,8 \mu\text{mol/kg}$  de risédronate



c: 1,6 µmol/kg de risédronate



d: 3,2 µmol/kg de risédronate



e: site de contrôle (sans parodontite, ni injection)

Figure 3-15: Radiographies alvéolaires des 1<sup>ères</sup> et 2<sup>e</sup> molaires de rats ayant reçu ou non des injections de risédronate<sup>138</sup>

### 3.1.1.1.2. Administration de bisphosphonates par voie sous-cutanée<sup>8; 102</sup>

Lorsque l'administration se fait par voie sous-cutanée, on obtient les mêmes résultats sur la diminution des pertes osseuses. L'administration sous-cutanée d'alendronate a permis une inhibition dose-dépendante de la perte osseuse chez le rat atteint de parodontite<sup>102</sup>. La perte osseuse était de 5mm pour le groupe témoin, atteint de parodontite et non traité par l'alendronate. Le traitement prophylactique a lui entraîné une perte osseuse de 3,5mm, 3mm, 1mm pour des doses respectives de 0,01; 0,05; 0,25mg/kg, tandis que le traitement curatif administré à la dose unique de 0,25mg/kg a entraîné une perte osseuse de 1mm. À la dose de 0,25mg/kg, l'administration d'alendronate par voie sous-cutanée, qu'elle soit curative ou prophylactique, a permis la même inhibition de la perte osseuse. Le traitement a également permis de réduire les lésions tissulaires du parodonte, phénomène couplé à la diminution de l'activité de la myélopéroxydase, enzyme hémique présente en concentrations importantes dans les granules primaires des polymorphonucléaires neutrophiles.

D'après Alencar et *al.*, des injections sous-cutanées de clodronate ont permis une diminution significative des résorptions de l'os alvéolaire chez le rat<sup>8</sup>. En effet, dans leur étude en 2002, Alencar et *al.* ont constaté qu'une administration "prophylactique" de clodronate, c'est à dire débutant avant l'induction d'une parodontite, a permis une réduction des pertes osseuses alvéolaires de 25,8%, 61,6% et 75,5% par rapport au groupe non traité, pour des doses respectives de 1; 5 et 25 mg/kg. Il semble donc y avoir un effet pallier. En effet, on constate une nette amélioration entre les doses de 1 et 5 mg/kg, tandis qu'elle est moins marquée entre les doses de 5 et 25 mg/kg. La dose optimale de clodronate permettant la diminution de la résorption alvéolaire est donc de 5 mg/kg.

Dans les groupes, ayant reçu des injections "curatives" de clodronate, c'est à dire débutant après l'induction de la parodontite, le traitement a aussi permis de diminuer les pertes osseuses alvéolaires de 20%, 60%, et 69% par rapport au groupe non traité pour des doses respectives de 1; 5 et 25 mg/kg. On peut constater que ces résultats sont très proches et ne mettent donc pas en valeur un mode d'administration. Les injections de clodronate, qu'elles soient "prophylactiques" ou "curatives" ont également permis une diminution significative du nombre de cellules mononuclées et d'ostéoclastes présents sur les sites en question, comparativement aux rats non traités.

### 3.1.1.1.3. Administration de bisphosphonates par voie orale <sup>118; 147</sup>

Même si la biodisponibilité de la molécule est moindre lorsqu'elle est administrée par voie orale, Reddy et *al.* ont choisi d'étudier l'effet d'un traitement d'alendronate (3mg/kg par semaine) par voie orale sur une parodontite chez le chien <sup>118</sup>. L'administration d'alendronate a entraîné une perte de hauteur d'os de  $0,2\text{mm} \pm 0,1\text{mm}$  contre  $1,4 \pm 0,1\text{mm}$  pour le groupe traité par le placebo. Une tendance à la diminution de la perte d'attache et de mobilité est également observée en faveur du groupe traité par l'alendronate. D'autre part, à la fin de l'expérience, le pourcentage de densité minérale osseuse était de  $96,8 \pm 1,8\%$  pour le groupe traité par l'alendronate contre  $85,2 \pm 4,7\%$  pour le groupe placebo. Le traitement d'alendronate a donc également permis d'empêcher une perte de densité osseuse. Cependant, notons que, compte tenu de la marge d'erreur considérable ( $85,2 \pm 4,7\%$ ), les résultats sur la densité minérale osseuse ne sont pas aussi bons que ceux sur la hauteur d'os. Ainsi même si les bisphosphonates administrés par voie orale sont moins absorbés que ceux administrés par voie intraveineuse, on constate que l'administration d'alendronate par voie orale est capable d'effets remarquables sur la hauteur de l'os atteint de parodontite, moins sur la densité minérale osseuse. Il faut toutefois souligner que, dans cette étude, les chiens ont été traités pendant 6 mois contrairement aux études précédentes où les bisphosphonates étaient administrés sur une plus courte durée.

Chez l'Homme, un traitement d'etidronate par voie orale peut également avoir des effets bénéfiques sur les profondeurs de poches et les saignements gingivaux sans traitement parodontal <sup>128</sup>. Le cas d'une femme de 63 ans, atteinte d'une parodontite, dont les profondeurs de poche étaient comprises entre 4 et 7 mm et traitée par 200mg/j d'etidronate pendant deux semaines deux fois par an pendant deux ans, a été étudié. Le gonflement de la gencive aurait été atténué dès après la première administration d'etidronate sans traitement parodontal (Figure 3-16). Ils ont également observé une diminution de la mobilité des dents, passant en moyenne de 2 au début de l'étude à 0 après deux ans, ainsi qu'une diminution des profondeurs de poches parodontales de 5mm en moyenne au début de l'étude à 3mm en moyenne après deux ans d'étude. Le traitement d'etidronate semble donc avoir permis une nette amélioration des paramètres cliniques sans traitement parodontal.

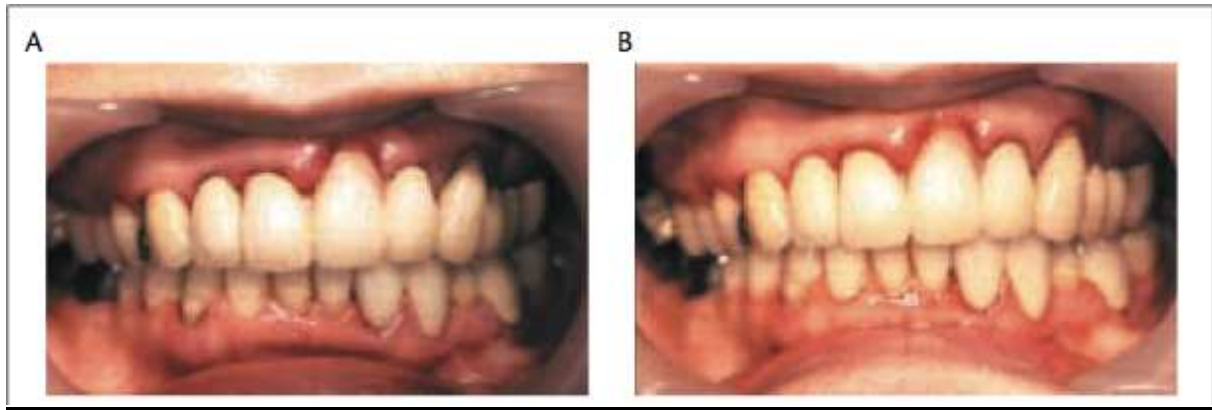


Figure 3-16: Photographies de la patiente avant le traitement d'étidronate (A) et au bout d'un an de traitement (B). <sup>147</sup>

#### 3.1.1.2. Administration de bisphosphonates par voie topique <sup>63; 103; 137</sup>

Les bisphosphonates suivants sont administrés par voie topique, c'est à dire par des injections sous-périostées directement au niveau des sites atteints de parodontite. Ces injections locales sont intéressantes compte tenu des conséquences néfastes connues de l'administration intraveineuse et de la faible biodisponibilité des bisphosphonates administrés par voie orale.

##### ➤ Administration de clodronate <sup>103</sup>

L'administration topique de clodronate permet également de diminuer la résorption osseuse alvéolaire chez des rats atteints de parodontite <sup>91</sup>. En effet, selon les radiographies, des injections sous-périostées de clodronate entre la 1<sup>ère</sup> et la 2<sup>e</sup> molaires, ont significativement prévenu la perte osseuse. Les analyses histologiques ont également montré une diminution du nombre d'ostéoclastes le long de la surface radiculaire sur les sites d'injection de clodronate. De plus, un grand nombre d'ostéoclastes s'est détaché de la surface de l'os alvéolaire et a dégénéré, prenant des formes arrondies et perdant leur polarité. D'autre part, Mitsuta et *al.* ont constaté que l'induction de la parodontite a entraîné une perte de la densité minérale osseuse de 25% et que l'administration de clodronate a permis de diminuer de 11% cette perte de densité.



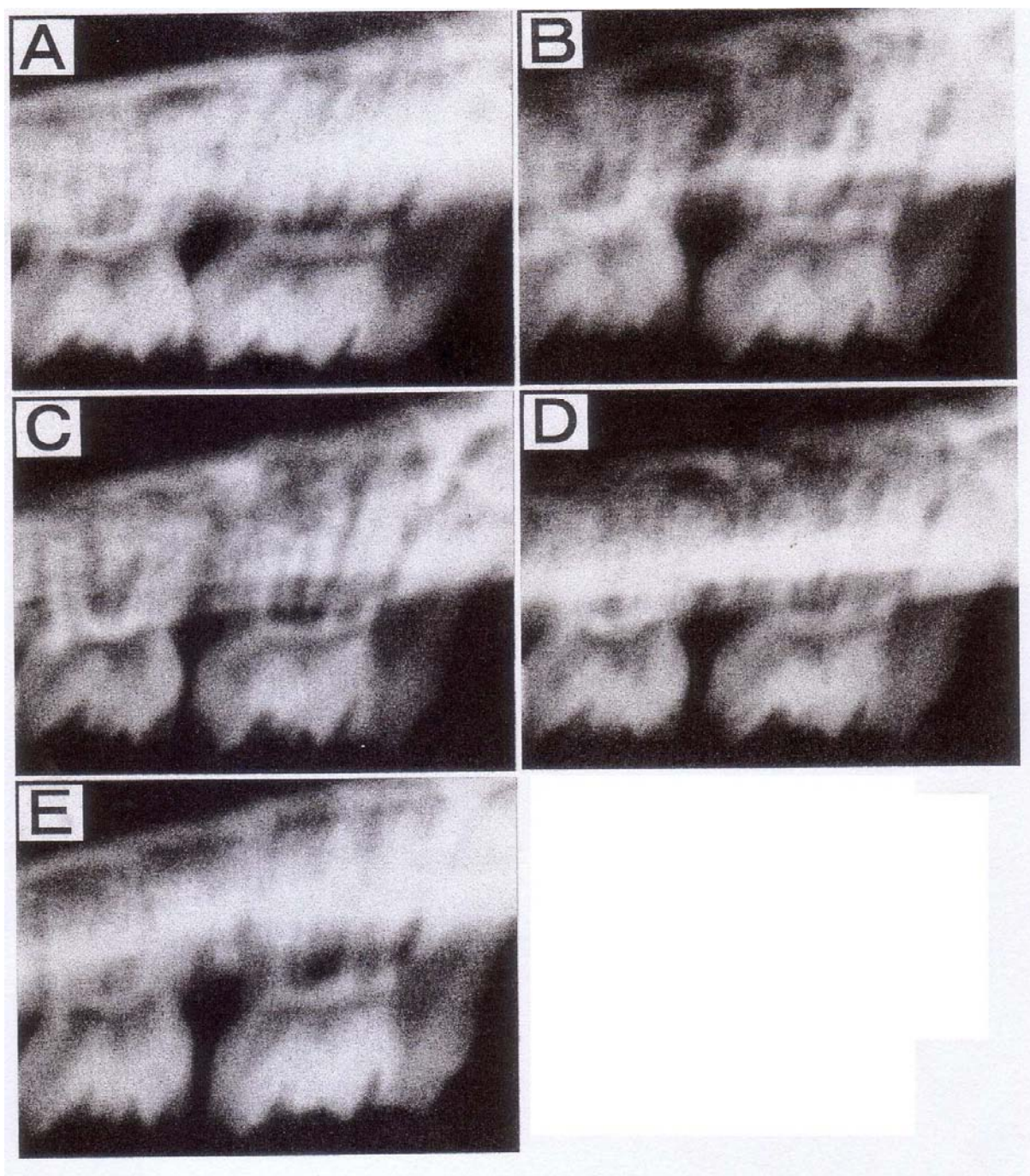


Figure 3-17: Radiographies alvéolaires des 1<sup>ères</sup> et 2<sup>e</sup> molaires maxillaires. <sup>103</sup>

- A. Site de contrôle sans anneau élastique
- B. Site de contrôle avec l'anneau élastique
- C. D. et E. Sites expérimentaux



➤ Administration d'olpadronate<sup>63</sup>

L'administration d'olpadronate a également entraîné une inhibition marquée de la perte osseuse<sup>60</sup>. Le volume osseux inter-radiculaire moyen était de  $35 \pm 5,5\%$  pour le groupe traité par l'olpadronate contre seulement  $23,6 \pm 6,3\%$  pour le groupe atteint de parodontite mais non traité. D'autre part, ils ont pu constater que le traitement d'olpadronate a entraîné les mêmes modifications morphologiques des ostéoclastes que celles observées à l'administration de clodronate. Ils se sont détachés de la surface de l'os, ont pris une forme arrondie, et présenté une perte de polarité, ainsi que l'absence de frontières hérissées.

➤ Administration de TRK-530<sup>137</sup>

Le TRK-530, (dihydrogène disodium [4 - (méthylthio) phénylthio] methanebisphosphonate) est un bisphosphonate synthétique possédant une chaîne anti-oxydante. L'administration de TRK-530, grâce aux différentes propriétés de cette molécule, a permis de diminuer les pertes d'os alvéolaire chez le rat atteint de parodontite. Cette molécule possède des propriétés anti-résorptives. Observée radiographiquement, l'administration topique de TRK-530 a permis de prévenir la résorption osseuse alvéolaire (figure 3.18).

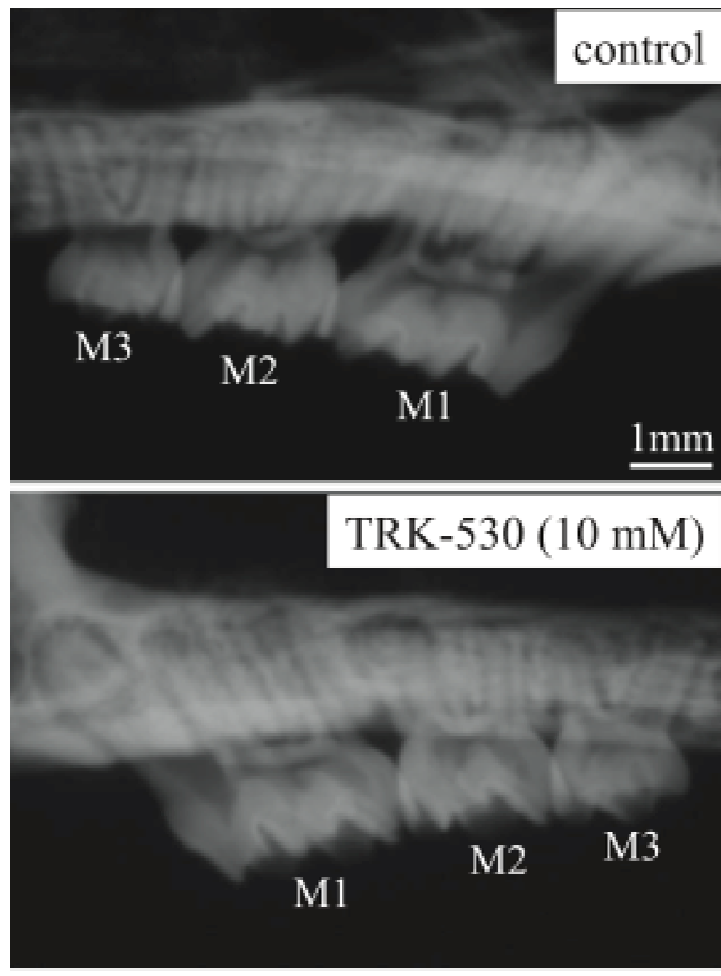


Figure 3.18: Radiographie alvéolaire des 1<sup>ère</sup>, 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> molaires supérieures (M1, M2, M3) de rats souffrant de parodontite.<sup>137</sup>

Sur la radiographie supérieure, le rat a reçu un placebo. On observe une sévère résorption verticale et horizontale de l'os alvéolaire dans la zone interdendaire entre M1 et M2, l'élargissement de l'espace desmodontal le long des racines, et l'augmentation irrégulière de la radiotransparence du reste de l'os alvéolaire. Sur la radiographie inférieure, on observe l'effet inhibiteur du TRK-530 à 10mM sur la perte osseuse alvéolaire. En effet, la perte d'os est moindre et les changements décrits sur la radiographie supérieure ne sont pas visibles.

Le TRK-530 possède également des propriétés anti-inflammatoires. En effet, l'administration de TRK-530 a empêché de façon dose-dépendante l'augmentation de la synthèse de PGE2, stimulé par l'induction de la parodontite. Sans bisphosphonate, la concentration de PGE2 était de 2ng/mL. Pour des doses respectives de 1; 5; 25; 125µmol, la concentration de PGE2 était cette fois de 1; 0,6; 0,4; 0,1ng/mL. L'administration de TRK-530

inhibe donc de façon dose-dépendante l'expression de PGE2 et l'augmentation de la dose de ce bisphosphonate s'avère efficace puisqu'à la dose la plus élevée, l'expression de PGE2 est quasiment inhibée.

L'expression de l'ARNm de COX-2 et donc l'expression de la protéine cox-2 ont également été empêchées. De plus, le TRK-530 a une chaîne latérale anti-oxydante et peut inhiber la synthèse de l'anion superoxyde qui réagit avec l'oxyde nitrique (NO) pour former le peroxy-nitrite (ONOO-), connu pour être un puissant stimulateur de l'expression de COX2. Ainsi l'inhibition de la synthèse de PGE2 par le TRK-530 pourrait être due, au moins en partie, à la propriété anti-oxydante de ce composé.

### 3.1.1.3. Conclusion

Même s'il y a une difficulté à comparer les données des diverses publications, car les familles et les doses de bisphosphonates administrés sont différentes, toutes les études ont montré une diminution de la résorption osseuse alvéolaire plus ou moins importante lors de l'administration de bisphosphonates sans traitement parodontal initial.

Chez le singe, l'administration intraveineuse d'alendronate à 0,05mg/kg a entraîné une diminution de la résorption osseuse de 12%<sup>155</sup>. À la même dose, administré par voie sous-cutanée chez le rat, l'alendronate a diminué la perte de hauteur d'os de 2mm<sup>102</sup>, tandis qu'administrée par voie orale, l'inhibition de la perte de hauteur d'os était d'environ 1,2mm chez le chien<sup>118</sup>. La voie sous-cutanée semble donc être le mode d'administration systémique d'alendronate le plus efficace sur la perte osseuse alvéolaire à la dose de 0,05mg/kg. La faible biodisponibilité des bisphosphonates absorbés par voie orale explique sans doute ces résultats. Les effets de l'administration intraveineuse de risédronate sur la résorption osseuse alvéolaire chez le rat atteint d'une parodontite expérimentale sont comparables à ceux de l'alendronate<sup>138</sup>.

Le risédronate, aminobisphosphonate de 3<sup>e</sup> génération, administré par voie intraveineuse, est également capable d'inhiber les pertes de surface osseuse moyenne entre les 1<sup>ères</sup> et les 2<sup>e</sup> molaires supérieures d'environ  $0,93 \pm 0,5 \text{ mm}^2$  à la dose de 1,6 µmol/kg chez les rats atteints de parodontite<sup>138</sup>. En agissant sur les ostéoclastes présents sur les sites d'injection, le risédronate a diminué la fonction ostéoclastique.

Selon plusieurs auteurs, la diminution de la résorption de l'os alvéolaire est essentiellement

liée à la propriété anti-ostéoclastique des bisphosphonates. L'activité de ces cellules est, en effet, compromise par modification de leur forme et diminution de leur nombre sur les sites en résorption. En effet, des ostéoclastes se sont détachés de la surface de l'os alvéolaire et ont dégénéré, prenant des formes arrondies avec perte de polarité et pycnose, devenant incapables de réaliser leur fonction. En se fixant préférentiellement au niveau de ces sites de remodelage osseux actif, l'alendronate et le risédronate, bisphosphonates de 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> génération, peuvent empêcher, à faible dose, les ostéoclastes de résorber l'os alvéolaire en provoquant des changements morphologiques de ces cellules. En effet, la modification de la forme des ostéoclastes observée dans l'étude de Shoji *et al.*<sup>138</sup>, semble correspondre à une modification structurelle de la bordure en brosse présente à la surface de l'ostéoclaste, qui serait liée à l'inactivation par les bisphosphonates de la pompe à protons ATPase-dépendante présente au niveau de cette bordure en brosse et nécessaire à l'acidification du milieu extracellulaire entraînant la dissolution du minéral osseux. En inhibant la formation de l'anneau d'actine, les molécules de bisphosphonates ont également entraîné une perte de polarité des ostéoclastes présents sur les sites atteints<sup>30; 111</sup>. D'autre part, l'observation de noyaux pycnotiques est un signe d'apoptose. En agissant sur la voie du mévalonate et en produisant une accumulation de l'isopentenyl pyrophosphate dans l'ostéoclaste, analogue toxique de l'ATP, les bisphosphonates aminés, tels que le risédronate et l'alendronate, ont entraîné l'apoptose des cellules ostéoclastiques sur les sites de remodelage actif que sont les sites atteints de parodontites.

D'autre part, ces aminobisphosphonates semblent également capables d'agir sur la réponse de l'hôte aux bactéries parodontogènes. En effet, l'administration d'alendronate a entraîné une diminution considérable de l'expression dans les tissus parodontaux des médiateurs inflammatoires, tels que la prostaglandine E2 (de 64%), du leucotriène B4 (de 45%) et du facteur d'activation des plaquettes (de 34%), ainsi qu'une diminution de l'expression des métalloprotéinases, en particulier MMP-8 (de 50%), collagénase principale de la dégradation de la matrice extracellulaire dans les tissus parodontaux<sup>26</sup>. L'alendronate à 0,05mg/kg a également permis de réduire les lésions tissulaires du parodonte, phénomène couplé à la diminution de l'activité de la myéloperoxydase, enzyme hémiqque présente en concentrations importantes dans les granules primaires des polymorphonucléaires neutrophiles<sup>102</sup>. La parodontite étant une maladie chronique inflammatoire, en diminuant l'expression de ces différents acteurs de l'inflammation, chez l'animal, l'administration d'alendronate à la dose de 0,05mg/kg est capable de diminuer l'inflammation, d'empêcher de perturber l'homéostasie des tissus et par conséquent de diminuer la destruction du collagène, de la matrice et de l'os.

Néanmoins, l'administration d'une dose plus élevée d'alendronate (0,25mg/kg) est inefficace sur la résorption de l'os alvéolaire et peut même augmenter celle-ci par rapport au témoin (70% de perte osseuse contre 60% sans traitement) <sup>155</sup>. La cause de ce résultat est incertaine. Mais certains auteurs ont constaté que les effets de certains bisphosphonates, en particulier les amino-bisphosphonates, peuvent aller dans des directions opposées avec le même principe actif à des concentrations différentes <sup>4; 161</sup>. En effet, l'administration de fortes doses d'aminobisphosphonates pourrait entraîner une augmentation de l'inflammation en stimulant localement la libération des cytokines pro-inflammatoires IL-1 $\beta$  et IL-6 notamment dans les tissus parodontaux et empêcheraient donc le processus de cicatrisation parodontale <sup>4; 161</sup>.

L'administration d'un non aminobisphosphonate, le clodronate à la dose de 5mg/kg par voie sous-cutanée, a permis une diminution optimale des pertes osseuses (60%) et paraît donc la molécule la plus efficace dans la diminution de la résorption de l'os alvéolaire <sup>8</sup>. Les non aminobisphosphonates produisent un analogue toxique de l'ATP capable d'entraîner la mort cellulaire. Il est également envisageable que, grâce à son action anti-inflammatoire, le clodronate ait diminué la sécrétion de différents médiateurs de l'inflammation induite par les bactéries parodontogènes. En effet, *in vitro*, l'analogue toxique dérivé du clodronate est l'AppcCl2p <sup>31</sup>, qui diminue la production par les macrophages de TNF-  $\alpha$ , d'IL1-  $\alpha$  et de l'oxyde nitrique et qui induit l'apoptose de lignées cellulaires dérivées de monocytes-macrophages *in vitro* et *in vivo* <sup>153 135</sup>. Ces effets s'expliquent en partie par l'inhibition de la liaison du facteur de transcription nucléaire NF KappaB à l'ADN macrophagique <sup>96</sup>. Notons que l'administration de cette molécule avant l'induction de la parodontite a permis le même pourcentage d'inhibition des pertes osseuses que son administration après induction de la parodontite. Un traitement de clodronate ne serait donc pas capable de prévenir l'apparition d'une parodontite chez le rat.

Enfin, la seule étude réalisée chez l'homme montre un réel bénéfice clinique après un traitement d'etidronate pendant deux ans sans traitement parodontal concomittant avec une nette amélioration des mobilités et des profondeurs de poches, passant de 5mm en moyenne au début de l'étude à 3mm en moyenne à la fin de l'étude.

De la même façon que l'administration systémique, l'administration de bisphosphonates par voie topique a permis une diminution de la résorption alvéolaire sans traitement parodontal initial <sup>63; 103; 137</sup>. Les résultats étant déduits radiographiquement, il est

difficile de comparer l'efficacité des molécules entre elles. La diminution de perte du volume osseux interradiculaire est d'environ 12% après des injections sous-périostées d'olpadronate, aminobisphosphonate de 2<sup>e</sup> génération<sup>63</sup>. En outre, il semble que la diminution de perte osseuse interradiculaire soit plus importante après un traitement topique de TRK-530 et de clodronate qu'après un traitement d'olpadronate. En effet, en plus de leur propriété anti-résorptive, le clodronate et le TRK-530 ont permis respectivement une diminution de la perte de densité minérale osseuse de 11% et une diminution de l'expression des médiateurs de l'inflammation sur les sites injectés. Des injections sous-périostées de clodronate semble donc avoir les mêmes effets anti-inflammatoires que lorsqu'il est administré par voie sous-cutanées. Enfin, l'utilisation topique de TRK-530 semble être la plus prometteuse parce qu'il possède des propriétés anti-résorptive, anti-oxydante et anti-inflammatoire. A la dose la plus élevée (125µmol), il a ainsi entraîné une inhibition presque totale de l'expression de PGE2, qui constitue l'un des médiateurs de l'inflammation les plus puissants particulièrement en parodontologie. Grâce à sa chaîne latérale anti-oxydante, le TRK-530 peut inhiber la synthèse de l'anion superoxyde qui réagit avec l'oxyde nitrique (NO) pour former le peroxy-nitrite (ONOO-), connu pour être un puissant stimulateur de l'expression de COX2. En inhibant l'expression de PGE2 et la synthèse du peroxy-nitrite, le TRK-530 pourrait avoir diminué l'expression de RANK-L dans les cellules ostéoblastiques, dont l'interaction avec le récepteur RANK, exprimé à la surface des cellules précurseurs des ostéoclastes, détermine le contact de cellule à cellule nécessaire à la maturation ultérieure du précurseur ostéoclastique. Le TRK-530 a donc réduit la résorption de l'os alvéolaire en diminuant le nombre des ostéoclastes présents sur les sites atteints par deux mécanismes : en promouvant l'apoptose de ces cellules et en diminuant la différenciation et l'activation de ostéoclastes.

### **3.1.2. Intérêt des bisphosphonates en complément du traitement parodontal initial**

Lors de la thérapeutique initiale, le détartrage et le surfaçage radiculaire permettent l'élimination des dépôts de tartre, la désorganisation du biofilm, la détoxification de la surface radiculaire, un débridement des poches parodontales, une réaction favorable du système de défense de l'hôte et une cicatrisation gingivale qui se traduira par une diminution ou

disparition des signes d'inflammation gingivale. Ce traitement « non chirurgical » peut s'avérer suffisant. Les études suivantes nous renseignent sur les effets d'un traitement à base de bisphosphonates en complément du traitement parodontal initial, sont décrites chez l'Homme et l'administration des différents bisphosphonates se fait par voie orale.

### 3.1.2.1. Administration d'alendronate par voie orale<sup>82; 121</sup>

Rocha et *al.* ont réalisé une étude sur les effets de 6 mois d'un traitement d'alendronate (10mg/j) associé à un traitement parodontal initial, sur des femmes ménopausées, âgées de 55 à 65 ans, atteintes de parodontites légères, avec des poches comprises entre 3 et 3,5mm. Après six mois de traitement, ils ont constaté une diminution des profondeurs de sondage de  $-0,8 \pm 0,3$  mm pour les patients traités par l'alendronate contre  $-0,4 \pm 0,4$  mm pour le groupe de contrôle, ayant reçu le traitement parodontal initial sans alendronate. Ils ont également observé une diminution des saignements gingivaux de  $-0,3\% \pm 0,13\%$  pour les patients traités par l'alendronate contre  $-0,2\% \pm 0,06\%$  pour le groupe de contrôle. En considérant les marges d'erreurs, le bisphosphonate n'a réellement permis qu'une légère amélioration de ces paramètres cliniques.

Douze mois de traitement à l'alendronate (10mg/j) et au risédronate (5mg/j) ont permis une légère amélioration des paramètres cliniques<sup>82</sup>. L'étude portait sur 70 patients atteints de parodontites modérées à sévères, traités ou non par des bisphosphonates. Il faut souligner qu'aucune différence du niveau d'attache clinique n'a été mesurée entre le groupe traité par les bisphosphonates (en moyenne  $0,48 \pm 0,07$ ) et le groupe témoin (en moyenne  $0,46 \pm 0,06$ mm) à la fin des six premiers mois de l'étude. Le bénéfice clinique du surfaçage a pu masqué l'efficacité des bisphosphonates au cours des 6 premiers mois. Ceci est cohérent avec les conclusions de Cugini et *al.*, qui ont rapporté que le surfaçage et les soins d'entretien sur une période de 12 mois entraînent une amélioration des mesures cliniques surtout au bout des 6 premiers mois de traitement<sup>41</sup>. L'effet significatif du traitement n'a pu être constaté qu'à partir du 6<sup>e</sup> mois avec une petite amélioration du niveau d'attache clinique de  $0,64 \pm 0,08$ mm contre  $0,45 \pm 0,08$ mm pour le groupe témoin et seulement sur les sites atteints de parodontite modérée, c'est à dire dont les profondeurs de sondage étaient comprises entre 4 et 6mm au début de l'étude. Le traitement d'alendronate combiné au traitement parodontal n'a donc pas

été plus efficace que le surfaçage seul sur les sites atteints de parodontite sévère dont les profondeurs de sondage étaient supérieures à 7 au début de l'étude. De plus, le traitement d'alendronate n'a pas permis une amélioration notable du niveau d'attache clinique puisque le gain d'attache obtenu grâce au bisphosphonate n'est en réalité que d'environ 0,10mm. Le traitement d'alendronate n'a donc pas été efficace sur les sites atteints de parodontite sévère et que peu efficace sur les sites atteints de parodontite modérée.

#### 3.1.2.2. Administration d'etidronate par voie orale <sup>147</sup>

L'administration d'etidronate par voie orale (200mg/j en cure de 2 semaines tous les 3 mois pendant 3 ans) en complément d'un traitement parodontal initial, entraîne une amélioration des mobilités dentaires et des profondeurs des poches parodontales chez trois patientes atteintes de parodontites modérées à sévères <sup>128</sup>. Les deux traitements conjugués ont permis de supprimer les mobilités, passant en moyenne au début de l'étude de 2 à 0 après deux ans de traitement. L'administration du bisphosphonate a également entraîné une diminution des profondeurs de poches parodontales, passant en moyenne au début de l'étude de 5mm à 2mm après deux ans de traitement. Comme dans l'étude de Lane et *al.* <sup>77</sup>, ces effets ont été observés après 6 à 12 mois de traitement. En outre d'après une seconde étude, en 2003, Takaishi et *al.* ont constaté que la densité moyenne de l'os alvéolaire semble avoir sensiblement augmentée au cours de la période de traitement <sup>146</sup>.

#### 3.1.2.3. Conclusion

En ce qui concerne les essais sur l'homme, la littérature existante tend à démontrer une légère amélioration des paramètres cliniques après l'administration de bisphosphonates en complément d'un traitement parodontal conventionnel. Concernant les paramètres cliniques, les études ont indiqué que les bisphosphonates seraient capables, en plus d'empêcher la perte osseuse alvéolaire, d'amorcer la guérison, en agissant sur les paramètres cliniques en réduisant les profondeurs des poches au sondage et les mobilités dentaires <sup>82; 120; 147</sup>. Cependant, l'administration de ces molécules combinée à un traitement parodontal initial ne nous donne pas objectivement de résultats supplémentaires. En effet, on constate que l'administration de



bisphosphonates n'améliore pas les bénéfices cliniques d'un traitement parodontal traditionnel sur des parodontites modérées (poches comprise entre 4 et 6 mm). Selon Knowles et *al.*, pour des poches initiales de 4 à 6 mm, le surfaçage radiculaire à l'aveugle entraîne une diminution moyenne des poches parodontales d'environ 3 mm après un an de traitement et un gain d'attache d'environ 2 mm, tandis que le surfaçage des racines à ciel ouvert permet une diminution des profondeurs de poche d'environ 4mm, ainsi qu'un gain d'attache d'environ 2,5 mm <sup>157</sup>. La question du bénéfice clinique réel du bisphosphonate n'est donc pas clairement établie, puisque avec un traitement parodontal traditionnel et un bon contrôle de plaque sans bisphosphonate, on obtient sur des parodontites modérées des résultats similaires voire meilleurs. D'autre part, sur des patients atteints de parodontites modérées à sévères, un traitement antibiotique (choisi selon le test ARN IAI PadoTest 4-5) associé à un surfaçage radiculaire, montre des bénéfices supplémentaires sur les profondeurs de poches comparé au surfaçage seul contrairement aux traitements par bisphosphonates. En outre, le traitement d'alendronate combiné au traitement parodontal n'a pas été plus efficace que le surfaçage seul sur les sites atteints de parodontite sévère dont les profondeurs de sondage étaient supérieures à 7 au début de l'étude <sup>82</sup>. Notons que, le surfaçage des racines à ciel ouvert permet une diminution des profondeurs de poche d'environ 4mm, ainsi qu'un gain d'attache d'environ 2,5 mm après un an <sup>157</sup>. En conclusion, l'administration de bisphosphonates par voie orale en complément d'un traitement parodontal initial ne permet pas d'augmenter les bénéfices cliniques des méthodes de traitement traditionnel ni sur les parodontites modérées ni sur les parodontites sévères.

### **3.1.3. Intérêt des bisphosphonates sur les phases de chirurgies parodontales**

159 20 158 160

En présence de lésions profondes, le traitement non chirurgical peut se révéler décevant car les chances de débrider efficacement les parois radiculaires sont alors limitées. L'acte chirurgical est alors une thérapeutique de choix. Des volets muco-périostés sont ainsi intéressants pour accéder à la surface de l'os alvéolaire et aux racines dans un grand nombre de procédures parodontales (le débridement, l'élimination des poches, la gestion des défauts parodontaux). Ce lambeau chirurgical produit une activité passagère de résorption de l'os

alvéolaire. En effet, la chirurgie parodontale stimule l'activité des ostéoclastes avec des quantités variables de perte osseuse alvéolaire. Cette activité de résorption, lorsqu'elle est couplée avec des facteurs d'irritation locale, peut entraîner des pertes osseuses plus conséquentes. L'application topique de bisphosphonates entre le lambeau et l'os alvéolaire, pourrait diminuer cette résorption. De 1995 à 1999, Yaffe et al. ont étudié la dose de bisphosphonates et le temps d'application nécessaires à la diminution de la résorption osseuse alvéolaire après levée d'un lambeau muco-périosté chez le rat. Le bisphosphonate est délivré par une éponge placée directement ou indirectement au contact de l'os. Une éponge imprégnée d'une solution d'alendronate à des concentrations de 0,15; 0,75; 1,5 mg/mL, appliquée pendant 10 secondes contre l'os n'a pas permis de diminuer la résorption de l'os après levée d'un lambeau <sup>139</sup>. L'éponge, trempée cette fois dans une solution de 20mg/mL et appliquée pendant 20 secondes contre l'os, a permis une diminution marquée de la résorption de l'os, en maintenant la hauteur de la crête alvéolaire <sup>160</sup>. La surface moyenne d'os mesurée au niveau des sites traités était de  $18,96 \pm 1,37$ . Cette surface moyenne était de seulement  $12,50 \pm 0,57$  sur les sites où un lambeau a été levé et une éponge imbibée de solution saline appliquée contre l'os. Sur les sites de contrôle, où aucune chirurgie ni aucun traitement n'ont été réalisés, une surface moyenne de  $23 \pm 1,04$  est mesurée.

En 1999, ils ont étudié l'efficacité de l'absorption d'alendronate par l'os lorsque le médicament est délivré par une éponge de gélatine imbibée d'alendronate radiomarké appliquée localement sur le site chirurgical <sup>158</sup>. Les résultats montrent que seulement 10% de l'alendronate total contenu dans l'éponge de gélatine ont été absorbé localement par l'os. 0,2% est retrouvé dans le tibia.

En conclusion, lors de chirurgies parodontales, l'application locale d'amino-bisphosphonate contre l'os exposé est capable de diminuer significativement l'activité passagère de résorption produite par la levée d'un lambeau. Une autre approche pour l'administration topique de bisphosphonates serait l'utilisation de substituts osseux synthétiques à qui l'on pourrait incorporer des bisphosphonates. D'après Josse et *al.*, l'adjonction de bisphosphonates à des substituts osseux synthétiques permettrait d'inhiber localement la résorption osseuse en agissant directement sur le recrutement, la morphologie et l'activité des ostéoclastes. En plaçant le matériau sous le lambeau muco-périosté, on pourrait donc combiner les propriétés ostéoconductrices des biomatériaux de phosphate de calcium et anti-résorptives des bisphosphonates et diminuer ainsi les pertes osseuses liées à la chirurgie parodontale.

une cinétique de libération compatible avec l'inhibition de la résorption osseuse.

#### **3.1.4. Intérêt des bisphosphonates sur la thérapeutique parodontale de soutien**

Le but de la thérapeutique parodontale de soutien est de maintenir ou de rétablir l'équilibre entre les facteurs pathogènes et la résistance de l'hôte, de telle sorte qu'aucun processus pathologique ne soit réinitié. Elle comprend la thérapeutique parodontale de soutien secondaire, anciennement appelée maintenance parodontale, et la thérapeutique parodontale palliative, pour les patients ne pouvant recevoir de thérapie parodontale traditionnelle. Cette dernière pourrait trouver un intérêt particulier à l'utilisation des bisphosphonates dans la prise en charge des patients atteints de maladies parodontales, mais ne pouvant recevoir un traitement traditionnel. Cependant, aucune étude rapportant les effets des bisphosphonates sur la thérapeutique parodontale de soutien n'a été décrite.

#### **3.1.5. Discussion**

Les maladies parodontales sont des maladies inflammatoires déterminées par de multiples facteurs. Outre les microorganismes pathogènes, divers facteurs propres à l'hôte déterminent le développement d'une parodontite à partir d'une gingivite antérieure. Parmi ces facteurs, on compte les réponses immunitaires déclenchées par les agents pathogènes. Ainsi si on se base sur l'hypothèse que la défense immunitaire n'est pas parfaite ou capable d'échec et peut être déréglementée, l'efficacité prouvée des bisphosphonates à inhiber l'activité de résorption osseuse par les ostéoclastes a ainsi conduit à envisager leur utilisation dans la gestion des maladies parodontales comme un facteur de modulation de la réponse de l'hôte. Les bisphosphonates, associés au traitement parodontal ne donnent pas de bénéfices supplémentaires aux traitements parodontaux traditionnels. Néanmoins, selon la plupart des études décrites, sans traitement parodontal, les bisphosphonates sont capables de diminuer les pertes d'os alvéolaire dues aux maladies parodontales en agissant directement sur les ostéoclastes grâce à leur propriété anti-résorptive ou pour certains indirectement grâce leur propriété anti-inflammatoire. La possibilité de leur utilisation dans le traitement des maladies parodontales n'est donc pas à exclure. En effet, il pourrait être intéressant d'envisager l'utilisation de ces molécules quand le traitement parodontal classique n'est pas possible, comme par exemple dans la thérapeutique parodontale de soutien palliative, réservée aux

patients ne pouvant recevoir un traitement approprié. La thérapeutique de soutien palliative s'adresse à des patients handicapés, souvent atteints par les maladies parodontales, ne pouvant effectuer efficacement un bon contrôle de plaque et sur qui les traitements parodontaux traditionnels (détartrage, surfaçage radiculaire) sont difficilement réalisables. Elle s'adresse également à des patients atteints de maladies systémiques qui contre-indiquent une approche parodontale classique comme par exemple le diabète non équilibré, les maladies chroniques nécessitant une corticothérapie ou un traitement immunosuppresseur au long cours, (ex : polyarthrite chronique évolutive, lupus érythémateux disséminé, la granulomatose de Wegener). Cependant, l'administration de bisphosphonates, à ces patients, polymédiqués, ajouterait la question des surmédications et des interactions médicamenteuses. D'autres études sont évidemment nécessaires avant d'envisager une quelconque utilisation de ces molécules dans ce cadre.

D'autre part, même si l'utilisation de ces molécules montre donc une méthode prometteuse pour la gestion des maladies parodontales par modification de la réponse de l'hôte, il y a un manque de données pour déterminer le bisphosphonate "idéal", le mode d'administration le plus pertinent et la concentration optimale. En outre, on a pu observer qu'en changeant la famille de la molécule de bisphosphonate ou la dose prescrite, une variation dans les effets de la guérison parodontale peut être observée.

Les données récentes publiées sur l'ostéochimionécrose nous amènent à la question de la rationalité de l'utilisation de bisphosphonates dans le traitement parodontal compte tenu du rapport bénéfice/risque d'un tel traitement. Une façon simple d'éviter les effets secondaires pourrait être l'administration topique des bisphosphonates. Cela semble être une option thérapeutique intéressante, permettant d'inhiber l'activité passagère de résorption osseuse post-chirurgicale. L'utilisation d'un biomatériau comme vecteur permettrait d'ailleurs un système contrôlé de délivrance du médicament. Ce mode d'administration pourrait constituer une véritable innovation et faire partie à l'avenir d'une nouvelle génération de biomatériaux, qui pourraient acquérir un rôle fonctionnel en plus de leur utilisation principale ostéoconductrice pour la régénération osseuse. Cependant, l'avantage d'inhiber ou de ralentir la résorption osseuse après l'implantation d'un biomatériau au contact de l'os pourrait être à double tranchant. En fait, avec cette approche, la matière synthétique restera en contact avec l'os pour une plus longue période de temps et donc le processus de régénération osseuse sera ralenti.

On peut conclure que, même si les propriétés anti-résorptives et anti-inflammatoires des bisphosphonates ont un réel impact sur les maladies parodontales, il est encore nécessaire de

développer des études plus cliniques pour répondre aux questions du rapport bénéfice/risque (ostéonécrose, régénération osseuse ralentie, interactions médicamenteuses) de l'utilisation des bisphosphonates dans l'armada des thérapeutiques parodontales.

### 3.1.6. Tableaux récapitulatifs

#### **Tableaux 5 : Tableaux récapitulatifs des études portant sur les effets d'une administration de bisphosphonate sur la résorption de l'os alvéolaire causée par une parodontite.**

Tableau récapitulatif des études portant sur les effets d'une administration systémique de bisphosphonate sur la résorption de l'os alvéolaire causée par une parodontite chez l'animal.

| Auteurs                | Molécules utilisées             | Mode d'administration | Espèce animale | Effets sur la parodontite                                                                                                    |
|------------------------|---------------------------------|-----------------------|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Buduneli et al. (2005) | Alendronate + Doxycycline       | intraveineux          | Rats           | - diminution de la résorption<br>- diminution de l'expression de MMP-8 et MMP-14<br>- augmentation de l'expression de TIMP-1 |
| Menezes et al. (2005)  | Alendronate 0,01mg/kg 0,25mg/kg | Sous-cutané           | Rats           | - diminution de la résorption<br>- diminution de l'activité et de l'afflux des PMN                                           |
| Buduneli et al. (2004) | Alendronate + Doxycycline       | Intraveineux          | Rats           | - diminution de la résorption<br>- diminution des niveaux de PGE2, PGF2 $\alpha$ et LTB4                                     |
| Alencar et al.         | Clodronate 1mg/kg               | Sous-cutané           | Rats           | - diminution de la résorption<br>- diminution du nombre de cellules                                                          |

|                                    |                                                       |              |                  |                                                                                                                                                                                                                                 |
|------------------------------------|-------------------------------------------------------|--------------|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (2002)                             | 5mg/kg<br>25mg/kg                                     |              |                  | mononucléées<br>- diminution du nombre des ostéoclastes                                                                                                                                                                         |
| Shoji et<br><i>al.</i><br>(1995)   | Risédrone<br>0,8µmol/kg;<br>1,6µmol/kg;<br>3,2µmol/kg | Intraveineux | Rats             | - diminution de la résorption<br>- diminution de la perte de densité minérale osseuse<br>- diminution de l'activité, du nombre et de la maturation des ostéoclastes<br>- effets dose-dépendants                                 |
| Reddy et<br><i>al.</i><br>(1995)   | Alendronate<br>3mg/kg                                 | Oral         | Chiens<br>Beagle | - diminution de la résorption<br>- diminution de la perte de masse osseuse<br>- pas d'effet sur les paramètres cliniques (inflammation ou plaque)<br>- diminution de la perte d'attache<br>- diminution de la mobilité dentaire |
| Weinreb<br>et <i>al.</i><br>(1994) | Alendronate<br>0,05mg/kg                              | Intraveineux | Singes           | - diminution de la résorption                                                                                                                                                                                                   |
| Brunsvold et <i>al.</i><br>(1992)  | Alendronate<br>0,05mg/kg                              | Intraveineux | Singes           | - diminution de la résorption<br>- diminution de la perte de densité osseuse<br>- pas d'effet sur la plaque<br>- pas d'effet sur les profondeurs de poches<br>- pas d'effet sur l'inflammation gingivale                        |

**Tableau récapitulatif des études portant sur les effets d'une administration systémique de bisphosphonate sur la résorption de l'os alvéolaire causée par une parodontite chez l'homme.**

| <b>Auteurs</b>                   | <b>bisphosphonates utilisés</b>                                    | <b>Durée du traitement</b> | <b>Mode d'administration</b> | <b>Effets sur la parodontite</b>                                                                                                                                                                       |
|----------------------------------|--------------------------------------------------------------------|----------------------------|------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Lane et <i>al.</i><br>(2005)     | Alendronate<br>10 mg/j<br>Risédronate<br>5 mg/jour                 | 12 mois                    | Oral                         | - amélioration des paramètres cliniques<br>- diminution du remodelage osseux<br>- pas d'effet sur la masse osseuse                                                                                     |
| Rocha<br>(2004)                  | Alendronate<br>10mg/j<br>administré à<br>des femmes<br>ménopausées | 6 mois                     | Oral                         | - diminution de la résorption<br>- diminution du remodelage osseux<br>- amélioration des paramètres cliniques<br>- diminution de la distance crête<br>osseuse alvéolaire/jonction amélo-<br>cémentaire |
| Takaishi et <i>al.</i><br>(2003) | Étidronate<br>200mg/j                                              | 12 mois                    | Oral                         | - diminution des profondeurs de poche<br>- diminution de la mobilité des dents<br>- augmentation de la densité minérale<br>osseuse                                                                     |
| Takaishi et <i>al.</i><br>(2001) | Étidronate<br>200mg/j                                              | 12 mois                    | Oral                         | - diminution des profondeurs de poche<br>- diminution de la mobilité des dents                                                                                                                         |

**Tableau récapitulatif des études portant sur les effets d'une administration topique de bisphosphonate sur la résorption de l'os alvéolaire causée par une parodontite chez l'animal.**

| Auteurs                         | BP utilisés | Mode d'administration                                                                 | Espèce animale | Effets sur la parodontite                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|---------------------------------|-------------|---------------------------------------------------------------------------------------|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Shinoda et <i>al.</i> (2008)    | TRK-530     | Topique (injection sous-périostée)                                                    | rat            | <ul style="list-style-type: none"> <li>- prévention des pertes osseuses</li> <li>- inhibition dose-dépendante de synthèse de PGE2</li> <li>- inhibition dose-dépendante de l'expression de l'ARNm de COX-2</li> <li>- inhibition de la formation de peroxy-nitrite, puissant stimulateur de l'expression de COX-2</li> </ul> |
| Goya et <i>al.</i> (2006)       | Olpadronate | Topique (injection sous-périostée)                                                    | rat            | <ul style="list-style-type: none"> <li>- inhibition des pertes osseuses</li> <li>- modifications morphologiques marquées des ostéoclastes</li> </ul>                                                                                                                                                                         |
| Mitsuta et <i>al.</i> (2002)    | Clodronate  | Topique (injection sous-périostée)                                                    | rat            | <ul style="list-style-type: none"> <li>- inhibition des pertes osseuses</li> <li>- modifications morphologiques marquées des ostéoclastes</li> <li>- diminution du nombre des ostéoclastes</li> </ul>                                                                                                                        |
| Yaffe et <i>al.</i> (1993-1999) | Alendronate | Topique (pastille ou éponge de gélatine mises en place sous un lambeau muco-périosté) | rat            | <ul style="list-style-type: none"> <li>- diminution significative de la résorption osseuse alvéolaire</li> </ul>                                                                                                                                                                                                             |



## **3.2. INTÉRÊT DES BISPHOSPHONATES EN IMPLANTOLOGIE ORALE**

### **3.2.1. Introduction**

Les implants dentaires et les traitements par bisphosphonates sont des thérapeutiques courantes aujourd'hui. Des interrogations récurrentes concernent les conséquences de la mise en place d'implants chez des patients traités par des bisphosphonates et l'influence d'un tel traitement sur l'ostéo-intégration des implants. Cependant, quelques auteurs ont également analysé les bénéfices que pourraient apporter les bisphosphonates en implantologie dentaire. En effet, la capacité des bisphosphonates à affecter le remodelage osseux soulève des questions quant à l'influence de ces médicaments sur l'ostéo-intégration des implants dentaires, mais aussi sur les péri-implantites.

### **3.2.2. Intérêt des bisphosphonates sur l'ostéo-intégration**

#### **3.2.2.1. Administration de bisphosphonates par voie systémique**<sup>73 64 17 101 5 94</sup>

33 154

##### **3.2.2.1.1. Administration de bisphosphonates par voie orale**<sup>73 64 17 101</sup>

La prise par voie orale de bisphosphonates ne semble pas améliorer l'ostéo-intégration d'implants dentaires chez l'Homme. Selon une étude prospective, réalisée sur un groupe expérimental de 25 patients traités par bisphosphonates oraux (alendronate ou risédronate depuis 1 à 4 ans) et un groupe témoin de 25 patients non traité par bisphosphonates avec un suivi de 36 mois, le traitement de bisphosphonates ne semble pas affecter significativement le succès implantaire selon les critères d'Albrektsson<sup>73</sup>. Ces résultats sont observés sur l'intégration de 102 implants dans le groupe expérimental contre 108 dans le groupe témoin. Le taux de succès dans le groupe expérimental était de 100% contre 99,2% dans le groupe témoin. La prise de bisphosphonates n'a permis qu'une amélioration de 0,8% non significative de l'intégration des implants dans le tissu osseux alvéolaire. En outre, aucun cas d'ostéochimionécrose associée aux bisphosphonates n'a été observé.

Un pourcentage de succès comparable est observé dans une autre étude, où l'ostéo-intégration de 468 implants posés sur des patients traités par des bisphosphonates a été comparée à celle de 1450 implants dans le groupe de contrôle <sup>64</sup>. En effet, le pourcentage de succès implantaire était de 99,5% dans le groupe expérimental contre 99% pour le groupe témoin. Sur les 115 patients traités par une thérapeutique implantaire, 26 ont commencé à prendre des bisphosphonates après la chirurgie et les 89 autres étaient sous traitement avant la chirurgie. Pour les 89 patients qui prenaient des bisphosphonates avant la chirurgie implantaire, 27 prenaient du Fosamax® (alendronate) depuis plus de 3 ans, 5 prenaient de l'Actonel® (risédronate) depuis plus de 3 ans, 1 prenait du Bonviva® (ibandronate) depuis plus de 3 ans et 56 prenaient des bisphosphonates depuis moins de 3 ans. De plus, aucun des patients n'a développé de symptômes pouvant faire penser à une ostéonécrose des maxillaires associée aux bisphosphonates.

Un pourcentage de succès de 95%, chez 42 patients traités par bisphosphonates oraux sur 100 implants posés, montre un résultat comparable au 96,5 % de succès implantaire pour 734 implants placés par le même opérateur chez des patients qui ne prenaient pas de bisphosphonates (bien que les effectifs ne soient pas comparables) <sup>17</sup>. L'étude de Bell et *al.*, montre que sur 100 implants seuls 5 ont échoués. Trente-quatre patients prenaient de l'alendronate, 6 du risédronate et 2 de l'ibandronate. La durée depuis laquelle le traitement était en cours n'est pas signalée. De plus, selon Bell et *al.*, la perte des 5 implants dans le groupe des patients traités par bisphosphonates ne semble pas être en rapport avec la prise de bisphosphonates.

D'après Melado-Valero et *al.* (2009), sur 468 implants placés chez 115 patients traités par des bisphosphonates oraux, seulement deux implants ont subi un échec <sup>101</sup>.

#### 3.2.2.1.2. Administration de bisphosphonates par voie sous-cutanée <sup>33; 154</sup>

La mesure de la force utilisée pour déposer un implant permet de mesurer l'intégration de celui-ci dans l'os. Des injections sous-cutanées d'alendronate n'ont pas eu d'effet significatif sur les forces nécessaires au retrait d'implants dentaires posés sur des lapins <sup>33</sup>. Le traitement d'alendronate n'ayant pas permis d'augmenter cette force, il n'aurait donc pas entraîné d'amélioration de l'ostéo-intégration. Cependant, on observe une quantité d'os plus importante autour d'implants posés sur des rats traités à l'alendronate ovariectomisés ou non,

comparée à la quantité d'os des rats ovariectomisés ou non sans traitement <sup>154</sup>. Le groupe de rats ovariectomisés et traités à l'alendronate a présenté le rapport le plus élevé de contact osseux à 4 semaines avec 85% de contact par rapport au contact initial, suivi par le groupe de rats traités à l'alendronate mais non ovariectomisés avec 63%, puis le groupe de contrôle, non ovariectomisé et non traité avec 57%, et enfin le groupe de rats ovariectomisés avec 13% de contact os-implant. Il est intéressant de noter qu'après 28 jours, les surfaces de contact os-implant et la densité osseuse péri-implantaire du groupe traité à l'alendronate mais non ovariectomisé sont supérieures à celles du groupe de contrôle non ovariectomisé et non traité. Le traitement d'alendronate a donc entraîné une légèrement augmentation des surfaces de contact os-implant chez des animaux en bonne santé.

#### 3.2.2.1.3. Conclusion

Chez l'Homme, le taux de succès de l'intégration d'implants dentaires n'est pas augmenté par un traitement de bisphosphonates oraux (de 95 à 100%). En effet, même si l'on n'observe pas d'impact négatif, l'administration systémique de bisphosphonates ne semble pas non plus améliorer l'ostéo-intégration. Ces résultats sont confirmés par les résultats obtenus sur des modèles animaux, puisque l'alendronate n'a pas permis d'augmenter de manière significative les forces nécessaires à la désinsertion d'implants posés chez des lapins <sup>33</sup> et n'a permis chez le rat après 28 jours de traitement qu'une légère augmentation de 6% des surfaces de contact os-implant par rapport à celles mesurées chez les rats non traités <sup>154</sup>. La force utilisée pour déposer un implant et la mesure des surfaces de contact os-implant permettant de mesurer l'intégration de l'implant dans le tissu osseux, on peut considérer qu'un traitement de bisphosphonates systémique n'a pas entraîné d'amélioration de l'ostéo-intégration chez l'Homme comme chez l'animal.

### 3.2.2.2. Administration de bisphosphonates par voie topique<sup>11; 74; 148; 162</sup>

#### 3.2.2.2.1. Introduction

Un autre mode de délivrance de bisphosphonates consiste à revêtir les implants de bisphosphonates, permettant ainsi un contact direct des molécules avec le tissu osseux péri-implantaire. D'après Yaffe et al., l'application d'une éponge imbibée de bisphosphonate est capable d'entraîner une haute concentration de bisphosphonates dans les 20 premiers micromètres de l'os<sup>158</sup>. Ceci pourrait favoriser l'ostéogénèse à l'interface os-implant.

#### 3.2.2.2.2. Implant recouvert d'un complexe de phosphate de calcium/bisphosphonates<sup>70; 74; 162</sup>

Parce que les bisphosphonates, capables de diminuer la résorption osseuse, se lient spécifiquement aux phosphates de calcium et en particulier à l'hydroxyapatite, l'influence des implants en titane revêtus de phosphates de calcium sur la formation osseuse est réelle. Quatre semaines après la pose de 40 implants en titane sur cinq chiens beagles, un pourcentage plus élevé de surface de contact os/implant est observé autour des implants revêtus du complexe phosphate de calcium/pamidronate de 65%, comparé au pourcentage de surface de contact os/implant revêtu d'un sel de phosphate de calcium de 53% et des implants en titane témoin sans revêtement de 52%<sup>162</sup>. Une fine couche de phosphate de calcium sur laquelle est immobilisé le pamidronate peut être efficace dans la promotion de l'ostéogénèse à la surface des implants dentaires, puisque, comparée aux implants témoins, elle augmente de plus de 15% les surfaces de contact os-implant, alors que le revêtement phosphate de calcium n'a augmenté les surfaces de contact de seulement 1% comparé au rapport mesuré au niveau des implants non revêtus.

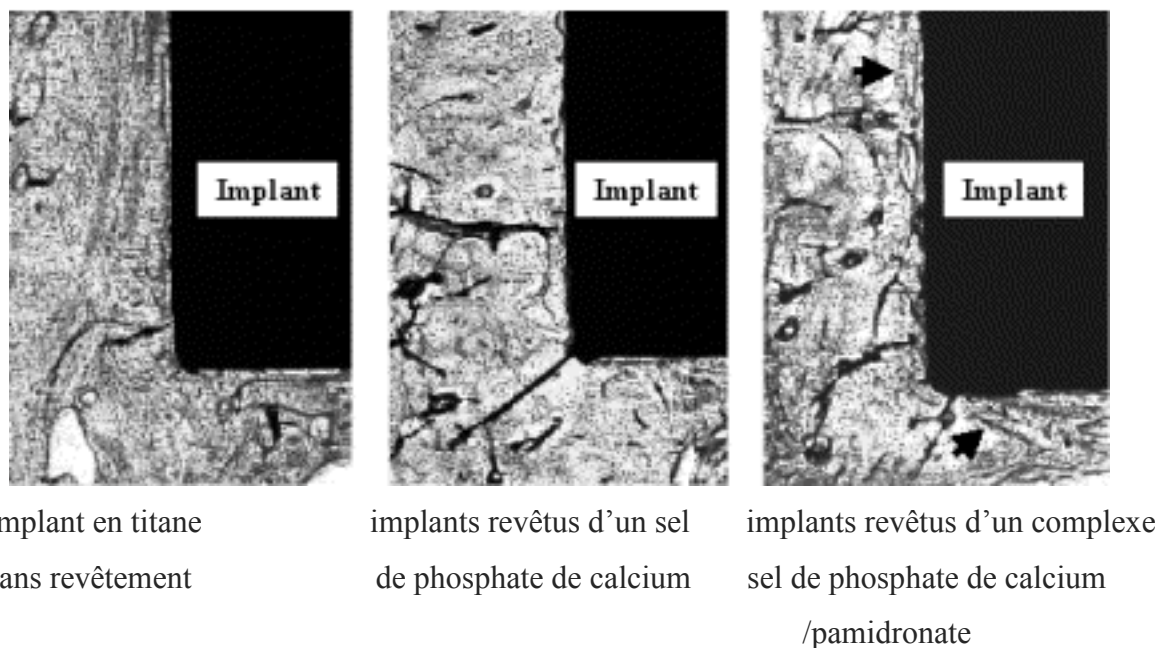


Figure 3-19: Microradiographies lumières de l'interface os-implant 12 semaines après l'implantation <sup>162</sup>.

On peut observer sur ces microradiographies le tissu osseux nouvellement formé au contact de l'implant revêtu du complexe sel de phosphate de calcium /pamidronate au niveau des flèches.

D'après Kajiwar et *al.*, l'immobilisation de pamidronate sur des implants revêtus de phosphate de calcium a également permis d'améliorer l'ostéo-intégration en augmentant la largeur moyenne d'os nouveau péri-implantaire chez le rat <sup>74</sup>. Après une semaine, la largeur moyenne d'os nouvellement formée observée autour des implants du revêtus de pamidronate ( $21,8 \pm 10 \mu\text{m}$ ), est plus importante que celles observées autour des implants sans revêtement ( $14,4 \pm 5,3 \mu\text{m}$ ) et avec le revêtement de phosphate de calcium seul ( $13,5 \pm 7,1 \mu\text{m}$ ). À la fin de l'expérience (après 4 semaines) la largeur moyenne d'os autour des implants recouverts de bisphosphonate est encore augmentée, puisqu'on mesure  $61,3 \pm 13,5 \mu\text{m}$  de largeur moyenne autour des implants revêtus de pamidronate contre  $44,9 \pm 13,3 \mu\text{m}$  pour les implants revêtus de phosphate de calcium et  $36,3 \pm 8,9 \mu\text{m}$  pour les implants sans revêtement.

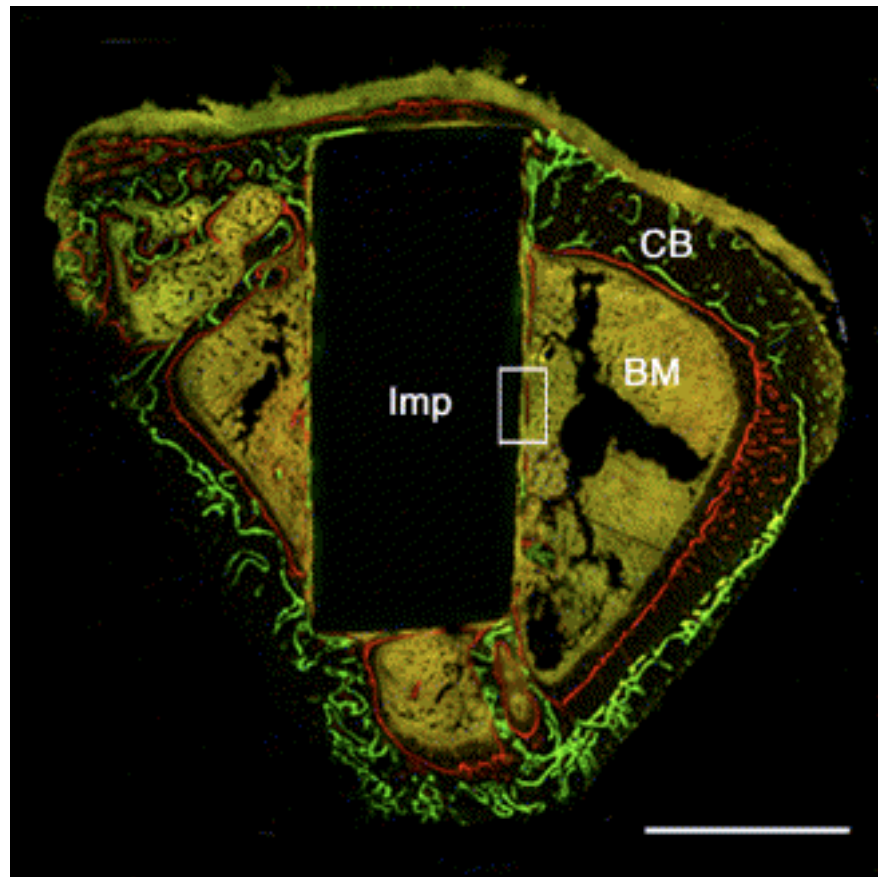


Figure 3-20: Section transversale d'un tibia implanté d'un implant revêtu de pamidronate 4 semaines après l'implantation observé microscope à balayage.<sup>74</sup>

Les lignes créées par les marqueurs fluorescents (vert : calcéine et rouge: alizarine complexone) mettent en évidence l'os nouveau formé autour de l'implant.

BM: moelle osseuse; CB: os cortical. Le grossissement est de 35.

#### 3.2.2.2.3. *Implant recouvert d'un complexe de fibrinogène réticulé/bisphosphonate*<sup>11; 148</sup>

Les tests de résistance à l'arrachement d'implants posés dans les tibias de 60 rats montrent que les implants revêtu d'un complexe fibrinogène réticulé/bisphosphonate ont permis d'augmenter de manière significative la force d'arrachement à 2 et 6 semaines comparée aux implants revêtus de fibrinogène seul<sup>11</sup>. En effet, à 2 et 6 semaines, les forces nécessaires à l'arrachement des implants recouverts de fibrinogène seul étaient respectivement de 53N et 72N contre 60N et 102N pour les implants recouverts de pamidronate et 72N et

128N pour les implants recouverts de zolédronate. Les revêtements fibrinogène réticulé/zolédronate se sont donc montrés plus efficaces que les revêtements fibrinogène réticulé/pamidronate. En outre, six semaines après l'implantation, une analyse histomorphométrique de l'os péri-implantaire montre que le revêtement fibrinogène réticulé/zolédronate a entraîné une forte augmentation de la densité minérale osseuse, mesurée à 35% autour des implants de ce type contre seulement 4,5 et 6% autour des implants revêtus de fibrinogène réticulé seul et de fibrinogène réticulé /pamidronate.

Des implants revêtus d'un complexe fibrinogène réticulé/pamidronate/ibandronate ont permis d'augmenter de 28% les forces de retrait de ces implants comparées à celles nécessaires au retrait des implants témoin sans revêtement <sup>148</sup>. Le pamidronate est immobilisé sur le fibrinogène, et l'ibandronate est ensuite adsorbé à la surface du pamidronate, lié par d'autres mécanismes tels que des ponts calciques au pamidronate, et, des interactions hydrophobes, électrostatiques et de van der Waals le liant au fibrinogène. Par conséquent, par ces différentes liaisons, ce complexe permet une libération plus rapide de l'ibandronate et une libération plus lente de pamidronate. La libération des molécules de bisphosphonate se fait donc progressivement par dégradation hydrolytique et enzymatique du pré-revêtement de fibrine.

#### 3.2.2.2.4. Conclusion

La mise en place d'implants dentaires représente une thérapeutique de choix dans la réhabilitation de certaines zones édentées mais entraîne de nombreuses perturbations métaboliques du tissu osseux à proximité de l'implant. Selon Davies <sup>46</sup>, deux phénomènes agissent après la mise en place d'un implant : l'ostéogénèse de proximité et l'ostéogénèse de contact. Dans l'ostéogénèse de contact, la néoformation osseuse se fait au contact direct de la surface de titane grâce à l'adhérence du plexus de fibrine provenant du caillot sanguin initial. La migration des cellules ostéogéniques est ainsi facilitée vers la surface implantaire. En effet, une néoformation osseuse doit se produire pour permettre à terme l'ostéo-intégration de l'implant qui conditionne son maintien dans le temps par le remodelage et la réponse osseuse. L'état de surface des implants dentaires a subi de nombreuses évolutions ces vingt dernières années. Les implants en titane à surface usinée sont utilisés depuis longtemps, cependant on s'est rendu compte que leur taux de succès très satisfaisant dépendait essentiellement de la qualité et du volume osseux. Ainsi, depuis le début des années 80, plusieurs équipes de

chercheurs ont essayé d'améliorer l'état de surface implantaire en la modifiant <sup>97</sup>. C'est ainsi que l'ostéo-intégration d'implants revêtus d'un complexe phosphate de calcium/bisphosphonate a été testée. Des implants revêtus d'un complexe phosphate de calcium/pamidronate sont capables de promouvoir l'ostéogénèse. En effet, quatre semaines après la pose de ce type d'implant, certains auteurs ont observé une augmentation d'environ 15% des surfaces de contact os-implant chez le chien <sup>162</sup>, ainsi qu'une augmentation de la largeur osseuse moyenne péri-implantaire d'environ 25µm par rapport à celle mesurée autour des implants témoins non revêtus. Les implants revêtus de phosphate de calcium sont connus pour leur ostéoconductivité, correspondant au stade précoce de l'ostéogénèse, et pour leur affinité avec le tissu osseux *in vivo*. Ces implants agissent comme un site de nucléation. Les ions calcium se dissolvent à la surface du phosphate de calcium, ce qui entraîne le dépôt d'une couche minéralisée. Celle-ci stimule les cellules osseuses pour continuer l'élaboration de la matrice extracellulaire et sa calcification <sup>70</sup>. L'immobilisation de bisphosphonate sur un revêtement de phosphate de calcium permet donc d'associer les propriétés de stimulation ostéoblastique du phosphate de calcium aux propriétés d'inhibition ostéoclastique des bisphosphonates, entraînant l'augmentation des surfaces de contact os-implant et de la largeur osseuse péri-implantaire, et donc l'amélioration de la fixation de ces implants dans l'os alvéolaire. Cependant, comme les bisphosphonates affectent le remodelage osseux en bloquant les ostéoclastes, ils modifient aussi le processus de réparation osseuse et pourraient donc à terme avoir un effet néfaste sur la fixation de l'implant. En outre, d'après Ganguli et *al.* (2002) <sup>94</sup>, il est prouvé que le pamidronate est capable d'inhiber la synthèse des protéines et du collagène ainsi que la formation par les ostéoblastes de fibres de collagènes extracellulaires ce qui pourrait altérer le processus d'ostéo-intégration.

D'autre part, six semaines après la pose, des implants recouverts d'un complexe fibrinogène réticulé/zolédronate ont entraîné une augmentation des forces nécessaires à l'arrachement de 56N en moyenne par rapport aux implants témoins, contre une augmentation de seulement 30N pour les implants revêtus d'un complexe fibrinogène réticulé/pamidronate <sup>11</sup>. Le revêtement fibrinogène réticulé/zolédronate, qui a en plus permis une augmentation de la densité osseuse péri-implantaire de 30,5% par rapport aux implants témoins, est donc plus efficace. Le pamidronate et le zolédronate sont tous deux des bisphosphonates aminés. Cependant l'atome d'azote peut appartenir à une amine primaire, comme pour le pamidronate, ou à une amine tertiaire incluse dans une structure hétérocyclique, comme le zolédronate. Or on sait que le pouvoir de la molécule est beaucoup plus important lorsque l'azote est fixé sur un cycle. En diminuant la résorption ostéoclastique et en augmentant la densité osseuse péri-



implantaires, les implants recouverts d'un complexe fibrinogène réticulé/zolédronate sont donc capables d'améliorer l'ostéo-intégration grâce à la présence du groupement amine sur leur structure cyclique.

La technique de préparation des surfaces d'implants capables de délivrer des bisphosphonates est simple et bon marché, et pourrait être une méthode utile pour l'amélioration de la fixation des implants recouverts dans l'os. Cependant, compte tenu des effets secondaires connus des bisphosphonates administrés par voie systémique et avant d'envisager une possible utilisation de ces implants chez l'Homme, il est indispensable de mener des études complémentaires afin de mettre en évidence les effets de ces molécules sur l'os avoisinant à plus long terme.

### **3.2.3. Intérêt des bisphosphonates sur les péri-implantites**<sup>136</sup>

La péri-implantite se définit comme une perte progressive de l'os péri-implantaire supérieure aux normes admises par Albrektsson et simultanée à une inflammation des tissus mous. Des injections intra-musculaires de pamidronate (0,6 mg/kg) tous les trois jours sont capables de diminuer la résorption osseuse alvéolaire dans des cas de péri-implantites chez le chien beagle<sup>136</sup>. Après douze semaines de traitement, la distance entre le sommet de l'implant et la base de la lésion était significativement inférieure dans le groupe traité par le pamidronate ( $1,6 \pm 0,6$  mm) à celle mesurée dans le groupe témoin ( $2,4 \pm 0,5$  mm) (Figure 3-21). D'autre part, la densité osseuse était significativement plus importante dans le groupe traité par des bisphosphonates ( $69 \pm 9\%$ ) que celle mesurée dans le groupe témoin ( $50 \pm 13\%$ ). Ces pourcentages correspondent aux valeurs de densité osseuse mesurées à la fin de l'étude comparées aux valeurs initiales (100%). Le traitement de la péri-implantite a beaucoup d'analogies avec les traitements parodontaux mais il existe des particularités liées à l'absence de desmodonte et de ciment. La péri-implantite s'apparente plus à une ostéite. Les auteurs reconnaissent deux étiologies : bactérienne et/ou occlusale. La détoxification des surfaces exposées semble capitale pour l'obtention de toute ré-ostéo-intégration de l'implant. Cependant, grâce à leur propriété anti-résorptive, les bisphosphonates administrés par voie systémique pourraient apporter une diminution de l'activité ostéoclastique au niveau de ces sites où le remodelage osseux est actif. D'autres études sont néanmoins nécessaires afin de comparer le taux d'apparition de péri-implantite chez des patients traités par des bisphosphonates à des patients non traités. Dans la prévention de la péri-implantite,

l'utilisation de bisphosphonates comme revêtement de surface pourraient s'avérer intéressante pour diminuer la résorption osseuse péri-implantaire. D'autre part, en agissant sur les médiateurs de l'inflammation, tels que PGE2 ou les métalloprotéinases, certains bisphosphonates possédant des propriétés anti-inflammatoires, comme le clodronate, pourrait également agir sur la réponse de l'hôte à l'étiologie bactérienne. L'utilisation de bisphosphonates dans le traitement des parodontites donnant des résultats encourageants, on peut espérer des effets similaires sur les péri-implantites.

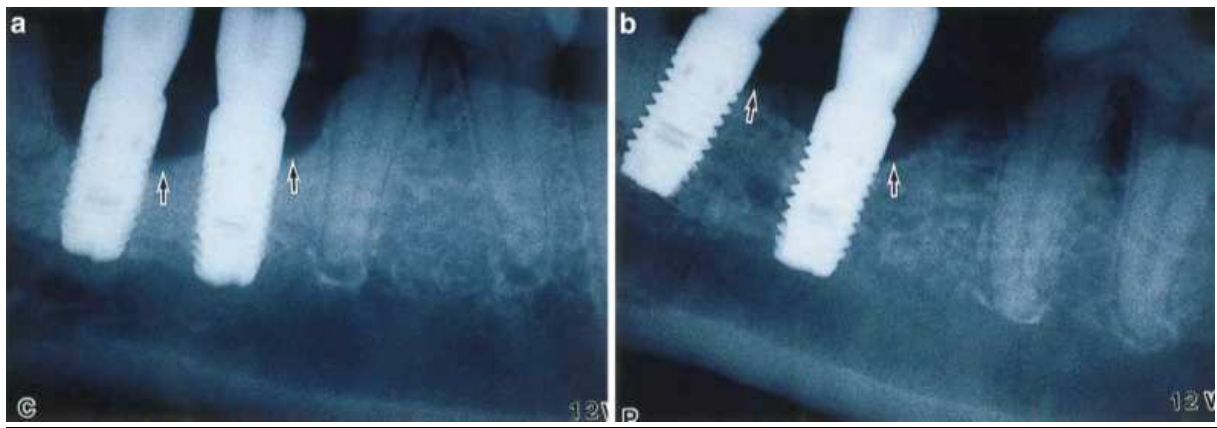


Figure 3-21: Radiographies alvéolaires de la perte osseuse autour des implants, douze semaines après l'induction d'une péri-implantite.<sup>136</sup>

(a) Groupe témoin. (b) Groupe traité par du pamidronate. Les flèches montrent les différences de perte osseuse entre les deux radiographies.

### **3.3. INTÉRÊT DES BISPHOSPHONATES EN ORTHOPÉDIE DENTO-FACIALE**

#### **3.3.1. Intérêt des bisphosphonates sur le mouvement orthodontique des dents**

3; 36; 72; 76; 77; 88

Des contraintes mécaniques induisent l'ostéoclastogenèse. En effet, lorsqu'on applique une légère pression pour déplacer une dent, l'os se résorbe dans la direction vers où l'on déplace la dent et du nouvel os se forme à l'endroit d'où elle provient. Les bisphosphonates, ayant pour principale propriété une diminution de la résorption ostéoclastique, pourraient avoir un impact sur le déplacement des dents lors d'un mouvement orthodontique.

##### **3.3.1.1. Administration de bisphosphonates par voie systémique**<sup>3; 72; 76; 77</sup>

A l'exception de l'étude de Keles et al., la plupart des études observent une diminution significative du déplacement orthodontique des dents chez le rat après administration par voie systémique de différents bisphosphonates. L'administration de pamidronate par voie sous-cutanée est capable de diminuer de façon non significative le mouvement des dents soumises à une force orthodontique (21g pendant 21 jours) de 34% par rapport au groupe témoin après 8 jours de traitement<sup>77</sup>. Le pamidronate (5mg/kg/j) a également entraîné une réduction de 70% du nombre d'ostéoclastes par rapport aux sites de contrôle. Même si la diminution du déplacement dentaire n'a pas été considérée comme significative, le pamidronate n'est pas sans effet sur le déplacement des dents puisqu'il peut inhiber la fonction ostéoclastique par une réduction importante du nombre de ces cellules sur les sites en question.

On observe une diminution significative du mouvement orthodontique après l'administration de risédronate, d'AHBuBP et d'alendronate :

- Après 3 semaines, des injections sous-cutanées de risédronate à une concentration de 500  $\mu\text{mol/L}$  peuvent diminuer le déplacement de dents soumises à une force orthodontique en diminuant de moitié environ le nombre d'ostéoclastes sur les sites en pression<sup>3</sup> ;
- L'administration sous-cutanée de 4-amino-1-hydroxybutylidène-1,1-bisphosphonate (AHBuBP) est également capable chez le rat de diminuer de façon

dose-dépendante le mouvement de dents soumis à une force pendant 3 semaines<sup>72</sup>. Le mouvement orthodontique est inhibé de 17%, 49% et 60% pour des doses respectives de AHBuBP de 0,02; 0,1; 0,5mgPhosphoreus/kg. Le mouvement orthodontique mesuré était de 1,99mm, 1,6mm, 1mm et 0,79 mm pour des doses respectives de AHBuBP de 0; 0,02; 0,1; 0,5mgP/kg. L'administration de AHBuBP à 0,5mgP/kg a donc permis une diminution du déplacement dentaire moyen de 1,2 mm par rapport au déplacement des dents dans le groupe témoin. L'examen histologique a montré qu'un nombre moins élevé d'ostéoclastes est apparu à la surface de l'os alvéolaire des groupes traités par le bisphosphonate par rapport au groupe témoin. ;

- Enfin, l'administration systémique d'alendronate à la dose de 7mg/kg/semaine également permis de diminuer le mouvement orthodontique chez le rat <sup>76</sup>. Un diastème entre les premières et deuxièmes molaires est créé grâce à un ressort. Après 2 et 4 semaines de traitement, la distance moyenne mesurée entre les premières et deuxièmes molaires était respectivement de 0,06 et 0,45mm chez les rats traités à l'alendronate contre 0,24 et 1,06mm chez les rats témoins. Le mouvement total des dents sur les sites expérimentaux a donc représenté 25% du mouvement total du groupe témoin à 2 semaines et 42% après 4 semaines de traitement.

### 3.3.1.2. Administration de bisphosphonates par voie topique<sup>3; 36; 88</sup>

Des injections sous-périostées (administration topique) de différentes molécules de bisphosphonates sont capables d'entraîner une diminution significative du mouvement orthodontique des dents.

#### ➤ Administration de risédronate<sup>3</sup>

Chez le rat, lorsqu'une force de 165mN est transmise à des molaires de 41 rats pendant 3 semaines, des injections sous-périostées de risédronate à différentes concentrations, 125µmol/L; 250µmol/L et 500µmol/L sont capables de diminuer le mouvement des dents de façon significative et dose-dépendante respectivement de 8,8%, 28,9%, 50,4% par rapport au déplacement des dents sur les sites de contrôle <sup>3</sup>. On observe, en effet, que, de 0 à 3 jours, le

mouvement des dents observé est de 0,2mm, identique des 2 côtés. On constate alors la hyalinisation du desmodonte et l'apparition progressive de quelques ostéoclastes sur les sites d'injection et les sites témoin, cependant déjà deux fois moins nombreux sur les sites d'injection de risédronate (figure 3-22). Du 3<sup>e</sup> au 21<sup>e</sup> jour, les dents continuent leur déplacement jusqu'à 0,46 mm sur les sites témoin, tandis que, du côté expérimental à la dose de 500µmol/L le mouvement maximal observé est de 0,23 mm à la fin de l'étude. Le risédronate a donc permis de diminuer de moitié le mouvement orthodontique. En agissant sur le nombre d'ostéoclastes, le bisphosphonate a permis une diminution de la résorption osseuse du côté en pression et donc une diminution du mouvement des dents. Il est à noter que, du côté en tension, on constate l'apparition d'un os nouvellement formé des deux côtés sans différence significative. L'administration topique de risédronate n'a donc pas eu d'impact sur la synthèse ostéoblastique.

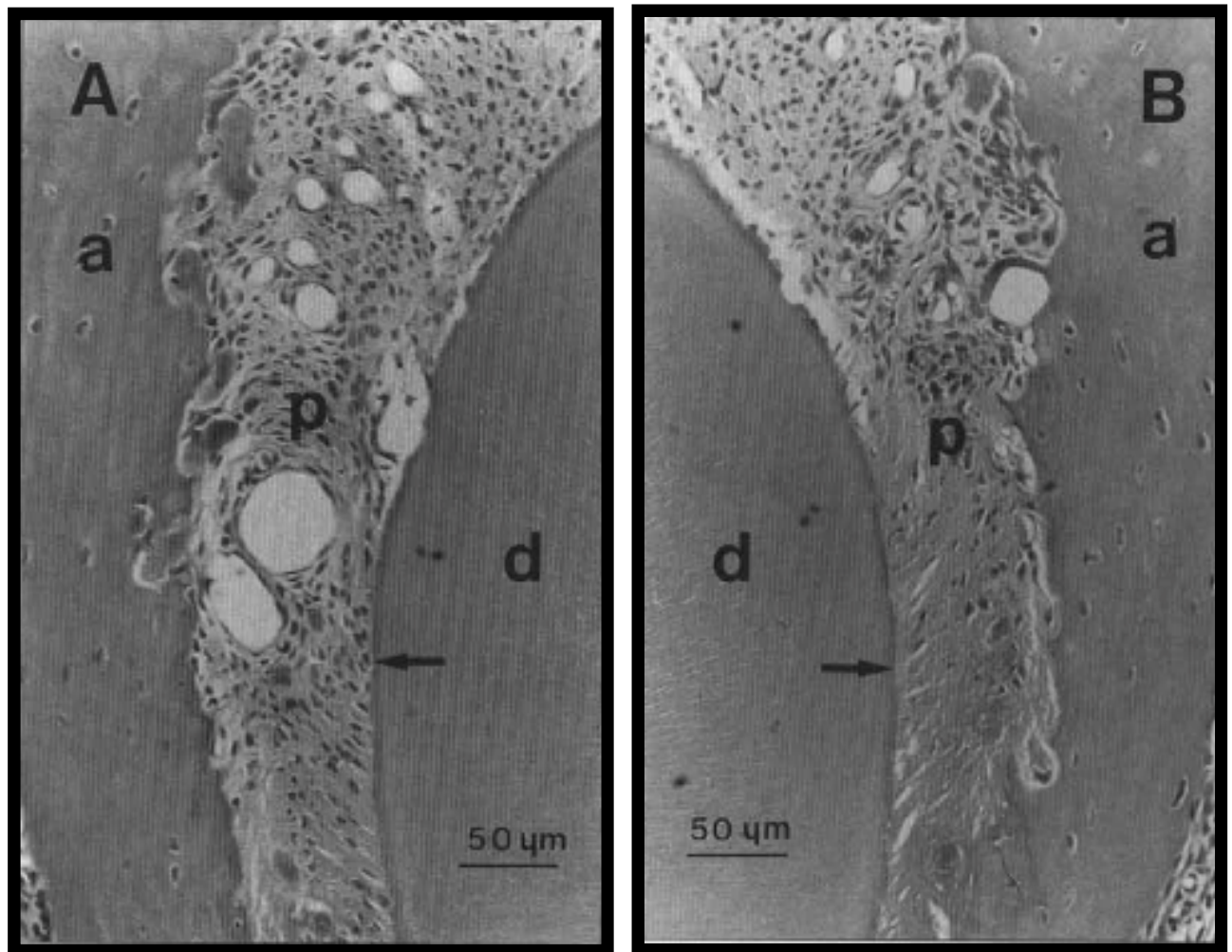


Figure 3-22: Coupe histologique du côté en pression au niveau de la racine mésiovestibulaire de la 1<sup>ère</sup> molaire supérieure 3 jours après l'application de la force. <sup>3</sup>

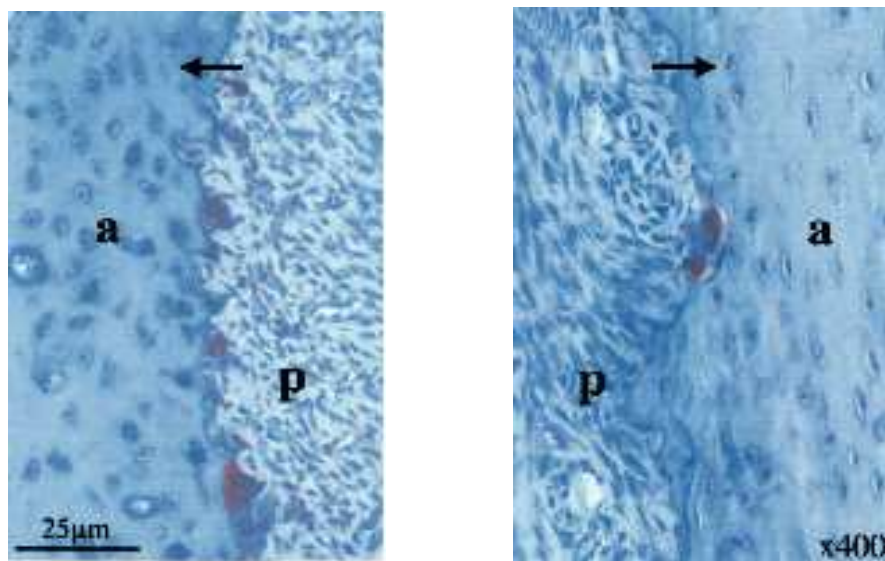
A: Site de contrôle: hyalinisation du desmodonte et résorption de l'os alvéolaire par un grand nombre de d'ostéoclastes observés.

B: Site expérimental, lieu d'injection de risédronate à une concentration de 500µmol/L: le nombre d'ostéoclastes est diminué à la surface de l'os alvéolaire.

a: os alvéolaire; p: desmodonte; d: dentine; les flèches indiquent la direction de la force

➤ Administration de clodronate<sup>36; 88</sup>

Chez le rat, le déplacement des dents situées sur les sites d'injection sous-périostées de clodronate est diminué significativement et de façon dose-dépendante, représentant 19%; 35% et 44% du mouvement des dents sur les sites de contrôle pour des concentrations respectives de 2,5; 10 ou 40 mmol/L<sup>88</sup>. Jusqu'au 7<sup>e</sup> jour, le déplacement des dents est de 0,25mm sur les sites d'injections de clodronate à 10 mmol/L comme sur les sites de contrôle. La diminution de mouvement des dents débute au 10<sup>e</sup> jour et se poursuit jusqu'au 21<sup>e</sup> jour. A la fin de l'étude, le mouvement des dents était de 0,3mm sur les sites d'injection de clodronate à 10mmol/L contre 0,48 mm sur les sites de contrôle. Comme dans l'étude de Adachi et *al.*<sup>3</sup>, les injections de clodronate ont donc permis de diminuer le mouvement orthodontique en agissant sur les ostéoclastes, dont le nombre est observé diminué radiologiquement du côté en pression sur les sites expérimentaux (figure 3-23).



Site témoin

Site expérimental

(diminution du nombre d'ostéoclastes)

Figure 3-23: Coupes histologiques au niveau de la racine mésiovestibulaire de la 1ère molaire supérieure du côté en pression au 21ème jour, montrant la diminution du nombre d'ostéoclastes sur les sites d'injection du clodronate. <sup>88</sup>

a: os alvéolaire; p: desmodonte; les flèches indiquent la direction de la force.

En 2010, l'étude de Choi et *al.* corroborent ces résultats <sup>36</sup>. Après l'application d'une force de 60 g cette fois entre l'incisive centrale supérieure et la première molaire, des injections sous-périostées de clodronate à des concentrations de 2,5mmol/L ou 40mmol/L ont entraîné des diminutions respectives du mouvement dentaire de 20% et 48%. À partir du 12<sup>e</sup> jour de traitement, on peut observer une diminution significative et dose-dépendante du mouvement des dents corrélée à une diminution du nombre des ostéoclastes de moitié sur les sites d'injections de clodronate (figure 3-24).



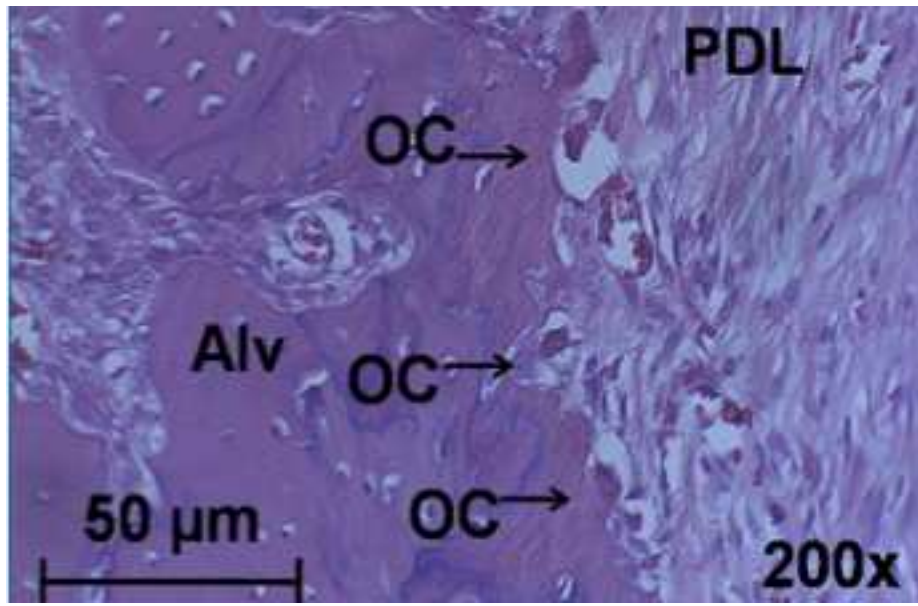


Image A: site témoin

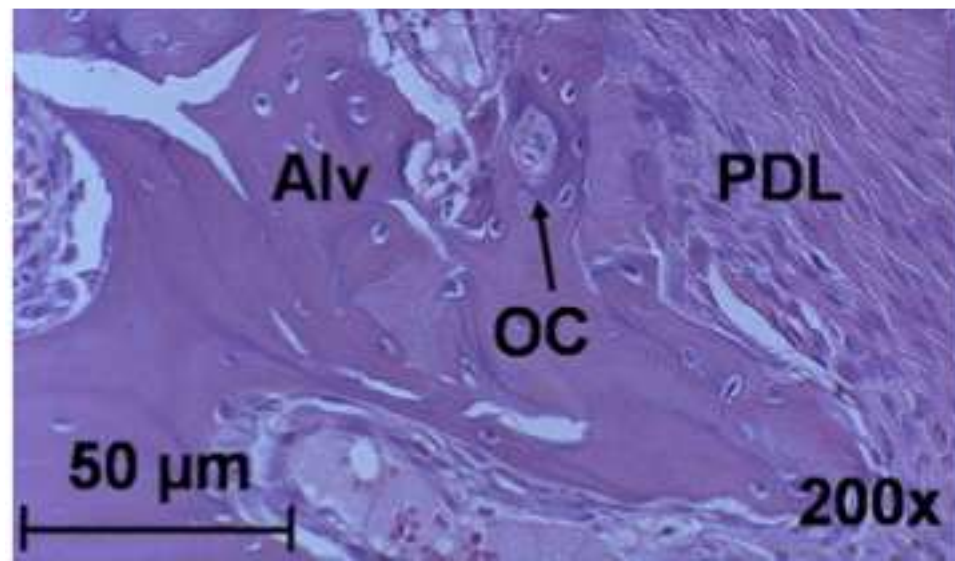


Image B: site d'injection de clodronate à 10mmol/L

( on constate une diminution du nombre d'ostéoclastes sur ce site.)

Figure 3-24: Coupes histologiques montrant l'effet du clodronate sur les ostéoclastes en microscopie électronique (grossissement 200×) <sup>36</sup>

Alv: os alvéolaire; PDL: desmodonte; OC: ostéoclastes



➤ Administration de AHBuBP <sup>72</sup>

L'administration topique de AHBuBP à 0,1mmol/L a permis de diminuer d'environ 30% le déplacement de dents soumises à une force orthodontique.

3.3.1.3. Culture de cellules desmontales humaines dans un milieu contenant des bisphosphonates <sup>89</sup>

Dans une précédente étude, Liu *et al.* ont rapporté que l'administration topique de clodronate peut inhiber de 45% le mouvement des dents chez le rat <sup>88</sup>. En 2006, ils ont émis l'hypothèse que le clodronate empêcherait l'expression de PGE2, IL-1 $\beta$  et l'oxyde nitrique (NO) induite par des contraintes mécaniques sur des cellules humaines du ligament parodontal. Des cellules desmodonates ont été mises en culture et placées dans un milieu contenant différentes concentrations de clodronate (5, 25, 125  $\mu$ mol/L). La mise en place d'un cylindre en verre sur une couche de ces cellules a permis de leur appliquer une force de compression constante de 2 g/cm<sup>2</sup> pendant 48 heures. La compression des cellules a causé une augmentation de près de 30 fois les niveaux normaux de PGE2, tandis que l'augmentation n'a pas été significative pour l'IL-1 $\beta$  et minime pour NO (Tableau 5).

Le clodronate a montré des effets différents sur la production de PGE2, IL-1 $\beta$  et de NO dans les cellules du desmodonte induite par le stress mécanique. Il a inhibé l'augmentation de la production de PGE2 de façon dose-dépendante. L'effet inhibiteur du bisphosphonate sur la production de NO n'a été considéré comme significatif uniquement à la concentration la plus élevée (125  $\mu$ mol/L). L'application de la force de compression sur les cellules du desmodonte a également entraîné une augmentation de l'expression de l'ARNm de COX-2 et RANK-L.

Le clodronate a inhibé significativement ces réponses. Bien qu'il ait été constaté que la réactivité des cellules du ligament parodontal à la compression varie entre les individus, les effets inhibiteurs du clodronate sur PGE2, COX-2, et RANK-L étaient reproductibles.

|                | Individus  | Contrôle    | Application d'une force de compression | Force de compression + clodronate |
|----------------|------------|-------------|----------------------------------------|-----------------------------------|
| PGE2 (ng/mL)   | Individu 1 | 0.09 ± 0.02 | 2.70 ± 0.18                            | 0.29 ± 0.07                       |
|                | Individu 2 | 0.12 ± 0.01 | 0.45 ± 0.04                            | 0.20 ± 0.05                       |
| ARNm de COX-2  | Individu 1 | 1           | 2.78                                   | 1.64                              |
|                | Individu 2 | 1           | 3.32                                   | 2.07                              |
| ARNm de RANK-L | Individu 1 | 1           | 2.42                                   | 01/01/34                          |
|                | Individu 2 | 1           | 3.21                                   | 2,19                              |

Tableau 6: Tableau de comparaison des effets du clodronate sur les taux de PGE2, COX-2 et RANKL produites par les cellules de deux individus différents.<sup>89</sup>

#### 3.3.1.4. Conclusion

Il existe donc un consensus dans les documents sélectionnés sur le fait que le mouvement orthodontique des dents est réduit après l'administration de bisphosphonates chez l'animal. Il semble, en effet, que l'administration systémique de bisphosphonates est capable d'entraîner une diminution considérable du déplacement dentaire provoqué par l'application d'une force après trois semaines de traitement. Les protocoles, les molécules et la dose administrée utilisés dans les études décrites ci-dessus sont différents et ne permettent pas de comparer aisément les résultats. Cependant, des injections sous-cutanées de AHBuBP, de risédronate, d'alendronate et de pamidronate permettent respectivement des inhibitions maximales du mouvement orthodontique de 60%, 50%, 42% et 34 %<sup>77 3 72 76</sup>. L'administration systémique de AHBuBP semble être la plus efficace<sup>72</sup>. En se fixant préférentiellement au niveau de ces sites de remodelage osseux actif, ces différents bisphosphonates de 2<sup>e</sup> ou 3<sup>e</sup> génération administrés à faible dose ont empêché les ostéoclastes de résorber l'os alvéolaire en provoquant des changements morphologiques de ces cellules. En effet, une modification structurelle de la bordure en brosse présente à la surface de l'ostéoclaste est observée histologiquement. Elle correspondrait à la capacité des bisphosphonates à inactiver la pompe à protons ATPase-dépendante présente au niveau de

cette bordure en brosse nécessaire à l'acidification du milieu extracellulaire et entraînant la dissolution du minéral osseux. Certains auteurs ont aussi observé une désorganisation du cytosquelette d'actine et de la perturbation du trafic vésiculaire. Les bisphosphonates agissent ainsi en inhibant la formation de l'anneau d'actine, nécessaire à la polarisation de l'ostéoclaste <sup>30; 111</sup>. À plus forte dose, la diminution du mouvement dentaire semble également être corrélée à une diminution significative du nombre d'ostéoclastes présents sur les sites en pression <sup>77 3 72</sup>, en induisant l'apoptose des ostéoclastes matures mais aussi en diminuant le recrutement de ces cellules. Or on sait que les bisphosphonates aminés sont capables d'entraîner l'apoptose de certains ostéoclastes en agissant soit sur la voie du mévalonate soit en entraînant une accumulation de l'isopentenyl pyrophosphate dans l'ostéoclaste, analogue toxique de l'ATP. La diminution du nombre d'ostéoclastes est également consécutive de la diminution du recrutement de ces cellules, ceci en empêchant la différenciation des précurseurs ostéoclastiques mononucléés présents dans la moëlle osseuse en ostéoclastes matures plurinucléés <sup>30; 111</sup>.

En ce qui concerne l'administration topique de bisphosphonates, les études de Liu et *al.*, Igarashi et *al.* (1996), Adachi et *al.*, qui utilisent des modèles et des protocoles similaires (forces comprises entre 120 et 165 mN), ont également rapporté une diminution significative du mouvement orthodontique de respectivement 50%, 44% et 48% des dents après des injections sous-périostées adjacentes à la molaire d'étude de risédronate et clodronate à 40mmol/L <sup>71 3 88</sup>. En comparant ces trois études, le risédronate, aminobisphosphonate, semble être le plus efficace avec une diminution de moitié du déplacement dentaire. De la même façon que l'administration systémique, des changements structuraux des cellules ostéoclastiques, ainsi qu'une diminution de leur nombre, ont été observées sur les sites en pression suite à l'administration topique d'aminobisphosphonates <sup>3 88 36 71</sup>. En outre, l'administration d'un non aminobisphosphonate (le clodronate) a permis également d'agir sur le mouvement orthodontique en diminuant le nombre d'ostéoclastes sur les sites en pression et traités. Or, on sait que les non aminobisphosphonates produisent un analogue toxique de l'ATP capable d'entraîner la mort cellulaire. Il est également envisageable que, grâce à son action anti-inflammatoire, le clodronate ait diminué la sécrétion de différents médiateurs de l'inflammation induite par le stress mécanique. En l'occurrence, la seule étude *in vitro* <sup>89</sup>, réalisée sur des cellules humaines mise en culture dans un milieu contenant une solution de clodronate, a signalé une diminution des contraintes mécaniques sur le ligament parodontal, se traduisant par une baisse des niveaux de PGE2, de l'ARNm de COX 2 et de RANK-L. Or, on sait que PGE2 est une des molécules les plus importantes de la signalisation dans les

réponses du ligament parodontal à une force orthodontique et que les prostaglandines jouent un rôle crucial dans la formation des ostéoclastes induite par un stress mécanique orthodontique. En D'autre part, RANK-L est connu pour être un facteur essentiel dans la différenciation et l'activation des ostéoclastes. Le clodronate inhibe toutes les réponses des cellules desmodontales conséquentes au stress orthodontique, ce qui suggère qu'il pourrait avoir diminué l'expression de RANK-L dans ces cellules en inhibant la production de PGE2, nécessaire à l'expression de COX-2. L'administration de clodronate semble donc entraîner l'apoptose des ostéoclastes sur les sites en pression par deux mécanismes : la formation de l'analogue d'ATP et l'inhibition de l'expression de RANK-L dans les cellules du ligament parodontal. Le clodronate entraîne donc une diminution du mouvement dentaire induit par une force orthodontique en agissant directement sur les ostéoclastes grâce à ses propriétés anti-résorptives et indirectement grâce à ses facultés à moduler la réponse inflammatoire de l'hôte aux contraintes mécaniques.

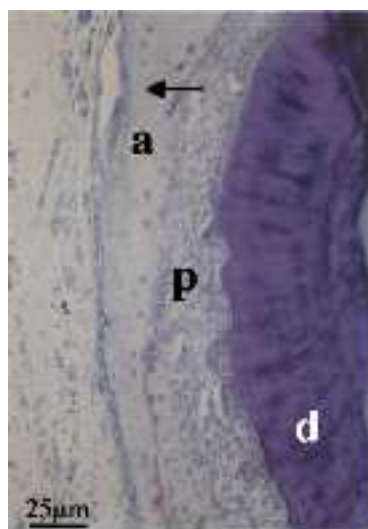
Le traitement orthodontique de l'adulte étant de plus en plus courant, les patients traités par des bisphosphonates peuvent réellement voir ralentir les résultats de leur traitement orthodontique. Néanmoins, ceci soutient l'idée d'envisager une possible utilisation de ces molécules, administrées par voie topique, pour stabiliser les dents d'ancrage. D'autre part, la plupart des auteurs ont observé une diminution du mouvement orthodontique après une période d'administration des bisphosphonates d'environ 21 jours. Ils indiquent par ailleurs que les animaux restent en bonne santé pendant cette période. Cependant, aucune donnée n'est disponible sur les effets de traitement par voie topique à plus long terme sur l'os avoisinant, ce qui soulève une question importante compte tenu des effets secondaires bien connus de ce type de médicaments. Ainsi, afin d'obtenir une meilleure qualité de preuves scientifiques, en particulier sur leurs éventuels effets nocifs, des études plus prospectives ou des essais cliniques randomisés sont nécessaires avant d'envisager toute utilisation des bisphosphonates dans le traitement orthodontique.

### **3.3.2. Intérêt des bisphosphonates sur les résorptions radiculaires**<sup>36; 71; 88</sup>

La résorption radiculaire se définit comme la disparition progressive partielle, voire totale des tissus radiculaires dentaires. Après un traitement orthodontique, on distingue presque 100% de lacunes microscopiques, et environ 10% d'atteintes macroscopiques. Les

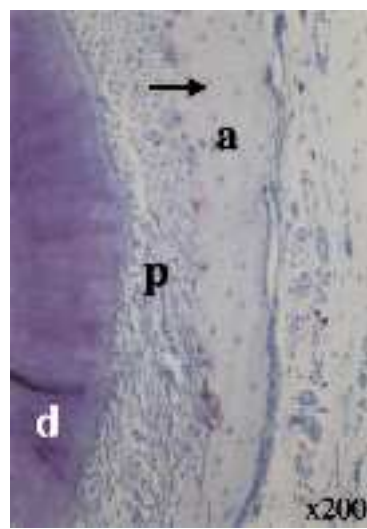
dents les plus atteintes sont les incisives maxillaires, les incisives mandibulaires, les canines, les prémolaires maxillaires et les racines distales des molaires inférieures. La couche cémentoïde et de collagène mature qui recouvre la surface radiculaire, est altérée lors du mouvement orthodontique. La surface cémentaire, ainsi dépourvue de protection, favorise l'action des odontoclastes et donc, l'apparition de résorption radiculaire.

Chez le rat, l'administration locale de clodronate à 10mmol/L a permis d'observer une diminution de la taille des résorptions à la surface des racines des dents présentes sur les sites d'injection du bisphosphonate (Figure 3-25) <sup>73</sup>.



Site témoin

La surface de la dentine est irrégulière, ponctuée d'aires de résorption.



Site expérimental

La surface radiculaire est plus régulière.

Figure 3-25: Coupes histologiques des tissus au niveau de la racine mésiovestibulaire de la 1<sup>ère</sup> molaire supérieure du côté en pression au 21<sup>e</sup> jour, montrant les aires de résorptions radiculaires lors du mouvement orthodontique. <sup>88</sup>

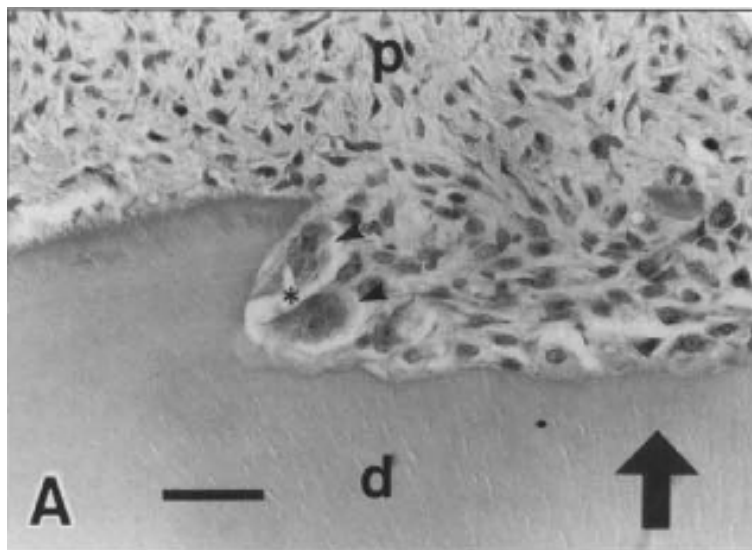
a: os alvéolaire; p: desmodonte; d: dentine; les flèches indiquent la direction de la force.

Certains auteurs ont aussi pu observer que l'administration topique de risédronate a un effet inhibiteur dose-dépendant sur les résorptions radiculaires lors d'un mouvement orthodontique appliqué sur des mâchoires de rats <sup>71</sup>. L'évolution des surfaces de résorption radiculaire au

cours de l'étude est telle que :

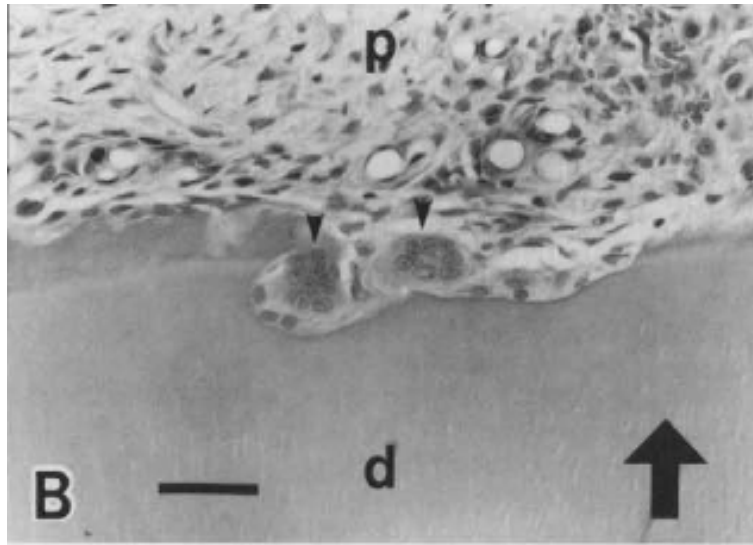
- au 3<sup>e</sup> jour : les racines ne sont pas encore résorbées. La hyalinisation du desmodonte débute des deux côtés, expérimental et témoin;
- au 7<sup>e</sup> jour : les résorptions radiculaires s'initient autour du tissu hyalin des 2 côtés;
- du 7<sup>e</sup> au 21<sup>e</sup> jour : les surfaces des résorptions radiculaires augmentent sur les sites témoin pour atteindre un maximum au 14<sup>e</sup> jour ;

Sur les sites d'injections de risédronate, elles continuent de croître jusqu'au 21<sup>e</sup> jour, même si elle reste significativement plus petite que celle du côté témoin. D'autre part, même s'ils n'ont pas constaté de différence significative du nombre d'odontoclastes présents sur les sites traités et non traités, les odontoclastes sur les sites traités ont montré des signes de changement morphologique, notamment une perte de polarité et une augmentation du nombre de noyaux, signes précurseurs de l'apoptose (figure 3-26). Quelques cellules, à l'apparence apoptotique (contraction cytoplasmique et condensation de la chromatine) ont également été détachées de la surface radiculaire.



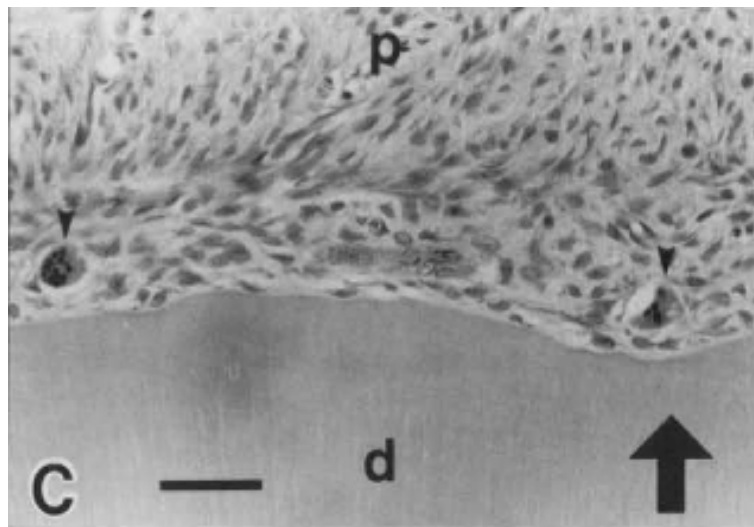
**A : Site de contrôle**

On peut observer des odontoclastes polarisés et multinucléés, situés au niveau de la surface radiculaire résorbant la dentine.



### **B : Site expérimental**

Zone d'injection de risédronate à une concentration de 250μmol/L : odontoclastes multinucléés aux formes plus arrondies présentant une perte de polarité, et une augmentation du nombre de noyaux.



### **C : Site expérimental**

Zone d'injection de risédronate à une concentration de 500μmol/L : cellules multinucléées, prenant une apparence apoptotique avec contraction cytoplasmique et condensation de la chromatine, et se détachant de la surface de la racine.

Figure 3-26: Coupes histologiques de la racine mésio-vestibulaire de la première molaire supérieure au niveau des surfaces de résorption radiculaire.<sup>71</sup>

P : desmodonte ; d : dentine ; les flèches indiquent la direction du mouvement dentaire

L'administration systémique de AHBuBP a également permis d'observer l'apparition de résorptions radiculaires significativement plus petites après application d'une force orthodontique chez le rat <sup>72</sup>.

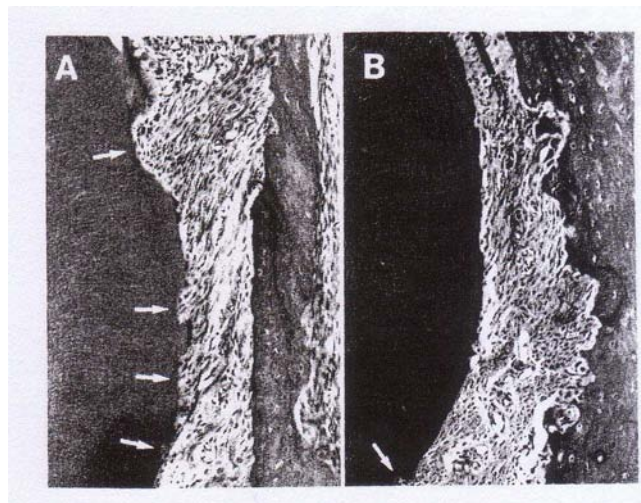


Figure 3-27. Lacune de résorption radiculaire au niveau d'une 1<sup>ère</sup> molaire supérieure au niveau de sites en pression. (X50)

A. groupe témoin

B. groupe d'injection du AHBuBP

## **Conclusion**

Les résorptions radiculaires externes sont un effet indésirable fréquent du mouvement orthodontique des dents. Les mécanismes de la résorption radiculaire sont de même nature que ceux responsables de la résorption osseuse. Les ostéoclastes ne résorbant que l'os «minéralisé», l'émail, la dentine et le ciment sont résorbés par des cellules possédant la même morphologie et les mêmes propriétés fonctionnelles que les ostéoclastes, appelées odontoclastes <sup>24</sup>. Les mécanismes de la résorption radiculaire, étant de même nature que ceux responsables de la résorption osseuse, les bisphosphonates peuvent aussi être en mesure d'influer sur la formation et la fonction des odontoclastes. Chez l'animal, plusieurs auteurs ont ainsi observé une diminution de la taille des résorptions radiculaires après administration topique <sup>88 71</sup> ou systémique de différents bisphosphonates <sup>72</sup>. En effet, certains odontoclastes sur les sites traités ont pris des apparences anormales, telles que des formes arrondies, la perte



de polarité, et une augmentation du nombre de noyaux <sup>88 72</sup>. Par ailleurs, certains odontoclastes ont été détachés de la surface de la racine et ont montré des signes caractéristiques de l'apoptose, comme la contraction cytoplasmique et la condensation de la chromatine <sup>72</sup>. En entraînant des modifications morphologiques et l'apoptose de ces cellules, les bisphosphonates ont permis d'agir sur les résorptions radiculaires par l'intermédiaire des odontoclastes de la même façon que sur les résorptions osseuses par l'intermédiaire des ostéoclastes. A l'heure actuelle, la résorption radiculaire associée à un traitement orthodontique semble être imprévisible et souvent inévitable. L'administration de bisphosphonates par voie topique pourrait donc lutter contre. Cependant, les différents auteurs ont montré que le traitement n'a permis pas d'inhiber totalement l'apparition de résorption ni de les réparer. On sait que les bisphosphonates sont connus pour leur forte affinité pour l'hydroxyapatite, mais également pour leur capacité à se distribuer au niveau des surfaces osseuses lorsqu'ils sont administrés in vivo. Le ciment radiculaire est lui-même composé d'un réseau de cristaux d'hydroxyapatite. Comme il n'existe pas un remodelage aussi intense au niveau des dents que dans l'os, le revêtement de bisphosphonates à la surface radiculaire serait probablement conservé plus longtemps. Il serait possible par ce biais d'inhiber totalement l'apparition de résorption radiculaire. D'autres études complémentaires sont évidemment nécessaires pour déterminer la distribution des bisphosphonates à la surface de la racine, la concentration nécessaire pour inhiber la fonction odontoclastique, et combien de temps le bisphosphonate administré resterait à la surface de la racine. Il est également indispensable d'étudier les effets de l'administration de ces molécules sur l'os avoisinant à court, moyen et long terme.

### **3.3.3. Intérêt des bisphosphonates sur les récidives** <sup>3; 71; 79</sup>

La récidive en orthodontie correspond au retour vers la situation initiale, avec la réapparition partielle ou totale des caractéristiques dentaires et occlusales qui précédaient le traitement. Comme la plupart des phénomènes physiologiques, l'origine de la récidive orthodontique est multifactorielle. Les fibres desmodontales et gingivales sont à l'origine de la cause la plus fréquente de récidive. Lorsque l'on déplace les dents, les fibres de collagène du desmodonte et de la gencive vont se tendre avant de se réorganiser lentement. L'état de tension qui en résulte aura pour conséquence de ramener la dent vers sa position initiale.

### 3.3.3.1. Administration de bisphosphonates par voie systémique<sup>79 72</sup>

Chez le rat, l'administration systémique d'une dose unique de pamidronate (1.5mg/1.0mL/kg/j) est capable de diminuer les récides après le retrait d'une force orthodontique appliquée sur des molaires de rat pendant 21 jours<sup>79</sup>. Un jour avant l'arrêt de la force, le pamidronate est administré par voie intraveineuse. Après le retrait de la bande élastique, les premières molaires ont eu tendance à revenir vers leur position initiale, ce qui a entraîné une diminution des distances entre les première et deuxième molaires. Dans le groupe de rats traités par le bisphosphonate, la distance inter-dentaire était de 432µm identique à celle mesurée dans le groupe témoin après 21 jours de traitement orthodontique. Cependant, cinq jours après le retrait du dispositif, la distance entre la première et la deuxième molaire n'était plus en moyenne que de 313µm contre 108 µm du côté témoin, et au 10<sup>e</sup> jour de 115 µm contre 57 µm du côté témoin. L'administration de pamidronate a donc entraîné une diminution de moitié de la récide.

D'autre part, le nombre d'ostéoclastes a été fortement diminué dans cette zone et des agrégations d'ostéoclastes dans les canaux vasculaires de l'os alvéolaire ont pu être observées. Des changements structurels des ostéoclastes, tels que la disparition des frontières hérissées et une perte de polarité cytoplasmique, ainsi que quelques ostéoclastes dégénérés ont également été observés. Ces résultats suggèrent qu'une administration systémique unique de pamidronate diminue chez le rat l'étendue de la récide par un mécanisme impliquant une déficience du nombre, de la structure et des fonctions de résorption des ostéoclastes.

Après le retrait d'un dispositif orthodontique, l'administration systémique de AHBuBP à des concentrations de 0,02; 0,1; 0,5 mgPhosphoreus/kg pendant 3 semaines a permis une diminution respective des pourcentages de récide de 15%, 29% et 51% chez les rats traités par le bisphosphonate par rapport à la récide mesurée chez les rats témoin<sup>72</sup>. À la dose de 0,5 mgPhosphoreus/kg, après 3 semaines de traitement, la quantité totale de récide observée chez les rats traités par le AHBuBP était mesurée diminuée de moitié par rapport à celle des rats témoin.

### 3.3.3.2. Administration de bisphosphonates par voie topique<sup>3; 71</sup>

#### ➤ Administration de risédronate<sup>3</sup>

D'après Adachi *et al*, l'administration topique de risédronate pendant 3 semaines à différentes concentrations (125µmol/L; 250µmol/L et 500µmol/L) permettrait une diminution significative et dose-dépendante des récidives observées après le retrait d'une force de 165mN appliquée sur les premières molaires supérieures droites et gauches rats pendant 3 semaines. L'administration de risédronate débute après la dépose du système orthodontique. Pour des concentrations respectives de 125µmol/L, 250µmol/L et 500µmol/L, le risédronate a permis une inhibition de la récidive de 20%, 26% et 43% comparée à la récidive mesurée du côté témoin:

- de 0 à 3 jours: les dents sur les sites témoin et expérimental sont rapidement revenues vers leur position initiale respectivement de 0,2mm et 0,23mm.
- du 3<sup>e</sup> au 21<sup>e</sup> jour: les dents du côté témoin ont continué à revenir vers leur position d'origine jusqu'à 0,44mm au 21<sup>e</sup> jour, tandis que du côté expérimental, au 21<sup>e</sup> jour, on ne mesurait qu'un déplacement de 0,25mm, quasiment inchangé depuis le 3<sup>e</sup> jour. Cette différence ne devient significative qu'à partir du 14<sup>e</sup>me jour.

#### ➤ Administration de AHBuBP<sup>72</sup>

En étudiant les effets d'un traitement topique de AHBuBP et en utilisant un protocole comparable, Igarashi *et al*. obtiennent des résultats similaires. Le mouvement global de récidive des dents du groupe expérimental au cours de la période d'étude représentait 50% de celui du groupe témoin. L'examen histologique a montré que moins ostéoclastes sont apparus à la surface de l'os alvéolaire.

#### 3.3.3.3. Conclusion

La diminution des récides après l'administration de bisphosphonates est constatée par plusieurs auteurs <sup>3 72 79</sup>. Ce phénomène pourrait être encore expliqué par l'action des bisphosphonates sur les ostéoclastes, entraînant une diminution de leur nombre, des changements structuraux et donc la diminution de leur fonction de résorption. Kim et *al.* ont également montré que l'administration d'une dose unique de bisphosphonates influence directement la récidive après le traitement orthodontique en produisant des agrégations des ostéoclastes dans les canaux vasculaires de l'os alvéolaire, et parfois à la surface de l'os au niveau du ligament parodontal <sup>79</sup>. Les ostéoclastes agrégés ou dénaturés ne peuvent ainsi plus assumer leur fonction de résorption de l'os alvéolaire et la récidive est moins importante. Cette constatation est potentiellement encourageante pour les orthodontistes, comme la récidive post-traitement n'est pas rare et qu'elle nécessite souvent l'utilisation de mécanismes de rétention mécanique pour une période indéfinie. Cependant, il n'existe que peu d'articles sur cette question, et les quelques études animales publiées ne répondent pas aux questions du traitement à long terme et de l'apparition d'éventuels effets néfastes de l'utilisation des bisphosphonates à cet effet. Les conclusions de l'analyse des études décrites doivent donc être considérées avec prudence en raison de l'observation des effets des bisphosphonates sur des durées limitées et de l'absence d'études sur l'être humain. Ainsi, afin d'obtenir une meilleure qualité de preuves scientifiques, en particulier sur leurs éventuels effets nocifs, des études plus prospectives ou des essais cliniques randomisés sont nécessaires avant d'envisager toute utilisation des bisphosphonates dans le traitement orthodontique.

### 3.3.4. Tableau récapitulatif

Tableau 7: Tableau récapitulatif des études portant sur les effets de l'administration de bisphosphonate en orthopédie dento-faciale.

| <b>Auteur</b>                    | <b>Échantillon</b> | <b>Mode d'administration du bisphosphonate</b>                                                                                        | <b>Dispositifs orthodontiques</b>                                                               | <b>Effets du traitement</b>                                                                                                                                                   |
|----------------------------------|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Adachi et <i>al.</i><br>(1994)   | 126 rats           | - risédronate<br>- injection sous-périostée                                                                                           | - Ressort de traction (165mN)<br>- sur les premières molaires supérieures<br>- pendant 21 jours | - inhibition dose-dépendante du mouvement des dents<br>- inhibition significative de la récurrence                                                                            |
| Igarashi et <i>al.</i><br>(1994) | 72 rats            | - AHBuBP<br>- injection sous-cutanée tous les jours pendant 21 jours (exp1 et 2)<br>- injection sous-périostée pendant 3 jours (exp3) | - ressort de traction en NiTi (164mN)<br>- sur les premières molaires supérieures               | - inhibition dose-dépendante du mouvement dentaire<br>- inhibition dose-dépendante de la récurrence<br>- diminution du nombre d'ostéoclastes sur la surface osseuse           |
| Igarashi et <i>al.</i><br>(1996) | 53 rats            | - risédronate<br>- injection sous-périostée                                                                                           | - ressort de traction (165mN)<br>- sur les premières molaires                                   | - diminution significative dose-dépendante de la résorption radiculaire<br>- pas de différence significative du nombre d'odontoclastes entre les côtés traités et non traités |

|                          |                                                             |                                                                                                                                                                      |                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                  |
|--------------------------|-------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                          |                                                             |                                                                                                                                                                      |                                                                                                      | - pas de signes de réparation des résorptions radiculaires après le retrait du dispositif                                                                                                        |
| Kim et <i>al.</i> (1999) | 42 rats                                                     | - pamidronate<br>- injection intraveineuse 1 jour après le retrait du dispositif                                                                                     | - bande élastique entre la 1ère et la 2ème molaire pendant 21 jours                                  | - diminution des récidives<br>- changement de structure et altérations des fonctions des ostéoclastes                                                                                            |
| Liu et <i>al.</i> (2004) | 36 rats                                                     | - clodronate<br>- injections sous-périostées                                                                                                                         | - ressort de traction entre la 1ère et la 2ème molaire supérieure droite (120mN)                     | - diminution significative et dose-dépendante du mouvement des dents<br>- diminution significative du nombre d'ostéoclastes<br>- diminution significative des surfaces de résorption radiculaire |
| Liu et <i>al.</i> (2006) | Les cellules du desmodonte prélevées sur deux êtres humains | - clodronate<br>- cellules cultivées in vitro dans un milieu spécifique puis transférées dans un milieu frais auquel ont été adjointes différentes concentrations de | Force compressive de 2g/cm² grâce à un verre disposé contre les parois cellulaires pendant 24 heures | - inhibition remarquable de COX2 et de RANK-L<br>- L'inhibition du mouvement orthodontique et de l'effet anti-ostéoclastique sont dus en partie à l'inhibition de la production de               |

|                            |         |                                                              |                                                                                      |                                                                                                                                                                                                        |
|----------------------------|---------|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                            |         | clodronate                                                   |                                                                                      | COX2, dépendante de PGE2, conduisant à la diminution de RANK-L dans les cellules du desmodonte soumis à des contraintes mécaniques                                                                     |
| Keles et <i>al.</i> (2007) | 19 rats | - pamidronate<br>- injection sous-cutanée pendant 8 jours    | - ressort de contraction<br>- force de 20,1 g<br>- sur les premières molaires        | - diminution du nombre d'ostéoclastes<br>- diminution non significative du mouvement dentaire                                                                                                          |
| Choi et <i>al.</i> (2010)  | 54 rats | - clodronate<br>- injection sous-périostées tous les 3 jours | - Ressort en Ni-Ti<br>- entre l'incisive centrale et la première molaire supérieures | - diminution significative du mouvement des dents<br>- diminution significative des surfaces de résorptions radiculaires<br>- diminution significative du nombre de lacunes de résorption radiculaires |

### **3.4. INTÉRÊT DES BISPHOSPHONATES EN CHIRURGIE BUCCALE**

#### **3.4.1. Introduction**

En chirurgie buccale, l'intérêt des bisphosphonates a surtout été étudié dans le cadre des réimplantations de dents avulsées. Le processus normal de guérison après la réimplantation est la réinsertion du ligament parodontal et la formation d'un nouvel os. Beaucoup d'études sur la réimplantation des dents cherchent à prévenir les résorptions radiculaires et à réduire l'inflammation dans le but d'économiser le temps de régénération et de rattachement des cellules du ligament parodontal. De nombreuses études sont basées sur l'utilisation des bisphosphonates par voie topique lors de traumatismes dentaires, principalement axées sur leur capacité à préserver la racine d'une résorption inflammatoire.

#### **3.4.2. Administration d'alendronate par voie topique**<sup>37; 92; 106</sup>

##### **3.4.2.1. Application topique par injections intracanalaires d'alendronate**<sup>106</sup>

Des injections intracanalaires d'une solution d'alendronate à  $10^{-5}$  M ont été réalisées avant les réimplantations de dents avulsées chez le rat <sup>106</sup>. Ces résultats ont été comparés à ceux d'injections intracanalaires d'hydroxyde de calcium. Aucune différence significative n'a été observée entre le groupe traité à l'alendronate et celui traité à l'hydroxyde de calcium. L'analyse des coupes histologiques des dents des deux groupes a révélé la formation d'un tissu conjonctif dense parallèle à la surface de la racine dès 15 jours de traitement. Ce tissu composé de quelques fibres de collagène, des zones de caillot de sang et des cellules inflammatoires, s'est montré mieux organisé après 30 jours, présentant une plus grande quantité de fibres de collagène et l'absence de cellules inflammatoires. Aucune lacune de résorption inflammatoire n'est observée avant 30 jours d'étude. Du 30<sup>e</sup> au 60<sup>e</sup> jour d'étude, de moins en moins d'alendronate était présent dans le canal et en parallèle, le nombre de lacunes de résorption radiculaire augmentait. Néanmoins des zones d'ankyloses sont observées à toutes les périodes de l'étude, mais dans un faible pourcentage jusqu'à 30 jours.



#### 3.4.2.2. Application topique par trempage dans une solution d'alendronate<sup>37; 92</sup>

L'application topique d'alendronate par trempage combiné à un traitement endodontique d'hydroxyde de calcium présente des effets intéressants sur les résorptions radiculaires inflammatoires observées après réimplantation tardive de dents avulsées chez le rat <sup>92</sup>. Les effets d'une immersion dans une solution d'alendronate à une concentration de 3.2 mg/l pendant 10 minutes combiné à un pansement d'hydroxyde de calcium sont comparés aux effets d'un pansement d'hydroxyde de calcium (groupe témoin). Les dents sont réimplantées après 60 minutes de période extra-alvéolaire sèche, contre seulement 15mn dans le groupe témoin. De vastes zones de résorption radiculaire ont été observées dans le groupe témoin (figure c), mais n'ont pas été retrouvées dans les groupes traités à l'alendronate (figure d). Le trempage dans l'alendronate n'a pas permis de diminuer l'apparition d'ankylose. En effet, le tissu parodontal nouvellement formé, inséré dans une direction parallèle à la racine (figure a, figure d), a été progressivement remplacé par de l'os (figure b, figure e), caractéristique de l'ankylose dentaire.

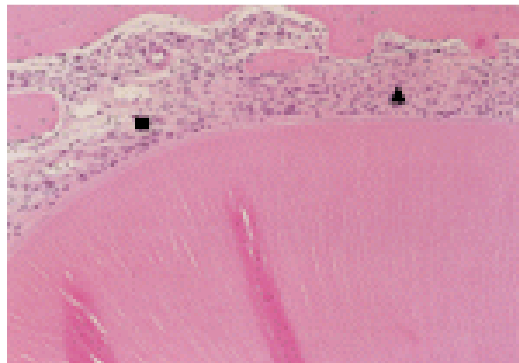


Figure a: groupe témoin: 15 jours: Réinsertion du desmodonte à la surface radiculaire. (►). On peut observer des tissus conjonctifs nouvellement formés (■).

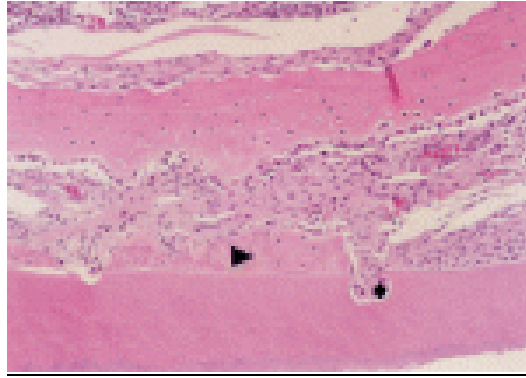


Figure b: groupe témoin: 15 jours: présence d'os nouveau (►) et d'une lacune de résorption (○). Quelques sites de résorption radiculaire ont été observés dans les tiers médian et apical et une discrète apposition osseuse est observée en contact étroit avec le sommet de la racine (ankylose).

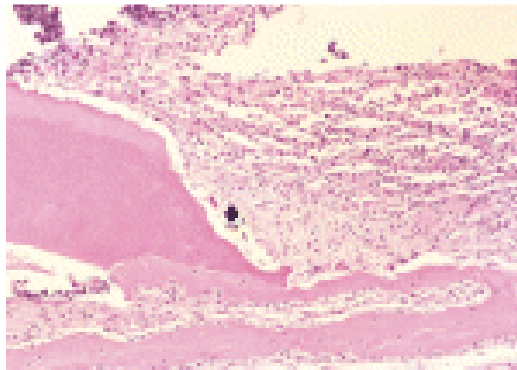


Figure c: groupe témoin: 90 jours: résorption inflammatoire (◆). On observe le long de la surface radiculaire des sites de résorption inflammatoire intense communiquant avec le canal radiculaire, principalement dans les tiers médian et apical.

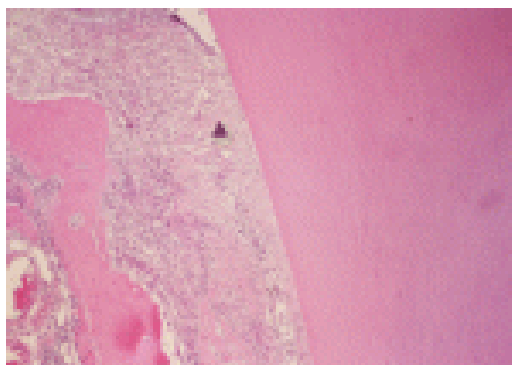


Figure d: groupe traité à l'alendronate: à 15 jours: on observe la réinsertion du desmodonte (◆) dans les tiers médian et apical, résultats similaires au groupe 1. On observe également la formation d'os nouveau en contact étroit avec le ligament parodontal dans le tiers apical, ce qui peut se transformer en ankylose dentaire dans un stade plus avancé.



Figure e: groupe traité à l'alendronate: à 90 jours: ankylose (▴). On peut observer de vastes zones d'ankylose couvrant les tiers cervical et moyen avec des zones de résorption inflammatoire et la présence de cellules géantes multinucléées (■).

Figure 3-28: Coupes transversales de dents réimplantées observées au microscope optique.<sup>92</sup>

### **3.4.3. Administration d'étidronate et de zolédronate par voie topique**<sup>37</sup>

L'immersion dans une solution de zolédronate à une concentration de 1.48  $\mu$ M s'est avéré aussi efficace sur la réimplantation tardive (après 60 minutes) de molaires chez le rat que l'immersion dans une solution d'alendronate à une concentration de 1 mM, contrairement à l'immersion dans une solution d'étidronate à une concentration de 20 mM (<sup>37</sup>. En effet, le traitement topique des racines par de l'alendronate ou de zolédronate pendant 10mn a entraîné une inhibition significative des résorptions radiculaires inflammatoires à 28 jours. Selon cette étude, les applications topiques d'alendronate et de zolédronate, contenant tous deux un atome d'azote, ont permis d'empêcher une résorption inflammatoire des racines en inhibant la réponse des cellules inflammatoires et ont stimulé la formation osseuse autour des dents réimplantées. L'alendronate et le zolédronate ont donc permis un processus normal de guérison après la réimplantation: la réinsertion du ligament parodontal et la formation d'un nouvel os.

### **3.4.4. Conclusion**

La résorption inflammatoire des racines des dents permanentes causées par l'implantation ou la réimplantation des dents est un problème non résolu en chirurgie dentaire <sup>151</sup>. Le pronostic des dents réimplantées dépend de plusieurs facteurs, mais surtout du temps extra-alvéolaire. Les dommages cellulaires à la suite du traumatisme et de la déhydratation stimulent une réponse inflammatoire qui aboutit souvent à une résorption ostéoclastique externe de la racine. Les résorptions du type inflammatoire se produisent lorsque, associée à une destruction sévère du ciment et du ligament parodontal, l'infection du système canalaire, avec des bactéries qui migrent à l'intérieur des canalicules dentinaires, crée un stimulus pour les cellules de défense de l'organisme, lesquelles vont tenter de contrer les agresseurs.

Le traitement endodontique à l'hydroxyde de calcium est le traitement de choix pour combattre les résorptions radiculaires inflammatoires. Cependant, cette méthode ne prend pas en compte le rôle actif des odontoclastes dans la résorption des racines. Les mécanismes de la résorption radiculaire, étant de même nature que ceux responsables de la résorption osseuse, les bisphosphonates peuvent aussi être en mesure d'influer sur la formation et la fonction des odontoclastes. La possibilité d'une inhibition des ostéoclastes pourrait en effet augmenter la

probabilité de la prolifération des cellules desmodontales et l'entretien de la couche cémentaire.

La biodisponibilité après l'administration systémique de bisphosphonates n'étant pas pertinente, les études décrites se concentrent sur l'application topique. Lorsque le temps extra-alvéolaire est augmenté (60mn), l'alendronate est apte à limiter chez le rat le processus de résorption selon deux modes d'administration : injection intra-canalaire <sup>106</sup> et immersion dans une solution contenant de l'alendronate <sup>92 37</sup>. L'alendronate mis en place dans le canal radiculaire a permis de diminuer l'apparition de résorption inflammatoire mais ne s'est pas montré plus efficace qu'un pansement endodontique d'hydroxyde de calcium. En effet, l'alendronate, comme l'hydroxyde de calcium ont entraîné la formation d'un tissu conjonctif organisé, dense et parallèle à la surface de la racine, libre de cellules inflammatoires après 30 jours d'étude. Grâce à sa capacité à se lier aux cristaux d'hydroxyapatite, l'alendronate a été incorporé par les cristaux d'hydroxyapatite présents à la surface radiculaire et a permis de diminuer l'action locale des ostéoclastes et par la suite l'apparition de la résorption <sup>50; 99</sup>. L'apparition de lacune de résorption inflammatoire n'a été observée qu'à partir de 30 jours d'étude. À partir du 30<sup>e</sup> jour, le nombre de lacunes de résorption radiculaire a ainsi augmenté en parallèle de la diminution des quantités endodontiques de bisphosphonate. Cette observation souligne la nécessité de pansements successifs, comme lors de l'utilisation de l'hydroxyde de calcium, afin d'inhiber l'apparition de résorption radiculaire à plus long terme.

L'application topique d'alendronate par trempage de la racine combiné à un traitement endodontique d'hydroxyde de calcium a permis de diminuer voire inhiber l'apparition de résorptions inflammatoires. Après 60 minutes de temps extra-alvéolaire, l'immersion dans une solution d'alendronate à une concentration de 3.2 mg/l pendant 10 minutes combiné à un pansement d'hydroxyde de calcium a permis de diminué l'apparition de vastes zones de résorptions observées à la surface des racines, réimplantées après 15 minutes et n'ayant reçu que le traitement endodontique d'hydroxyde de calcium. Lorsque l'administration d'alendronate a été comparée à l'administration d'etidronate et de zolédronate par trempage, l'etidronate, non amino-bisphosphonate, ne s'est pas avéré efficace, tandis que l'immersion des racines dans une solution de zolédronate, aminobisphosphonate a permis de prévenir la résorption des racines et faciliter la régénération des tissus parodontaux après la réimplantation avec la même efficacité que l'alendronate <sup>37</sup>.

En se fixant préférentiellement au niveau des sites de remodelage actif, l'alendronate : bisphosphonate de 2<sup>e</sup> génération et le zolédronate : bisphosphonate de 3<sup>e</sup> génération ont

empêché les ostéoclastes de résorber l'os alvéolaire en promouvant l'apoptose de ces cellules par inhibition de la voie du mévalonate ou par accumulation d'un analogue toxique de l'ATP.

En diminuant l'action des ostéoclastes le long de la surface de la racine, ce traitement permet de donner une chance de guérison normale au ligament parodontal. Ces résultats suggèrent que lorsque les dents sont réimplantées tardivement, le zolédronate et l'alendronate sont capables de prévenir la résorption des racines et faciliter la régénération des tissus parodontaux après la réimplantation.

L'etidronate n'a donc pas été efficace. Néanmoins, il est possible que les résultats aient été très différents si des concentrations plus élevées de ce bisphosphonate avaient été administrées <sup>37</sup>. En effet, la dose administrée d'alendronate, d'etidronate et de zolédronate correspondait à la dose utilisée dans le traitement de l'ostéoporose chez l'homme. (etidronate: 200 mg par jour, l'alendronate: 70 mg par semaine, zolédronate: 5 mg par an). Alors que la posologie de l'alendronate a atteint le maximum d'effet, les concentrations utilisées d'etidronate et de zolédronate étaient très faibles. Leurs effets pourraient donc être optimisées en administrant ces bisphosphonates à des concentrations plus importantes. D'autre part, l'administration topique de ces bisphosphonates n'a pas permis de diminuer l'apparition d'ankylose. En effet, le tissu parodontal nouvellement formé, inséré dans une direction parallèle à la racine a été progressivement remplacé par de l'os, caractéristique de l'ankylose dentaire. D'autres études concernant le dosage optimal de ces molécules, le développement de médicaments topiques comme alternatives aux médicaments injectables, et capables d'agir également sur le phénomène de l'ankylose seraient donc vraisemblablement intéressantes.

# CONCLUSION

Les bisphosphonates sont désormais une thérapeutique courante et bien connue des chirurgiens-dentistes surtout pour leurs complications, en premier lieu l'ostéonécrose des maxillaires. Néanmoins, leurs activités anti-ostéoclasique et immunomodulatrice pourraient être utilisées en pratique odonto-stomatologique, notamment dans le traitement des maladies parodontales, la prévention de la récurrence en orthodontie, le traitement des résorptions radiculaires inflammatoires ou dans le cadre d'une réhabilitation implantaire.

Les maladies parodontales sont des maladies inflammatoires multifactorielles. En agissant sur les ostéoclastes et la réponse de l'hôte à l'agression bactérienne, les bisphosphonates peuvent avoir un impact dans le traitement de ces pathologies. En effet, même si les bisphosphonates, associés au traitement parodontal ne donnent pas de bénéfices supplémentaires aux traitements parodontaux traditionnels, ils sont capables, administrés par voie systémique ou topique, de diminuer les pertes d'os alvéolaire liées aux parodontites, ainsi que l'activité passagère de résorption osseuse post-chirurgicale.

Les bénéfices que pourraient apporter les bisphosphonates en implantologie dentaire sont également réels. Même si le taux de succès de l'intégration d'implants dentaires n'est pas augmenté par un traitement de bisphosphonates par voie systémique, des implants revêtus de bisphosphonates sont capables de promouvoir l'ostéogénèse péri-implantaire et ainsi améliorer la fixation des implants dans l'os alvéolaire. L'immobilisation de bisphosphonate sur un revêtement de phosphate de calcium permettrait notamment d'associer les propriétés de stimulation ostéoblastique du phosphate de calcium aux propriétés d'inhibition ostéoclastique et inflammatoire des bisphosphonates. Le traitement de la péri-implantite a beaucoup d'analogies avec les traitements parodontaux, et même s'il existe des particularités liées à l'absence de desmodonte et de ciment, les bisphosphonates pourraient également diminuer les pertes osseuses et l'inflammation péri-implantaires et être utilisés dans la gestion des péri-implantites.

En orthodontie, l'administration systémique ou topique de bisphosphonates est capable d'entraîner une diminution considérable du déplacement dentaire provoqué, de la taille des résorptions radiculaires et des récurrences post-traitement. Le traitement orthodontique de l'adulte étant de plus en plus courant, les patients traités par des bisphosphonates peuvent donc voir la durée de leur traitement allongée. Néanmoins, une possible utilisation de ces molécules, administrées par voie topique, pour stabiliser les dents d'ancrage peut être envisagée. D'autre part, la diminution des récurrences et des résorptions radiculaires après l'administration de bisphosphonates sont constatées par plusieurs auteurs. Cette observation



est potentiellement encourageante comme la récurrence post-traitement n'est pas rare et qu'elle nécessite souvent l'utilisation de mécanismes de rétention mécaniques pour une période indéfinie.

La résorption radiculaire des dents permanentes causées par la réimplantation des dents avulsées est un problème non résolu. La possibilité d'une inhibition des ostéoclastes pourrait augmenter la probabilité de la prolifération des cellules desmodontales et l'entretien de la couche cémentaire. Les mécanismes de la résorption radiculaire, étant de même nature que ceux responsables de la résorption osseuse, les bisphosphonates peuvent aussi être en mesure d'influer sur la formation et la fonction des odontoclastes, de prévenir la résorption des racines et faciliter la régénération des tissus parodontaux. Lorsque le temps extra-alvéolaire est augmenté (soixante minutes), certains bisphosphonates sont aptes à limiter le processus de résorption selon deux modes d'administration : injection intra-canaire et immersion dans une solution contenant des molécules de bisphosphonates. Même si l'application endodontique de bisphosphonate donne les mêmes résultats qu'un traitement à base d'hydroxyde de calcium, l'immersion des racines dans une solution contenant des molécules de bisphosphonates montre des bénéfices supplémentaires sur la diminution de la taille et du nombre de résorptions présentes à la surface radiculaire.

Administrés par voie systémique ou topique, ces médicaments sont donc capables de diminuer les résorptions de l'os alvéolaire et des surfaces radiculaires en agissant directement sur les cellules ostéoclastiques en induisant l'apoptose de ces cellules mais aussi en réduisant leur différenciation et leur recrutement ; ou indirectement en agissant sur la réponse de l'hôte à l'agression bactérienne, au traumatisme d'implantation ou à un stress orthodontique, par une diminution des médiateurs de l'inflammation, tels que la prostaglandine E2 et les métalloprotéinases matricielles, en particulier responsables de la lyse de l'os. Cependant, même si l'utilisation de ces molécules montre une méthode prometteuse dans les thérapeutiques odonto-stomatologiques, il y a un manque de données pour déterminer le bisphosphonate "idéal", le mode d'administration le plus pertinent et la concentration optimale. En effet, même si les complications connues des bisphosphonates sur la sphère orale nous empêchent d'envisager l'utilisation de ces molécules par voie intraveineuse, il serait intéressant de connaître les conséquences à court, moyen et long terme des autres modes d'administration. Par voie topique, l'utilisation d'un biomatériau comme vecteur permettrait d'ailleurs un système contrôlé de délivrance du médicament et pourrait faire partie à l'avenir d'une nouvelle génération de biomatériaux, qui pourraient acquérir un rôle fonctionnel en plus de leur utilisation principale ostéoconductrice. Néanmoins, l'inhibition

locale des ostéoclastes et de l'inflammation pourrait être à double tranchant. En fait, avec cette approche, la matière synthétique restera en contact avec l'os pour une plus longue période de temps et donc les processus de régénération et cicatrisation osseuse serait ralentie. Les données récentes publiées sur l'ostéochimionécrose nous amènent également à la question de la rationalité de l'utilisation de bisphosphonates compte tenu du rapport bénéfice/risque d'un tel traitement (ostéonécrose, régénération osseuse ralentie, interactions médicamenteuses). Ainsi, même si les propriétés des bisphosphonates ont un impact réel sur les maladies parodontales, les thérapeutiques implantaires et orthodontiques, le précepte enseigné par Hippocrate, « Primum non nocere », rappelle à chaque professionnel de santé son premier devoir : ne pas nuire. L'évaluation du rapport bénéfice/risque, par la réalisation d'études supplémentaires, doit donc rester une étape indispensable avant l'introduction d'un tel traitement dans l'arsenal des thérapeutiques odonto-stomatologiques.

# TABLE DES MATIÈRES

|            |                                                                                                                                     |    |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1.         | LE REMODELAGE OSSEUX.....                                                                                                           | 3  |
| 1.1.       | BIOLOGIE DE L'OS ALVÉOLAIRE .....                                                                                                   | 4  |
| 1.1.1.     | Généralités sur le tissu osseux alvéolaire.....                                                                                     | 4  |
| 1.1.2.     | Rappel anatomique.....                                                                                                              | 4  |
| 1.1.3.     | Rappel histologique .....                                                                                                           | 5  |
| 1.1.3.1.   | La matrice osseuse .....                                                                                                            | 5  |
| 1.1.3.2.   | Les cellules du tissu osseux.....                                                                                                   | 7  |
| 1.2.       | PHYSIOLOGIE DE L'OS ALVÉOLAIRE .....                                                                                                | 11 |
| 1.2.1.     | Généralités .....                                                                                                                   | 11 |
| 1.2.2.     | Le stimulus.....                                                                                                                    | 12 |
| 1.2.3.     | La phase d'activation .....                                                                                                         | 14 |
| 1.2.4.     | La phase de résorption .....                                                                                                        | 16 |
| 1.2.5.     | Phase d'inversion.....                                                                                                              | 17 |
| 1.2.6.     | La phase de formation.....                                                                                                          | 18 |
| 1.3.       | LE REMODELAGE OSSEUX EN PRATIQUE ODONTO-STOMATOLOGIQUE.....                                                                         | 19 |
| 1.3.1.     | Introduction.....                                                                                                                   | 19 |
| 1.3.2.     | Le remodelage osseux en chirurgie buccale: la cicatrisation post-avulsionnelle et la réimplantation.....                            | 19 |
| 1.3.2.1.   | La cicatrisation osseuse post-avulsionnelle.....                                                                                    | 19 |
| 1.3.2.2.   | La réimplantation d'une dent avulsée .....                                                                                          | 23 |
| 1.3.3.     | Le remodelage osseux en parodontologie: les parodontites .....                                                                      | 27 |
| 1.3.3.1.   | Généralités.....                                                                                                                    | 27 |
| 1.3.3.2.   | Pathogénèse.....                                                                                                                    | 27 |
| 1.3.3.2.1. | Les médiateurs de l'inflammation.....                                                                                               | 27 |
| 1.3.3.2.2. | Le processus de lyse osseuse .....                                                                                                  | 29 |
| 1.3.3.3.   | Diagnostic .....                                                                                                                    | 29 |
| 1.3.3.4.   | Traitement .....                                                                                                                    | 30 |
| 1.3.3.4.1. | Traitement conventionnel .....                                                                                                      | 31 |
| 1.3.3.4.2. | Les médicaments .....                                                                                                               | 31 |
| 1.3.4.     | Le remodelage osseux en implantologie: l'ostéo-intégration .....                                                                    | 33 |
| 1.3.4.1.   | La cicatrisation osseuse après la pose d'implant.....                                                                               | 33 |
| 1.3.4.2.   | Le processus d'ostéo-intégration de l'implant.....                                                                                  | 34 |
| 1.3.4.3.   | Les critères de succès de l'ostéo-intégration.....                                                                                  | 35 |
| 1.3.4.4.   | La péri-implantite.....                                                                                                             | 36 |
| 1.3.5.     | Le remodelage osseux en orthopédie dento-faciale: le mouvement dentaire provoqué, les résorptions radiculaires et les récives ..... | 37 |
| 1.3.5.1.   | Le mouvement dentaire provoqué.....                                                                                                 | 38 |
| 1.3.5.1.1. | Les effets biologiques liés à l'application d'une force orthodontique.....                                                          | 38 |
| 1.3.5.1.2. | De l'effet mécanique à l'effet biologique .....                                                                                     | 40 |
| 1.3.5.2.   | La récive.....                                                                                                                      | 41 |
| 2.         | LES BISPHOSPHONATES .....                                                                                                           | 43 |
| 2.1.       | GÉNÉRALITÉS.....                                                                                                                    | 44 |
| 2.1.1.     | Historique et définition .....                                                                                                      | 44 |
| 2.1.2.     | Structure.....                                                                                                                      | 44 |
| 2.1.3.     | Relation structure-activité.....                                                                                                    | 45 |
| 2.1.4.     | Classification.....                                                                                                                 | 48 |
| 2.2.       | LES DIFFÉRENTES FORMES MOLÉCULAIRES.....                                                                                            | 50 |
| 2.2.1.     | L'etidronate .....                                                                                                                  | 51 |
| 2.2.2.     | Le clodronate .....                                                                                                                 | 51 |

|          |                                                                                  |    |
|----------|----------------------------------------------------------------------------------|----|
| 2.2.3.   | Le tiludronate .....                                                             | 52 |
| 2.2.4.   | Le pamidronate .....                                                             | 52 |
| 2.2.5.   | L'alendronate.....                                                               | 53 |
| 2.2.6.   | Le risédronate.....                                                              | 53 |
| 2.2.7.   | L'ibandronate.....                                                               | 54 |
| 2.2.8.   | Le zolédronate.....                                                              | 55 |
| 2.3.     | PHARMACOCINÉTIQUE .....                                                          | 55 |
| 2.3.1.   | Conseils d'utilisation .....                                                     | 55 |
| 2.3.2.   | Modes d'administration .....                                                     | 56 |
| 2.3.3.   | Absorption intestinale .....                                                     | 56 |
| 2.3.4.   | Demi-vie plasmatique .....                                                       | 56 |
| 2.3.5.   | Elimination.....                                                                 | 57 |
| 2.3.6.   | Effets indésirables des bisphosphonates .....                                    | 57 |
| 2.3.7.   | Bisphosphonates et ostéonécrose maxillaire.....                                  | 57 |
| 2.3.7.1. | Définition .....                                                                 | 57 |
| 2.3.7.2. | Les facteurs de risques .....                                                    | 58 |
| 2.3.7.3. | Aspects clinique et radiologiques.....                                           | 59 |
| 2.3.7.4. | Aspects histologiques .....                                                      | 60 |
| 2.3.7.5. | Physiopathologie .....                                                           | 61 |
| 2.3.7.6. | Diagnostic positif et diagnostic différentiel .....                              | 62 |
| 2.3.7.7. | Prise en charge et évolution de la pathologie.....                               | 63 |
| 2.4.     | PHARMACODYNAMIE .....                                                            | 63 |
| 2.4.1.   | Action des bisphosphonates au niveau tissulaire .....                            | 64 |
| 2.4.2.   | Action des bisphosphonates au niveau cellulaire .....                            | 64 |
| 2.4.2.1. | Action sur l'ostéoclaste.....                                                    | 64 |
| 2.4.2.2. | Action sur l'ostéoblaste .....                                                   | 66 |
| 2.4.3.   | Action des bisphosphonates au niveau moléculaire .....                           | 67 |
| 2.4.3.1. | Différentes cibles intracellulaires.....                                         | 67 |
| 2.4.3.2. | Les non aminobisphosphonates.....                                                | 67 |
| 2.4.3.3. | Les aminobisphosphonates.....                                                    | 68 |
| 2.5.     | PROPRIÉTÉS .....                                                                 | 70 |
| 2.5.1.   | Propriété anti-résorptive.....                                                   | 70 |
| 2.5.2.   | Propriété anti-angiogénique .....                                                | 70 |
| 2.5.3.   | Propriété anti-tumorale .....                                                    | 71 |
| 2.5.4.   | Propriété d'inhibition de la calcification des tissus mous .....                 | 71 |
| 2.5.5.   | Propriété anti-inflammatoire.....                                                | 72 |
| 2.6.     | INDICATIONS THERAPEUTIQUES.....                                                  | 72 |
| 2.6.1.   | Classification des principales indications thérapeutiques des bisphosphonates .. | 72 |
| 2.6.2.   | Les pathologies malignes .....                                                   | 73 |
| 2.6.2.1. | Le myélome multiple .....                                                        | 73 |
| 2.6.2.2. | Les métastases ostéolytiques des cancers du sein, de la prostate ou du<br>poumon | 74 |
| 2.6.2.3. | Les hypercalcémies malignes.....                                                 | 75 |
| 2.6.3.   | Les pathologies non malignes .....                                               | 77 |
| 2.6.3.1. | L'ostéoporose.....                                                               | 77 |
| 2.6.3.2. | Maladie de Paget .....                                                           | 79 |
| 2.6.3.3. | Le syndrome SAPHO.....                                                           | 82 |
| 2.6.3.4. | La nécrose aseptique de la hanche .....                                          | 83 |

|                                                                                                      |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 3. INTÉRÊT DES BISPHOSPHONATES EN ODONTO-STOMATOLOGIE .....                                          | 84  |
| 3.1. INTÉRÊT DES BISPHOSPHONATES EN PARODONTOLOGIE .....                                             | 85  |
| 3.1.1. Intérêt des bisphosphonates sur les parodontites sans traitement parodontal .....             | 85  |
| 3.1.1.1. Administration de bisphosphonates par voie systémique .....                                 | 85  |
| 3.1.1.1.1. Administration de bisphosphonates par voie intraveineuse .....                            | 85  |
| 3.1.1.1.2. Administration de bisphosphonates par voie sous-cutanée .....                             | 89  |
| 3.1.1.1.3. Administration de bisphosphonates par voie orale .....                                    | 90  |
| 3.1.1.2. Administration de bisphosphonates par voie topique .....                                    | 91  |
| 3.1.1.3. Conclusion .....                                                                            | 95  |
| 3.1.2. Intérêt des bisphosphonates en complément du traitement parodontal initial .....              | 98  |
| 3.1.2.1. Administration d'alendronate par voie orale .....                                           | 99  |
| 3.1.2.2. Administration d'etidronate par voie orale .....                                            | 100 |
| 3.1.2.3. Conclusion .....                                                                            | 100 |
| 3.1.3. Intérêt des bisphosphonates sur les phases de chirurgies parodontales .....                   | 101 |
| 3.1.4. Intérêt des bisphosphonates sur la thérapeutique parodontale de soutien .....                 | 103 |
| 3.1.5. Discussion .....                                                                              | 103 |
| 3.1.6. Tableaux récapitulatifs .....                                                                 | 105 |
| 3.2. INTÉRÊT DES BISPHOSPHONATES EN IMPLANTOLOGIE ORALE .....                                        | 109 |
| 3.2.1. Introduction .....                                                                            | 109 |
| 3.2.2. Intérêt des bisphosphonates sur l'ostéo-intégration .....                                     | 109 |
| 3.2.2.1. Administration de bisphosphonates par voie systémique .....                                 | 109 |
| 3.2.2.1.1. Administration de bisphosphonates par voie orale .....                                    | 109 |
| 3.2.2.1.2. Administration de bisphosphonates par voie sous-cutanée .....                             | 110 |
| 3.2.2.1.3. Conclusion .....                                                                          | 111 |
| 3.2.2.2. Administration de bisphosphonates par voie topique .....                                    | 112 |
| 3.2.2.2.1. Introduction .....                                                                        | 112 |
| 3.2.2.2.2. Implant recouvert d'un complexe de phosphate de calcium/bisphosphonates .....             | 112 |
| 3.2.2.2.3. Implant recouvert d'un complexe de fibrinogène réticulé/bisphosphonate .....              | 114 |
| 3.2.2.2.4. Conclusion .....                                                                          | 115 |
| 3.2.3. Intérêt des bisphosphonates sur les péri-implantites .....                                    | 117 |
| 3.3. INTÉRÊT DES BISPHOSPHONATES EN ORTHOPÉDIE DENTO-FACIALE .....                                   | 119 |
| 3.3.1. Intérêt des bisphosphonates sur le mouvement orthodontique des dents .....                    | 119 |
| 3.3.1.1. Administration de bisphosphonates par voie systémique .....                                 | 119 |
| 3.3.1.2. Administration de bisphosphonates par voie topique .....                                    | 120 |
| 3.3.1.3. Culture de cellules desmontales humaines dans un milieu contenant des bisphosphonates ..... | 125 |
| 3.3.1.4. Conclusion .....                                                                            | 126 |
| 3.3.2. Intérêt des bisphosphonates sur les résorptions radiculaires .....                            | 128 |
| 3.3.3. Intérêt des bisphosphonates sur les récives .....                                             | 133 |
| 3.3.3.1. Administration de bisphosphonates par voie systémique .....                                 | 134 |
| 3.3.3.2. Administration de bisphosphonates par voie topique .....                                    | 135 |
| 3.3.3.3. Conclusion .....                                                                            | 136 |
| 3.3.4. Tableau récapitulatif .....                                                                   | 137 |

|                                                                                |     |
|--------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 3.4. INTÉRÊT DES BISPHOSPHONATES EN CHIRURGIE BUCCALE.....                     | 140 |
| 3.4.1. Introduction.....                                                       | 140 |
| 3.4.2. Administration d'alendronate par voie topique .....                     | 140 |
| 3.4.2.1. Application topique par injections intracanales d'alendronate.....    | 140 |
| 3.4.2.2. Application topique par trempage dans une solution d'alendronate..... | 141 |
| 3.4.3. Administration d'etidronate et de zolédronate par voie topique.....     | 144 |
| 3.4.4. Conclusion .....                                                        | 144 |

# Table des tableaux et illustrations

## Index des illustrations

|                                                                                                                                                                                                                               |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figure 1-1: Les cellules souches mésenchymateuses d'après SELL <sup>104</sup>                                                                                                                                                 | 8  |
| Figure 1-2: Cycle du remaniement osseux. <sup>34</sup>                                                                                                                                                                        | 12 |
| Figure 1-3: Schéma de l'activation des ostéoclastes par les ostéoblastes <sup>78</sup>                                                                                                                                        | 15 |
| Figure 1- 4: Fermeture d'une alvéole d'extraction dentaire, d'après LANG et coll. (2003) <sup>104</sup>                                                                                                                       | 23 |
| Figure 1-5: Radiographie d'une incisive centrale maxillaire un an après sa réimplantation avec succès. <sup>59</sup>                                                                                                          | 24 |
| Figure 1-6: Radiographie d'une incisive centrale maxillaire présentant des signes avancés d'ankylose. <sup>59</sup>                                                                                                           | 25 |
| Figure 1-7: Radiographie d'une incisive centrale maxillaire trois mois après réimplantation. <sup>59</sup>                                                                                                                    | 26 |
| Figure 1-8: L'ostéo-intégration <sup>19</sup>                                                                                                                                                                                 | 34 |
| Figure 1-9: Schémas comparatifs implant ostéointégré / non ostéointégré <sup>23</sup>                                                                                                                                         | 35 |
| Figure 1-10: Coupe histologique représentant le recrutement des ostéoclastes au cours d'un mouvement dentaire créé par une force orthodontique au niveau de la racine distale d'une première molaire supérieure <sup>77</sup> | 40 |
| Figure 2-11: Analogie structurelle entre le pyrophosphate et le bisphosphonate <sup>141</sup>                                                                                                                                 | 45 |
| Figure 2-12: Exposition osseuse mandibulaire <sup>98</sup>                                                                                                                                                                    | 60 |
| Figure 2-13: Image scanner en 3D d'une ostéonécrose mandibulaire gauche <sup>68</sup>                                                                                                                                         | 60 |
| Figure 2-14: Schéma du mode d'action des bisphosphonates sur la voie du mévalonate. <sup>132</sup>                                                                                                                            | 70 |
| Figure 3-15: Radiographies alvéolaires des 1 <sup>ères</sup> et 2 <sup>e</sup> molaires de rats ayant reçu ou non des injections de risédronate <sup>138</sup>                                                                | 88 |
| Figure 3-16: Photographies de la patiente avant le traitement d'etidronate (A) et au bout d'un an de traitement (B) <sup>147</sup>                                                                                            | 91 |
| Figure 3-17: Radiographies alvéolaires des 1 <sup>ères</sup> et 2 <sup>e</sup> molaires maxillaires <sup>103</sup>                                                                                                            | 92 |



|                                                                                                                                                                                                                                                                              |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Figure 3-18: Radiographie alvéolaire des 1 <sup>ère</sup> , 2 <sup>e</sup> et 3 <sup>e</sup> molaires supérieures (M1, M2, M3) de rats souffrant de parodontite. <sup>137</sup>                                                                                              | 94  |
| Figure 3-19: Microradiographies lumières de l'interface os-implant 12 semaines après l'implantation <sup>162</sup>                                                                                                                                                           | 112 |
| Figure 3-20: Section transversale d'un tibia implanté d'un implant revêtu de pamidronate quatre semaines après l'implantation observé microscope à balayage. <sup>74</sup>                                                                                                   | 114 |
| Figure 3-21: Radiographies alvéolaires de la perte osseuse autour des implants, douze semaines après l'induction d'une péri-implantite. <sup>136</sup>                                                                                                                       | 118 |
| Figure 3-22: Coupe histologique du côté en pression au niveau de la racine mésiovestibulaire de la 1 <sup>ère</sup> molaire supérieure 3 jours après l'application de la force. <sup>3</sup>                                                                                 | 122 |
| Figure 3-23: Coupes histologiques au niveau de la racine mésiovestibulaire de la 1 <sup>ère</sup> molaire supérieure du côté en pression au 21 <sup>ème</sup> jour, montrant la diminution du nombre d'ostéoclastes sur les sites d'injection du clodronate. <sup>88</sup>   | 123 |
| Figure 3-24: Coupes histologiques montrant l'effet du clodronate sur les ostéoclastes en microscopie électronique <sup>36</sup>                                                                                                                                              | 125 |
| Figure 3-25: Coupes histologiques de la racine mésio-vestibulaire de la première molaire supérieure au niveau des surfaces de résorption radiculaire. <sup>71</sup>                                                                                                          | 130 |
| Figure 3-26: Coupes histologiques des tissus au niveau de la racine mésiovestibulaire de la 1 <sup>ère</sup> molaire supérieure du côté en pression au 21 <sup>ème</sup> jour, montrant les aires de résorptions radiculaires lors du mouvement orthodontique. <sup>88</sup> | 132 |
| Figure 3-27. Lacune de résorption radiculaire au niveau d'une 1 <sup>ère</sup> molaire supérieure au niveau de sites en pression <sup>72</sup>                                                                                                                               | 133 |
| Figure 3-28: Coupes transversales de dents réimplantées observées au microscope optique. <sup>92</sup>                                                                                                                                                                       | 144 |

## Index des tableaux

|                                                                                                                                                                                  |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tableau 1: Composés organiques dans le tissu osseux <sup>80</sup> .....                                                                                                          | 61  |
| Tableau 2: Structure moléculaire et puissance des bisphosphonates commercialisés. <sup>1</sup> .....                                                                             | 49  |
| Tableau 3: Les différents bisphosphonates commercialisés en France par indications. <sup>5</sup> .....                                                                           | 50  |
| Tableau 4: Les bisphosphonates indiqués dans le traitement de l'ostéoporose. <sup>47; 52</sup> .....                                                                             | 78  |
| Tableau 5: Tableaux récapitulatifs des études portant sur les effets d'une administration de bisphosphonate sur la résorption de l'os alvéolaire causée par une parodontite..... | 105 |
| Tableau 6: Tableau de comparaison des effets du clodronate sur les taux de PGE2, COX-2 et RANKL produites par les cellules de deux individus différents. <sup>89</sup> .....     | 126 |
| Tableau 7: Tableau récapitulatif des études portant sur les effets de l'administration de bisphosphonate en orthopédie dento-faciale.....                                        | 137 |

# BIBLIOGRAPHIE

- 1 ABI NAJM S. L. P., TOMMASO L. ET AL.  
Ostéonécrose des maxillaires dues aux bisphosphonates : mise au point.  
Médecine buccale, chirurgie buccale, 2008, 14, 1, pp. 5-18
- 2 ABI-NAJM S. L. S., CARREL J.-P. ET AL.  
Ostéonécrose des maxillaires chez des patients traités par bisphosphonates.  
Presse Medicale, 2005, 34, pp. 1073-1077
- 3 ADACHI H., IGARASHI K., MITANI H. et al.  
Effects of topical administration of a bisphosphonate (risedronate) on orthodontic tooth movements in rats  
J Dent Res, 1994, 73, 8, pp. 1478-86
- 4 ADAMI et BHALLA AK D. R., MONTESANTI F, ROSINI S, SALVAGNO G, LO CASCIO V.  
The acute-phase response after bisphosphonate administration.  
Calcif Tissue Int. , 1987, Dec; 41, 6, pp. 326-31
- 5 AFFSAPS  
Lettre aux professionnels de santé : recommandations sur la prise en charge bucco-dentaire des patients traités par bisphosphonates. 18 décembre 2007.  
2007
- 6 AGARWALA S. S. S., JOSHI V.R.  
The use of alendronate in the treatment of the avascular necrosis of the femoral head.  
Journal of Bone and Joint Surgery.  
British volume, 2009, 91, 8, pp. 1013-1018
- 7 ALBREKTSSON et ZARB GA W. P., ERIKSSON AR  
The long-term efficacy of currently used dental implants: a review and proposed criteria of success  
Int. J. Oral Maxillofac. Implants, 1986, 1, 1, pp. 11-25
- 8 ALENCAR V. B., BEZERRA M. M., LIMA V. et al.  
Disodium chlodronate prevents bone resorption in experimental periodontitis in rats  
J Periodontol, 2002, 73, 3, pp. 251-6
- 9 ALLEN M.R. B. D. B.  
The pathogenesis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw : so many hypotheses, so few data.  
Journal of Oral Maxillofacial Surgery, 2009, 67, suppl.1, pp. 61-70.,2, 3, 8, 14
- 10 AMITAL H. A. H., AAMAR S. ET AL.  
Sapho syndrome treated with pamidronate : an open-label study of 10 patients.  
Rheumatology, 2004, 43, pp. 658-661
- 11 ANDERSSON et AGHOLME F A. P., TENGVALL P.  
Surface immobilized zoledronate improves screw fixation in rat bone: a new method for the coating of metal implants.  
J Mater Sci Mater Med. , 2010, Nov; 21, 11, pp. 3029-37

- 12 AZUMA Y S. H., OUE Y, OKABE K, OHTA T, TSUCHIMOTO M, KIYOKI M.  
Alendronate distributed on bone surfaces inhibits osteoclastic bone resorption in vitro and in experimental hypercalcemia models.  
Bone, 1995 Feb; 16, 2, pp. 235-45
- 13 BADERSTEN A., NILVEUS R. et EGELBERG J. J. C. P.-.-.  
Effect of non surgical periodontal therapy : I - Moderately advanced periodontitis.  
J. Clin. Periodontol. , 1981, 8, pp. 57- 72
- 14 BAMIAS A. K. E., ANAGNOSTOPOULOS A. ET COLL.  
Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates.  
Journal of Clinical Oncology, 2005, 23, 34, pp. 8580-8587
- 15 BARON  
Histophysiologie des réactions tissulaires au cours du déplacement orthodontique.  
1975.
- 16 BARON  
Le remaniement de l'os alvéolaire au cours du déplacement spontané et provoqué des dents.  
RODF, 1975, 3.
- 17 BELL B.M. B. R. E.  
Oral bisphosphonates and dental implants : a retrospective study.  
Journal of Oral Maxillofacial Surgery, 2008, 66, 5, pp. 1022-1024.
- 18 BERT M M. P., GIOVANNOLI JL  
Gestion des complications implantaire.  
Paris : Editions Quintessence International, 2005, pp. 368
- 19 BERT M. P. B., TOUBOL  
L ' ostéointégration.  
1992.
- 20 BINDERMAN I., ADUT M. et YAFFE A.  
Effectiveness of local delivery of alendronate in reducing alveolar bone loss following periodontal surgery in rats.  
J Periodontol, 2000, 71, 8, pp. 1236-40
- 21 BODARD A.G., GOURMET R., LUCAS R. et al.  
Implants dentaires en territoire irradié : série de 33 patients.  
Revue de stomatologie et de chirurgie maxillo-faciale, 2006, vol.107, n°3, pp. 137-142.
- 22 BRANEMARK P.I.  
The osseointegration book  
Berlin: Quintessence, 2005, pp. 494

- 23 BRASSEUR M., BROGNIEZ V., GREGOIRE V. et al.  
Effects of irradiation on bone remodeling around mandibular implants : an experimental study in dogs.  
International Journal of Oral Maxillofacial Surgery, 2006, vol.35, pp. 850-855.
- 24 BREZNIAK N et WASSERSTEIN A  
Root resorption after orthodontic treatment: Part 1. Literature review  
Am J Orthod Dentofac Orthop., 1993, 103, pp. 62-66
- 25 BRUNSVOLD M. A., CHAVES E. S., KORNMAN K. S. et al.  
Effects of a bisphosphonate on experimental periodontitis in monkeys.  
J Periodontol, 1992, 63, 10, pp. 825-30
- 26 BUDUNELI E., VARDAR S., BUDUNELI N. et al.  
Effects of combined systemic administration of low-dose doxycycline and alendronate on endotoxin-induced periodontitis in rats.  
J Periodontol, 2004, 75, 11, pp. 1516-23
- 27 BUDUNELI E., VARDAR-SENGUL S., BUDUNELI N. et al.  
Matrix metalloproteinases, tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1, and laminin-5 gamma2 chain immunolocalization in gingival tissue of endotoxin-induced periodontitis in rats: effects of low-dose doxycycline and alendronate.  
J Periodontol, 2007, 78, 1, pp. 127-34
- 28 CARANO A T. S., KONSEK JD, SCHLESINGER PH, BLAIR HC.  
Bisphosphonates directly inhibit the bone resorption activity of isolated avian osteoclasts in vitro.  
J Clin Invest. , 1990, Feb; 85, 2, pp. 456-61
- 29 CARREL J.P. A.-N. S., LYSITSA S., LESCLOUS P., LOMBARDI T., SAMSON.  
Phosphore et bisphosphonates: quant on oublie les leçons du passé!  
J. Med. Buccale Chir. Buccale, 2006, 12, pp. 7-14
- 30 CECCHINI MG F. R., FLEISCH H, COOPER PH.  
Effect of bisphosphonates on proliferation and viability of mouse bone marrow-derived macrophages.  
J Bone Miner Res. , 1987, Apr;2, 2, pp. 135-42
- 31 CEPONIS A. W. A., MÖNKÖNNEN J., LAASONEN L., HYTTINEN M., SOLOVIEVA S.A., ET AL.  
Effects of low-dose, non-cytotoxic, intraarticular liposomal clodronate on development of erosions and proteoglycan loss in established antigen-induced arthritis in rabbit  
Arthritis Rheum. , 2001, 44, pp. 1908-1916
- 32 CHACE L.  
Prévention et traitement des péri-implantites.  
Thèse d'exercice de Chirurgie dentaire. Paris : université de Paris 5, 2009.

- 33 CHACON et S. E., LARSEN PE, BECK FM, MCGLUMPHY EA.  
Effect of alendronate on endosseous implant integration: an in vivo study in rabbits.  
J Oral Maxillofac Surg. , 2006 Jul;64, 7, pp. 1005-9
- 34 CHAPURLAT R. C. D.  
L'ostéoporose, mieux la comprendre pour mieux la traiter  
Servier. 2009.
- 35 CHARON J. et MOUTON  
Parodontie médicale.  
Edition CDP, 2003.
- 36 CHOI J., BAEK S. H., LEE J. I. et al.  
Effects of clodronate on early alveolar bone remodeling and root resorption related to  
orthodontic forces: a histomorphometric analysis  
Am J Orthod Dentofacial Orthop, 2010, 138, 5, pp. 548 e1-8; discussion 548-9
- 37 CHOI SC K. Y., KIM KC, KIM GT.  
The effects of topical application of bisphosphonates on replanted rat molars.  
Dent Traumatol., 2010, Dec;26, 6, pp. 476-80
- 38 CLAFFEY N, CLARKE E., POLYZOIS I et al.  
Surgical treatment of peri-implantitis.  
J Clin Periodontol., 2008, 35, (Suppl. 8), pp. 316–332.
- 39 COXON F.P. T. K., ROGERS M.J.  
Recent advances in understanding the mechanism of action of bisphosphonates.  
Curr. Opin. Pharmacol., 2006, 6, pp. 307-312
- 40 CRANIN A.  
Atlas of oral implantology,  
2è éd. Saint Louis: Mosby, 1999, 489p.
- 41 CUGINI M. A., HAFFAJEE A. D., SMITH C. et al.  
The effect of scaling and root planing on the clinical and microbiological parameters  
of periodontal diseases: 12-month results  
J Clin Periodontol, 2000, 27, 1, pp. 30-6
- 42 DANNEMANN C. et al.  
Ostéonécrose maxillaire associée aux bisphosphonates  
Revue Mensuelle Suisse d'Odontostomatologie, 2008, 118, 2, pp. 119-123
- 43 DAVARPANAH M S.-M. S.  
Manuel d'implantologie clinique  
Edition CdP, 2008.-
- 44 DAVI H., TRONQUET C., CAIX J. et al.  
Disposition of tiludronate (Skelid) in animals.  
Xenobiotica, 1999, 29, pp. 1017-1031

- 45 DAVIDOVITCH  
Le déplacement dentaire  
RODF 1994, 3,
- 46 DAVIES JE.  
Mechanisms of endosseous integration.  
Int J. Prosth, 1998, 11, pp. 391-401
- 47 DOROZ  
Guide pratique des médicaments  
Paris : Maloine: 2007.- vol. 1893
- 48 DUBRUILLE JH, DUBRUILLE MT, GOUDOT P, MUSTER D, PIGOT JL,  
VANHAKENDOVER S  
Réhabilitation orale et implantologie. EMC odontologie, 2000.
- 49 DURIE B.G. K. M., CROWLEY J.  
Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates.  
New England Journal of Medicine, 2005, 353, 1, pp. 99-102
- 50 EHNEVID H L. S., JANSSON L, BLOMLÖF L.  
Tissue formation on cementum surfaces in vivo.  
Swed Dent J 1993, 17, pp. 1-8
- 51 ENLOW D. H.  
Principles of bone remodeling  
British Journal of Surgery, 1963, 50, 227, pp. 992
- 52 ESPOSITO M, GRUSOIN MG, KAKISIS I, COULTHARD P, WORTHINGTON HV  
Intervention for replacing missing teeth: treatment of peri-implantitis.  
Cochrane Database of systematic review, 2008; issue 2.
- 53 FISHER JE R. M., HALASY JM, LUCKMAN SP, HUGHES DE, MASARACHIA  
PJ, WESOŁOWSKI G, RUSSELL RG, RODAN GA, RESZKA AA.  
Alendronate mechanism of action: geranylgeraniol, an intermediate in the mevalonate  
pathway, prevents inhibition of osteoclast formation, bone resorption, and kinase  
activation in vitro.  
Proc Natl Acad Sci U S A, 1999, Jan 5; 96, 1, pp. 133-8
- 54 FLANAGAN AM C. T.  
Inhibition of bone resorption by bisphosphonates: interactions between  
bisphosphonates, osteoclasts, and bone.  
Calcif Tissue Int. , 1991, Dec;49, 6, pp. 407-15
- 55 FLEISCH  
Bisphosphonates : Mechanisms of action.  
Revue d'Endocrinologie, 1998,, 19, pp. 80-100



- 56 FONTENELLE  
Une conception parodontale du mouvement dentaire provoqué : évidences cliniques.  
RODF, 1982.
- 57 FRITH JC M. J., BLACKBURN GM, RUSSELL RG, ROGERS MJ.  
Clodronate and liposome-encapsulated clodronate are metabolized to a toxic ATP  
analog, adenosine 5'-(beta, gamma-dichloromethylene) triphosphate, by mammalian  
cells in vitro.  
J Bone Miner Res., 1997, Sep;12, 9, pp. 1358-67.
- 58 FROST H.  
The law of bone structure.  
American Journal of the Medical Sciences, 1965, 249, 2, pp. 245
- 59 FUKS A. B.  
Le traitement d'urgence des expulsions dentaires.  
Les cahiers de l'ADF, 1999, 6, pp.
- 60 GERING A. G. L., VILLIER C. ET AL.  
Les ostéonécroses de la mâchoire associées aux bisphosphonates : synthèse  
bibliographique  
Thérapie 2007, 2007, 62, 1, pp. 49-54
- 61 GLICKMAN I.  
Parodontologie clinique.  
J. Prélat, 1974.
- 62 GOLDBERG M.  
Manuel d'Histologie et de biologie buccale  
Paris : Masson, 1989.138 p.
- 63 GOYA J. A., PAEZ H. A. et MANDALUNIS P. M.  
Effect of topical administration of monosodium olpadronate on experimental  
periodontitis in rats  
J Periodontol, 2006, 77, 1, pp. 1-6
- 64 GRANT B.T. A. C., FREEMAN K. ET AL.  
Outcomes of placing implants in patients taking oral bisphosphonates : a review of 115  
cases.  
Journal of Oral Maxillofacial Surgery, 2008, 66, 2, pp. 223-230
- 65 GUYOMARD F.  
La migration physiologique.  
1975.
- 66 HAFFAJEE AD, SOCRANSKY SS et GOODSON JM.  
Clinical parameters as predictors of destructive periodontal disease activity.  
J Clin Periodontol. , 1983, 10, 3, pp. 257-65

- 67 HASLETT C., HUNTER J.A.A., BOON N.A. DAVIDSON  
Médecine interne : principes et pratique  
2000.
- 68 HELLSTEIN J.W. M. C. L.  
Bisphosphonate osteonecrosis : is this phossy jaws of the 21st century ?  
Maxillofacial Surgery, 2005, 63, 682-9, pp.
- 69 HUGHES DE W. K., UY HL, SASAKI A, YONEDA T, ROODMAN GD, MUNDY GR, BOYCE BF.  
Bisphosphonates promote apoptosis in murine osteoclasts n vitro and in vivo  
J Bone Miner Res. , 1995, Oct;10, 10, pp. 1478-87
- 70 HULSHOFF et K. VAN DIJK J. P. C. M. V. D. W., J.G.C. WOLKE, L.A. GINSEL  
AND J.A. JANSEN  
Biological evaluation of the effect of magnetron sputtered Ca/P coatings on osteoblast-like cells in vitro.  
J Biomed Mater Res 29, 1995, pp. pp. 967–975.
- 71 IGARASHI K., ADACHI H., MITANI H. et al.  
Inhibitory effect of the topical administration of a bisphosphonate (risedronate) on root resorption incident to orthodontic tooth movement in rats  
J Dent Res, 1996, 75, 9, pp. 1644-9
- 72 IGARASHI K., MITANI H., ADACHI H. et al.  
Anchorage and retentive effects of a bisphosphonate (AHBuBP) on tooth movements in rats  
Am J Orthod Dentofacial Orthop, 1994, 106, 3, pp. 279-89
- 73 JEFFCOAT M. K.  
Safety of oral bisphosphonates : controlled studies on alveolar bone.  
The international journal of oral and maxillofacial implants, 2006, 21, 3, pp. 349-353.
- 74 KAJIWARA H Y. T., YOSHINARI M, GOTO T, IYAMA S, ATSUTA I, ET AL.  
The bisphosphonate pamidronate on the surface of titanium stimulates bone formation around tibial implants in rats.  
Biomaterials, 2005, 26, 6, pp. 581–7
- 75 KALPIDIS CDR et RUBEN MP.  
Treatment of intrabony periodontal defects with enamel matrix derivative. A literature review.  
J Periodontol., 2002, 73, pp. 1360-1376
- 76 KARRAS et M. J., HODGES JS, BEYER JP, LARSON BE.  
Effect of alendronate on orthodontic tooth movement in rats.  
Am J Orthod Dentofacial Orthop., 2009, Dec;136, 6, pp. 843-7.

- 77 KELES A., GRUNES B., DIFURIA C. et al.  
Inhibition of tooth movement by osteoprotegerin vs. pamidronate under conditions of constant orthodontic force  
Eur J Oral Sci, 2007, 115, 2, pp. 131-6
- 78 KIERSZENBAUM  
Histologie et biologie cellulaire : une introduction à l'anatomie pathologique  
2006. 617 p.
- 79 KIM T. W., YOSHIDA Y., YOKOYA K. et al.  
An ultrastructural study of the effects of bisphosphonate administration on osteoclastic bone resorption during relapse of experimentally moved rat molars  
Am J Orthod Dentofacial Orthop, 1999, 115, 6, pp. 645-53
- 80 KOSKIEVIC R. G. L., ROUAH Y.  
Facteurs de croissance plaquettaires en implantologie orale: mythes ou réalités?  
Première partie: Aspects fondamentaux.  
Implant, 2003, 2, 4, pp. 263-281
- 81 LAMORLETTE  
Histologie du fibroblaste et physiologie du collagène  
1993.
- 82 LANE N., ARMITAGE G. C., LOOMER P. et al.  
Bisphosphonate therapy improves the outcome of conventional periodontal treatment: results of a 12-month, randomized, placebo-controlled study  
J Periodontol, 2005, 76, 7, pp. 1113-22
- 83 LEMAITRE, MICHEL J.F. et M.G. P.  
Facteurs de risque en parodontologie et conséquences thérapeutiques. Partie 3 : autres facteurs de risque.  
Parodontol. Implantol. Oral., 2005, 24, 1, pp. 47-52.
- 84 LENZ J-H. S.-K. B., SCHMIDT W. ET AL.  
Does avascular necrosis of the jaws in cancer patients only occur following treatment with bisphosphonates ?  
Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery, 2005, 33, pp. 395-403
- 85 LIN J.H., CHEN I.W. et DUGGAN D.E.  
Effects of dose, sex, and age on the disposition of alendronate, a potent antiosteolytic bisphosphonate, in rats.  
Drug Metab. Dispos., 1992, 20, pp. 473-478
- 86 LINDHE J.  
Clinical Periodontology and implant dentistry  
2003. Blackwell Publishing Ltd; Édition : 4th
- 87 LINDHE J et NYMAN S.  
Clinical trials in periodontal therapy.  
J Periodontal Res. , 1987, 22, 3, pp. 217-21

- 88 LIU L., IGARASHI K., HARUYAMA N. et al.  
Effects of local administration of clodronate on orthodontic tooth movement and root resorption in rats  
Eur J Orthod, 2004, 26, 5, pp. 469-73
- 89 LIU L., IGARASHI K., KANZAKI H. et al.  
Clodronate inhibits PGE(2) production in compressed periodontal ligament cells  
J Dent Res, 2006, 85, 8, pp. 757-60
- 90 LOBATO J.V. M. A. C., RODRIGUES J.M. ET AL.  
Jaw avascular osteonecrosis after treatment of multiple myeloma with zoledronate  
Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery, 2008, 61, 99-106, pp.
- 91 LUCKMAN SP H. D., COXON FP, GRAHAM R, RUSSELL G, ROGERS MJ.  
Nitrogen-containing bisphosphonates inhibit the mevalonate pathway and prevent post-translational prenylation of GTP-binding proteins, including Ras.  
J Bone Miner Res., 1998, Apr;13, 4, pp. 581-9
- 92 LUSTOSA-PEREIRA A G. R., DE MORAES IG, BERNARDINELI N, BRAMANTE CM, BORTOLUZZI EA.  
Evaluation of the topical effect of alendronate on the root surface of extracted and replanted teeth. Microscopic analysis on rats' teeth.  
Dent Traumatol 2006, 22, pp. 30-5
- 93 MADRID C. J. B., BOUFERRACHE K. ET AL.  
Ostéonécrose des maxillaires en rapport avec la prise de bisphosphonates : que faire ?  
Revue Médicale Suisse, 2007, 3, 112, pp. 1322-1331
- 94 MADRID C. S. M.  
What impact do systemically administrated bisphosphonates have on oral implant therapy? A systematic review.  
Clinic Oral Implants Res., 2009, 20, suppl. 4, pp. 87-95
- 95 MAGREMANNE M. A. C., VERVAET C. ET AL.  
Ostéochimionécrose maxillo- mandibulaire et bisphosphonates. A propos d'un cas et revue de la littérature  
Revue médicale de Bruxelles, 2007, 28, 5, pp. 453-458
- 96 MAKKONEN N., SALMIEN A., ROGERS M.J. et al.  
Contrasting effects of alendronate and clodronate on raw 264 macrophages: the role of a bisphosphonate metabolite  
Eur. J. Pharm. Sci. , 1999, 8, pp. 109-118
- 97 MARTINEZ H. , PATRICK RENAULT, GEORGES-RENAULT et al.  
Les implants: chirurgie et prothèse  
2008.-

- 98 MARX R.E. S. Y., FORTIN M. ET AL.  
Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws : risk factors, recognition, prevention, and treatment.  
2005, 63, pp. 1567-1575
- 99 MASARACHIA P W. M., BALENA R, RODAN GA.  
Comparison of the distribution of 3H-alendronate and 3H-etidronate in rat and mouse bone  
Bone, 1996, 19, pp. 281–90
- 100 MATTOUT P, MATTOUT C, NOWZARI H  
L'hygiène et le détartrage en parodontologie.  
Paris : Editions CdP, 1994, 86p.
- 101 MELLADO-VALERO A. F.-G. J. C., CALVO-CATALA J. ET AL.  
Implant treatment in patients with osteoporosis, Medicina oral, patologia oral y cirugía bucal  
Medicina oral, patologia oral y cirugía bucal,, 2009, article en presse., pp.
- 102 MENEZES A. M., ROCHA F. A., CHAVES H. V. et al.  
Effect of sodium alendronate on alveolar bone resorption in experimental periodontitis in rats  
J Periodontol, 2005, 76, 11, pp. 1901-9
- 103 MITSUTA T., HORIUCHI H. et SHINODA H.  
Effects of topical administration of clodronate on alveolar bone resorption in rats with experimental periodontitis  
J Periodontol, 2002, 73, 5, pp. 479-86
- 104 MONNET-CORTI V. R.-P. P.  
Principes biologiques mis en jeu dans la cicatrisation osseuse  
J. ParodontoI. ImplantoI. Orale, 2006, 25, 1, pp. 5-13
- 105 MORALES-PIGA A.  
Tiludronate. A new treatment for an old ailment: Paget's disease of bone.  
Expert Opin. Pharmacother., 1999, 1, pp. 157-170
- 106 MORI GG G. R., GOMES DE MORAES I, BRAMANTE CM, BERNARDINELI N.  
Morphometric and microscopic evaluation of the effect of a solution of alendronate as an intracanal therapeutic agent in rat teeth submitted to late reimplantation.  
Dent Traumatol., 2007, 23, pp. 218–21
- 107 MUHLBAUER R.C. B. F., SCHENK R., ET AL.  
A potent new bisphosphonate to inhibit bone resorption.  
J. Bone Miner. Res., 1991, 6, pp. 1003-1011
- 108 MUHLEMANN H.R.  
Gingival inflammation.  
Dent Cadmos. , 1977, Oct ; 45, 10, pp. 18-28

- 109 NAVEAU A.  
Ostéonécroses de la mâchoire et bisphosphonates  
Revue du Rhumatisme, 2006, 73, pp. 7-9.
- 110 NAVEAU H.  
Remaniement osseux et os alvéolaire.  
1984.
- 111 NISHIKAWA M Y. M., MURAKAMI T, AKATSU T, KUGAI N, NAGATA N.  
A third-generation bisphosphonate, YM175, inhibits osteoclast formation in murine cocultures by inhibiting proliferation of precursor cells via supporting cell-dependent mechanisms.  
J Bone Miner Res., 1998, Jun;13, 6, pp. 986-95
- 112 NOVARTIS-ONCOLOGY  
Precautions : Osteonecrosis of the Jaws.  
East Hanover, Short Communication, 2004, 2004, pp.
- 113 OHYA K Y. S., FELIX R, FLEISCH H.  
Effect of bisphosphonates on prostaglandin synthesis by rat bone cells and mouse calvaria in culture  
Clin Sci (Lond), 1985, Oct;69, 4, pp. 403-1
- 114 ORLANDINI F. B. D., BLANC G. ET AL.  
Ostéonécrose de la mâchoire sous bisphosphonates : aspects radiologiques.  
Journal of Radiology, 2009, 90, 199-205, pp.
- 115 PAZIANAS M. M. P., BLUMENTALS W.A. ET AL.  
A review of the literature on osteonecrosis of the jaw in patients with osteoporosis treated with oral bisphosphonates : prevalence, risk factors, and clinical characteristics.  
Clinical therapeutics, 2007, 29, 8, pp. 1548-1558
- 116 RAVN P. et NEUGEBAUER G.  
Association between pharmacokinetics of oral ibandronate and clinical response in bone mass and bone turnover in women with postmenopausal osteoporosis.  
Bone, 2002, 30, pp. 320-324
- 117 RECKER RR. L. E., MILLER PD., REIFFEL J.  
Safety of bisphosphonates in the treatment of osteoporosis.  
Am. J. Med., 2009, 122, Suppl. 2 pp. S22-32
- 118 REDDY M. S., WEATHERFORD T. W., 3RD, SMITH C. A. et al.  
Alendronate treatment of naturally-occurring periodontitis in beagle dogs  
J Periodontol, 1995, 66, 3, pp. 211-7
- 119 RESZKA A.A. R. G. A.  
Bisphosphonate mechanism of action  
Curr. Rheumatol. Rep., 2003, 5, pp. 65-74

- 120 ROCHA M., NAVA L. E., VAZQUEZ DE LA TORRE C. et al.  
Clinical and radiological improvement of periodontal disease in patients with type 2 diabetes mellitus treated with alendronate: a randomized, placebo-controlled trial  
J Periodontol, 2001, 72, 2, pp. 204-9
- 121 ROCHA M. L., MALACARA J. M., SANCHEZ-MARIN F. J. et al.  
Effect of alendronate on periodontal disease in postmenopausal women: a randomized placebo-controlled trial  
J Periodontol, 2004, 75, 12, pp. 1579-85
- 122 ROGERS M.J. G. S., BENFORD H.L.  
Cellular and molecular mechanisms of action of bisphosphonates.  
Cancer, 2000, 88, 12, Suppl., pp. 2961-78.
- 123 ROGERS MJ W. D., RUSSELL RG.  
Overview of bisphosphonates  
J. Cancer., 1997, Oct 15, 80(8 Suppl), pp. 1652-60
- 124 ROUX C. C. B. E. T. T.  
Ostéonécrose de la mâchoire et bisphosphonates  
La Lettre du Rhumatologue, 2006, 324, pp. 9-11
- 125 RUGGIERO S.L. G. J., MARX R.E. ET AL.  
Practical guidelines for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with cancer.  
Journal of Oncology Practice, 2006, 2 suppl.1, pp. pp. 7-14
- 126 RUGGIERO S.L. M. B.  
Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw : diagnosis, prevention and management  
Annual Review of Medicine, 2009, 60, pp. 85-96
- 127 RUGGIERO S.L. M. B., ROSENBERG T.J. ET AL.  
Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases.  
Journal of Oral Maxillofacial Surgery, 2004, 62, pp. 527-534
- 128 RUHIN. B. A.-G. S., BEN SLAMA. L., BERTRAND. J.C.,  
Attention aux effets indésirable des bisphosphonates : ulcération muqueuse, retard cicatriciel et ostéonécrose. Mise au point et conduite à tenir.  
Actual. Odontostomatol., 2006, 233, pp. 7-16
- 129 RUSSEL R.G.G. et ROGERS M. J.  
Bisphosphonates: from the laboratory to the clinic and back again.  
Bone 1999, 97 pp. 97-106
- 130 SAHNI M G. H., FLEISCH H, COLLIN P, MARTIN TJ.  
Bisphosphonates act on rat bone resorption through the mediation of osteoblasts.  
J Clin Invest. , 1993, May;91, 5, pp. 2004-11

- 131 SALVADORI-FONTENELLE  
Orthodontie de l'adulte.  
Les questions d'odonto-stomatologie 1987, 12, pp. 199-220
- 132 SARIN J. D. S., AKINTOYE SO.  
Updates on bisphosphonates and potential pathobiology of bisphosphonate-induced jaw osteonecrosis.  
Oral Diseases, 2008, 14, pp. 277-285
- 133 SATO M G. W., ENDO N, AKINS R, SIMMONS H, THOMPSON DD, GOLUB E, RODAN GA.  
Bisphosphonate action. Alendronate localization in rat bone and effects on osteoclast ultrastructure.  
J Clin Invest. , 1991, Dec;88, 6, pp. 2095-105
- 134 SCHMIDT A R. S., ENDO N, OPAS EE, TANAKA H, WESOLOWSKI G, LEU CT, HUANG Z, RAMACHANDARAN C, RODAN SB, RODAN GA.  
Protein-tyrosine phosphatase activity regulates osteoclast formation and function: inhibition by alendronate.  
Proc Natl Acad Sci U S A., 1996, Apr 2; 93, 7, pp. 3068-73.12
- 135 SELANDER K.S., MONKKONEN J., KARHUKORPI E.K. et al.  
Characteristics of clodronate-induced apoptosis in osteoclasts and macrophages  
Mol. Pharmacol. , 1996, 50, pp. 1127-1138
- 136 SHIBUTANI T I. A., HORIKI I, LUAN Q, IWAYAMA Y.  
Bisphosphonate inhibits alveolar bone resorption in experimentally-induced peri-implantitis in dogs.  
Clin Oral Implants Res., 2001, Apr;12, 2, pp. 109-14.
- 137 SHINODA H., TAKEYAMA S., SUZUKI K. et al.  
Pharmacological topics of bone metabolism: a novel bisphosphonate for the treatment of periodontitis  
J Pharmacol Sci, 2008, 106, 4, pp. 555-8
- 138 SHOJI K., HORIUCHI H. et SHINODA H.  
Inhibitory effects of a bisphosphonate (risedronate) on experimental periodontitis in rats.  
J Periodontal Res, 1995, 30, 4, pp. 277-84
- 139 SILVERMAN S.L.  
Osteonecrosis of the jaw and the role of bisphosphonates : a critical review.  
The American Journal of Medicine, 2009, 122, suppl.2, pp. S33-S45
- 140 SOCRANSKY S. et HAFFAJEE A.  
Microbiology and immunology in periodontal diseases.  
Periodontol 2000. , 1994 5, 7, pp. 142



- 141 SRIVASTAVA T.  
Bisphosphonates : from grandparents to grandchildren.  
Clin. Pediatr. (Phila.), 1999, 38, 12, pp. 687-702
- 142 SRIVASTAVA T.  
The role of bisphosphonates in diseases of childhood  
Eur. J. Pediatr., 2003, 162, pp. 735-751
- 143 STEPENSKY D., KLEINBERG L. et HOFFMAN A.  
Bone as an effect compartment: models for uptake and release of drugs.  
Clin. Pharmacokinet., 2003, 42, pp. 863- 881
- 144 STUTZMANN-PETROVIC  
La vitesse de renouvellement de l'os alvéolaire chez l'adulte avant et pendant le traitement orthodontique.  
Revue d'ODF 1980, 4,
- 145 SUEUR  
Déplacer les dents une grande aventure  
Revue d'ODF, 1972, 1,
- 146 TAKAISHI Y., IKEO T., MIKI T. et al.  
Suppression of alveolar bone resorption by etidronate treatment for periodontal disease: 4- to 5-year follow-up of four patients  
J Int Med Res, 2003, 31, 6, pp. 575-84
- 147 TAKAISHI Y., MIKI T., NISHIZAWA Y. et al.  
Clinical effect of etidronate on alveolar pyorrhoëa associated with chronic marginal periodontitis: report of four cases  
J Int Med Res, 2001, 29, 4, pp. 355-65
- 148 TENGVALL P S. B., ASKENDAL A, ASPENBERG P.  
Surface immobilized bisphosphonate improves stainless-steel screw fixation in rats.  
Biomaterials  
Biomaterials, 2004, 25, 11, pp. 2133–8
- 149 TERK  
Biophysique du déplacement dentaire orthodontique  
OF, 1996, pp.
- 150 TSOLAKI I.N., MADIANOS P.N. et VROTSOS J.A.  
Outcomes of dental implants in osteoporotic patients. A literature review.  
Journal of Prosthodontics, 2009, vol.18, pp. 309- 323.
- 151 TRONSTAD  
Root resorption – etiology, terminology and clinical manifestations  
Endod Dent Traumatol. , 1988, 4, 241–52.

- 152 TROPE  
Clinical management of the avulsed tooth: present strategies and future directions.  
Dent Traumatol., 2002, 18, pp. 1–11
- 153 VAN ROOIJEN N. et SANDERS A.  
Apoptosis of macrophages induced by liposome-mediated intracellular delivery of clodronate and propamidine  
J. Immunol. Methods 1996, 193, pp. 93-99
- 154 VIERA-NEGRÓN et R. W., WINGER JN, HOU X, SHARAWY MM, BORKE JL.  
Effect of ovariectomy and alendronate on implant osseointegration in rat maxillary bone.  
J Oral Implantol., 2008, 34, 2, pp. 76-82
- 155 WEINREB M., QUARTUCCIO H., SEEDOR J. G. et al.  
Histomorphometrical analysis of the effects of the bisphosphonate alendronate on bone loss caused by experimental periodontitis in monkeys  
J Periodontal Res, 1994, 29, 1, pp. 35-40
- 156 WILLIAMS  
The bisphosphonate story: from detergents to bone disease.  
J. Chem. Educ, 2004, 81, pp. 1406-1407
- 157 WOLF H.F., RATEITSCHAK EDITH M. et RATEITSCHAK KLAUS.H.  
Parodontologie.  
2005.- vol. 532 pages p.
- 158 YAFFE A., BINDERMAN I., BREUER E. et al.  
Disposition of alendronate following local delivery in a rat jaw.  
J Periodontol, 1999, 70, 8, pp. 893-5
- 159 YAFFE A., FINE N., ALT I. et al.  
The effect of bisphosphonate on alveolar bone resorption following mucoperiosteal flap surgery in the mandible of rats.  
J Periodontol, 1995, 66, 11, pp. 999-1003
- 160 YAFFE A., IZTKOVICH M., EARON Y. et al.  
Local delivery of an amino bisphosphonate prevents the resorptive phase of alveolar bone following mucoperiosteal flap surgery in rats  
J Periodontol, 1997, 68, 9, pp. 884-9
- 161 YAMAGUCHI K M. K., IWAKURA Y, ENDO Y.  
Involvement of interleukin-1 in the inflammatory actions of aminobisphosphonates in mice.  
Br J Pharmacol. , 2000, Aug;130, 7, pp. 1646-54
- 162 YOSHINARI M O. Y., INOUE T, MATSUZAKA K, SHIMONO M.  
Bone response to calcium phosphate-coated and bisphosphonate- immobilized titanium implants.  
Biomaterials, 2002, 23, 14, pp. 2879–85

- 163 ZIMOLO Z W. G., RODAN GA.  
Acid extrusion is induced by osteoclast attachment to bone. Inhibition by alendronate and calcitonin.  
J Clin Invest. , 1995, Nov; 96, 5, pp. 2277-83

**ANNANE Juliette – Intérêt des activités anti-ostéoclasique et immuno-modulatrice des bisphosphonates en odonto-stomatologie**

Nancy 2011: 194 f. ; 35 ill. ; 163 réf.

Th. : Chir.-Dent. : Nancy-I : 2011

**MOTS-CLÉS :** - Bisphosphonates  
- Remodelage osseux  
- Thérapeutique médicamenteuse  
- Maladies parodontales  
- Implantation dentaire  
- Récidive orthodontique

**ANNANE Juliette – Intérêt des activités anti-ostéoclasique et immuno-modulatrice des bisphosphonates en odonto-stomatologie**

Th. : Chir.-Dent. : Nancy I : 2011

Les bisphosphonates sont désormais une thérapeutique courante et bien connue des chirurgiens-dentistes pour leurs complications, en premier lieu l'ostéo-chimionécrose des maxillaires. Néanmoins, leurs actions anti-ostéoclasique et immuno-modulatrice pourraient être utilisées en pratique odonto-stomatologique, notamment dans le traitement des maladies parodontales, la prévention de la récurrence en orthodontie, le traitement des résorptions radiculaires inflammatoires ou dans le cadre d'une réhabilitation implantaire ; en effet les réponses inflammatoire et ostéoclasique interviennent intimement dans ces pathologies et thérapeutiques et peuvent être parfois préjudiciables pour la cicatrisation.

Cependant, la question des complications des usages détournés de ces médicaments reste mal évaluée et donc un frein à ceux-ci.

Après des rappels sur le remodelage osseux et sur la famille des bisphosphonates, ce travail se propose donc d'évaluer les bénéfices et les risques en parodontologie, en implantologie, en orthopédie dento-faciale et en chirurgie buccale de telles thérapeutiques, en fonction des différents modes d'administration.

**JURY :**

|                             |                                   |           |
|-----------------------------|-----------------------------------|-----------|
| Monsieur P. AMBROSINI       | Professeur des Universités        | Président |
| <u>Monsieur P. BRAVETTI</u> | Maître de Conférences             | Directeur |
| Monsieur J. BALLY           | Assistant hospitalo-universitaire | Juge      |
| Monsieur G. DOLIVET         | Praticien spécialisé de CLCC      | Juge      |
| <u>Monsieur F. MASCHINO</u> | Attaché hospitalo-universitaire   | Juge      |

**Adresse de l'auteur :** Juliette Annane  
22 rue de la Primatale  
54000 NANCY

Jury : Président : P. AMBROSINI – Professeur des Universités  
Juges : P. BRAVETTI – Maître de Conférences des Universités  
J.BALLY – Assistant Hospitalier Universitaire  
G.DOLIVET – Praticien spécialiste de CLCC  
F.MASCHINO – Attaché Hospitalo-Universitaire

Thèse pour obtenir le diplôme D'Etat de Docteur en Chirurgie Dentaire

Présentée par: **Mademoiselle ANNANE Juliette, Farah**

né(e) à: **METZ (Moselle)**

le **7 mars 1984**

et ayant pour titre : **«Intérêt des activités anti-ostéoclasique et immuno-modulatrice des bisphosphonates en Odonto-Stomatologie.»**

Le Président du jury



P. AMBROSINI

Le Doyen,  
de la Faculté d'Odontologie



Autorise à soutenir et imprimer la thèse 3821.

NANCY, le 8.11.2011

Le Président de l'Université Henri Poincaré, Nancy-1

