

Ostéochimionécrose des maxillaires induite par les bisphosphonates : étude rétrospective sur trois ans réalisée à l'Institut de Cancérologie de Lorraine

Emilie Devaux

▶ **To cite this version:**

Emilie Devaux. Ostéochimionécrose des maxillaires induite par les bisphosphonates : étude rétrospective sur trois ans réalisée à l'Institut de Cancérologie de Lorraine. Sciences du Vivant [q-bio]. 2014. hal-01770727

HAL Id: hal-01770727
https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01770727

Submitted on 15 Mar 2022

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-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

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

ACADEMIE DE NANCY-METZ

UNIVERSITE DE LORRAINE

FACULTE D'ODONTOLOGIE

Année 2014 n°6494

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Par **Emilie DEVAUX**

Née le 5 juin 1988 à Mont Saint Martin (Meurthe-et-Moselle)

Ostéochimionécrose des maxillaires induite par les bisphosphonates : étude rétrospective sur trois ans réalisée à l'Institut de Cancérologie de Lorraine.

Présentée et soutenue publiquement le 26/05/2014

Examinateurs de la thèse :

Pr J.-M. MARTRETTE	**Professeur des Universités**	**Président**
Dr J. GUILLET-THIBAULT	**Maître de Conférences des Universités**	**Directeur de Thèse**
Dr B. DELAITRE	**Assistant Hospitalo-Universitaire**	**Juge**
Dr G. DOLIVET	**Praticien spécialisé de CLCC**	**Juge**

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Faculté d'Odontologie

Président : Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen : Professeur Jean-Marc MARTRETTE

Vice-Doyens : Pr Pascal AMBROSINI – Dr Céline CLEMENT

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, Pr J.P. LOUIS

Professeur Emérite : Pr J.P. LOUIS

Sous-section 56-01 Odontologie pédiatrique	Mme M. Mlle Mlle Mlle	**DROZ Dominique (Desprez)** PREVOST Jacques HERNANDEZ Magali JAGER Stéphanie LAUVRAY Alice		Maître de Conférences* Maître de Conférences Assistante Assistante* Assistante
Sous-section 56-02 Orthopédie Dento-Faciale	Mme M. Mlle M.	**FILLEUL Marie Pierryle** GEORGE Olivier BLAISE Claire EGLOFF Benoît		Professeur des Universités* Maître de Conf. Associé Assistante Assistant
Sous-section 56-03 Prévention, Epidémiologie, Economie de la Santé, Odontologie légale	Mme M.	**CLEMENT Céline** CAMELOT Frédéric		Maître de Conférences* Assistant*
Sous-section 57-01 Parodontologie	M. Mme M. M. Mlle Mlle	**AMBROSINI Pascal** BISSON Catherine MILLER Neal PENAUD Jacques BÖLÖNI Eszter PAOLI Nathalie		Professeur des Universités* Maître de Conférences* Maître de Conférences Maître de Conférences Assistante Assistante*
Sous-section 57-02 Chirurgie Buccale, Pathologie et Thérapeutique Anesthésiologie et Réanimation	Mme M. M. M. Mlle M. Mlle M.	**GUILLET-THIBAULT Julie** ARTIS Jean-Paul BRAVETTI Pierre VIENNET Daniel BALZARINI Charlotte DELAITRE Bruno KICHENBRAND Charlène MASCHINO François		Maître de Conférences* Professeur 1er grade Maître de Conférences Maître de Conférences Assistante Assistant Assistante* Assistant
Sous-section 57-03 Sciences Biologiques (Biochimie, Immunologie, Histologie, Embryologie, génétique, Anatomie pathologique, Bactériologie, Pharmacologie)	M. M. M. 	**YASUKAWA Kazutoyo** MARTRETTE Jean-Marc WESTPHAL Alain Poste vacant		Maître de Conférences* Professeur des Universités* Maître de Conférences* Assistant Associé
Sous-section 58-01 Odontologie Conservatrice, Endodontie	M. M. M. M. Mlle M.	**ENGELS-DEUTSCH Marc** AMORY Christophe MORTIER Eric BALTHAZARD Rémy MUNARO Perrine VINCENT Marin		Maître de Conférences Maître de Conférences Maître de Conférences Assistant* Assistante Assistant*
Sous-section 58-02 Prothèse complète, Prothèse maxillo-faciale)	M. M. M. Mlle M. M. Mlle Mme	**DE MARCH Pascal** ARCHIEN Claude SCHOUVER Jacques CORNE Pascale LACZNY Sébastien MAGNIN Gilles SIMON Doriane VAILLANT Anne-Sophie		Maître de Conférences Maître de Conférences* Maître de Conférences Assistante Assistant Assistant Assistante Assistante*
Sous-section 58-03 Sciences Anatomiques et Physiologiques Occlusodontiques, Biomatériaux, Biophysique, Radiologie	Mlle M. Mme M. M.	**STRAZIELLE Catherine** RAPIN Christophe (Sect. 33) MOBY Vanessa (Stutzmann) SALOMON Jean-Pierre HARLE Guillaume		Professeur des Universités* Professeur des Universités* Maître de Conférences* Maître de Conférences Assistant Associé

souligné : ***responsable de la sous-section*** * temps plein

Mis à jour le 01.04.2014

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.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur Jean-Marc Martrette

Docteur en chirurgie dentaire

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

Doyen de la Faculté d'odontologie de Nancy

Chef de service du CSERD de Nancy

Docteur en Sciences Pharmacologiques

Habilité à diriger des recherches

Sous-section : Sciences biologiques (Biochimie, Immunologie, Histologie, Embryologie, Génétique, Anatomie pathologique, Bactériologie, Pharmacologie).

Nous vous sommes reconnaissants de la spontanéité et la gentillesse avec laquelle vous avez acceptez de présider cette thèse.

Nous vous remercions de l'écoute et de la sympathie dont vous avez fait preuve à notre égard tout au long de nos études et pour le savoir que vous nous avez délivré.

Nous vous prions de trouver ici le témoignage de notre gratitude et de notre respect.

A NOTRE JUGE ET DIRECTEUR DE THÈSE

Madame le Docteur Julie GUILLET-THIBAULT

Docteur en Chirurgie Dentaire

Maître de Conférences des Universités - Praticien Hospitalier

Ancien interne des hôpitaux

Ancien Assistant hospitalo-universitaire

Responsable de la sous-section Chirurgie Buccale, pathologie et thérapeutique, anesthésiologie et réanimation.

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter la direction de ce travail. Votre disponibilité et les conseils que vous nous avez prodigués ont été pour nous une aide précieuse.

Nous vous remercions de la pédagogie et de la sympathie dont vous avez fait preuve à notre égard tout au long de nos études, ainsi que pour le savoir que vous nous avez délivré.

Veuillez trouver, ici, le témoignage de notre profonde reconnaissance et l'assurance de nos remerciements les plus respectueux.

A NOTRE JUGE

Monsieur le docteur Bruno DELAITRE

Docteur en Chirurgie Dentaire

Assistant Hospitalo-Universitaire

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

Vous nous avez fait l'honneur de bien vouloir juger ce travail.

Nous vous remercions de votre disponibilité.

Soyez assuré de notre sincère gratitude et de notre reconnaissance.

A 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,

Institut de Cancérologie de Lorraine.

Nous sommes sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Vos enseignements au cours de notre cursus ont été précieux.

Nous vous remercions du temps consacré à la lecture de cette thèse.

Permettez nous d'exprimer ici toute notre reconnaissance et nos remerciements.

A Jeremy

A mon futur mari, un grand merci pour tout. Merci pour ton soutien inconditionnel dans les moments difficiles, merci pour tes petites blagues qui me font tant sourire, merci pour chaque instant passé à tes côtés, merci tout simplement d'être toi. Bien que j'aime mon métier, sache que tu resteras toujours ma passion.
« Je t'aime, je t'admire, je t'adore ».

A Maman et Gilles

Merci de m'avoir supportée durant toutes ces années, de m'avoir soutenue et encouragée dans mes projets, de m'avoir autant gâtée… Sans vous je n'en serais pas là aujourd'hui, alors merci pour tout, je vous dédie ce travail.

A Papa

Merci pour tout le soutien que tu m'apportes tous les jours, tu es toujours là pour m'encourager, me guider et me conseiller. J'espère que tu es fier de moi aujourd'hui. Merci Fanny pour ton implication dans notre famille et ce que tu as fait pour moi.

A Ugo et Lola

Parce qu'à trois on ne s'ennuie jamais, merci pour tous ces fous rires et bons moments passés ensemble ! Je sais que je pourrai toujours compter sur vous. Je vous souhaite tout le bonheur que vous méritez. Je vous aime.

A Emma

Tu as encore du temps devant toi avant de savoir dans quelle voie tu t'orienteras, mais tu as déjà au moins un diplôme : celui de la sœur la plus drôle et attachante. Je t'aime.

A mes mamies, mon papy

Merci de m'avoir aimée, de m'avoir soutenue et de m'avoir appris que « sans rien, on n'a rien dans la vie ! ». Je vous aime énormément.

A Sophie et Cyrielle, mes amies de toujours

Merci pour toutes nos parties de rigolade, nos confidences. Nos sorties parc d'attraction, ski dans les Vosges resteront à jamais gravées dans ma mémoire. Ensemble de l'école à l'autel!
Et encore un grand merci à Cyrielle pour son aide concernant la mise en page de cette thèse!

A Camille et Chloé

Mes cousinettes adorées, merci d'avoir toujours le mot pour me faire rire (surtout Camille!). Merci à cloclo qui était là pour me réconforter le dimanche soir dans le train en première année. Il est loin le temps où on faisait des spectacles dans la piscine sur la musique des Spice Girls!

A mes copains de fac

Yasmou, Lapin-Biche, Nico et Elodie.

A ceux partis trop tôt, Papy Pol, David

J'aurais aimé passer plus de bons moments avec vous. J'espère que de là où vous êtes, vous êtes fiers de moi.

A la plus belle étoile du ciel

Celle qui m'a permis de lâcher prise, de penser à autre chose pendant ces années d'étude. Elle me manque.

Table des matières

Liste des abréviations 13

INTRODUCTION 14

1. Les bisphosphonates 16

1.1. Historique 16

1.2. Mode d'action des BP 16

1.3. Pharmacocinétique 21

1.3.1. Biodisponibilité 21

1.3.2. Distribution 22

1.4. Indications et bénéfices de la thérapie par BP 23

1.4.1. Ostéoporose 23

1.4.2. Maladie de Paget 24

1.4.3. Myélome multiple 24

1.4.4. Hypercalcémie maligne 25

1.4.5. Métastases osseuses des cancers 25

1.4.6. Nécrose aseptique de la hanche 26

1.4.7. Ostéogenèse imparfaite 27

1.4.8. Syndrome SAPHO 27

1.5. Risques de la thérapie 29

1.5.1. Hypocalcémie 29

1.5.2. Néphrotoxicité 29

1.5.3. Cancers 30

1.5.4. Fractures atypiques du fémur 30

1.5.5. Syndromes pseudo-grippaux 33

1.5.6. Fibrillation atriale 34

1.5.7. Douleurs musculo-squelettiques 34
1.5.8. Tolérance digestive 35
1.5.9. Troubles oculaires 35
1.5.10. Ostéochimionécrose 36
2. L'ostéochimionécrose 39
2.1. Présentation clinique 39
2.2. Incidence 39
2.2.1. BP IV et incidence d'OCN 39
2.2.2. BP per os et incidence d'OCN 40
2.3. Facteurs associés avec le développement d'OCN 40
2.3.1. Bisphosphonates 41
2.3.2. Facteurs de risque locaux 43
2.3.3. Facteurs de risque démographiques et systémiques 45
2.3.4. Facteurs génétiques 48
2.4. Gestion des patients traités par BP 49
2.4.1. Prévention d'OCN 49
2.4.2. Buts 49
2.4.3. Recommandations et traitements 50
2.5. Arrêt des BP 60
3. L'étude 61
3.1. Patients et méthodes 61
3.1.1. Patients 61
3.1.2. Méthodes 62
3.2. Résultats 63
3.3. Discussion 71
CONCLUSION 76

ANNEXES : Résultats statistiques 79

Table des illustrations..... 106

Table des tableaux..... 107

Bibliographie..... 108

Liste des abréviations

AAOMS : Amercian Association of Oral and Maxillofacial Surgeons

AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens

AMM : autorisation de mise sur le marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (anciennement AFSSAPS)

BP : bisphosphonates

BP IV : bisphosphonates administrés par voie intraveineuse

FA : fibrillation atriale

FDA : Food and Drug Administration

HAS : Haute Autorité de Santé

HTA : hypertension artérielle

ICL : Institut de Cancérologie de Lorraine

IL : interleukine

M-CSF : macrophage colony stimulating factor = facteur stimulant le développement des macrophages

OCN : ostéochimionécrose

OPG : ostéoprotégérine

PTH : parathormone

RANK : récepteur activateur du NF-κB

TNF : tumor necrosis factor = facteur de nécrose tumorale

VEGF : vascular endothelial growth factor = facteur de croissance vasculaire endothéliale

INTRODUCTION

Les bisphosphonates (BP) sont des médicaments utilisés depuis plus de 40 ans pour traiter diverses affections caractérisées par une résorption osseuse excessive telles que l'hypercalcémie maligne, les myélomes multiples et les métastases osseuses pour ce qui est des pathologies malignes, ainsi que l'ostéoporose ou encore la maladie de Paget. Leur grande efficacité ainsi que leurs effets indésirables considérés comme mineurs et transitoires ont permis une augmentation de leurs indications et donc du nombre de prescriptions.

En 2003, Marx est le premier à décrire la survenue d'ostéonécrose de la mâchoire chez des patients traités par bisphosphonates. Il s'agit de la mise à nu d'os nécrotique dans la cavité buccale et persistant depuis plus de 8 semaines. Depuis, le nombre de cas rapportés ne cesse d'augmenter. L'incorporation osseuse des bisphosphonates est proportionnelle à l'intensité du remodelage osseux au moment de leur utilisation, leur concentration est donc plus élevée dans les sites qui présentent naturellement un taux de remodelage physiologique plus important comme l'os alvéolaire des maxillaires. Cependant, le mécanisme éthiopathogénique de l'ostéochimionécrose (OCN) n'est pas clairement élucidé et les modalités de prise en charge des patients atteints sont assez vagues.

Une étude rétrospective a ainsi été menée à l'Institut de Cancérologie de Lorraine (ICL) Alexis Vautrin afin d'évaluer les facteurs mis en cause dans l'apparition de l'ostéochimionécrose. Nous décrirons et analyserons les résultats de l'étude menée. Pour sa réalisation, nous avons étudié les dossiers de 442 patients ayant reçu une première injection de bisphosphonates entre 2007 et 2009 au sein de l'ICL.

L'objectif de cette étude est d'évaluer l'incidence de l'ostéochimionécrose chez les patients traités par bisphosphonates pour des métastases osseuses au sein de l'Institut ainsi que ses principaux facteurs de risque afin de mettre en œuvre tous les moyens nécessaires pour en éviter la survenue, et traiter au mieux les patients atteints.

1. Les bisphosphonates

1.1. Historique

Les bisphosphonates (BP) sont des molécules de synthèse, analogues des pyrophosphates inorganiques naturels. Les premiers furent synthétisés en 1868. Ils furent d'abord utilisés dans les industries du textile, de l'engrais et de l'huile pour leurs propriétés d'inhibition du carbonate de calcium. Ce n'est que 100 ans plus tard que leur utilisation dans le domaine médical sera envisagée.

Constatant l'intérêt des propriétés physico-chimiques du pyrophosphate, Russel et Fleisch ont cherché, dès la fin des années 60, à mettre au point des composés analogues stables in vivo et résistant à l'hydrolyse enzymatique. (92)

Enfin, depuis les années 90, leur mode d'action actuel est connu avec comme indication première le traitement de la maladie de Paget et le lancement initial du Fosamax® (alendronate) par Merck. Ce traitement est approuvé par la FDA (Food and Drug Administration) en 1995 pour le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique. La FDA approuvera ensuite le risédronate en 2000, puis l'ibandronate en 2005. Le pamidronate obtient l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le traitement de l'hypercalcémie maligne et des ostéolyses d'origine maligne en 1995. Enfin, l'acide zolédronique obtiendra l'AMM pour ces indications en 2001.

1.2. Mode d'action des BP

Les BP sont des analogues de synthèse des pyrophosphates. Ils diffèrent de ces derniers par la présence d'un atome de carbone qui remplace l'atome d'oxygène du pyrophosphate.

Les BP sont composés d'un pont P-C-P (phosphore-carbone-phosphore) qui les rend résistants à l'hydrolyse et explique leur très grande demi-vie osseuse (environ un an).

Ils se différencient par la nature de leurs chaines latérales R1 et R2 reliées à l'atome de carbone (figure 1) (53).

R1 est le plus souvent un groupement hydroxyle qui permet la formation d'un complexe avec les cristaux d'hydroxyapatite, conférant ainsi aux BP une très forte affinité pour le minéral osseux

Les BP inhibent la résorption osseuse en se fixant de façon sélective sur l'hydroxyapatite de la phase minérale du tissu osseux. Ils sont absorbés par les ostéoclastes, perturbent leur fonctionnement et induisent leur apoptose. L'activité inhibitrice au niveau des ostéoclastes dépend de la structure chimique des BP et notamment de la composition de la chaine R2 (fonction amine ou non).

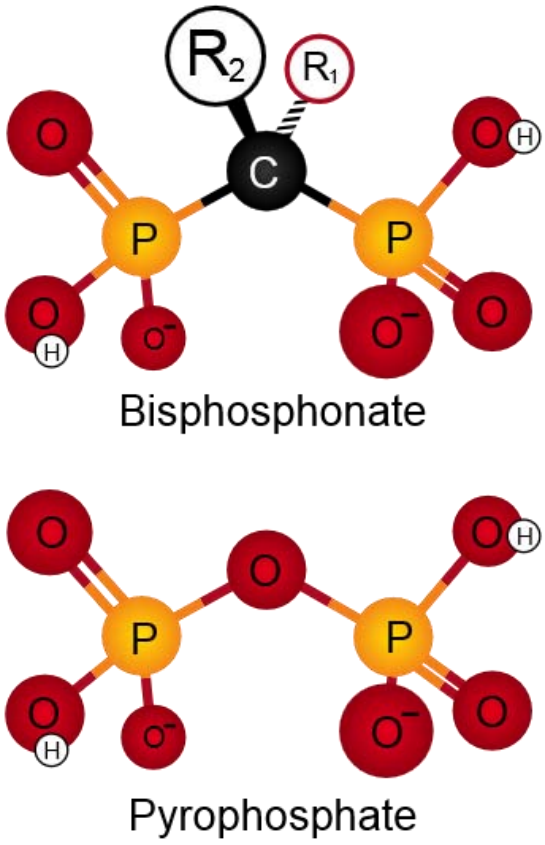


Figure 1: structure chimique d'un bisphosphonate comparée à celle d'un pirophosphate (53)

Les BP sont classés en trois catégories :

- Les non-amino-bisphosphonates (etidronate, clodronate, tiludronate) ou BP de première génération.Ils sont incorporés dans la chaine phosphate de l'adénosine triphosphate (ATP) pour former une molécule non hydrolysable. L'accumulation de ces métabolites dans le cytosol des ostéoclastes induit leur apoptose.

- Les amino-bisphosphonates (pamidronate, alendronate) ou BP de deuxième génération, 100 à 500 fois plus puissants grâce au groupement amine.

- Les BP de troisième génération (risédronate, ibandronate, zolédronate), 10 à 20 fois plus puissants que ceux de seconde génération grâce à la méthylation du groupement amine.

Le mécanisme des amino-BP (deuxième et troisième génération) semble être plus complexe et dose-dépendant. Ils interfèrent avec la voie du mévalonate en inhibant une enzyme clé, la farnésylpyrophosphatesynthase (FPP synthase), et ainsi la production de farnesyl pyrophosphate et de geranylgeranylpyrophosphate nécessaires à la prénylation (=farnésylation = liaison d'un lipide avec une cystine en C-term) post-traductionnelle de certaines protéines et donc à l'activité des ostéoclastes (figure 2). (53,93)

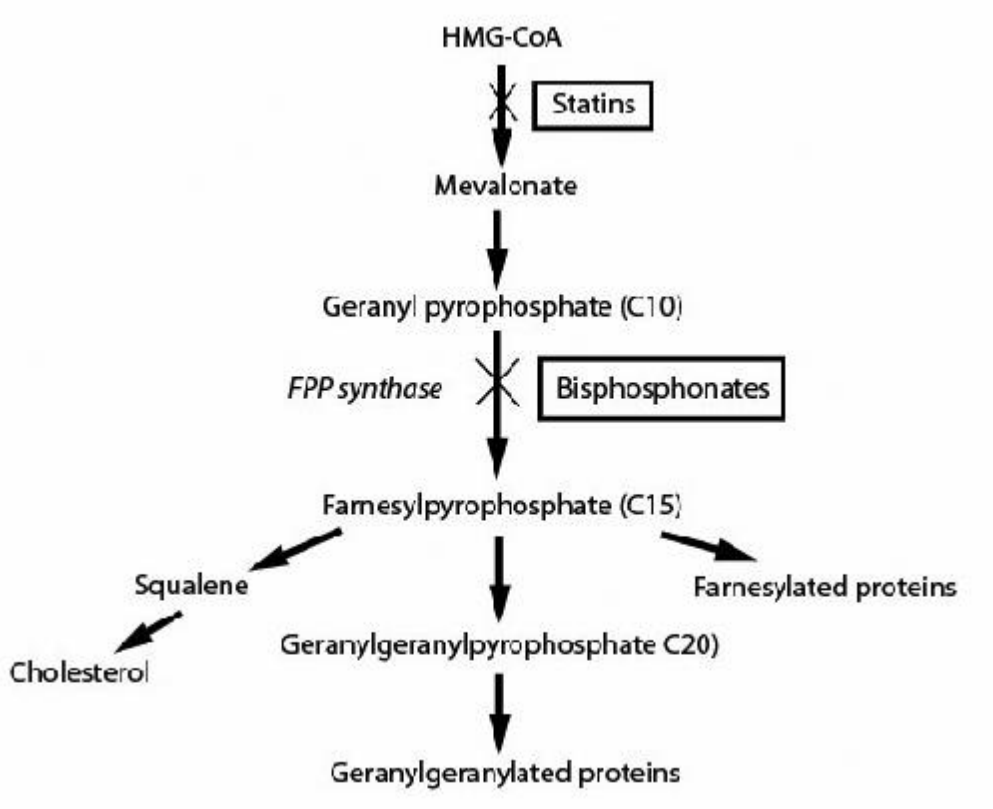


Figure 2 : Schéma du mode d'action des BP sur la voie du mévalonate. (96)

Les ostéoclastes et les ostéoblastes sont des cellules spécialisées qui participent au remodelage osseux. Les ostéoclastes résorbent l'os tandis que les ostéoblastes le forment. Ces cellules se combinent pour former une unité multicellulaire se déplaçant le long de l'os, formant une nouvelle portion de celui-ci. Cette unité possède également une fonction de réparation des microfissures de l'os liées au stress des activités de la vie quotidienne.

Les non-amino-BP n'agissent que sur les ostéoclastes matures alors que les amino-BP inhibent la prolifération, la migration et la différenciation des précurseurs des ostéoclastes. L'effet principal des BP repose sur l'inhibition de la résorption osseuse par les ostéoclastes, favorisant ainsi la production osseuse ou freinant les ostéolyses, ce qui entraine une augmentation de la minéralisation du tissu osseux. Un os hautement minéralisé deviendra plus dur et tolérera ainsi un stress plus important. La masse minérale osseuse est d'ailleurs fréquemment employée comme critère de substitution pour évaluer l'efficacité des BP dans les études cliniques, critère qui n'est toutefois pas suffisant pour évaluer le risque de fractures. (84)

Les BP ont également une action sur les ostéoblastes et ostéocytes. Pour cela, il faut bien comprendre comment fonctionne l'ostéoclastogenèse. Les pré ostéoclastes expriment à leur surface une protéine transmembranaire de la super famille des récepteurs du tumor necrosis factor (TNF), le RANK (receptor activator of nuclear factor kappa-B). Les ostéoblastes et cellules stromales expriment quant à elles à leur surface le RANKL, ligand du RANK. La liaison RANK/RANK-L, en présence de M-CSF (Macrophage-Colony Stimulating Factor), est nécessaire à la différenciation et à la maturation des ostéoclastes. Ce système est complété par l'ostéoprotégérine (OPG), récepteur soluble du RANKL produit par les ostéoblastes/cellules stromales qui va bloquer l'interaction RANK/RANKL, inhibant donc la résorption osseuse. (figure 3)

Les BP entrainent une diminution de la production de RANKL et augmentent celle d'OPG au niveau des ostéoblastes, bloquant ainsi la différenciation des pré ostéoclastes. De même, en inhibant la production de M-CSF, les BP entrainent une diminution de la résorption osseuse. (55)

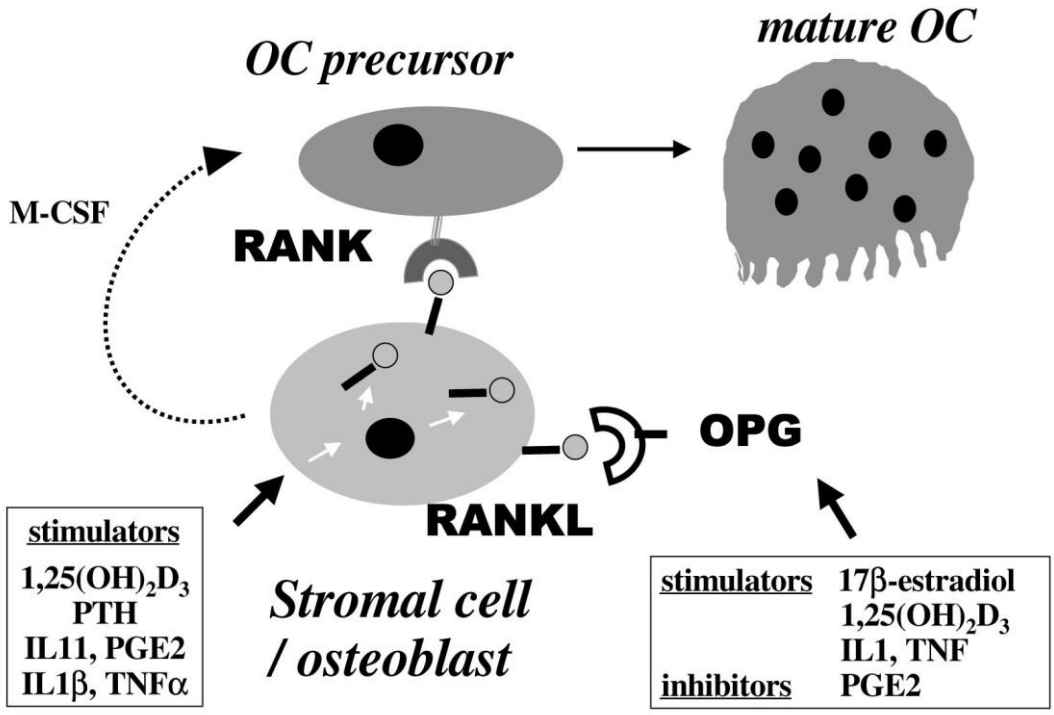


Figure 3: Rôle des différents facteurs de la famille des récepteurs/ligands du TNF sur l'activation et la différenciation des ostéoclastes. (87)

Cependant, les BP n'ont aucun effet sur la forme, l'épaisseur ou l'orientation des trabéculations osseuses.

Le zolédronate aurait également un effet anti-angiogénique. En effet, des études réalisées sur des modèles animaux ont montré qu'il diminuerait le bourgeonnement de nouveaux vaisseaux et supprimerait la prolifération des cellules endothéliales. Des similitudes ont été observées chez l'homme, avec une diminution du VEGF (vascular endothelial growth factor) circulant après l'injection d'acide zolédronique (108).

Ce sont aujourd'hui surtout les amino-bisphosphonates qui sont utilisés en clinique, du fait de leur affinité élevée pour l'os et de leur puissance anti résorptive. (84)
Afin de déterminer leur affinité pour l'os, le taux d'excrétion urinaire 24h après l'injection de différents BP a été mesuré. Ainsi, le BP avec la plus forte affinité osseuse est celui dont l'excrétion urinaire à 24h est la plus faible. Les résultats sont les suivants : zoledronate (38%) < alendronate (44%) < risedronate (65%) < clodronate (73%). (93)

1.3. Pharmacocinétique

1.3.1. Biodisponibilité

Administrés oralement, les BP sont dissociés dans le milieu alcalin qu'est l'estomac et forment des complexes non absorbables avec les composés calciques du bol alimentaire.

Ceux qui n'auront pas formé de complexes vont ensuite passer dans la circulation sanguine au niveau du tractus gastro-intestinal, soit par voie transcellulaire au niveau des cellules épithéliales, soit par voie intercellulaire. Leur biodisponibilité est d'environ 0,7% pour les amino-biphosphonates et de 2 à 2,5% pour les non-amino-biphosphonates. Elle est réduite par la prise concomitante de calcium, un pH élevé de l'estomac et peut être nulle lorsqu'ils sont pris au milieu d'un repas. (29, 93, 114)

C'est pourquoi la voie parentérale est privilégiée.

1.3.2. Distribution

Les BP absorbés par l'organisme sont répartis de façon à peu près égale entre le squelette et les reins. Cette répartition va dépendre du remaniement osseux de l'individu. Les molécules iront davantage se fixer à la matrice osseuse en cas de remaniement important, ce qui explique leur forte concentration dans les sites osseux en cours de cicatrisation, dans les sites tumoraux et dans les zones qui présentent un taux de remodelage physiologique élevé comme l'os alvéolaire des maxillaires. La quantité de substance s'accumule au fur et à mesure du traitement, ainsi ils se caractérisent par une demi-vie osseuse extrêmement longue.

Les BP non intégrés à l'os seront rapidement excrétés par les reins, sans métabolite, ce qui implique de prendre des précautions en cas d'insuffisance rénale (une néphrotoxicité de 8 à 9% a été décrite pour le pamidronate et le zolédronate). (53, 56, 114)

1.4. Indications et bénéfices de la thérapie par BP

1.4.1. Ostéoporose

Selon l'OMS, « l'ostéoporose est une maladie généralisée du squelette, caractérisée par une densité osseuse basse et des altérations de la microarchitecture osseuse, responsable d'une fragilité osseuse exagérée et donc d'un risque élevé de fracture ». Il s'agit d'un problème majeur, en raison du nombre important de fractures liées à cette maladie dans la population. Actuellement, le diagnostic de la maladie peut être réalisé avant la première fracture grâce à la mesure de la densitométrie osseuse et à l'analyse des facteurs de risque.

Ses étiologies principales sont la ménopause chez la femme et l'utilisation de certains médicaments (corticostéroïdes au long cours).

Cette affection s'exprime cliniquement par des fractures de la hanche, du poignet ou des vertèbres.

L'ostéoporose est la plus récente des indications cliniques pour l'utilisation des BP. Cependant, à l'heure actuelle, les BP oraux sont majoritairement utilisés pour traiter cette affection. De même, les BP sont aujourd'hui les médicaments les plus prescrits pour traiter cette pathologie. Parmi les plus utilisés, on note l'alendronate (Fosamax®, Fosavance®), l'ibandronate (Bonviva®), le risédronate (Actonel®) et le zolédronate (Aclasta®).

Ils diminuent le risque de fracture vertébrale de 30 à 70% en grande partie en diminuant le remodelage osseux et les détériorations micro architecturales de l'os, permettant ainsi l'augmentation de la masse osseuse ainsi que sa dureté. L'effet est rapide (dans les 6 mois suivant le début du traitement) et persiste même après leur arrêt. (84, 91)

Une étude de Black et al. (2006) rapporte les résultats observés chez plus de mille femmes ménopausées qui, après avoir été traitées pour de l'ostéoporose par alendronate pendant 5 ans, ont été réparties en 2 groupes suivis pendant 5 nouvelles années, l'un continuant à recevoir l'alendronate et l'autre arrêtant l'alendronate.
Les résultats peuvent se résumer ainsi : la densité minérale osseuse et les marqueurs

biochimiques sont un peu moins bons dans le groupe qui a arrêté l'alendronate mais le risque de fractures et la tolérance ont été à peu près identiques dans les 2 groupes. Cette étude montre d'une part qu'il est possible d'arrêter l'alendronate au bout de 5 ans (si le risque de fractures vertébrales notamment n'apparaît pas trop élevé) et d'autre part qu'un traitement de 10 ans est bien supporté. (16)

Selon la Haute Autorité de Santé (HAS), le traitement de l'ostéoporose par bisphosphonates doit être d'au moins 4 ans. Au-delà de 5 ans de traitement, il n'y a pas de preuves formelles de l'efficacité anti-fracturaire. Ainsi, après 5 ans de traitement, la nécessité de poursuivre les BP doit être réévaluée annuellement en tenant compte de plusieurs facteurs tels que la densitométrie osseuse au niveau de la hanche surtout, les antécédents de fractures, la mise en place d'autres traitements affectant l'os ou encore les dernières recommandations ou avancées qui évoluent très rapidement dans ce domaine.

1.4.2. Maladie de Paget

Décrite en 1877 par James Paget, cette affection, également connue sous le nom d'ostéite déformante d'origine inconnue, se caractérise par un remodelage osseux excessif aboutissant à la formation d'une matrice osseuse dense et désorganisée et, d'un point de vue clinique, à une déformation osseuse.

Les BP, grâce à leur action inhibitrice des ostéoclastes, sont le traitement de choix de cette maladie. A l'heure actuelle, les molécules les plus utilisées sont l'alendronate, le risédronate, le pamidronate et l'acide zolédronique, ce dernier étant le plus efficace. Cependant, ils ne permettent pas de traiter la maladie de Paget mais seulement de prolonger la durée des périodes de rémission. (38, 98)

1.4.3. Myélome multiple

Le myélome multiple ou maladie de Kahler est une maladie hématologique maligne, résultant de la prolifération d'un plasmocyte anormal dans la moelle osseuse. Elle

se traduit cliniquement par une anémie (les plasmocytes anormaux se développant au détriment d'autres cellules), une altération de la fonction rénale ainsi que l'apparition de lésions osseuses (présentes chez 80% des patients atteints d'un myélome) et secondairement une hypercalcémie. Les BP ont été utilisés comme traitement des complications osseuses du myélome multiple dès le début des années 80. Aujourd'hui, les plus utilisés étant le clodronate, le pamidronate et l'acide zolédronique. (10, 14, 107)

1.4.4. Hypercalcémie maligne

L'hypercalcémie maligne est la complication métabolique la plus fréquente en oncologie. Elle touche environ 10 à 20% des patients atteints d'un cancer avancé. Il s'agit d'une complication fréquente des myélomes mais également des cancers du poumon et du sein. Des métastases osseuses sont présentes dans quasi 100% des cas lors d'hypercalcémies malignes associées aux cancers du sein, de la thyroïde ou lors de myélome multiple. L'hypercalcémie est due à l'existence de cellules tumorales qui vont sécréter une hormone hypercalcémiante, la PTHrp (parathormone related peptide), ou encore à la libération de prostaglandines et cytokines par le système immunitaire. Ces molécules augmentent la résorption osseuse et donc le taux de calcium sérique. Actuellement, l'acide zolédronique est le traitement de choix de cette complication. (59,64)

1.4.5. Métastases osseuses des cancers

Les métastases osseuses surviennent fréquemment dans l'évolution des tumeurs solides. Leur incidence varie entre 23 % et 84 % (58).

Les BP font partie de l'arsenal thérapeutique des métastases osseuses par leur action anti-ostéoclastique, diminuant ainsi la douleur et l'incidence des événements osseux. Ces derniers se traduisent par la survenue d'une fracture, un tassement vertébral, une hypercalcémie ou encore une compression médullaire. (19)

Des études in vitro ont montré que les BP avaient également une action directe sur les cellules tumorales (73) :

- Induction de leur apoptose
- Inhibition de leur croissance cellulaire
- Inhibition du potentiel invasif de ces cellules
- Inhibition des facteurs angiogéniques

L'angiogenèse est un élément clé de la croissance et de la prolifération tumorale ainsi que du développement de métastases. Le VEGF, de la famille des cytokines, est surexprimé dans les cellules tumorales ; en outre, une surexpression de ce facteur a été associée avec une progression tumorale (37). Il a été observé, in vivo, une diminution du taux de VEGF suite à une injection de zolédronate (108).

Jusqu'en 2000, le pamidronate (Aredia®) était le seul médicament reconnu aux Etats-Unis pour le traitement des métastases osseuses. En 2001, l'US Food and Drug Administration (FDA) autorise l'AMM du zolédronate (Zometa®) pour cette indication. (4)

1.4.6. Nécrose aseptique de la hanche

Les corticoïdes, l'éthylisme ou encore des affections telles que la drépanocytose ou le lupus érythémateux peuvent augmenter le risque de nécrose avasculaire de la hanche. L'origine de cette nécrose peut également être idiopathique.

Plusieurs études ont montré qu'un traitement par alendronate, instauré dans les premiers stades de la maladie, permettait de diminuer l'activité ostéoclastique au niveau de la tête du fémur. Une stimulation des pré-ostéoblastes est alors observée, augmentant ainsi leur production de protéines anti-résorptives et conduisant à la diminution du remodelage osseux. L'os est alors plus minéralisé et plus dense. (5, 27)

1.4.7. Ostéogenèse imparfaite

Aussi appelée maladie des os de verre, l'ostéogenèse imparfaite est une maladie génétique héréditaire due à un défaut de production de collagène de type I. Elle se traduit par une fragilité osseuse ainsi qu'une faible masse osseuse conduisant à des fractures à répétition, des déformations de la colonne vertébrale notamment, accompagnées de douleurs chroniques.

Plusieurs études ont permis de mettre en évidence une augmentation de la densité osseuse au niveau de la colonne vertébrale chez les patients traités par pamidronate ainsi qu'une diminution du taux de fractures des membres supérieurs et des douleurs chroniques. Glorieux et al., ont noté une augmentation de la densité osseuse au niveau des vertèbres L1 à L4 de 41,9% /an. (43,61)

1.4.8. Syndrome SAPHO

L'association de lésions musculo squelettiques et cutanées a été décrite pour la première fois en 1961 par Windom (112). Le terme SAPHO a été proposé en 1987 par le professeur Kahn et la société française de rhumatologie pour décrire un syndrome ayant comme principales manifestations la Synovite, l'Acné, la Pustulose palmo-plantaire, l'Hyperostose et l'Ostéite. Les personnes atteintes ne présentent pas forcément toutes ces manifestations en même temps.

La présence d'un seul des critères suivants suffit pour confirmer le diagnostic de SAPHO (26) :

- la présence d'une ostéomyélite multifocale stérile, avec ou sans lésions cutanées
- une atteinte articulaire aiguë ou chronique associée à une pustulose palmo-plantaire, un psoriasis pustuleux palmo-plantaire, une acné sévère, ou une hidrosadénite (de Verneuil)
- une ostéite mono ou polyostotique stérile associée à une pustulose palmo-plantaire, un psoriasis pustuleux palmo-plantaire, une acné sévère.

Les BP tels que l'ibandronate ou le pamidronate (82, 97) sont utilisés pour traiter les manifestations osseuses du SAPHO (ostéite qui se complique souvent d'hyperostose). Celles-ci touchent principalement la partie interne des clavicules ainsi que le sternum, la colonne vertébrale et le bassin mais on retrouve aussi des ostéites de la mandibule. (25)

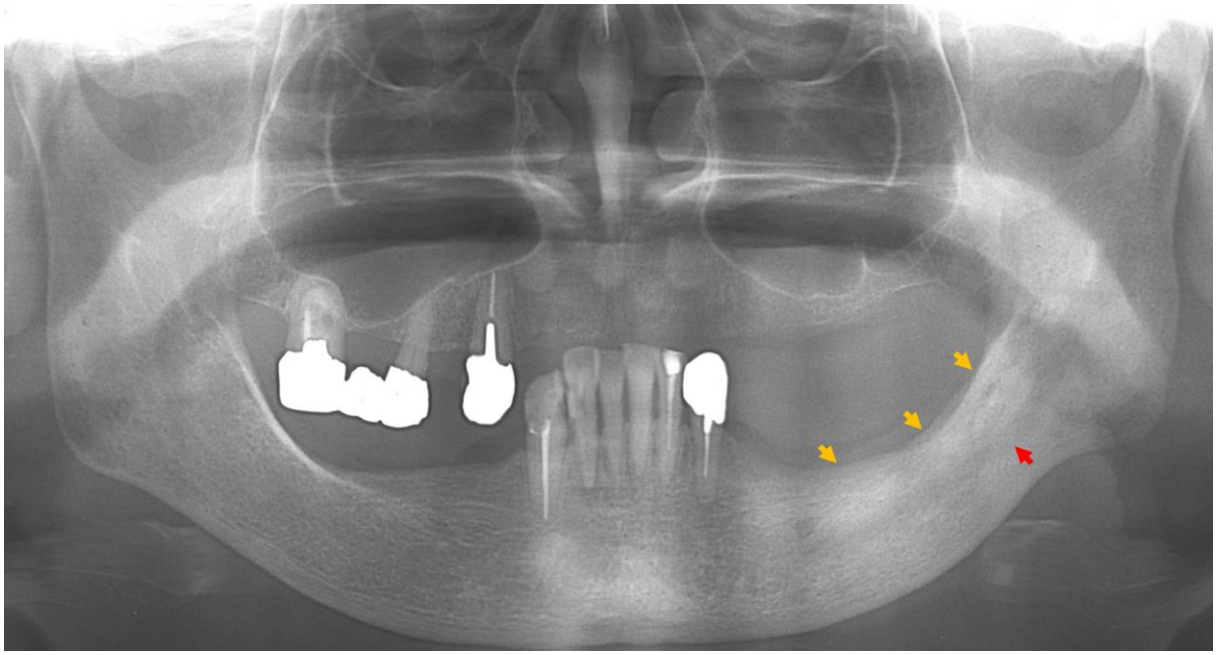


Figure 4 : radiographie panoramique mettant en évidence une zone d'ostéosclérose de la mandibule (flèches jaunes) ainsi qu'un élargissement du canal mandibulaire (flèche rouge) chez un patient atteint du syndrome SAPHO (72)

1.5. Risques de la thérapie

1.5.1. Hypocalcémie

En diminuant l'activité ostéoclastique, les BP entrainent une diminution de la libération de calcium au niveau de l'os et donc une diminution des taux sériques de calcium et phosphore ainsi qu'une augmentation la PTH.

L'hypocalcémie apparait généralement quelques semaines après le début de la thérapie par BP (notamment le clodronate, l'alendronate et le pamidronate) et se retrouve chez les patients ayant des taux élevés de remaniement osseux (maladie de Paget, charge tumorale osseuse importante), une hypoparathyroïdie auparavant inconnue, une insuffisance rénale ou un déficit en vitamine D. (34)

Bien que souvent asymptomatique, elle peut, lorsqu'elle est symptomatique (asthénie marquée, confusion mentale, allongement de l'intervalle QT, paresthésie péri-orale, tétanie), nécessiter une hospitalisation.

L'hypocalcémie et l'hyperparathyroïdie secondaires à la prise de BP peuvent être prévenues par la supplémentation en vitamine D et calcium deux semaines avant le début de la thérapie par BP. (22, 78)

1.5.2. Néphrotoxicité

Environ la moitié des BP administrés sont excrétés par les reins.

Une faible toxicité a été démontrée chez des patients prenant des BP de troisième génération et plus particulièrement l'acide zolédronique administré à raison de 4 mg toutes les 3 ou 4 semaines. Il semblerait que cette toxicité soit due à l'inhibition de la voie du mévalonate ou secondaire à la formation d'agrégats dans le sang. Aucune modification de la fonction rénale n'a été mise en évidence chez les patients traités par BP oraux.

La prise de traitements ayant une néphrotoxicité avérée tels que les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et les diurétiques ou encore une insuffisance rénale préexistante peuvent augmenter le risque de toxicité rénale des BP, de même qu'un temps de perfusion court.

Ainsi, en respectant les précautions de prescription (taux de filtration glomérulaire supérieur ou égal à 30 ml/min pour tous les BP à l'exception du zolédronate pour lequel le seuil minimal doit être de 35 ml/min), en adaptant les doses à la fonction rénale et en optant pour une perfusion lente, les risques sont minimisés et le rapport bénéfice-risque est alors très largement en faveur des BP. (53, 71, 80)

1.5.3. Cancers

En juin 2010, Green et coll. publient une étude sur trois BP (étidronate, alendronate et risédronate) et leur possible implication dans le développement de cancers digestifs. Ils concluent que ces BP sont responsables d'une augmentation du risque de cancer œsophagien mais qu'ils n'ont aucune incidence sur les cancers gastrique ou colorectal. (44)

Cependant, d'autres études réalisées suite à la parution de cet article n'ont pas permis de confirmer le lien entre BP et cancer digestif.

En aout 2010, Cardwell, Abnet, Cantwell et Murray affirment qu'ils n'y a aucun lien entre l'apparition de cancers œsophagiens ou gastriques et la prise de BP. (24)

Vinogradova en 2013 n'a noté aucune corrélation entre la prise de BP comme traitement de l'ostéoporose (alendronate, étidronate, ibandronate, et risédronate) et l'apparition de cancer œsophagien, gastrique ou colorectal (110)

Abrahamsen affirme quant à lui que des millions de personnes ont pris des BP au moins une fois et que le cancer de l'œsophage est la 5^{e} cause de décès par cancer à travers le monde. Ainsi, il n'est pas étonnant de retrouver des milliers de personnes atteintes d'un cancer de l'œsophage et ayant été traitées par BP. (2)

1.5.4. Fractures atypiques du fémur

Le rôle très important des BP dans la diminution du risque de fractures vertébrales et non vertébrales (incluant les fractures typiques du col du fémur et de la région inter-trochantérienne) n'est plus à démontrer. La survenue de fractures du fémur de basse

énergie associées à un traitement au long cours par BP est un effet indésirable émergeant dont la première série de cas a été publiée en 2005 (75). D'autres études ont depuis confirmé l'existence d'une relation entre l'utilisation de ces molécules au long cours et un type spécifique de fracture de la diaphyse fémorale. (8, 60)

Les caractéristiques majeures et mineures des fractures atypiques du fémur ont été définies par l'American Society of Bone and Mineral Research en 2010.

Pour être considérée comme atypique, une fracture fémorale, complète ou incomplète, doit réunir tous les critères majeurs suivants (100) :

- localisation au niveau de la diaphyse, de la région sous trochantérienne au tiers distal diaphysaire
- trait de fracture transverse ou oblique court (angle < 30°)
- fracture liée à un traumatisme mineur (chute de sa hauteur) ou sans traumatisme associé
- fractures complètes : d'une corticale à l'autre avec possible éperon interne
- fractures incomplètes (ou fissures) affectant uniquement la corticale externe
- non comminutive (le trait de fracture est net, sans petits fragments osseux)

Des critères mineurs (facultatifs) peuvent être observés :

- un épaississement de la corticale osseuse en regard du trait de fracture
- une réaction périostée au niveau du cortex latéral (cal osseux)
- douleur prodromale au niveau de la cuisse ou l'aine
- symptômes bilatéraux
- retard de consolidation
- comorbidités (carence en vitamine D, polyarthrite rhumatoïde, hypophosphatasie)
- prise de médicaments (biphosphonates et autres agents anti-résorption, glucocorticoïdes, inhibiteurs de la pompe à protons)



Figure 5: femme de 81 ans souffrant d'une fracture atypique du fémur droit. La fracture complète s'étend d'une corticale à l'autre et on observe un éperon interne. On note également un épaississement de la corticale externe du fémur gauche (flèche). (45)

Cependant, plusieurs études ont été réalisées et l'incidence des fractures atypiques du fémur induites par les BP apparait très faible (3, 15). Les fractures sous-trochantériennes et diaphysaires représentent en effet 10 % de la totalité des fractures fémorales, et seulement 10 % des fractures sous-trochantériennes et diaphysaires sont considérés comme atypiques. Cette incidence est minime quand on sait les millions de personnes traitées par BP et quand on la compare avec l'incidence des fractures typiques du fémur (100). L'incidence est estimée à 1,1 % de toutes les fractures fémorales. (42)

Il apparait donc que le risque de survenue de ces complications est vraiment très faible, surtout lorsqu'on le compare aux bénéfices apportés par cette thérapie afin de diminuer le risque de fractures chez les patients atteints d'ostéoporose ou à haut risque de fracture.

De plus, il n'est pas prouvé que les BP soient responsables de l'épaississement de la corticale osseuse, considérée comme une caractéristique majeure des fractures atypiques du fémur, puisque ces molécules ne sont pas connues pour être des stimulateurs de l'apposition osseuse au niveau du périoste.

Néanmoins, il est recommandé au médecin prescripteur de ces traitements de revoir régulièrement la nécessité de leur poursuite, en particulier lorsque la durée du traitement dépasse 5 ans.

Les patients prenant des BP doivent être particulièrement vigilants et doivent consulter leur médecin au plus vite en cas de douleur au niveau de la hanche, la cuisse ou l'aine. En effet, 70 % des patients ayant subi une fracture atypique ont ressenti des douleurs au niveau de ces zones plusieurs semaines ou mois avant la fracture. (100)

1.5.5. Syndromes pseudo-grippaux

Ces symptômes apparaissent généralement quelques heures après l'administration de BP et peuvent perdurer pendant 24 à 48 h en moyenne. Ils sont essentiellement dus à la libération d'interleukines 1 et 6 (IL) par les macrophages ainsi que de TNF-α par les cellules tumorales et se traduisent sur le plan clinique par des épisodes de fièvre, des myalgies et arthralgies répondant très bien au paracétamol. Ces réactions sont liées aux BP contenant un groupe nitrogène (ibandronate, pamidronate, zolédronate) et leur incidence diminue lors d'injections ultérieures. (53, 59, 108)

Des épisodes de fièvre ont été décrits chez 15 à 30% des patients suite à l'administration de pamidronate (106). L'incidence de ces manifestations (fièvre, myalgie) est similaire, environ 30%, que les patients aient reçu du pamidronate ou de l'acide zolédronique. Il semblerait que l'ibandronate soit moins responsable que les deux autres des symptômes pseudo-grippaux. (85, 86)

1.5.6. Fibrillation atriale

Sur ce point, les avis divergent.

En 2008, Heckbert et coll. réalisent une étude sur 1685 patients dont 719 atteints de fibrillation atriale (FA) afin de déterminer si la prise d'alendronate influence l'apparition de FA. Ils en viennent à la conclusion que le risque de FA est augmenté chez les patients prenant de l'alendronate (6,5% prennent ou ont pris de l'alendronate dans le groupe atteint de FA contre 4,1% dans le groupe de contrôle), d'autant plus que ceux-ci présentent d'autres facteurs de risque comme le diabète, les pathologies coronariennes ou une insuffisance cardiaque. D'après eux, la FA serait la conséquence de l'accumulation d'IL 6 et de TNF-α lors de la réaction de phase aiguë secondaire à la prise de BP. (46)

En 2007, Cummings et al. comparent les incidences de FA chez des femmes ostéoporotiques traitées ou non par alendronate. Les patientes sous BP développent une FA dans 2,5% des cas contre 2,2% pour les femmes qui ne reçoivent pas de BP. (30)

En 2009, Mak réalise une méta-analyse afin de déterminer le risque de voir apparaitre une FA chez les patients traités par BP. Il conclue que la prise de ces médicaments augmente le risque de FA de 0,084 par rapport aux patients non traités par BP. (65)

En 2010, Lewiecki étudie les risques de FA secondaire à la prise d'ibandronate. Il ne constate aucune différence au niveau des effets secondaires (présence de FA dans moins de 1% des cas) entre le groupe prenant de l'ibandronate et le groupe placebo, ni entre ceux prenant de l'ibandronate oral (150 mg mensuels) et ceux recevant de l'ibandronate IV (3 mg trimestriels). (62)

1.5.7. Douleurs musculo-squelettiques

Des douleurs banales de type arthralgies, dorsalgies, myalgies ou encore des douleurs osseuses apparaissent dans moins de 6% des cas suite à la prise d'alendronate ou de risédronate. Elles surviennent 24h après la prise du traitement et persistent quelques jours. Ces douleurs sont décrites chez des patients recevant l'un de ces BP de façon hebdomadaire et sont inexistantes chez ceux qui en reçoivent quotidiennement (la dose de

BP administrée étant plus faible). La réintroduction du médicament s'accompagne rarement d'une récidive des symptômes.

Afin de prévenir ces manifestations, il est donc conseillé de commencer par l'administration de faibles doses quotidiennes (10 mg d'alendronate ou 5 mg de risédronate) pendant 1 à 2 semaines, puis de passer à une administration plus conventionnelle à raison d'une prise hebdomadaire. (18)

1.5.8. Tolérance digestive

Une étude anglaise ayant testé les effets de l'alendronate a montré que les dyspepsies, les nausées et vomissements ainsi que les douleurs abdominales étaient les causes les plus fréquentes d'arrêt des BP. 1,3% des patients suivis ont présenté des manifestations gastro-intestinales. Celles-ci seraient favorisées par la prise de l'alendronate avec moins de 180 ml d'eau, une position couchée après la prise ou encore des antécédents de troubles gastro-intestinaux. (63)

Une étude plus récente a comparé la tolérance digestive de deux BP oraux, l'alendronate et le risédronate, sans noter de différence significative. (23)

1.5.9. Troubles oculaires

Par ordre de fréquence, conjonctivite, uvéite, sclérite, épisclérite, œdème de la paupière, inflammation de l'orbite et paralysie des nerfs crâniens ont été rapportés suite à la prise de BP. L'incidence de ces manifestations varie de 0,046 à 1% des patients. L'étiologie de ces complications est inconnue d'autant que la plupart des patients ne présentent pas de pathologies oculaires sous-jacentes.

Elles apparaissent généralement 6 à 48h après la perfusion, et sont consécutives à la première ou deuxième injection. Tous les cas recensés ont été imputés aux amino-BP, et plus particulièrement au pamidronate. Seul un rapport a fait état de l'implication de l'acide zolédronique et du clodronate. (106)

Chez les patients souffrants d'une conjonctivite ou d'une épisclérite, on observe le plus souvent une résolution des symptômes en quelques jours en l'absence de traitement spécifique. Les BP peuvent ensuite être réintroduits sans risque.

L'uvéite, la sclérite ou encore l'inflammation de l'orbite sont des complications pouvant entrainer de graves conséquences et nécessitant parfois une hospitalisation. La guérison complète prend plusieurs semaines et dans de nombreux cas, la déficience visuelle résiduelle persiste. Il est déconseillé de réintroduire les BP chez ces patients. (figure 6)

Il est donc recommandé à tous les patients sous BP et qui développent des symptômes oculaires de consulter un ophtalmologiste dans les plus brefs délais. En cas de troubles oculaires, il est fréquent de faire un relai par non-amino-BP. (105, 106)



Figure 6 : patient de 78 ans ayant présenté une uvéite de gravité modérée à l'œil droit, 48h après une première injection d'acide zolédronique (4mg en 15 minutes). On note l'hyperémie conjonctivale. (13)

1.5.10. Ostéochimionécrose

Le premier rapport faisant état de problèmes dentaires chez un patient souffrant d'ostéoporose et traité par alendronate (Fosamax®) a été publié en 1995. Chez ce patient, 5 implants totalement ostéo intégrés sont tombés 6 mois après l'instauration du traitement par BP. (102)

Les premiers rapports d'OCN chez des patients traités par BP et en particulier par pamidronate et zolédronate furent publiés par Marx en septembre 2003 (67). Depuis, la littérature abonde d'articles sur le sujet, suggérant l'association entre la prise de biphosphonates et l'apparition d'une OCN sans pouvoir établir un lien de causalité. (101)

L'OCN a été définie par l'AAOMS ainsi que l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Toutes ces conditions doivent être remplies pour confirmer le diagnostic (4, 66) :

- Traitement par BP antérieur ou en cours.

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

- Absence d'antécédents de radiothérapie dans la région maxillaire.

- Absence de localisation métastatique au niveau de la zone d'OCN.

Les signes et symptômes pouvant être observés avant même que l'OCN soit diagnostiquée cliniquement sont des douleurs, une voussure au niveau de la muqueuse, un érythème, une ulcération ou encore la perte d'une ou plusieurs dents.

Les diagnostics différentiels à évoquer sont les suivants (52, 54) :

- Tumeurs osseuses ou métastases
- Ostéoradionécrose
- Gingivite ulcero-nécrotique ou maladie parodontale
- Ostéomyélite
- Sinusite
- Pathologies périapicales dentaires
- Alvéolite
- Traumatisme prothétique ou autre

- Névralgie induite par une ostéonécrose cavitaire (il s'agit de petites « cavités » intra-osseuses infectées pouvant être liées à la présence de dents dévitalisées, mais cette théorie est très controversée)

2. L'ostéochimionécrose

2.1. Présentation clinique

L'OCN se traduit par l'exposition d'os nécrosé dans la cavité buccale, associée ou non à une surinfection. L'os a un aspect blanc-jaune, la gencive et la muqueuse buccale périphérique sont normales ou légèrement inflammatoires. Les signes radiologiques sont absents au début de l'OCN sur les clichés conventionnels (rétro-alvéolaire et radiographie panoramique). Les dents présentes dans les zones touchées peuvent être mobiles. Il a également été observé, comme dans l'ostéomyélite, une possible dysesthésie de la lèvre inférieure, liée à un dysfonctionnement du nerf alvéolaire inférieur.

L'évolution défavorable se manifeste par l'apparition d'une inflammation beaucoup plus importante, de douleurs parfois invalidantes (gênantes pour la prise alimentaire ou l'hygiène dentaire), d'érythème muqueux, de suppuration avec présence de fistule(s) cutanée(s) et/ou muqueuse(s), de cellulite, de communication bucco-sinusienne ou encore de fracture spontanée. (52, 54, 77)

2.2. Incidence

2.2.1. BP IV et incidence d'OCN

Les BP administrés par voie intraveineuse, et plus particulièrement le pamidronate et le zolédronate, dont la puissance antirésorptive est très élevée, sont les principaux responsables de la survenue de cette complication.

En 2005, Durie et al. ont évalué l'OCN à 6,8 % chez des patients atteints de myélome et à 4,4 % chez des femmes présentant un cancer du sein avec métastases osseuses (35). Bamias et al. retrouvent 17 cas d'ostéonécrose dans une population de 252 sujets (soit 6,7%), cette complication survient après 35 injections en moyenne (12). En 2006,

Dimopoulos et al. observent une incidence de 7,4% d'OCN chez des patients traités par pamidronate ou zolédronate pour myélome multiple (32).

Khosla et al. précisent que l'incidence de l'OCN liée aux BP varie de 1 à 10% chez des patients avec une pathologie maligne (54)

Zervas estime l'incidence de l'ostéonécrose à 11,02% chez des patients atteints de myélome multiple. Il précise que le zolédronate seul multiplie le risque d'OCN de 9,5 par rapport au pamidronate seul et de 4,5 par rapport à l'association des deux. (115)

Plus récemment, Varun et al. ont noté une incidence d'ostéonécrose des maxillaires de 2,8% chez des patientes atteintes d'un cancer du sein et traitées par zolédronate (27,2%), pamidronate (9,2%) ou les deux (63,6%). (109)

2.2.2. BP per os et incidence d'OCN

Bien que beaucoup plus rares, des cas d'ostéonécrose chez des patients ayant reçu des BP oraux comme traitement de l'ostéoporose ont été décrits.

En 2006, l'Association Dentaire Américaine estime le taux d'OCN à 0,7 cas pour 100000 patients traités par alendronate per os, le BP le plus prescrit aux Etats-Unis (7).

Khosla et al. (2007) précisent que l'incidence de l'OCN liée aux BP oraux varie entre 1/10000 et 1/100000 patients traités-année (54).

En 2008, Edwards et al. ont évalué l'incidence d'ostéonécrose de 0 à 0,04%. (36)

Enfin, une étude de 2009 fait état de 9 cas d'OCN dans une population de 208 sujets recevant de l'alendronate per os pour ostéoporose depuis plus de 12 mois, soit 4 % de la population de l'étude. (99)

2.3. Facteurs associés avec le développement d'OCN

L'OCN est une entité clinique avec plusieurs étiologies possibles. Sa physiopathologie n'est pas toujours bien comprise. Les BP sont responsables de l'apparition d'un os hyperminéralisé, inerte, sans capacité de remodelage et de réparation lorsque des micro-fractures apparaissent. Le traumatisme muqueux (chirurgical, prothétique) peut entrainer

l'exposition de l'os sous-jacent et la colonisation secondaire par la flore buccale, responsable de douleurs ou d'accident infectieux révélateurs d'OCN.

Sur la base des données publiées à ce jour et de l'expérience clinique des auteurs, il apparaît clairement qu'il s'agit d'un processus pathogénique multifactoriel (1, 12)

2.3.1. Bisphosphonates

2.3.1.1. Type

La puissance relative des BP est la suivante:

étidronate < ibandronate, alendronate, risédronate < pamidronate < zolédronate. (tableau 1)

97% des OCN sont dues à l'injection de pamidronate, de zolédronate ou les deux, le zolédronate étant plus impliqué que le pamidronate. (109)
L'administration par voie intra-veineuse est responsable de beaucoup plus d'OCN que la voie per os. Ceci pourrait être du à une meilleure biodisponibilité des BP IV. Il est également important de rajouter que les doses utilisées en oncologie peuvent être jusqu'à 12 fois supérieures aux doses à celles employées pour l'ostéoporose.

Il est estimé que les patients souffrant d'un cancer et traités par BP ont 2,7 à 4,2 fois plus de risque de développer une OCN que les patients d'oncologie non exposés à ces molécules. (12, 35, 47, 88)

Tableau 1 : bisphosphonates commercialisés en France (4)

Principe actif	Spécialités françaises	Génération	Voie d'administration	Indications	Puissance relative par rapport à l'étidronate
Etidronate	Didronel®	1	Orale	Maladie de Paget	1
Clodronate	Clastoban® Lytos®	1	Orale, IV Orale	Onco-hématologie	10
Tiludronate	Skelid®	1	Orale	Maladie de Paget	50
Alendronate	Fosamax® Fosavance®	2	Orale Orale	Ostéoporose	1000
Pamidronate	Ostepam® Aredia®	2	IV IV	Onco-hématologie	1000-5000
Risédronate	Actonel®	3	Orale	Ostéoporose	1000
Ibandronate	Bonviva® Bondronat®	3	Orale, IV IV	Ostéoporose Onco-hématologie	1000
Zolédronate	Aclasta® Zometa®	3	IV (1/an) IV (1/mois)	Ostéoporose Onco-hématologie	10000

2.3.1.2. Durée de la thérapie

On note une corrélation entre la durée de la thérapie et la dose cumulée.

Dans une étude prospective réalisée en Grèce sur 252 patients d'oncologie ayant reçu des BP pendant 6 mois au moins, le risque de développer une OCN due aux BP augmente avec la durée de la thérapie. Le risque cumulé était supérieur à 1% après 12 mois de traitement et il était de 11% après 4 ans de traitement. Concernant les patients traités par acide zolédronique seul, ce risque était de 1% au cours de la première année et est passé à 21% après 3 ans de traitement. (12)

Une étude suisse a trouvé une durée moyenne de traitement par zolédronate avant l'apparition de l'OCN de 31 mois, alors qu'elle est de 40 mois pour les traitements par pamidronate/zolédronate ou par pamidronate seul. La durée de traitement par alendronate chez des patients ostéoporotiques jusqu'à l'apparition d'une ostéonécrose maxillaire a été comprise entre 5 et 7 ans. (31)

Les répercussions exactes sur le tissu osseux du traitement au long cours par les BP restent à ce jour inconnues. Certains auteurs décrivent une importante minéralisation du

tissu osseux en association avec le traitement au long cours par les BP, dont la capacité de remaniement est ainsi fortement réduite. (57)

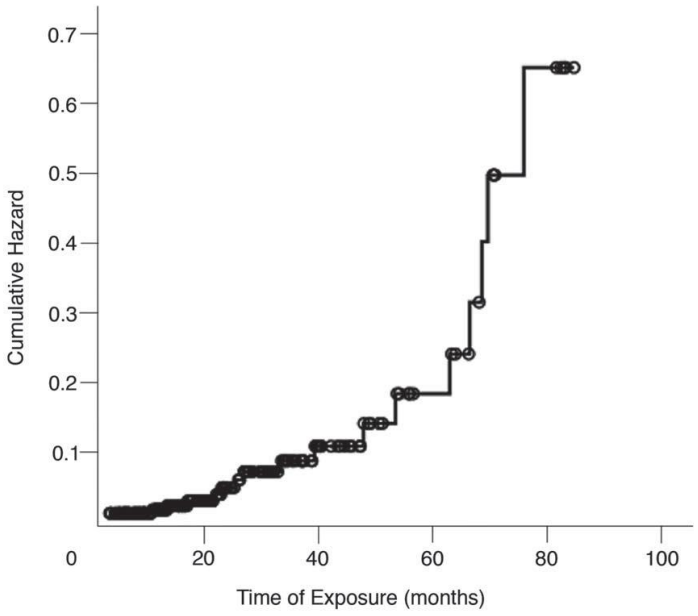


Figure 7 : Risque cumulatif de développement d'une ostéonécrose de la mâchoire à partir de l'initiation du traitement, chez 252 patients sous bisphosphonates. (12)

2.3.2. Facteurs de risque locaux

2.3.2.1. Chirurgie dento-alvéolaire

Cela inclue les avulsions dentaires, la mise en place d'implants, la chirurgie péri apicale ou encore la chirurgie parodontale touchant l'os. On peut également y ajouter les lésions traumatiques provoquées par les prothèses dentaires, les dents, ou encore les instruments lors d'un acte chirurgical. (54, 88)

Sur 119 cas d'OCN relevés, Marx constate que l'exposition osseuse est la conséquence d'une avulsion (37,8%), d'une maladie parodontale (28,6%), d'une chirurgie parodontale (11,2%), de la pose d'implants (3,4%) ou d'un traitement canalaire (0,8%) (68)

La chirurgie dento-alvéolaire chez les patients sous BP IV augmente de 5,3 à 21 fois le risque d'ostéonécrose des maxillaires. (35, 47, 88)

2.3.2.2. Anatomie locale

Les proéminences osseuses recouvertes d'une muqueuse fine et fragile sont les zones dans lesquelles sont le plus fréquemment retrouvées les lésions (en dehors de toute chirurgie dento-alvéolaire). Il s'agit des tori mandibulaires et maxillaires, des exostoses et de la ligne mylo-hyoïdienne, notamment dans sa partie postérieure. (96)

L'ostéochimionécrose touche préférentiellement l'os mandibulaire (dans 65 à 80% des cas). Le maxillaire est atteint dans 15 à 25% des cas mais on peut également retrouver des lésions sur les deux arcades. Cela s'expliquerait par le fait que l'os mandibulaire est un os très dense à vascularisation terminale. (6, 12, 17, 47, 89)



Figure 8 : patiente de 60 ans traitée par bisphosphonates pendant plusieurs années pour un myélome multiple et présentant une OCN au niveau d'une exostose palatine et du torus palatin (96).

2.3.2.3. Pathologies orales associées

Il s'agit des pathologies dentaires ou parodontales préexistantes. Dans une étude réalisée par Marx en 2005 sur 119 cas d'OCN, 84% présentaient une parodontite au début de l'étude. Chez 28,6% des patients, cette parodontite avancée a été l'événement déclencheur de l'OCN. (68)

Une infection buccale ou une hygiène défaillante mais aussi un abcès dentaire ou parodontal ou la présence de caries augmentent le risque d'OCN. (4, 89)

Les facteurs de risque locaux augmentent considérablement le risque d'OCN.
Sur 29 cas d'OCN, Hoff constate que 28 peuvent être imputés aux facteurs de risque locaux : avulsions (16), maladie parodontale (14), tori maxillaire ou mandibulaire (10), lésion buccale lors d'une intubation (1), lésion traumatique lors de la pose d'un implant (1) et lésion muqueuse causée par les dents (3). (47)

2.3.3. Facteurs de risque démographiques et systémiques

2.3.3.1. Facteurs démographiques

Plusieurs études affirment que l'âge et le type de cancer sont des facteurs de risque de l'OCN, le risque d'OCN augmentant de 9% par décade. Les patients souffrant de myélome multiple sont plus à risque d'OCN que les patients souffrant d'un cancer du sein. Le sexe n'est quant à lui pas considéré comme facteur de risque d'OCN.

La race influence également la survenue d'ostéonécrose. Les populations caucasiennes développeraient plus d'ONM que les populations noires. (4, 9, 12, 32, 47 , 115)

2.3.3.2. Facteurs systémiques

Diabète

Une étude réalisée entre 2004 et 2006 sur 31 patients présentant une OCN a retrouvé 18 personnes diabétiques ou intolérants au glucose, soit 58%, contre 14% de diabétique dans la population générale (ou 12% dans une groupe contrôle de patients traités par BP mais ne présentant pas d'OCN).

Plusieurs facteurs peuvent expliquer cela : le diabète est généralement associé à une ischémie de la microvacularisation osseuse, un dysfonctionnement des cellules endothéliales, une diminution du turnover et du remodelage osseux et une induction de l'apoptose des ostéoblastes et ostéocytes. Ainsi, la néoformation et l'architecture osseuse sont altérées, on observe également un retard de cicatrisation osseuse.

L'augmentation du stress oxydatif, fréquent chez les diabétiques, semblerait favoriser l'apparition d'OCN chez ces patients. (51)

Obésité

Wessel a remarqué une association entre obésité et développement d'OCN. Même si la physiopathologie est encore floue, plusieurs hypothèses ont été évoquées.

Si les patients obèses souffrant de cancer survivent plus longtemps que les patients perdant du poids durant le traitement de leur maladie, ils seront donc exposés à de plus fortes doses de chimiothérapie et de corticostéroïdes. De plus, l'obésité pourrait être liée à une augmentation des forces masticatoires et donc favoriserait l'apparition de microtraumatismes osseux. (111)

Tabac

Le tabac est associé à un risque accru d'OCN. En effet, dans la cavité buccale, les carcinogènes de la fumée retardent la cicatrisation, aggravent la maladie parodontale et

entrainent des modifications de l'épithélium des tissus mous. De plus, la nicotine augmenterait la vasoconstriction dans l'os, provoquant des ischémies. D'après Wessel et al., le risque d'OCN augmente significativement avec le nombre de paquets-année. Toujours selon eux, la consommation d'alcool n'aurait pas d'incidence sur l'augmentation du risque d'OCN. (111)

Traitements

Les corticoïdes et les traitements de chimiothérapie tels que le sunitinib (Sutent®), le bévacizumab (Avastin®) ou le sorafénib (Nexavar®) sont parfois considérés comme des facteurs de risque d'OCN puisqu'ils sont susceptibles de retarder les phénomènes de cicatrisation (90). Christodoulou et al. ont mené une étude rétrospective dans laquelle ils constatent que l'usage concomitant de sunitinib, de bévacizumab ou de sorafénib avec les BP fait monter l'incidence d'OCN à 16% (contre 1,1% pour les BP seuls). (28)

Le denosumab, un anticorps de synthèse neutralisant la protéine RANK-L et donc l'ostéoclastogenèse, est utilisé pour traiter l'ostéoporose post-ménopausique (Prolia®) ainsi que les complications osseuses chez les patients ayant une tumeur solide avec métastases osseuses (Xgeva®). Le risque d'OCN est faible chez les patients traités pour l'ostéoporose. L'étude de Papapoulos et al. en 2012, évaluant l'efficacité du denosumab sur 2343 patientes recevant une injection de 60 mg de denosumab tous les 6 mois pendant 36 mois, a montré la survenue de 2 cas d'OCN survenus après 6 ans de traitement (79). Pour les pathologies malignes, l'incidence d'OCN a été estimée à 1,8% lors d'une étude réalisée par Saad et al. (94)

Une étude réalisée par Zervas sur 303 patients atteints de myélome multiple a montré que le thalidomide accroît le risque d'OCN de 2,4 (115). Il en serait de même avec d'autres molécules, de type cyclophosphamide, érythropoïétine ou encore les corticoïdes. (49)

Cependant, l'étude prospective réalisée en 2008 par Boonyapakorn et al. réfute la théorie d'une association entre OCN et usage de chimiothérapies, thalidomide ou corticostéroïdes. (20)

Autres facteurs systémiques

D'autres pathologies sont associées à un risque d'OCN. C'est le cas des patients chez qui l'on retrouve un taux d'hémoglobine faible ou encore les personnes dialysées. La fonction rénale étant défaillante, les BP, dont l'élimination est exclusivement rénale, s'accumuleraient davantage. (49)

2.3.4. Facteurs génétiques

Une étude a été réalisée sur 2 groupes de patients atteints de myélome multiple : l'un présentant une OCN, l'autre non. Celle- ci a montré qu'un polymorphisme sur le gène du cytochrome 2C8 (CYP2C8), situé sur le chromosome 10q23, était significativement associé avec le développement d'OCN, d'autant que l'allèle T est présent. Ce qui signifie que les patients porteurs de cet allèle ont 12,5 fois plus de risque de développer une OCN que les autres.

De plus, CYP2C8 agit sur la métabolisation de l'acide arachidonique en substances régulant le tonus vasculaire. L'OCN due aux BP étant une nécrose avasculaire, des altérations de cette voie due à une variation du CYP2C8 pourrait favoriser l'apparition d'OCN.

Enfin, le CYP2C8 exerce également son influence sur la cascade de synthèse du cholestérol, qui joue un rôle dans la différenciation des ostéoblastes. Or, les BP, une fois liés aux ostéoclastes, inhibent la farnesyl pyrophosphate synthase, enzyme de synthèse du cholestérol, provoquant ainsi une apoptose des ostéoclastes. Ces perturbations du fragile équilibre entre formation et destruction osseuse contribuent aussi au développement d'OCN chez ces patients. (95)

2.4. Gestion des patients traités par BP

2.4.1. Prévention d'OCN

L'OCN, dont le diagnostic est souvent retardé, est difficile à traiter et peut entrainer d'importantes séquelles. Il n'y a pas, à l'heure actuelle, de traitement curatif. Il est donc important que les prescripteurs de BP, ainsi que les chirurgiens-dentistes, les stomatologues et les chirurgiens maxillo-faciaux, soient informés des risques de complications bucco-dentaires et osseuses graves qui existent pendant et après un traitement par BP, et qu'ils en informent leurs patients.

En 2005, l'agence européenne du médicament (EMEA) et l'ANSM ont informé les prescripteurs du risque d'OCN et émis des recommandations concernant la prescription de BP administrés par voie intraveineuse. (66)

Trois études ont rapporté que les patients atteints de pathologies malignes et chez qui on a réalisé un bilan bucco-dentaire complet et les soins nécessaires avant l'instauration d'un traitement par BP IV présentent une incidence d'OCN plus faible que les patients chez qui aucun bilan avant traitement n'a été réalisé. Ainsi, même si le risque d'OCN n'est pas éliminé, le bilan bucco-dentaire et les soins dentaires qui en découlent diminuent le risque d'OCN chez les patients atteints de cancer et candidats à un traitement par BP IV, à condition que ceux-ci soient réalisés avant le début du traitement. (33, 70, 83)

2.4.2. Buts

Les principaux buts du traitement des patients à risque d'OCN ou atteints d'OCN sont :

- La poursuite du traitement par BP IV dans le cadre d'une pathologie maligne
  En effet, les BP jouent un rôle important dans le contrôle des douleurs osseuses et la réduction de l'incidence d'autres complications osseuses.

- La préservation de la qualité de vie à travers
    - L'éducation du patient
    - Le contrôle de la douleur
    - Le contrôle de l'apparition d'infections secondaires
    - La prévention de l'extension des lésions ou du développement de nouvelles zones de nécrose

2.4.3. Recommandations et traitements (5,35, 54, 66, 81, 88)

2.4.3.1. Patients allant recevoir un traitement par BP

L'objectif du traitement pour ce groupe de patients est de minimiser le risque d'apparition d'OCN. Bien qu'elles se développent spontanément dans certains cas, la plupart des OCN sont la conséquence d'une chirurgie dento-alvéolaire. (9, 35). Ainsi, si l'état clinique du patient le permet, il est préférable de ne débuter le traitement qu'une fois la situation dentaire assainie.

Avant le début du traitement par BP la priorité est la remise en état bucco-dentaire du patient et l'information sur la nécessité d'un suivi régulier (tous les 3 à 4 mois) et du maintien d'une bonne hygiène bucco-dentaire. Les patients doivent faire l'objet d'un examen bucco-dentaire approfondi. Celui-ci sera complété par un examen radiologique comprenant une radiographie panoramique et des clichés rétro-alvéolaires, voire un dentascanner si un doute persiste concernant un foyer infectieux.

Les dents non conservables et celles qui ont un mauvais pronostic à plus ou moins court terme devront être extraites le plus rapidement possible. Il est nécessaire d'attendre la cicatrisation muqueuse et, dans la mesure du possible, la cicatrisation osseuse complète (120 jours) avant de débuter les BP.

Les foyers infectieux seront éradiqués. Les poches parodontales devront être éliminées afin de diminuer la rétention de plaque dentaire et l'inflammation chronique du parodonte et ainsi réduire le risque d'infection parodontale.

Les soins conservateurs devront être réalisés afin d'éliminer caries et/ou restaurations défectueuses.

Les bridges de grande étendue peuvent ne pas être appropriés chez certains patients et devront donc être ôtés. Les prothèses amovibles seront ajustées afin de garantir stabilité et occlusion optimales.

Enfin, les patients doivent être informés du risque d'OCN et être en mesure d'en connaitre les premiers signes afin d'en avertir leur chirurgien-dentiste.

2.4.3.2. Patients asymptomatiques recevant des BP IV

Le maintien d'une hygiène bucco-dentaire impeccable et un suivi dentaire régulier sont nécessaires afin de prévenir les maladies bucco-dentaires pouvant nécessiter une chirurgie dento-alvéolaire. Le chirurgien-dentiste devra examiner attentivement la cavité buccale à chaque rendez-vous à la recherche de zones de nécrose, et plus particulièrement les secteurs les plus fréquemment atteints comme les tubérosités rétro-molaires ou les lignes mylo-hyoïdiennes. Un examen radiologique dentaire sera réalisé à la recherche de signes d'ostéolyse.

Si la reconstitution d'une dent n'est pas possible, un traitement radiculaire et une amputation coronaire sont préférables à l'extraction. Néanmoins, si un acte chirurgical est inévitable, celui-ci doit être réalisé dans des conditions d'asepsie stricte, de la façon la moins traumatisante possible, en une seule fois et sous couvert d'antibiotiques. L'arrêt des BP à court terme est sans effet car on estime que le temps de demi-vie osseuse varie entre un et dix ans en fonction du turn-over osseux. (90)

La chirurgie parodontale et la pose d'implants doivent être évitées chez les patients d'oncologie exposés aux BP les plus puissants (pamidronate et zolédronate) de façon régulière (4 à 12 injections/an).

Si une restauration prothétique est nécessaire, elle doit être de préférence fixe et bien réalisée afin d'éviter, si possible, l'apparition d'ulcérations traumatiques secondaires.

2.4.3.3. Patients asymptomatiques recevant des BP per os

En général, ces patients semblent avoir des manifestations moins graves de la nécrose. Le risque d'OCN est lié à la durée de la thérapie, notamment lorsque celle-ci excède 3 ans.

Les soins de routine (soins de caries, détartrage) peuvent être effectués, en prenant soin de ne pas léser les tissus mous et en utilisant des produits anesthésiques sans vaso-constricteur.

La réalisation d'un traitement endodontique est préférable, si possible, à une extraction ou une chirurgie péri-apicale.

Si une chirurgie invasive est prévue, les BP peuvent être arrêtés 3 mois avant le geste, par le médecin prescripteur et si les conditions systémiques du patient le permettent, et n'être repris qu'une fois la cicatrisation osseuse complètement achevée. La chirurgie sera réalisée de la façon la moins traumatisante possible, en évitant de lever un ou des lambeaux d'épaisseur totale ; s'il existe un problème de fermeture de la plaie, on privilégiera un lambeau d'épaisseur partielle afin de préserver au mieux la vascularisation de l'os sous-jacent. L'utilité de l'antibioprophylaxie doit être basée sur le risque infectieux du patient du fait de la pathologie maligne et de son traitement (chimiothérapie, corticothérapie).

Les données actuelles indiquent que la prise de BP per os n'est pas une contre-indication à la pose d'un implant dentaire. Toutefois, si la chirurgie implantaire est envisagée, le patient devra avoir été informé des risques d'OCN ou de perte de l'implant, et avoir donné son consentement éclairé.

Recommandations générales concernant les patients sans évidence d'OCN, avant ou pendant un traitement par BP IV ou oral:

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

2.4.3.4. Patients avec une OCN

La prise en charge des patients présentant une OCN varie en fonction de la gravité de l'atteinte.

Ruggiero a proposé en 2009 une classification de l'OCN qui tient compte de l'évolution clinique de la lésion en vue d'établir la meilleure stratégie thérapeutique pour ces patients selon le stade évolutif de cette pathologie (tableau 2). Par rapport à la classification établie en 2007, le stade 0 a été ajouté afin d'inclure les patients avec des symptômes non spécifiques ou des anomalies cliniques ou radiographiques liés à l'exposition aux BP. (88)

<u>Patients à risque</u>

Ce sont les patients asymptomatiques sans évidence d'exposition osseuse qui sont ou ont été traités par BP oraux ou IV. Ils ne requièrent pas de traitement particulier. Néanmoins, ils doivent être informés du risque d'OCN et des symptômes de cette affection.

<u>Stade 0</u>

Il est défini par la présence de symptômes non spécifiques ou de signes cliniques ou radiographiques tels que :

- Une douleur dentaire sans cause apparente,

- Des douleurs mandibulaires pouvant irradier la région de l'articulation tempo-mandibulaire,
- Des douleurs sinusales pouvant être associées à une inflammation et un épaississement de la paroi du sinus,
- Une paresthésie ou dysesthésie

Sur le plan clinique, il peut s'agir de la perte de dents sans maladie parodontale ou encore de fistule périapicale ou parodontale non associée à une nécrose pulpaire secondaire à une carie.

Sur le plan radiographique, on peut constater la présence d'une ostéolyse non attribuable à la maladie parodontale, une modification de l'aspect de la trabéculation osseuse, un épaississement de la lamina dura et une diminution de la taille de l'espace du ligament alvéolaire ou bien un rétrécissement du canal mandibulaire.

Ce stade peut aussi inclure des patients étant passés par les stades 1, 2 ou 3 mais qui ne présentent plus d'exposition osseuse grâce à une cicatrisation.

Le traitement consiste à soigner et prévenir l'apparition de caries ou de maladies parodontales. La gestion des symptômes peut inclure l'utilisation d'antalgiques pour la douleur et d'antibiotiques afin de contrôler l'infection chronique si nécessaire.

Stade 1

Il est défini par la présence d'os exposé ou nécrotique chez des patients asymptomatiques et qui ne montrent pas de signe d'infection (figure 1).

Chez ces patients il faut éviter la progression de la pathologie en insistant sur l'importance des rinçages de la cavité buccale à l'aide d'antiseptiques à base de chlorhexidine à 0.12% et en instaurant une surveillance des lésions tous les 4 mois. Un traitement chirurgical n'est pas indiqué.



Figure 9 : OCN de stade 1 (81)

Stade 2

Il est défini par la présence d'os exposé ou nécrotique chez des patients souffrant de douleurs et ayant des signes cliniques d'infection des tissus durs ou mous (figure 10).

Le but du traitement est d'éviter la progression de la pathologie et de réduire les complications relatives à l'infection chronique. Pour cela, l'utilisation de bains de bouche antiseptiques est combinée à une antibiothérapie à large spectre. Un débridement osseux superficiel, afin d'éviter l'irritation des tissus mous adjacents par l'os séquestré, peut être réalisé. Dans certains cas réfractaires, les patients peuvent nécessiter l'association de plusieurs antibiotiques, une antibiothérapie à long terme ou une antibiothérapie par voie IV. Les patients doivent être revus toutes les 2 à 3 semaines afin de contrôler l'évolution.



Figure 10 : OCN de stade 2 (103)

Stade 3

Il est défini par la présence d'os exposé ou nécrotique chez des patients souffrant de douleurs, d'infection et d'au moins un des critères suivants : ostéolyse s'étendant au bord inférieur de la mandibule ou au plancher du sinus, fracture pathologique, fistule extra-orale, communication bucco-sinusienne.

Chez ces patients, en plus de la prescription d'antiseptiques, d'antibiotiques et d'antalgiques, il est préconisé de réaliser des résections osseuses. Après résection de l'os nécrotique au voisinage de la fracture, un fixateur externe peut être envisagé ou mieux, une plaque de reconstruction avec des ancrages vissés les plus éloignés possibles de la zone de nécrose. Les reconstructions par greffes osseuses libres ou pédiculées sont à éviter.

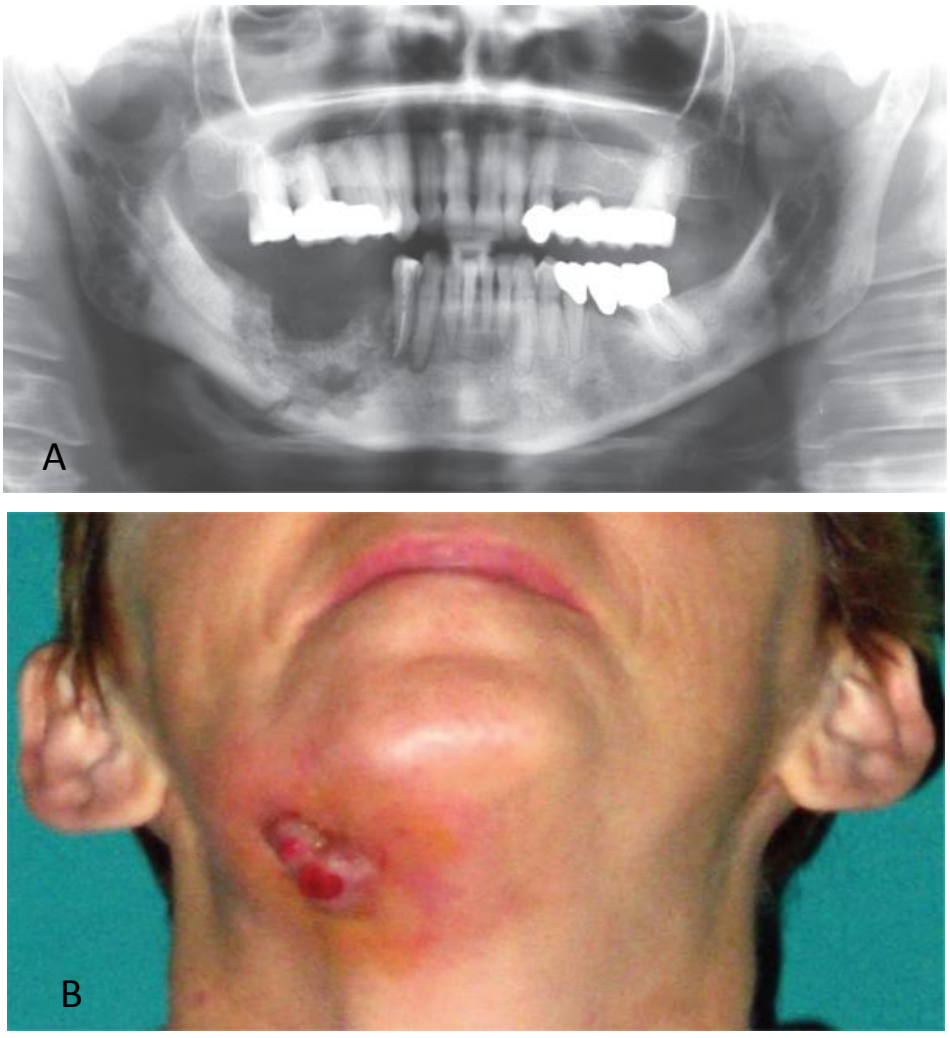


Figure 11 : OCN de stade 3. Fracture spontanée de la mandibule chez un patient traité par Zometa® (A) et fistule cutanée chez une patiente traitée par Aredia® et Zometa® (B) (21)

Quelque soit le stade de l'OCN, les séquestres osseux doivent être retirés sans exposer l'os non nécrosé. Le débridement chirurgical a montré une efficacité variable dans l'éradication de l'os nécrosé (11, 67, 90). Il peut en effet être difficile d'obtenir une marge chirurgicale présentant un os sain et vascularisé alors que l'ensemble de la mâchoire a été exposé à l'influence pharmacologique des BP. Par conséquent, le traitement chirurgical doit être retardé si possible et réservé aux patients atteints d'OCN de stade 3 ou dans les cas avec un séquestre bien délimité. La reconstruction osseuse est peu recommandée, en raison de l'état général des patients touchés, qui sont souvent à risque pour ce type de chirurgie, mais aussi parce que la source donneuse en tissu osseux a été également « traitée » par BP, chimiothérapie, ou peut contenir des cellules cancéreuses.

Enfin, l'utilisation de l'oxygénothérapie hyperbare est connue dans le traitement de l'ostéoradionécrose. Son efficacité n'est pas bien établie dans les OCN chez les patients sous BP et sa mise en œuvre est difficile (possible en milieu spécialisé). Cependant sur les tissus hypoxiques on a constaté une amélioration de la microcirculation par vasodilatation. (39)

Tableau 2 : stades d'OCN et traitements (88)

Stades d'OCN	Traitements
Patients à risque. Pas d'exposition osseuse chez des patients traités par BP oraux ou IV	- Pas de traitement - Education du patient
Stade 0. Pas d'évidence clinique d'os nécrosé mais symptômes non spécifiques ou signes cliniques ou radiologiques	- Gestion des symptômes - Antalgiques +/- antibiotiques
Stade 1. Os exposé ou nécrotique chez des patients asymptomatiques, sans signe d'infection	- Bains de bouche antiseptiques - Contrôles trimestriels - Education du patient - Revoir la nécessité de poursuivre les BP
Stade 2. Os exposé ou nécrotique chez des patients souffrant de douleurs et ayant des signes cliniques d'infection avec ou sans écoulement purulent	- Traitement symptomatique par antibiotiques oraux - Bains de bouche antiseptiques - Contrôle de la douleur - Débridement superficiel
Stade 3. Os exposé ou nécrotique chez des patients souffrant de douleurs, d'infection et d'au moins un des critères suivants : ostéolyse s'étendant au bord inférieur de la mandibule ou au plancher du sinus, fracture pathologique, fistule extra-orale, communication bucco-sinusienne.	- Bains de bouche antiseptiques - Antibiothérapie - Contrôle de la douleur - Débridement / résection osseuse

2.5. Arrêt des BP

Dans le cas des BP administrés oralement, l'étude de Black et al. réalisée en 2006 montre que 5 ans après l'arrêt de l'alendronate (qui avait été administré pendant 5 ans), même si les marqueurs biochimiques et la densité minérale osseuse ont un peu diminué, le risque de fractures non vertébrales n'a en revanche pas progressé. (16)

L'arrêt du traitement par BP oraux chez les patients atteints d'OCN a été associé à une amélioration progressive des symptômes. Une pause de 6 à 12 mois peut se traduire soit par la séquestration spontanée ou la résolution après une chirurgie de débridement. Si les conditions systémiques du patient le permettent, la modification ou l'arrêt du traitement par BP oraux devra être fait en consultation avec le médecin traitant. (68)

Dans le cas des BP IV, l'arrêt temporaire du traitement n'a pas d'effet sur l'évolution clinique de l'OCN, en raison de leur accumulation dans le tissu osseux. De plus, cela entraine un risque de progression des métastases ou des lésions ostéolytiques et une recrudescence des douleurs osseuses (41). Cependant, un arrêt prolongé permettrait de stabiliser la progression des lésions et réduirait les signes cliniques et le risque d'apparition de nouvelles lésions. Cette décision doit être prise par l'oncologue, en concertation avec les équipes soignantes du patient. (88)

3. L'étude

3.1. Patients et méthodes

3.1.1. Patients

Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée à l'Institut de Cancérologie de Lorraine (ICL) Alexis Vautrin situé à Nancy.

442 patients ayant commencé un traitement par BP IV, dans le cadre d'une pathologie tumorale métastatique, entre le 1er janvier 2007 et le 31 décembre 2009 ont été inclus. Nous avons commencé nos recherches par les dossiers des patients ayant reçu des bisphosphonates pour la première fois en 2009 puis 2008 et enfin 2007, ceci afin de respecter un délai de 35 mois minimum, délai d'apparition moyen des OCN d'après la littérature (31). Le recueil des données s'est fait à partir de la lecture des dossiers des patients entre avril et novembre 2013.

Deux types de BP sont utilisés dans le cadre de cette pathologie. Le pamidronate 90 mg (Aredia®), perfusé pendant 2 heures toutes les 3 à 4 semaines. Le zolédronate 4 mg (Zométa®), perfusé en 15 minutes toutes les 4 à 6 semaines.

Les patients ayant eu de la radiothérapie au niveau de la sphère ORL n'ont pas été retenus pour cette étude en raison du risque d'ostéoradionécrose des maxillaires et de l'impossibilité de déterminer alors l'étiologie de l'OCN. De même, les patients atteints de localisations tumorales secondaires au niveau des mâchoires ont été exclus.

Tous les patients chez qui une OCN a été suspectée ont été adressés au service d'odontologie de l'ICL afin de confirmer le diagnostic avec examens radiologiques à l'appui et de proposer un traitement.

3.1.2. Méthodes

Le temps d'exposition aux BP a été défini par le nombre de mois entre la première perfusion de BP et la dernière perfusion enregistrée dans le dossier.

Toutes les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel SAS (version 9.3).

Les paramètres ont été décrits par la médiane, la moyenne et l'écart-type ; les paramètres qualitatifs par leur fréquence et pourcentage.

L'incidence de l'OCN a été décrite au cours du temps par la méthode de Kaplan-Meier. La date d'origine étant la date de début de traitement par bisphosphonates.

L'influence des traitements associés (chimiothérapie, corticoïdes, bévacizumab, sunitinib, sorafénib), des facteurs de comorbidité (tabac, diabète, obésité, vasculopathie, HTA, dyslipidémie, insuffisance rénale) ainsi que la réalisation d'actes de chirurgie dentaire sur l'apparition d'une OCN a été étudiée par le test du Log rank. Le niveau de significativité a été fixé à 5% pour la totalité de l'étude. Le modèle à risques proportionnels de Cox a été utilisé par tester l'influence de l'âge.

3.2. Résultats

Les caractéristiques de base des 442 patients inclus dans notre étude sont représentées dans le tableau 3. Au début du traitement, les patients avaient entre 18 et 88 ans (médiane de 62,83 ans).

259 patients ont reçu du pamidronate, 119 patients ont reçu du zolédronate et 64 patients ont reçu du pamidronate et du zolédronate (Pam. + Zol.)

Dans le cadre de leur pathologie tumorale, les patients ont également été traités par chimiothérapie (335 patients ; 75,8%), corticothérapie (234 patients ; 52,9%), bévacizumab (38 patients ; 8,6%), sunitinib (22 patients ; 5%) ou encore sorafénib (6 patients ; 1,4%).

Les diagnostiques oncologiques les plus courants lors du début de l'étude étaient le cancer du sein (33% ; 146 patients), le cancer du poumon (14% ; 62 patients), le cancer de la prostate (12,9% ; 57 patients) et le cancer du rein (10,2% ; 45 patients) (figure 9).

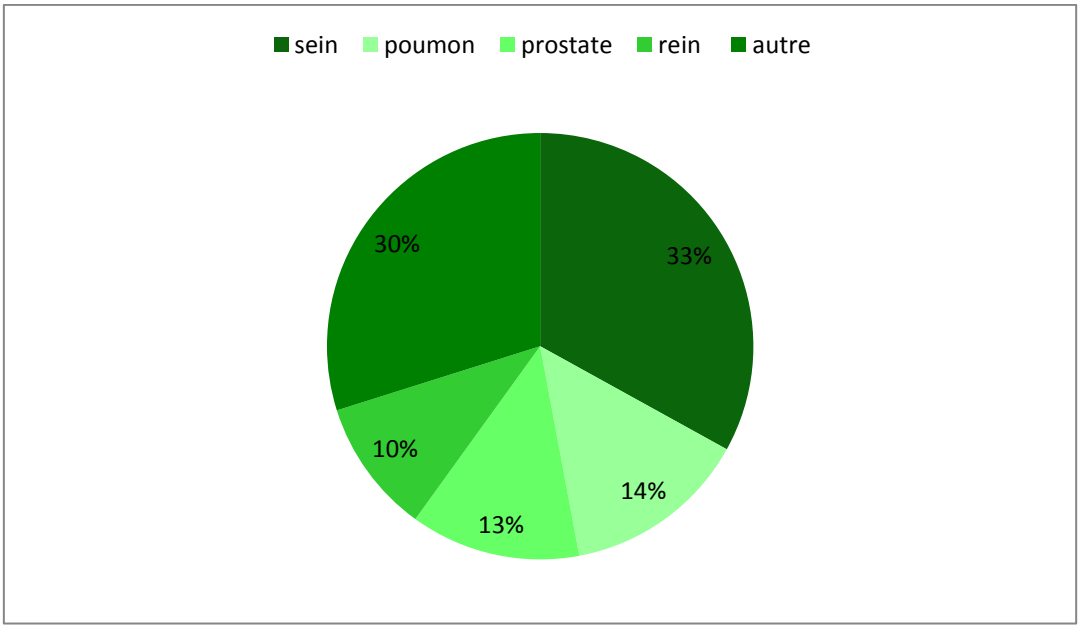


Figure 12 : Répartition des pathologies malignes dans l'ensemble de la population de l'étude

Tableau 3 : caractéristiques des patients

Caractéristiques	OCN				*p*
	Oui		Non		
	Nb de patients	%	Nb de patients	%	
Sexe					**0,0033**
Masculin	8	4,1	190	95,9	
Féminin	4	1.6	240	98,4	
Age (années)					0,9068
Médiane		58		62	
Rang		47-84		18-90	
Type de BP					**0,0006**
Pamidronate	0	0	259	100	
Zolédronate	10	8,4	109	91,6	
Pam. + Zol.	2	3,1	62	96,9	
Bévacizumab					0,7567
Oui	1	2,6	37	97,4	
Non	11	2,7	393	97,3	
Sunitinib					**0,0031**
Oui	3	13,6	19	86,4	
Non	9	2,1	411	97,9	
Sorafénib					0,6296
Oui	0	0	6	100	
Non	12	2,7	424	97,3	
Corticothérapie					0,9519
Oui	6	2,6	228	97,4	
Non	6	2,9	202	97,1	
Chimiothérapie					0,0664
Oui	7	2,1	328	97,9	
Non	5	4,7	102	95,3	

Ostéochimionécrose

12 patients (2,71%) ont développé une ostéochimionécrose des maxillaires. Tous souffraient d'une des pathologies malignes suivantes : cancer de la prostate (4 patients), du rein (3 patients), du sein (3 patients), de l'endomètre (1 patient) et de la vessie (1 patient) (figure 10). La répartition des sexes est la suivante : 8 hommes et 4 femmes (p = 0,0033 ; Tableau 3). Les patients qui ont présenté une OCN ont reçu une médiane de 16 perfusions (10 à 40 infusions) pour une durée médiane d'exposition de 19 mois (10 à 47 mois) alors que les patients sans OCN ont reçu une médiane de 4 perfusions (1 à 73 perfusions) pour une durée médiane d'exposition de 3 mois (0 à 69 mois).

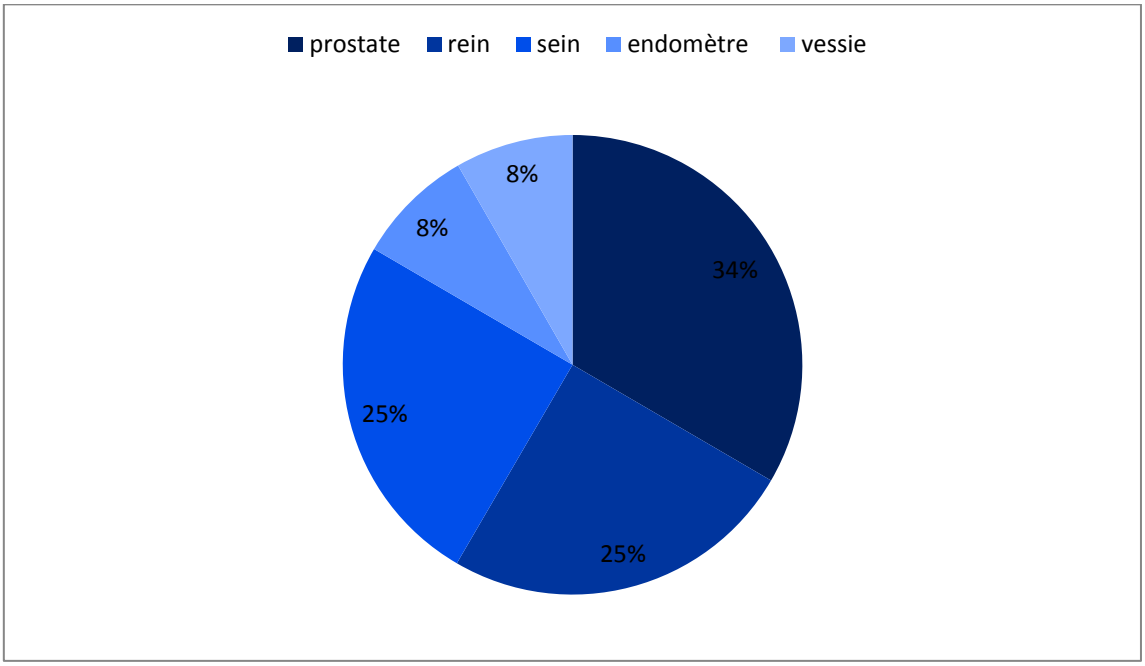


Figure 13 : Répartition des pathologies malignes chez les patients souffrant d'OCN.

Toutes les OCN ont été diagnostiquées chez des patients ayant reçu du zolédronate seul (10 patients ; 8,4%) ou du zolédronate et du pamidronate (2 patients ; 3,1%). Le délai médian d'apparition de l'OCN à partir de la première injection de BP est de 19,5 mois (9 à 49 mois) (figure 10). Dans le groupe ayant eu une OCN, la durée médiane de traitement par zolédronate seul est de 17 mois (10 à 47 mois) contre 28,5 mois (20 à 37 mois) pour l'association pamidronate et zolédronate. L'association entre le développement d'une OCN

et le type de BP utilisé est statistiquement signifiante (p = 0,0006) (figure 11). 7 patients (2,1%) sur les 335 ayant eu de la chimiothérapie et 5 patients (4,7%) sur les 107 qui n'en ont pas eu ont développé une OCN (p = 0,0664). 6 patients (2,6%) sur les 234 ayant reçu des corticoïdes et 6 patients (2,9%) sur les 208 qui n'en ont pas eu ont développé une OCN (p = 0,9519). 1 patient (2,6%) sur les 38 traités par bévacizumab et 11 patients (2,7%) sur les 404 qui n'en ont pas reçu ont développé une OCN (p = 0,7567). 3 patients (13,6%) ont développé une OCN parmi les 22 ayant reçu du sunitinib, contre 9 patients (2,1%) sur les 420 qui n'en ont pas reçu (p = 0,0031). Parmi les 442 patients, 6 ont reçu du sorafénib et aucun n'a développé d'OCN (p = 0,6296).

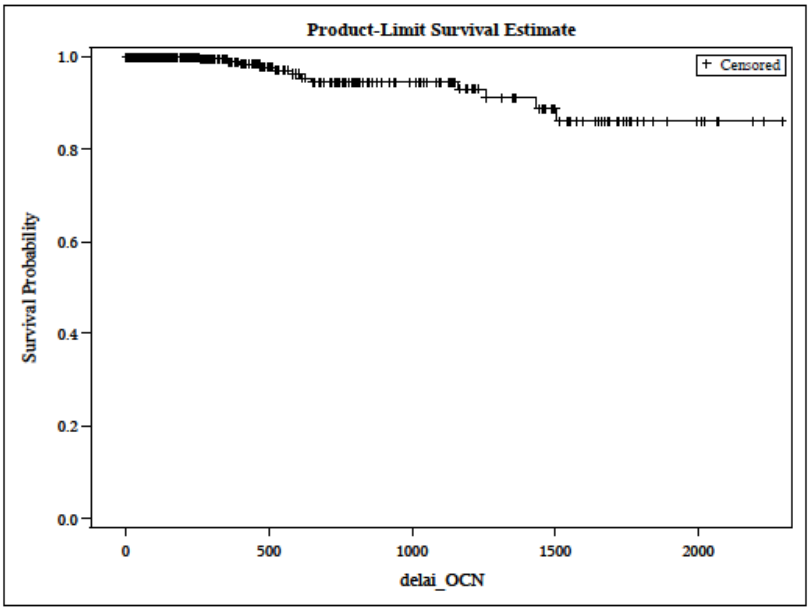


Figure 14 : incidence d'OCN au cours du temps (jours). En ordonnée, la proportion de patients exempts d'OCN.

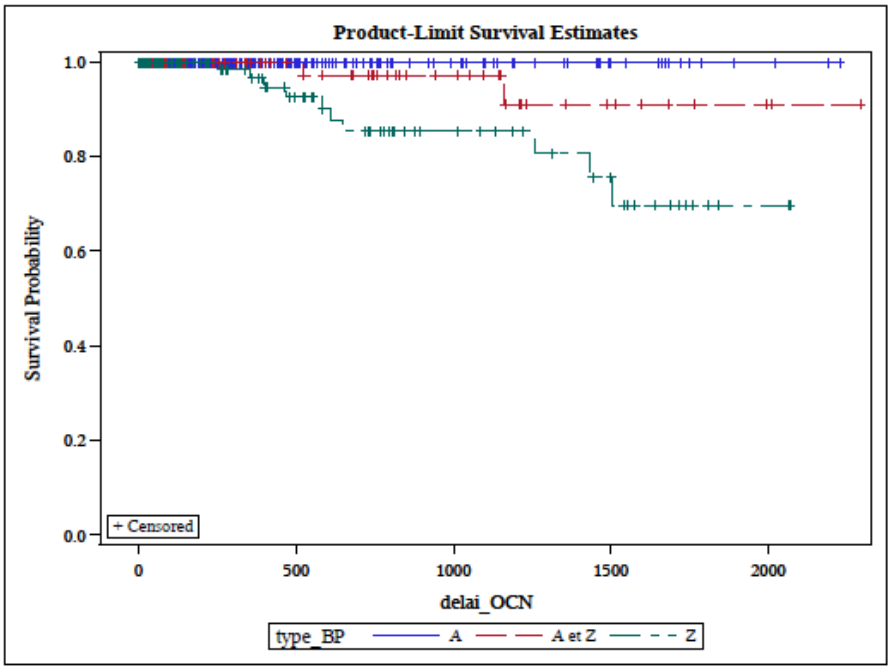


Figure 15 : incidence d'OCN au cours du temps (jours) en fonction du type de BP.

Les caractéristiques des patients ayant développé une OCN sont regroupées dans le tableau 4. Aucun patient n'a été traité par radiothérapie cervicale ou faciale. Au moment du diagnostic de l'OCN, 7 patients (58,3%) étaient traités par chimiothérapie, 6 patients (50%) recevaient des corticoïdes et 3 patients (25%) étaient traités par des médicaments antinéoplasiques (sunitinib et bévacizumab).

6 patients (50%) ont présenté une atteinte osseuse mandibulaire (dont une atteinte bilatérale chez un patient), 3 patients (25%) une atteinte osseuse maxillaire et 3 patients (25%) avaient des atteintes osseuses sur les deux arcades. La majorité des sites d'OCN étaient de petite étendue (1 à 2 cm de grand axe) et ont été observés en secteur postérieur (prémolaires-molaires). Les symptômes typiques présentés étaient la douleur et une exposition osseuse au niveau du site d'une extraction récente. Cependant, 3 patients (25%) n'avaient pas eu de chirurgie dento-alvéolaire récente et présentaient alors une exposition spontanée de l'os alvéolaire.

Les patients 2 (uniquement pour la localisation maxillaire), 3, 5, 6, 7, 11 et 12 ont été traités de façon conservatrice avec des bains de bouche antiseptiques et des antibiotiques, et en déposant les séquestres osseux lorsqu'il y en avait. Ces procédures ont permis la

stabilisation des lésions sauf chez les patients 2 et 6 pour qui l'OCN s'est étendue avec apparition d'une communication bucco-sinusienne pour le patient 2.

Chez les autres patients, des fraisages osseux ont été réalisés. Cela a permis la cicatrisation des lésions chez trois patients et la stabilisation chez deux autres. Malgré les traitements, les lésions se sont étendues à la dent adjacente chez le patient 10.

Les BP ont été arrêtés chez tous les patients une fois le diagnostic d'OCN posé, la thérapie a été redémarrée seulement après la guérison complète des lésions. En cas de récidive, le traitement a été interrompu de façon définitive.

Aucun patient n'a présenté de manifestation sévère de l'OCN comme une fistule cutanée ou une fracture de la mandibule, et aucun n'a eu besoin de chirurgie étendue.

Tableau 4 : caractéristiques des patients avec une ostéochimionécrose

Patient	Sexe	Cancer	Type de BP	Nb de perfusions	Site d'OCN	Chimiothérapie	Corticothérapie	Autre traitement	Extraction dentaire	Evolution de l'OCN
1	F	sein	Pamidronate + zolédronate	39	Mandibule	non	non	non	oui	stabilisation
2	M	vessie	Zolédronate	39	Maxillaire et mandibule	non	non	non	oui	guérison (mandibule) aggravation (maxillaire)
3	M	prostate	Zolédronate	17	Mandibule	oui	oui	non	oui	stabilisation
4	M	rein	Zolédronate	14	Maxillaire et mandibule	non	non	bévacizumab sunitinib	oui	guérison (maxillaire) stabilisation (mandibule)
5	F	endomètre	Pamidronate + zolédronate	21	Maxillaire	oui	non	non	oui	stabilisation
6	M	prostate	Zolédronate	11	Maxillaire	oui	oui	non	non	aggravation
7	M	rein	Zolédronate	23	Mandibule	non	non	sunitinib	oui	stabilisation
8	M	prostate	Zolédronate	13	Maxillaire	oui	oui	non	oui	guérison
9	M	prostate	Zolédronate	18	Mandibule	oui	oui	non	oui	stabilisation
10	F	sein	Zolédronate	40	Mandibule	oui	oui	non	oui	aggravation
11	M	rein	Zolédronate	10	Mandibule	non	non	sunitinib	non	stabilisation
12	F	sein	Zolédronate	21	Maxillaire et mandibule	oui	oui	non	non	stabilisation

Facteurs de risque

Nous avons examiné un certain nombre de facteurs, notamment les facteurs de risque connus pour la nécrose avasculaire qu'ils sont susceptibles d'induire ainsi que d'autres facteurs tels que les traitements utilisés en oncologie (tableau 3, tableau 5).

Nous avons vu précédemment que le type de BP utilisé (p = 0,0006), le sexe (p = 0,0033) et l'utilisation de sunitinib (p = 0,0031) ont une influence statistiquement significative sur l'apparition d'OCN.

Sur 19 patients ayant eu une extraction dentaire pendant ou après qu'ils aient été traités par BP, 9 (47,4%) ont développé une OCN au niveau du site d'extraction (p < 0,0001). Le tabac (p = 0,0829), le diabète (p = 0,0671), l'obésité (p = 0,1023), les dyslipidémies (p = 0,4474), les vasculopathies (p = 0,1493), l'HTA (p = 0,9512), et l'insuffisance rénale (p = 0,2936) n'ont pas été significativement associés à un risque accru de développer une OCN.

Tableau 5 : Facteurs de risque associés avec le développement d'OCN

Facteurs de risque	OCN		*p*
	Oui Nb de patients (%)	Non Nb de patients (%)	
Chirurgie dentaire			**<0,0001**
Oui	9 (47,4)	10 (52,6)	
Non	3 (0,7)	420 (99,3)	
Tabac			0,0829
Oui	4 (4,9)	77 (95,1)	
Non	8 (2,2)	353 (97,8)	
Diabète			0,0671
Oui	4 (6,6)	57 (93,4)	
Non	8 (2,1)	373 (97,9)	
Obésité			0,1023
Oui	0 (0)	64 (100)	
Non	12 (3,2)	366 (96,8)	
Dyslipidémie			0,4474
Oui	2 (2,4)	82 (97,6)	
Non	10 (2,8)	348 (97,2)	
Vasculopathie			0,1493
Oui	5 (4,5)	105 (95,5)	
Non	7 (2,1)	325 (97,9)	
HTA			0,9512
Oui	5 (3,1)	157 (96,9)	
Non	7 (2,5)	273 (97,5)	
Insuffisance rénale			0,2936
Oui	0 (0)	29 (100)	
Non	12 (2,9)	401 (97,1)	

3.3. Discussion

Notre étude porte sur un faible échantillon de population. A cela s'ajoute la perte d'un grand nombre de nos patients. En effet, au moment du recueil des données, 83,9% des patients étaient décédés. Sur les 71 patients (16,1%) dont le décès n'était pas précisé dans le dossier, nous étions sans nouvelle de 44 patients depuis plus d'un an. Nos résultats montrent donc une tendance et ne peuvent en aucun cas être généralisés à l'ensemble de la population étudiée ici.

L'ostéonécrose fait référence à la mort de l'os, conséquence d'une diminution de la microvascularisation au niveau des zones touchées. Jusqu'en 2003, la nécrose des mâchoires était principalement associée à l'irradiation de la région cervico-faciale, portant ainsi le nom d'ostéoradionécrose, mais aussi à l'utilisation d'agents chimiothérapeutiques (50, 104). A partir de 2003, de nombreux cas d'ostéonécroses des mâchoires apparues suite à un traitement par pamidronate ou par acide zolédronique sans exposition aux radiations dans le cadre d'une pathologie tumorale ont été rapportés (35, 67, 90). Bien que ces articles montrent une association entre la prise de BP et l'apparition d'OCN, l'incidence exacte de l'ostéonécrose est inconnue.

Le premier à avoir tenté de déterminer l'incidence de l'OCN est Durie, qui réalisa en 2005 un questionnaire par le biais d'internet auquel 1203 personnes répondirent. Il trouva ainsi une incidence d'OCN de 6,2% (67). Cependant, les résultats ont pu être faussés par le fait que le diagnostic d'OCN était basé sur les réponses données par les patients. Par la suite, l'incidence d'OCN a été estimée entre 1 et 11% selon les auteurs (12, 32, 54, 115). Cela corrobore avec l'incidence de 2,7% d'OCN trouvée dans notre étude, même si cela reste relativement faible par rapport aux autres études. Plusieurs hypothèses peuvent expliquer ceci.

Tout d'abord, il se pourrait que certaines OCN n'aient pas été diagnostiquées par notre service dentaire. Cela semble peu probable étant donné que les patients recevant les

traitements oncologiques à l'ICL sont automatiquement adressés au service dentaire de l'institut en cas de problème inhabituel.

Une autre explication est que les soins nécessaires réalisés par les chirurgiens-dentistes du centre avant l'initiation du traitement par BP réduit l'incidence globale de l'OCN.

Enfin, dans la plupart des études, les patients étaient retenus seulement s'ils avaient été exposés un certain temps aux BP, quatre mois au minimum dans l'étude de Durie (35) et six dans les études de Bamias et Dimopoulos (12, 32). Dans notre étude, tous les patients ayant reçu au moins une fois du pamidronate ou du zolédronate ont été retenus. Or 197 patients ont été exposés moins de six mois au pamidronate ou au zolédronate, beaucoup étant décédés peu de temps après la première administration. Si l'on exclut ces patients, on obtient alors une incidence d'OCN de 4,9%.

La durée du traitement par BP est un facteur de risque significatif d'apparition d'OCN, ce qui est confirmé par d'autres études (9, 12, 47). La grande demi-vie osseuse des BP, environ 10 ans, en est l'explication la plus plausible. On note une grande différence entre les temps d'exposition médians aux BP dans le groupe de patients ayant développé une OCN (20,5 mois) et dans le groupe de patients n'ayant pas développé d'OCN (3 mois). Ceci s'explique encore par l'inclusion dans l'étude de patients ayant reçu un nombre réduit de perfusions de BP, faisant alors baisser le temps médian d'exposition dans le groupe sans OCN. Le temps médian d'exposition aux BP avant le développement d'une OCN est de 19 mois avec une médiane de 16 perfusions. Cela confirme ce qu'avait déterminé Bamias en 2005, soit 20 mois de traitement pour 15 perfusions, mais est en dessous des résultats trouvés par Dimopoulos (29 mois et 24 perfusions) (12, 32). Notre étude portant sur des patients atteints de pathologie tumorale et présentant des métastases osseuses, beaucoup sont décédés moins de 20 mois après leur première administration de BP (66,7% ; 295 patients). On pourrait donc penser que la durée d'exposition aux BP dans le groupe sans ostéonécrose et l'incidence d'OCN serait plus élevées si la totalité des patients étaient encore en vie au moment du recueil des données.

Lors des trente dernières décennies, l'étude de la structure et de la fonction des BP a conduit au développement de molécules plus puissantes capable d'inhiber la résorption osseuse de façon plus efficace. Les études montrent une différence de potentiel de résorption osseuse entre les différents BP comme suit :

acide zolédronique > pamidronate > risédronate, ibandronate, alendronate > tiludronate > clodronate > etidronate ;

le zolédronate étant 2 à 10 fois plus puissant que le pamidronate (4). Le type de BP est également un facteur de risque de développement d'OCN. Plusieurs auteurs suggèrent que le risque est plus élevé avec l'acide zolédronique comparé au pamidronate (9, 35). La différence entre les deux types de BP est encore plus marquée dans notre étude puisque nous n'avons constaté aucune OCN chez les patients ayant été traités par pamidronate seul, contre 10 OCN chez les patients traités par zolédronate seul et 2 OCN chez les patients ayant reçu les deux molécules. Nous retrouvons des résultats similaires dans les études de Bamias et Wessel qui ne constatent pas d'ostéonécrose chez les patients traités par pamidornate seul (12, 111). La diminution de la vascularisation au niveau de l'os a été impliquée dans le développement de l'OCN. Plusieurs rapports indiquent que l'acide zolédronique a une activité anti-angiogénique (108, 113). Cela pourrait expliquer son association avec l'OCN et la différence par rapport au pamidronate, les propriétés anti-angiogéniques de ce dernier n'étant pas établies.

Un autre facteur de risque d'apparition d'OCN, et certainement un des plus importants, est la réalisation d'actes de chirurgie dento-alvéolaire (11, 35, 67), comme ce fut le cas pour la moitié des patients de notre étude. Néanmoins, 3 patients (25%) présentant une OCN n'avaient pas d'antécédent de chirurgie dentaire récente ni ne portaient de prothèse. Cela correspond avec ce que l'on retrouve dans la littérature, les incidences d'OCN spontanée allant de 3,5% à 50% selon les auteurs (9, 12, 32, 35, 47). On sait que les parodontopathies sont également un facteur de risque d'OCN, cependant nous n'avons pu déterminer l'état parodontal des patients au moment des faits. (68)

En plus de la durée d'exposition et du type de BP, les corticostéroïdes, la chimiothérapie et les traitements associés ont été impliqués dans le développement de l'OCN (90, 104). En raison de la diversité des agents chimiothérapeutiques et des schémas d'administration, il est impossible de réaliser une étude afin de déterminer la contribution de ce facteur de risque dans le développement de l'OCN. Dans notre étude, la chimiothérapie et la corticothérapie ne semblent pas avoir d'influence sur le développement d'OCN. Ces résultats sont similaires avec ceux présentés dans les études de Boonyapakorn et Hoff (20, 47). Cependant, nous n'avions pas d'information exacte sur les doses de corticoïdes reçues par les patients. Christodoulou constate que les traitements associés augmentent de 15% le risque d'OCN. Notre étude ne montre pas d'association entre la prise de sorafénib ou de bévacizumab et l'apparition d'OCN, alors que le sunitinib apparait quant à lui comme un facteur de risque statistiquement significatif puisque 3 patients sur les 19 qui en prenaient ont présenté une OCN (28). Cependant, seuls 6 patients étaient traités par sorafénib, ce qui ne permet pas d'extrapoler ce résultat.

Notre étude a analysé d'autres facteurs pouvant être considérés comme facteurs de risque d'après d'autres rapports (51, 111). Ainsi, on remarque une absence d'association entre le tabac, le diabète, l'obésité, les vasculopathies et l'insuffisance rénale et l'apparition d'OCN. Il semblerait même que l'insuffisance rénale et l'obésité protègeraient contre l'OCN puisqu'aucun des patients souffrant d'OCN n'était atteint d'insuffisance rénale ou d'obésité. Cela s'explique surtout par le fait que peu de patients présentaient ces pathologies dans l'ensemble de la population de l'étude. Contrairement aux études de Badros et Hoff, nous ne retrouvons pas d'association entre l'âge et l'apparition d'ostéonécrose, ce qui est semblable aux résultats de l'étude de Fresco (9, 40, 47). Dans notre étude, le sexe a une influence sur le développement d'OCN, ce qui est à l'opposé des résultats d'autres études (9, 12, 32, 47, 49, 115). Nous pensons pouvoir expliquer cela par la répartition des différentes localisations tumorales dans la population de l'étude. En effet, le cancer de la prostate est le deuxième cancer le plus représenté (57 individus) après le cancer du sein (146 individus). Or on constate que le zolédronate est le BP le plus utilisé pour traiter les complications osseuses des cancers de la prostate (48 patients sur 57 en on reçu). De plus, chez les patients ayant reçu du zolédronate, le type de cancer le plus représenté est le cancer de la prostate (37

cancers de la prostate sur 119 patients). Ainsi, les patients atteints d'un cancer de la prostate et donc les hommes sont plus souvent traités par zolédronate et donc plus à risque de développer une OCN.

Bien que les BP aient été arrêtés après le développement de l'ostéonécrose, peu d'améliorations ont été observées. Cela souligne l'importance de la prévention de cette complication et suggère que la décision concernant la poursuite du traitement doit être basée principalement sur le bénéfice réalisé ou potentiellement réalisable. L'arrêt des BP entraine une augmentation marquée de la résorption osseuse pouvant conduire à un risque accru de complications osseuses. La collaboration est primordiale entre l'équipe médicale d'oncologie et les chirurgiens-dentistes, afin d'obtenir un meilleur aperçu du traitement optimal des patients souffrant d'OCN.

CONCLUSION

Au cours de ces dernières années, les bisphosphonates sont devenus le traitement de choix dans la prévention des complications osseuses des cancers, à savoir la réduction des métastases osseuses et de l'hypercalcémie maligne, mais également des affections non malignes telles que l'ostéoporose ou la maladie de Paget. De nombreux effets indésirables on été décrits, pour la plupart mineurs et transitoires.

L'ostéonécrose des maxillaires représente l'effet secondaire le plus craint par le corps médical. Il s'agit d'une complication rare mais importante qui se traduit d'un point de vue clinique par l'exposition d'un os dur et de couleur blanc-jaunâtre. Cette lésion est indolore, ne saigne pas et peut être accompagnée d'une fistule muqueuse et/ou cutanée, avec ou sans écoulement purulent. L'interrogatoire du patient peut révéler des douleurs importantes parfois même invalidantes, ainsi que de rares cas de paresthésies orales ou faciales.

Le premier cas d'ostéonécrose imputable aux bisphosphonates administrés par voie intra-veineuse a été décrit par Marx en 2003. De nombreuses études ont ensuite été réalisées et il est apparu que cette complication était principalement attribuable à l'utilisation de puissants bisphosphonates intra-veineux tels que le pamidronate ou l'acide zolédronique. Cependant, les conditions de survenue de cette complication ne sont pas encore élucidées et reposent sur plusieurs hypothèses.

L'étude rétrospective que nous avons menée à l'Institut de Cancérologie de Lorraine Alexis Vautrin nous a permis d'observer différents facteurs potentiellement impliqués dans le développement de l'ostéochimionécrose. Les résultats obtenus sont encourageants. Ils ont en effet montré que les actes de chirurgie dento-alvéolaire semblent être le facteur déclenchant de l'ostéonécrose, bien que la moitié des patients ayant nécessité l'avulsion d'une ou plusieurs dent(s) n'ait pas développé d'ostéonécrose. De plus, parmi les patients ayant développé une ostéonécrose, certains n'avaient pas d'antécédent de chirurgie dentaire. La chirurgie dentaire semble donc ne pas être à elle seule la cause d'apparition d'une ostéochimionécrose. Ainsi, les autres facteurs de risque évoqués par de nombreux auteurs comme étant impliqués dans le développement de cette affection ne peuvent être écartés.

Les résultats ont aussi montré que l'apparition de cette complication semble être liée au type de bisphosphonate utilisé, notamment l'acide zolédronique, à la durée d'exposition aux bisphosphonates ou à la prise concomitante d'autres traitements tels que le sunitinib. D'autres facteurs de risque que l'ont pensait impliqués, comme le tabac ou le diabète, ont également été étudiés, mais aucune association avec la nécrose osseuse n'a pu être démontrée.

Les conséquences de l'ostéochimionécrose sont importantes ; néanmoins, l'incidence de ce phénomène est faible et justifie l'utilisation continue de bisphosphonates mensuels, permettant de réduire l'ensemble des événements osseux et ainsi d'améliorer la qualité de vie chez de nombreux patients. De plus, l'arrêt à court terme des bisphosphonates intra-veineux ne semble pas permettre la stabilisation ou la guérison des lésions. Cela souligne donc l'importance de la prévention et de la coopération entre les chirurgiens-dentistes et l'équipe médicale d'oncologie avant, pendant et après un traitement par bisphosphonates.

Les conclusions de cette étude tendent à rejoindre l'hypothèse d'une étiologie multifactorielle dans le processus de développement de l'ostéochimionécrose des maxillaires. L'identification de facteurs de risque supplémentaires et l'amélioration de la gestion de cette complication pourra se traduire par une utilisation plus sûre à long terme des bisphosphonates.

ANNEXES : Résultats statistiques

The FREQ Procedure

sexe	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
F	244	55.20	244	55.20
M	198	44.80	442	100.00

The FREQ Procedure

maladie	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
K anus	4	0.90	4	0.90
K bassin	4	0.90	8	1.81
K bassin et urètre	1	0.23	9	2.04
K col utérin	7	1.58	16	3.62
K colon	5	1.13	21	4.75
K du testicule	1	0.23	22	4.98
K endomètre	7	1.58	29	6.56
K estomac	1	0.23	30	6.79
K ovaire	7	1.58	37	8.37
K pancréas	3	0.68	40	9.05
K poumon	47	10.63	87	19.68
K prostate	57	12.90	144	32.58
K rectum	5	1.13	149	33.71
K rein	45	10.18	194	43.89
K sein	1	0.23	195	44.12
K sein adjuvant	3	0.68	198	44.80
K sein métastatique	141	31.90	339	76.70
K sein néoadjuvant opérable	1	0.23	340	76.92
K thyroide	1	0.23	341	77.15
K thyroïde	1	0.23	342	77.38
K vagin	1	0.23	343	77.60
K vessie	24	5.43	367	83.03
K œsophage	2	0.45	369	83.48

maladie	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
K épidermoïde des VADS	2	0.45	371	83.94
adénocarcinome du poumon	10	2.26	381	86.20
autres sarcomes	1	0.23	382	86.43
autres sarcomes osseux	2	0.45	384	86.88
carcinome anaplasique à petites cellules du poumon	5	1.13	389	88.01
carcinome épidermoïde de la verge	1	0.23	390	88.24
carcinome épidermoïde des VADS	7	1.58	397	89.82
mélanome malin	9	2.04	406	91.86
métastases sans primitif connu	14	3.17	420	95.02
osteosarcome	1	0.23	421	95.25
ostéosarcome	1	0.23	422	95.48
sarcome d'Ewing	2	0.45	424	95.93
sarcome des parties molles	13	2.94	437	98.87
seminome du testicule	1	0.23	438	99.10
tumeur maligne des glandes salivaires	1	0.23	439	99.32
tumeur neuro-endocrine	1	0.23	440	99.55
tumeur stromale maligne	2	0.45	442	100.00

type_BP	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
A	259	58.60	259	58.60
A et Z	64	14.48	323	73.08
Z	119	26.92	442	100.00

typeA_BP	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
0	119	26.92	119	26.92
1	323	73.08	442	100.00

typeZ_BP	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
0	259	58.60	259	58.60
1	183	41.40	442	100.00

OCN	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
N	430	97.29	430	97.29
O	12	2.71	442	100.00

site	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
mandibulaire	6	50.00	6	50.00
maxillaire	3	25.00	9	75.00
maxillaire et mandibulaire	3	25.00	12	100.00

Frequency Missing = 430

chir_dent	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
N	423	95.70	423	95.70
O	19	4.30	442	100.00

evol	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
1	1	8.33	1	8.33
1 et 2	1	8.33	2	16.67
1 et 2 car 2 sites d'ocn (1 qui a cicatrisé, l'autre non)	1	8.33	3	25.00
2	6	50.00	9	75.00
3	3	25.00	12	100.00

Frequency Missing = 430

tabac	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
N	358	81.55	358	81.55
O	81	18.45	439	100.00

Frequency Missing = 3

diabete	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
N	379	86.14	379	86.14
O	61	13.86	440	100.00

Frequency Missing = 2

obesite	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
N	373	85.35	373	85.35
O	64	14.65	437	100.00

Frequency Missing = 5

dyslipidemie	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
N	356	80.91	356	80.91
O	84	19.09	440	100.00

Frequency Missing = 2

vasculopathie	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
N	331	75.06	331	75.06
O	110	24.94	441	100.00

Frequency Missing = 1

HTA	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
N	279	63.27	279	63.27
O	162	36.73	441	100.00

Frequency Missing = 1

insuffisance_renale	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
N	406	93.33	406	93.33
O	29	6.67	435	100.00

Frequency Missing = 7

chimiotherapie	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
N	107	24.21	107	24.21
O	335	75.79	442	100.00

corticoides	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
N	208	47.06	208	47.06
O	234	52.94	442	100.00

bevacizumab	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
N	404	91.40	404	91.40
O	38	8.60	442	100.00

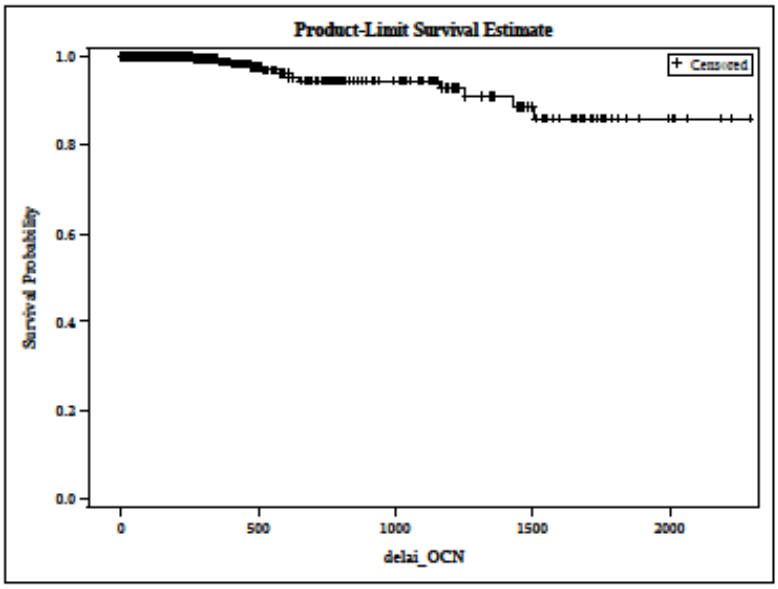
sunitinib	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
N	420	95.02	420	95.02
O	22	4.98	442	100.00

sorafenib	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
N	436	98.64	436	98.64
O	6	1.36	442	100.00

etat	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
décédé	371	83.94	371	83.94
en vie	71	16.06	442	100.00

Table of etat by OCN			
	OCN		
etat	N	O	Total
décédé	366 82.81 90.65 85.12	5 1.13 1.36 41.67	371 83.94
en vie	64 14.48 90.14 14.88	7 1.58 9.86 58.33	71 16.06
Total	430 97.29	12 2.71	442 100.00

type_BP	N Obs	Variable	N	N Miss	Mean	Std Dev	Minimum	Lower Quartile	Median	Upper Quartile	Maximum
A	259	dose_A	259	0	781.10	1101.26	45.00	90.00	315.00	990.00	6660.00
		duree_A	259	0	243.31	380.81	0.00	0.00	94.00	294.00	2226.00
		dose_Z	0	259	.	.	.	.	.	.	.
		duree_Z	0	259	.	.	.	.	.	.	.
A et Z	64	dose_A	64	0	766.80	1214.81	90.00	135.00	382.50	900.00	8370.00
		duree_A	64	0	263.05	390.13	0.00	28.50	118.50	337.50	2178.00
		dose_Z	64	0	34.58	43.39	3.30	4.00	18.00	52.00	232.00
		duree_Z	64	0	286.66	375.07	0.00	0.00	141.50	444.00	1735.00
Z	119	dose_A	0	119	.	.	.	.	.	.	.
		duree_A	0	119	.	.	.	.	.	.	.
		dose_Z	119	0	47.20	127.09	2.00	4.00	16.00	52.00	1320.00
		duree_Z	119	0	302.77	427.15	0.00	0.00	104.00	450.00	2065.00



Summary of the Number of Censored and Uncensored Values			
Total	Failed	Censored	Percent Censored
442	12	430	97.29

Testing Homogeneity of Survival Curves for delai_OCN over Strata

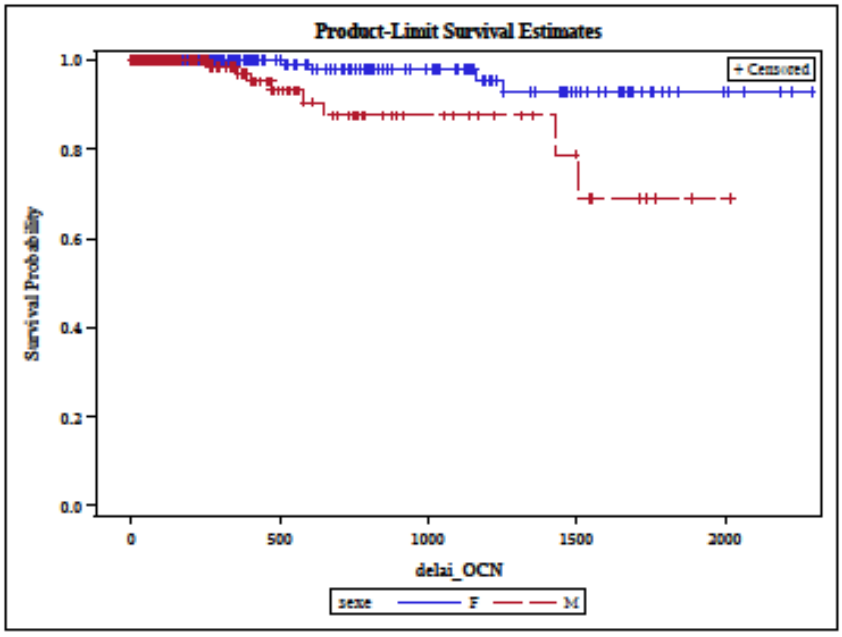
Rank Statistics		
sexe	Log-Rank	Wilcoxon
F	-4.5773	-619.00
M	4.5773	619.00

Covariance Matrix for the Log-Rank Statistics		
sexe	F	M
F	2.43155	-2.43155
M	-2.43155	2.43155

Covariance Matrix for the Wilcoxon Statistics		
sexe	F	M
F	44095.0	-44095.0
M	-44095.0	44095.0

Summary of the Number of Censored and Uncensored Values					
Stratum	sexe	Total	Failed	Censored	Percent Censored
1	F	244	4	240	98.36
2	M	198	8	190	95.96
Total		442	12	430	97.29

Test of Equality over Strata			
Test	Chi-Square	DF	Pr > Chi-Square
Log-Rank	8.6167	1	0.0033
Wilcoxon	8.6094	1	0.0032
-2Log(LR)	5.7504	1	0.0165



Testing Homogeneity of Survival Curves for delai_OCN over Strata

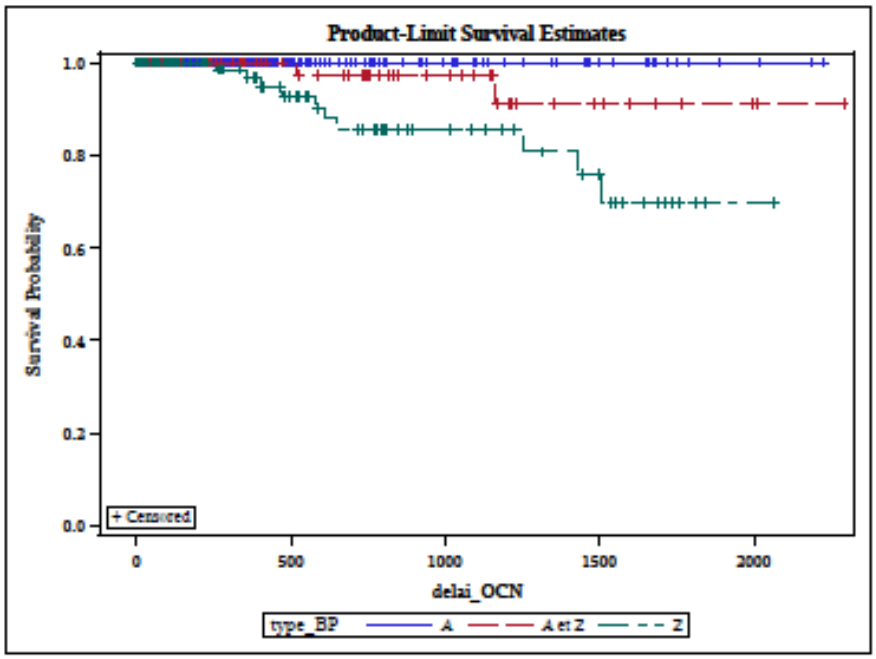
Rank Statistics		
type_BP	Log-Rank	Wilcoxon
A	-5.1990	-633.00
A et Z	-0.8375	-138.00
Z	6.0372	771.00

Covariance Matrix for the Log-Rank Statistics			
type_BP	A	A et Z	Z
A	2.92699	-1.22335	-1.70364
A et Z	-1.22335	2.15516	-0.93181
Z	-1.70364	-0.93181	2.63545

Summary of the Number of Censored and Uncensored Values					
Stratum	type_BP	Total	Failed	Censored	Percent Censored
1	A	259	0	259	100.00
2	A et Z	64	2	62	96.88
3	Z	119	10	109	91.60
Total		442	12	430	97.29

Covariance Matrix for the Wilcoxon Statistics			
type_BP	A	A et Z	Z
A	50880.0	-22042.0	-28838.0
A et Z	-22042.0	36552.0	-14510.0
Z	-28838.0	-14510.0	43348.0

Test of Equality over Strata			
Test	Chi-Square	DF	Pr > Chi-Square
Log-Rank	14.7515	2	0.0006
Wilcoxon	14.1682	2	0.0008
-2Log(LR)*	19.6605	2	<.0001



Testing Homogeneity of Survival Curves for delai_OCN over Strata

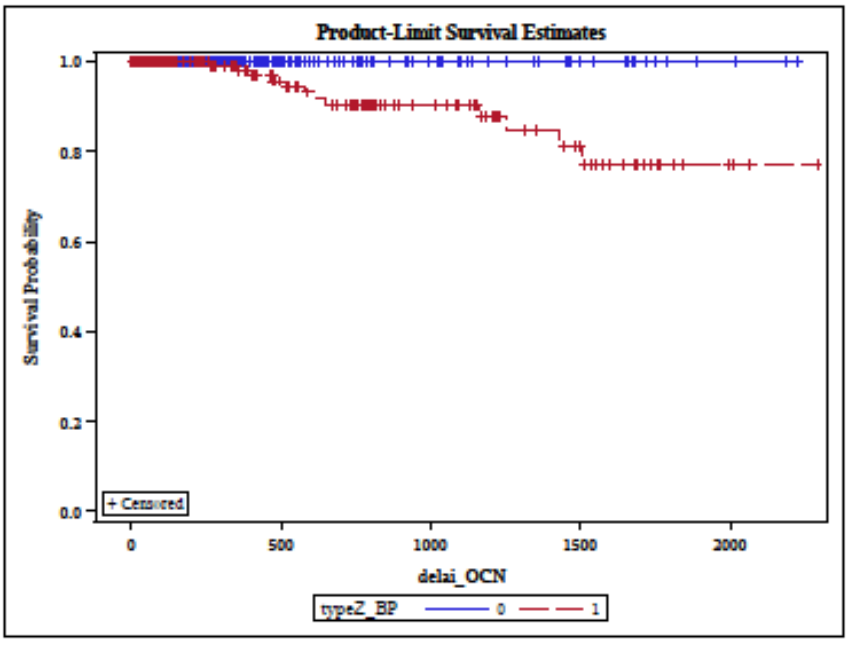
Rank Statistics		
typeZ_BP	Log-Rank	Wilcoxon
0	-5.1998	-633.00
1	5.1998	633.00

Covariance Matrix for the Log-Rank Statistics		
typeZ_BP	0	1
0	2.92699	-2.92699
1	-2.92699	2.92699

Covariance Matrix for the Wilcoxon Statistics		
typeZ_BP	0	1
0	50880.0	-50880.0
1	-50880.0	50880.0

Summary of the Number of Censored and Uncensored Values					
Stratum	typeZ_BP	Total	Failed	Censored	Percent Censored
1	0	259	0	259	100.00
2	1	183	12	171	93.44
Total		442	12	430	97.29

Test of Equality over Strata			
Test	Chi-Square	DF	Pr > Chi-Square
Log-Rank	9.2373	1	0.0024
Wilcoxon	7.8752	1	0.0050
-2Log(LR)^	15.8400	1	<.0001



Testing Homogeneity of Survival Curves for delai_OCN over Strata

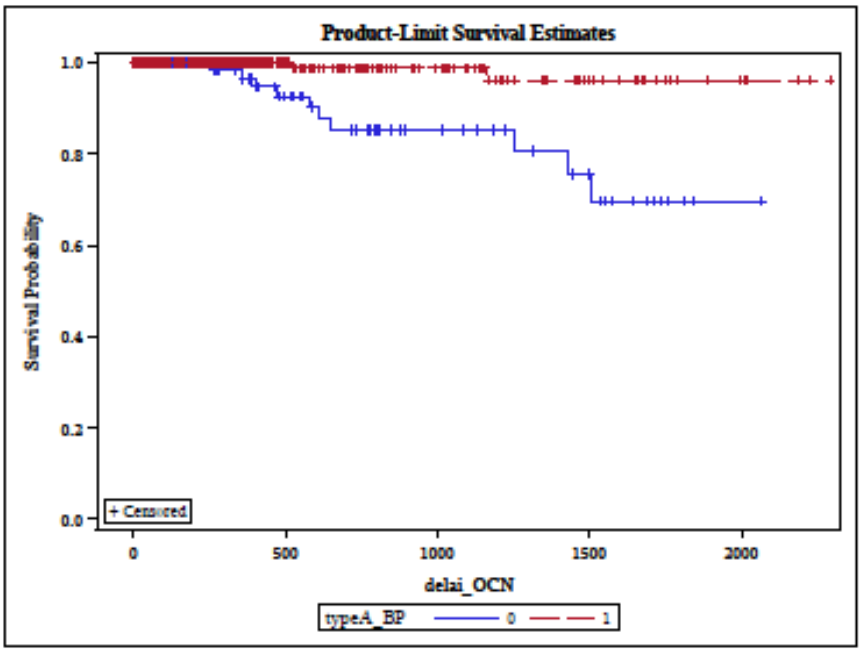
Rank Statistics		
typeA_BP	Log-Rank	Wilcoxon
0	6.0372	771.00
1	-6.0372	-771.00

Covariance Matrix for the Log-Rank Statistics		
typeA_BP	0	1
0	2.63545	-2.63545
1	-2.63545	2.63545

Covariance Matrix for the Wilcoxon Statistics		
typeA_BP	0	1
0	43348.0	-43348.0
1	-43348.0	43348.0

Summary of the Number of Censored and Uncensored Values					
Stratum	typeA_BP	Total	Failed	Censored	Percent Censored
1	0	119	10	109	91.60
2	1	323	2	321	99.38
Total		442	12	430	97.29

Test of Equality over Strata			
Test	Chi-Square	DF	Pr > Chi-Square
Log-Rank	13.8300	1	0.0002
Wilcoxon	13.7132	1	0.0002
-2Log(LR)	15.0445	1	0.0001



Testing Homogeneity of Survival Curves for delai_OCN over Strata

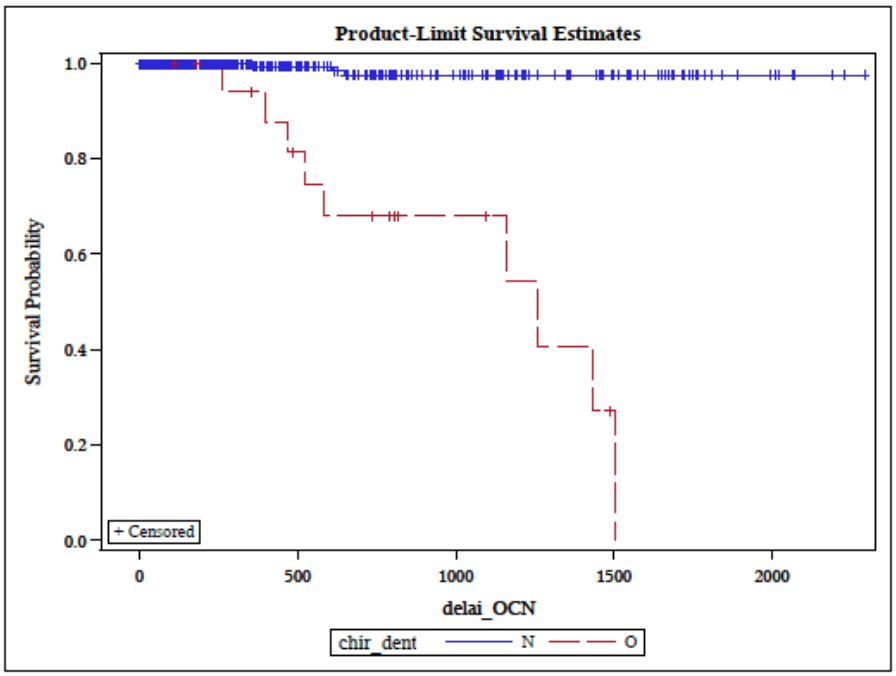
Rank Statistics		
chir_dent	Log-Rank	Wilcoxon
N	-8.0378	-865.00
O	8.0378	865.00

Covariance Matrix for the Log-Rank Statistics		
chir_dent	N	O
N	0.882017	-.882017
O	-.882017	0.882017

Covariance Matrix for the Wilcoxon Statistics		
chir_dent	N	O
N	15766.0	-15766.0
O	-15766.0	15766.0

Summary of the Number of Censored and Uncensored Values					
Stratum	chir_dent	Total	Failed	Censored	Percent Censored
1	N	423	3	420	99.29
2	O	19	9	10	52.63
Total		442	12	430	97.29

Test of Equality over Strata			
Test	Chi-Square	DF	Pr > Chi-Square
Log-Rank	73.2487	1	<.0001
Wilcoxon	47.4581	1	<.0001
-2Log(LR)	34.8733	1	<.0001



Testing Homogeneity of Survival Curves for delai_OCN over Strata

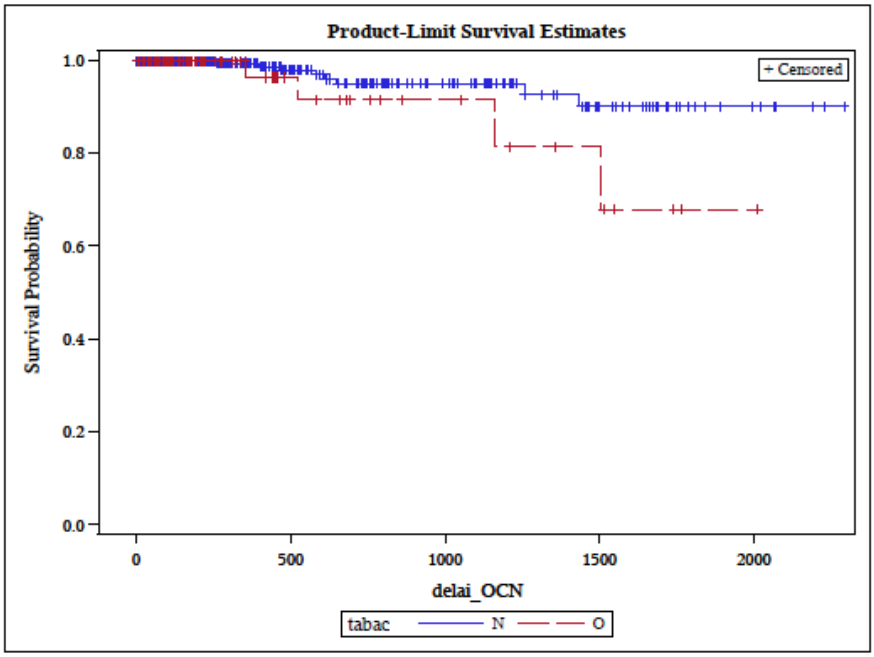
Rank Statistics		
tabac	Log-Rank	Wilcoxon
N	-2.1623	-198.00
O	2.1623	198.00

Covariance Matrix for the Log-Rank Statistics		
tabac	N	O
N	1.55468	-1.55468
O	-1.55468	1.55468

Covariance Matrix for the Wilcoxon Statistics		
tabac	N	O
N	26309.0	-26309.0
O	-26309.0	26309.0

Summary of the Number of Censored and Uncensored Values					
Stratum	tabac	Total	Failed	Censored	Percent Censored
1	N	358	8	350	97.77
2	O	81	4	77	95.06
Total		439	12	427	97.27

Test of Equality over Strata			
Test	Chi-Square	DF	Pr > Chi-Square
Log-Rank	3.0073	1	0.0829
Wilcoxon	1.4901	1	0.2222
-2Log(LR)	2.2578	1	0.1329



Testing Homogeneity of Survival Curves for delai_OCN over Strata

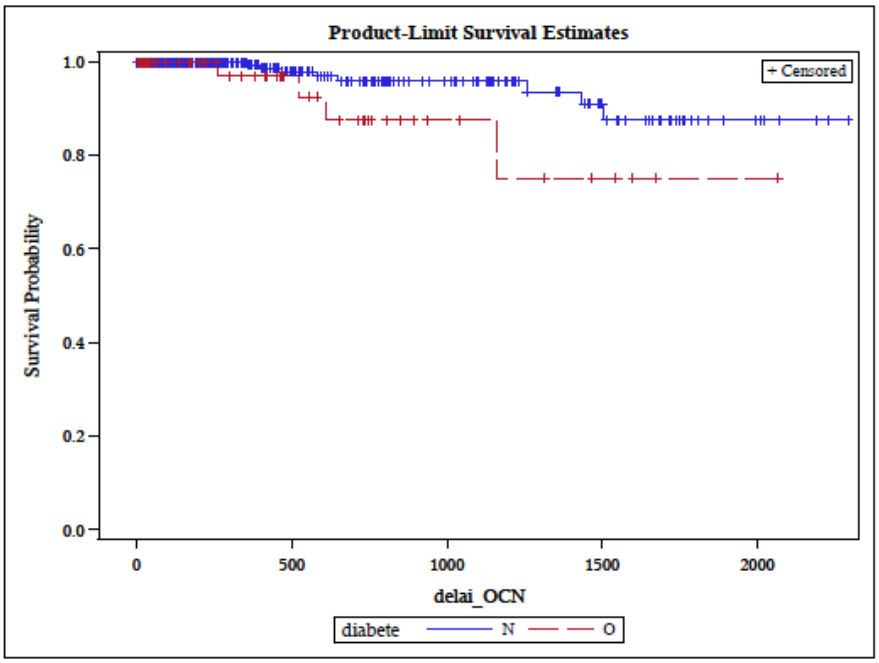
Rank Statistics		
diabete	Log-Rank	Wilcoxon
N	-2.2407	-324.00
O	2.2407	324.00

Covariance Matrix for the Log-Rank Statistics		
diabete	N	O
N	1.49800	-1.49800
O	-1.49800	1.49800

Covariance Matrix for the Wilcoxon Statistics		
diabete	N	O
N	26770.0	-26770.0
O	-26770.0	26770.0

Summary of the Number of Censored and Uncensored Values					
Stratum	diabete	Total	Failed	Censored	Percent Censored
1	N	379	8	371	97.89
2	O	61	4	57	93.44
Total		440	12	428	97.27

Test of Equality over Strata			
Test	Chi-Square	DF	Pr > Chi-Square
Log-Rank	3.3516	1	0.0671
Wilcoxon	3.9214	1	0.0477
-2Log(LR)	2.9230	1	0.0873



Testing Homogeneity of Survival Curves for delai_OCN over Strata

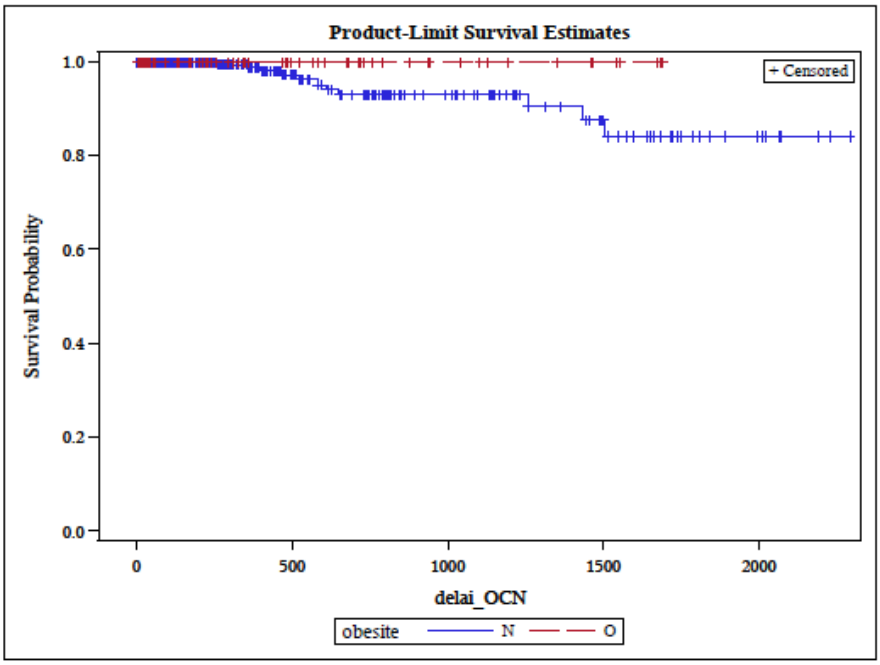
Rank Statistics		
obesite	Log-Rank	Wilcoxon
N	2.1444	256.00
O	-2.1444	-256.00

Covariance Matrix for the Log-Rank Statistics		
obesite	N	O
N	1.72269	-1.72269
O	-1.72269	1.72269

Covariance Matrix for the Wilcoxon Statistics		
obesite	N	O
N	29854.0	-29854.0
O	-29854.0	29854.0

Summary of the Number of Censored and Uncensored Values					
Stratum	obesite	Total	Failed	Censored	Percent Censored
1	N	373	11	362	97.05
2	O	64	0	64	100.00
Total		437	11	426	97.48

Test of Equality over Strata			
Test	Chi-Square	DF	Pr > Chi-Square
Log-Rank	2.6692	1	0.1023
Wilcoxon	2.1952	1	0.1384
-2Log(LR)*	4.2141	1	0.0401



Testing Homogeneity of Survival Curves for delai_OCN over Strata

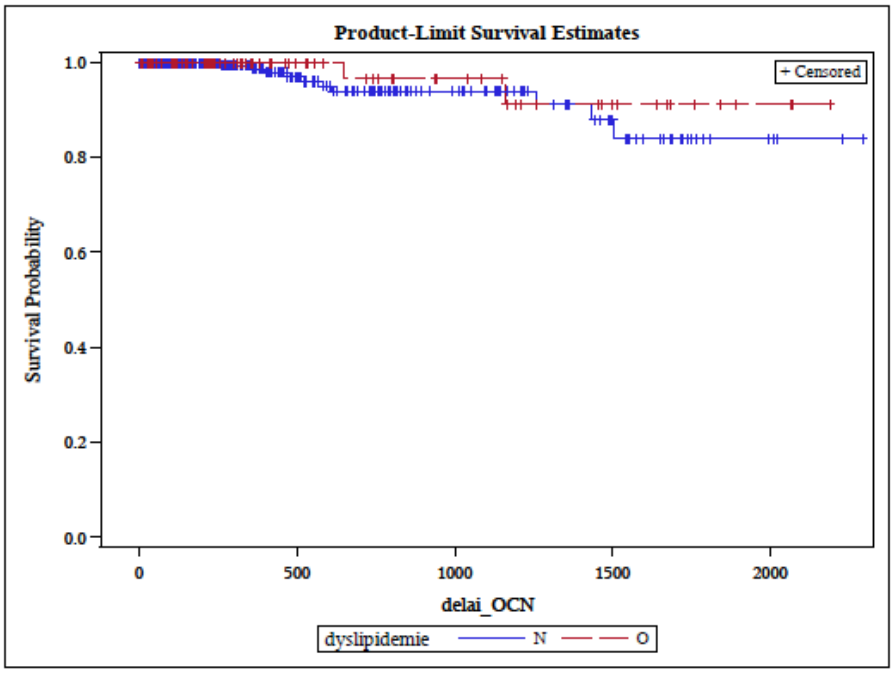
Rank Statistics		
dyslipidemie	Log-Rank	Wilcoxon
N	1.1550	171.00
O	-1.1550	-171.00

Covariance Matrix for the Log-Rank Statistics		
dyslipidemie	N	O
N	2.31145	-2.31145
O	-2.31145	2.31145

Covariance Matrix for the Wilcoxon Statistics		
dyslipidemie	N	O
N	37096.0	-37096.0
O	-37096.0	37096.0

Summary of the Number of Censored and Uncensored Values					
Stratum	dyslipidemie	Total	Failed	Censored	Percent Censored
1	N	356	10	346	97.19
2	O	84	2	82	97.62
Total		440	12	428	97.27

Test of Equality over Strata			
Test	Chi-Square	DF	Pr > Chi-Square
Log-Rank	0.5772	1	0.4474
Wilcoxon	0.7883	1	0.3746
-2Log(LR)	0.4498	1	0.5024



Testing Homogeneity of Survival Curves for delai_OCN over Strata

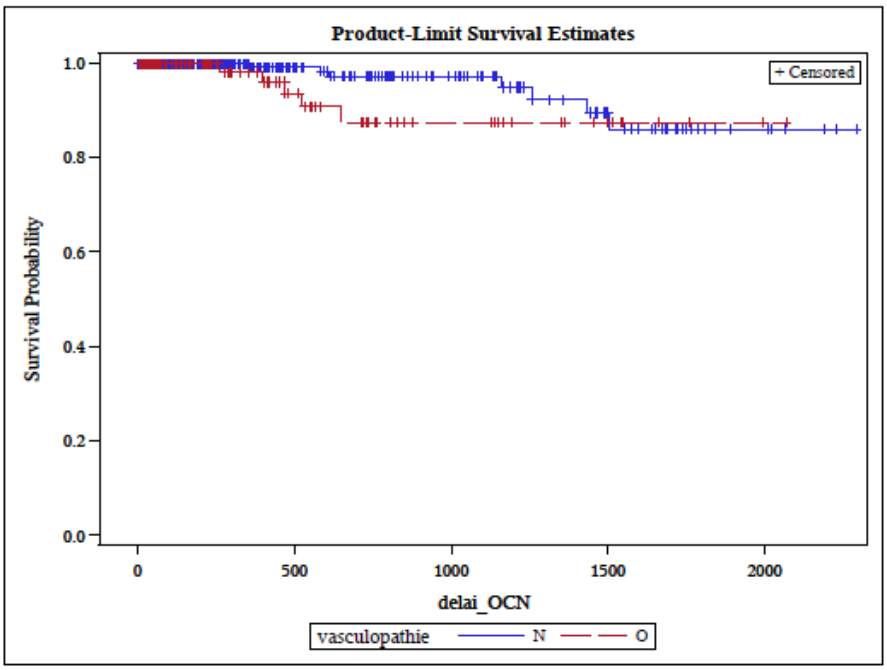
Rank Statistics		
vasculopathie	Log-Rank	Wilcoxon
N	-2.1291	-450.00
O	2.1291	450.00

Covariance Matrix for the Log-Rank Statistics		
vasculopathie	N	O
N	2.18012	-2.18012
O	-2.18012	2.18012

Covariance Matrix for the Wilcoxon Statistics		
vasculopathie	N	O
N	38133.0	-38133.0
O	-38133.0	38133.0

Summary of the Number of Censored and Uncensored Values					
Stratum	vasculopathie	Total	Failed	Censored	Percent Censored
1	N	331	7	324	97.89
2	O	110	5	105	95.45
Total		441	12	429	97.28

Test of Equality over Strata			
Test	Chi-Square	DF	Pr > Chi-Square
Log-Rank	2.0792	1	0.1493
Wilcoxon	5.3104	1	0.0212
-2Log(LR)	1.8113	1	0.1783



Testing Homogeneity of Survival Curves for delai_OCN over Strata

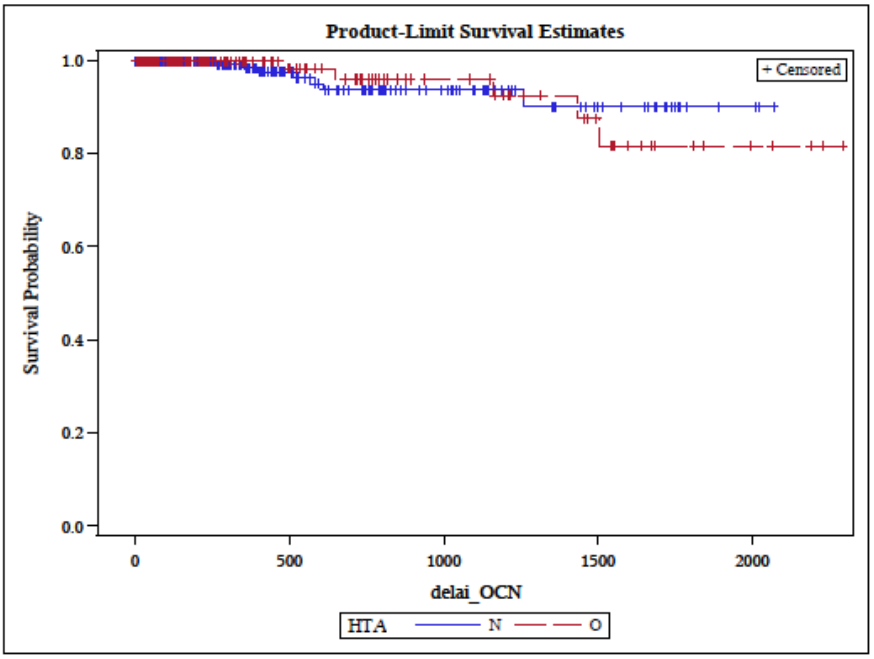
Rank Statistics		
HTA	Log-Rank	Wilcoxon
N	-0.10393	153.00
O	0.10393	-153.00

Covariance Matrix for the Log-Rank Statistics		
HTA	N	O
N	2.88226	-2.88226
O	-2.88226	2.88226

Covariance Matrix for the Wilcoxon Statistics		
HTA	N	O
N	48459.0	-48459.0
O	-48459.0	48459.0

Summary of the Number of Censored and Uncensored Values					
Stratum	HTA	Total	Failed	Censored	Percent Censored
1	N	279	7	272	97.49
2	O	162	5	157	96.91
Total		441	12	429	97.28

Test of Equality over Strata			
Test	Chi-Square	DF	Pr > Chi-Square
Log-Rank	0.0037	1	0.9512
Wilcoxon	0.4831	1	0.4870
-2Log(LR)	0.0313	1	0.8596



Testing Homogeneity of Survival Curves for delai_OCN over Strata

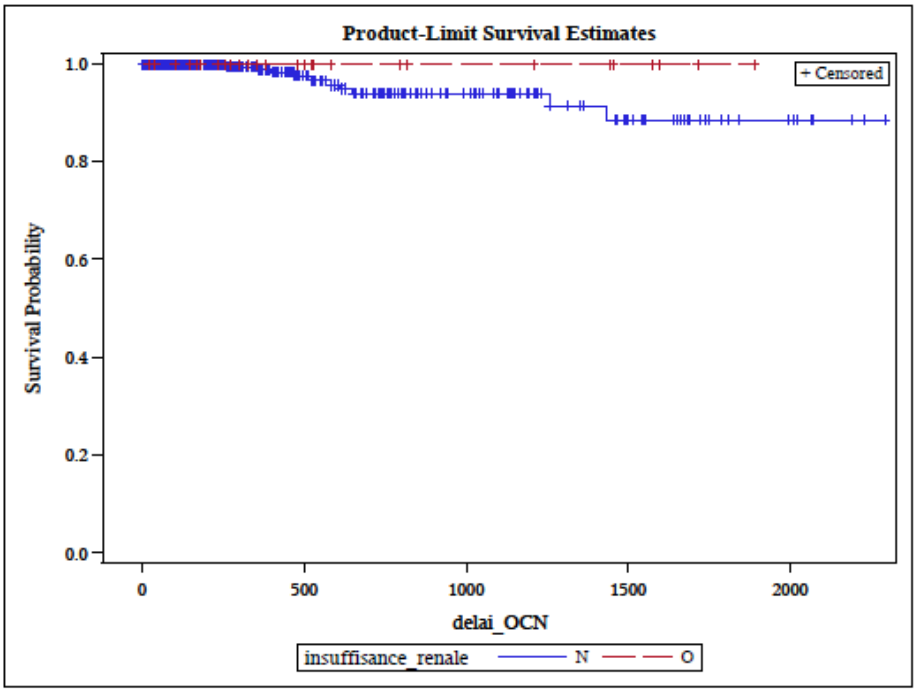
Rank Statistics		
insuffisance_renale	Log-Rank	Wilcoxon
N	0.98665	114.00
O	-0.98665	-114.00

Covariance Matrix for the Log-Rank Statistics		
insuffisance_renale	N	O
N	0.882593	-.882593
O	-.882593	0.882593

Covariance Matrix for the Wilcoxon Statistics		
insuffisance_renale	N	O
N	14981.0	-14981.0
O	-14981.0	14981.0

Summary of the Number of Censored and Uncensored Values					
Stratum	insuffisance_renale	Total	Failed	Censored	Percent Censored
1	N	406	10	396	97.54
2	O	29	0	29	100.00
Total		435	10	425	97.70

Test of Equality over Strata			
Test	Chi-Square	DF	Pr > Chi-Square
Log-Rank	1.1030	1	0.2936
Wilcoxon	0.8675	1	0.3516
-2Log(LR)*	1.8920	1	0.1690



Testing Homogeneity of Survival Curves for delai_OCN over Strata

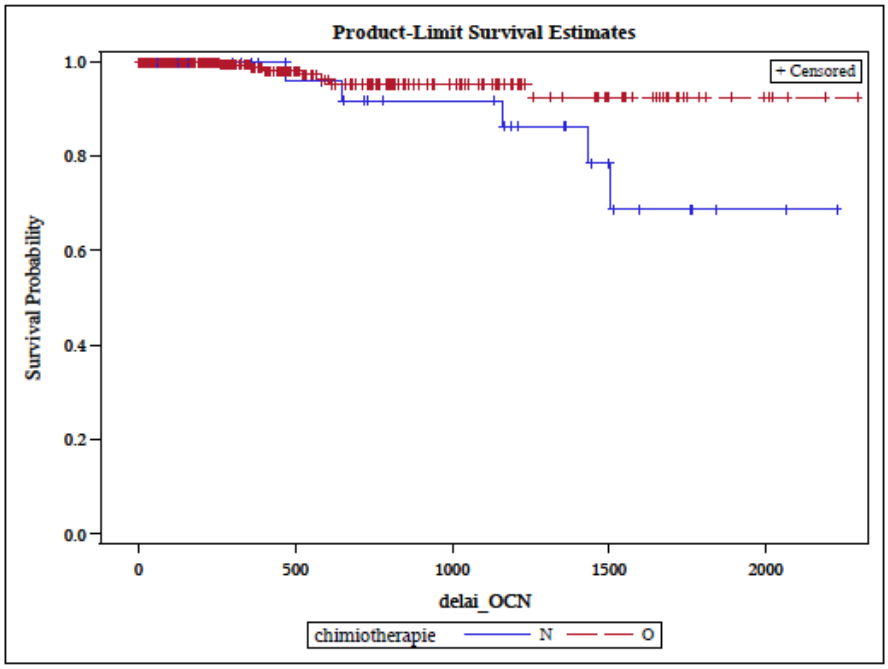
Rank Statistics		
chimiotherapie	Log-Rank	Wilcoxon
N	2.5446	142.00
O	-2.5446	-142.00

Covariance Matrix for the Log-Rank Statistics		
chimiotherapie	N	O
N	1.92090	-1.92090
O	-1.92090	1.92090

Covariance Matrix for the Wilcoxon Statistics		
chimiotherapie	N	O
N	28194.0	-28194.0
O	-28194.0	28194.0

Summary of the Number of Censored and Uncensored Values					
Stratum	chimiotherapie	Total	Failed	Censored	Percent Censored
1	N	107	5	102	95.33
2	O	335	7	328	97.91
Total		442	12	430	97.29

Test of Equality over Strata			
Test	Chi-Square	DF	Pr > Chi-Square
Log-Rank	3.3707	1	0.0664
Wilcoxon	0.7152	1	0.3977
-2Log(LR)	3.5787	1	0.0585



Testing Homogeneity of Survival Curves for delai_OCN over Strata

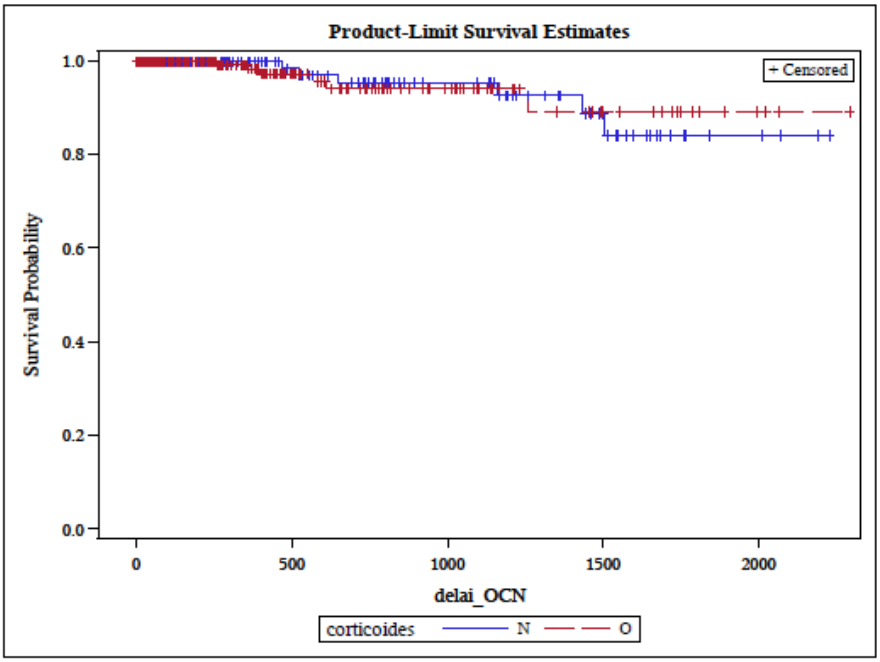
Rank Statistics		
corticoides	Log-Rank	Wilcoxon
N	-0.10354	-140.00
O	0.10354	140.00

Covariance Matrix for the Log-Rank Statistics		
corticoides	N	O
N	2.94940	-2.94940
O	-2.94940	2.94940

Covariance Matrix for the Wilcoxon Statistics		
corticoides	N	O
N	50900.0	-50900.0
O	-50900.0	50900.0

Summary of the Number of Censored and Uncensored Values					
Stratum	corticoides	Total	Failed	Censored	Percent Censored
1	N	208	6	202	97.12
2	O	234	6	228	97.44
Total		442	12	430	97.29

Test of Equality over Strata			
Test	Chi-Square	DF	Pr > Chi-Square
Log-Rank	0.0036	1	0.9519
Wilcoxon	0.3851	1	0.5349
-2Log(LR)	0.0320	1	0.8580



Testing Homogeneity of Survival Curves for delai_OCN over Strata

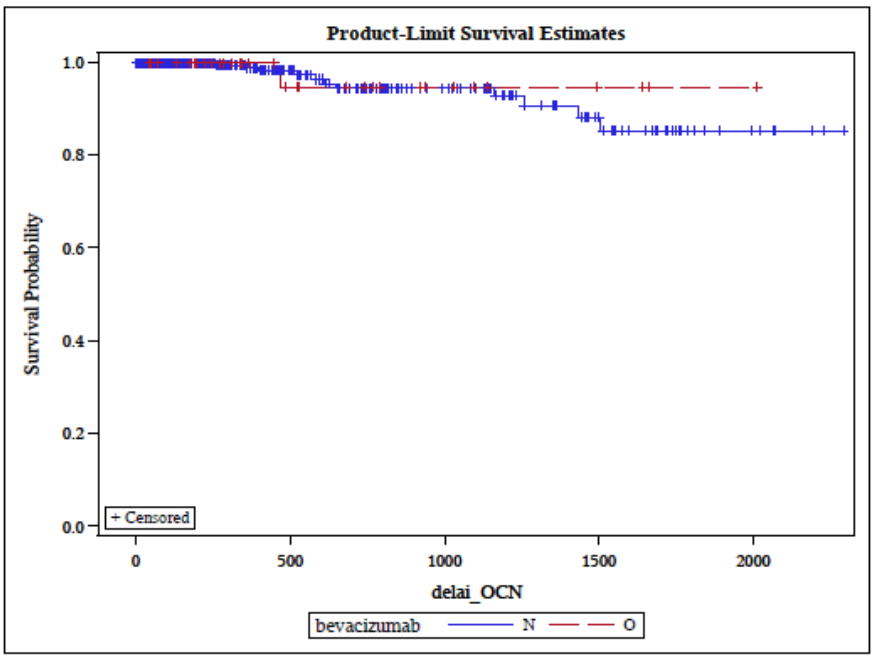
Rank Statistics		
bevacizumab	Log-Rank	Wilcoxon
N	0.33712	19.000
O	-0.33712	-19.000

Covariance Matrix for the Log-Rank Statistics		
bevacizumab	N	O
N	1.18374	-1.18374
O	-1.18374	1.18374

Covariance Matrix for the Wilcoxon Statistics		
bevacizumab	N	O
N	21897.0	-21897.0
O	-21897.0	21897.0

Summary of the Number of Censored and Uncensored Values					
Stratum	bevacizumab	Total	Failed	Censored	Percent Censored
1	N	404	11	393	97.28
2	O	38	1	37	97.37
Total		442	12	430	97.29

Test of Equality over Strata			
Test	Chi-Square	DF	Pr > Chi-Square
Log-Rank	0.0960	1	0.7567
Wilcoxon	0.0165	1	0.8978
-2Log(LR)	0.1024	1	0.7490



Testing Homogeneity of Survival Curves for delai_OCN over Strata

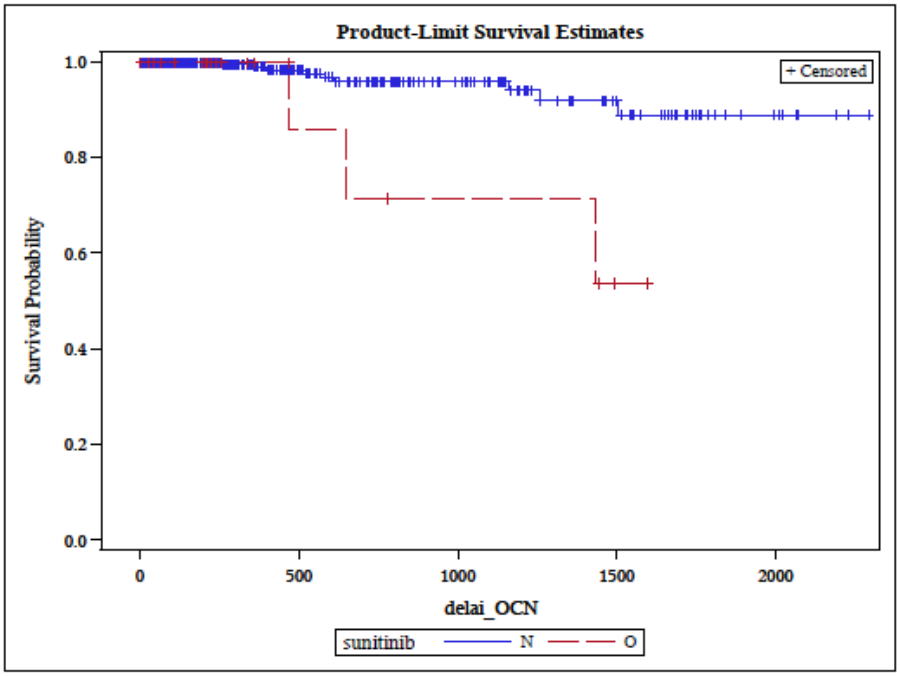
Rank Statistics		
sunitinib	Log-Rank	Wilcoxon
N	-2.3352	-233.00
O	2.3352	233.00

Covariance Matrix for the Log-Rank Statistics		
sunitinib	N	O
N	0.624025	-.624025
O	-.624025	0.624025

Covariance Matrix for the Wilcoxon Statistics		
sunitinib	N	O
N	9421.00	-9421.00
O	-9421.00	9421.00

Summary of the Number of Censored and Uncensored Values					
Stratum	sunitinib	Total	Failed	Censored	Percent Censored
1	N	420	9	411	97.86
2	O	22	3	19	86.36
Total		442	12	430	97.29

Test of Equality over Strata			
Test	Chi-Square	DF	Pr > Chi-Square
Log-Rank	8.7387	1	0.0031
Wilcoxon	5.7626	1	0.0164
-2Log(LR)	5.1799	1	0.0228



Testing Homogeneity of Survival Curves for delai_OCN over Strata

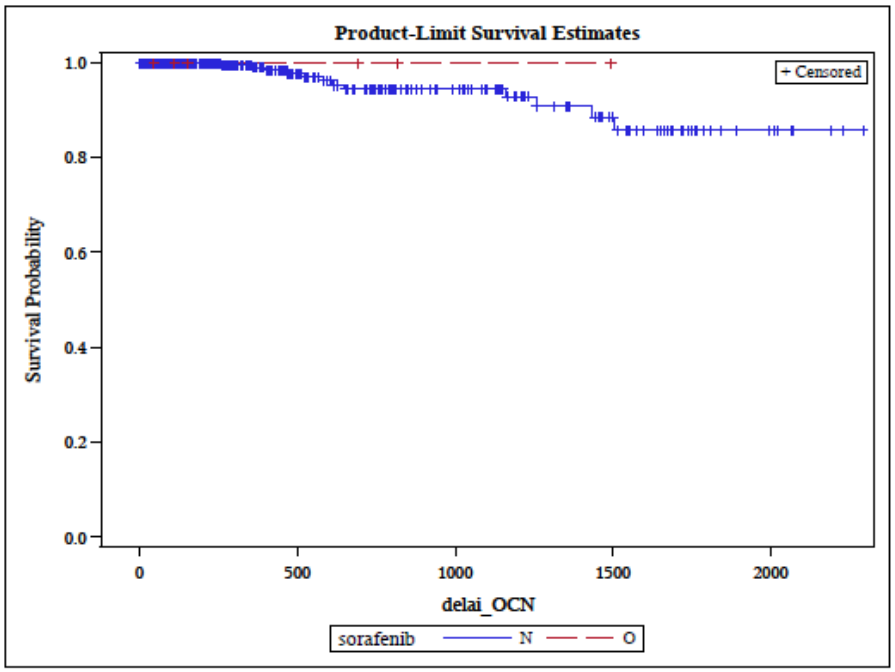
Rank Statistics		
sorafenib	Log-Rank	Wilcoxon
N	0.22763	27.000
O	-0.22763	-27.000

Covariance Matrix for the Log-Rank Statistics		
sorafenib	N	O
N	0.222750	-.222750
O	-.222750	0.222750

Covariance Matrix for the Wilcoxon Statistics		
sorafenib	N	O
N	3743.00	-3743.00
O	-3743.00	3743.00

Summary of the Number of Censored and Uncensored Values					
Stratum	sorafenib	Total	Failed	Censored	Percent Censored
1	N	436	12	424	97.25
2	O	6	0	6	100.00
Total		442	12	430	97.29

Test of Equality over Strata			
Test	Chi-Square	DF	Pr > Chi-Square
Log-Rank	0.2326	1	0.6296
Wilcoxon	0.1948	1	0.6590
-2Log(LR)*	0.3865	1	0.5341



descriptif durée et dose selon le type de BP au global

The MEANS Procedure

type_BP	N Obs	Variable	N	N Miss	Mean	Std Dev	Minimum	Lower Quartile	Median	Upper Quartile	Maximum
A	259	dose_A	259	0	781.10	1101.26	45.00	90.00	315.00	990.00	6660.00
		duree_A	259	0	243.31	380.81	0.00	0.00	94.00	294.00	2226.00
		dose_Z	0	259	.	.	.	.	.	.	.
		duree_Z	0	259	.	.	.	.	.	.	.
A et Z	64	dose_A	64	0	766.80	1214.81	90.00	135.00	382.50	900.00	8370.00
		duree_A	64	0	263.05	390.13	0.00	28.50	118.50	337.50	2178.00
		dose_Z	64	0	34.58	43.39	3.30	4.00	18.00	52.00	232.00
		duree_Z	64	0	286.66	375.07	0.00	0.00	141.50	444.00	1735.00
Z	119	dose_A	0	119	.	.	.	.	.	.	.
		duree_A	0	119	.	.	.	.	.	.	.
		dose_Z	119	0	47.20	127.09	2.00	4.00	16.00	52.00	1320.00
		duree_Z	119	0	302.77	427.15	0.00	0.00	104.00	450.00	2065.00

descriptif durée et dose selon le type de BP chez les OCN=non

The MEANS Procedure

type_BP	N Obs	Variable	N	N Miss	Mean	Std Dev	Minimum	Lower Quartile	Median	Upper Quartile	Maximum
A	259	dose_A	259	0	781.10	1101.26	45.00	90.00	315.00	990.00	6660.00
		duree_A	259	0	243.31	380.81	0.00	0.00	94.00	294.00	2226.00
		dose_Z	0	259	.	.	.	.	.	.	.
		duree_Z	0	259	.	.	.	.	.	.	.
A et Z	62	dose_A	62	0	777.02	1233.08	90.00	135.00	382.50	900.00	8370.00
		duree_A	62	0	255.98	387.84	0.00	28.00	118.50	336.00	2178.00
		dose_Z	62	0	32.46	41.79	3.30	4.00	14.00	48.00	232.00
		duree_Z	62	0	265.10	360.60	0.00	0.00	130.50	433.00	1735.00
Z	109	dose_A	0	109	.	.	.	.	.	.	.
		duree_A	0	109	.	.	.	.	.	.	.
		dose_Z	109	0	43.98	131.78	2.00	4.00	10.00	41.00	1320.00
		duree_Z	109	0	267.83	412.12	0.00	0.00	68.00	343.00	2065.00

descriptif durée et dose selon le type de BP chez les OCN=oui

The MEANS Procedure

type_BP	N Obs	Variable	N	N Miss	Mean	Std Dev	Minimum	Lower Quartile	Median	Upper Quartile	Maximum
A et Z	2	dose_A	2	0	450.00	127.28	360.00	360.00	450.00	540.00	540.00
		duree_A	2	0	482.00	560.03	86.00	86.00	482.00	878.00	878.00
		dose_Z	2	0	100.00	56.57	60.00	60.00	100.00	140.00	140.00
		duree_Z	2	0	955.00	90.51	891.00	891.00	955.00	1019.00	1019.00
Z	10	dose_A	0	10	.	.	.	.	.	.	.
		duree_A	0	10	.	.	.	.	.	.	.
		dose_Z	10	0	82.30	43.11	40.00	52.00	70.00	91.00	160.00
		duree_Z	10	0	683.70	421.97	313.00	370.00	507.50	1151.00	1435.00

influence de la dose de Z sur la survie chez les patients traités par Z

The PHREG Procedure

Model Information	
Data Set	WORK.TEST
Dependent Variable	delai_OCN
Censoring Variable	event_OCN
Censoring Value(s)	0
Ties Handling	BRESLOW

Number of Observations Read	442
Number of Observations Used	183

Summary of the Number of Event and Censored Values			
Total	Event	Censored	Percent Censored
183	12	171	93.44

Convergence Status
Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.

Model Fit Statistics		
Criterion	Without Covariates	With Covariates
-2 LOG L	96.564	96.557
AIC	96.564	98.557
SBC	96.564	99.042

The PHREG Procedure

Testing Global Null Hypothesis: BETA=0			
Test	Chi-Square	DF	Pr > ChiSq
Likelihood Ratio	0.0072	1	0.9324
Score	0.0076	1	0.9303
Wald	0.0076	1	0.9303

Analysis of Maximum Likelihood Estimates								
Parameter	DF	Parameter Estimate	Standard Error	Chi-Square	Pr > ChiSq	Hazard Ratio	95% Hazard Ratio Confidence Limits	
dose_Z	1	0.0001790	0.00205	0.0076	0.9303	1.000	0.996	1.004

Analyse des traités par Z

OCN	N Obs	Variable	N	N Miss	Mean	Std Dev	Minimum	Lower Quartile	Median	Upper Quartile	Maximum
N	171	dose_Z	171	0	39.80	108.12	2.00	4.00	12.00	44.00	1320.00
		duree_Z	171	0	266.84	393.15	0.00	0.00	99.00	365.00	2065.00
		delai_OCN	171	0	571.22	582.41	1.00	75.00	351.00	876.00	2291.00
O	12	dose_Z	12	0	85.25	43.11	40.00	54.00	70.00	115.50	160.00
		duree_Z	12	0	728.92	396.97	313.00	388.50	563.00	1085.00	1435.00
		delai_OCN	12	0	765.50	443.59	258.00	433.50	595.00	1207.00	1503.00

Analyse des traités par A

OCN	N Obs	Variable	N	N Miss	Mean	Std Dev	Minimum	Lower Quartile	Median	Upper Quartile	Maximum
N	321	dose_A	321	0	780.31	1125.90	45.00	90.00	360.00	960.00	8370.00
		duree_A	321	0	245.75	381.60	0.00	0.00	96.00	297.00	2226.00
		delai_OCN	321	0	449.33	502.56	1.00	82.00	270.00	613.00	2291.00
O	2	dose_A	2	0	450.00	127.28	360.00	360.00	450.00	540.00	540.00
		duree_A	2	0	482.00	560.03	86.00	86.00	482.00	878.00	878.00
		delai_OCN	2	0	839.50	453.26	519.00	519.00	839.50	1160.00	1160.00

descriptif de l'âge de début de traitement

Analysis Variable : age_trt								
N	N Miss	Mean	Std Dev	Minimum	Lower Quartile	Median	Upper Quartile	Maximum
442	0	62.37	12.72	18.81	55.58	62.83	72.94	88.71

Model Information	
Data Set	WORK.TEST
Dependent Variable	delai_OCN
Censoring Variable	event_OCN
Censoring Value(s)	0
Ties Handling	BRESLOW

Summary of the Number of Event and Censored Values			
Total	Event	Censored	Percent Censored
442	12	430	97.29

Influence de l'âge de début de traitement sur l'apparition d'OCN

p= 0.9068 > 0.05 -> pas d'influence

Analysis of Maximum Likelihood Estimates								
Parameter	DF	Parameter Estimate	Standard Error	Chi-Square	Pr > ChiSq	Hazard Ratio	95% Hazard Ratio Confidence Limits	
age_trt	1	0.00279	0.02382	0.0137	**0.9068**	1.003	0.957	1.051

Table des illustrations

Figure 1: structure chimique d'un bisphosphonate comparée à celle d'un pirophosphate (53)..... 17
Figure 2 : Schéma du mode d'action des BP sur la voie du mévalonate. (96) 19
Figure 3: Rôle des différents facteurs de la famille des récepteurs/ligands du TNF sur l'activation et la différenciation des ostéoclastes. (87)..... 20
Figure 4 : radiographie panoramique mettant en évidence une zone d'ostéosclérose de la mandibule (flèches jaunes) ainsi qu'un élargissement du canal mandibulaire (flèche rouge) chez un patient atteint du syndrome SAPHO (72) 28
Figure 5: femme de 81 ans souffrant d'une fracture atypique du fémur droit. La fracture complète s'étend d'une corticale à l'autre et on observe un éperon interne. On note également un épaississement de la corticale externe du fémur gauche (flèche). (45)..... 32
Figure 6 : patient de 78 ans ayant présenté une uvéite de gravité modérée à l'œil droit, 48h après une première injection d'acide zolédronique (4mg en 15 minutes). On note l'hyperémie conjonctivale. (13) 36
Figure 7 : Risque cumulatif de développement d'une ostéonécrose de la mâchoire à partir de l'initiation du traitement, chez 252 patients sous bisphosphonates. (12) 43
Figure 8 : patiente de 60 ans traitée par bisphosphonates pendant plusieurs années pour un myélome multiple et présentant une OCN au niveau d'une exostose palatine et du torus palatin (96).. 44
Figure 9 : OCN de stade 1 (81)..... 55
Figure 10 : OCN de stade 2 (103)..... 56
Figure 11 : OCN de stade 3. Fracture spontanée de la mandibule chez un patient traité par Zometa® (A) et fistule cutanée chez une patiente traitée par Aredia® et Zometa® (B) (21)..... 57
Figure 12 : Répartition des pathologies malignes dans l'ensemble de la population de l'étude 63
Figure 13 : Répartition des pathologies malignes chez les patients souffrant d'OCN. 65
Figure 14 : incidence d'OCN au cours du temps (jours). En ordonnée, la proportion de patients exempts d'OCN. 66
Figure 15 : incidence d'OCN au cours du temps (jours) en fonction du type de BP. 67

Table des tableaux

Tableau 1 : bisphosphonates commercialisés en France (4) 42
Tableau 2 : stades d'OCN et traitements (88) 59
Tableau 3 : caractéristiques des patients..... 64
Tableau 4 : caractéristiques des patients avec une ostéochimionécrose 69
Tableau 5 : Facteurs de risque associés avec le développement d'OCN 70

Bibliographie

1. Abi Najm S, Lesclous P, Lombardi T, Bouzouita I, Carrel JP, Samson J. Ostéonécroses des maxillaires dues aux biphosphonates : mise au point. Med Buccale Chir Buccale. 2008; 14(1):5-18.

2. Abrahamsen B, Eiken P, Eastell. More on reports of esophageal cancer with oral bisphosphonates use. N Engl J Med. 2009; 360(17):1789-1792.

3. Abrahamsen B, Eiken P, Eastell R. Subtrochanteric and diaphyseal femur fractures in patients treated with alendronate: a register-based national cohort study. J Bone Miner Res. 2009; 24(6):1095-1102.

4. Advisory Task Force on Bisphosphonate-Related Ostenonecrosis of the Jaws, American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. J Oral Maxillofac Surg. 2007 Mar; 65(3):369-376.

5. Agarwala S, Jain D, Joshi VR, Sule A. Efficacy of alendronate, a bisphosphonate, in the treatment of AVN of the hip: a prospective open-label study. Rheumatology (Oxford). 2005; 44(3):352-359.

6. Alvares Furtado I, Franco Caldas C, Lança F, Salvado E Silva F. Anatomic factors related to bisphosphonate osteonecrosis of the jaws: a portuguese retrospective study. Acta Med Port. 2012 Mar; 25(2):106-110.

7. American Dental Association Council on Scientific Affairs. Dental management of patients receiving oral bisphosphonates therapy: expert panel recommendation. J Am Dent Assoc. 2006; 137(8):1144-1150.

8. Aspenberg P. Bisphosphonates and fatigue fractures. IBMS BoneKEy. 2009; 12(6):465-469.

9. Badros A, Weikel D, Salama A, Goloubeva O, Schneider A, Rapoport A, et al. Osteonecrosis of the Jaw in Multiple Myeloma Patients: clinical Features and Risk Factors. J Clin Oncol. 2006 Feb; 24(6):945-952.

10. Bagán J, Blade J, Cozar JM, Constela M, GarcíaSanz R, Gómez Veiga F, et al. Recommendations for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw (ONJ) in cancer patients treated with bisphosphonates. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2007 Aug; 12(4):336-340.

11. Bagan JV, Jimenez Y, Murillo J, Hernandez S, Poveda R, Sanchis JM, et al. Jaw osteonecrosis associated with bisphosphonates: multiple exposed areas and its relationship to teeth extractions. Study of 20 cases. Oral Oncology. 2006; 42(3):327-329.

12. Bamias A, Kastritis C, Moulopoulos LA, Melakopoulos I, Bozas G, Koutsoukou V, Gika et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. J Clin Oncol. 2005; 23(34):8580-8587.

13. Banal F, Briot K, Ayoub G, Dougados M, Roux C. Unilateral anterior uveitis complicating zoledronic acid therapy in prostate cancer. J Rheumatol. 2008 Dec; 35(12):2458-2459.

14. Berenson JR, Hillner BE, Kyle RA, Anderson K, Lipton A, Yee GC, et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guidelines: the role of bisphosphonates in multiple myeloma. J Clin Oncol. 2002 Sep 1; 20(17):3719-3736.

15. Black DM, Kelly MP, Genant HK, Palermo L, Eastell R, Bucci-Rechtweg C, et al. Bisphosphonates and fractures of the subtrochanteric or diaphyseal femur. N Engl J Med. 2010; 362(19):1761-1771.

16. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, Cauley JA, Levis S, Quandt SA, et al. Effects of Continuing or Stopping Alendronate After 5 Years of Treatment. The Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): A Randomized Trial. *JAMA.* 2006; 296(24):2927-2938.

17. Bocanegra-Pérez MS, Vicente-Barrero M, Sosa-Henriquez M, Rodrìguez-Bocanegra E, Limiñana-Cañal JM, Lòpez-Màrquez A, et al. Bone metabolism and clinical study of 44 patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. . Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2012 Nov; 17(6):948-955.

18. Bock O, Boerst H, Thomasius FE, Degner C, Stephan-Oelkers M, Valentine SM, et al. Common musculoskeletal adverse effects of oral treatment with once weekly alendronate and risedronate in patients with osteoporosis and ways for their prevention. J Musculoskelet Neuronal Interact. 2007; 7(2):144-148.

19. Body JJ, Mancini I. Bisphosphonates for cancer patients: why, how, and when? Support Care Cancer. 2002; 10(5):399-407.

20. Boonyapakorn T., Schirmer I., Reichart P. A., Sturm I., Massenkeil G. Bisphosphonate induced osteonecrosis of the jaws : prospective study of 80 patients with multiple myeloma and other malignancies. Oral Oncol. 2008; 44(9):857-869.

21. Borgioli A, Viviani C, Duvina M, Brancato L, Spinelli G, Brandi ML, et al. Biphosphonates-related osteonecrosis of the jaw: clinical and physiopathological considerations. Ther Clin Risk Manag. 2009; 5(1): 217-227.

22. Breen TL, Shane E. Prolonged hypocalcemia after treatment with zoledronic acid in a patient with prostate cancer and vitamin D deficiency. J Clin Oncol. 2004 Apr; 22(8): 1531-1532.

23. Cadarette SM, Katz JN, Brookhart MA, Stürmer T, Stedman MR, Levin R et al. Comparative gastrointestinal safety of weekly oral bisphosphonates. Osteoporos Int. 2009 October; 20(10): 1735-1747.

24. Cardwell CR, AbnetCC, Cantwell MM, Murray LJ. Exposure to oral bisphosphonates and risk of esophageal cancer. JAMA 2010; 304(6):657-663.

25. Chamot A, Benhamou CL, Kahn MF, et al. Le syndrome acne pustulose hyperostose osteite (SAPHO) : résultats d'une enquête nationale. Rev Rhum. 1987; 54(3):187-196.

26. Chamot AM, Kahn MF. Das SAPHO-Syndrom. Z Rheumatol. 1994; 53(4):234-242.

27. Chen CH, Chang JK, Lai KA, Hou SM, Chang CH, Wang GJ. Alendronate in the prevention of collapse of the femoral head in non traumatic osteonecrosis: a two-year multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Arthritis Rheum. 2012 May; 64(5):1572-1578.

28. Christodoulou C, Pervena A, Klouvas G, Galani E, Falagas ME, Tsakalos G, et al. Combination of bisphosphonates and antiangiogenic factors induces osteonecrosis of the jaw more frequently than bisphosphonates alone. Oncology. 2009; 76(3):209-211.

29. Coleman RE. Risks and benefits of bisphosphonates. Br J Cancer. 2008 June; 98(11):1736-1740.

30. Cummings SR, Schwartz AV, Black DM: Alendronate and atrial fibrillation. N Engl J Med. 2007; 356(18):1895-1896.

31. Dannemann C, Grätz KW, Riener MO, Zwahlen RA. Jaw osteonecrosis related to bisphosphonate therapy: a severe secondary disorder. Bone. 2007 Apr; 40(4):828-834.

32. Dimopoulos MA, Kastritis E, Anagnostopoulos A, Malakopoulos I, Gika D, Moulopoulos LA, et al. Osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates: evidence of increased risk after treatment with zoledronic acid. The Hematology Journal. 2006; 91(7):968-971.

33. Dimopoulos MA, Kastritis E, Bamia C, Melakopoulos I, Gika D, Roussou M, et al. Reduction of osteonecrosis of the jaw (ONJ) after implementation of preventive measures in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid. Ann Oncol. 2009; 20(1): 117-120.

34. Drake MT, Clarke BL, Khosla S. Bisphosphonates: mechanism of Action and Role in Clinical Practice. Mayo Clin Proc. 2008 Sept; 83(9): 1032-1045.

35. Durie BG, Katz M, Crowley J. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. N Engl J Med. 2005; 353(1):99-102.

36. Edwards BJ, Hellstein JW, Jacobsen PL, Kaltman S, Mariotti A, Migliorati CA, et al. Updated recommendations of managing the care of patients receiving oral bisphoshonate therapy: an advisory statement from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. J Am Dent Assoc. 2008; 139(12):1674-1677.

37. Estilo CL., Fornier M., Farooki A., Carlson D., Bohle G., Huryn JM. Osteonecrosis of the jaw related to bevacizumab. J Clin Oncol. 2008; 26(24):4037-4038.

38. Ferraz-de-Souza B, Correa PH. Diagnosis and treatment of Paget'sdisease of bone: a mini-review. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2013 Nov; 57(8):577-582.

39. Freiberger JJ, Padilla-Burgos R, McGraw T, Suliman HB, Kraft KH, Stolp BW, et al. What is the Role of Hyperbaric Oxygen in the Management of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw: a Randomized Controlled Trial of Hyperbaric Oxygen as an Adjunct to Surgery and Antibiotics**.** J Oral and Maxillofac Surg. 2012; 70(7):1573-1583.

40. Fresco R.E., Ponte Fernández N., Aguirre Urizar J.M. Bisphosphonates and oral pathology II. Osteonecrosis of the jaws: review of the literature before 2005. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2006; 11(6):E456-E461.

41. Gallego L, Junquera L. Consequence of therapy discontinuation in bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaws. Br J Oral Maxillofac Surg. 2009; 47(1):67-68.

42. Giusti A, Hamdy NA, Dekkers OM, Ramautar SR, Dijkstra S, Papapoulos SE. Atypical fractures and bisphosphonate therapy: a cohort study of patients with femoral fracture with radiographic adjudication of fracture site and features. Bone. 2011 May; 48(5):966-971.

43. Glorieux FH, Bishop NJ, Plotkin H, Chabot G, Lanoue G, Travers R. Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. N Engl J Med. 1998 Oct; 339(14):947-952.

44. Green J, Czanner G, Reeves G, Watson J, Wise L, Beral V. Oral bisphosphonates and risk of cancer of oesophagus, stomach, and colorectum: case-control analysis within a UK primary care cohort. BMJ. 2010; 341:c4444.

45. Hagino H. Fragility Fracture Prevention: review from a Japanese Perspective. Yonago Acta Med. 2012; 55(2): 21-28.

46. Heckbert SR, Li G, Cummings SR, Smith NL, Psaty BM: Use of alendronate and risk of incident atrial fibrillation in women. Arch Intern Med. 2008; 168(8):826-831.

47. Hoff AO, Toth BB, Altundag K, Johnson MM, Warneke CL, Hu M, et al. Frequency and risk factors associated with osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates. J Bone Miner Res. 2008; 23(6):826-836.

48. Hortobagyi GN, Theriault RL, Lipton A, Porter L, Blayney D, Sinoff C, et al. Long-term prevention of skeletal complications of metastatic breast cancer with pamidronate. Protocol 19 Aredia Breast Cancer study Group. J Clin Oncol. 1998; 16(6):2038-2044.

49. Jadu F, Lee L, Pharoah M, Reece D, Wang L: A retrospective study assessing the incidence, risk factors and comorbidities of pamidronate-related necrosis of the jaws in multiple myeloma patients. Ann Oncol. 2007; 18(12):2015-2019.

50. Karagozoglu KH, Dekker HA, Rietveld D, de Bree R, Schulten EA, Kantola S, et al. Proposal for a new staging system for osteoradionecrosis of the mandible. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2013 Dec.

51. Khamaisi M, Regev E, Yarom N, Avni B, Leitersdorf E, Raz I, et al. Possible association between diabetes and bisphosphonate-related jaw osteonecrosis. J Clin Endocrinol Metab. 2007; 92(3):1172-1175.

52. Khan AA, Sandor GK, Dore E, Morrison AD, Alsahli M, Amin F, et al. Canadian Consensus Practice Guidelines for Bisphosphonate Associated Osteonecrosis of the Jaw. J Rheumatol 2008; 35 (7):1391-7.

53. Khosla S, Bilezikian JP, Dempster DW, Lewiecki EM, Miller PD, Neer RM, et al. Benefits and risks of bisphosphonate therapy for osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab. 2012 Jul; 97(7):2272-82.

54. Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster DW, Ebeling PR, Felsenberg D, et al. Bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. J Bone Miner Res. 2007; 22(10):1479-1491.

55. Kim YH, Kim GS, and Jeong-Hwa B. Inhibitory action of bisphosphonates on bone resorption does not involve the regulation of RANKL and OPG expression. Exp Mol Med. 2002; 34(2)*:*145-51.

56. Kimmel DB. Mechanism of action, pharmacokinetic and pharmacodynamic profile, and clinical applications of nitrogen-containing bisphosphonates. J Dent Res. 2007; 86(11):1022-1033.

57. Komatsubara S, Mori S, Mashiba T, Li J, Nonaka K, Kaji Y, et al. Suppressed bone turnover by long-term bisphosphonate treatment accumulates microdamage but maintains intrinsic material properties in cortical bone of dog rib. *J Bone Miner Res.* 2004 Jun; **19**(6):999-1005.

58. Krempien R, Niethammer AG, Harms W, Debus J. Bisphosphonates and bone metastases: current status and future directions. Expert Rev Anticancer Ther. 2005; 5(2):295-305.

59. Lamy O. L'hypercalcémie maligne : une urgence palliative souvent négligée. Rev. int. soins palliatifs. 2003; 18(1):11-16.

60. Lenart BA,Neviaser AS, Lyman S, Chang CC, Edobor-osula F, Steele B, et al. Association of low-energy femoral fractures with prolonged bisphosphonate use: a case control study. Osteoporosis Int. 2009 Aug; 20(8):1353-1362.

61. Letocha AD , Cintas HL, TroendleJF, Reynolds JC, Cann CE, Chernoff EJ, et al. Controlled trial of pamidronate in children with types III and IV osteogenesis imperfecta confirms vertebral gains but not short-term functional improvement. J Bone Miner Res. 2005; 20(6):977.

62. Lewiecki EM, Cooper C, Thompson E, Hartl F, Mehta D, Papapoulos SE. Ibandronate does not increase risk of atrial fibrillation in analysis of pivotal clinical trials. Int J ClinPract. 2010; 64(6):821-826.

63. Mackay FJ, Wilton VL, Pearce GL, Freemantle SN, and Mann RD. United Kingdom experience with alendronate and oesophageal reactions. Br J Gen Pract. 1998 April; 48(429): 1161-1162.

64. Major P, Lortholary A, Hon J Abdi E, Mills G, Menssen HD et al. Zoledronic acid issuperior to pamidronate in the treatment of hypercalcemiaof malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled, clinical trials. J Clin Oncol. 2001; 19(2):558-567.

65. Mak A, Cheung MWL, Chun-Man Ho R, Ai-Cia Cheak A, Lau CS. Bisphosphonates and atrial fibrillation: Bayesian meta-analyses of randomized controlled trials and observational studies. BMC MusculoskeletDisord. 2009; 10: 113.

66. Marimbert J. Lettre aux professionnels de santé pharmacovigilance : recommandations sur la prise en charge bucco-dentaire des patients traités par biphosphonates. Saint-Denis : AFSSAPS; 2007.

67. Marx RE. Pamidronate and zoledronate induced avascular necrosis of jaws: A growing epidemic. J Oral and Maxillofac Surg. 2003; 61(9):1115-1117.

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

69. Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonates induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrose) of the jaws: risk factors, recognition, prevention and treatment. J Oral and Maxillofac Surg. 2005; 63(11):1567-1575.

70. Mehrotra B, Fantasia J, Ruggiero SL. Outcomes of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. Importance of staging and management guidelines: a large single institutional update. J Clin Oncol (Meeting Abstracts). 2008; 26(15).

71. Miller PD, Jamal SA, Evenepoel P, Eastell R, Boonen S. Renal safety in patients treated with bisphosphonates for osteoporosis: a review. J Bone Miner Res. 2013 Oct; 28(10):2049-2059.

72. Mochizuki Y, Omura K, Hirai H, Kugimoto T, Osako T, Taguchi T. Chronic mandibular osteomyelitis with suspected underlying synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis (SAPHO) syndrome: a case report. J Inflamm Res. 2012; 5:29-35.

73. Nevilles-Webbe HL, Holen I, Coleman RE. The anti-tumour activity of biphosphonates. Cancer Treat Rev. 2002; 28(6):305-319.

74. Nussbaum SR, Younger J, Vandepol CJ , Gagel RF, Zubler MA, Chapman R, et al Single-dose intravenous therapy with pamidronate for the treatment of hypercalcemia of malignancy: comparison of 30-, 60-,and 90-mg dosages. Am J Med. 1993; 95(3):297-304.

75. Odvina CV, Zerwekh JE, Rao DS, Maalouf N, Gottschalk FA, Pak CY. Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy. J Clin Endocrinol Metab. 2005; 90(3):1294-1301.

76. Orlandini F, Bossard D, Blanc G, Bodard AG, Gourmet R. Ostéonécrose de la machoire sous biphosphonates : aspects radiologiques. J Radiol. 2009; 90(2) :199-205.

77. Otto S., Hafner S., Grötz KA. The role of inferior alveolar nerve involvement in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. J Oral Maxillofac Surg. 2009; 67(3):589-592.

78. Papapetrou P. Bisphosphonate-associated adverse events. Hormones. 2009 ;8(2):96-110.

79. Papapoulos S, Chapurlat R, Libanati C, Brandi ML, Brown JP, Czerwinski E, Krieg MA, Man Z, Mellström D, Radominski SC, Reginster JY, Resch H, Román Ivorra JA, Roux C, Vittinghoff E, Austin M, Daizadeh N, Bradley MN, Grauer A, Cummings SR, Bone HG. Five years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: results from the first two years of the FREEDOM extension. J Bone Miner Res. 2012 Mar; 27(3):694-701.

80. Perazella MA, Markowitz GS. Bisphosphonates nephrotoxicity. Kidney Int. 2008; 74(11): 1385-1393.

81. Pickett FA. Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw: a Literature Review and Clinical Practice Guidelines. J Dent Hyg. 2006; 80(3):10.

82. Ringe JD, Faber H, Farahmand P.Rapid pain relief and remission of sternocostoclavicular hyperostosis after intravenous ibandronate therapy. J Bone Miner Metab. 2006; 24(1):87-93.

83. Ripamonti CI, Maniezzo M, Campa T, Fagnoni E, Brunelli C, Saibene G, et al. Decreased occurrence of osteonecrosis of the jaw after implementation of dental preventive measures in solid tumour patients with bone metastases treated with bisphosphonates: the experience of the National Cancer Institute of Milan. Ann Oncol. 2009; 20(1):137-145.

84. Robertson A., Kraenzlin ME., Zeilhofer HF., Meier C. Ostéonécrose maxillaire due aux bisphosphonates. Forum Med Suisse. 2007; 7(18):408-412.

85. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, Howell A, Belch A, Mackey J et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma. Cancer. 2003 Oct; 98(8):1735-1744.

86. Rosen LS, Gordon DH, Dugan W Jr et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate for the treatment of bone metastases in breast carcinoma patients with at least one osteolytic lesion. Cancer. 2004; 100(1): 36-43.

87. Roux S, Orcel P. Bone loss: factors that regulate osteoclast differentiation - an update. Arthritis Res. 2000; 2(6):451-456.

88. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws—2009 Update. J Oral Maxillofac Surg. 2009; 67:2-12.

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

90. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg T, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. J Oral Maxillofac Surg. 2004; 62: 527-534.

91. Russell RGG. Bisphosphonates: mode of action and pharmacology. Pediatrics. 2007 Mar; 119(2):150-162.

92. Russell RGG, Fleisch H. Inorganic pyrophosphate and pyrophosphatases in calcification and calcium homeostasis. Clin Orthop. 1970; 69:101-107.

93. Russell RGG, Watts NB, Ebetino FH, Rogers MJ. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. Osteoporos Int. 2008; 19(6):733-759.

94. Saad F, Brown JE, Van Poznak C, Ibrahim T, Stemmer SM, Stopeck AT, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. Ann Oncol. 2012 May; 23(5):1341-1347.

95. Sarasquete ME, Gonzalez M, San Miguel JF, Garcia-Sanz R. Bisphosphonate-related osteonecrosis: genetic and acquired risk factors. Oral Dis. 2009; 15(6):382-387.

96. Sarin J, DeRossi SS, Akintoye SO. Updates on bisphosphonates and potential pathobiology of bisphosphonate-induced jaw osteonecrosis. Oral diseases. 2008 May; 14(4):277-285.

97. Schilling F. SAPHO syndrome. OrphanetEncyclopaedia [en ligne]. 2004 [consulté le 15/01/2014]. Disponible : http://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-SAPHO.pdf.

98. Schneider D, Hofmann MT, Peterson JA. Diagnosis and Treatment of Paget's Disease of Bone. Am Fam Physician. 2002 May 15; 65(10):2069-2073.

99. Sedghizadeh PP, Stanley K, Caligiuri M, Hofkes S, Lowry B, Shuler CF. Oral bisphosphonate use and the prevalence of osteonecrosis of the jaw: an institutional inquiry. J Am Dental Assoc. 2009; 140(1):61-66.

100. Shane E, Burr D, Ebeling PR, Abrahamsen B, Adler RA, Brown TD, et al. Atypical Subtrochanteric and Diaphyseal Femoral Fractures: report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research. J Bone Miner Res. 2010 Nov; 25(11):2267-2294.

101. Silverman SL, Landesberg R. Osteonecrosis of the jaw and the role of bisphosphonates: a critical review. Am J Med. 2009; 122(2):33-45.

102. Stark W, Epker B. Failure of osseointegrated dental implants after bisphosphonate therapy for osteoporosis: a case report. Int J Oral Maxillofac Implants. 1995; 10(1):74-78.

103. Stockmann P, Wehrhan F, Schwarz-Furlan S, Stelzle F, Trabert S, Neukam FW, et al. Increased human defensine levels hint at an inflammatory etiology of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: An immunohistological study. J Transl Med. 2011; 9: 135.

104. Sung EC, Chan SM, Sakurai K, Chung E: Osteonecrosis of the maxilla as a complication to chemotherapy: a case report. Spec Care Dentist. 2002; 22(4):142-146.

105. Tan YL, Sims J, Chee SP. Bilateral uveitis secondary to bisphosphonate therapy. Ophtalmologica. 2009; 223(3):215-216.

106. Tanvetyanon T, Stiff PJ. Management of the adverse effects associated with intravenous bisphosphonates. Ann Oncol. 2006 Jun;17(6):897-907.

107. Tosi P. Diagnosis and Treatment of Bone Disease in Multiple Myeloma: spotlight on Spinal Involvement. Scientifica (Cairo). 2013; 2013:104546.

108. Van den Wyngaert T., Huizing MT., Vermorken JB. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw: cause and effect or a post hoc fallacy? Ann Oncol. 2006; 17(8):1197-1204.

109. Varun BR, Sivakumar TT, Nair Bindu J, Joseph Anna P. Bisphosphonate induced osteonecrosis of jaw in breast cancer patients: a systematic review. J Oral Maxillofac Pathol. 2012 May-Aug; 16(2):210-214.

110. Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Exposure to bisphosphonates and risk of gastrointestinal cancers: series of nested case-control studies with QResearch and CPRD data. BMJ. 2013 Jan; 346:114.

111. Wessel J.H., Dodson T.B., Zavras A.I. Zoledronate, smoking, and obesity are strong risk factors for osteonecrosis of the jaw : a case-control study. J. Oral Maxillofac Surg. 2008; 66(4):625-631.

112. Windom RE, Sandford JP, Ziff M. Acne conglobate and arthritis. Arthritis Rheum. 1961; 4:632-635.

113. Wood J, Bonjean K, Ruetz S, Bellahcène A, Devy L, Foidart JM, Castronovo V, Green JR. Novel antiangiogenic effects of the bisphosphonate compound zoledronic acid. J Pharmacol Exp Ther. 2002; 302(3):1055-1061.

114. Xu XL, Gou WL, Wang AY, Wang Y, Guo QY, Lu Q, et al. Basic research and clinical applications of bisphosphonates in bone disease: what have we learned over the last 40 years? J Transl Med. 2013 Dec; 11:303.

115. Zervas K, Verrou E, Teleioudis Z, Vahtsevanos K, Banti A, Mihou D, et al. Incidence, risk factors and management of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma: a single-centre experience in 303 patients. Br J Haematol. 2006; 134(6):620-623.

DEVAUX Emilie - Ostéochimionécrose des maxillaires induite par les bisphosphonates : étude rétrospective sur trois ans réalisée à l'Institut de Cancérologie de Lorraine.

Nancy : 2014 – 119 pages – 15 figures

Th : Chir-Dent : Nancy 2014

Mots clés :

- Ostéonécrose
- Maxillaires
- Bisphosphonates
- Institut de Cancérologie de Lorraine
- Etude rétrospective

DEVAUX Emilie - Ostéochimionécrose des maxillaires induite par les bisphosphonates : étude rétrospective sur trois ans réalisée à l'Institut de Cancérologie de Lorraine.

Th : Chir-Dent : Nancy 2014

Décrite en 2003 par Marx, l'ostéonécrose des maxillaires représente une cause de morbidité importante chez les patients traités par bisphosphonates. Son incidence est difficile à déterminer (de 0,8% à 12% selon les auteurs) mais elle pourrait augmenter étant donné le grand nombre de patients traités par ces molécules et leur effet cumulatif au niveau de l'os. Les mécanismes par lesquels les bisphosphonates induisent des ostéonécroses demeurent hypothétiques. La plupart du temps, les cas d'ostéochimionécrose surviennent à la suite d'actes de chirurgie dento-alvéolaire, mais certains cas se développent spontanément. Nous avons jugé intéressant de mener, à l'Institut de Cancérologie de Lorraine Alexis Vautrin, une étude rétrospective sur 3 ans concernant les cas d'ostéonécrose des maxillaires imputables aux bisphosphonates afin de se rendre compte de l'incidence de cette manifestation et d'essayer d'en déterminer les étiologies.

Jury :

Pr J.-M. MARTRETTE	**Professeur des Universités**	**Président**
Dr J. GUILLET-THIBAULT	**Maître de Conférences des Universités**	**Directeur de Thèse**
Dr B. DELAITRE	**Assistant Hospitalo-Universaitaire**	**Juge**
Dr G. DOLIVET	**Praticien spécialisé de CLCC**	**Juge**

Adresse de l'auteur :

Emilie DEVAUX
47 rue de l'hôtel de ville
54260 LONGUYON

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Faculté d'Odontologie

Jury : Président : J.M.MARTRETTE – Professeur des Universités
Juges : J.GUILLET-THIBAULT- Maître de Conférences des Universités
B.DELAITRE – Assistant Hospitalier Universitaire
G.DOLIVET – Docteur en Chirurgie Dentaire

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

Présentée par: **Mademoiselle DEVAUX Emilie**

né(e) à: **MONT-SAINT-MARTIN (Meurthe-et-Moselle)** le **5 juin 1988**

et ayant pour titre : **« Ostéochimionécrose des maxillaires induite par les bisphosphonates : étude sur trois ans réalisée à l'Institut de Cancérologie de Lorraine .»**

Le Président du jury

FACULTE D'ODONTOLOGIE 96, av. de Lattre de Tassigny Le Doyen Pr J.M. MARTRETTE BP 60120 54003 NANCY CEDEX UNIVERSITE DE LORRAINE

J.M.MARTRETTE

Le Doyen
de la Faculté d'Odontologie

FACULTE D'ODONTOLOGIE 96, av. de Lattre de Tassigny Le Doyen Pr J.M. MARTRETTE BP 60120 54003 NANCY CEDEX UNIVERSITE DE LORRAINE

J.M. MARTRETTE

Autorise à soutenir et imprimer la thèse 6494

NANCY, le

Le Président de l'Université de Lorraine

Université de Lorraine

P. MUTZENHARDT