



HAL
open science

**Abandon ou inobservance des traitements
anti-ostéoclastique dans le cadre du traitement de
l'ostéoporose : enquête auprès de médecins généralistes
vosgiens**

Julie Varrier

► **To cite this version:**

Julie Varrier. Abandon ou inobservance des traitements anti-ostéoclastique dans le cadre du traitement de l'ostéoporose : enquête auprès de médecins généralistes vosgiens. Sciences du Vivant [q-bio]. 2023. hal-04516789

HAL Id: hal-04516789

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-04516789>

Submitted on 22 Mar 2024

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

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



**UNIVERSITÉ
DE LORRAINE**

**BIBLIOTHÈQUES
UNIVERSITAIRES**

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 bibliothèque : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr
(Cette adresse ne permet pas de contacter les auteurs)

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>

ACADÉMIE DE NANCY-METZ
UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ D'ODONTOLOGIE DE LORRAINE

Année [2023]

N° [13021 C]

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement le : 3 juillet 2023

Par

Julie VARRIER

Né(e) le 22 juin 1997 à Epinal (88)

**Abandon ou inobservance des traitements anti-ostéoclastique dans
le cadre du traitement de l'ostéoporose : enquête auprès de
médecins généralistes vosgiens**

Composition du jury

Président : Pr Jean-Marc MARTRETTE

Membres : Dr Claire EGLOFF-JURAS

Directeurs de thèse : Dr Pierre-Henri ESNAULT

Dr Julie GUILLET

« 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. »

Présidente : Docteur Hélène BOULANGER

Doyen : Docteur Kazutoyo YASUKAWA

Vice-Doyens : Dr Charlène KICHENBRAND – Dr Rémy BALTHAZARD – Dr Marin VINCENT

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

Doyens Honoraires : Pr J. VADOT, Pr J.P. LOUIS

Département odontologie pédiatrique Sous-section 56-01	Mme JAGER Stéphanie	Maitre de conférences *
	M. PREVOST Jacques	Maitre de conférences
	Mme HERNANDEZ Magali	Maitre de conférences *
	M. HAINOT Raphaël	Chef de clinique des universités – Assistant des hôpitaux
	Mme HILT Léa	Chef de clinique des universités – Assistant des hôpitaux
	Mme HOMBOURGER Morgane	Chef de clinique des universités – Assistant des hôpitaux
	M. MASSON Maximilien	Chef de clinique des universités – Assistant des hôpitaux
Département orthopédie dento-faciale Sous-section 56-01	M. VANDE VANNET Bart	Professeur des universités *
	Mme DAMERDJI-BENHABIB Zaheira	Chef de clinique des universités – Assistant des hôpitaux ass. *
	M. FAWAZ Paul	Chef de clinique des universités associé *
Département prévention, épidémiologie, économie de la santé, odontologie légale Sous-section 56-02	Mme CLÉMENT Céline	Maitre de conférences *
	M. BAUDET Alexandre	Maitre de conférences *
	Mme CAJONE Mariette	Chef de clinique des universités – Assistant des hôpitaux
	M. VEYNACHTER Thomas	Chef de clinique des universités – Assistant des hôpitaux*
Département parodontologie Sous-section 57-01	Mme BISSON Catherine	Professeur des universités *
	M. JOSEPH David	Maitre de conférences *
	Mme BERBE Ludivine	Chef de clinique des universités – Assistant des hôpitaux*
	Mme VITALI Marine	Chef de clinique des universités – Assistant des hôpitaux
Département chirurgie orale Sous-section 57-01	M. BRAVETTI Pierre	Maitre de conférences *
	Mme GUILLET-THIBAUT Julie	Maitre de conférences
	Mme KICHENBRAND Charlène	Maitre de conférences *
	Mme PHULPIN Bérengère	Maitre de conférences *
	M. CLERC Sébastien	Praticien hospitalier universitaire *
	Mme BECKER Alice	Chef de clinique des universités – Assistant des hôpitaux
	Mme PEREIRA Laure	Chef de clinique des universités – Assistant des hôpitaux
	Mme EGLOFF-JURAS Claire	Maitre de conférences *
Département biologie orale Sous-section 57-01	M. MARTRETTE Jean-Marc	Professeur des universités *
	M. YASUKAWA Kazutoyo	Maitre de conférences *
	M. MORTIER Éric	Professeur des universités *
Département dentisterie restauratrice, endodontie Sous-section 58-01	M. ENGELS-DEUTSCH Marc	Professeur des universités *
	M. AMORY Christophe	Maitre de conférences
	M. BALTHAZARD Rémy	Maitre de conférences *
	M. VINCENT Marin	Maitre de conférences*
	M. GIESS Renaud	Maitre de conférences associé*
	M. DAL MAGRO Claire	Chef de clinique des universités – Assistant des hôpitaux
	Mme DAVRIL Jeanne	Chef de clinique des universités – Assistant des hôpitaux*
	M. LESIEUR François	Chef de clinique des universités – Assistant des hôpitaux
	M. DE MARCH Pascal	Maitre de conférences
	Mme CORNE Pascale	Maitre de conférences *
Département prothèses Sous-section 58-01	M. SCHOUVER Jacques	Maitre de conférences
	Mme VAILLANT Anne-Sophie	Maitre de conférences *
	M. HIRTZ Pierre	Enseignant universitaire
	Mme GERBER Caroline	Chef de clinique des universités – Assistant des hôpitaux*
	M. JONVEAUX Maxime	Chef de clinique des universités – Assistant des hôpitaux
	Mme MOUGEL Armande	Chef de clinique des universités – Assistant des hôpitaux
	M. PERRIN Tom	Chef de clinique des universités – Assistant des hôpitaux
	M. SYDA Paul-Marie	Chef de clinique des universités – Assistant des hôpitaux
	Mme WILK Sabine	Chef de clinique des universités – Assistant des hôpitaux
	Mme STRAZIELLE Catherine	Professeur des universités *
Département fonction-dysfonction, imagerie, biomatériaux Sous-section 58-01	Mme MOBY (STUTZMANN) Vanessa	Maitre de conférences *
	M. SALOMON Jean-Pierre	Maitre de conférences
	M. RITTIE François	Chef de clinique des universités – Assistant des hôpitaux

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur Jean-Marc MARTRETTE

Docteur en chirurgie dentaire

Docteur en sciences pharmacologiques

Spécialiste qualifié en médecine bucco-dentaire

Habilité à diriger des recherches

Professeur des universités – praticien hospitalier

Ancien doyen de la faculté d'odontologie de Lorraine

Officier des palmes académiques

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en
acceptant de présider le jury de notre thèse.
Veuillez trouver ici l'expression de notre plus profond respect et
nous vous prions de croire en notre sincère reconnaissance.

A NOTRE JUGE

Madame le docteur Claire EGLOFF-JURAS

Docteur en chirurgie dentaire

Spécialiste qualifiée en médecine bucco-dentaire

Ancienne interne en médecine bucco-dentaire

Maître de conférences – praticien hospitalier

Responsable du département de biologie orale

Nous apprécions l'honneur que vous nous faites en participant à
notre jury de thèse.

Nous vous prions de trouver ici l'expression de notre reconnaissance
et de notre profond respect

A NOTRE JUGE ET DIRECTRICE DE THESE

Madame le docteur Julie GUILLET

Docteur en chirurgie dentaire

MCU-PH, PhD

Coordonnateur Interrégional DESCO

Département de Chirurgie Orale

Vous avez co-dirigé l'élaboration de cette thèse par vos précieux conseils. Nous vous prions de bien vouloir trouver ici, le témoignage de toute notre gratitude.

A NOTRE JUGE ET DIRECTEUR DE THESE

Monsieur le docteur Pierre-Henri ESNAULT

Docteur en chirurgie dentaire

Spécialiste qualifié en chirurgie orale

Praticien coordonnateur de la Chirurgie Ambulatoire

Vous avez dirigé et définit l'élaboration de cette thèse par vos précieux
conseils et par votre expérience clinique.

Nous vous prions de bien vouloir trouver ici, le témoignage
de toute notre gratitude.

Autres remerciements :

A mes parents, je vous aime. Vous avez été toujours là pour moi dans les bons et mauvais moments. Aucun mot n'est assez fort pour décrire tout ce que vous m'avez apportés durant ces vingt-six années. Merci pour l'amour que vous me portez, c'est grâce à vous que je me suis construite et que je suis devenue la personne que je suis aujourd'hui. Ma réussite est aussi et surtout la vôtre.

Manon ma sœur jumelle, merci pour ton soutien même si je te taquine et qu'on se dispute parfois je sais que tu seras toujours là pour moi et je le serais pour toi. Je t'aime la sœur.

A mes grands-parents, déjà partis pour la plupart. Sans fondations solides, on ne peut rien construire et j'espère vous avoir rendu fiers.

Régisse et Lolita, à mes deux boules de poils adorées parties mais qui resteront toujours dans mon cœur.

Kevin, mon amour. C'est toi qui as lu les premières lignes de ma thèse j'étais stressée et tu as su me rassurer. Chaque jour passé avec toi est un réel bonheur. Merci d'être toujours là pour moi, de me soutenir, de ta bonne humeur quotidienne et d'enseigner ma vie. Je t'aime.

A toute ma famille, merci pour le soutien, tous les bons moments et les rires partagés en famille. Et à la team des Doubiguibags qui commence ses aventures.

Hadrien, mon meilleur ami depuis 23 ans maintenant, à tous nos fous rires et conneries (qui ne sont pas finis). Merci d'être toujours là pour moi dans les bons et les mauvais moments, je t'adore.

Céline, ma meilleure amie. Merci de m'avoir fait l'honneur d'être ta témoin à ton mariage, d'être toujours là pour moi. Plein de bisous à ta famille.

A la team radio canard, depuis le confinement c'est notre rendez-vous du soir, pleins de fous rires, de craquage et d'entraide. Merci à Charlène, Aurélien, Hadrien, Kevin, le beau-frère et Manon sans qui la team n'aurait jamais vu le jour et pour tous ces moments de partage et de rire avec vous.

Camille, mon binôme de pédo et mon acolyte de mascotte, à nos aventures les mardis matin au service et à nos fameuses mascottes au chocolat. Merci à toi pour tous ces moments et à nos fous rires.

Laurence, l'une de mes plus belles rencontres durant mes années de fac. Merci à toi pour le soutien pendant les tps/examens mais aussi pour tout le reste. Nos fous rires, nos soirées et nos cours de yoga. Je peux toujours compter sur toi, je t'adore.

Nada, l'une des premières personnes à qui j'ai parlé dans mes débuts à la fac et l'une de mes plus belles rencontres de mes années en dentaire. Merci à toi mon acolyte de TP, et à tous les moments passés en ta compagnie.

Les guerrières de dentaire, Laurence, Kadriye, Sarah, Marie Hélène, Basma et Anna.

A mes binômes de clinique, Khadija, Mélanie, Mathilde, Livia et Daphné.

A tous mes amis, Océane, Cédric, Allan, David, Pascal, Charline, Allison, Aurore, Cindy, Stéphanie, Alexandre (Namaste), Marie, Philippine, ... Et à tous ceux que je n'ai pas cités.

A Madame le Docteur Sandrine DUDALA, merci de m'avoir accueillie lors de mon stage de troisième et de m'avoir transmis l'envie de faire notre belle profession.

A Madame le Docteur Alexandra Sourdou Sand, merci de m'avoir accueillie pendant mon stage actif de 6ème année et aujourd'hui de me donner ma chance au sein du cabinet. Merci pour votre temps et vos conseils.

A madame le Docteur Eszter Boloni et les assistantes du cabinet SBL Epinal, merci de m'avoir accueillie dans votre équipe et de votre aide au sein du cabinet.

A madame le Docteur Dalstein et les assistantes du service d'Epinal, merci pour ces 6 mois de stage, de votre bonne humeur, de votre esprit d'équipe et à vos conseils. J'ai beaucoup appris et pris en confiance auprès de vous pendant ces 6 mois et je vous en remercie beaucoup.

A monsieur le Docteur Pierre Henri Esnault et à madame le Docteur Julie Guillet, mes directeurs de thèse qui m'ont aidé tout au long de ce travail.

Merci à toutes les personnes qui m'ont aidée de près ou de loin au travail et à la réalisation de ma thèse.

Abandon ou inobservance des traitements
anti-ostéoclastique dans le cadre du
traitement de l'ostéoporose : enquête auprès
de médecins généralistes vosgiens

Table des abréviations

BP(S) : Biphosphonate(s)

GRIO : Groupe de Recherche et d'Information sur les Ostéoporoses

DREES : Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques

INSEE : Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques

OMS : Organisation Mondiale de la santé

HAS : Haute Autorité de Santé

IMC : Indice de Masse Corporelle

DMO : Densité Minérale Osseuse

BMD : Bone Mineral Density

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

VS : Vitesse de Sédimentation

BPC : Bilan Phospho Calcique

UI : Unité Internationale

DCI : Dénomination Commune Internationale

Cp : Comprimés

PTH : Parathormone Humaine

ONM : OstéoNécrose des Maxillaires/ Mâchoires

IOF : International Osteoporosis Foundation

ESF : Extrémité Supérieure du Fémur

SMR : Service Médical Rendu

AFF : Atypical Femoral Fracture

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

IRO : Inhibiteur de la Résorption Osseuse

ONMBPO : OstéoNécrose des Mâchoires par BiPhosphonates Oraux

IV : Intra veineuse

PO : Per Os

ASCO : Association Suisse Contre l'Ostéoporose

FDA : Food and Drugs Administration

AAOMS : American Association of Oral and Maxillofacial Surgeon

LIPOE : Lésion Inflammatoire Périapicale d'Origine Endodontique

SERM : Modulateur Sélectif de l'Activation des Récepteurs

FRAX : Fracture Risk Assessment tool

SFR : Société Française de Rhumatologie

Table des matières

Introduction	18
Partie I :	19
1. Physiologie de l'ostéoporose	19
1.1 L'ostéoporose	19
1.1.1 Définition	19
1.1.2 Epidémiologie	21
1.1.3 Facteurs de risques	23
1.2 Physiologie et diagnostic	26
1.2.1 Physiologie osseuse [63]	26
1.2.2 Physiopathologie de l'ostéoporose	30
1.2.3 Mesure DMO et score FRAX®.....	34
1.2.4 Examens cliniques/biologiques et étude radiologique.....	37
1.3 Les traitements de l'ostéoporose	41
1.3.1 Traitement historique : vitamine D + calcium	41
1.3.2 Anti-ostéoclastiques.....	42
1.3.3 Ostéoformateurs	45
2. Traitement de l'ostéoporose : comparatif et bénéfiques pour le patient	46
2.1 Conséquences de l'ostéoporose	46
2.1.1 Fractures du col du fémur [82]	46
2.1.2 Fractures vertébrales	48
2.1.3 Fractures du poignet et de l'humérus.....	49
2.2 Comparatif : traitement historique et anti-ostéoclastiques	50
2.2.1 Efficacité.....	50
2.2.2 Effets secondaires.....	52
2.2.3 Taux de survenue de l'ostéonécrose des maxillaires.....	57
2.3 Conséquences du traitement	59
2.3.1 Qualité de vie	59
2.3.2 Faut-il mettre en place des traitements à vie ?.....	60
2.3.3 Y a-t-il un intérêt d'une interruption provisoire pour geste dentaire ?	62
Partie II :	64
1. Enquête auprès de médecins généralistes	64
1.1 Objectifs de l'enquête	64
1.2 Matériel et méthodes	65
1.2.1 Elaboration d'un questionnaire.....	65

1.2.2	Population d'enquête	69
1.2.3	Recueil des données	70
1.2.4	Traitement des données	71
1.3	Présentation des résultats	72
1.4	Discussion	84
2.	Synthèse	87
2.1	Synthèse du questionnaire	87
2.2	Fiches réflexes	88
2.2.1	A l'intention des chirurgiens-dentistes.....	88
2.2.2	A l'intention des médecins généralistes	89
Conclusion	90
Bibliographie	91

Listes des figures

Figure 1 : Population par sexe et âge en 1970, 2021 et 2070 de la population française (source : INSEE 2021)	21
Figure 2 : Taux de survenue d'une fracture ostéoporotique après 50 ans en France (sources : GRIO 2011 et Revmed 2013)	22
Figure 3 : Facteurs de risques à l'origine d'une fracture osseuse (source : illustration R.Bartl 2003)	25
Figure 4 : L'os cortical et l'os trabéculaire dans le squelette humain (source : Elsevier Masson 2012)	26
Figure 5 : Anatomie macroscopique du tissu osseux (source : Elsevier Masson 2018)	27
Figure 6 : Différence entre un os normal et un os ostéoporotique (source : Lombafit 2022)	30
Figure 7: Schéma simplifié du processus post-ménopausique (document personnel : 2023)	31
Figure 8 : Schéma simplifié du processus de l'ostéoporose sénile (document personnel : 2023).....	32
Figure 9 : Schéma simplifié du processus de l'ostéoporose cortisonique (document personnel : 2023).....	33
Figure 10 : Evolution de la masse osseuse chez l'homme et la femme en fonction de l'âge (source : COFER 2020)	34
Figure 11 : Questionnaire en ligne du score FRAX (source : capture écran du site internet 2022)	36
Figure 12 : Schéma objectivant la perte de taille liée à l'ostéoporose (source : image issue de l'article du Dr C. Lewandowski 2022)	37
Figure 13 : Différentes déformations du corps vertébrales (schéma issu d'un cours sur les Bases de sémiologie radiologique A.Raymond, D.Régent).....	38
Figure 14 : Exemples d'examens par DXA du rachis et du col du fémur dans sa région transcervicale (source : Guillevin et al. 2020)	39
Figure 15 : Modalités pratiques de substitution en vitamine D (source : Elsevier Masson 2019).....	41
Figure 16 : Schéma d'actions des différentes thérapeutiques de l'ostéoporose (source : GRIO 2022)	44
Figure 17 : Localisations fractures du col du fémur (source : DREES 2016)	46
Figure 18 : Mortalité selon le sexe et le délai après une fracture survenue en 2008-2009 (source : DREES 2016)	47
Figure 19 : Mortalité un an après une fracture survenue en 2008-2009 selon l'état de santé du patient (source : DREES 2016).....	48
Figure 20 : Classification semi-quantitative de Gênant (source : Research Gate (modifié) 2011)	48
Figure 21 : Schéma durée et alternance des traitements de l'ostéoporose simplifié (réalisé à l'aide du schéma REVMED 2017).....	61
Figure 22 : Première page du questionnaire de cette thèse (capture écran : enquête 2023)	66
Figure 23 : Capture d'écran de la liste des questionnaires sur la plateforme LimeSurvey (capture réalisée le 13 avril 2023).....	70

Figure 24 : Pourcentages par année d'obtention de thèse à partir des réponses récoltées (enquête 2023).....	73
Figure 25 : Répartition en pourcentage des lieux d'exercices (enquête 2023)	74
Figure 26 : Prise en charge des patient(e)s atteint(e)s d'ostéoporose par les médecins généralistes vosgiens (enquête 2023).....	74
Figure 27 : Connaissances sur les risques d'ostéonécrose des maxillaires liés aux traitements anti-ostéoclastiques (enquête 2023)	75
Figure 28 : Vision du risque d'ostéonécrose des maxillaires avec les réponses des médecins généralistes (enquête 2023).....	75
Figure 29 : réponse en % du renoncement du traitement à cause du risque d'ostéonécrose (enquête 2023).....	76
Figure 30 : Comment les médecins vosgiens informent leurs patient(e)s sur le risque d'ostéonécrose (enquête 2023).....	77
Figure 31 : Pourcentages de patients refusant ou non le traitement à cause de ce risque d'ostéonécrose des maxillaires (enquête 2023).....	77
Figure 32 : Pourcentages de patient(e)s ayant demandé d'arrêter leur traitement suite à l'information donnée sur l'ostéonécrose des maxillaires par leur dentiste (enquête 2023)	78
Figure 33 : Pourcentages de patient(e)s ayant arrêté spontanément leur traitement suite à l'information donnée sur l'ostéonécrose des maxillaires par leur dentiste (enquête 2023)	79
Figure 34 : Réponses des médecins vosgiens concernant un bilan et un suivi dentaire de ses patient(e)s (enquête 2023).....	80
Figure 35 : L'arrêt du traitement anti-ostéoclastique suite à la réévaluation du traitement (enquête 2023).....	80
Figure 36 : Durée du traitement en années selon les médecins vosgiens (enquête 2023)	81
Figure 37 : Réponses des médecins généralistes vosgiens lorsque leurs patient(e)s annoncent un acte chirurgical chez son dentiste (enquête 2023).....	82
Figure 38 : Réponses des médecins vosgiens sur leurs expériences d'ostéonécrose des maxillaires (enquête 2023).....	82
Figure 39 : Réponses des médecins généralistes concernant la prise en charge d'une ostéonécrose des maxillaires (enquête 2023)	83
Figure 40 : Réponses sur l'adressage de leur patient(e)s (enquête 2023)	83
Figure 41 : Fiche réflexe chirurgien-dentiste : L'ostéoporose conseils de prise en charge (document personnel : 2023).....	88
Figure 42 : Fiche réflexe médecin généraliste : L'ostéoporose conseils de prise en charge (document personnel : 2023).....	89

Liste des tableaux :

Tableau 1 : Densitométrie de l'ostéoporose (source : OMS)	35
Tableau 2 : Indications thérapeutiques dans l'ostéoporose post-ménopausique (source : GRIO 2022)	35
Tableau 3 : Posologie des bisphosphonates (sources : GRIO octobre 2022)	42
Tableau 4 : Posologie Raloxifène (sources : GRIO 2022)	43
Tableau 5 : Posologie Denosumab (source : GRIO 2022).....	44
Tableau 6 : Posologie ostéoformateurs (source : GRIO 2022)	45
Tableau 7 : Stades de l'ONM (source : Elsevier 2021)	55
Tableau 8 : Prise en charge de l'ONM selon le stade (source : AAOMS 2014)	56
Tableau 9 : Tableau des caractéristiques des 12 cas d'ONMBPO (source : Elsevier Masson 2010).....	58
Tableau 10 : : Posologie des antibiotiques pour une antibioprophylaxie (source : R.Zunzarren 2017)	62
Tableau 11 : Tableau d'exemples d'actes invasifs ou non en odontologie (source : R.Zunzarren 2017)	63
Tableau 12 : Densité des médecins généralistes - Pour 100.000 habitants – Vosges : INSEE 2022.....	69

Introduction

L'os est l'un des matériaux biologiques les plus résistants au cours d'une vie, notamment grâce à sa résistance à la compression. Pendant l'ontogenèse, l'os est un tissu dynamique qui se modèle et se remodèle. Sa forme brute et morphologie sera alors modifiée au cours de la vie. L'ostéoporose est une maladie des os de plus en plus fréquente en France, elle touche surtout les femmes mais également les hommes.

Dans notre exercice de chirurgien-dentiste, nous sommes amenés à soigner des patients ayant des traitements anti-ostéoclastiques et nous sommes confrontés aux complications qu'ils peuvent entraîner. Ces potentielles complications peuvent amener le patient ou son médecin prescripteur à abandonner le traitement anti-ostéoclastique.

L'objectif de cette thèse est double :

- évaluer le potentiel abandon du traitement anti-ostéoclastique par le médecin prescripteur en réalisant une enquête sous forme d'un questionnaire auprès de médecins généralistes vosgiens.

- de mettre en balance les bénéfices des anti-ostéoclastiques dans le cadre du traitement de l'ostéoporose avec leurs éventuelles complications en odontologie. Ceci afin de conseiller et d'argumenter au mieux notre discours aux médecins et aux patients dans le maintien/l'interruption/l'arrêt des traitements. Des fiches réflexes seront réalisées. A l'intention des chirurgiens-dentistes pour guider leur discours et à l'intention des médecins généralistes pour guider leur prise en charge.

Partie I :

1. Physiologie de l'ostéoporose

1.1 L'ostéoporose

1.1.1 Définition

D'après l'Organisation Mondiale de la Santé, l'ostéoporose est : « une maladie généralisée du squelette, caractérisée par une résistance osseuse diminuée prédisposant à un risque élevé de fracture ».

L'ostéoporose est une maladie osseuse liée au vieillissement concernant en majorité les femmes. Elle est plurifactorielle, elle associe facteurs génétiques, nutritionnels et hormonaux. Elle est caractérisée par une diminution de la densité et de la masse osseuse accompagnée d'une détérioration de la microarchitecture du tissu osseux. La résistance osseuse est alors diminuée et le risque de fracture spontanée ou par traumatismes minimes augmente.

Il s'agit donc d'une double altération de l'os : une baisse de quantité au niveau de la masse osseuse et une modification du réseau trabéculaire dans sa qualité, sans pour autant présenter d'anomalie de la minéralisation retrouvée dans l'ostéomalacie par exemple.

L'ostéoporose est une maladie silencieuse, son diagnostic doit être évoqué lorsque :

- Une fracture survient après un traumatisme de faible énergie celle-ci équivalente à une chute de sa propre hauteur en marchant,
- Le patient présente un ou plusieurs facteurs de risques cliniques,
- Ou encore un T-score inférieur ou égal à moins de 2.5 évalué par densitométrie osseuse.

Il existe plusieurs types d'ostéoporoses :

- L'ostéoporose juvénile dite idiopathique est rare, elle se manifeste entre 8 et 14 ans sous forme de douleurs dorsales généralement sévères, causées par le tassement des vertèbres. Une biopsie de la moelle osseuse est nécessaire pour confirmer son diagnostic.
- L'ostéoporose du jeune adulte touche principalement l'homme et se déclare entre 30 et 50 ans avec un tabagisme important souvent associé, caractérisée par des fractures vertébrales. Une résorption osseuse élevée est mise en évidence par biopsie et examens biologiques.
- L'ostéoporose de Type I ou post ménopausique est la forme de la maladie la plus fréquente chez la femme entre 50 et 70 ans liée à la défaillance de l'activité ovarienne et de la chute du taux d'œstrogène provoquée lors de la ménopause. La fracture du col du fémur en est sa principale conséquence. L'homme peut également en être atteint, une carence en testostérone peut avoir une action sur la résorption osseuse tout comme les œstrogènes chez la femme.
- L'ostéoporose de Type II ou sénile est l'évolution du type I, elle est la conséquence du phénomène de l'involution provoqué par le vieillissement. Elle concerne surtout les femmes de plus de 70 ans et peut être accélérée par l'inactivité, un déficit en vitamine D ou encore par une hyperthyroïdie secondaire.
- L'ostéoporose dite secondaire, désigne les ostéoporoses consécutives à des traitements médicamenteux responsables de pertes osseuses ou d'un état pathologique. Les principales causes sont d'origines :
 - Endocrinologiques,
 - Hématologiques/médullaires,
 - Oncologiques,
 - Hépatiques/gastro-entérologiques/alimentaires,
 - Néphrologiques,
 - Rhumatologiques/Immunologiques,
 - Cardiologiques/Pulmonaires,
 - Génétiques,
 - Médicamenteuses (corticothérapie par exemple) / Toxiques (métaux ou hydrocarbures).

1.1.2 Epidémiologie

Depuis des décennies, cette maladie osseuse représente un important problème de santé publique et une préoccupation socio-économique majeure en France comme dans d'autres pays développés. En effet, depuis plusieurs années l'INSEE (*Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques*) a mis en évidence la progression du vieillissement de la population française.

Le bilan annuel de l'année 2021 en France a montré une augmentation de la population et de l'espérance de vie. La population sera plus nombreuse mais plus âgée. Les prévisions de l'INSEE jusqu'en 2070 annoncent une prédominance de personnes de plus de 75 ans ou plus (*Figure 1*). Au vu de l'évolution actuelle, il y aura de plus en plus de patientes et patients atteints d'ostéoporose.

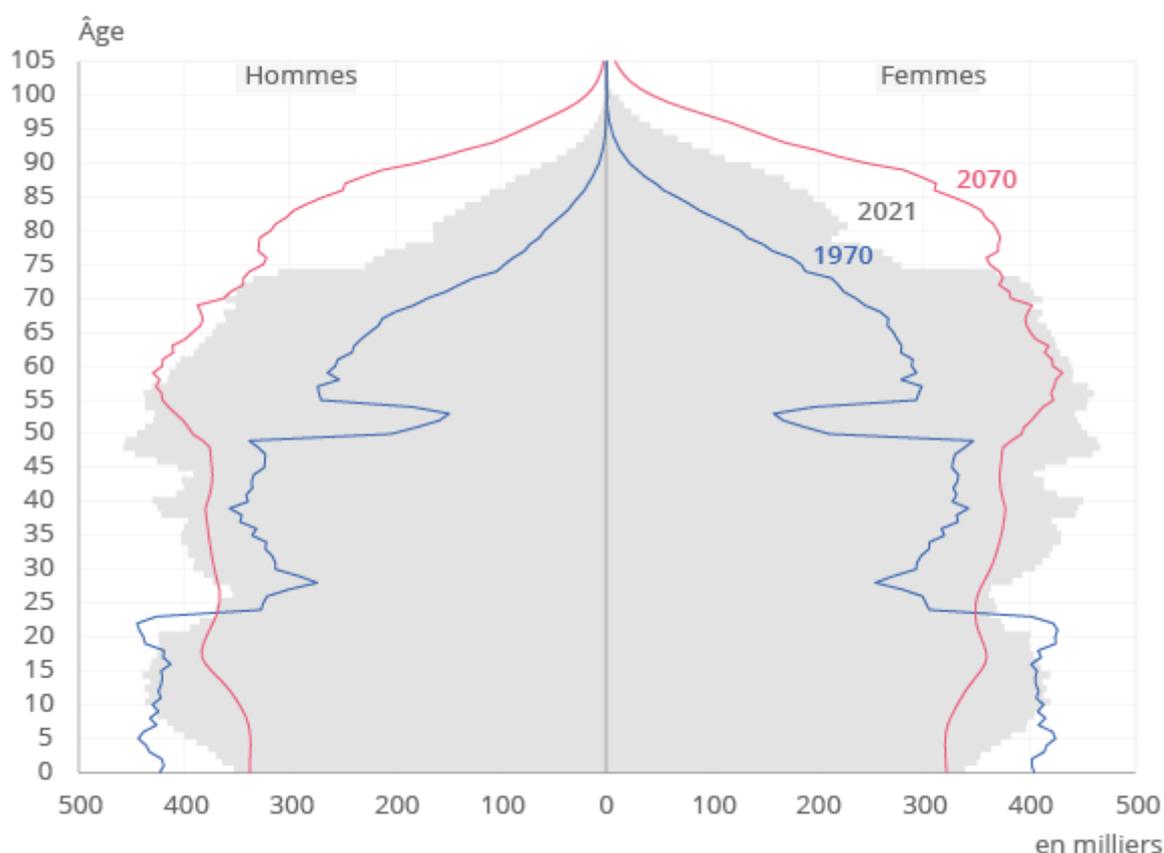


Figure 1 : Population par sexe et âge en 1970, 2021 et 2070 de la population française (source : INSEE 2021)¹

¹ INSEE (Institut National de la Statistique et des Etudes Scientifiques). 68,1 millions d'habitants en 2070 : une population un peu plus nombreuse qu'en 2021, mais plus âgée [Internet]. 2021 [consulté le 14 novembre 2022]. Disponible sur : <https://www.insee.fr/fr/statistiques/5893969#graphique-figure>

L'ostéoporose est 2 à 3 fois plus fréquente chez la femme notamment en raison de la ménopause. En France, selon les chiffres de l'assurance maladie en 2021, 39% des femmes de plus de 65 ans souffrent d'ostéoporose et environ 70% des femmes de plus de 80 ans. Elle peut être aussi déclarée chez l'homme. Cette forme masculine liée à l'âge avancé est moins fréquente et apparaît plus tardivement que chez la femme.

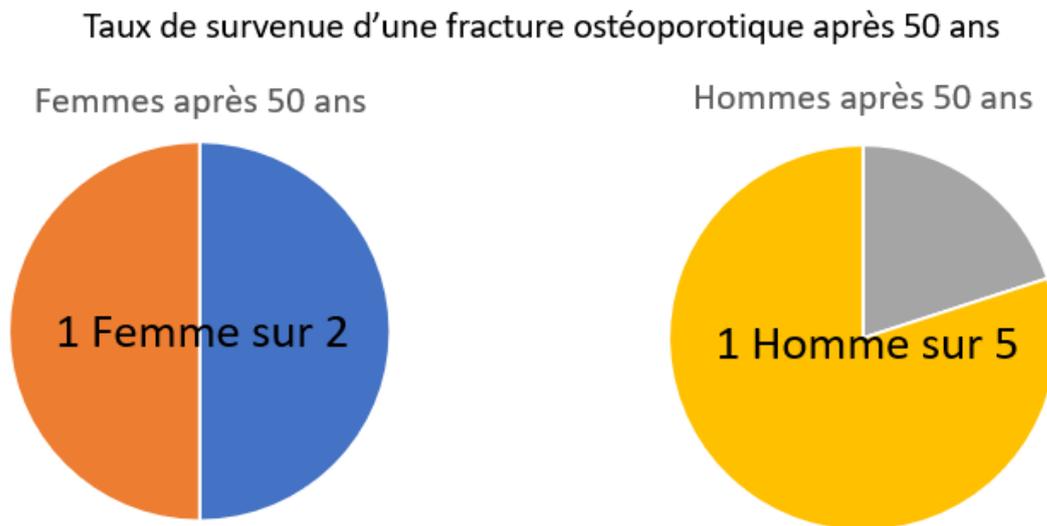


Figure 2 : Taux de survenue d'une fracture ostéoporotique après 50 ans en France (sources : GRIO 2011 et Revmed 2013²)

D'après l'HAS (Haute Autorité de Santé) en 2019, seulement 20% des patients ostéoporotiques sont soignés actuellement en France sachant que les traitements sont efficaces et bien tolérés.

² Biver E. Revue Médicale Suisse : Ostéoporose chez l'homme. Rev Méd Suisse. 2013 ; 9(390) : 1260-4.

1.1.3 Facteurs de risques

Il y a encore quelques années le diagnostic de l'ostéoporose était mis en évidence par la présence d'une fracture douloureuse pour le patient. De nos jours, avec les avancées technologiques les populations sont plus soucieuses de leur santé. Les nouvelles recherches scientifiques ont démontré que certains facteurs de risques permettent de prévenir l'apparition de nombreuses maladies chroniques dont notamment l'ostéoporose. De plus, plusieurs facteurs génétiques acquis favorisent la survenue de la maladie.

Il existe deux catégories de facteurs de risques, les modifiables ou liés aux habitudes de vie du patient et les non modifiables qui eux sont propres au patient et ne peuvent pas être changés. Le médecin doit prendre en compte tous ces facteurs afin d'informer au mieux son patient notamment dans son hygiène de vie afin de limiter la survenue d'une pathologie.

- Les facteurs de risques non modifiables :

- L'Hérédité familiale : aujourd'hui nous savons que la masse osseuse et le taux de raréfaction osseuse sont programmés au niveau génétique, mais nous ne disposons pas à ce jour de test génétique permettant d'évaluer le risque d'ostéoporose.

- L'âge et le sexe : Au début de la vie et surtout pendant l'adolescence le taux de remodelage osseux fluctue en fonction de la croissance puis vers 30/35 ans un point d'équilibre est observé. Avec la ménopause associée à la chute du taux d'œstrogènes chez la femme le risque de survenue de l'ostéoporose augmente.

- Les fractures après 45/50 ans : notamment les antécédents de fractures sont un facteur de risque.

- La grossesse : au cours de la grossesse les hormones sexuelles féminines présentent un taux plus important ce qui entraîne une augmentation de l'absorption du calcium. Les besoins journaliers en calcium pour la femme enceinte sont de 1g par jour. Le risque de contracter l'ostéoporose par la suite est également augmenté en cas d'allaitement prolongé, avec pour conséquences une masse osseuse altérée et une élimination du calcium. La femme enceinte aura donc un traitement substitutif adapté en calcium et vitamine D.

- L'allaitement : pendant cette période la mère perd environ 500mg de calcium par jour via le lait bu par le nouveau-né.

- Les facteurs de risques modifiables :

- Activité physique insuffisante : le manque d'une activité physique régulière est le facteur principal de survenue de l'ostéoporose. Nous pouvons prendre l'exemple des astronautes qui du fait de l'absence de gravité doivent pratiquer des exercices particuliers tous les jours dans le vide pour limiter la perte osseuse et musculaire, néanmoins malgré cette activité ils perdent en moyenne 1% de masse osseuse en un mois. Il existe une relation entre la masse osseuse et la masse musculaire, en effet beaucoup de problèmes de santé liés à l'âge peuvent être limités ou retardés par les exercices physiques.

- Ou un exercice trop intensif : le sport de haut niveau et notamment les disciplines d'endurance sont exposés à des fractures de fatigue. L'entraînement et le régime alimentaire provoquent une réduction de la masse grasse et du taux d'œstrogènes avec des dérèglements voire la disparition totale des menstruations.

- Le poids : la maigreur avec un IMC (*Indice de Masse Corporelle*) $< 19\text{kg/m}^2$.

- Un état de dépression : la dépression ne peut à elle seule être en cause, mais plusieurs facteurs associés de cet état peuvent favoriser la survenue de la maladie (*une perte d'appétit avec une alimentation carencée par exemple*).

- Le tabac et l'alcoolisme : le tabagisme est impliqué dans de nombreuses pathologies et notamment l'ostéoporose. Même si les mécanismes ne sont pas encore mis en évidence, il est clair que les nombreuses substances chimiques présentes dans la cigarette sont en cause. La nicotine joue un rôle dans la production et la dégradation des œstrogènes, à l'origine de ménopause précoce et d'une inhibition du fonctionnement des ostéoblastes. L'alcool en excès amène à des carences alimentaires et à des lésions irréversibles du foie qui joue sur le risque de contracter la maladie.

- La ménopause précoce : cette précocité peut être naturelle ou consécutive à une intervention chirurgicale, elle constitue un facteur majeur. Chez l'homme, il faudra surveiller le taux de testostérone, fréquemment retrouvé chez un individu alcoolique et anorexique.

- Les habitudes alimentaires : notamment à l'adolescence avec des apports calciques réduits, il est important durant la croissance osseuse d'avoir des apports en calcium suffisants.

- La prise de médicaments : certains médicaments prescrits dans le traitement d'autres pathologies, peuvent causer des altérations de la masse osseuse provoquant une ostéoporose secondaire.

- Le risque de chute lié à l'environnement du patient : avec l'âge les réflexes de protection sont réduits et les tissus mous aidant à amortir le choc s'atrophient. De la même manière, des altérations de l'état général de la personne : vertiges, faiblesse musculaire, maladie de Parkinson...peuvent participer au risque de chute. Dans ce cadre, il faut prendre en compte tous les éléments du domicile qui peuvent devenir un obstacle : fils de téléphone, marches d'escalier, baignoire... Des tests simples existent pour déterminer le risque fracturaire d'un patient, le test du lever et de la marche. Si la réalisation du test prend plus de 10 secondes le risque de fracture au domicile est important.

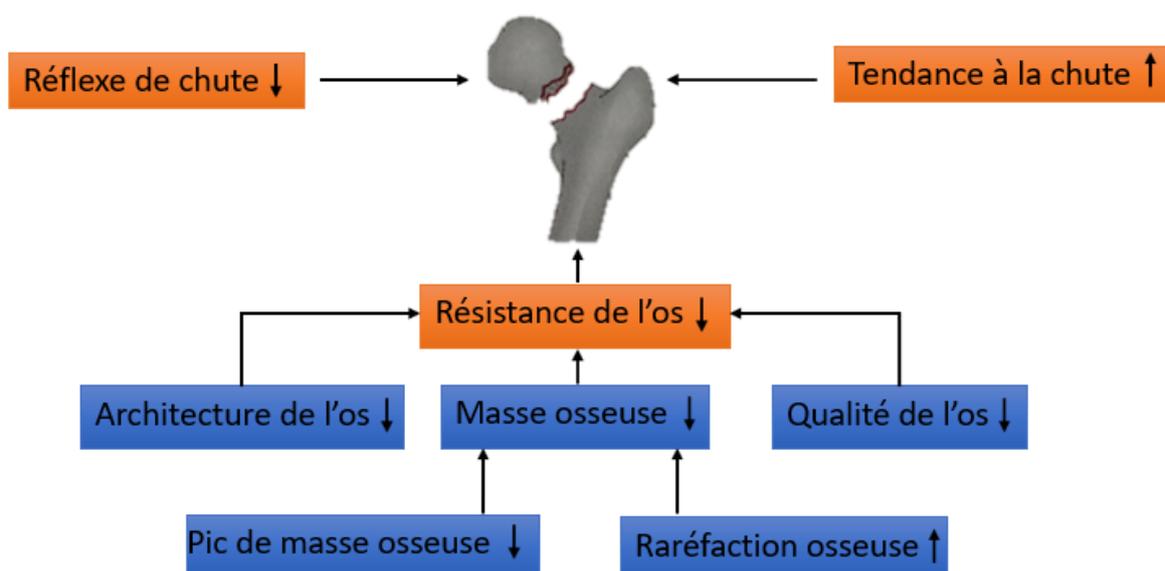


Figure 3 : Facteurs de risques à l'origine d'une fracture osseuse (source : illustration R.Bartl 2003)

1.2 Physiologie et diagnostic

1.2.1 Physiologie osseuse [63]

- Généralités concernant le tissu osseux

Le tissu osseux est un organe vivant et très vascularisé possédant de multiples fonctions en tant que tissu et en tant qu'organe. Il constitue un organe rigide pour résister aux compressions et aux déformations et flexible pour résister à l'énergie mécanique, il constitue un élément primordial dans le système musculosquelettique. Son architecture particulière lui permet d'avoir une certaine légèreté nécessaire pour effectuer des mouvements.

Les fonctions du squelette sont :

- Maintien de l'homéostasie calcique : c'est un véritable réservoir d'ions fondamentaux,
 - Support des muscles, tendons et ligaments,
 - Centre de production des éléments figurés du sang,
 - Durant la vie d'un individu l'os doit pouvoir résister à la compression, à la flexion, la tension, le cisaillement et la torsion,
 - Soutien et protection de l'organisme.
-
- Anatomie macroscopique

Au niveau macroscopique, le squelette adulte est composé de deux structures de base : l'os cortical et l'os trabéculaire (*voir figure 4*). La différence entre ces deux types d'os n'est pas dans la composition moléculaire identique pour les deux, mais plutôt dans la porosité qui leur confère leur aspect anatomique macroscopique.

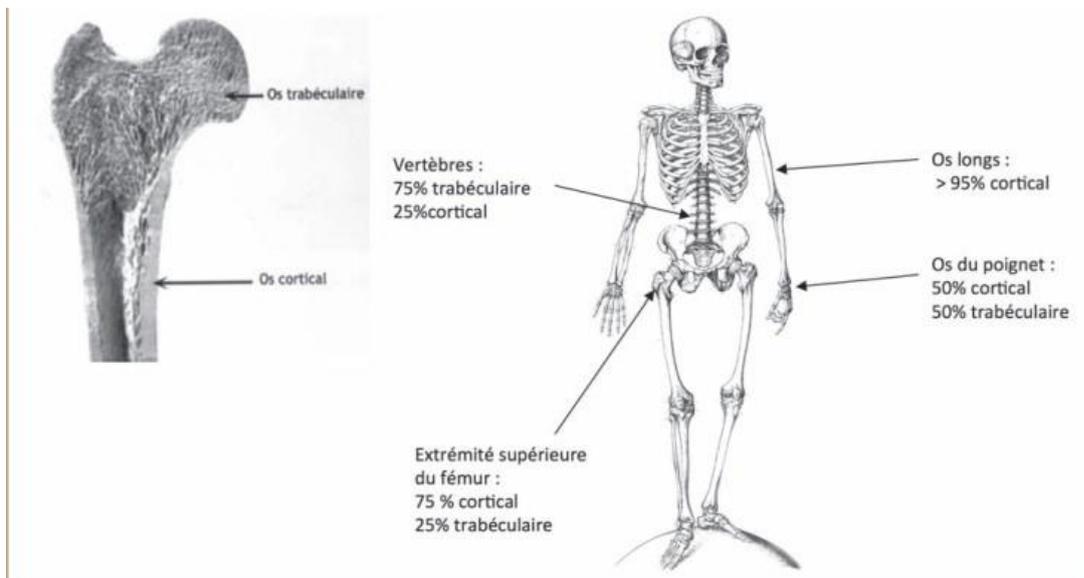


Figure 4 : L'os cortical et l'os trabéculaire dans le squelette humain (source : Elsevier Masson 2012)

L'os cortical ou os compact représente 80% de la masse totale osseuse du corps, en grande partie dans les os longs tel que le fémur déterminant ainsi leur solidité. Il est dit compact car c'est un os dense et solide retrouvé dans les parois des diaphyses ainsi que sur les parois externes. Pour faciliter le remodelage de celui-ci de nombreux canaux le traversent, tels que des canaux de Havers et de Volkmann. (Voir figure 5) Avec l'âge et le remodelage intense surtout au niveau de la zone endo corticale l'os cortical se trabécularise.

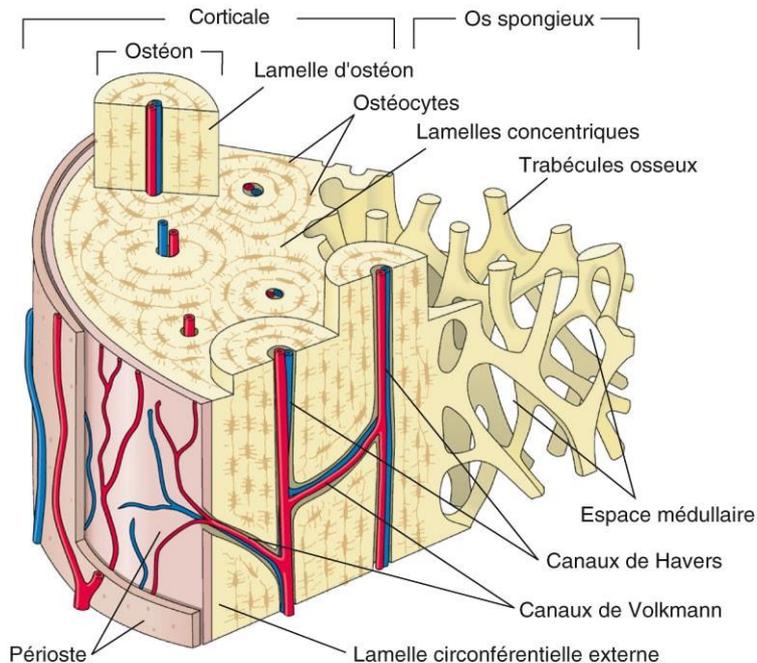


Figure 5 : Anatomie macroscopique du tissu osseux (source : Elsevier Masson 2018)

L'os trabéculaire ou os spongieux présente une structure en nid d'abeille, elle est donc plus légère et plus poreuse. Il est retrouvé au niveau des corps vertébraux, aux extrémités des os longs, à l'intérieur des os courts et pris en sandwich dans les os plats. Son architecture spécifique lui permet d'effectuer des échanges métaboliques et d'avoir des interactions avec la moelle hématopoïétique. Cet os trabéculaire est nommé ainsi en raison des trabécules qui le compose.

L'air trabéculaire dans le squelette en croissance est ainsi constitué :

- De moelle osseuse rouge hématopoïétique produisant des hématies, des leucocytes ou encore les plaquettes,
- De cellules graisseuses,
- Richement vascularisé et traversé par de nombreux vaisseaux sanguins.

- Structure de l'os (*échelle moléculaire*)

Chez tous les mammifères, la composante moléculaire du tissu osseux reste la même peu importe la forme de l'os. Le tissu osseux peut être comparé à une fibre de verre, c'est une structure composite formée par deux types de matériaux : le collagène et l'hydroxyapatite.

La matrice organique ou ostéide est composée pour 90% de collagène essentiellement de type I et 10% correspondant à la substance fondamentale. Cette substance est composée de :

- Glycoprotéines non collagéniques spécifiques à l'os
- L'ostéonectine véritable colle entre le collagène et les sels minéraux de l'hydroxyapatite, c'est la plus abondante.
- L'ostéocalcine possède un rôle dans la minéralisation.
- L'ostéopontine relie des cellules osseuses à l'hydroxyapatite.
- Protéoglycanes sont présents en très faible quantité dans l'ostéoïde.

Au niveau microscopique, les molécules de la matrice vont s'entremêler pour former un réseau de fibres souples et légèrement élastiques dans l'os. A la fin de la croissance, lorsque l'os devient mature ces fibres se rigidifient par l'action de la substance minérale de l'os.

La substance minérale à savoir l'hydroxyapatite donne à l'os sa rigidité et sa dureté. Dans cette matrice minérale, on retrouve du calcium, du phosphore, du sodium, du potassium, du magnésium pour les plus importants, qui en se minéralisant forment les cristaux d'hydroxyapatite. Ces cristaux de phosphate de calcium vont s'imprégner de la matrice collagénique. Ce tissage de protéines et minéraux rend possible toutes les propriétés d'un squelette.

- Le remodelage osseux

Il existe trois cellules primaires qui forment et maintiennent la structure osseuse :

- Les ostéoblastes sont les cellules génératrices de l'os dans la synthèse et le dépôt osseux durant toute la vie. Elles proviennent des cellules souches présentes dans la moelle osseuse.
- Les ostéocytes sont issus des ostéoblastes qui ont été entourés par la matrice osseuse, ce sont des cellules matures.
- Les ostéoclastes sont responsables de la destruction osseuse, elles sont issues des cellules myéloïdes.

L'os est un organe qui se renouvelle en permanence, le mécanisme de remodelage osseux correspond à un cycle permanent de formation et de résorption de l'os par les ostéoblastes et les ostéoclastes. Ce remaniement osseux est régulé par des facteurs hormonaux et locaux ainsi que par la contrainte mécanique.

Dans l'épaisseur d'une travée osseuse, les ostéocytes sont reliés entre eux et avec les cellules présentes à la surface osseuse (*cellules bordantes et de la lignée ostéoblastiques*) grâce à des prolongements qui cheminent dans des canalicules. Les ostéocytes jouent un véritable rôle de mécanorécepteur sensible aux contraintes s'exerçant à l'os, ils émettent alors en continu des signaux d'information vers les cellules de surface.

Lorsque l'os subit un micro-crack au niveau de la surface d'une travée, les ostéocytes présents dans la zone meurent par apoptose et les signaux sont interrompus. Les cellules bordantes vont alors se rétracter afin de laisser le remodelage osseux se produire.

Les cellules souches mésenchymateuses vont alors se transformer en pré-ostéoblastes et exposer le RANK ligand, ceux-ci vont alors attirer les récepteurs RANK des pré-ostéoclastes. Les pré-ostéoclastes vont se multiplier et fusionner afin de former une cellule multi nucléées : un ostéoclaste.

L'ostéoclaste mature va se fixer à l'os et il va alors sécréter :

- Dans un premier temps des acides qui vont décalcifier l'os,
- Puis des enzymes qui elles vont digérer le collagène.

Pendant 3 semaines environ l'ostéoclaste crée une véritable lacune de résorption d'environ 40µm. Pendant son travail de digestion de l'os la cellule de résorption va laisser s'échapper des facteurs de croissance emprisonnés lors du remodelage précédent par les ostéoblastes. L'ostéoclaste va finir par mourir par apoptose, laissant la place aux pré-ostéoblastes.

Ceux-ci sous l'effet des facteurs de croissance vont se multiplier et se différencier en ostéoblastes matures. Pour protéger l'os d'un excès de résorption, ils vont sécréter l'ostéoprotégérine. Elle va se fixer sur le RANK L empêchant les pré-ostéoclastes de se fixer.

Les ostéoblastes vont se lier les uns aux autres et tapisser la lacune, leurs liaisons électrochimiques vont leur permettre de synthétiser la matrice osseuse de façon homogène. Ils sécrètent des microfibrilles de collagène de type 1 et la phosphatase alcaline indispensable pour la minéralisation de la matrice osseuse. Pendant le remplissage de la lacune, certains ostéoclastes vont rester emprisonnés et vont se différencier en ostéocytes. Il faut environ 120 jours pour la formation osseuse. A la fin du processus les ostéoblastes restants vont se différencier en cellules bordantes. La phase de minéralisation peut se poursuivre et peut durer plusieurs années.

1.2.2 Physiopathologie de l'ostéoporose

Un os dit normal correspond à un os possédant une homéostasie minérale et organique avec un remodelage physiologique. A l'opposition d'un os ostéoporotique présentant (voir figure 6) :

- Un amincissement des corticales et des travées,
- Une porosité corticale,
- Des travées perforées,
- Des connexions entre les tissus en diminution.

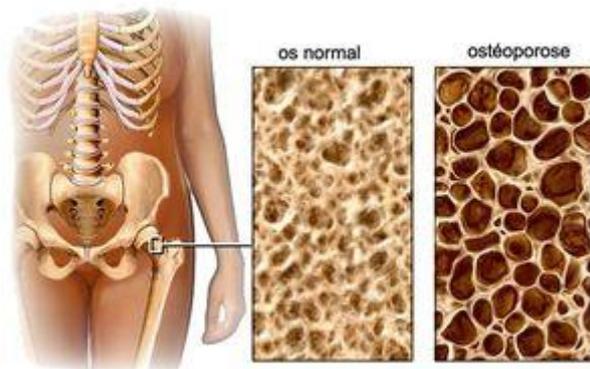


Figure 6 : Différence entre un os normal et un os ostéoporotique (source : Lombafit 2022)

La physiopathologie de l'ostéoporose est due à une altération de l'activité des cellules osseuses. Pour autant cette physiopathologie est différente selon le type d'ostéoporose. Le mécanisme physiopathologique de l'ostéoporose post ménopausique est différent de celui de l'ostéoporose sénile de même pour les ostéoporoses d'origines secondaires. Nous allons ici développer sous forme de schémas les mécanismes de l'ostéoporose post-ménopausique et sénile ainsi que la cortisonique : les formes les plus fréquemment rencontrées.

- Physiopathologie de l'ostéoporose post-ménopausique (Figure 7)

Lors de la ménopause chez la femme, une carence oestrogénique est observée ce qui entraîne une accélération du remodelage osseux avec pour conséquence une résorption plus importante et la formation de tissu osseux diminuée.

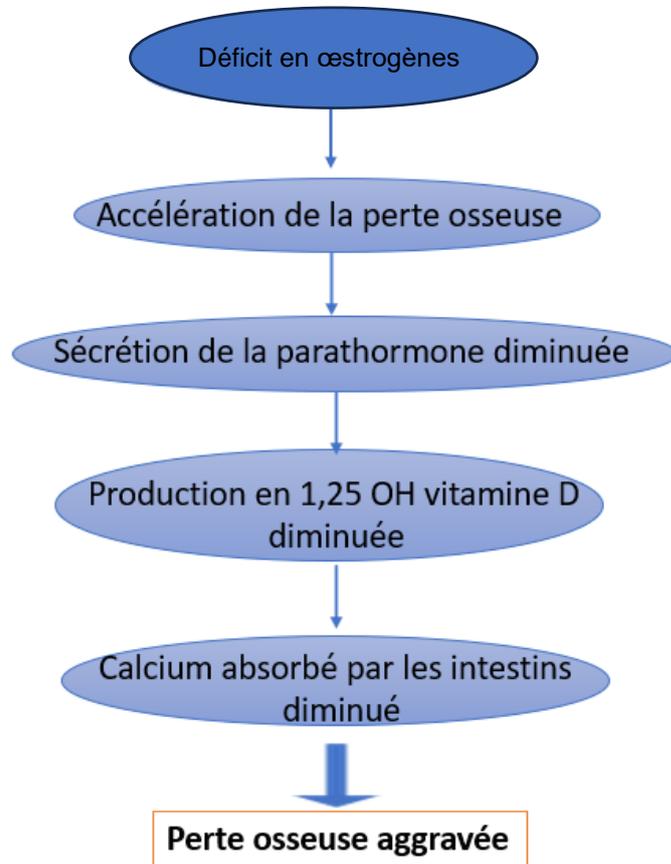


Figure 7: Schéma simplifié du processus post-ménopausique (document personnel : 2023)

- Physiopathologie de l'ostéoporose sénile (Figure 8)

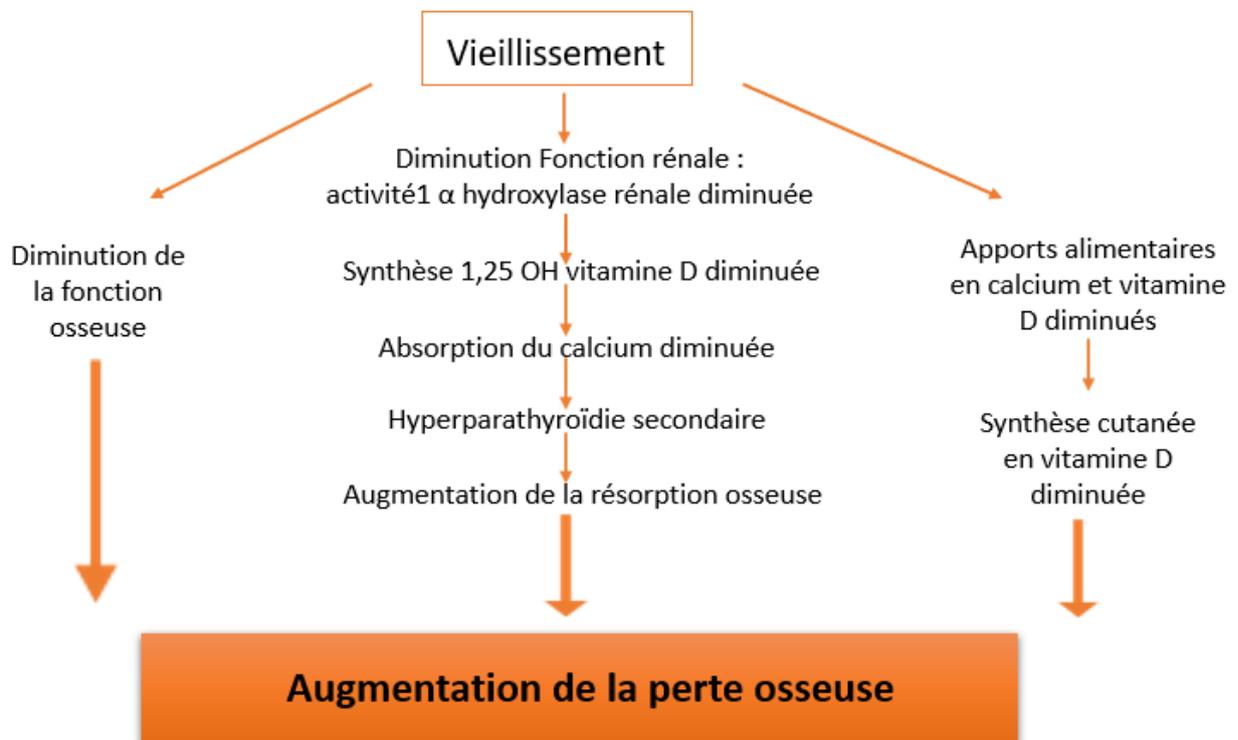


Figure 8 : Schéma simplifié du processus de l'ostéoporose sénile (document personnel : 2023)

- Physiopathologie de l'ostéoporose cortisonique (figure 9)

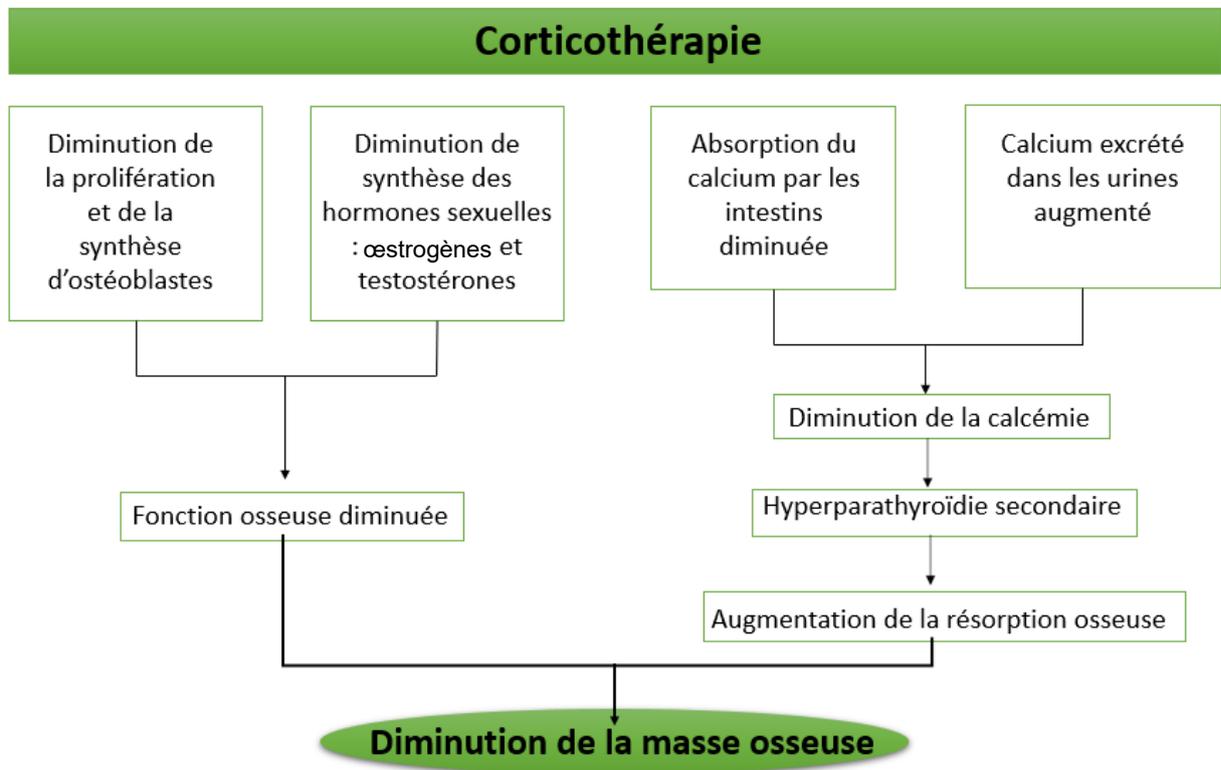


Figure 9 : Schéma simplifié du processus de l'ostéoporose cortisonique (document personnel : 2023)

1.2.3 Mesure DMO et score FRAX®

- Mesure de la dimension minérale osseuse

La mesure de la DMO (*Dimension Minérale Osseuse*) est très importante dans l'établissement du diagnostic de l'ostéoporose. L'ostéoporose est notamment due à une diminution de résistance osseuse et donc d'une fragilité osseuse mise en évidence par la mesure de la DMO.

Cette mesure est importante dans le diagnostic de l'ostéoporose. Au cours de la vie, la masse osseuse connaît une augmentation lors de la croissance. Avec l'âge, la masse osseuse diminue de façon physiologique chez l'homme et la femme. A la ménopause, on observe une zone de fragilité avec une diminution importante de l'os trabéculaire, celle-ci doit être surveillée par la mesure DMO. Pour les deux sexes, la valeur maximale de la DMO est atteinte en fin de croissance vers 20/30ans et correspond au pic de masse osseuse. (*Voir Figure 10*)

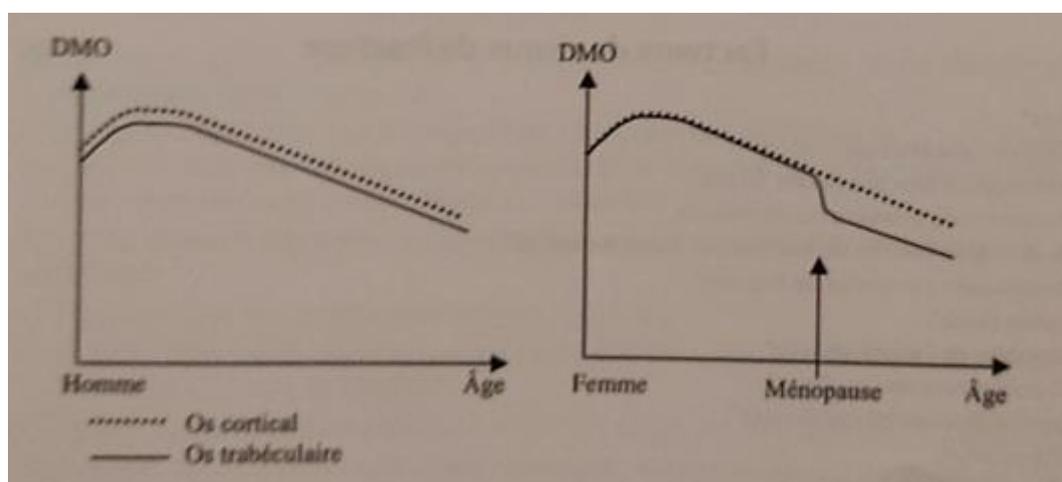


Figure 10 : Evolution de la masse osseuse chez l'homme et la femme en fonction de l'âge (source : COFER 2020)

Cette densité osseuse est objectivée par l'absorptiométrie biphotonique aux rayons X (*DXA en anglais*). C'est la technique de référence pour la mesure de la densité osseuse. Elle mesure avec précision la densité surfacique du tissu osseux mais ne permet en aucun cas de préjuger de la cause d'une densité basse. Cet examen sera expliqué dans la partie exploration radiologique de cette thèse (p.24/25).

Les résultats de la DXA permettent d'obtenir :

- La DMO exprimée en g/cm².
- Le T-score : le résultat exprimé correspond au nombre d'écart types séparant la DMO de celle du patient de référence. (Tableau 1)

Tableau 1 : Densitométrie de l'ostéoporose (source : OMS)

Définitions densitométrique de l'ostéoporose*	
T-score (en déviation standard, DS)	Densité osseuse
T-score > - 1	Normale
- 2,5 < T-score ≤ - 1	Ostéopénie
T-score ≤ - 2,5	Ostéoporose
T-score ≤ - 2,5 + fractures	Ostéoporose sévère

* Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS).

- Le Z-score : correspond à l'écart type de BMD (*Bone Mineral Density*) avec un adulte jeune de même sexe et de même race en référence contrairement au T-score qui a pour référence un adulte jeune.

Les résultats de la DMO et donc des T-score et Z-score permettent de choisir au mieux le traitement anti-ostéoclastique pour le patient. (Tableau 2)

Tableau 2 : Indications thérapeutiques dans l'ostéoporose post-ménopausique (source : GRIO 2022)

En fonction de la diminution du T score (au site le plus bas)	Fractures sévères (fémur, vertèbres, humérus, bassin, tibia, proximal)	Fractures non sévères	Absence de fracture et facteurs de risque d'ostéoporose et/ou de chutes multiples
T > -1	Avis de spécialiste	Pas de traitement	Pas de traitement
T ≤ -1 et > -2	Traitement	Avis du spécialiste	Pas de traitement
T ≤ -2 et > -3	Traitement	Traitement	Avis du spécialiste
T ≤ -3	Traitement	Traitement	Traitement

- Le score FRAX®

L'outil FRAX®-tool a été lancé en 2008 à l'Université de Sheffield. Il a été développé pour évaluer les risques de fractures, il est basé sur des études de cohorte de populations européennes, nord-américaines, asiatiques et australiennes. Le modèle individuel de ces cohortes intègre à la fois les risques de fracture et les risques cliniques telle que la DMO du col fémoral. Les algorithmes donnent alors une probabilité de fracture sur 10 ans du col du fémur et d'une fracture ostéoporotique (*vertébrale, humérale, hanche*).

Le FRAX-tool® est accessible aux professionnels de santé en plusieurs langues et il est possible de le calculer en ligne (*figure 11*). Il existe des formats papiers disponibles sur le site internet. Ce calcul n'est en aucun cas un outil de décision thérapeutique à lui seul. Le médecin devra juger de ce résultat accompagné des autres données cliniques de son patient pour établir un traitement.

Le FRAX-tool® se présente sous la forme d'un questionnaire à remplir. Pour l'utiliser il faut choisir notre pays d'origine, s'il n'est pas disponible il faut choisir un pays dont l'épidémiologie de l'ostéoporose est similaire. Le FRAX-tool® Il ne peut être utilisé chez un patient :

- Ayant moins de 40 ans et plus de 90 ans,
- Qui est déjà bénéficiaire d'un traitement pour l'ostéoporose ou ayant bénéficié d'un traitement par le passé,
- Ayant eu une fracture sévère (*humérus, col du fémur, vertébral, bassin ou 3 côtes simultanément*).

D'après les conclusions du Groupe de Recherche et d'Information sur les Ostéoporoses (*GRIO*), c'est un bon outil pédagogique pour la mise en perspective du résultat de BMD. Néanmoins il nécessite des précautions lors de son utilisation (*renseignement du T-score à l'anglaise sans espace par exemple*).

Veuillez répondre aux questions ci-dessous pour calculer la probabilité de fracture sur 10 ans sans ou avec DMO

The screenshot shows the FRAX online questionnaire interface. At the top, there are fields for 'Pays: France' and 'Nom/Identité:'. Below this is the 'Questionnaire:' section with 12 numbered questions. Questions 1-4 are demographic: 1. Age (40-90) or date of birth; 2. Sex (Male/Female); 3. Weight (kg); 4. Height (cm). Questions 5-9 are clinical risk factors: 5. Previous fracture; 6. Parental hip fracture; 7. Current smoker; 8. Glucocorticoids; 9. Rheumatoid arthritis. Questions 10-12 are secondary osteoporosis, alcohol consumption, and femoral neck DMO. Radio buttons are used for 'Non' and 'Oui' responses. A 'Calculer' button is located at the bottom right of the form area.

Figure 11 : Questionnaire en ligne du score FRAX (source : capture écran du site internet 2022)

1.2.4 Examens cliniques/biologiques et étude radiologique

- Examens cliniques

A l'examen clinique, il est important de réaliser un questionnaire médical pointilleux notamment sur plusieurs points :

- Antécédents familiaux de la maladie et des fractures,
- Antécédents de fractures,
- Des carences en vitamine D et calcium,

Pendant l'auscultation du patient plusieurs éléments sont à observer :

- Une taille diminuée, en effet avec l'âge il est possible d'observer un tassement des vertèbres entraînant une perte entre 0.5 et 1 cm de la taille du patient. Dans le cas de l'ostéoporose et notamment touchant les vertèbres, la perte de taille peut aller de 10 à 15 cm en moins.
- La posture différente typique de l'ostéoporose et la résultante de la cyphose dorsale accentuée. (Figure 12)

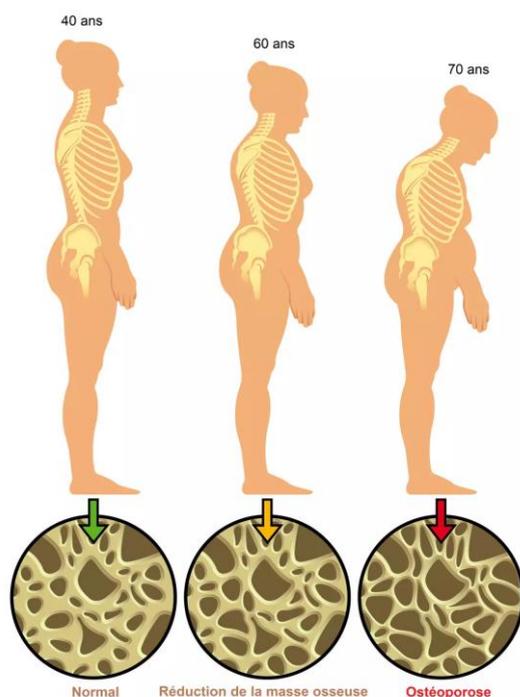


Figure 12 : Schéma objectivant la perte de taille liée à l'ostéoporose (source : image issue de l'article du Dr C. Lewandowski 2022)

- Etant une maladie évoluant silencieusement, il est important d'évaluer la douleur. Pour l'ostéoporose les douleurs sont principalement localisées au niveau du rachis.
- Tassement vertébral souvent d'apparition brutale et intense, le patient ressent une sensation de blocage. Peut disparaître ou laisser des douleurs chroniques.
- Rachialgie post fracturaire, souvent la conséquence d'une consolidation insuffisante de l'os. Elle est due à la modification des courbures du rachis. Ces

douleurs sont d'origines mécaniques (*musculaire, tendineuse, ligamentaire*) et peuvent être très invalidantes.

- Explorations radiologiques

Les examens radiologiques standards notamment du rachis restent très utiles pour confirmer un tassement vertébral. Il existe différentes déformations caractéristiques des corps vertébraux (*voir figure 13*) :

- Fracture en plateau vertébral,
- Un enfoncement de plateau supérieur de la vertèbre
- Une bi concavité du plateau supérieur et inférieur,
- Tassement dit « en galette » avec une hauteur du corps diminuée,
- Une forme cunéiforme provoque un tassement en coin avec pour conséquence un affaissement de la partie antérieure du corps vertébral. Chez un patient présentant plusieurs vertèbres cunéiformes aura une cyphose plus marquée.

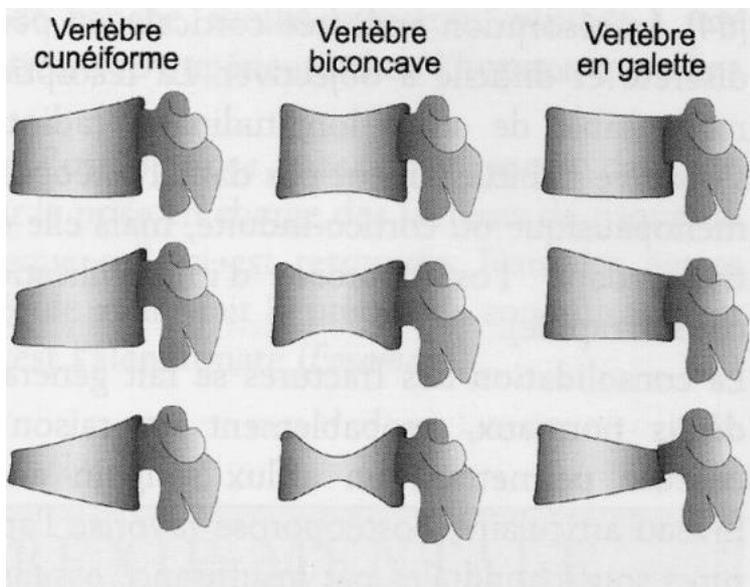


Figure 13 : Différentes déformations du corps vertébral (schéma issu d'un cours sur les Bases de sémiologie radiologique A.Raymond, D.Régent)

Certaines fractures peuvent être observées via des IRM ou des scintigraphies osseuses notamment dans la recherche de fractures vertébrales et des fractures du membre supérieur ou encore des fissures de fatigue non visibles avec des radiographies classiques.

La DXA est l'examen radiologique de choix pour mesurer la DMO (Figure 13) nécessaire pour établir le diagnostic de l'ostéoporose, les caractéristiques de cet examen sont :

- Un temps d'examen court en quelques minutes,
- Une visualisation des clichés en deux dimensions,
- Une bonne reproductibilité,
- Une faible irradiation.

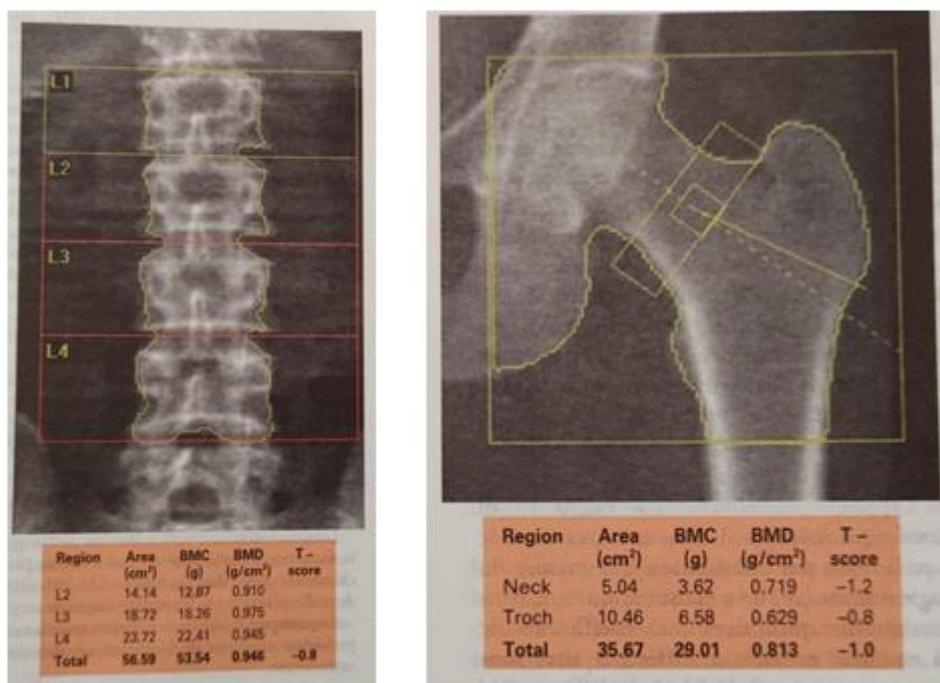


Figure 14 : Exemples d'examens par DXA du rachis et du col du fémur dans sa région transcervicale (source : Guillevin et al. 2020)

Lors de la réalisation de l'examen, le radiologue choisit différents sites squelettiques avec des niveaux d'os cortical et trabéculaire différents. Les sites d'examens sont majoritairement le rachis lombaire (*généralement mesurées sur 3 ou 4 vertèbres*) constitué en grande partie d'os spongieux et l'extrémité supérieure du fémur dans sa partie transcervicale riche en os cortical (Figure 14). Cette technique consiste à envoyer des rayons X à travers l'os et de pouvoir en mesurer l'intensité des rayons sortant, permettant ainsi d'en établir la DMO.

- Examens biologiques

Les examens biologiques ont pour but principal d'éliminer un diagnostic différentiel :

- Une ostéopathie maligne comme un myélome ou des métastases
- Une fragilité osseuse bénigne n'ayant aucun lien avec l'ostéoporose.
- Une hyperparathyroïdie.
- Une anomalie de la minéralisation osseuse correspondant à une ostéomalacie.
- La maladie de Paget caractérisé par une mauvaise qualité de l'os due à un hyper remodelage osseux.

C'est une étape importante dans le diagnostic de cette pathologie, le bilan biologique est dit « normal » mais elle permet par ses éléments négatifs de faire le diagnostic étiologique des tassements vertébraux.

Le bilan biologique de l'ostéoporose comprend :

- La Vitesse de Sédimentation ou VS qui mesure la vitesse à laquelle les globules rouges vont chuter dans le tube de sang placé à la verticale. Elle est généralement normale mais elle peut augmenter de façon modérée et transitoire à la suite d'un tassement vertébral.
- Une électrophorèse des protéines sériques : élimination d'un myélome.
- Le dosage des marqueurs sanguins et urinaires :
 - Calcémie (normale),
 - Phosphatémie (normale),
 - Calciurie (normale ou augmentée),
 - Créatinémie où une estimation de la clairance est calculée selon une formule (Crockcroft ou MDRD ou CKD-ER).
 - L'hydroxyproline urinaire qui est un marqueur de la résorption osseuse.
 - La vitamine D pour écarter les anomalies du BPC (*Bilan Phospho-Calciq*ue) et les pathologies associées comme ostéomalacie.
 - Les phosphatases alcalines ou l'ostéocalcine qui sont des marqueurs de l'ostéof
 - Pour éliminer les diagnostics différentiels une analyse de la protéinurie est nécessaire.

1.3 Les traitements de l'ostéoporose

1.3.1 Traitement historique : vitamine D + calcium

La vitamine D associée au calcium est le traitement de base de l'ostéoporose. C'est une recommandation internationale. En effet, avec l'âge une carence de ces deux éléments est observée s'accompagnant d'une fragilisation de l'os, plusieurs facteurs en sont responsables :

- Diminution de l'apport en vitamine D et en calcium provenant de l'alimentation,
- Une capacité de résorption de la muqueuse intestinale diminuée,
- Une faible exposition solaire impliquant une diminution de la synthèse de vitamine D par la peau,
- Une forme active de la vitamine D en diminution.

Des études ont montré que l'apport en calcium venant de l'alimentation n'est pas suffisante. Il existe peu de patients chez lesquels la prescription de calcium n'est pas possible notamment chez des patients présentant une hypercalcémie, des lithiases ou une insuffisance rénale sévère.

En ce qui concerne la vitamine D, on observe chez les personnes âgées et chez les patients atteints de pathologies digestives une carence en vitamine D. Cette vitamine est indispensable car elle favorise le passage du calcium de l'intestin vers le sang ainsi que sa fixation et son intégration dans la substance fondamentale de l'os.

Cette combinaison est un complément de choix pour les patients atteints d'ostéoporose ou présentant un risque.

Chez les patients ostéoporotiques ou à risque d'ostéoporose

Dans l'attente de la possibilité d'administration journalière, on continue une administration espacée en privilégiant les doses les moins fortes et un espacement plus court (l'avantage est probablement une meilleure observance/adhérence par rapport à une administration journalière)

- Dans un 1^{er} temps, prescrire une **dose de « recharge »** :
50 000 UI de vitamine D3 par semaine pendant 8 semaines chez les patient(e)s qui ont une **25OHD < 20 ng/mL**
50 000 UI de vitamine D3 par semaine pendant 4 semaines chez les patient(e)s qui ont une **25OHD entre 20 et 30 ng/mL**
- Après cette phase de recharge, prescrire un **« traitement d'entretien »** :
50 000 UI par mois de vitamine D3
- Après **3 à 6 mois** sous ce **« traitement d'entretien »**, redoser la **25OHD** :
Si la **25OHD** est toujours **< 30 ng/mL**, on peut :
 - ou réduire l'intervalle entre les prises (par ex : **50 000 UI toutes les 2 semaines**)
 - ou augmenter la posologie (par ex : **80 000** ou **100 000 UI par mois**)Si la **25OHD** est **> 60 ng/mL** (situation exceptionnelle) :
 - la seule solution est contradictoire avec les recommandations précédentes
 - Il faut espacer davantage les prises (par ex : **50 000 UI tous les 2 mois**) en attendant une éventuelle disponibilité de formes moins dosées.

Figure 15 : Modalités pratiques de substitution en vitamine D (source : Elsevier Masson 2019)

1.3.2 Anti-ostéoclastiques

Ils ont pour but de prévenir les fractures d'origines ostéoporotiques, leurs efficacités ont été prouvées dans la littérature. Ils sont généralement prescrits au long court selon la DMO et d'autres facteurs d'origines fracturaires, et uniquement pour des patients ayant eu une fracture sévère de faible intensité ou présentant des facteurs risques avérés.

- Biphosphonates

Les biphosphonates sont le traitement de première intention dans le cadre de la prise en charge thérapeutique de l'ostéoporose. Il existe 3 DCI (*Dénomination Commune Internationale*) :

- Acide alendronique (*Alendronate, Fosamax, Steovess*),
- Acide risédronique (*Actonel*),
- Acide zolédronique (*Aclasta*).

Ces traitements ont pour action d'inhiber l'activité de remodelage des ostéoclastes. Pour cela les biphosphonates vont empêcher la formation des liaisons sur les sites de résorption osseuse, cet effet n'a aucune action directe sur la formation osseuse. (*Figure 16*)

La prise est la même quelle que soit la molécule, il faut avaler le comprimé en entier au lever avec un verre d'eau plate en étant à jeun. Suivant la prise il est recommandé de ne pas s'allonger pendant les 30 minutes après l'ingestion.

Concernant les posologies (*Tableau 3*) :

Tableau 3 : Posologie des bisphosphonates (source : GRIO octobre 2022)

DCI	Spécificités	Formes galéniques	Posologie
Acide alendronique	Alendronate Téva Fosamax } Steovess } Substituable	Cp 10mg Cp 70mg Cp effervescent 70mg	10mg par jour soit 70mg par semaine
Acide alendronique + vitamine D3	Fosavance } Adrovanse } Substituable	Cp 70mg/2 800 UI Cp 70mg/5 600 UI	70mg par semaine
Acide risédronique	Actonel (substituable) Actonel gastrorésistant	Cp pelliculés 5mg, 35mg ou 75mg Cp 35mg	5mg par jour 35mg par semaine 75mg 2jours consécutif par mois
Acide risédronique + calcium et vitamine D3	Actonelcombi	Cp pelliculés et granulés de effervescents de 35mg + 1 000mg/ 880 UI	35mg par semaine + 1 sachet par jour pendant les 6 jours suivant
Acide zolédronique	Aclasta (substituable)	Solution pour perfusion 5mg	1 fois par an en IV pendant 15min

Il existe des contre-indications à la prise de biphosphonates :

- Interactions réduisant leur absorption dans le tube digestif : magnésium, calcium, fer, antiacides.
- Grossesse et allaitement.
- Les insuffisances rénales sévères.
- Une hypocalcémie.
- Troubles œsophagiens.
- Incapacité à rester assis pendant 30 minutes suivant la prise du comprimé.

- Raloxifène

Le Raloxifène (*Evista, Opruma*) est un modulateur sélectif de l'activation des récepteurs aux œstrogènes. Il est prescrit dans le cadre de l'ostéoporose post-ménopausique pour des patientes de moins de 70 ans, afin de réduire le risque de fractures vertébrales chez ces patientes.

L'action du Raloxifène est similaire à l'action des œstrogènes. Il possède une action de modulateur sélectif de l'activation des récepteurs « Serm » aux œstrogènes. Cette action va permettre une activité agoniste sur l'os concluant par un arrêt de la résorption osseuse par les ostéoclastes et une stimulation du gène impliqué dans leur apoptose sera observée. (Figure 16)

Tableau 4 : Posologie Raloxifène (sources : GRIO 2022)

DCI	Spécificités	Formes galéniques	Posologie
Raloxifène	Evista Opruma } Substituable	Cp 60mg	60mg par jour

Il existe des contre-indications pour la prise de Raloxifène :

- Les troubles thrombo-emboliques veineux : en évolution ou par le passé.
- La grossesse et l'allaitement.
- Une insuffisance rénale sévère.
- Cancer de l'endomètre : diagnostiqué ou en suspicion.
- Saignements inexplicables des parties génitales.

- Denosumab

Le Denosumab est un anticorps monoclonal ciblant le récepteur RANK-L (*Prolia*). Il est le traitement de deuxième intention de l'ostéoporose postménopause. Il est à utiliser après un traitement par biphosphonates. Il reste un médicament dit « d'exception », en effet, ce terme est utilisé pour les médicaments particulièrement coûteux selon son prix individuel ou lié à son utilisation générale. La prescription initiale est souvent réalisée par un gynécologue, un gériatre, un interne ou un rhumatologue.

Dans certains cas, où il est prescrit avant il sera nécessaire à son arrêt de mettre le patient sous biphosphonates. En effet, en raison d'un risque de rebond du remodelage du tissu osseux, un arrêt du traitement par Denosumab peut conduire à des fractures vertébrales.

Son principe d'action consiste à inhiber la formation, l'activation et la survie des ostéoclastes. Etant un anticorps monoclonal, il va alors se fixer sur sa cible la protéine ligand RANK produite par les ostéoblastes. La fixation va permettre d'empêcher le récepteur RANK présent sur la membrane des ostéoclastes et ces précurseurs de se fixer à cette protéine. (Figure 16)

Tableau 5 : Posologie Denosumab (source : GRIO 2022)

DCI	Spécificités	Formes galéniques	Posologie
Denosumab	Prolia	Solution injectable de 60mg en seringue préremplie	1 injection 60mg par voie sous-cutanée tous les 6 mois (cuisse/ventre/bras)

Le Prolia est une solution injectable par voie sous-cutanée tous les 6 mois. L'injection peut être réalisée au niveau de la cuisse, du ventre ou encore en haut du bras. (Tableau 5)

Cet anticorps monoclonal présente 2 contre-indications :

- Allaitement et grossesse,
- L'hypocalcémie.

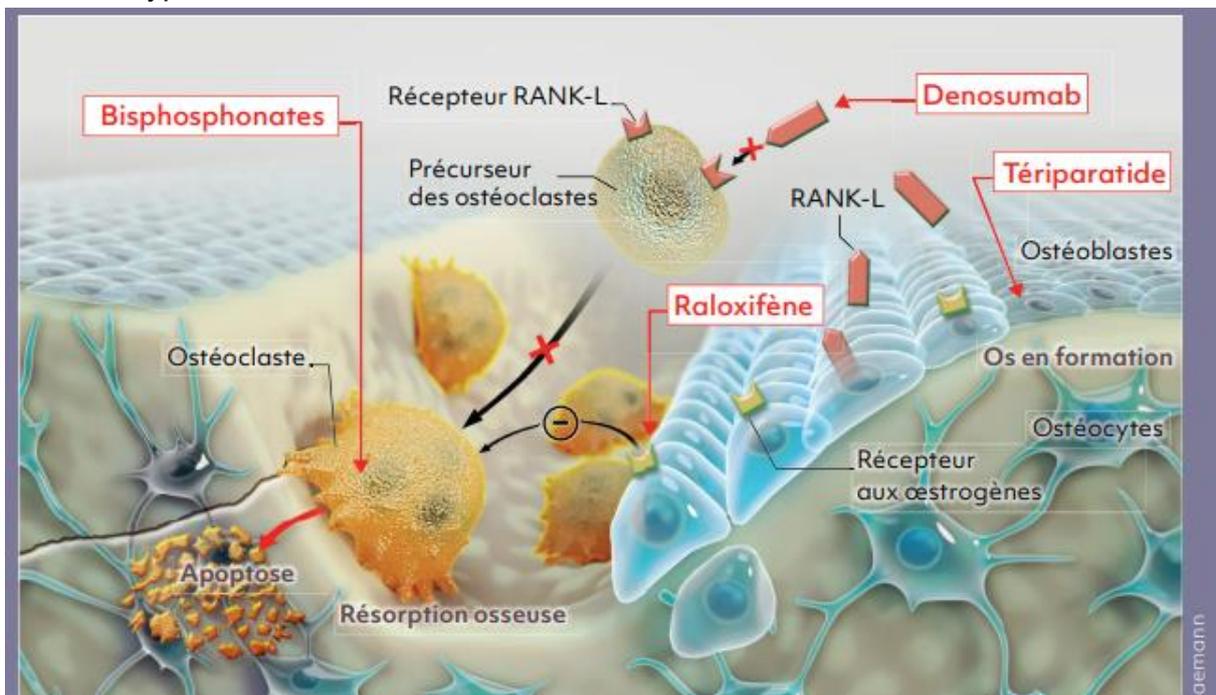


Figure 16 : Schéma d'actions des différentes thérapeutiques de l'ostéoporose (source : GRIO 2022)

1.3.3 Ostéoformateurs

La Téréparatide (*Forstéo, Livogiva, Movymia, Terrosa*) est un traitement dit « ostéoformateur » car il favorise la reconstruction de l'os, c'est un traitement d'exception mais peut être prescrit par un médecin généraliste.

Il s'agit d'un traitement hormonal, par les hormones parathyroïdiennes dans leur partie active de la parathormone humaine (*PTH*) et de ces analogues. Par son action directe sur les ostéoblastes, il va favoriser la production osseuse accompagnée d'une hausse de l'absorption du calcium au niveau intestinal et au niveau des tubules rénaux la réabsorption du calcium. (*Figure 16*)

Tableau 6 : Posologie ostéoformateurs (source : GRIO 2022)

DCI	Spécialité	Formes galéniques	Posologie
Téréparatide	Forstéo (<i>substituable</i>)	Solution injectable en stylo prérempli de 20µg/80µl	1 injection sous-cutanée de 20µg par jour (<i>cuisse ou abdomen</i>)
	Livogiva	Solution injectable en stylo 20µg/80µl	
	Movymia	Biosimilaire	
	Terrosa		

La prise de cette thérapeutique se réalise en une injection sous cutanée au niveau de la cuisse ou de l'abdomen une fois par jour. Il est important de souligner que le traitement ne doit pas excéder les 24 mois en raison du risque d'ostéosarcomes.

Les principales contre-indications à ce traitement sont :

- La grossesse et l'allaitement,
- Les maladies du métabolisme osseux comme la maladie de Paget,
- Antécédent de radiothérapie (*par implant ou conventionnel*),
- L'hypocalcémie,
- Les métastases osseuses ou tumeurs malignes osseuses,
- L'insuffisance rénale sévère.
- Interaction avec les digitalines.

Des études sur des animaux et des êtres humains ont démontré que contrairement à une exposition continue, une exposition intermittente des os à l'hormone parathyroïdienne augmente la formation du tissu osseux avec de plus petites augmentations de la résorption osseuse, entraînant un effet anabolisant.

2. Traitement de l'ostéoporose : comparatif et bénéfiques pour le patient

2.1 Conséquences de l'ostéoporose

La survenue de fractures par insuffisance osseuse représente toute la gravité de la maladie ostéoporotique surtout après 50 ans. Par an en France le coût des fractures d'origine ostéoporotique représente 5.4 milliards d'euros par an à la sécurité sociale. D'après un rapport de l'International Osteoporosis Foundation (IOF) pour l'année 2017 380 000 nouvelles fractures ont été enregistrées en France. L'IOF prévoit pour 2030 une augmentation inquiétante des fractures de 26%.

En 2013, environ 177 000 patients de 50 ans et plus ont été hospitalisés pour une fracture d'origine ostéoporotique tous sites confondus. Cela représentait 3 femmes pour 1 homme avec 2 tiers des hommes âgés de plus de 70 ans. Il a été observé une augmentation du nombre d'hospitalisations pour fractures de 9% entre l'année 2011 et 2013. L'année suivante il été relevé que 7% de ces patients ayant été hospitalisés sont décédés pour la plupart des hommes, 12% d'entre eux ont eu une nouvelle fracture et 40% ont été réhospitalisés.

Il est indispensable au vu de ces chiffres de distinguer parmi les fractures celles sévères, qui présentent aujourd'hui un excès de mortalité à court et moyen terme et un risque plus important pour le patient d'avoir une nouvelle fracture dans les 2/3 ans suivant la première.

2.1.1 Fractures du col du fémur [82]

Les fractures du col peuvent être définies en 2 catégories (voir Figure 17) :

- Les fractures cervicales « vraies », elles sont localisées au niveau du col du fémur.
- Les fractures trochantériennes et sous-trochantériennes siégeant au niveau de la zone d'insertion du col sur le fût fémoral.

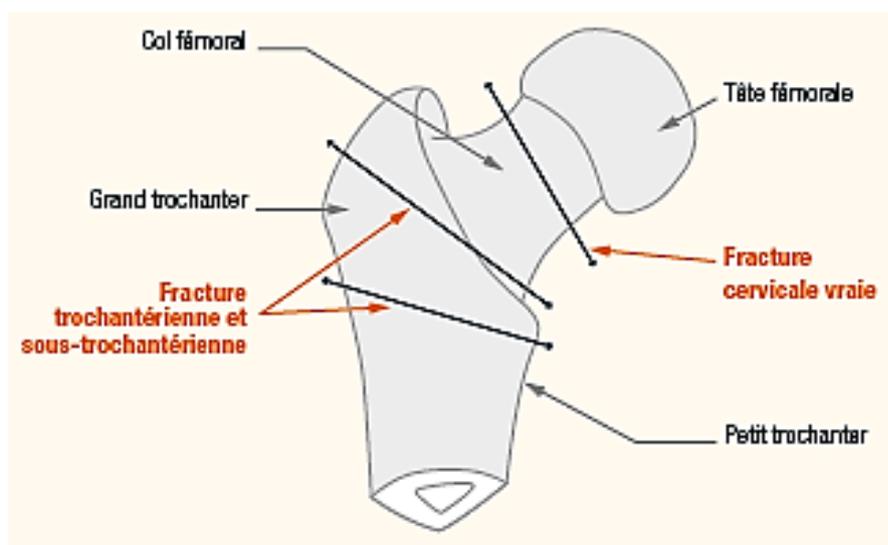


Figure 17 : Localisations fractures du col du fémur (source : DREES 2016)

Les fractures du col du fémur sont la conséquence la plus grave. En moyenne elles sont observées chez des patients de plus de 85 ans. Son incidence augmente avec l'âge et à la ménopause chez la femme. En France, on récence environ 60 000 fractures ESF (*Extrémité Supérieure du Fémur*) par an. Toute sa gravité provient de sa morbidité et de sa mortalité importantes. Environ 20% des patients hospitalisés pour une fracture de l'ESF décèdent dans les 6 mois. Dans les 30 premiers jours suivant la fracture la mortalité reste élevée entre 8/10%, de même pour le décès la première année qui est d'environ 20/28%. Il est important de noter qu'un tiers des décès est directement liés à la fracture elle-même.

En 2016, le ministère de la santé s'est penché sur la mortalité suivant une fracture du col du fémur. L'étude était basée sur les chiffres de l'année 2008/2009 où le taux d'incidence était de 42.5 pour 10 000 personnes de plus de 55 ans. Pendant ces 2 années 94 382 personnes ont été hospitalisées pour une fracture de l'ESF. Pour la plupart soit 97.3% des patients furent pris en charge pour une seule fracture durant un seul séjour. Dans l'étude, seuls les 2.7% restants correspondant à une deuxième fracture ont été retenus pour étudier la mortalité.

L'exploitation du DREES a permis d'établir un taux de mortalité de 16.4% de l'ensemble de la population après 5 mois suivant la survenue d'une fracture. On observe une mortalité plus importante chez l'homme soit 23.8% des hommes et 14.4% des femmes (*voir Figure 18*).

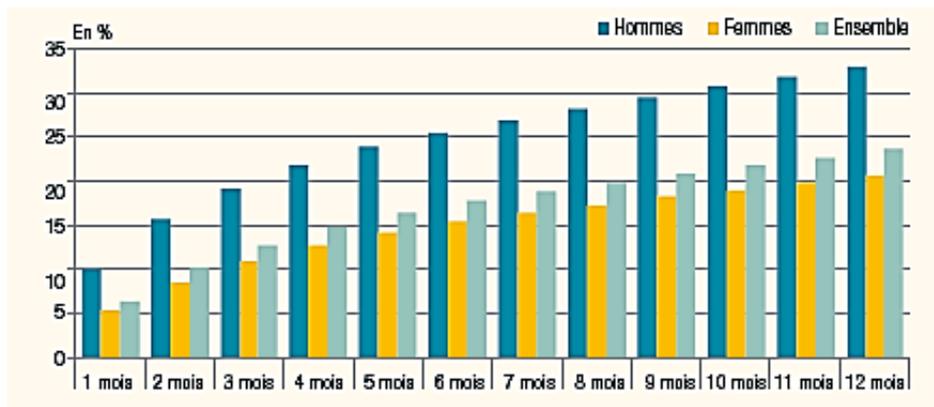


Figure 18 : Mortalité selon le sexe et le délai après une fracture survenue en 2008-2009 (source : DREES 2016)

Le taux de mortalité dépend aussi de l'état de santé générale du patient lors de la fracture. Le score de Charlson (*de 0 à 6+*) permet au personnel soignant de se rendre compte de l'état de santé d'un individu. L'étude a mis en évidence que 45.1% des femmes hospitalisées ayant un score de 4 à 5 sont décédées un an plus tard. (*Voir Figure 19*).

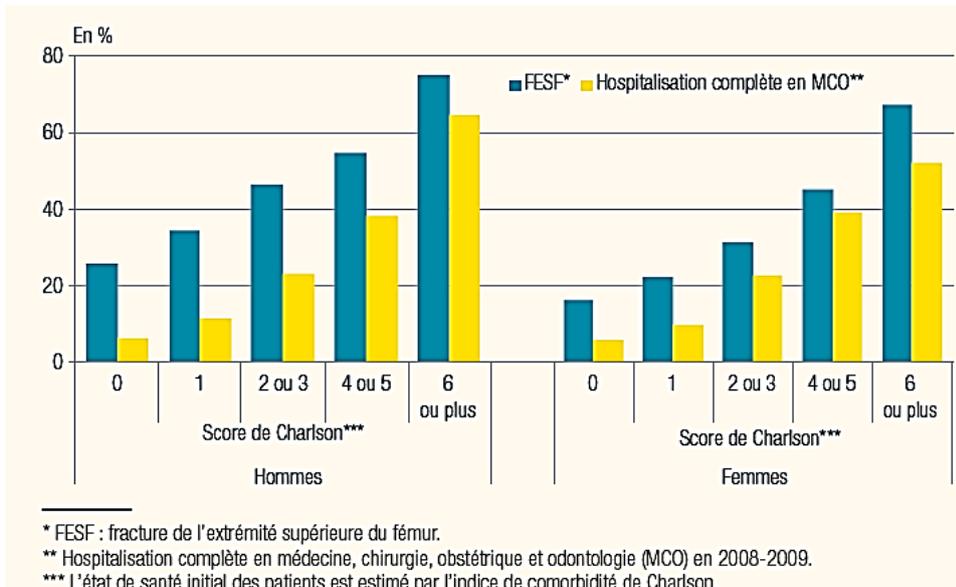


Figure 19 : Mortalité un an après une fracture survenue en 2008-2009 selon l'état de santé du patient (source : DREES 2016)

A la suite de cette étude, le ministère a conclu qu'une femme sur cinq et un homme sur trois décèdent dans l'année qui suit la fracture de l'ESF.

2.1.2 Fractures vertébrales

La fracture vertébrale est l'événement caractéristique de l'ostéoporose, elle survient souvent entre 65 et 70 ans. Elle représente 70 000 fractures par an en France avec un taux d'incidence de 12% chez les femmes de 50 à 79 ans.

Contrairement aux fractures périphériques de gravité binaire, les fractures vertébrales peuvent être de sévérité variable classée en 3 grades selon la classification semi-quantitative de Gênant (voir Figure 20). Le grade est défini selon l'importance de la diminution de la hauteur vertébrale (corps) dans sa partie antérieure et/ou moyenne. L'évaluation visuelle de cette perte est très importante.

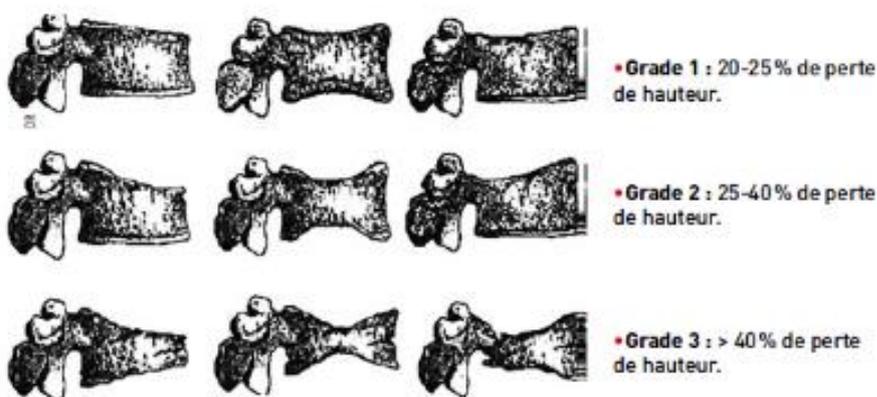


Figure 20 : Classification semi-quantitative de Gênant (source : Research Gate (modifié) 2011)

Le nombre de fractures vertébrales est également important à prendre en compte. En effet, chez la personne âgée ces fractures peuvent survenir sans chute mais de façon spontanée au cours de gestes simples de la vie quotidienne.

La fracture vertébrale peut être très douloureuse et provoquer des séquelles comme la perte de mobilité ou encore des difficultés à respirer. Elle peut être aussi de douleur minime voire même être confondus avec une pathologie disco-vertébrale banale. L'indication de réaliser une radiographie du rachis n'est pas simple, il faut rechercher une fracture pouvant amener à un pronostic de la maladie mais il faut aussi éviter l'exposition inutile aux rayons.

2.1.3 Fractures du poignet et de l'humérus

Dans la maladie ostéoporotique, des fractures du poignet et de l'humérus peuvent être observées environ 35 000 par an en France. La plupart du temps vers l'âge de 55 ans, des fissures liées à l'insuffisance osseuse sans circonstances particulières associées à un traumatisme minime peuvent être mis en évidence.

Le plus souvent une IRM est prescrite pour établir un diagnostic, puisque sur une étude radiologique classique elles sont quasiment invisibles. Par la suite, l'exploration permettra d'établir l'indication de la recherche de l'ostéoporose par ostéodensitométrie.

2.2 Comparatif : traitement historique et anti-ostéoclastiques

2.2.1 Efficacité

Le service médical rendu par un médicament (SMR) permet d'évaluer son intérêt clinique en fonction de ses performances cliniques et selon la gravité de la maladie traitée. La commission de transparence de la Haute Autorité de Santé (HAS) évalue cet intérêt qui peut être : important, modéré, faible ou insuffisant. Par la suite la collectivité prendra une décision sur la prise en charge du médicament. Dans le cas de l'ostéoporose tous les traitements présentés dans cette thèse présentent un SMR très satisfaisant.

- Les biphosphonates

Ce sont des traitements extrêmement efficaces. Après 3 ans de traitement sous biphosphonates, une réduction des fractures est observée :

- 40 à 70% des fractures vertébrales,
- 25 à 40% des fractures non vertébrales,
- 40 à 53% des fractures de la hanche.

Le risque de fractures atypiques des fémurs (*AFF en anglais*) est bas après 5 années de traitement. Il a été démontré que 5 ans de biphosphonates sont responsables de moins d'une AFF par an et a permis 100 fractures d'être évitées.

- Supplémentation en vitamine D et calcium

Ce complément aux traitements anti-ostéoclastique permet de corriger les éventuelles carences vitamino-calcique chez les patients ayant un haut risque de carence³.

En 2014, une étude a évalué l'effet de cette supplémentation sur la survenue de fractures chez des femmes ménopausées et chez des hommes âgés de plus de 65 ans⁴. Cette méta-analyse a eu pour résultat une réduction de 16% des fractures de la hanche en comparaison à un traitement sans supplément. Malheureusement cette analyse n'a pas été réalisée en tenant compte de la présence ou non d'une ostéoporose.

En 2015, 2 méta-analyses⁵ ont remis en question l'utilité de la supplémentation en calcium (*avec ou sans vitamine D*). La première a évalué cet apport sur la DMO et l'autre sur la prévention des fractures chez des sujets de plus de 50 ans. Les conclusions de ces deux études ont été :

- Une augmentation de la DMO non progressive et faible (*de 0.7 à 1.8% au niveau des 5 sites osseux sur 1 à 2.5 ans de traitement*) entraînant peu de chance de réduire significativement le risque de fracture.

³ Prentice RL, Pettinger MB, Jackson RD, Wactawski-Wende J, Lacroix AZ, Anderson GL, et al. Health risks and benefits from calcium and vitamin D supplementation: Women's Health Initiative clinical trial and cohort study. *Osteoporos Int.* 2013; 24(2): 567-80.

⁴ Bolland MJ, Leung W, Tai V, Bastin S, Gamble GD, Grey A, et coll. Calcium intake and risk of fracture: systematic review. *BMJ.* 2015; 351: h4580.

⁵ Tai V, Leung W, Grey A, Reid IR, Bolland MJ. Calcium intake and bone mineral density: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2015; 351: h4183.

- Les preuves que l'apport de calcium en supplément préviennent les fractures sont malheureusement faibles et mal établies.

Etant donné, l'absence d'études sur des traitements BPs sans calcium + vitamine D la co-administration reste recommandée.

- Raloxifène

Il a été démontré qu'il réduit le risque de fractures vertébrales, mais pas pour les fractures non vertébrales.

Le Raloxifène possède des effets extra osseux notamment :

- La diminution significative du risque de cancer mammaire observé chez les femmes traitées pendant quatre ans.
- Une tolérance endométriale satisfaisante avec une incidence comparable aux patientes recevant un placebo, concernant les saignements vaginaux, du cancer de l'endomètre ou encore de l'hyperplasie endométriale.

- Tériparatide

Un traitement sous ostéoformateur permet de réduire le risque de

- Fractures vertébrales de 65 %,
- Et des fractures non vertébrales de 53 %.

Il permet aussi une augmentation de la DMO notamment dans la partie lombaire du rachis et le col du fémur. Cette amélioration de la DMO a été démontré par une méta analyse⁶ réalisée en 2019 en Chine sur des patientes traitées pour une ostéoporose post-ménopausique afin de comparée son efficacité en comparaison avec le traitement de première intention.

- Denosumab

Les résultats de l'essai FREEDOM⁷ ont montré que le traitement par Denosumab était associé à une réduction de

- 68 % des fractures vertébrales,
- 20% non vertébrales
- 40 % des fractures de la hanche.

Les densités minérales osseuses vont continuer d'augmenter régulièrement de la colonne vertébrale comme à la hanche. Les accidents de fractures atypiques de fémur sont très faibles avec deux événements sur plus de 4 000 patientes traitées au long terme.

⁶ Yuan F, Peng W, Yang C, Zheng J. Teriparatide versus bisphosphonates for treatment of postmenopausal osteoporosis: A meta-analysis. *Int J Surg.* 2019; 66: 1-11.

⁷ Bilezikian JP, Lin CJF, Brown JP, Wang AT, Yin X, Ebeling PR, et coll. Long-term denosumab treatment restores cortical bone loss and reduces fracture risk at the forearm and humerus: analyses from the FREEDOM Extension cross-over group. *Osteoporos Int.* 2019; 30(9): 1855-64.

2.2.2 Effets secondaires

Les traitements de l'ostéoporose comme tout autre traitement provoquent des effets indésirables.

- Raloxifène

Le Raloxifène présente les effets secondaires suivants :

- Augmente l'incidence des bouffées de chaleur,
- Risque plus élevé de thrombo-embolie veineuse,
- Des effets sur les seins et l'utérus,
- Risque cardio-vasculaire,
- Crampes musculaires,
- Facteur de risque important d'AVC.

- Tériparatide

Concernant le traitement sous Tériparatide, la Food and Drug Administration (*FDA*) a limité la durée du traitement à 24 mois. En raison d'une augmentation du risque d'ostéosarcome observé chez les rongeurs en pleine croissance et traité avec des doses importantes en Tériparatide, la durée est alors fixée par les autorités compétentes. A l'heure d'aujourd'hui, la surveillance post-commercialisation ultérieure des patients sous ce médicament n'a pas révélé une potentielle augmentation du risque de développer un ostéosarcome.

Ce traitement induit une accélération du remodelage osseux intra-cortical, ce phénomène est à l'origine d'une augmentation de la porosité et une diminution transitoire de la densité osseuse sur des sites corticaux tels que le col fémoral ou le radius distal. Une supplémentation avec des anti-ostéoclastiques après les 18/24 mois sera fortement recommandée.

Le risque d'ostéonécrose des maxillaires lié à la prise d'un traitement sous Tériparatide n'a à l'heure actuelle dénombré aucun cas rapporté à ce jour. De plus, une étude récente⁸ réalisée sur des rats a conclu qu'une prise intermittente de ce médicament pourrait avoir un effet dans la résolution d'une ostéonécrose des maxillaires de stade 2 ou 3.

⁸ Health Sci. Dis: Vol 23 (11) November 2022 pp 1-8

- Denosumab

Pour le Denosumab, il existe un risque infectieux notamment urinaire ou des voies respiratoires supérieures pouvant aller jusqu'à la cellulite infectieuse.

La résorption osseuse est puissante mais peut être contrôlée, néanmoins la durée d'efficacité de l'anticorps est limitée dans le temps, et cet aspect contraste avec les BP qui s'accumulent et persistent sur les surfaces osseuses. Il présente donc un risque de rebond du remodelage osseux lors de l'arrêt du traitement, cela peut conduire à des fractures vertébrales multiples accompagnée d'une perte densitométrique consécutive. Pour éviter ce phénomène, il est recommandé de prévoir un traitement par biphosphonates en relais du traitement par Denosumab.

- Vitamine D

La supplémentation en vitamine D peut provoquer des effets non souhaités si celle-ci n'est pas prescrite correctement, il est donc important de suivre les recommandations établies.

- Calcium

Des données sur la tolérance du calcium ont été publiées, conduisant à un risque cardiovasculaire associé. En 2012, la commission de la Transparence a conclu à une augmentation cardiovasculaire associée à la prise de calcium en complément.

- Biphosphonates

Les principaux soucis limitant l'utilisation des biphosphonates sont les effets secondaires rares, tels que les fractures atypiques du fémur et son efficacité non prouvée après 5 ans de traitement. Dans une étude de cohorte réalisée en 2020 a émis comme conclusion : qu'aucun avantage ou préjudice pour une fracture de la hanche n'ont été associés à l'arrêt du traitement à 5 ans ou à sa prolongation de 5 années supplémentaires. Il a été suggéré d'une poursuite de 2 ans supplémentaires mais n'ayant aucune donnée à ce sujet, il est important de réévaluer le traitement et le risque de fracture de son patient pour déterminer la thérapeutique à suivre.

- L'ostéonécrose des maxillaires (ONM)

Pour le Denosumab et les bisphosphonates, il existe une complication dentaire : l'ostéonécrose des maxillaires (ONM). Le risque d'ONM pour le Denosumab est similaire à celui observé avec les bisphosphonates⁹.

L'ONM est d'origine infectieuse post radique ou médicamenteuse notamment dans la cadre du traitement de l'ostéoporose. Cet effet indésirable lié aux thérapeutiques entraîne une régulation agissant négativement sur le métabolisme osseux et/ou l'angiogenèse provoquant la nécrose osseuse de l'os maxillaire et/ou de la mandibule qui s'expose en bouche. Classiquement elle se définit comme une exposition intra-orale d'un os nécrotique non recouvert de tissus muco-gingivaux ou d'un os nécrotique sondable à travers une fistule soit intra orale soit extra orale.

→ Aspect clinique

Les OMN se déclarent généralement par une exposition de l'os de la cavité buccale avec plus ou moins de douleurs, aucune guérison spontanée n'est envisageable. L'os exposé est d'aspect blanc jaunâtre voire grisâtre avec une consistance dure et dans certains cas une suppuration peut être observée. La muqueuse périphérique est érythémateuse et œdématisée voire même ulcérée. La progression entraîne des mobilités dentaires voire la chute des dents.

→ Etiopathogénie

L'étiopathogénie des ONM n'est à ce jour toujours pas élucidée, mais quatre hypothèses prédominent :

- La diminution du remodelage osseux liée aux Inhibiteurs de la Résorption Osseuse (IRO) pourrait favoriser une accumulation de micro-dommages osseux et pour conséquence la formation de plages de nécrose. Une étude pré-clinique chez des chiens traités avec des doses importantes de bisphosphonates avait démontré une apparition d'ostéonécrose au niveau de la mandibule sans traumatisme. Mais aussi par des cas cliniques et d'essai randomisé contrôlé. Ce blocage de la résorption pourrait apporter un environnement stable et non réactif ayant pour conséquences une colonisation microbienne et développer une infection secondaire (*suite à une avulsion dentaire*).
- Une altération de l'angiogenèse : le facteur de croissance VEGF joue un rôle sur l'homéostasie vasculaire, la néo angiogenèse mais aussi il participerait à la régulation de la fonction ostéoclastique. Tout ceci pourrait expliquer l'apparition d'ONM.

⁹ Dupic G, Collangettes D, Dillies AF, Calvet L, Tournilhac O, Bay JO, et al. Ostéonécrose des maxillaires liée aux bisphosphonates et denosumab : épidémiologie, diagnostic et traitement. Bulletin du Cancer. déc 2015;102(12):1010-9.

- Une toxicité cellulaire, les biphosphonates pourraient avoir un effet sur les cellules épithéliales de la muqueuse orale et les macrophages. Cette cytotoxicité serait à l'origine d'une modification de l'intégrité de la muqueuse et favoriserait la nécrose osseuse.
- L'Infection est un facteur de risque avéré de l'ONM mais son rôle exact en tant que cause est toujours discuté. Elle pourrait provoquer une résorption osseuse excessive. Les antécédents d'infections dentaires et parodontales chez des patients traités seraient sujet à un risque 7 fois supérieur d'ostéonécrose.

- Facteurs de risques d'origine dentaire

- Les foyers infectieux bucco-dentaires : Les lésions inflammatoires péri radiculaires (*LIPOE*), elles sont radio claires et appendues aux apex des racines et les maladies parodontales conduisant à une alvéolyse supérieure à la moitié de la hauteur des racines.
- Les défauts d'adaptation prothétique provoquent une inflammation chronique de la muqueuse orale, celle-ci est accentuée lorsqu'il y a des tori mandibulaires présents en bouche.
- Les inflammations/infections péri-implantaires (*péri-implantites*).
- Les avulsions dentaires notamment en mandibulaire sur un terrain inflammatoire et symptomatique. Notamment lorsqu'une alvéolectomie plus invasive est nécessaire pour extraire l'ensemble des fragments radiculaires.

- Stade clinique

L'American Association of Oral and Maxillofacial Surgeon (*AAOMS*) a établi en 2014 une classification de l'ONM. Cette classification est coupée en 4 stades définis par les signes cliniques et radiologiques de l'ONM. (*Tableau 7*)

Tableau 7 : Stades de l'ONM (source : Elsevier 2021)

Classification des ONM selon l'American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons.

Stade d'ONM	Signes cliniques et radiographiques
Stade 0	Aucune exposition osseuse
Stade 1	Signes cliniques et radiographiques non spécifiques Exposition d'os nécrotique ou présence de fistule(s) communiquant avec une région d'os nécrotique, chez un patient asymptomatique sans signe d'infection
Stade 2	Exposition d'os nécrotique ou présence de fistule(s) communiquant avec une région d'os nécrotique, chez un patient symptomatique avec douleurs et érythème dans la région d'os exposé, avec ou sans suppuration
Stade 3	Exposition d'os nécrotique ou présence de fistule(s) communiquant avec une région d'os nécrotique chez un patient symptomatique avec douleurs et infection et un ou plusieurs des signes suivants : Exposition d'os nécrotique s'étendant au-delà de la région de l'os alvéolaire (rebord basilaire, branche montante, sinus maxillaire, os zygomatique) Fracture pathologique Fistule extra-orale Communication bucco-nasale et/ou bucco-sinusienne

- Prise en charge

Tableau 8 : Prise en charge de l'ONM selon le stade (source : AAOMS 2014)

Stades	Description	Thérapeutique
Stade 0	<ul style="list-style-type: none"> - Pas de nécrose ni d'exposition osseuse, - Poche paradontale profonde, - Dent mobile/ulcération gingivale/ abcès - Trismus, - Hypoesthésie de la lèvre inférieure, - Douleur non odontogène. 	Traitement de la symptomatologie avec des actes cliniques et/ou prescription. Surveillance.
Stade 1	<ul style="list-style-type: none"> - Os nécrotique visible. - Patients asymptomatiques sans infection associée. 	Prescription d'un bain de bouche antiseptique, Surveillance trimestrielle, Informé le patient, Réévaluation du traitement par BPs.
Stade 2	<ul style="list-style-type: none"> - Os nécrotique visible. - Infection avec des douleurs. - Erythème de la zone avec ou non un écoulement purulent. 	Traitement avec des antibiotiques et un bain de bouche antiseptique Soulagement de la douleur avec des antalgiques. Un débridement superficiel de la muqueuse peut être réalisé.
Stade 3	<ul style="list-style-type: none"> - Os nécrotique visible s'étendant au-delà de l'os alvéolaire (<i>bord inférieur et ramus de la mandibule, sinus maxillaire et l'os zygomatique</i>), - L'extension de l'os nécrotique peut entraîner : des fractures, une fistule extra orale, une ostéolyse (bord inférieur mandibule ou plancher du sinus), communication (bucco-sinusienne ou nasale) 	Traitement sous antibiotiques, bain de bouche avec un contrôle de la douleur. Débridement/ résection peuvent être réalisées pour diminuer la douleur et la longueur de l'infection.

2.2.3 Taux de survenue de l'ostéonécrose des maxillaires

Lors de la mise en circulation des bisphosphonates dans le marché des thérapeutiques de la fragilité osseuse et le contrôle métastatique a conduit aux premiers cas d'ostéonécrose rapportés par Marx et al¹⁰. Par la suite, d'autres traitements comme le Denosumab ont vu le jour et ont mené à de nouvelles déclarations d'ostéonécroses des mâchoires avec une incidence variable selon l'indication thérapeutique et les facteurs de risques.

Vingt années plus tard, la question concernant les bénéfices des inhibiteurs de la résorption osseuse et le risque de survenue de cette complication dento-maxillaire restent toujours à l'heure actuelle une problématique clinique importante qui nécessite une communication entre toutes les disciplines médicales concernées.

Le taux d'incidence de survenue d'ONM est très faible allant de 0.15% soit 150 sur 100 000 à moins de 0.001% soit 1 sur 100 000, pour des patients recevant des doses faibles de BP ou Denosumab¹¹.

Une étude « Ostéonécroses des mâchoires induites par les Biphosphonates oraux : 12 cas » a été publiée par Elsevier Masson en 2010¹². Les 12 patients sont les 12 cas d'ONMBPO recensés entre janvier 2007 et janvier 2009. Dans cette étude, ils ont étudié :

- L'âge et le sexe,
- Les comorbidités associées,
- Les facteurs de risques,
- Les traitements en cours ou antérieurs,
- Le type BP prescrit et donc impliqué (*posologie, indication*),
- Le moment de l'apparition de l'ONMBPO, la survenue des premiers signes cliniques et l'établissement de son diagnostic.

¹⁰ Salmon B, Moreau N, Funck-Brentano T. Inhibiteurs de la résorption osseuse et risque d'ostéonécrose des mâchoires (ONM). Rev. du Rhum. Monogr. 2021 ; 88(4) : 298-308.

¹¹ Breuil V, Penel G, Thomas T, Roux C, Cortet B. Ostéoporose, bisphosphonates et ostéonécrose de la mâchoire : Risque et perception du risque. Inf Dent. 2013 ; (7) : 28-32.

¹² Barrier A, Lescaille G, Rigolet A, Descroix V, Goudot P, Ruhin B. Ostéonécroses des mâchoires induites par les biphosphonates oraux : 12 cas. Rev Stomatol Chir Maxillofac. 2010 ; 111(4) : 196-202.

Il a été observé que la survenue moyenne de l'ONMBPO après la première prise était de 19 à 58 mois. L'indication principale de prescription était la prévention ou le traitement d'une ostéoporose (11 patients) et un cancer avec métastases osseuses. Pour la plupart, l'élément déclenchant était un acte d'origine dentaire (*extractions dentaires*). L'alendronate est le plus souvent incriminé avec 6 patients sur les 12. (Tableau 9)

Tableau 9 : Tableau des caractéristiques des 12 cas d'ONMBPO (source : Elsevier Masson 2010)

Tableau I Principales caractéristiques des patients avec une ostéonécrose des mâchoires par biphosphonates oraux (ONMBPO).											
Patient n°	Âge	Sexe	Indication BP	Type BP	Principales co-morbidités	Tabac	Principaux traitements concomitants	Facteur déclenchant	Durée (mois)	Localisation	Stade (AAOMS)
1	63	F	Métastases de cancer mammaire	Clodronate	Insuffisance cardiaque	Non	Chimiothérapie	Avulsion 35	29	Postérieure mandibulaire	2
2	57	F	Ostéoporose cortico-induite	Risédronate	PR, SAS, asthme, surcharge pondérale, EPs	Oui	Cortancyl [®] et Arava [®]	Non	51	Antérieure et postérieure mandibulaires	3
3	78	F	Ostéoporose postménopausique	Alendronate puis ibandronate	Non	Non	Non	Avulsions 41-42	46 ± 12	Antérieure mandibulaires	2
4	55	F	Ostéoporose cortico-induite	Alendronate	PR	Oui	Cortancyl [®] , Humira [®] et Arava [®]	Non	38	Postérieure maxillaire	1
5	36	H	Ostéoporose cortico-induite	Alendronate	Polyarthrite juvénile, insuffisance rénale chronique	Non	Cortancyl [®] , MTX, Kineret [®]	Avulsion 36	36	Postérieure mandibulaire	2
6	50	F	Ostéoporose cortico-induite	Risédronate	PR, Gougerot-Sjögren, valvulopathie	Oui	Cortancyl [®] et MTX	Avulsions 34-35-36-45-46	19	Postérieure mandibulaire bilatérale	2
7	78	H	Ostéoporose masculine	Alendronate puis ibandronate	DNID	Non	Non	Avulsion 37	58 ± 12	Postérieure mandibulaire	3
8	73	F	Ostéoporose postménopausique	Alendronate	Non	Non	Non	Avulsions 38 puis 36-37	26	Postérieure mandibulaire	3
9	52	F	Ostéoporose cortico-induite	Risédronate puis ibandronate	BPCO, insuffisance surrénalienne, cirrhose éthylique	Oui	Cortancyl [®] puis hydrocortisone	Avulsion 37	50	Postérieure mandibulaire	2
10	82	F	Ostéoporose postménopausique	Alendronate	Antécédent de cancer du sein	Non	Non	Avulsion 37	48	Postérieure mandibulaire	2
11	82	F	Ostéoporose cortico-induite	Risédronate puis ibandronate	Maladie de Horton	Non	Cortancyl [®] , MTX et 3 perfusions de Rémicade [®] en 2007	Avulsions 26-27-28	33	Postérieure maxillaire	3
12	78	F	Ostéoporose postménopausique	Risédronate	Non	Non	Non	Traumatisme gingival	41	Postérieure mandibulaire	2

BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive ; DNID : diabète non insulino dépendant ; EPs : embolies pulmonaires ; MTX : méthotrexate ; PR : polyarthrite rhumatoïde ; SAS : syndrome d'apnées du sommeil ; BP : biphosphonate.

2.3 Conséquences du traitement

2.3.1 Qualité de vie

Comme vu précédemment, toute la gravité de l'ostéoporose est observée avec la survenue d'une fracture et plus particulièrement celle du col du fémur. Pour tous les types de fractures, des études ont été menées et ont démontré une qualité de vie significativement réduite après l'accident par rapport au moment de la pré-fracture. Les fractures de l'articulation de la hanche sont des blessures graves avec une incidence en augmentation parallèlement au vieillissement de la population en pleine croissance.

Chez les personnes âgées, elles ont un effet néfaste sur tous les aspects de leur vie pouvant à l'avenir détériorer l'état général du patient et entraîner sa mort. Plusieurs aspects peuvent être cités :

- Dans leur autonomie notamment à leur domicile,
- Un affaiblissement lié à leur état de santé générale,
- Une mobilité réduite,
- Un état psychologique défavorable,
- Les patients les plus fragiles deviennent plus faibles avec les douleurs provoquées par les fractures,
- Une incapacité à subvenir à leurs besoins comme par exemple, une dénutrition,
- Des complications postopératoires,
- Un isolement due à une augmentation de la durée d'hospitalisation.

2.3.2 Faut-il mettre en place des traitements à vie ?

- L'effet Dose cumulée des biphosphonates

Concernant la durée de ce traitement les patientes pouvaient avoir un traitement allant de 10 à 15 ans. En clinique, ces patientes présentent un risque plus élevé de développer une ostéonécrose des maxillaires¹³.

Les biphosphonates avec un groupement amine sont les plus utilisés¹⁴. Ils présentent une durée de survie intra-osseuse longue pouvant aller jusqu'à plusieurs années. Ce phénomène peut s'expliquer avec l'effet dose cumulée et la voie d'administration choisie. La dose cumulée avec les années de traitement peut affecter aussi la sévérité de la perte osseuse et on peut observer une perte de l'efficacité du traitement.

En effet il a été observé que 93% des ostéonécroses des maxillaires dues à la prise de biphosphonates rapportés concernaient les patients traités par des biphosphonates avec groupement amine par voie intra veineuse dans le cadre des traitements des ostéopathies malignes¹⁵. A ce jour, peu de patient traité pour l'ostéoporose ont développé une ONM. Néanmoins, il faut rester extrêmement vigilant avec l'administration de ces traitements.

La durée est un facteur de risque déterminant, le risque d'ostéonécrose des maxillaires croit de manière exponentielle avec le temps de prise aux biphosphonates, notamment avec la dose cumulée et sa biodisponibilité très longue. Le risque apparaît dès les premiers mois et augmente significativement et peut persister plusieurs années après la fin du traitement.^{16 17}

- Les recommandations actuelles

Le GRIO et ASCO ont établi des recommandations pour adapter le mieux possible le traitement à chaque patient. Après réévaluation du traitement et notamment l'étude du risque de fracture du patient, le médecin pourra prendre la décision thérapeutique la plus adaptée à la situation clinique du patient. Le médecin prescripteur pourra décider du maintien, de l'arrêt ou du changement de traitement.

La durée de prescription est une question importante elle est évaluée en continu et est dépendante du risque fracturaire de la personne atteinte. L'objectif du traitement est de corriger la perte de densité osseuse. En octobre 2017 à l'occasion de la journée internationale de l'ostéoporose le GRIO associé à la Société Française de Rhumatologie ont actualisé les consignes de prise en charge des patients.

¹³ Briot K, Trémolière F, Thomas T, Roux Christian, pour le comité scientifique du GRIO. How long should patients take medications for postmenopausal osteoporosis. Janv 2007, p27-34

¹⁴ Guillevin L, Mouthon L, Lévesque H. Traité de médecine. 5e éd. Paris: TDM éditions; 2020.

¹⁵ Lesclous Ph, Abi Najm S, Samson J. Biphosphonates and dental practice. Mai 2011 ; 40:173-191

¹⁶ Société Française de Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale ; GRIO. Implantologie et Bisphosphonates Recommandations de Bonne Pratique Juillet 2012

¹⁷ Yamashita J, McCauley LK. Antiresorptives and Osteonecrosis of the Jaw. Journal of Evidence Based Dental Practice. sept 2012;12(3):233-47

Les spécialistes recommandent une interruption du traitement 3 à 5 ans après son initiation dans les cas suivants :

- Pas de fracture sous traitement,
- Pas de nouveaux facteurs de risque :
 - ➔ Plus de diminution significative de la DMO,
 - ➔ T-score supérieur à -2,5 voire -2,
 - ➔ Moins de chutes à répétition.

Dans les autres cas, il est conseillé de consulter son médecin pour une réévaluation du traitement avant de prendre la décision d'arrêter le traitement.

Pour des prises en charge sous biphosphonates le GRIIO recommande notamment 5 années de traitement pour les traitements en per os contrairement à la voie par intra-veineuse 3 années sont recommandées (*Figure 21*).

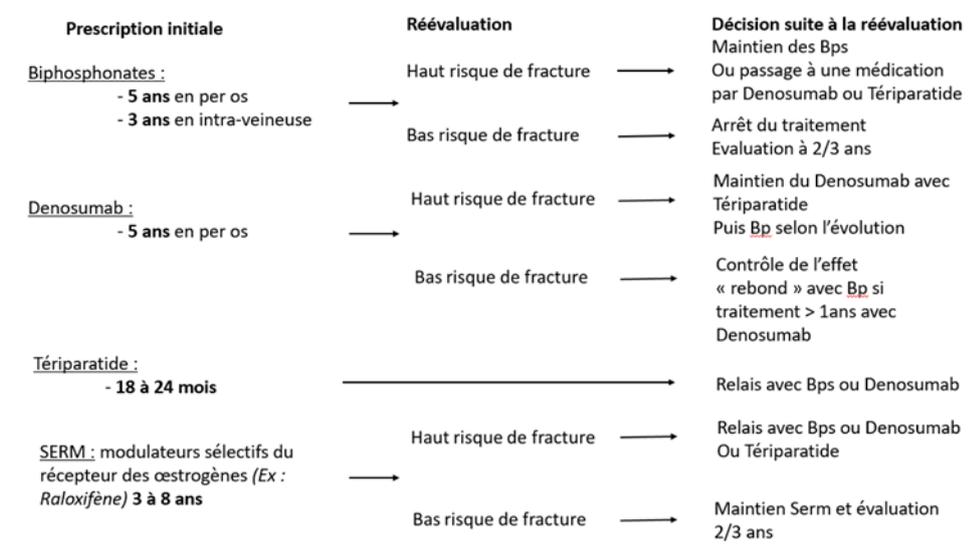


Figure 21 : Schéma durée et alternance des traitements de l'ostéoporose simplifié (réalisé à l'aide du schéma REVMED 2017)

Haut risque : fracture ostéoporotique majeure (hanche, vertèbre) avant ou pendant le traitement, ostéoporose fémorale avec T-score < - 2,5 DS avant 65 ans, T-score < - 2 DS au col fémoral, si > 65 ans ou si chutes fréquentes.

Bps : Biphosphonates

Quelques points importants à noter concernant les biphosphonates :

- Lorsque ce risque est diminué suffisamment et/ou une DMO améliorée, il est possible d'avoir une fenêtre thérapeutique avec les biphosphonates et la supplémentation en vitamine D et calcium.
- Pour les patients présentant encore un haut risque après un traitement sous biphosphonates, il est envisagé une alternance thérapeutique selon les cas (*Denosumab, Tériparatide*).

2.3.3 Y a-t-il un intérêt d'une interruption provisoire pour geste dentaire ?¹⁸

Dans les recommandations actuelles, il n'est pas nécessaire de suspendre le traitement pour la réalisation d'un geste chirurgical d'origine dentaire (*avulsion dentaire*). Comme développé plus haut, l'arrêt du traitement d'un point de vue bénéfice/risque pour le patient n'est pas favorable puisque le risque de fracture et ses conséquences seraient plus importants que le risque de développer une ONM suite à une intervention.

Par ailleurs, nous avons vu que l'effet de rémanence dans les os peut durer plusieurs mois voire plusieurs années après l'arrêt. Stopper le médicament avant le geste chirurgical ne réduit donc en aucun cas le risque de survenue d'une ONM.

Pour la prise en charge de tous actes chirurgicaux pendant le traitement, plusieurs recommandations ont été mises en place étant donné le risque de contracter une infection majeure (*ONM*) :

- Une bonne hygiène, le dentiste peut réaliser un détartrage avant l'intervention,
- Sous prescription d'antibiotique, elle est initiée selon le degré de risque d'ONM et de l'évolution de la cicatrisation muqueuse. Généralement une antibioprophylaxie à large spectre est prescrite avant l'intervention (*la veille*) puis poursuivie jusqu'à la cicatrisation soit environ 7 jours. (*Tableau 10*)

Tableau 10 : : Posologie des antibiotiques pour une antibioprophylaxie (source : R.Zunzarren 2017)

Situation clinique	Molécules (DCI)	Posologie quotidienne adulte avec une fonction rénale normale
Sans allergie aux pénicillines	Amoxicilline	2g en PO ou IV
En cas d'allergie aux pénicillines	Clindamycine	600mg en PO ou IV

- Privilégier en cas d'avulsions multiples, de procéder par secteur,
- Le geste doit être le moins traumatisant possible et régulariser la crête systématiquement pour éviter les bords osseux tranchants,
- Réaliser des sutures hermétiques avec éventuellement l'aide de colle biologique type TISSEEL®,
- En cas de problème de fermeture de la plaie, éviter de lever des lambeaux d'épaisseur totale plutôt utiliser des lambeaux d'épaisseur partielle pour préserver la vascularisation de l'os,

¹⁸ Zunzarren R. Guide clinique d'odontologie. 3e éd. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2017. (Pratique dentaire).

- Réaliser le plus possible ces interventions avant la mise en place du traitement,
- Un bain de bouche antiseptique avant et pendant les jours suivant l'intervention est prescrit.
- Il est important de déterminer les actes invasifs et non invasifs (*tableau 11*) et s'ils sont réalisables dans notre situation.

Tableau 11 : Tableau d'exemples d'actes invasifs ou non en odontologie (source : R.Zunzarren 2017)

Actes non invasifs (exemples)	Actes invasifs (exemples)
<ul style="list-style-type: none"> - Actes de prévention non sanglants, - Soins conservateurs, - Soins prothétiques et pose de prothèses amovibles, - Traitements orthodontiques, - Radiographies dentaires, - Dépose de sutures post-opératoire. 	<ul style="list-style-type: none"> - Actes impliquant une manipulation de la gencive, - Avulsions dentaires multiples, - Lésion de la région péri-apicale de la dent, - Certaines effractions locales comme l'anesthésie intra-ligamentaire.

- Concernant les implants dentaires, à ce jour les données actuelles recueillies par le GRIO ne permettent pas de contre-indiquer la pose d'implants dentaires dans le cadre de la prise de biphosphonates pour le traitement de l'ostéoporose.

En conclusion de cette question et en réponse, non il n'est pas nécessaire d'interrompre un traitement en cours. Toutes les mesures de prévention avant, pendant et après l'acte ont fait leurs preuves et très peu de complications post-opératoires ont été rapporté. La plupart des complications observées en clinique relève dans la majorité des cas d'un retard de cicatrisation.

Toutefois, un bilan dentaire avant l'instauration du traitement est nécessaire et devrait être obligatoire afin de réaliser le plus rapidement possible les soins et actes chirurgicaux en vue d'établir un parcours thérapeutique dans de bonnes conditions et le plus tôt possible. Il est important de commencer la thérapeutique avec une santé buccodentaire favorable et une cicatrisation optimale, dans le but d'éviter et/ou de prévenir tout risque d'ostéonécrose des maxillaires.

Partie II :

1. Enquête auprès de médecins généralistes

1.1 Objectifs de l'enquête

Le risque potentiel d'ostéonécrose suite à la prise d'un traitement anti-ostéoclastique génère de l'inquiétude chez nos patient(e)s. Il peut les conduire à interrompre par eux-mêmes ou à refuser les traitements. Il est donc primordial que les professionnels de santé tiennent un discours cohérent vis à vis des patients et que la prescription d'anti-ostéoclastique soit conforme aux recommandations.

Le premier objectif de cette enquête auprès de médecins généralistes est d'étudier le phénomène d'abandon ou d'inobservance des traitements anti-ostéoclastique dans le cadre du traitement de l'ostéoporose.

Le second objectif est d'évaluer les connaissances des médecins généralistes et de mettre en valeur une éventuelle augmentation du risque d'ostéonécrose du fait de prescriptions non conformes ou de précautions non respectées.

Le troisième objectif est d'évaluer la gestion de cette complication par les médecins généralistes.

Les résultats de cette enquête vont permettre la rédaction de fiches reflexes destinées aux médecins généralistes ainsi qu'aux chirurgiens-dentistes.

1.2 Matériel et méthodes

1.2.1 Elaboration d'un questionnaire

Notre enquête est de type quantitative, le recours à un questionnaire est intéressant pour interroger un grand nombre de personnes et est simple d'utilisation par le collecteur de réponses et par la même occasion pour la population ciblée qui va répondre à l'enquête. Avec une population ciblée pour le sujet, le questionnaire permet de collecter des données statistiques qui fournissent des informations après analyse des données recueillies. Notre questionnaire s'intitule : « L'ostéoporose et ses complications enquête auprès des médecins généralistes vosgiens : connaissance sur l'ostéoporose et observation de la gestion des traitements »

Pour mettre en place le questionnaire nous avons décidé d'utiliser une plateforme disponible en ligne et proposée gratuitement aux étudiants de l'université de Lorraine : Lime Survey. Le logiciel présente plusieurs avantages notamment la possibilité de synchronisation avec un logiciel de statistique ou encore l'accès à tous les participants sans avoir l'obligation de fournir une adresse email. Les réponses sont anonymes et la durée du questionnaire est courte et non contraignante pour la population ciblée ici les médecins généralistes.

Les questions ont été classées en 4 parties :

- Général,
- Information sur les risques d'ostéonécrose des maxillaires,
- Prescription d'un anti-ostéoclastique,
- Gestion des ostéonécroses.

Le choix du type de questions est très important pour éviter les défauts de réponses et permettre un remplissage plus facile et rapide. Dans cette enquête, les types de questions sélectionnées sont :

- Des questions avec un choix binaire : oui/non,
- Des questions à choix multiples : avec 2 à 3 réponses possibles,
- Des questions avec un paramètre défini : seulement terme numérique.

L'ostéoporose et ces complications enquête auprès des médecins généralistes vosgiens : connaissance sur l'ostéoporose et observation de la gestion des traitements

En France, nous observons une espérance de vie plus longue et une augmentation des pathologies liées à cette longévité. Les professionnels de santé sont au quotidien confrontés à ces maladies et doivent suivre et connaître les recommandations thérapeutiques actuelles ainsi que les complications éventuelles liées à la prise des traitements. L'ostéoporose fait partie de ces pathologies et présente un risque d'ostéonécrose des maxillaires lié à la prise d'anti-ostéoclastique (Biphosphonates et Denosumab). La prise en charge et l'information de ce risque à nos patient(e)s sont des problèmes de santé publique majeurs.

Dans le but de comprendre le phénomène d'abandon ou inobservance des traitements anti-ostéoclastique dans le cadre du traitement de l'ostéoporose, nous vous proposons de répondre à une enquête qui inclut les médecins généralistes vosgiens.

Les données recueillies permettent d'évaluer vos connaissances sur l'ostéoporose ainsi que sur le risque d'ostéonécrose des maxillaires lié à la prise de ces molécules, de visualiser la prise en charge de ces patients et d'observer l'abandon ou l'inobservance des traitements anti-ostéoclastiques.

Nous vous remercions bien chaleureusement pour votre participation.

Il y a 18 questions dans ce questionnaire.

Suivant

Figure 22 : Première page du questionnaire de cette thèse (capture écran : enquête 2023)

Liste des questions :

Partie : Général

1) Année d'obtention de votre doctorat

2) Votre exercice :

- Rural

- Urbain

3) Prenez-vous en charge vos patient(e)s atteint(e)s d'ostéoporose :

- Oui : tout(e)s mes patient(e)s

- Oui : une partie de mes patient(e)s

- Non : j'adresse systématiquement mes patient(e)s

Partie : Information sur les risques d'ostéonécrose des maxillaires

1) Avez-vous des connaissances concernant les risques d'ostéonécrose des maxillaires liés aux traitements anti-ostéoclastique ?

- Faibles
- Modérées
- Importantes

2) Selon vous ce risque d'ostéonécrose des maxillaires est :

- Faible
- Modéré
- Important

3) Avez-vous déjà renoncé à prescrire le traitement anti-ostéoclastique d'un patient à cause de ce risque ?

- Oui : fréquemment
- Oui : rarement
- Non : jamais

4) Concernant votre manière d'informer votre patient(e) sur ce risque :

- Vous l'informez complètement vous-même
- Vous l'informez succinctement en l'incitant à questionner son chirurgien-dentiste
- Vous laissez le chirurgien-dentiste en informer le patient

5) Suite à votre information sur ce risque avez-vous eu des patients qui ont refusé le traitement anti-ostéoclastique ?

- Non : jamais
- Oui : rarement
- Oui : fréquemment

6) Suite à une information sur les risques faite par un chirurgien-dentiste, avez-vous eu des patients qui vous ont demandé d'arrêter leur traitement anti-ostéoclastique ?

- Non : jamais
- Oui : rarement
- Oui : fréquemment

7) Suite à une information sur les risques faite par un chirurgien-dentiste, avez-vous eu des patients qui ont spontanément arrêté leur traitement anti-ostéoclastique ?

- Non : jamais
- Oui : rarement
- Oui : fréquemment

Partie : Prescription d'un anti-ostéoclastique

1) Avant toute prescription de traitements anti-ostéoclastique, préconisez-vous un bilan dentaire et un suivi régulier chez le dentiste à vos patients ? oui/non

2) Réévaluez-vous le traitement anti-ostéoclastique de vos patients ? oui/non

3) Si oui, dans cette réévaluation étudiez-vous l'opportunité d'arrêter le traitement ? oui/non

4) Selon-vous quelle est la durée d'un traitement anti-ostéoclastique ?

Partie : gestion des ostéonécroses

1) Lorsqu'un patient sous traitement anti-ostéoclastique vous annonce une intervention chez son dentiste, que préconisez-vous ?

- Maintien du traitement
- Arrêt provisoire du traitement
- Arrêt définitif du traitement

2) Dans votre exercice avez-vous déjà été confronté à une ostéonécrose des maxillaires ?

- oui : fréquemment
- oui : rarement
- non : jamais

3) En cas de survenue d'une ostéonécrose des maxillaires, que faites-vous vis-à-vis du traitement ?

- Arrêt définitif du traitement
- Arrêt provisoire du traitement jusqu'à résolution du problème
- Maintien du traitement
- Selon l'avis du chirurgien-dentiste

4) En cas de survenue d'une ostéonécrose des maxillaires, à qui adressez-vous le patient ?

- Chez son chirurgien-dentiste
- Chez un autre professionnel de santé (Maxillo-facial, ORL...)

1.2.2 Population d'enquête

La population ciblée correspond à l'ensemble des individus concernés par l'enquête, ici les médecins généralistes vosgiens inscrits au tableau de l'ordre et toujours actifs. Les médecins généralistes constituent une population de médecins plus importante en comparaison des spécialistes. (Voir tableau 12)

Année	2022	2021	2020	2019	2018	2017	2016	2015	2014	2013	2012
Valeur	142	144	144	142	143	145	145	144	144	142	143

Champ : 88 - Vosges

Tableau 12 : Densité des médecins généralistes - Pour 100.000 habitants – Vosges : INSEE 2022

Les médecins généralistes sont les premiers en contacts avec les patients, ce sont eux qui décèleront via des examens puis orienteront et informeront leurs patients de leurs maladies et des traitements possibles. Cette population est donc très intéressante pour cette enquête, puisque le patient consultera et se confiera plus facilement à son médecin traitant.

Selon les estimations de la DRESS (*Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques*) au 1^{er} Mars 2023 dans le département des Vosges 500 médecins généralistes sont inscrits au tableau de l'ordre et exercent toujours.

Pour diffuser le questionnaire un lien numérique ainsi qu'un QR-code ont été générés via la plateforme LimeSurvey :

<https://enquetes.univ-lorraine.fr/index.php/485475?lang=fr>



Nous avons contacté via email l'Ordre des médecins des Vosges localisé sur Epinal, le président a accepté de diffuser l'email comprenant le lien du questionnaire aux médecins généralistes inscrits au tableau de l'ordre du département des Vosges. Ainsi nous avons pu obtenir un échantillon de 251 médecins généralistes de la base de données de l'ordre du département des Vosges.

1.2.3 Recueil des données

Les données collectées à travers une étude quantitative comme dans notre étude sont exploitables sous forme de statistiques. La forme de présentation des résultats peut se faire sous forme d'un tableau statistiques ou d'un graphique reprenant les chiffres de l'étude.

Les données statistiques représentent la conclusion de l'étude, plus l'échantillon interrogé est représentatif, plus les résultats seront pertinents et scientifiques. Le logiciel Lime Survey dispose de plusieurs fonctionnalités intéressantes notamment :

- Une page d'accueil des questionnaires en cours.

Figure 23 is a screenshot of the LimeSurvey 'Liste des questionnaires' page. The page features a dark green header with the title 'Liste des questionnaires'. Below the header, there is a navigation bar with a 'Créer un questionnaire' button and a 'Précédent' button. The main content area includes a search bar and filter options for 'Statut' (set to '(Tous)') and 'Groupe' (set to '(n'importe quel groupe)'). There are 'Chercher' and 'Réinitialiser' buttons. Below this is a table with the following columns: Action, ID du questionnaire, Statut, Titre, Groupe, Créé, Propriétaire, Réponses anonymisées, Partielles, Complet, Total, and Groupe fermé. A single questionnaire is listed with ID 485475, titled 'L'ostéoporose et ces complications enquête auprès des médecins généralistes vosgiens : connaissance sur l'ostéoporose et observation de la gestion des traitements'. The table also shows 1 partial response, 26 complete responses, and a total of 27 responses. At the bottom, there is a 'Questionnaire(s) sélectionné(s)...' dropdown and a pagination indicator showing 'Affichage de 1-1 sur 1 résultat(s)' and '10 lignes par page'.

Figure 23 : Capture d'écran de la liste des questionnaires sur la plateforme LimeSurvey (capture réalisée le 13 avril 2023)

- La possibilité de récupérer en téléchargement les données numériques des groupes de questions, avec le détail de toutes les réponses.
- La mise en graphique immédiate des données recueillies. Néanmoins pour rendre notre enquête pertinente, les résultats sont calculés en pourcentage. Pour calculer tous les résultats en pourcentage plus facilement, nous avons complété de façon régulière dans des tableurs Excel toutes les réponses.

1.2.4 Traitement des données

→ Contrôles de la validité des réponses :

Dans un questionnaire les données sont disponibles de façon instantanée, il est nécessaire de procéder à des contrôles pour vérifier la validité des réponses obtenues avant de se lancer dans l'analyse des résultats.

- Tout d'abord, il faut calculer le taux de réponses afin de porter une appréciation pertinente sur le volume des réponses recueillies :
- Le taux d'achèvement de l'étude sera calculé à son tour.
- La fiabilité des données est très importante est à vérifier également notamment :
 - Repérer et nettoyer toutes valeurs aberrantes issues de plaisantins qui pourraient fausser les résultats. Pour cette enquête, la population était ciblée et donc aucune aberration n'a été détectée.
 - Analyser le temps passé à répondre, un temps trop court pourrait dénoter un manque d'implication. Le temps moyen relevé pour notre questionnaire est situé entre 10 et 12 minutes.

→ Tri des données :

- Le premier traitement statistique à réaliser est le « tri à plat » qui consiste à calculer la répartition des réponses à une question et se présente sous la forme de graphiques ou de tableaux. Ce tri statistique sera présenté dans la partie Présentation des résultats de cette thèse. Pour notre enquête, seulement les réponses complètes au questionnaire ont été analysées.
- Par la suite, un tri dit croisé permet d'affiner l'analyse des résultats en mettant en relation les réponses à des questions différentes afin de rechercher les critères jouant les uns avec les autres.

1.3 Présentation des résultats

Dans une enquête le calcul du taux de réponses correspond au pourcentage de personnes de l'échantillon qui ont répondu à l'enquête. Le calcul à réaliser est : (nombre de réponses totalement complétées/ nombre total de personnes interrogées) $\times 100$. D'après le site internet de « Qualtrics », les taux de bases sont :

- Entre 10 % et moins le taux de réponses sera dit « très faible »,
- Entre 20 % et 30 % le taux sera dans la moyenne,
- Et un taux de 50 % et plus sera bon voire très bon.

→ Taux de réponse de notre enquête : $(63/251) \times 100 = 25,1 \%$, notre enquête se situe dans la moyenne.

Le calcul du taux d'achèvement du questionnaire est une donnée importante car, elle correspond au pourcentage d'individus qui ont totalement répondu à l'enquête après l'avoir débutée. Cette métrique permet de détecter une éventuelle difficulté ou des obstacles qui poussent les répondants à stopper le remplissage. Ce taux se calcule avec la formule suivante : (Nombre de questionnaires totalement remplis/ Nombre d'individus qui ont répondu) $\times 100$.

→ Taux d'achèvement : $(63/66) \times 100 = 95 \%$.

Des graphiques sont utilisés pour présenter tous les résultats. Afin d'avoir une cohérence, chaque type de questions a une représentation graphique attribuée :

- Réponses binaires (oui/non et rural/urbain) et d'intensités (faible/modéré/important) : graphiques en secteur ou camembert.
- Réponses à choix multiples : barres groupées.
- Réponses à choix multiples (oui : rarement...) et aussi pour la répartition des années de thèse : histogrammes groupés.
- Données numériques en années : graphique en entonnoir.

Partie 1 : Général

Question 1 : « Année d'obtention de votre doctorat » (voir figure 24).

Présentation des résultats en pourcentage et par année, nous pouvons ressortir plusieurs fourchettes d'années :

- 1999 et moins : 14%
- De 2000 à 2009 : 22%
- De 2010 à 2019 : 47%
- De 2020 à plus : 16%

Nous pouvons remarquer que la grande majorité des réponses proviennent de praticiens ayant obtenu leur thèse au-delà des années 2000 et même tout récemment. Notamment, nous pouvons observer la tranche de 2010 à 2019 qui représente 47% des réponses obtenues.

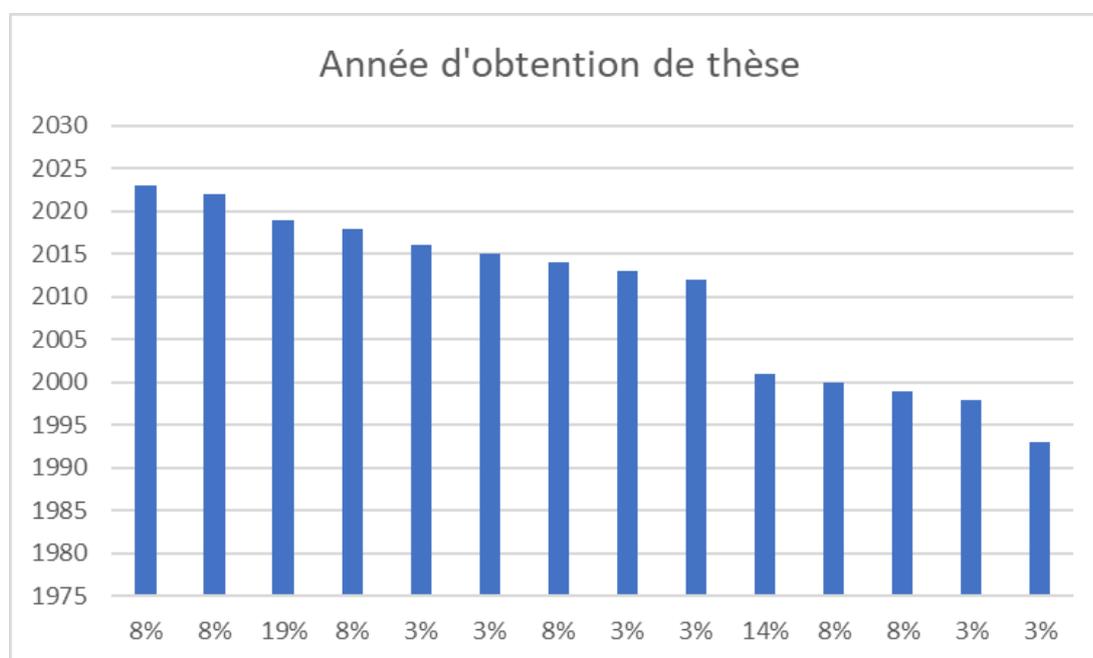


Figure 24 : Pourcentage par année d'obtention de thèse à partir des réponses récoltées (enquête 2023)

Question 2 : « Votre exercice » (voir figure 25).

Dans notre enquête, nous avons demandé le lieu d'exercice des médecins généralistes vosgiens entre rural et urbain. Les résultats obtenus sont : 54% travaillent en milieu rural et 46% travaillent en milieu urbain.

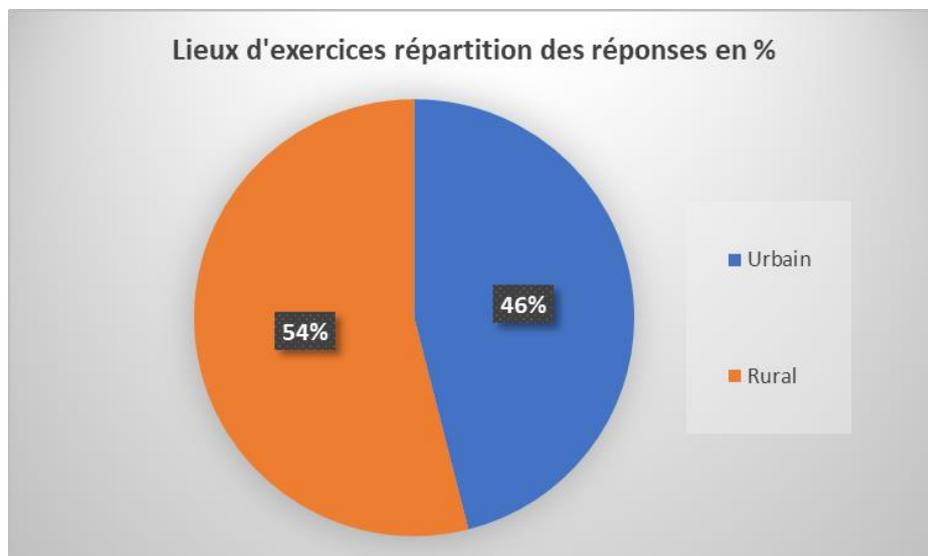


Figure 25 : Répartition en pourcentage des lieux d'exercices (enquête 2023)

Question 3 : « Prenez-vous en charge vos patient(e)s atteint(e)s d'ostéoporose ? » (Voir figure 26).

A propos de la prise en charge des patient(e)s souffrant d'ostéoporose, nous pouvons remarquer : 73% des médecins généralistes prennent une partie de leurs patient(e)s en charge, 24% prennent la totalité de leurs patient(e)s et seulement 3% adressent systématiquement leurs patient(e)s.

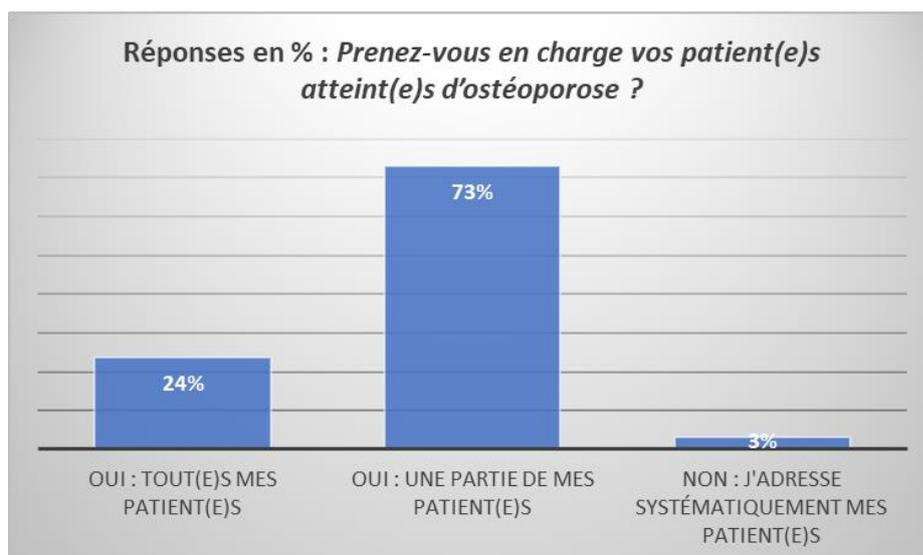


Figure 26 : Prise en charge des patient(e)s atteint(e)s d'ostéoporose par les médecins généralistes vosgiens (enquête 2023)

Partie 2 : Information sur les risques d'ostéonécrose des maxillaires

Question 1 : « Avez-vous des connaissances concernant les risques d'ostéonécrose des maxillaires liés aux traitements anti-ostéoclastique ? » (Voir la figure 27)

Comme vu précédemment dans cette thèse, l'ONM est la complication la plus grave liée aux traitements anti-ostéoclastique malgré la faible survenue. 24% répondent avoir de faibles connaissances sur ce sujet, 62% possèdent des connaissances modérées et 14% les nomment importantes.

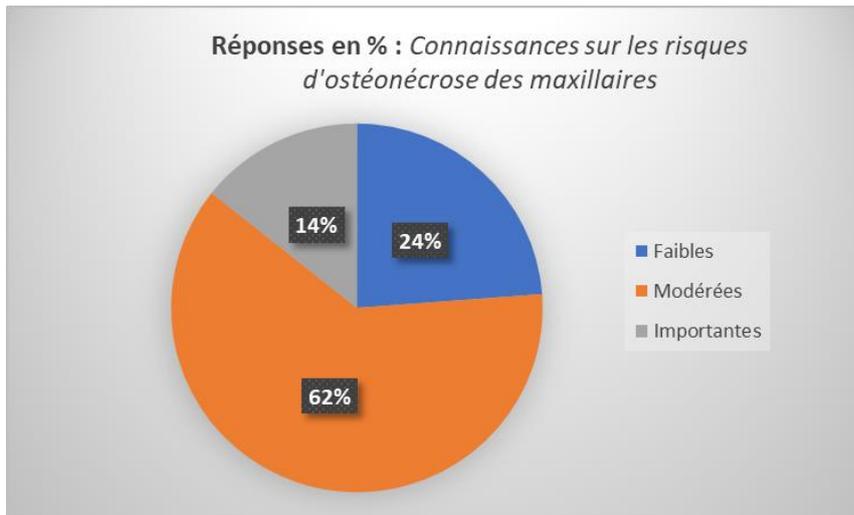


Figure 27 : Connaissances sur les risques d'ostéonécrose des maxillaires liés aux traitements anti-ostéoclastique (enquête 2023)

Question 2 : « Selon vous ce risque d'ostéonécrose des maxillaires est : » (voir figure 28).

Dans la continuité des questions sur l'ostéonécrose des mâchoires, nous avons intégré une question sur la gravité qu'elle représente pour les médecins interrogés. Pour 54%, le risque est modéré, 19% il est important et 27% affirment qu'il est faible.

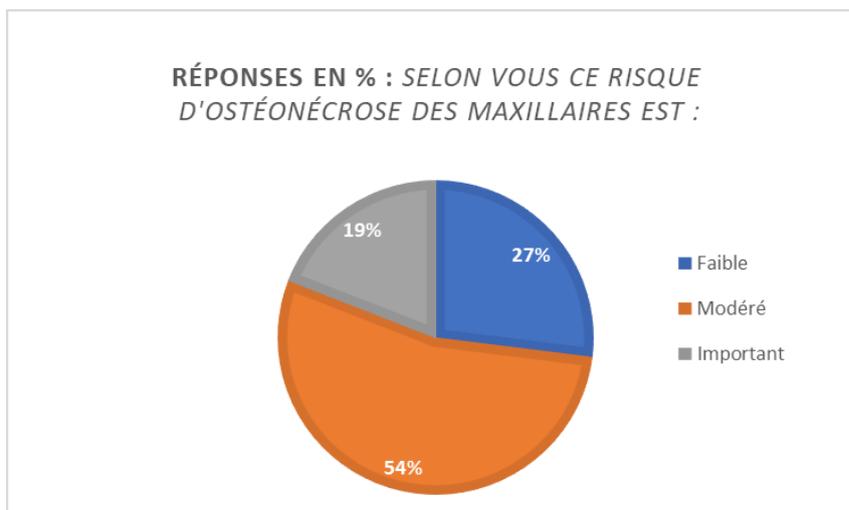


Figure 28 : Vision du risque d'ostéonécrose des maxillaires avec les réponses des médecins généralistes (enquête 2023)

Question 3 : « Avez-vous déjà renoncé à prescrire le traitement anti-ostéoclastique d'un patient à cause de ce risque ? » (Voir figure 29).

Les résultats de cette question sont très importants dans la thématique de cette thèse, ici, nous nous intéressons au renoncement au traitement lié à ce risque. Les chiffres sont les suivants :

- 43% : oui rarement,
- 27% : non jamais,
- 30% : oui fréquemment.

Il est essentiel de noter que la somme des réponses positives à cette question est de 73%, cela signifie qu'une partie des patients ont été traités par d'autres molécules en première intention.

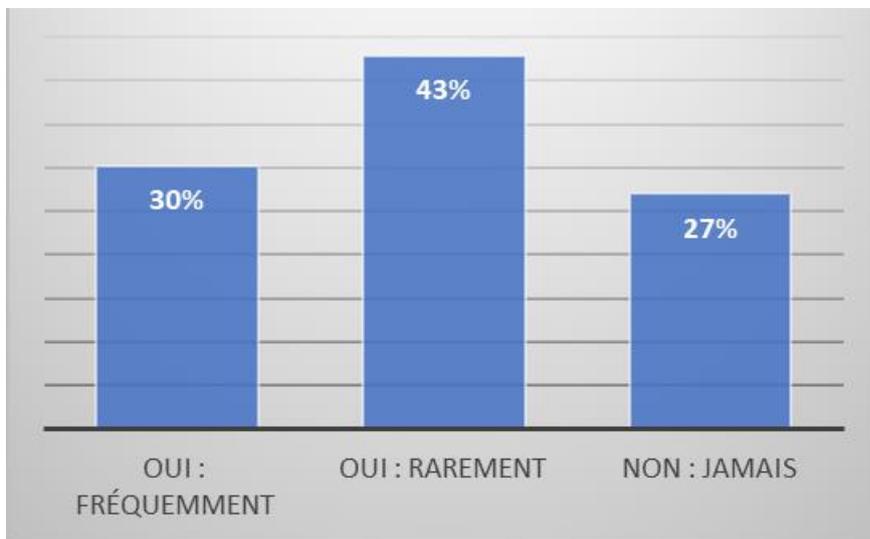


Figure 29 : réponses en % du renoncement du traitement par le médecin à cause du risque d'ostéonécrose (enquête 2023)

Question 4 : « Concernant votre manière d'informer votre patient(e) sur ce risque : » (voir figure 30).

La communication et l'information à leurs patients est une action primordiale dans toutes les professions de santé. Pour 60% des réponses, l'information du risque d'ONM est en complémentarité avec le chirurgien-dentiste du patient, 30% informent leurs patient(e)s en totalité et 10% laissent le chirurgien-dentiste en informer le patient.

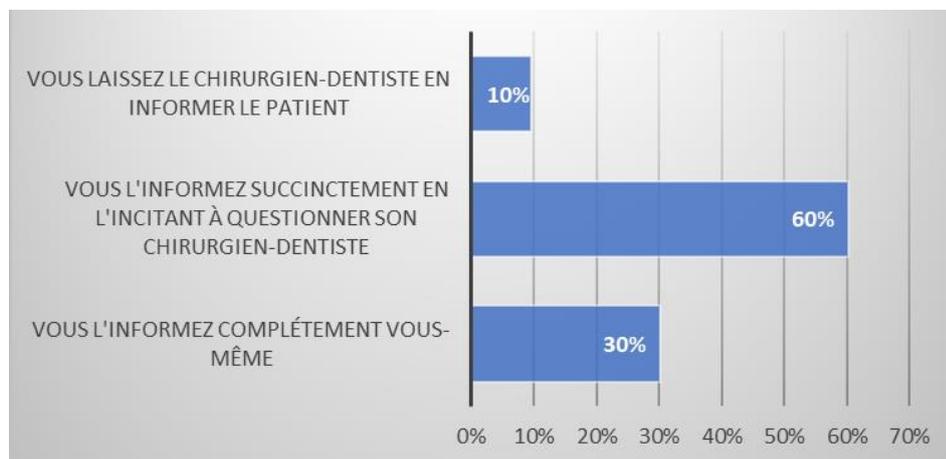


Figure 30 : Comment les médecins vosgiens informent leurs patient(e)s sur le risque d'ostéonécrose (enquête 2023)

Question 5 : « Suite à votre information sur ce risque avez-vous eu des patients qui ont refusé le traitement anti-ostéoclastique ? » (Voir figure 31).

Nous observons que 46% n'ont jamais été confrontés à un refus du traitement lié à ce risque, 35% l'ont été rarement confrontés et 19% ont déjà eu des refus.

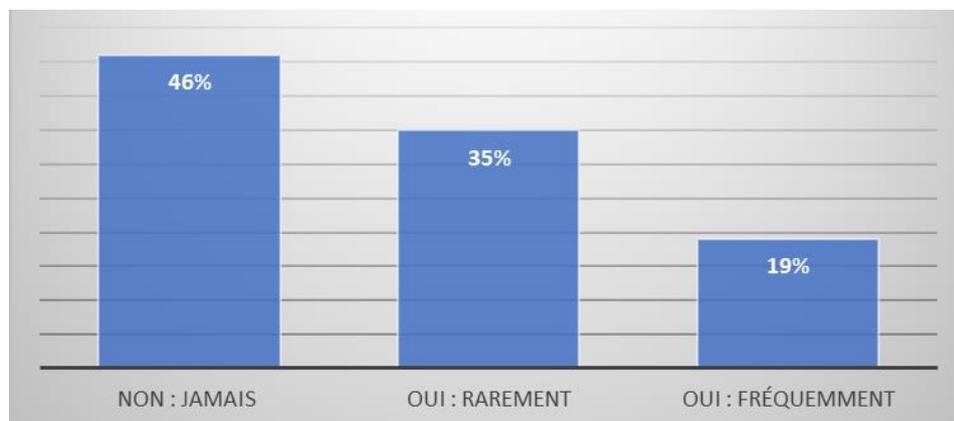


Figure 31 : Pourcentage de patients ayant refusé ou non le traitement à cause de ce risque d'ostéonécrose des maxillaires (enquête 2023)

Question 6 : « Suite à une information sur les risques faite par un chirurgien-dentiste, avez-vous des patients qui vous ont demandé d'arrêter leur traitement anti-ostéoclastique ? » (Voir figure 32).

Le phénomène d'abandon du traitement anti-ostéoclastique lié à l'ostéoporose constitue l'un des objectifs de cette enquête. Les données recueillies sont les suivantes :

- 78% non jamais,
- 11% oui rarement,
- 11% oui fréquemment.

En très grande majorité la demande d'abandon du traitement lié au risque n'a jamais été demandée. Néanmoins nous pouvons noter que 22% des médecins ayant répondu positivement à cette question ont déjà arrêté un traitement suite à la demande de son patient.

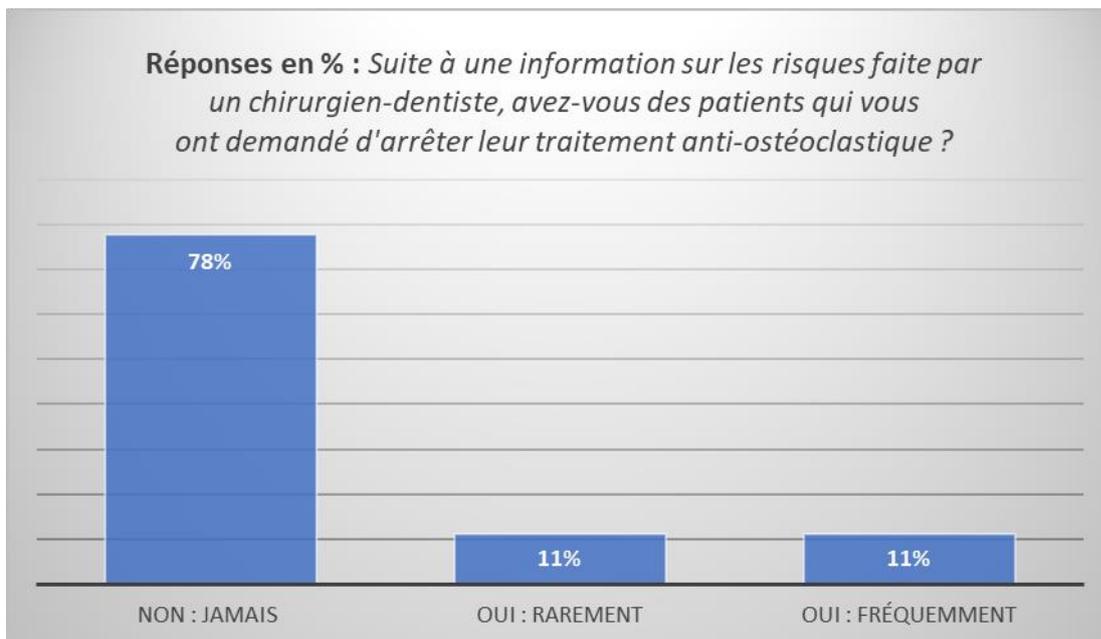


Figure 32 : Pourcentage de patient(e)s ayant demandé d'arrêter leur traitement suite à l'information donnée sur l'ostéonécrose des maxillaires par leur dentiste (enquête 2023)

Question 7 : « Suite à une information sur les risques faite par un chirurgien-dentiste, avez-vous des patients qui ont spontanément arrêté leur traitement anti-ostéoclastique ? » (Voir figure 33).

Dans la continuité de l'abandon et notamment ici l'arrêt spontané par le patient lui-même suite aux informations données par le dentiste, 54% n'ont jamais eu ce cas de figure ou 46% de façon rare. L'arrêt de façon fréquente a obtenu 0 réponse.

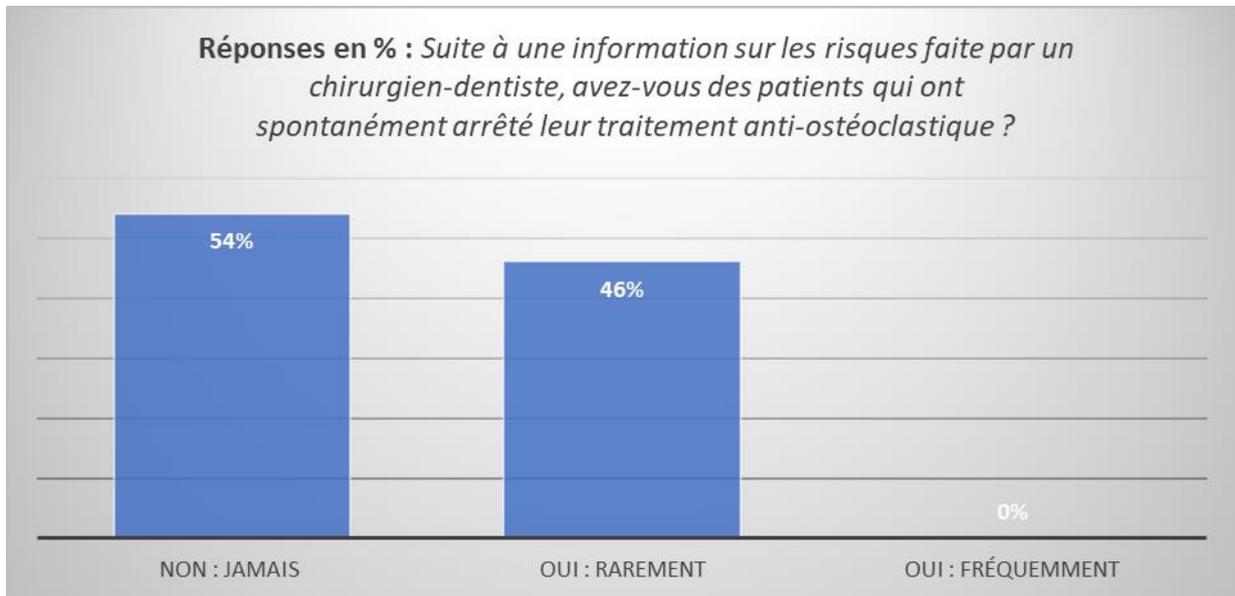


Figure 33 : Pourcentage de patient(e) ayant arrêté(s) spontanément leur traitement suite à l'information donnée sur l'ostéonécrose des maxillaires par leur dentiste (enquête 2023)

Partie 3 : Prescription d'un anti-ostéoclastique

Question 1 : « Avant toute prescription, de traitement anti-ostéoclastique, préconisez-vous un bilan dentaire et un suivi régulier chez le dentiste à vos patients ? » (voir figure 34).

Le suivi dentaire d'un patient sous anti-ostéoclastique est important, 92% des généralistes vosgiens préconisent ce suivi et un bilan dentaire avant prescription contre 8% qui ne le conseillent pas à leurs patients.

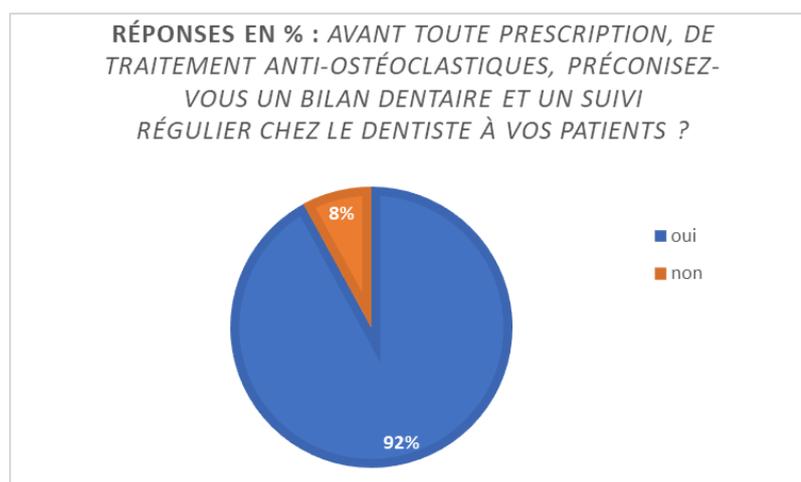


Figure 34 : Réponses des médecins vosgiens concernant un bilan et un suivi dentaire de leurs patient(e)s (enquête 2023)

Question 2 : « Réévaluez-vous le traitement anti-ostéoclastique de vos patients ? »

Pour cette question, les réponses recueillies sont 100% de oui.

Question 3 : « Si oui, dans cette réévaluation étudiez-vous l'opportunité d'arrêter le traitement ? » (Voir figure 35).

Pour 92% des généralistes, la réévaluation permet d'étudier l'opportunité d'arrêter le traitement en cours contre 8% qui n'étudient pas cet arrêt.

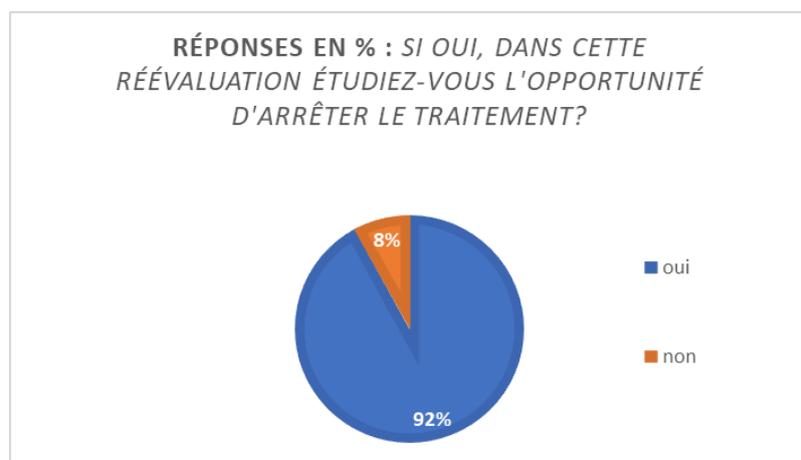


Figure 35 : L'arrêt du traitement anti-ostéoclastique suite à la réévaluation du traitement (enquête 2023)

Question 4 : « Selon-vous quelle est la durée d'un traitement anti-ostéoclastique ? »
(Voir figure 36).

La durée des traitements sous biphosphonates ou Denosumab est une problématique importante dans notre étude.

- 56% suivent les recommandations établies par le GRIO avec une durée maximale de 5 années de traitement.
- 26% prescrivent sur une durée entre 1 et 3 ans.
- 11% préconisent entre 6/7 années
- Et 8% prescrivent 20 années de traitement.

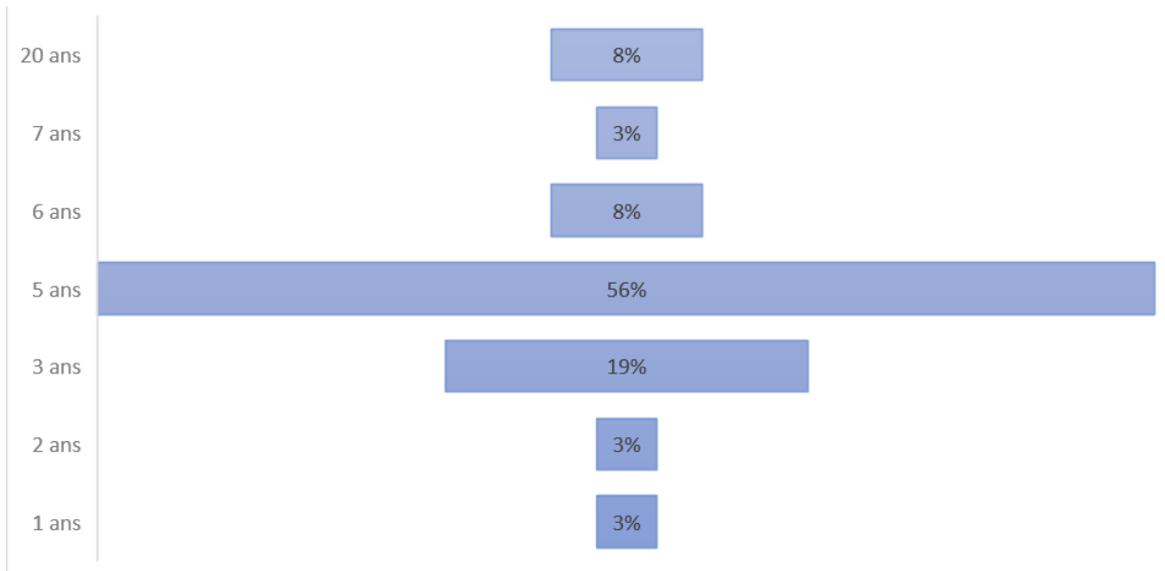


Figure 36 : Durée du traitement en années selon les médecins vosgiens (enquête 2023)

Partie 4 : gestion des ostéonécroses

Question 1 : « Lorsqu'un patient sous traitement anti-ostéoclastique vous annonce une intervention chez son dentiste, que préconisez-vous ? » (Voir figure 37).

Lors de futures interventions dentaires invasives, 43% décident de maintenir le traitement et 30% arrêtent de façon provisoire le traitement en cours. Aucun arrêt définitif n'a été envisagé.

Autres réponses données (27%) :

- Avis du dentiste : 7 réponses soit 41%.
- Selon l'acte : 7 réponses soit 41%.
- Je ne sais pas : 3 réponses soit 18%.

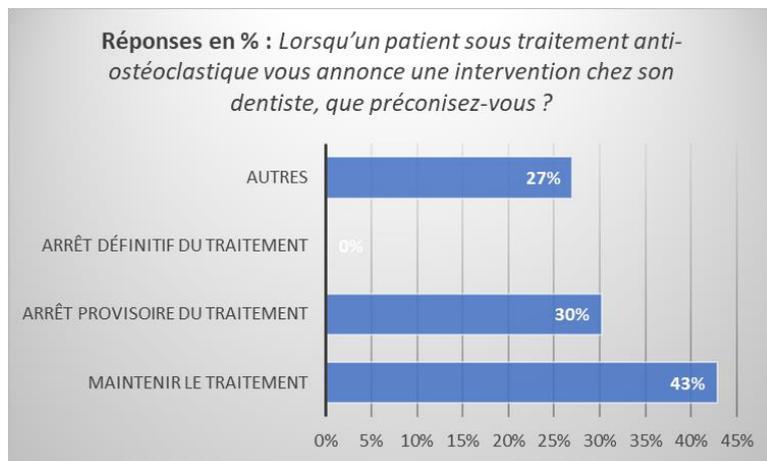


Figure 37 : Réponses des médecins généralistes vosgiens lorsque leurs patient(e)s annoncent un acte chirurgical chez leurs dentistes (enquête 2023)

Question 2 : « Dans votre exercice avez-vous déjà été confronté à cette complication ? » (Voir figure 38).

A partir de leurs expériences, 65% n'ont jamais pris en charge d'ONM et 35% très rarement.

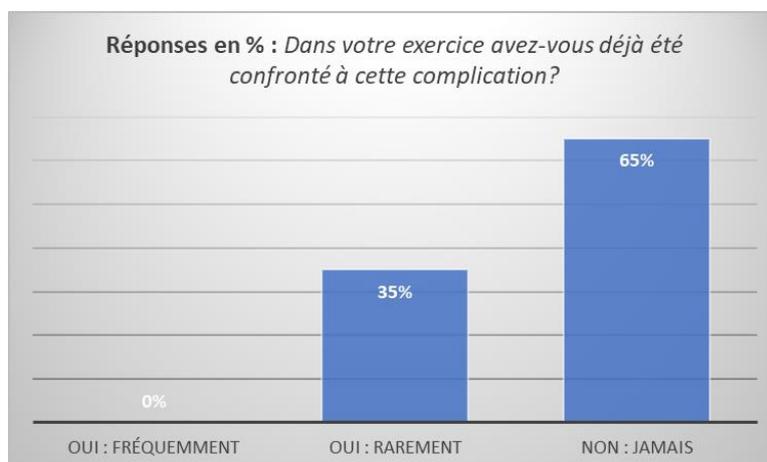


Figure 38 : Réponses des médecins vosgiens sur leurs expériences d'ostéonécrose des maxillaires (enquête 2023)

Question 3 : « En cas de survenue d'une ostéonécrose des maxillaires, que faites-vous vis-à-vis du traitement ? » (Voir figure 39).

En cas de survenue d'une complication d'ostéonécrose :

- 24% demandent l'avis du dentiste vis-à-vis du traitement,
- 3% maintiennent le traitement,
- 11% l'arrêtent provisoirement jusqu'à résolution du problème,
- 62% arrêtent définitivement le traitement.

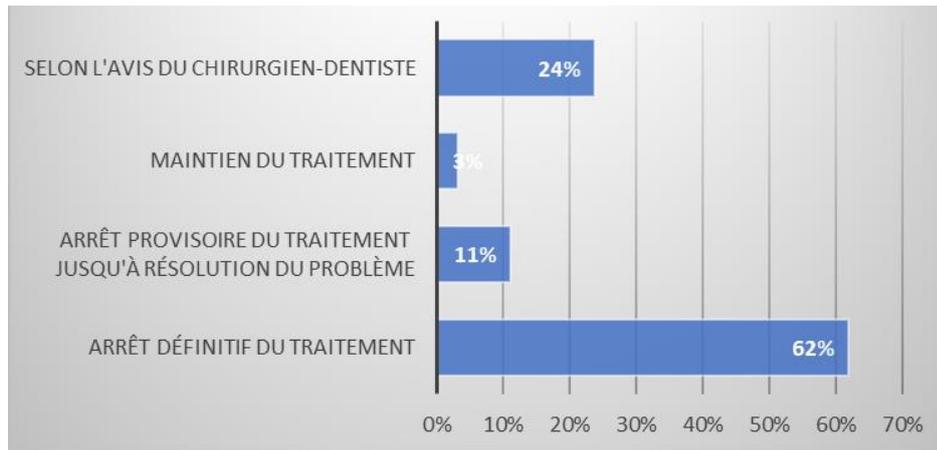


Figure 39 : Réponses des médecins généralistes concernant la prise en charge d'une ostéonécrose des maxillaires (enquête 2023)

Question 4 : « En cas de survenue d'une ostéonécrose des maxillaires, à qui adressez-vous le patient ? » (Voir figure 40).

Adresser ses patients constitue un acte médical, 60% adressent chez un autre professionnel et 40% orientent vers le dentiste traitant.

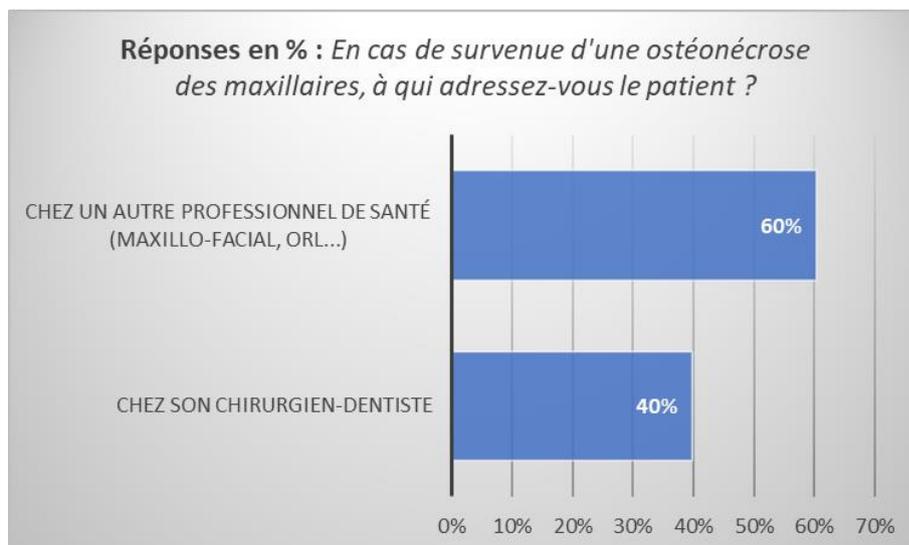


Figure 40 : Réponses sur l'adressage de leurs patient(e)s (enquête 2023)

1.4 Discussion

Notre enquête auprès des médecins généralistes vosgiens a été mise en place afin d'examiner les phénomènes d'abandon ou d'inobservance des traitements anti-ostéoclastique dans le cadre du traitement de l'ostéoporose. L'un des objectifs de cette étude était par la même occasion l'évaluation de leurs connaissances concernant l'ostéoporose ainsi que l'ostéonécrose des maxillaires. Le questionnaire a permis d'obtenir des éléments de réponses au sujet du refus, de l'abandon et de l'inobservance de ces traitements.

Nous pouvons mettre en relation le renoncement à prescrire des anti-ostéoclastiques et le niveau d'importance du risque d'ostéonécrose perçu par l'échantillon. Nous avons relevé sur les 63 médecins ayant répondu complètement au questionnaire :

- 30% de renoncement de manière fréquente et 19% pour un risque dit important,
- 43% de manière plutôt rare et 54% pour un risque dit modéré,
- 27% de réponses par la négative 24% pour un risque dit faible.

En conclusion pour ces questions, nous pouvons émettre que la perception individuelle de l'intensité du risque que représente l'ostéonécrose influence la prise de décision dans le choix thérapeutique.

Concernant le ressenti du patient suite à l'information donnée sur cette complication par le médecin et/ou le dentiste traitant, plusieurs cas de figures ont été proposés :

- Le refus du traitement,
- La demande de stopper le traitement,
- L'arrêt spontané du traitement par le patient lui-même.

La mise en commun des résultats de ces 3 propositions donne les résultats suivants :

- Réponses positives : 41% (Fréquente : 10% et Rare : 31%).
- Réponses négatives : 59%.

Nous pouvons conclure qu'une grande majorité n'a jamais ou rarement observé le refus de la part de leurs patients, ou l'arrêt des médicaments par le patient lui-même ou suite à la demande de son patient d'entreprendre l'arrêt et le changement de procédure thérapeutique. Néanmoins, il faut garder à l'esprit que 10% des généralistes vosgiens de l'étude ont de manière fréquente observé ces phénomènes, excepté l'arrêt spontané ayant obtenu 0% de réponse dans ce sens.

Les connaissances générales sur les traitements et la prise en charge d'une ostéonécrose des mâchoires ont pu être évaluées à l'échelle des Vosges. 76% des répondants affirment avoir des connaissances modérées ou importantes à propos du risque d'ONM. En complément 90% d'entre eux informent de ce risque par eux même ou en complémentarité avec le dentiste. Dans l'expérience globale des médecins répondants, la fréquence de survenue de cette complication est rare ou jamais observée à l'heure d'aujourd'hui.

Nous leurs avons demandé leur procédure en cas d'une survenue de cette complication pendant la prise du traitement ce qui nous renvoie à notre problématique :

- 73% stoppent de façon temporaire ou définitive la prise du traitement
- 3% maintiennent le traitement en cours,
- Les 24% restants demandent l'avis du chirurgien-dentiste.

De la même manière que précédemment nous avons demandé à l'échantillon la procédure qu'ils recommandent en cas d'interventions dentaires :

- 30% ont répondu un arrêt temporaire du traitement,
- 43% maintiennent le traitement en place.
- 27% ont répondu de manières ouvertes : selon l'avis du dentiste, selon l'intervention ou ne savait pas.

Le lien médecins généralistes et dentistes est important dans la prise en charge de toutes les maladies, l'ostéoporose en fait partie. La procédure à tenir est de maintenir le traitement et demander l'avis du chirurgien-dentiste ou d'un autre professionnel de santé (*ORL, médecin maxillo-facial...*) qui réaliseront un bilan et détermineront le maintien ou non du traitement.

- Dans le cas de l'ostéonécrose, selon son stade et sa gravité, une procédure thérapeutique sera alors établie en lien avec toutes les disciplines médicales en charge du patient.
- Dans le cas d'une intervention décrite et déterminée comme dite : « invasive » par le chirurgien-dentiste, celui-ci mettra en place une procédure préventive et curative (cf. 2.3.3 de cette thèse p.63).

Il est nécessaire d'émettre les limites de cette étude, notamment l'échelle de l'échantillon interrogé : les médecins généralistes vosgiens. De même, le taux de réponses (25,1 %) se situant dans la moyenne peut s'expliquer par le mode de diffusion du questionnaire via email. En effet, plusieurs facteurs peuvent répondre à cela :

- A l'échelle du questionnaire : temps de réponse au questionnaire pouvant être incompatible avec l'exercice d'un praticien.
- A l'échelle des participants : qualité du processus de recrutement des participants (*via email de l'ordre des médecins des Vosges*) : email passant inaperçu, adresse mail non valide.

Au vu des résultats obtenus grâce à notre questionnaire, nous avons pu observer des événements et des éléments de réponses à propos de l'abandon ou de l'inobservance de ces traitements. Pour regrouper les informations importantes et utiles pour les médecins et chirurgiens-dentistes des fiches ont été réalisées (*cf. p.88 et 89*). Ces événements se sont tout de même révélés de façons rares dans la majorité des réponses de l'échantillon vosgien.

De la même façon cette enquête peut s'adresser à un échantillon de médecins généralistes plus grand à l'échelle régionale et/ou nationale pour déterminer sur une plus grande échelle l'influence de ces phénomènes dans la prise en charge de l'ostéoporose. De même interroger des populations de patient(e)s atteints d'ostéoporose et sous traitement pourrait constituer un sujet de thèse intéressant et complémentaire à celui-ci.

2. Synthèse

2.1 Synthèse du questionnaire

A l'issue de ce questionnaire, nous pouvons confirmer et affirmer plusieurs phénomènes relatant de notre problématique principale :

- On observe que l'évaluation du risque d'ostéonécrose est surévaluée. En effet, pour la majorité des réponses obtenues, ce risque est modéré et/ou important,
- Lié à cette surévaluation des comportements inadéquats et inadaptés sont observés aux dépens du bénéfice pour le patient notamment :
 - La suspension du traitement,
 - Ou l'arrêt définitif du traitement.
- Pour certains, la prescription est trop longue et pourrait entraîner une augmentation du risque d'ostéonécrose des maxillaires,
- Il est important de noter que l'abandon de la médication existe :
 - Le refus direct du traitement par le patient,
 - La demande par le patient lui-même d'arrêter la thérapeutique en cours,
 - La renonciation du traitement par le médecin.

Il est donc important d'informer et de rassurer au mieux le patient par le chirurgien-dentiste et par le médecin généraliste. Les fiches réflexes réalisées dans le cadre de cette thèse vont permettre d'aiguiller les professionnels de santé sur le discours et la prise en charge à adopter avec ses patient(e)s.

2.2 Fiches réflexes

2.2.1 A l'intention des chirurgiens-dentistes

2023

Fiche Réflexe Chirurgien-dentiste

L'OSTÉOPOROSE



World Osteoporosis Day

Conseils de prise en charge

1/ Comprendre l'ostéoporose

Les fractures ostéoporotiques :

- La survenue de fractures par insuffisance osseuse représente toute la gravité de la maladie ostéoporotique surtout après 50 ans .
- Un excès de mortalité a été observé suite à une fracture sévère.
- Les traitements de première intention présentent un SMR très satisfaisant dans la diminution de survenue d'une fracture.

A retenir : nom des molécules prescrites

Biphosphonates :	Raloxifène (Evista, Opruma)
Acide alendronique (Aclononate, Fosamax, Steavess),	
Acide risédronique (Actonel),	Denosumab (Prolia)
Acide zoledronique (Aclasta).	Tériparatide (Forstéo, Livogiva, Movymia, Terra)

2/ L'ostéonécrose des maxillaires

Stades	Description	Thérapeutique
Stade 0	- Pas de nécrose ni d'exposition osseuse, - Poche paradentale profonde, - Dent mobile/ulcération gingivale/ aboès - Trismus, - Hyposthésie de la lèvre inférieure, - Douleur non céphalalgique.	Traitement de la symptomatologie avec des actes cliniques et/ou prescription. Surveillance.
Stade 1	- Os nécrotique visible. - Patients asymptomatiques sans infection associée.	Prescription d'un bain de bouche antiseptique, Surveillance trimestrielle, Informer le patient, Réévaluation du traitement par BPs.
Stade 2	- Os nécrotique visible. - Infection avec des douleurs. - Erythème de la zone avec ou non un écoulement purulent.	Traitement avec des antibiotiques et un bain de bouche antiseptique. Soulagement de la douleur avec des antalgiques. Un débridement superficiel de la muqueuse peut être réalisé.
Stade 3	- Os nécrotique visible s'étendant au-delà de l'os alvéolaire (bord inférieur et ramus de la mandibule, sinus maxillaire et l'os zygomatique). - L'extension de l'os nécrotique peut entraîner : des fractures, une fistule extra-orale, une ostéolyse (bord inférieur mandibule ou plancher du sinus), communication (bucco-sinusienne ou nasale)	Traitement sous antibiotiques, bain de bouche avec un contrôle de la douleur. Débridement/ résection peuvent être réalisés pour diminuer la douleur et la longueur de l'infection.

Informations

- Effet secondaire le plus grave mais en très faible fréquence allant de 0.15% à moins de 0.001%.
- Informer qu'il existe des thérapeutiques en cas de survenue d'une ostéonécrose.
- Des précautions existent 2g d'amoxicilline ou 600mg de clindamycine 24/48 h avant l'intervention et jusqu'à cicatrisation muqueuse.

3/ Relation de soin



Informez votre patient

- Un traitement anti-résorptif devra au préalable bénéficier d'une consultation par un chirurgien-dentiste : anamnèse et questionnaire médical précis.
- Donner des conseils adaptés en terme d'hygiène bucco-dentaire, étant un moyen efficace de prévention de complications dentaires.
- Bilan bucco-dentaire (radiographies et clinique) avec élimination des potentiels foyers infectieux .
- La majorité des actes dentaires ne nécessitent aucunes précautions particulières
- Avoir un suivi annuel et régulier chez son dentiste.
- Surveillance et prévention des suites post-opératoires.
- Le(a) patient(e) doit informer son dentiste d'une éventuelle : anomalie de cicatrisation/douleur / ou autres symptômes pouvant l'inquiéter.
- Les traitements implanto-prothétiques ne sont pas systématiquement indiqués.
- Informer le patient du bénéfice et à sa qualité de vie avec un traitement anti-résorbant osseux notamment une diminution du risque de fracture.

© Julie Varrier 2023

Figure 41 : Fiche réflexe chirurgien-dentiste : L'ostéoporose conseils de prise en charge (document personnel : 2023)

Fiche Réflexe Médecin Généraliste

L'OSTÉOPOROSE

Conseils de prise en charge



1/ L'ostéoporose

400 000 fractures dues à l'ostéoporose sont recensées chaque année.

À partir de 50 ans, un homme sur cinq et une femme sur deux souffriront d'une fracture de fragilité

39% des femmes de plus de 65 ans souffrent d'ostéoporose

Selon l'OMS l'ostéoporose est :
« Une maladie généralisée du squelette, caractérisée par une résistance osseuse diminuée prédisposant à un risque élevé de fracture ».

2/ La prescription

Quelle molécule prescrire ?	Prescription initiale	Réévaluation	Décision suite à la réévaluation
Pendant combien de temps ?	Biphosphonates : - 5 ans en per os - 3 ans en intra-veineuse	Haut risque de fracture → Bas risque de fracture →	Maintien des Biphosphonates Ou passage à une médication par Denosumab ou Tériparatide Arrêt du traitement Evaluation à 2/3 ans
	Denosumab : - 5 ans en per os	Haut risque de fracture → Bas risque de fracture →	Maintien du Denosumab avec Tériparatide Puis Biphosphonates selon l'évolution Contrôle de l'effet « rebond » avec Biphosphonates si traitement > 3ans avec Denosumab
Que faire après la réévaluation du traitement ?	Tériparatide : - 18 à 24 mois	→	Relais avec Biphosphonates ou Denosumab Relais avec Biphosphonates ou Denosumab Ou Tériparatide
	SERM ; modulateurs sélectifs du récepteur des œstrogènes (Ex : Raloxifène) 3 à 8 ans	Haut risque de fracture → Bas risque de fracture →	Maintien Seram et évaluation 2/3 ans

3/ Informer son patient

Lors de la première consultation :

- Un traitement anti-ostéoclastique devra au préalable bénéficier d'une consultation chez un chirurgien-dentiste : bilan dentaire et recherche de foyers infectieux éventuels.
- Par la même occasion ,conseiller à son patient un suivi annuel chez son dentiste traitant.
- Exposer l'efficacité des traitements : risque de fracture diminué (col du fémur, vertébrale, du poignet et de l'humérus).
- Les bénéfices sur la qualité de vie : autonomie/ complications/ psychologie/ mobilité.
- Informer des effets secondaires possibles selon la molécule prescrite.
- Exposer le risque d'ostéonécrose des maxillaires la complication la plus grave d'origine infectieuse et due à la prise médicamenteuse. Le taux de survenue d'ONM est très faible allant de 0.15% à moins de 0.001%.

Pendant le traitement en cours :

- En cas de survenue d'une ostéonécrose des mâchoires adresser le patient à son dentiste ou à un autre professionnel de la santé oral (chirurgien maxillo-facial, stomatologue, médecin ORL...).
- A l'annonce d'une intervention invasive chez le dentiste, demander l'avis de celui-ci concernant le traitement en cours.
- Rappel au patient de l'importance du suivi dentaire.

© Julie Varrier 2023

Figure 42 : Fiche réflexe médecin généraliste : L'ostéoporose conseils de prise en charge (document personnel : 2023)

Conclusion

La problématique de cette thèse est l'abandon et l'observance des traitements par anti-ostéoclastique dans le cadre du traitement de l'ostéoporose. Dans la première partie de ce travail, nous avons revu les bases de l'ostéoporose et ses traitements. Puis dans une seconde partie, nous nous sommes intéressés aux traitements en les comparant et en mettant en lumière les bénéfices pour le patient qui prend un traitement anti-résorbant osseux. Ces éléments permettent d'obtenir une série d'arguments à exposer à ses patients afin d'éviter les refus ou abandons de prise du traitement de première intention.

La partie exclusive à l'enquête constitue la partie la plus importante de cette thèse. Le questionnaire a permis de mettre en avant des comportements inadéquats dans la prise en charge de l'ostéoporose. Cette étude auprès des médecins généralistes vosgiens a démontré l'existence de l'abandon des traitements anti-ostéoclastiques.

Pour terminer, des fiches réflexes à l'intention des médecins et des dentistes ont été conçues afin de donner les clés de communication et de prise en charge dans le cadre de l'ostéoporose.

En conclusion l'hypothèse sur l'abandon et l'inobservance à l'issue des résultats récoltés pendant l'enquête nous a permis de confirmer celle-ci. D'autres perspectives sont à envisager pour étoffer les données à ce sujet. Notamment, une étude incluant des patient(e)s atteint(e)s d'ostéoporose et traités par biphosphonates ou Denosumab peuvent être interrogés et constituer un potentiel sujet de thèse intéressant.

Bibliographie

1. Aguirre JI, Castillo EJ, Kimmel DB. Preclinical models of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). *Bone*. 2021; 153: 116184.
2. Anesi, Generali, Sandoni, Pozzi, Grande. From Osteoclast Differentiation to Osteonecrosis of the Jaw: Molecular and Clinical Insights. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(19): 4925.
3. Barnsley J, Buckland G, Chan PE, Ong A, Ramos AS, Baxter M, et coll. Pathophysiology and treatment of osteoporosis: challenges for clinical practice in older people. *Aging Clin Exp Res*. 2021; 33(4): 759-73.
4. Barrier A, Lescaille G, Rigolet A, Descroix V, Goudot P, Ruhin B. Ostéonécroses des mâchoires induites par les biphosphonates oraux : 12 cas. *Rev Stomatol Chir Maxillofac*. 2010 ; 111(4) : 196-202
5. Barron RL, Oster G, Grauer A, Crittenden DB, Weycker D. Determinants of imminent fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2020; 31(11): 2103-11.
6. Bartl R. Ostéoporose : prévention > diagnostic > thérapie. Paris : Edition Maloine ; 2003 : p. 32-37.
7. Bauer DC, Black DM, Bouxsein ML, Lui LY, Cauley JA, de Papp AE, et coll. Treatment-Related Changes in Bone Turnover and Fracture Risk Reduction in Clinical Trials of Anti-Resorptive Drugs: A Meta-Regression. *J Bone Miner Res*. 2018; 33(4): 634-42.
8. Bienvenue NND, Bola Siafa A, Mballa Amougou JC, Nnanga Nga E, Nko'o Amvene S, Bengondo Messanga C. Effect of teriparatide on the resolution of alendronate-induced osteonecrosis of the jaw in wistar rats. *Health Sci Dis*. 2022; 23(11): 1-8.
9. Bilezikian JP, Lin CJF, Brown JP, Wang AT, Yin X, Ebeling PR, et coll. Long-term denosumab treatment restores cortical bone loss and reduces fracture risk at the forearm and humerus: analyses from the FREEDOM Extension cross-over group. *Osteoporos Int*. 2019; 30(9): 1855-64.
10. Binkley N. Vitamin D and osteoporosis-related fracture. *Arch Biochem Biophys*. 2012; 523(1): 115-22
11. Biver E. Revue Médicale Suisse : Ostéoporose chez l'homme. *Rev Méd Suisse*. 2013 ; 9(390) : 1260-4.
12. Bolland MJ, Leung W, Tai V, Bastin S, Gamble GD, Grey A, et coll. Calcium intake and risk of fracture: systematic review. *BMJ*. 2015; 351: h4580.
13. Breuil V, Penel G, Thomas T, Roux C, Cortet B. Ostéoporose, bisphosphonates et ostéonécrose de la mâchoire : Risque et perception du risque. *Inf Dent*. 2013 ; 389(7) : 28-32.

14. Briot K, Roux C, Thomas T, Blain H, Buchon D, Chapurlat R, et coll. Actualisation 2018 des recommandations françaises du traitement de l'ostéoporose post-ménopausique. *Rev Rhum.* 2018 ; 85(5) : 428-40.
15. Brown JP. Long-Term Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. *Endocrinol Metab.* 2021; 36(3): 544-52.
16. Clynes MA, Harvey NC, Curtis EM, Fuggle NR, Dennison EM, Cooper C. The epidemiology of osteoporosis. *Br Med Bull.* 2020; 133(1): 105-17.
17. Coxam V, Davicco MJ, Wauquier F, Wittrant Y. Vitamine K et physiologie osseuse. *Cah Nutr Diét.* 2009 ; 44(4) : 163-72.
18. Cremers S, Drake MT, Ebetino FH, Bilezikian JP, Russell RGG. Pharmacology of bisphosphonates. *Br J Clin Pharmacol.* 2019; 85(6): 1052-62.
19. Curtis EM, Moon RJ, Harvey NC, Cooper C. The impact of fragility fracture and approaches to osteoporosis risk assessment worldwide. *Bone.* 2017; 104: 29-38.
20. Desoutter J, Mentaverri R, Brazier M, Kamel S. Le remodelage osseux normal et pathologique. *Rev Francoph Lab.* 2012 ; 2012(446) : 33-42.
21. Di Fede O, Panzarella V, Mauceri R, Fusco V, Bedogni A, Lo Muzio L, et coll. The Dental Management of Patients at Risk of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: New Paradigm of Primary Prevention. *Biomed Res Int.* 2018; 2018: 2684924.
22. Dupic G, Collangettes D, Dillies AF, Calvet L, Tournilhac O, Bay JO, et coll. Ostéonécrose des maxillaires liée aux bisphosphonates et denosumab : épidémiologie, diagnostic et traitement. *Bull. cancer.* 2015 ; 102(12) : 1010-9.
23. El-Gazzar A, Högl W. Mechanisms of Bone Fragility: From Osteogenesis Imperfecta to Secondary Osteoporosis. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(2): 625.
24. Eguia A, Bagán-Debón L, Cardona F. Review and update on drugs related to the development of osteonecrosis of the jaw. *Med Oral.* 2020; 25(1): 71-83.
25. Erny F , Auvinet A, Chu Miow Lin D, Pioger A, Haguenoer K, Tauveron P, et coll. Prise en charge de l'ostéoporose après une fracture de l'avant-bras : analyse à partir d'une base de données de l'Assurance Maladie. *Rev Rhum.* 2015 ; 82(4) : 253-6.
26. Ferrari S, Lamy O. Les métamorphoses du traitement de l'ostéoporose. *Rev Med Suisse.* 2017 ; (559) : 835-6.
27. Ferrari S, Uebelhart B. Jusqu'où et jusqu'à quand traiter l'ostéoporose ? *Rev Med Suisse.* 2017 ; (559) : 859-62.
28. Gao Y, Patil S, Jia J. The Development of Molecular Biology of Osteoporosis. *Int J Med Sci.* 2021; 22(15): 81-82.

29. George EL, Lin YL, Saunders MM. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a mechanobiology perspective. *Bone Reports*. 2018; 8: 104-9.
30. Goodwin JS, Zhou J, Kuo YF, Baillargeon J. Risk of Jaw Osteonecrosis After Intravenous Bisphosphonates in Cancer Patients and Patients Without Cancer. *Mayo Clin Proc*. 2017; 92(1): 106-13.
31. Guillemin L, Mouthon L, Lévesque H. *Traité de médecine*. 5e édition. Paris : TDM éditions ; 2020. Chapitre S23-POI-CO5, l'ostéoporose ; p. 1-13.
32. Hayashi S, Fukuda K, Maeda T, Chinzei N, Kihara S, Miura Y, et coll. Denosumab Treatment Improved Health-Related Quality of Life in Osteoporosis: A Prospective Cohort Study. *JBMR Plus*. 2019; 3(7): e10191.
33. Hollensteiner M, Sandriesser S, Bliven E, von Rügen C, Augat P. Biomechanics of Osteoporotic Fracture Fixation. *Curr Osteoporos Rep*. 2019; 17(6): 363-74.
34. Izano MA, Lo JC, Adams AL, Ettinger B, Ott SM, Chandra M, et coll. Bisphosphonate Treatment Beyond 5 Years and Hip Fracture Risk in Older Women. *JAMA Netw Open*. 2020; 3(12): e2025190.
35. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY. on behalf of the Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO) and the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF),. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2020; 31(1): 209.
36. Khosla S, Hofbauer LC. Osteoporosis treatment: recent developments and ongoing challenges. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017; 5(11): 898-907.
37. Kutsal FY, Ergin Ergani GO. Vertebral compression fractures: Still an unpredictable aspect of osteoporosis. *Turk J Med Sci*. 2021; 51(2): 393-9.
38. Langdahl BL. Overview of treatment approaches to osteoporosis. *Br J Pharmacol*. 2021; 178(9): 1891-906.
39. Lechner J, von Baehr V, Zimmermann B. Osteonecrosis of the Jaw Beyond Bisphosphonates: Are There Any Unknown Local Risk Factors? *Clin Cosmet Investig Dent*. 2021; 13: 21-37.
40. Lesclous P, Cloitre A, Catros S, Devoize L, Louvet B, Châtel C, et coll. Alendronate or Zoledronic acid do not impair wound healing after tooth extraction in postmenopausal women with osteoporosis. *Bone*. 2020; 137: 115412.
41. Lewis JR, Calver J, Zhu K, Flicker L, Prince RL. Calcium supplementation and the risks of atherosclerotic vascular disease in older women: Results of a 5-year RCT and a 4.5-year follow-up. *J Bone Miner Res*. 2011; 26(1): 35-41.
42. Li H, Xiao Z, Quarles LD, Li W. Osteoporosis: Mechanism, Molecular Target and Current Status on Drug Development. *Curr Med Chem*. 2021; 28(8): 1489-507.

43. Li N, Cornelissen D, Silverman S, Pinto D, Si L, Kremer I, et coll. An Updated Systematic Review of Cost-Effectiveness Analyses of Drugs for Osteoporosis. *Pharmacoeconomics*. 2021; 39(2): 181-209.
44. Link TM. Radiology of Osteoporosis. *Can Assoc Radiol J*. 2016; 67(1): 28-40.
45. Lorentzon M. Treating osteoporosis to prevent fractures: current concepts and future developments. *J Intern Med*. 2019; 285(4): 381-94.
46. Marotte H, Le Goff B. *Rhumatologie*. 7e édition. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson ; 2020. p. 79-92
47. Martiniakova M, Babikova M, Omelka R. agents and natural compounds: available treatments for osteoporosis. *J Physiol Pharmacol* . 2020; 71(3): 307-20.
48. Mazière B, Laroche M, Constantin A, Cantagrel A. *Rhumatologie : pour le praticien*. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson ; 2018. p. 169-175
49. Morgan EF, Unnikrisnan GU, Hussein AI. Bone Mechanical Properties in Healthy and Diseased States. *Annu Rev Biomed Eng*. 2018; 20(1): 119-43.
50. Munier J. Prévention et nouvelles recommandations dans la prise en charge de l'ostéoporose [Thèse d'exercice]. [Marseille] : Aix Marseille Université. Faculté de pharmacie de Marseille ; 2020. 77 p.
51. Muñoz-Garach A, García-Fontana B, Muñoz-Torres M. Nutrients and Dietary Patterns Related to Osteoporosis. *Nutrients*. 2020; 12(7): 1986.
52. Nicolatou-Galitis O, Schiødt M, Mendes RA, Ripamonti C, Hope S, Drudge-Coates L, et coll. Medication-related osteonecrosis of the jaw: definition and best practice for prevention, diagnosis, and treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2019; 127(2): 117-35.
53. Pham-Becker A, Cortet B, Maes J.M, Facon T, Bonnetterre J, Penel G, et coll. Ostéonécrose des maxillaires : 100 cas, 10 ans d'expérience. *Rev Rhum*. 2016 ; 83(1) : 104.
54. Prentice RL, Pettinger MB, Jackson RD, Wactawski-Wende J, Lacroix AZ, Anderson GL, et al. Health risks and benefits from calcium and vitamin D supplementation: Women's Health Initiative clinical trial and cohort study. *Osteoporos Int*. 2013; 24(2): 567-80.
55. Prost S, Pesenti S, Fuentes S, Tropiano P, Blondel B. Treatment of osteoporotic vertebral fractures. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2021; 107(1): 102779.
56. Reid IR. Extensive Expertise In Endocrinology: Osteoporosis management. *Eur J Endocrinol*. 2022; 187(4): 65-80.
57. Renoux M, Folliguet M, Nguyen T, Radoï L. Ostéonécrose des maxillaires : quand l'ancien traitement avec biphosphonates est méconnu. *Med Buccale Chir Buccale*. 2014 ; 20(3) : 177-183.

58. Rossi LMM, Copes RM, Dal Osto LC, Flores C, Comim FV, Premaor MO. Factors related with osteoporosis treatment in postmenopausal women. *Medicine*. 2018; 97(28): 115-24.
59. Ruggiero SL, Dodson TB, Aghaloo T, Carlson ER, Ward BB, Kademani D. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws: 2022 Update. *J Oral Maxillofac Surg*. 2022; 80(5): 920-43.
60. Salmon B, Moreau N, Funck-Brentano T. Inhibiteurs de la résorption osseuse et risque d'ostéonécrose des mâchoires (ONM). *Rev. du Rhum. Monogr*. 2021 ; 88(4) : 298-308.
61. Souberbielle JC, Cormier C, Cavalier E, Breuil V, Debiais F, Fardellone P, et coll. Vitamin D Supplementation in France in patients with or at risk for osteoporosis: Recent data and new practices. *Joint Bone Spine*. 2020; 87(1): 25-9.
62. Tai V, Leung W, Grey A, Reid IR, Bolland MJ. Calcium intake and bone mineral density: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2015; 351: h4183.
63. Tsai JN, Lee H, David NL, Eastell R, Leder BZ. Combination denosumab and high dose teriparatide for postmenopausal osteoporosis (DATA-HD): a randomised, controlled phase 4 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019; 7(10): 767-75.
64. Wan JT, Sheeley DM, Somerman MJ, Lee JS. Mitigating osteonecrosis of the jaw (ONJ) through preventive dental care and understanding of risk factors. *Bone Res*. 2020; 8(1): 14.
65. White TD, Black MT, Folkens PA, Beauthier JP, Lefèvre P, Beauthier F. *Traité d'ostéologie humaine : anatomie, anthropologie, paléontologie*. Louvain-la-Neuve : De Boeck supérieur ; 2016. 720 p.
66. Wicht P. *Prise en charge odontologique des patients traités par biphosphonates [Thèse d'exercice]*. [Nancy] : Université Henri Poincaré. Faculté d'odontologie de Nancy ; 2008. 166 p.
67. Yamashita J, McCauley LK. Antiresorptives and Osteonecrosis of the Jaw. *J Evid Based Dent Pract*. 2012; 12(3): 233-47.
68. Yuan F, Peng W, Yang C, Zheng J. Teriparatide versus bisphosphonates for treatment of postmenopausal osteoporosis: A meta-analysis. *Int J Surg*. 2019; 66: 1-11.
69. Yusuf AA, Cummings SR, Watts NB, Feudjo MT, Sprafka JM, Zhou J, et al. Real-world effectiveness of osteoporosis therapies for fracture reduction in postmenopausal women. *Arch Osteoporos*. 2018; 13(1): 33.
70. Zunzarren R. *Guide clinique d'odontologie*. 3e édition. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson ; 2019. p. 29-33.

71. AFLAR (Association Française de Lutte Anti Rhumatismale). L'Ostéoporose [Internet]. 2022 [consulté le 1 décembre 2022]. Disponible sur : <https://www.aflar.org/>
72. AIDhalaan NA, BaQais A, Al-Omar A. Medication-related Osteonecrosis of the Jaw: A Review. Cureus [Internet]. 2020 [consulté le 2 novembre 2022]; 12(2): e6944. Disponible sur: <https://www.cureus.com/articles/27094-medication-related-osteonecrosis-of-the-jaw-a-review>
73. Amélie Assurance maladie. Comprendre l'ostéoporose [Internet]. 2021 [consulté le 6 décembre 2022]. Disponible sur : <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/osteoporose/comprendre-osteoporose#:~:text=L%27ost%C3%A9oporose%20est%20une%20maladie,%2C%20des%20vert%C3%A8bres>
74. AMGen (Applied Molecular Genetics). Notre approche contre l'ostéoporose [Internet]. 2021 [consulté le 1 décembre 2022]. Disponible sur : <https://www.amgen.fr/aires-therapeutiques/osteoporose/notre-approche-contre-losteoporose>
75. Conseil National de l'ordre des médecins. Trouver un médecin [Internet]. 2023 [consulté le 1 mars 2023] Disponible sur : <https://www.conseil-national.medecin.fr/annuaire>
76. FRAX ®. Outil d'Evaluation des Risques de Fractures [Internet]. 2011 [consulté le 12 novembre 2022]. Disponible sur : <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/?lang=fr>
77. GRIO (Groupe de Recherches et d'Information sur les Ostéoporoses). Boîte à outils Ostéoporose [Internet]. 2021 [consulté le 29 novembre 2022]. Disponible sur : <http://www.grio.org/membres/boite-a-outils-osteoporose.php>
78. GRIO (Groupe de Recherches et d'Information sur les Ostéoporoses). Index de risque fracturaire [Internet]. 2017 [consulté le 28 novembre 2022]. Disponible sur : <http://www.grio.org/membres/frax-tool.php>
79. HAS (Haute Autorité de Santé). Bon usage des médicaments de l'ostéoporose [Internet]. 2014 [consulté le 28 novembre 2022]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-05/bum_osteoporose_maj_avril2019.pdf
80. HAS (Haute Autorité de Santé). Commission De La Transparence Avis 11 janvier 2017 : calcium carbonate (500mg) + cholécalciférol (440UI) [Internet]. 2017 [Consulté le 28 novembre 2022]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15572_CACIT_VITAMINE_D3_PIS_RI_Avis1_CT15572.pdf
81. INSEE (Institut National de la Statistique et des Etudes Scientifique). 68,1 millions d'habitants en 2070 : une population un peu plus nombreuse qu'en 2021, mais plus âgée [Internet]. 2021 [consulté le 14 novembre 2022]. Disponible sur : <https://www.insee.fr/fr/statistiques/5893969#graphique-figure>

82. INSERM (Institut national de la santé et de la recherche médicale), Blangy A, Agullo A. Ostéoporose : comment préserver l'équilibre entre formation et destruction de l'os ? [Internet]. 2015 [consulté le 14 novembre 2022]. Disponible sur : <https://www.inserm.fr/dossier/osteoporose/>
83. IOF (International Osteoporosis Foundation). Livre blanc de l'IOF sur l'ostéoporose [Internet]. 2017 [consulté le 23 novembre 2022]. Disponible sur : https://www.osteoporosis.foundation/sites/iofbonehealth/files/2019-06/2017_IOFCompendium_TR_French.pdf
84. Oberlin P, Mouquet MC. Quel risque de décès un an après une fracture du col du fémur ? Etudes et résultats [Internet]. 2016 [consulté le 7 novembre 2022] ; (948) : 1-6. Disponible sur : <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/publications/etudes-et-resultats/quel-risque-de-deces-un-apres-une-fracture-du-col-du-femur>
85. Porter JL, Varacallo M. Osteoporosis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [consulté le 18 novembre 2022]. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441901/>
86. Qualtrics XM. Taux de réponse [Internet]. 2023 [consulté le 28 avril 2023]. Disponible sur : <https://www.qualtrics.com/fr/gestion-de-l-experience/etude-marche/taux-reponse/>

Table des matières

Introduction	18
Partie I :	19
1. Physiologie de l'ostéoporose	19
1.1 L'ostéoporose	19
1.1.1 Définition	19
1.1.2 Epidémiologie	21
1.1.3 Facteurs de risques	23
1.2 Physiologie et diagnostic	26
1.2.1 Physiologie osseuse [63]	26
1.2.2 Physiopathologie de l'ostéoporose	30
1.2.3 Mesure DMO et score FRAX®.....	34
1.2.4 Examens cliniques/biologiques et étude radiologique.....	37
1.3 Les traitements de l'ostéoporose	41
1.3.1 Traitement historique : vitamine D + calcium	41
1.3.2 Anti-ostéoclastiques.....	42
1.3.3 Ostéoformateurs	45
2. Traitement de l'ostéoporose : comparatif et bénéfiques pour le patient	46
2.1 Conséquences de l'ostéoporose	46
2.1.1 Fractures du col du fémur [82]	46
2.1.2 Fractures vertébrales	48
2.1.3 Fractures du poignet et de l'humérus.....	49
2.2 Comparatif : traitement historique et anti-ostéoclastiques	50
2.2.1 Efficacité.....	50
2.2.2 Effets secondaires.....	52
2.2.3 Taux de survenue de l'ostéonécrose des maxillaires.....	57
2.3 Conséquences du traitement	59
2.3.1 Qualité de vie	59
2.3.2 Faut-il mettre en place des traitements à vie ?.....	60
2.3.3 Y a-t-il un intérêt d'une interruption provisoire pour geste dentaire ?	62
Partie II :	64
1. Enquête auprès de médecins généralistes	64
1.1 Objectifs de l'enquête	64
1.2 Matériel et méthodes	65
1.2.1 Elaboration d'un questionnaire.....	65

1.2.2	Population d'enquête	69
1.2.3	Recueil des données	70
1.2.4	Traitement des données	71
1.3	Présentation des résultats	72
1.4	Discussion	84
2.	Synthèse	87
2.1	Synthèse du questionnaire	87
2.2	Fiches réflexes	88
2.2.1	A l'intention des chirurgiens-dentistes.....	88
2.2.2	A l'intention des médecins généralistes	89
Conclusion	90
Bibliographie	91

Vu la demande du doyen de la faculté d'odontologie de Lorraine sur le rapport du jury :

Président : J.M MARTRETTE – Professeur des universités
Membre du jury : J. GUILLET-THIBAUT – Maître de conférences des universités (Co-directrice de thèse)
Membre du jury : C. EGLOFF-JURAS – Maître de conférences des universités
Membre du jury : P-H ESNAULT – Docteur en chirurgie dentaire (Co-directeur de thèse)
Membre invité : T. VEYNACHTER – Chef de clinique des universités – Assistant des hôpitaux

la présidente de l'université de Lorraine autorise

Madame Julie VARRIER

née à ÉPINAL (Vosges) le 22 juin 1997,

à soutenir et imprimer sa thèse en vue d'obtenir le diplôme d'État de docteur en chirurgie dentaire intitulée :

**« ABANDON OU INOBSERVANCE DES TRAITEMENTS ANTI-OSTÉOCLASTIQUE
DANS LE CADRE DU TRAITEMENT DE L'OSTÉOPOROSE : ENQUÊTE AUPRÈS DE MÉDECINS
GÉNÉRALISTES VOSGIENS »**

Nancy, le 8 juin 2023

N° autorisation : 13021 C

La présidente de l'université de Lorraine



H. BOULANGER

Julie VARRIER – Abandon ou inobservance des traitements anti-ostéoclastique dans le cadre du traitement de l'ostéoporose : enquête auprès de médecins généralistes et responsabilité du chirurgien-dentiste

Nancy 2023 : 101 pages, 42 figures, 12 tableaux

Th. : Chir.-Dent. : Nancy 2023

Mots-clefs :

- Osteoporosis
- Osteonecrosis
- Anti resorptive treatment
- Fractures osteoporosis
-

Résumé :

L'ostéoporose est une maladie très fréquente et le recours aux anti-ostéoclastiques est courant. Le chirurgien-dentiste est donc souvent confronté à ce type de traitements et aux conséquences qu'ils peuvent entraîner. L'objet de cette thèse est de mettre en balance les bénéfices des anti-ostéoclastiques sur l'ostéoporose et les complications éventuelles en odontologie. L'objectif est de pouvoir argumenter et conseiller patients et médecins sur le maintien/interruption/arrêt de ces traitements en fonction de l'état bucco-dentaire, mais aussi de permettre sur ce sujet un discours du chirurgien-dentiste adapté entre optimisme et alarmisme.

Au vu de des complications potentielles liées au traitement, nous allons réaliser une enquête auprès de médecins généralistes vosgiens sous la forme d'un questionnaire. Les objectifs de cette sont d'évaluer les connaissances, visualiser la prise en charge des patients et d'observer l'abandon ou l'inobservance des traitements anti-ostéoclastiques.

Enfin, des fiches à l'intention des chirurgiens-dentistes et des médecins seront réalisées pour guider au mieux la prise en charge de ces patients.

Membres du jury :

Pr Jean-Marc MARTRETTE	Professeur des Universités	Président
Dr Claire EGLOFF-JURAS	Maitre de Conférences des Universités	Juge
Dr Pierre-Henri ESNAULT	<u>Docteur en chirurgie dentaire</u>	<u>Directeur de thèse</u>
Dr Julie Guillet	<u>Maitre de Conférences des Universités</u>	<u>Co-directrice de thèse</u>

Adresse de l'auteur :

VARRIER Julie
17 rue des chênes
88 390 LES FORGES