

Ostéonécrose maxillaire associée aux biphosphonates (ONB)

Directives relatives au diagnostic, au traitement et à la prévention de l'ONB au cabinet de médecine dentaire

Mots-clés: ostéoporose, métastases osseuses, facteurs de risque, résistance au traitement, prévention

**CHRISTINE DANNEMANN,
KLAUS W. GRÄTZ,
ROGER A. ZWAHLEN**

Clinique et polyclinique de chirurgie maxillo-faciale
Hôpital universitaire de Zurich

Correspondance

Christine Dannemann
Klinik für Kiefer- und Gesichtschirurgie
UniversitätsSpital Zürich
Frauenklinikstrasse 24
8091 Zürich
Tél. 0044 255 5062
Fax 0044 255 4179
E-mail: christine.dannemann@usz.ch

Traduction française de Jacques Rossier

Résumé Depuis quatre ans, les articles relatifs aux cas d'ostéonécrose maxillaire associée aux biphosphonates (ONB) se font plus nombreux dans la littérature. Cette problématique commence à être connue du grand public, et en conséquence, les patients et les soignants sont toujours plus nombreux à être inquiets quant à l'utilisation des médicaments de ce groupe. Aujourd'hui, les biphosphonates sont utilisés principalement pour le traitement de l'ostéoporose, ainsi que chez les patients présentant des hypercalcémies d'origine tumorale et des métastases squelettiques.

Cet article a pour but de présenter une vue d'ensemble de l'état actuel des connaissances relatives à cette maladie. Vous trouverez ci-dessous une brève présentation du groupe des biphosphonates et du mode d'action de ces médicaments. Les facteurs de risque étiologiques possibles sont discutés. Par ailleurs, le mode de présentation clinique, les symptômes et les examens diagnostiques nécessaires sont présentés, avec des directives concernant la prévention active de cette pathologie au cabinet de médecine dentaire.

Introduction

Les biphosphonates constituent un groupe de médicaments utilisés depuis plus de 35 ans pour traiter les maladies caractérisées par une résorption osseuse trop importante; ces médicaments ont fait les gros titres au cours de ces trois dernières années en raison de leur association avec une nouvelle forme d'ostéonécrose maxillaire (MARX 2003).

A ce jour, de nombreuses publications ont été consacrées à des cas d'ostéonécrose maxillaire associée aux biphosphonates (ONB) et aux expériences réalisées à ce sujet (MARX ET COLL. 2005; MIGLIORATI ET COLL. 2005; ZERVAS ET COLL. 2006). Mais les données «evidence based» font cependant encore défaut. Pour pouvoir réaliser une collecte efficace des données relatives à cette maladie et mettre en œuvre des mesures efficaces, fondées sur des preuves, tant sur le plan thérapeutique que préventif, il est important de diffuser à tous les soignants une information approfondie relative à cette affection. Le fait que les biphosphonates soient généralement prescrits par le médecin généraliste, l'oncologue ou un autre spécialiste, mais que la nécrose apparaisse dans la zone de traitement du médecin dentiste, complique de toute évidence l'approche de cette maladie.

Dans cette perspective, cet article présente donc une synthèse de l'état actuel des connaissances relatives à l'ostéoné-

crose maxillaire associée aux biphosphonates. En outre, des recommandations relatives à la pratique quotidienne sont présentées à l'intention des médecins dentistes, dans le but d'identifier les patients à risque et à titre préventif.

Généralités

Fondamentalement, les biphosphonates sont utilisés pour traiter les maladies caractérisées par une résorption osseuse trop élevée (RODAN 1997; SEEMAN ET COLL. 1995). Ces substances se déposent dans le tissu osseux, où ils inhibent la fonction des ostéoclastes par le biais d'une cascade de réactions (SCHINDELER & LITTLE 2006). Les affections osseuses malignes représentent le domaine d'indication principal de ces médicaments – par exemple les métastases osseuses du carcinome mammaire ou prostatique, ou le myélome multiple. Par ailleurs, un effet antitumoral direct de ces médicaments a été démontré sur les néoplasies malignes (VAN DER PLUIJM ET COLL. 1995).

Depuis quelques années, les biphosphonates sont utilisés avec beaucoup de succès pour traiter l'ostéoporose. Le tableau I présente une vue d'ensemble des biphosphonates les plus fréquemment utilisés actuellement, ainsi que leurs formes d'administration (tab. I). Les biphosphonates améliorent la stabilité mécanique de l'os normal et de l'os en voie de guérison (BILSTON ET COLL. 2002). Outre leurs domaines d'utilisation

conventionnels, la littérature fait constamment état de nombreuses publications sur de nouveaux domaines d'indication des biphosphonates (ASTRAND ET COLL. 2006; KIM ET COLL. 2006). Quelques exemples de ces nouvelles indications des biphosphonates: l'ostéogénèse par distraction, l'ostéointégration des implants ou le traitement des parodontites (DUARTE ET COLL. 2006; SHIBATA ET COLL. 2004).

Historique

Il est intéressant de relever au XIX^e siècle l'existence d'une maladie présentant un parallélisme remarquable avec la maladie actuelle. En 1830, les premières allumettes au phosphore ont été fabriquées, en utilisant du phosphore blanc ou du phosphore jaune. Et le premier cas de «nécrose au phosphore» a été enregistré en 1838. Cliniquement, ces patients présentaient des pertes de dents, des douleurs très importantes et des infections persistantes, des abcès et des fistules au niveau des maxillaires. De nombreux ouvriers travaillant à la production d'allumettes ont alors perdu leurs mâchoires, et certains sont morts des conséquences de cette maladie. L'étiologie exacte de cette maladie est restée inconnue à ce jour. En 1906, la fabrication des allumettes avec du phosphore blanc ou jaune a été interdite par l'accord de Berne (KARBE 1976; REITAN 1987).

Incidence et étiologie

Nous ne disposons pas à ce jour de données «evidence based» sur l'incidence de l'ONB. Plusieurs études indiquent une incidence comprise entre 2 et 9% (BAMIAS ET COLL. 2005; DURIE ET COLL. 2005; MAVROKOKKI ET COLL. 2007). Sur la base des données

publiées à ce jour et de l'expérience clinique des auteurs, il apparaît clairement qu'il s'agit d'un processus pathogénique multifactoriel (fig. 1). Le premier facteur important est la maladie de base du patient. Ce sont surtout les patients atteints d'une tumeur maligne qui présentent un risque d'ostéonécrose maxillaire associée aux biphosphonates. A cet égard, le risque des patients atteints de myélome multiple semble particulièrement élevé (MARX ET COLL. 2005). Le deuxième facteur de risque est la préparation (spécialité pharmaceutique) elle-même: la puissance de la préparation, la forme d'administration et la durée du traitement par biphosphonates sont en corrélation avec l'apparition de l'ostéonécrose maxillaire. Dans leur revue systématique réalisée en 2006, WOO ET COLL. font état d'un risque particulier lié à la puissance du médicament utilisé (MIGLIORATI ET COLL. 2006; WOO ET COLL. 2006). Selon les cas rapportés jusqu'ici, le risque le plus élevé est lié au traitement par l'acide zolédronique, un biphosphonate (i.v.) particulièrement puissant. Par contre, le risque d'ONB est moins élevé chez les patients traités par des biphosphonates administrés par voie orale (JEFFCOAT 2006). A la Clinique de chirurgie maxillo-faciale de l'Hôpital universitaire de Zurich, la durée moyenne du traitement par acide zolédronique jusqu'à l'apparition de l'ostéonécrose maxillaire a été de 31 mois; alors que la durée moyenne du traitement chez les patients sous acide pamidronique/zolédronique ou acide pamidronique seul a été de 40 mois jusqu'à l'apparition de l'ONB. La durée du traitement par alendronate jusqu'à l'apparition d'une ostéoporose maxillaire chez des patients ostéoporotiques a été comprise entre cinq et sept ans (DANNEMANN ET COLL. 2007). L'ostéonécrose maxillaire associée aux biphosphonates semble donc être

Tab. I Vue d'ensemble des aminobiphosphonates fréquemment prescrits, avec leurs indications et leurs formes d'administration.

Nom protégé	Substance	Indication	Formes d'administration
Zometa® (Novartis SA)	Acide zolédronique	Métastases osseuses Myélome multiple Hypercalcémie maligne	4 mg dans 100 ml NaCl en 15 min i.v. Fréquence: 1×/mois
Aredia® (Novartis SA)	Pamidronate	Métastases osseuses Myélome multiple Hypercalcémie maligne	90 mg dans 250 ml NaCl en 2 heures i.v. Fréquence: 1×/mois
Fosamax® (Merck AG)	Alendronate	Ostéoporose	1 comprimé à 70 mg par semaine ou 1 comprimé à 10 mg/jour
Actonel® (Sanofi-Aventis)	Risédrionate	Ostéoporose Maladie de Paget	1 comprimé à 5 mg/jour ou 1 comprimé à 35 mg/semaine
Fosavance® (Merck AG)	Alendronate	Ostéoporose	1 comprimé à 70 mg/semaine
Bonviva® (Roche Pharma)	Ibandronate	Ostéoporose	1 comprimé à 150 mg/mois

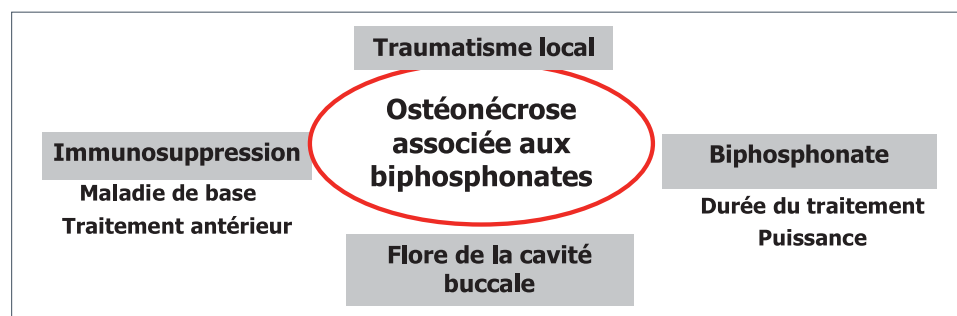


Fig. 1 Facteurs de risque d'apparition de l'ostéonécrose maxillaire associée aux biphosphonates

une complication du traitement «à vie» ou à long terme par les bisphosphonates (MIGLIORATI ET COLL. 2006). Les répercussions exactes sur le tissu osseux du traitement au long cours par les bisphosphonates restent à ce jour inconnues. Certains auteurs décrivent une importante minéralisation du tissu osseux en association avec le traitement au long cours par les bisphosphonates, dont la capacité de remaniement est ainsi fortement réduite (KOMATSUBARA ET COLL. 2004; ODVINA ET COLL. 2005). Par contre, le traitement de courte durée a manifestement une influence positive sur la régénération osseuse (AMANAT ET COLL. 2005).

Les deux derniers facteurs concernent surtout le statut local intra-oral. En règle générale, l'ostéonécrose survient surtout après un traitement dentaire même si des cas de nécrose maxillaire «spontanée» ont également été décrits (MARX ET COLL. 2005; RUGGIERO ET COLL. 2004). Mais contrairement à ces travaux, tous les patients répertoriés dans notre clinique présentaient une cause locale favorisant un contact ou une invasion possible du tissu osseux par des germes intra-oraux (DANNEMANN ET AL. 2007). Contrairement à ce qui est souvent décrit, les extractions dentaires ou autres traitements interventionnels n'étaient pas seuls en cause; on recensait également des cas liés à l'existence de zones de compression exercées par des prothèses, ou encore des traitements de canaux radiculaire. L'aspect et les symptômes cliniques de l'ostéonécrose étaient chaque fois en corrélation avec la localisation du traumatisme en cause.

Symptomatologie et aspect clinique

La symptomatologie de cette maladie n'est pas très spécifique. Selon l'étendue de la ou des zones de nécrose, l'atteinte peut être asymptomatique, ou peut aussi se manifester par des douleurs très importantes avec perte de la sensibilité, généralement dans le territoire du nerf alvéolaire inférieur. Les autres symptômes correspondent généralement à une infection concomitante: hyperhémie, œdèmes, sécrétions putrides ou manifestations d'un abcès d'une loge maxillaire.

De même, la présentation clinique de la maladie peut aller d'une alvéole guérissant mal après une extraction dentaire, en passant par une petite zone osseuse dénudée, jusqu'à une nécrose massive de la mâchoire toute entière, ou encore jusqu'à



Fig.2 Os dénudé, région molaire droite, côté lingual, six mois après l'extraction de la 47 chez un patient atteint d'un cancer prostatique, sous traitement i.v. par bisphosphonate depuis trois ans.

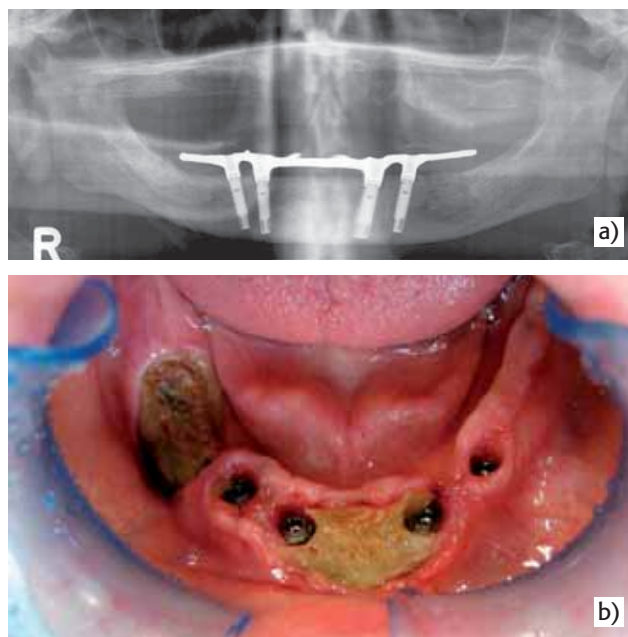


Fig.3 Orthopantomogramme (a) et aspect clinique (b) après implantation au niveau antérieur du maxillaire inférieur. La patiente est atteinte d'un carcinome du sein métastatique; elle est traitée par Zometa® depuis environ 26 mois.

une infection marquée des tissus mous loco-régionaux. La grande majorité des patients présentent l'image typique d'une dénudation osseuse associée aux bisphosphonates: une zone osseuse dénudée, de consistance dure, de couleur brun-jaunâtre et à surface généralement rugueuse, indolore et ne saignant pas au sondage. Les localisations typiques sont les suivantes: alvéoles après extraction dentaire, crête alvéolaire d'un maxillaire édenté, ou encore au niveau de la face linguale du maxillaire inférieur dans la région molaire (fig. 2).

Directives relatives au diagnostic, à la prévention et au traitement

Une anamnèse soigneuse donne les premiers indices diagnostiques importants. Un traitement destiné à «renforcer les os» dans l'anamnèse médicamenteuse, une maladie oncologique de base traitée antérieurement, une immunosuppression ou la prise de bisphosphonates oraux pendant une durée de plusieurs années, par exemple en raison d'une ostéoporose sévère: autant d'éléments qui peuvent permettre d'identifier des patients à haut risque. Autres indices: une anamnèse d'infection dentaire, un traitement dentaire ou un traumatisme local.

La réalisation d'un orthopantomogramme est judicieuse du point de vue de la réalisation de mesures préventives et thérapeutiques, mais dans la grande majorité des cas, cet examen ne permettra pas de mettre en évidence l'étendue exacte des nécroses osseuses et des modifications inflammatoires de l'os et des tissus mous (fig. 3). Pour déterminer l'étendue des lésions et de l'infection qui les accompagne, il est nécessaire de recourir au scanner ou à l'IRM.

La confirmation définitive du diagnostic et l'exclusion d'une métastase de la maladie primaire nécessitent la réalisation d'une biopsie osseuse pour examen histopathologique. HANSEN, KUNKEL ET COLL. ont décrit en 2006 le tableau histopathologique de la maladie. Dans cette étude, l'os nécrotique était colonisé par différentes espèces d'actinomycètes (HALD ET COLL. 2006).

Dans tous les cas biopsié à la Clinique de chirurgie maxillo-faciale de l'Hôpital universitaire de Zurich, l'examen histopathologique de l'os nécrotique a également mis en évidence une colonisation par des actinomycètes. Ce qui indique une participation de ces microorganismes que l'on trouve régulièrement, dans des conditions physiologiques, à l'intérieur de la cavité buccale (DANNEMANN ET COLL. 2007).

Il est possible de typiser plus exactement ces germes à l'aide d'un examen microbiologique.

Directives relatives à la prévention

Une caractéristique spécifique de l'ostéonécrose maxillaire associée aux biphosphonates est la résistance au traitement et l'absence de stratégies thérapeutiques efficaces. Une approche importante de ce problème est donc la prévention active. Au cabinet de médecine dentaire, la découverte de l'ostéoporose maxillaire associée aux biphosphonates implique ainsi la prise en compte d'un nouveau groupe de patients à risque. Le médecin dentiste est le seul soignant qui peut réaliser une prévention active de cette maladie et initier une procédure diagnostique précoce lors de la survenue de symptômes cliniques. Il peut ainsi contribuer précocement à prévenir l'apparition et l'exacerbation de cette maladie. En décembre 2005, MIGLIORATI ET COLL. ont publié des directives relatives à la prévention de l'ONB (MIGLIORATI ET COLL. 2005). En janvier 2006, dans un travail de synthèse approfondi, Hellstein & Marek ont plaidé pour une approche préventive de cette maladie (HELLSTEIN & MAREK 2005). L'élaboration des directives de prévention de l'ONB au cabinet de médecine dentaire est basée sur la littérature internationale et sur l'expérience clinique accumulée dans le cadre de la consultation spécialisée consacrée aux problèmes relatifs à l'utilisation des biphosphonates, à la Clinique de chirurgie maxillo-faciale de l'Hôpital universitaire de Zurich. Il faut rappeler ici que toutes les directives et recommandations publiées à ce jour sur ce problème ne sont pas «fondées sur des preuves»: il s'agit de recommandations empiriques basées sur des observations cliniques.

La condition nécessaire pour pouvoir prendre des mesures de prévention est de reconnaître les patients à risque de développer une ONB. Le premier pas est donc d'intégrer la question du traitement par biphosphonates dans le questionnaire anamnestique. Il est souvent nécessaire d'approfondir explicitement cette question, en demandant au patient s'il a pris des médicaments destinés à «renforcer les os» – car de nombreux patients ne connaissent pas le nom exact de la substance qui leur a été prescrite. Avant de prendre des mesures concrètes, il s'agit de déterminer le profil de risque du patient individuel. Les patients qui ont été traités par des biphosphonates ne sont pas

tous à haut risque de développer une ostéonécrose maxillaire. L'algorithme de la figure 4 représente un auxiliaire permettant d'évaluer le risque d'un patient (fig. 4).

Comme le plus grand risque d'apparition d'une ONB est lié à un contact direct de l'os avec les germes de la cavité buccale, le concept de base de la prise en charge thérapeutique d'un patient avant ou pendant un traitement par biphosphonate doit être fondé sur les éléments suivants:

Une dentition saine sans risque d'invasion de l'os maxillaire par des germes de la cavité buccale, c'est-à-dire un parodonte sain, l'absence de caries ou de foyers infectieux, ou leur traitement adéquat par une prothèse adaptée à la situation et d'entretien simple sur le plan de l'hygiène. Les patients concernés devraient être informés de manière approfondie sur le risque d'ostéonécrose maxillaire liée aux biphosphonates, et devraient recevoir des instructions leur permettant de maintenir une hygiène buccodentaire optimale.

Directives de prévention primaire avant le début d'un traitement intraveineux par biphosphonate

Les mesures suivantes sont recommandées chez les patients atteints d'affections néoplasiques et devant être traités par un biphosphonate administré par voie intraveineuse:

- anamnèse détaillée et statut buccodentaire approfondi.
- inclusion dans une procédure de suivi en recall par une hygiéniste dentaire
- formation à une hygiène buccodentaire optimale
- traitement parodontal
- extraction des dents dont le pronostic est trop défavorable pour justifier un investissement thérapeutique
- assainissement de tous les foyers infectieux potentiels avec obturation conservatrice ou traitement endodontique
- prothèses fixes: à bord supragingival d'entretien le plus simple possible sur le plan de l'hygiène
- prothèses amovibles: vérifier l'ajustement et supprimer les zones de compression
- recalls réguliers à intervalles de trois à six mois

Un principe de base important du traitement médico-dentaire avant un traitement par biphosphonate est la guérison complète des lésions des tissus mous et des lésions osseuses avant la première administration de biphosphonate.

Directives pour les patients à risque modéré

Les mesures suivantes sont recommandées, en plus des mesures de base énumérées ci-dessus: lorsqu'un traitement invasif est nécessaire, il faut administrer un traitement prophylactique anti-infectieux suffisamment efficace, c'est-à-dire qu'en plus de l'hygiène dentaire, il faut réaliser un traitement d'appoint anti-

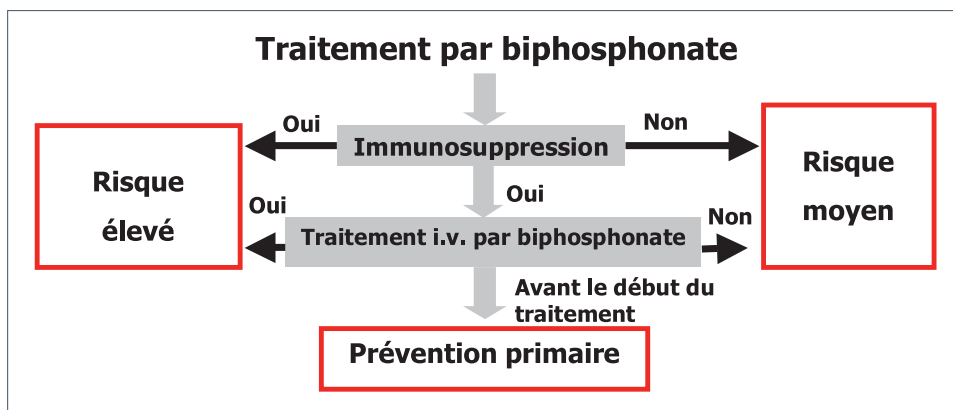


Fig. 4 Algorithme d'évaluation du risque d'un patient traité par biphosphonate

infectieux pré- et postopératoire local sous forme de rinçages buccaux par un produit bactéricide. Afin d'éviter un contact prolongé des germes avec l'os, il est recommandé lorsque des interventions invasives sont nécessaires de procéder à la fermeture primaire étanche des plaies opératoires. Le traitement d'un canal radiculaire fait aussi partie des traitements invasifs. Il devrait être réalisé dans un environnement sec et débarrassé le plus possible des germes qu'il contient. Il est recommandé d'utiliser une digue de caoutchouc et de rincer abondamment le canal radiculaire traité avec une solution bactéricide.

Directives pour les patients à haut risque, c'est-à-dire les patients atteints d'une néoplasie maligne et traités par biphosphonates par voie intraveineuse

En plus des mesures mentionnées ci-dessus, il est recommandé de renoncer aux interventions chirurgicales électives dans la cavité buccale des patients immunosupprimés traités par des biphosphonates de puissance élevée. La pose d'implants chez ces patients est obsolète (SCULLY ET COLL. 2006). Lorsqu'une intervention invasive est nécessaire, avec risque de contact des germes de la cavité buccale avec l'os maxillaire, il est recommandé de recourir à un traitement anti-infection systémique périopératoire, c'est-à-dire à une antibiothérapie par voie générale (p. ex. amoxicilline plus acide clavulanique). La figure 5 présente un résumé de ces recommandations.

Traitement d'une ostéonécrose manifeste

De manière générale, le traitement empirique de l'ONB est basé sur deux piliers. La prévention reste le pilier fondamental, même chez les patients qui présentent déjà une ostéonécrose manifeste. Le traitement anti-infectieux systémique représente

le deuxième pilier. De nombreux auteurs, y compris l'*American Dental Association* (MIGLIORATI ET COLL. 2005), recommandent dans la mesure du possible l'approche conservatrice. Pour tous les patients traités dans notre clinique, le traitement anti-infectieux systémique a permis d'obtenir la suppression totale des douleurs et la régression de la symptomatologie neurologique liées à l'ONB.

Les interventions requises, qu'elles soient chirurgicales ou conservatrices, doivent être décidées en fonction du patient individuel.

Pour les patients qui présentent une petite zone osseuse dénudée sous forme d'une alvéole d'extraction, le traitement anti-infectieux et les mesures préventives sont suffisantes pour prévenir l'extension de la nécrose. Les expériences que nous avons réalisées dans ce domaine ont montré qu'ici également, dans bien des cas, il est possible d'obtenir ainsi une cicatrisation lente par croissance du tissu de granulation. A cet égard, il est intéressant de relever que la formation de tissu de granulation avec obturation de l'alvéole d'extraction s'obtient surtout chez les patients ostéoporotiques traités par des biphosphonates administrés par voie orale, plutôt que chez les patients immunosupprimés traités par des biphosphonates administrés par voie intraveineuse. Par contre, aucun des patients traités à ce jour n'a présenté une guérison de l'os, c'est-à-dire le remaniement de la zone de nécrose suivie de néoformation osseuse.

En fonction de la maladie de base, des traitements antérieurs et futurs et de l'étendue et du degré de gravité de l'ostéonécrose, il est judicieux d'adresser le patient à un centre spécialisé pour décider d'une option thérapeutique individualisée.

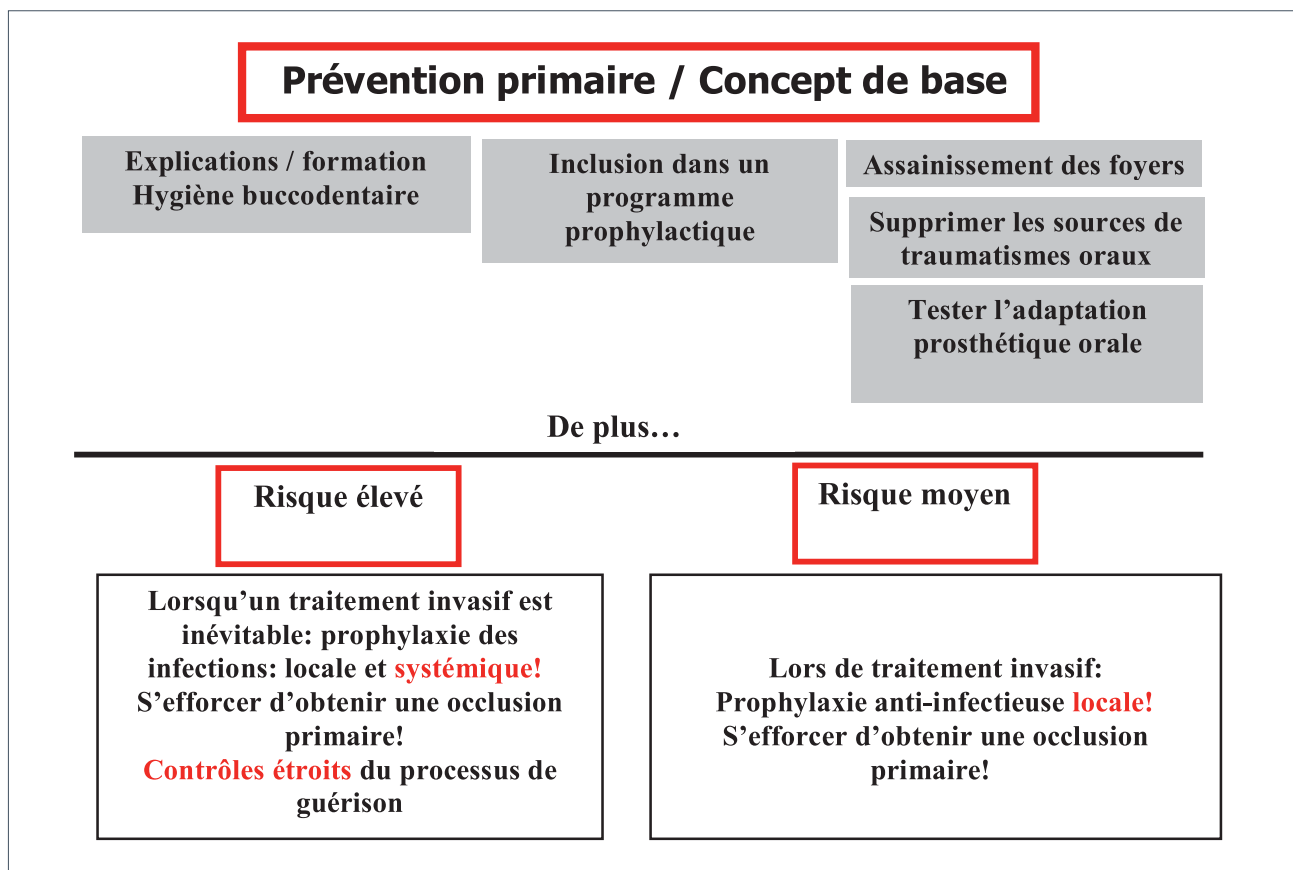


Fig. 5 Représentation schématique des directives de prévention pour les patients traités par des biphosphonates