

# Comment prendre en compte le risque d'ostéonécrose de mâchoire sous bisphosphonates dans le cadre du traitement de l'ostéoporose post-ménopausique ?

## Le point de vue du GRIO

Thierry Thomas<sup>1</sup>, Christian Roux<sup>2</sup>, Bernard Cortet<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Equipe INSERM U890, Service de Rhumatologie, CHU de Saint-Etienne

<sup>2</sup>Service de Rhumatologie, Hôpital Cochin, 75014 Paris, France.

<sup>3</sup>Département Universitaire de Rhumatologie, Hôpital Roger Salengro, 59 045 Lille, France

Adresser toute correspondance à :

Pr Thierry Thomas, Equipe INSERM U890,

Service de Rhumatologie, Hôpital Bellevue, Boulevard Pasteur,

42055 Saint-Etienne Cedex2 ;

tél. : 04.77.12.76.49 ; fax: 04.77.12.75.77 ; e-mail : [thierry.thomas@univ-st-etienne.fr](mailto:thierry.thomas@univ-st-etienne.fr)

Le problème des **ostéonécroses de mâchoires** (ONM) induites ou favorisées par les bisphosphonates (BP) a fait couler beaucoup d'encre ces derniers mois, comme souvent lorsque l'on met en évidence un risque jusque là méconnu. Un amalgame très préjudiciable a été fait entre l'utilisation des BP à forte dose chez des patients traités pour cancer et le traitement de l'ostéoporose. Les sociétés savantes et organismes de tutelle ont proposé des recommandations pour tout à la fois informer les professionnels de santé mais aussi apaiser les esprits.

Le préliminaire indispensable a été de proposer une définition de l'ONM pour que l'ensemble des professionnels de santé et les organismes de pharmacovigilance parlent de la même chose. Une ONM confirmée est maintenant définie par une « *surface d'os exposée de la région maxillo-faciale qui ne cicatrise pas après 8 semaines d'évolution, constatée par un professionnel de santé, chez un patient qui reçoit ou a reçu des BP et qui n'a pas eu de radiothérapie de la sphère crânio-faciale* ». Elle doit être suspectée lorsque la durée d'évolution est inférieure à 8 semaines : ces cas nécessitent alors un suivi étroit de leur évolution. (1)

En effet, de nombreux diagnostics différentiels doivent être évoqués, notamment une maladie parodontale, une gingivite, une inflammation muqueuse, une ostéite, une sinusite, une pathologie péri-apicale liée à une carie, une pathologie de l'articulation temporo-mandibulaire, une ostéonécrose radique, une lésion cavitationnelle ostéo-nécrotique neuropathique ou NICO (*Neuralgia-inducing cavitationnal osteonecrosis*), des tumeurs osseuses ou métastases (1).

En **pathologie cancéreuse**, les BP réduisent significativement les événements osseux (douleurs, fractures, nouvelles métastases ...) de patients atteints de cancers avec localisations osseuses secondaires, avec à la clef une amélioration importante de la qualité de vie dans un contexte de prise en charge d'une maladie chronique s'étalant souvent sur plusieurs années. Aussi, le rapport bénéfice/risque des bisphosphonates – administrés le plus souvent par voie intraveineuse - reste très favorable chez ces malades cancéreux même si l'incidence rapportée d'ONM varie entre 1 et 8% selon les séries (2). Il faut souligner ici que les données actuelles disponibles sont à interpréter avec prudence car elles relèvent le plus souvent soit d'études rétrospectives, soit de déclarations de pharmacovigilance avec les biais que cela comporte (3). On a vu ainsi augmenter le nombre de cas rapportés depuis la première publication de 2003, par un effet de notoriété auprès des professionnels de santé mais aussi des professionnels du droit alors que l'incidence par patient-année paraît relativement stable (4). Dans cette population à risque, plusieurs facteurs de risque associés ont été mis en évidence, notamment, les traitements anticancéreux et/ou corticoïde concomitants, une extraction dentaire, une chirurgie osseuse buccale, une mauvaise adaptation des appareils dentaires, un traumatisme oro-buccal, des maladies dentaire ou parodontale préexistantes ainsi que la durée d'exposition aux BP, l'existence de co-morbidités ou d'intoxication alcoolique et/ou tabagique.

Dans le cadre du **traitement de l'ostéoporose post-ménopausique**, les BP sont prescrits le plus souvent par voie orale afin de réduire significativement le risque de fracture de fragilité de l'ordre de 40 à 50%. La situation vis-à-vis des ONM dans cette indication est très différente : leur incidence estimée est en effet très faible, entre 1/40 000 et 1/100 000 patients/année (5). L'imputabilité des BP n'est d'ailleurs toujours pas établie dans la survenue d'ONM chez des patients traités pour ostéoporose pour de nombreuses raisons :

- Nous avons très peu d'informations sur cette pathologie dans la population générale. Les données les plus larges dont nous disposons sont tirées de l'analyse de bases de patients d'assurances nord-américaines avec les principales limites que l'on connaît à ce genre d'études : l'imprécision du codage de la pathologie et l'impossibilité de vérifier les données sources. Pour autant, les derniers chiffres publiés à partir d'une cohorte de plus de 700 000 patients montrent que ce type de lésions de mâchoire existe en dehors de toute prise de BP et suggèrent par ailleurs qu'il n'y a pas d'augmentation du risque avec les BP oraux (6).
- Par ailleurs, deux publications très récentes d'études rétrospectives ne mettent pas en évidence de risque accru d'échec de mise en place d'implants chez des patients traités pour ostéoporose par BP oraux (7,8).

Ces données sont rassurantes. Elles viennent compléter d'autres travaux animaux suggérant une fixation habituellement supérieure des matériaux d'ostéosynthèse ou d'arthroplastie sur un os traité par BP. Elles doivent être malgré tout confirmées par d'autres données épidémiologiques recueillies avec une méthodologie plus solide.

Une autre interrogation soulevée par ces ONM reste les **mécanismes pathogéniques** sous-tendant leur survenue. Il faut en effet souligner la spécificité de site alors qu'aucune autre localisation classique d'ostéonécrose (hanche, genou, astragale) n'a été rapportée quelles que soient les conditions d'utilisation des BP.

- Une possibilité est celle d'une accumulation des BP au niveau des os de la mâchoire compte-tenu de leur haut niveau de remodelage. Ce mécanisme évoqué par de rares travaux (9) ne semble pourtant pas confirmé par d'autres montrant notamment le maintien d'une captation importante du traceur radioactif (un BP marqué) en scintigraphie (10).
- Un autre mécanisme pourrait être lié aux propriétés anti-angiogéniques des BP mais cela ne tient pas compte de l'absence de mise en évidence de tels effets sur un os normal (3).
- L'infection est un élément important à prendre en compte, non seulement du fait de la localisation spécifique des ONM mais aussi de la très fréquente interaction de cette pathologie avec un problème d'ostéite de mâchoire, impliquant des germes oraux classiques tels que les *Actinomyces*.
- Il faut en rapprocher un quatrième mécanisme, celui d'une agressivité potentielle des BP pour la muqueuse orale qui pourrait favoriser ce risque infectieux notamment chez des malades en mauvais état général recevant des corticoïdes (11,12).
- Il faut également rappeler le rôle souvent déclenchant d'une agression traumatique ou iatrogène à l'occasion d'un geste dentaire.

Ces différents éléments vont globalement dans le sens d'une hypothèse pathogénique « *outside-in* » (du dehors vers le dedans) plutôt que d'une hypothèse « *inside-out* » basée sur une toxicité osseuse directe qui ne colle pas vraiment avec la réalité clinique.

En **conclusion**, il nous paraît important de reprendre la lettre aux prescripteurs parue le 18 décembre 2007 sur le site de l'AFSSAPS ([accessible en ligne sur le site du GRIO / pages professionnelles](#)) et destinée à la fois aux chirurgiens dentistes, aux stomatologues, aux chirurgiens maxillo-faciaux et aux prescripteurs de BP notamment les médecins généralistes et les rhumatologues.

Ces recommandations font clairement la distinction entre les deux types de malades, ceux devant recevoir un BP dans le cadre de pathologies malignes et ceux devant recevoir ce traitement dans le cadre d'une ostéoporose et/ou d'une maladie Paget. Elles dégagent ensuite trois situations,

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

L'AFSSAPS rappelle par ailleurs que tout effet indésirable grave ou inattendu doit être signalé au centre régional de pharmacovigilance.

Dans la **situation de patients candidats à un traitement par BP pour ostéoporose**, il est recommandé d'effectuer un bilan bucco-dentaire, suivi des soins dentaires nécessaires. Ces soins ne doivent pas retarder l'instauration du traitement par BP chez les patients à risque élevé de fractures. Pour les patients traités par BP pour une ostéoporose et sans évidence d'ONM, il est recommandé de réaliser un suivi bucco-dentaire : celui-ci sera pratiqué par un chirurgien dentiste ou un stomatologue au moindre symptôme bucco-dentaire et, comme recommandé dans la population générale au minimum une fois par an. Il est également recommandé d'effectuer les avulsions dentaires, lorsqu'elles sont nécessaires, sous traitement antibiotique et de la façon la moins traumatisante possible. Il est précisé que les données actuellement disponibles ne permettent pas de considérer que la prise de BP pour une ostéoporose est une contre-indication à la mise en place d'un implant dentaire.

Enfin il est recommandé de manière générale d'informer le patient de la nécessité de signaler toute mobilité dentaire ou toute douleur, gonflement, ou inflammation de la muqueuse gingivale à son chirurgien dentiste ou à son (ses) médecin(s).

A première vue, le médecin prescripteur peut bien sûr regretter cet alourdissement de la prise en charge dans le cadre du traitement de l'ostéoporose par les BP pour une pathologie aussi fréquente, concernant 1 femme sur 3 et un homme sur 5, avec des conséquences lourdes en termes de morbidité et mortalité, alors que l'ONM reste selon les données actuelles, un évènement secondaire certes grave mais exceptionnel. On peut rappeler ici que 20 à 25% des patients décèdent dans l'année qui suit une fracture de hanche et que près de 40% d'entre eux ne retrouveront pas leur niveau d'autonomie antérieur. Les autres sites habituels de fracture tels que les vertèbres, l'extrémité supérieure de l'humérus s'accompagnent également d'un retentissement en morbi-mortalité important. De surcroît, de nombreux travaux ont largement montré l'importance de traiter les malades tôt lorsque le risque de fracture devient élevé, y compris avant la première fracture, afin d'éviter un véritable emballement de la maladie.

Pour autant il nous paraît indispensable de tenir compte du point de vue et des inquiétudes de l'ensemble des professionnels de santé concernés et particulièrement des dentistes. Dans le détail, ces recommandations ne sont en fait pas très différentes de ce que le bon sens recommande puisque la mise en route du traitement ne doit pas être retardée chez les patientes à haut risque de faire une fracture, c'est-à-dire l'essentiel de la cible thérapeutique. A l'occasion de la mise en route d'un traitement, il convient essentiellement de rappeler les règles de bonne hygiène bucco-dentaire qui inclut un suivi spécialisé annuel, conseillons le, à l'ensemble de la population...

Il revient ensuite à chacun d'entre nous de faire cet effort supplémentaire d'information et de communication pour envisager un retour à une situation plus rationnelle basée sur les évidences scientifiques en espérant que celles-ci nous apporteront des données complémentaires dans les mois ou années à venir.

## RÉFÉRENCES

1. Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster D, Ebeling PR, Felsenberg D et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2007;22:1479-91
2. Bamias A, Kastritis E, Bamia C, et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol* 2005;23:8580-7
3. Rizzoli R, Burllet N, Cahall D, Delmas PD, Eriksen EF, Felsenberg D, Grbic J, Jontell M, Landesberg R, Laslop A, Wollenhaupt M, Papapoulos S, Sezer O, Sprafka M, Reginster JY. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonate treatment for osteoporosis. *Bone* 2008;42:841-7
4. Ruggiero SL, Woo SB. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Dent Clin North Am* 2008;52:111-28
5. Bilezikian JP. Osteonecrosis of the Jaw — Do Bisphosphonates Pose a Risk? *N Engl J Med* 2006;355:22:2278-81
6. Cartsos VM, Zhu S, Zavras AI. Bisphosphonate use and the risk of adverse jaw outcomes: a medical claims study of 714,217 people. *J Am Dent Assoc* 2008;139:23-30.
7. Grant BT, Amenedo C, Freeman K, Kraut RA. Outcomes of placing dental implants in patients taking oral bisphosphonates: a review of 115 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2008;66:223-30
8. Bell BM, Bell RE. Oral bisphosphonates and dental implants: a retrospective study. *J Oral Maxillofac Surg* 2008;66:1022-4
9. Allen MR, Burr DB. Mandible matrix necrosis in beagle dogs after 3 years of daily oral bisphosphonate treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2008;66:987-94
10. Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw: in response. *Ann Intern Med* 2006;145:792
11. Reid IR, Bolland MJ, Grey AB. Is bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw caused by soft tissue toxicity? *Bone* 2007;41:318-20
12. Landesberg R, Cozin M, Cremers S, Woo V, Kousteni S, Sinha S, Garrett-Sinha L, Raghavan S. Inhibition of oral mucosal cell wound healing by bisphosphonates. *J Oral Maxillofac Surg* 2008;66:839-47