

OSTÉONÉCROSES ET BISPHOSPHONATES

Thierry THOMAS

Service de Rhumatologie, CHU de St-Etienne

Première complication de l'usage à long terme des bisphosphonates l'ostéonécrose de la mâchoire (ONM) a jeté le trouble, notamment chez nos collègues stomatologues et dentistes. La physiopathologie de l'ONM n'est pas parfaitement élucidée, reposant à la fois sur les propriétés des bisphosphonates et la localisation très particulière de cette nécrose.

Les fortes doses de bisphosphonates puissants, administrées de manière répétée, par voie IV pendant plusieurs années pourraient aboutir chez certains patients à une véritable suppression du remodelage osseux. Les bisphosphonates ont par ailleurs un effet anti-angiogénique et pourraient modifier la vascularisation osseuse.

La mâchoire est un os à haut remodelage, soumis en permanence à des contraintes mécaniques importantes, génératrices en permanence de micro-fissures. Dans un contexte de remodelage très diminué, on peut penser que l'os n'a plus les propriétés pour répondre à ces contraintes mécaniques. Cependant la survenue d'une ostéonécrose n'est pas la réponse habituelle à l'inadaptation de l'os au niveau de contrainte appliquée. La deuxième caractéristique de cet os est son contact très étroit avec un milieu septique. La sur-infection des ostéonécroses est couramment rapportée. Il est donc envisageable qu'une infection torpide à germe lent comme actinomyces, favorisée par un remodelage très diminué, soit la cause, ou un facteur favorisant, de la nécrose. Signalons par ailleurs que dans des conditions septiques, l'acidité locale pourrait favoriser le relargage par la matrice osseuse des bisphosphonates, augmentant ainsi leur concentration locale.

A l'opposé, des travaux expérimentaux ont montré que ces molécules étaient capables de prévenir l'apoptose des ostéoblastes et des ostéocytes, induite par la dexaméthasone et des travaux très prometteurs existent concernant la prévention de l'aggravation des ostéonécroses de la tête fémorale par les bisphosphonates. Le rationnel de l'utilisation des bisphosphonates dans le traitement des ostéonécroses aseptiques repose sur la notion que la fragilisation du foyer de nécrose est en fait secondaire au processus de revascularisation et de réparation de la lésion et non pas à la nécrose elle-même. Plusieurs études conduites sur des modèles animaux d'ostéonécrose concluent effectivement à un effet bénéfique des bisphosphonates dans la prévention des lésions structurales liées à différents processus d'ostéonécrose vasculaire. Les conditions expérimentales de ces travaux expérimentaux conduits sur des modèles animaux d'ostéonécrose d'une part et une expérimentation évaluant plutôt un effet préventif du traitement qu'un réel effet curateur, en limitant la portée des résultats qui ne sont pas nécessairement extrapolables à l'ostéonécrose chez l'humain. Pourtant, deux études évaluant l'intérêt des bisphosphonates dans le traitement de l'ostéonécrose fémorale chez l'humain ont été récemment publiées, l'une ouverte sans groupe contrôle, l'autre randomisée, là encore avec des résultats très encourageants mais avec des insuffisances méthodologiques certaines dans ces deux études cliniques ouvertes.

Revenons à l'ONM et au profil des patients exposés au risque : ce sont d'abord et avant tout des patients souffrant d'ostéolyse maligne, myélome multiple et cancer du sein, et traités de manière prolongée par bisphosphonates intraveineux. Les 2 facteurs de risque essentiels sont la durée du traitement (et donc le nombre de perfusions) et la nature du bisphosphonate, avec un risque plus grand pour le zolédronate, comparé au pamidronate. Chez ces patients cancéreux, les autres facteurs de risque associés sont bien entendu iatrogènes (corticothérapie, radiothérapie locale et chimiothérapie), mais aussi la mauvaise hygiène bucco-dentaire, le diabète et l'alcool-tabagisme associé. Quinze cas ont été publiés chez des patients traités pour ostéoporose post-ménopausique par des amino-bisphosphonates, dont 13 avec l'alendronate. Ces chiffres doivent bien entendu être mis en perspective avec le nombre (plusieurs millions) de femmes actuellement traitées, soit une incidence de l'ordre de 0,7 cas pour 100 000 patientes-années d'exposition. De plus, l'incidence des ONM hors traitement par bisphosphonates n'est pas précisée.

L'attitude thérapeutique qui prévaut actuellement est d'abord préventive, comparable à ce qui est fait dans le cadre des radiothérapies de la sphère ORL. Chez les patients souffrant de myélome multiple et de métastases osseuses, une consultation de stomatologie doit être faite au début du traitement par

bisphosphonates, de façon à réaliser tous les soins dentaires indispensables. Tout au long du traitement, une bonne hygiène dentaire doit être respectée, et des consultations stomatologiques régulières sont certainement utiles. Il est difficile de recommander des mesures systématiques de ce type, sans tenir compte des facteurs de risque individuels et sans évaluation du coût de cette procédure. Dans tous les cas, les soins dentaires indispensables (en particulier en raison d'un risque septique potentiel) doivent être réalisés, par un confrère prévenu des risques d'atteinte osseuse. L'arrêt des bisphosphonates à cette occasion ne paraît pas utile du fait de la rémanence de leurs effets osseux. Des soins dentaires non indispensables (implants) doivent être évités, les prothèses dentaires ajustées. Lorsque la nécrose est déclenchée, des prélèvements avec antibiogramme sont indispensables, avec adaptation de l'antibiothérapie, l'oxygène hyperbare n'est pas efficace et l'indication d'un éventuel geste chirurgical plus ou moins étendu doit être discutée. Au stade de nécrose, il est probablement inutile.

Au **total**, le rapport bénéfice/risque de l'usage des bisphosphonates au cours des métastases osseuses et du myélome multiple reste très largement favorable, et ces traitements doivent être utilisés chez ces patients. La question de la durée optimale de ces traitements reste posée, la plupart des études démontrant leur efficacité sur une durée de 2 ans. Au cours de l'ostéoporose post-ménopausique, l'ONM ne doit pas rentrer en l'état actuel de nos connaissances dans l'évaluation du rapport bénéfice/risque, la survenue d'événements de ce type étant extrêmement rare avec une relation de causalité très difficile à établir. Enfin, il n'est pas possible pour l'instant de recommander l'utilisation des bisphosphonates dans le traitement médical des ostéonécroses aseptiques en dehors de protocoles de recherche clinique qui restent indispensables à ce stade pour valider le cas échéant cette indication.

mise à jour : 26 janvier 2007