

Ostéonécrose maxillaire associée aux biphosphonates

Présentation d'un cas et revue de la littérature

Michael M. Bornstein¹, Kaspar Oberli¹, Edouard Stauffer²,
Daniel Buser¹

¹ Clinique de chirurgie orale et de stomatologie, Cliniques de médecine dentaire de l'Université de Berne
² Institut de Pathologie, Université de Berne

Mots clés: biphosphonates, ostéonécrose, os maxillaire, ostéoporose, traitement

Adresse pour la correspondance:
Dr Michael M. Bornstein, OA
Klinik für Oralchirurgie und Stomatologie
Zahnmedizinische Kliniken der Universität Bern
Freiburgstrasse 7, 3010 Berne
Tél. 031 632 25 82, fax 031 632 98 84
E-mail: michael.bornstein@zmk.unibe.ch

Traduction française de Jacques Rossier et Thomas Vauthier

(Illustrations et bibliographie voir texte allemand, page 1035)

Introduction

Les biphosphonates ont été décrits il y a plus de 40 ans en tant qu'analogues des pyrophosphates inorganiques naturels (biphosphonates = polyphosphates; analogues chimiques du pyrophosphate; liaison P-C-P à la place de la liaison P-O-P). Il a été montré par la suite qu'ils inhibent la résorption osseuse et exercent un effet important sur le métabolisme du calcium (ROGERS et coll. 1997). La résorption osseuse est inhibée essentiellement par un effet direct sur les ostéoclastes: le recrutement des ostéoclastes est inhibé, ainsi que leur activité de résorption sur la surface osseuse; de plus, leur durée de vie est globalement réduite (RODAN & FLEISCH 1996). Les biphosphonates ont fait leurs preuves dans les domaines d'indication suivants: les ostéolyses

induites par les tumeurs malignes (métastases osseuses, néoplasies hématologiques, etc.) et le traitement de l'ostéoporose (HUBNER & HOUSTON 2005, MILLER 2005). Dans ces affections, c'est la résorption osseuse typiquement régulée par les ostéoclastes qui est primairement inhibée.

Chez les patients atteints de métastases osseuses (par exemple lors de cancer du sein ou de la prostate), ou également lors de myélome multiple, l'activité augmentée des ostéoclastes entraîne une destruction osseuse continue. Conséquences typiques pour les patients: douleurs, fractures pathologiques, compressions au niveau du canal rachidien, hypercalcémie (HORTOBAGYI et coll. 1998). Les symptômes classiques des syndromes hypercalcémiques de ce type vont de l'obnubilation et de la léthargie aux troubles du rythme cardiaque et à l'insuffisance rénale, en pas-

Ces dernières années, les publications relatives à des cas d'ostéonécrose maxillaire associée à l'administration intraveineuse de biphosphonates lors d'ostéolyses d'origine tumorale (provoquées par exemple par des métastases osseuses ou des néoplasies hématologiques) se sont accumulées dans la littérature. Plus récemment, des cas d'ostéonécrose mandibulaire et/ou maxillaire en relation avec la prise orale de biphosphonates pour le traitement ou la prévention de fractures osseuses lors d'ostéoporose manifeste ont également été rapportés. Sur le plan thérapeutique, la prise en charge de ces ostéonécroses maxillaires s'est révélée difficile; les récurrences sont fréquentes et la maladie peut même progresser. A l'aide de la présentation d'un cas d'ostéonécrose maxillaire associée aux biphosphonates chez une patiente ostéoporotique, la littérature relative à cette thématique est revue et discutée, en signalant les questions qui restent posées et les problèmes potentiels en pratique médico-dentaire quotidienne.

sant par la constipation et les nausées et vomissements. Cette problématique est considérée comme une complication typique des tumeurs malignes avancées, et concerne environ 10 à 20% de ces patients (WENZEL et coll. 2004).

En raison de facteurs démographiques, l'ostéoporose est devenue au cours de ces dernières années un problème de santé important dans le monde entier (MATHOO et coll. 2004). Dans le traitement de l'ostéoporose (en particulier de sa forme postménopausique), deux types de biphosphonates se sont avérés particulièrement efficaces (MATHOO et coll. 2004, DELMAS 2005): l'acide alendronique/alendronate (Fosamax®) et l'acide risédronique/risédronate (Actonel®). Selon le profil du patient, ces deux médicaments permettent de réduire d'environ 20 à 50% le risque de fracture pathologique (colonne vertébrale, hanche, etc.). De plus, une nouvelle substance est commercialisée en Suisse: l'acide ibandronique/ibandronate (Bonviva®). Quelques questions restent cependant posées: ainsi, on ne connaît pas la durée optimale du traitement de l'ostéoporose par biphosphonates, pas plus que les détails du mécanisme exact par lequel les biphosphonates contribuent à renforcer le tissu osseux.

Le cas présenté ci-dessous illustre la problématique de l'ostéonécrose maxillaire associée, respectivement induite par les biphosphonates chez une patiente de 82 ans présentant une ostéoporose manifeste. Les aspects cliniques, radiologiques et histopathologiques de cette nouvelle pathologie sont présentés et discutés sur la base de la littérature existante, de même que les possibilités thérapeutiques.

Présentation du cas

La patiente, une femme âgée de 82 ans, a été adressée à la Clinique de chirurgie orale et de stomatologie de l'Université de Berne par son médecin-dentiste privé, qui la suivait dans la maison de retraite où elle résidait. Le personnel soignant de cette maison de retraite avait remarqué que la prothèse totale supérieure de cette patiente, réalisée il y avait environ 20 ans, tenait de moins en moins bien. La perte progressive de stabilité de la prothèse avait eu comme conséquence une capacité réduite de s'alimenter, qui avait entraîné une perte de poids et une détérioration de l'état général de la patiente. L'attention du médecin-dentiste privé consultant a été attirée en outre par un séquestre osseux mobile situé dans la région des prémolaires et molaires du maxillaire supérieur droit. Ce séquestre avait provoqué une in-

congruence entre la base (intradoss) et le lit de la prothèse sur la crête alvéolaire. Face à cette situation, le médecin-dentiste de la patiente a pris la décision d'adresser la patiente à la Clinique de chirurgie orale et de stomatologie de l'Université de Berne.

La liste des médicaments de la patiente comprenait huit préparations différentes pour le traitement pharmacologique de différentes pathologies liées au vieillissement (tab. I). Parmi ces médicaments, depuis mai 2004, le biphosphonate Actonel® (Aventis Pharma AG, Zurich, Suisse) à la dose de 35 mg par semaine (per os, en comprimés) à titre de prévention des fractures osseuses liées à l'ostéoporose.

Lors de l'examen d'entrée réalisé à la Clinique de chirurgie orale et de stomatologie, on était en présence d'une patiente tout à fait lucide et bien orientée, dont l'état général apparaissait cependant diminué sur le plan physique. La posture corporelle était tordue en direction latérale, la patiente avait besoin d'un support ambulatoire pour faciliter la marche. Son médecin généraliste a confirmé la déformation de la colonne lombaire (exarticulation presque totale entre la quatrième et la cinquième vertèbre lombaire). Au niveau du maxillaire supérieur, la patiente était porteuse d'une prothèse totale avec une plaque métallique de renforcement dans la région palatine. La prothèse n'était plus maintenue normalement; elle était stabilisée tant bien que mal par la patiente avec la musculature de la langue et des joues. Dans le maxillaire inférieur, la patiente présentait des arcades raccourcies (édentement postérieur distal des deux côtés); de plus, toutes les dents du maxillaire inférieur portaient des couronnes. Au niveau de la région 14-16 de la crête alvéolaire du maxillaire supérieur, on était frappé par la présence d'un séquestre osseux d'une longueur d'environ 4 cm (fig. 1). A l'examen, il était possible de légèrement déloger le séquestre, la mobilisation ne provoquant que des douleurs peu marquées; en revanche, il n'a plus été possible de le replacer dans sa position initiale. De plus, l'examen clinique a révélé trois fragments radiculaires résiduels (dents 24 et 27), eux aussi légèrement mobiles, au niveau du maxillaire supérieur.

Le cliché panoramique (orthopantomogramme) ne mettait en évidence le séquestre que de façon indistincte (fig. 2). Au niveau de la 24 il était possible de reconnaître en position apicale une structure radio-opaque d'environ 3 mm de diamètre (suspicion de persistance d'une ancienne extrusion de matériel d'obturation radiculaire).

Dans la région des 36 à 38 de la crête alvéolaire du maxillaire inférieur, l'OPG mettait en évidence trois formations arrondies

Tab. I Liste des médicaments de la patiente

Substance active	Nom protégé (fabricant)	Indication	Dosage
Risédronate (Na)	Actonel® (Sanofi-Aventis, Meyrin, Suisse)	Ostéoporose	cp 35 mg, 1×/semaine
Calcium, vitamine C et ergocalciférol	Calcium D Sauter (Labatec-Pharma SA, Meyrin, Suisse)	Ostéoporose	dragée 500 mg, 2×/jour
Nicorandil	Dancor® 10 (Merck AG, Dietikon, Suisse)	Angine de poitrine	un demi-cp de 10 mg/jour
Aténolol	Tenormin® submite (AstraZeneca, Zug, Suisse)	Hypertension artérielle	cp 25 mg 2×/jour
Torasémide	Torem® (Roche Pharma AG, Reinach, Suisse)	Hypertension artérielle	cp 10 mg 2×/jour
Pantoprazole (Na)	Pantozol® 40 (Altana Pharma AG, Kreuzlingen, Suisse)	Œsophagite de reflux	cp 40 mg 1×/jour
Ibuprofène	Irfen® (Mepha Pharma AG, Aesch, Suisse)	Douleurs dorsales chroniques	cp retard 800 mg 1×/jour
Latanoprost	Xalatan® Collyre (Altana Pharma AG, Kreuzlingen, Suisse)	Glaucome	une goutte par jour ddc

radio-opaques. La radiographie occlusale du maxillaire supérieur montre clairement le séquestre osseux. On ne reconnaît qu'une limite osseuse hypothétique, extrêmement mince, en regard du sinus maxillaire droit (fig. 3).

Une semaine après l'examen initial, nous avons procédé à une nouvelle intervention pour ablation du séquestre osseux sous anesthésie locale (4 ml Ubistesin DS 4%, 3M ESPE AG, Seefeld, Allemagne), sous antibiothérapie périopératoire (Dalacin C, Pfizer AG, Zurich, Suisse; 3×300 mg/jour pendant une semaine), et rinçage à la chlorhexidine (Hibitane 0,1%, SSL Healthcare AG, Reinach, Suisse; 2× par jour pendant une minute). L'intervention n'a pas été hémorragique; le séquestre a pu être enlevé sans complication au moyen d'une pince gouge de Luer. Après l'ablation du séquestre, il restait une lacune épithélialisée au niveau 14–16. L'exploration postopératoire au moyen d'une sonde exploratrice boutonnée n'a pas mis en évidence d'autres surfaces osseuses exposées et n'a pas montré de perforation au niveau du sinus maxillaire. Après l'ablation, le fragment osseux a été envoyé pour examen histopathologique à l'Institut de Pathologie de l'Université de Berne. Au cours de la même intervention, les trois fragments radiculaires résiduels ont été extraits du maxillaire supérieur gauche. L'analgésie postopératoire a été réalisée avec du paracétamol (Dafalgan 500, UPSAMEDICA GmbH, Baar, Suisse). En outre, la patiente a reçu des instructions concernant le comportement correct pour se moucher et lors d'éternuements (afin d'éviter l'hyperpression dans le nez et les sinus pendant trois semaines). Des inhalations ont été réalisées avec du Kamilin Medipharma Konzentrat (Iromedica AG, Saint-Gall, Suisse), et les rinçages buccaux par Hibitane devaient être poursuivis pendant une semaine. Par ailleurs, nous avons conseillé à la patiente de ne pas porter sa prothèse au cours de la première semaine postopératoire, et lui avons prescrit une alimentation molle ou liquide pendant cette période.

L'examen histopathologique a montré un fragment osseux complètement nécrosé, sans mise en évidence d'ostéocytes (fig. 4 et 5). De même, les canaux de Havers ne présentaient pas de revêtement endothélial ni d'éléments vasculaires. Dans son ensemble, mais particulièrement en surface, ce séquestre osseux présentait une importante colonisation microbienne. Le spectre microbiologique comprenait des coques gram-positifs et gram-négatifs et des bâtonnets, en partie organisés en amas de type Actinomyces, ainsi que quelques éléments fongiques (fig. 6 et 7). Lors du premier contrôle réalisé une semaine après l'intervention, la patiente avait remarqué lors des rinçages buccaux un écoulement répété de liquide provenant du nez et en direction du pharynx. L'examen clinique de la région où s'était situé le séquestre a montré un petit orifice rond d'un diamètre de 3 à 4 mm (fig. 8). La suspicion d'une communication bucco-sinusienne a été confirmée par l'exploration à la sonde boutonnée. Dans le maxillaire supérieur gauche, la guérison de la plaie dans la région des 24 à 27 était sans particularités.

Parallèlement au traitement réalisé à la Clinique de chirurgie orale et de stomatologie, la patiente a été adressée à la Clinique de prothèse dentaire des Cliniques universitaires de médecine dentaire de Berne. Il a été décidé d'un commun accord avec la patiente d'améliorer dans un premier temps la situation prothétique, puis de fermer la communication bucco-sinusienne lors d'une deuxième intervention de chirurgie orale, après discussion avec son médecin traitant. Après information concernant cette problématique, le médecin généraliste de la patiente a interrompu la prophylaxie de l'ostéoporose par le biphosphonate Actonel® (Aventis Pharma AG, Zurich, Suisse).

Lors des contrôles ultérieurs, le diamètre de la fistule dans la

région de la 15 a nettement diminué. Cependant, la patiente se plaignait toujours d'un écoulement nasal lors des rinçages buccaux. Pour cette raison, nous avons procédé, quelque quatre mois après l'ablation du séquestre osseux, à la fermeture de la communication bucco-sinusienne persistante par une plastie réalisée sous anesthésie locale. Après ouverture et mobilisation d'un volet, la fistule a été excisée, avec visualisation de la délimitation osseuse de la communication avec la cavité sinusienne (fig. 9). Celle-ci a été recouverte d'une membrane Bio-Gide® en deux couches (Geistlich Biomaterials, Wolhusen, Suisse) et d'une colle de fibrine (Tissuocol Duo S, Baxter Suisse AG, Volketswil, Suisse), et le lambeau mucopérioste a été refermé à l'aide de points de sutures isolés et de sutures matelassées (fig. 10). Les médicaments postopératoires ont été les mêmes que lors de la première intervention. La guérison de la plaie s'est déroulée à ce jour sans problème. Un peu moins d'un mois après l'intervention, il n'y a pas de communication manifeste entre la cavité buccale et le sinus maxillaire.

Discussion

C'est en 2003 qu'une relation possible entre un traitement par biphosphonates et une nécrose osseuse apparue ultérieurement – et concernant semble-t-il exclusivement l'os maxillaire – a été évoquée pour la première fois (MARX 2003a). Dans ce travail, 36 cas d'ostéonécrose ont été décrits, au niveau de la mandibule (29 patients/80,5%), du maxillaire (5/14%) ou des deux os simultanément (2/5,5%). Tous ces patients avaient été traités par des biphosphonates administrés par voie intraveineuse, soit par acide pamidronique/pamidronate (Aredia®), soit par acide zolédronique/zolédronate (Zometa®). Les indications au traitement par biphosphonate étaient les suivantes: hypercalcémie consécutive à un myélome multiple (18 patients), hypercalcémie sur métastases osseuses de carcinome du sein (17 patients), ostéoporose (un patient). Aucun de ces 36 patients n'a présenté de nécroses osseuses déhiscentes en dehors de l'os maxillaire, et l'anamnèse n'a pas permis d'obtenir des indications en faveur de la survenue d'un tel événement. L'auteur explique ce phénomène, c'est-à-dire l'implication exclusive des maxillaires, par la présence des dents, plus précisément par le fait que l'os maxillaire communique avec la cavité buccale (c'est-à-dire avec le milieu externe) par l'intermédiaire des dents, respectivement du parodonte, et que les infections parodontales, les abcès dentaires de même que les traitements radiculaires entraînent une infection de l'os maxillaire et une augmentation du métabolisme osseux. Cette théorie a été étayée par le fait que chez 28 patients (77%), l'ostéonécrose a pu être mise en relation avec une extraction dentaire réalisée précédemment. Chez huit patients seulement, l'ostéonécrose maxillaire est apparue spontanément.

En cette même année 2003, une lettre adressée à l'éditeur du *Journal of Clinical Oncology* (MIGLIORATI 2003) a rapporté les cas de cinq patients ayant présenté sous traitement par biphosphonates (acide pamidronique et acide zolédronique) des nécroses intraorales de l'os maxillaire. Sur le plan de la pathogenèse, Marx et Migliorati (MARX 2003a et b, MIGLIORATI 2003) attribuent ces ostéonécroses à une inhibition des cellules endothéliales. Par là-même, l'angiogenèse intra-osseuse pourrait être perturbée, entraînant une nécrose avasculaire de l'os impliqué. L'os altéré de cette manière n'est alors plus en mesure de réagir aux infections et aux traumatismes (chirurgicaux), d'où l'apparition d'ostéonécroses cliniquement manifestes. La réduction de la prolifération des cellules endothéliales et la stimulation des réactions d'apoptose par les biphosphonates ont été mises en évidence

dans des travaux expérimentaux (FOURNIER et al. 2002, WOOD et al. 2002). En 2004 et 2005, les publications relatives à des cas d'ostéonécrose maxillaire sous traitement par biphosphonates se sont accumulées. Dans une étude rétrospective (février 2001 à novembre 2003), 63 patients présentant une ostéonécrose maxillaire induite par les biphosphonates ont été identifiés (RUGGIERO et coll. 2004). L'atteinte se situait au niveau du maxillaire supérieur chez 24 patients, de la mandibule chez 40 patients, et chez 15 patients, elle concernait l'ensemble des quatre quadrants. Le traitement par biphosphonate avait été réalisé chez sept patients en raison d'une ostéoporose, et chez les autres patients, il s'agissait de complications osseuses d'affections malignes (carcinomes du sein, de la prostate, du poumon, myélomes multiples, leucémies, etc.). 57 patients avaient reçu de l'acide pamidronique (Aredia®) ou zolédronique (Zometa®) par voie intraveineuse à intervalles d'un mois, et 6 patients présentant une ostéoporose manifeste avaient pris de l'acide alendronique (Fosamax®) ou risédronique (Actonel®) par voie orale. Ce travail a pu confirmer la théorie proposée par Marx (MARX 2003a), attribuant aux pathologies dentaires un rôle déclenchant susceptible d'expliquer la prévalence exclusive de l'ostéonécrose au niveau maxillaire: chez 54 patients (86%), l'ostéonécrose a pu être rapportée à une extraction dentaire antérieure ou à une autre intervention de chirurgie dentaire. De même, une récente série de cas rapporte pour l'ensemble des neuf patients investigués une extraction préalable de dents présentant des atteintes parodontales (FICARRA et coll. 2005). Le rapport d'un autre cas indique même une relation possible entre des traitements endodontiques et le début d'une nécrose osseuse associée aux biphosphonates (SARATHY et coll. 2005).

Un autre travail rapporte quatre cas d'ostéonécrose maxillaire, sans intervention dento-alvéolaire préalable (MERIGO et coll. 2005). Ces quatre patients avaient été traités par biphosphonates par voie intraveineuse en raison de métastases osseuses (trois patients) et d'un myélome multiple. Une autre série de cas a présenté 17 patients traités par acide pamidronique ou zolédronique en raison de métastases osseuses, ou par acide alendronique pour ostéoporose manifeste (MIGLIORATI et coll. 2005a). Des résultats analogues ont été fournis par une étude rétrospective basée sur les données de patients (septembre 2003 à décembre 2004) du Washington Medical Center (Washington, Etats-Unis), présentant des ostéonécroses maxillaires jusqu'alors inexplicables et selon lesquelles onze cas d'ostéonécrose maxillaire induite par les biphosphonates ont été identifiés (MELO & OBEID 2005). Un autre travail réalisé en 2006 a diagnostiqué 23 cas d'ostéonécrose maxillaire induite par les biphosphonates (FARRUGIA et coll. 2006). Tous ces patients avaient été traités par acide zolédronique, pamidronique ou alendronique (chez cinq patients pour une ostéoporose ou une maladie de Paget).

Sur le plan clinique, l'ostéonécrose associée aux biphosphonates se caractérise par l'exposition en regard de la cavité buccale de zones osseuses dénudées, de couleur blanc-jaunâtre, au niveau de la mandibule ou du maxillaire. L'examen à la sonde de l'os dénudé ne provoque pas d'hémorragie et n'est généralement pas douloureux (MIGLIORATI et al. 2005a). Lorsque les surfaces osseuses dénudées sont importantes, des infections secondaires peuvent survenir, accompagnées d'inflammation, de douleurs et d'une exsudation purulente (MARX 2003b).

Chez les patients non édentés, l'ostéonécrose ressemble initialement à une parodontite marginale; l'extraction dentaire est alors suivie de troubles de la cicatrisation, avec exposition osseuse progressive. Chez les patients édentés, les régions crestales des bords alvéolaires sont souvent atteintes au niveau du maxillaire

supérieur ou inférieur, car elles sont exposées directement à la pression de mastication exercée par les prothèses totales. Ces caractéristiques cliniques se retrouvent dans le cas que nous décrivons ici: le séquestre osseux maxillaire lui-même n'était pas douloureux, mais c'est l'incongruence entre la prothèse et le maxillaire, due à la mobilité de ce séquestre, qui provoquait des douleurs, surtout en mangeant.

L'ostéoradionécrose maxillo-faciale est une complication grave de la radiothérapie qui présente certaines analogies avec l'ostéonécrose maxillaire induite par les biphosphonates. Ces deux formes de pathologies se caractérisent par l'exposition de surfaces parfois étendues de l'os maxillaire, et de plus, il est fréquent que des interventions dento-alvéolaires semblent jouer le rôle de facteur déclenchant de ces processus. Du point de vue pathogénique, certaines ressemblances sont également manifestes en l'état actuel des connaissances: l'ostéoradionécrose se caractérise par des lésions vasculaires dues aux radiations ionisantes, qui entraînent une endartérite, une hyalinose et une thrombose suivie de fibrose des vaisseaux lésés (MARX 1983, WANGERIN et coll. 1986). En conséquence, lorsque l'irradiation est accompagnée ou suivie d'une infection par une porte d'entrée locale résultant d'une intervention chirurgicale, d'extractions (FILIPPI 1994), de parodontites apicales et marginales ou de zones de pression prothétique (FILIPPI 1993), il peut s'ensuire des plaies qu'il n'est plus possible de guérir. L'infection atteint alors l'os préalablement endommagé, où elle peut s'étendre librement (BORNSTEIN et coll. 2001a et b). Une importante différence entre ces deux affections réside cependant dans le rapport de proportionnalité entre l'atteinte mandibulaire et maxillaire. Lors d'ostéoradionécrose, la mandibule est atteinte nettement plus souvent que le maxillaire, contrairement à ce que l'on observe lors d'ostéonécrose associée aux biphosphonates (REUTHER et coll. 2003). Dans un travail de synthèse (PERRIER & MOELLER 1994), le rapport de proportionnalité entre l'ostéoradionécrose mandibulaire et maxillaire a été de 24:1, ce qui résulte apparemment de l'absence de circulation collatérale, de la densité plus importante de la structure osseuse et en conséquence de la vascularisation moins favorable du maxillaire inférieur. Lors d'ostéonécrose associée aux biphosphonates, le maxillaire supérieur peut être atteint dans une proportion allant jusqu'à 48% des cas (FARRUGIA et coll. 2006).

A ce jour, on ne connaît pas de traitement efficace de l'ostéonécrose maxillaire associée aux biphosphonates. Les différentes séries de cas rapportent de manière répétitive les récidives et les résistances au traitement des zones osseuses impliquées, avec un spectre thérapeutique qui comprend des mesures conservatrices telles que l'antibiothérapie au long cours et la désinfection régulière des zones osseuses exposées, jusqu'au débridement des surfaces nécrotiques (FICARRA et coll. 2005, SCHIRMER et coll. 2005, VANUCCHI et coll. 2005) et aux interventions chirurgicales radicales telles que les résections en bloc ou de continuité (RUGGIERO et coll. 2004, ABU-ID et coll. 2006). De même, les résultats et l'efficacité de l'oxygénothérapie hyperbare (seule ou en combinaison avec d'autres mesures thérapeutiques, ou en tant que mesure auxiliaire au traitement chirurgical) ne sont pas établis dans cette indication (MIGLIORATI et coll. 2005b). Dans le cas présenté ici, l'ablation du séquestre osseux dans le maxillaire supérieur a été suivie tout d'abord par un trouble de la cicatrisation de la plaie, avec formation d'une fistule oro-antrale. Dans un deuxième temps, une fermeture plastique de cette fistule a pu être réalisée. Il n'est pas possible de déterminer avec certitude si l'arrêt du traitement par biphosphonate après la première opération a contribué au succès de la deuxième intervention. Dans

la littérature, l'influence de l'arrêt du traitement intraveineux ou oral par les biphosphonates lors d'ostéonécrose manifeste est plutôt considérée comme douteuse ou incertaine (MIGLIORATI et coll. 2005b). L'une des raisons de cet état de fait pourrait être la très longue demi-vie (des années!) des biphosphonates dans le corps humain. Sur la base des résultats incertains du traitement conservateur et/ou chirurgical de l'ostéonécrose, des recommandations d'origines diverses suggèrent, de manière générale, de procéder aux mesures nécessaires d'assainissement dentaire dans le sens d'une élimination des foyers *avant* d'initier un traitement par biphosphonates, puis de procéder régulièrement à des contrôles odonto-stomatologiques, afin de reconnaître précocement d'éventuelles ostéonécroses (MIGLIORATI et coll. 2005b, ABU-ID et coll. 2006).

L'ostéoporose est une maladie osseuse caractérisée par une diminution de la densité du tissu osseux, alors que la structure osseuse elle-même est conservée, entraînant ainsi une augmentation du risque de fracture pathologique (FLEISCH 2000). Aux Etats-Unis, plus de dix millions de personnes de plus de 50 ans présentent une ostéoporose, et plus de 33 millions sont atteintes d'ostéopénie et font dès lors partie du groupe des personnes à risque d'ostéoporose, avec les complications potentielles inhérentes à cette affection (GASS & DAWSON-HUGHES 2006). Le traitement de l'ostéoporose repose sur l'administration de biphosphonates, en plus des préparations de calcium et de vitamine D, afin de diminuer le risque fracturaire. Dans cette indication, trois préparations de biphosphonates sont typiquement recommandées: l'acide alendronique (préparation admise en Suisse: Fosamax[®], comprimés de 10 et 70 mg; posologie: un comprimé de 70 mg par semaine ou un comprimé de 10 mg par jour), l'acide risédronique (Actonel[®], comprimés de 5 et 35 mg; posologie: un comprimé hebdomadaire de 35 mg ou un comprimé quotidien de 5 mg) et l'acide ibandronique (Bonviva[®], comprimé de 150 mg; posologie: un comprimé de 150 mg par mois/le même jour chaque mois). Dans le cas présenté ici, la patiente prenait depuis environ 18 mois un comprimé par semaine d'Actonel[®] (35 mg) pour une ostéoporose manifeste. Il est intéressant de relever que les cas d'ostéonécrose maxillaire ont été décrits en premier lieu en relation avec l'administration intraveineuse de biphosphonates dans le traitement d'ostéolyses associées à des tumeurs malignes (MARX 2003a et b, MELO & OBEID 2005, MERIGO et coll. 2005). Chez ces patients, le traitement par biphosphonates était associé en règle générale à la chimiothérapie cytostatique antitumorale, à l'administration de glucocorticoïdes, avec bien souvent des anémies d'origine tumorale et respectivement des traitements immunosuppresseurs, ce qui fait que la monocausalité des biphosphonates lors d'ostéonécrose maxillaire a été parfois mise en question (RUGGIERO et coll. 2004, SCHIRMER et coll. 2005, ABU-ID et coll. 2006). Toutefois, les rapports de cas d'ostéonécrose maxillaire lors de prise orale chronique de biphosphonates sont toujours plus nombreux, spécialement en relation avec le traitement de l'ostéoporose, mais aussi de la maladie de Paget ou d'autres ostéopathies (RUGGIERO et coll. 2004, MIGLIORATI et coll. 2005a, FARRUGIA et coll. 2006).

Si l'on considère maintenant que l'acide alendronique est certainement le biphosphonate le plus souvent prescrit, et même l'un des médicaments les plus utilisés dans le monde entier (HELLSTEIN & MAREK 2005), cette situation pourrait engendrer à l'avenir un problème d'une ampleur encore indéterminée, pour la santé publique en général et pour la médecine dentaire en particulier.

La relation entre le traitement médicamenteux par les biphosphonates et la survenue d'ostéonécroses mandibulaires et maxil-

laires, souvent déclenchées par des interventions de chirurgie dentaire, ne peut plus être rejetée en raison de l'abondance des cas rapportés dans la littérature au cours de ces trois dernières années. Étant donné que la prise en charge des foyers d'ostéonécrose déclarée implique un traitement de longue haleine, invasif et grevé de perspectives de succès incertaines, il est nécessaire d'améliorer la prévention. Dans cette perspective, il peut être utile de classer les patients traités par des biphosphonates en deux groupes de risque (ABU-ID et coll. 2006):

- Les patients à haut risque, traités par des biphosphonates par voie intraveineuse, et sous chimiothérapie, radiothérapie ou corticothérapie concomitante.
- Les patients à faible risque, sous traitement oral par biphosphonates, sans chimiothérapie, radiothérapie ou corticothérapie concomitante.

En particulier pour le premier groupe, il serait nécessaire de procéder à un assainissement dentaire avant le début du traitement, ce qui nécessite une concertation entre les médecins-dentistes et les oncologues, à l'image des pratiques bien établies de recherche et d'assainissement des foyers potentiels dans la sphère ORL avant une radio- ou une chimiothérapie, ou chez des patients susceptibles de bénéficier d'une greffe d'organe.

En ce qui concerne le deuxième groupe de patients sous traitement oral par les biphosphonates, certaines questions restent posées du point de vue des traitements et interventions futurs en médecine dentaire. Jusqu'ici, l'ostéoporose, par exemple, n'était pas considérée comme une contre-indication du point de vue de l'implantologie (BAXTER & FATTORE 1993, DAO et coll. 1993, BUSER et coll. 2000). À l'avenir, l'ostéoporose sous traitement médicamenteux par des biphosphonates pour prévenir les fractures devrait plutôt être considérée comme un facteur de risque dans l'optique d'une implantation dentaire. Cependant, les données disponibles sur les échecs et les complications dans le domaine de l'assainissement implantologique sont encore pratiquement absentes (STARCK & EPKER 1995), et il est donc nécessaire d'initier des études prospectives contrôlées sur cette thématique. Dans le domaine de la parodontologie, il faut également faire une mise en garde concernant une option thérapeutique très discutée dans la recherche, l'utilisation des biphosphonates dans la prévention et le traitement des pertes osseuses progressives lors de parodontite active (TENENBAUM et coll. 2002, REDDY et coll. 2003, Palomo et coll. 2006). Tant que les relations entre l'utilisation des biphosphonates et l'ostéonécrose maxillaire ne seront pas mieux comprises et que nous ne disposerons pas d'options thérapeutiques efficaces lors d'ostéonécrose manifeste, l'utilisation des biphosphonates pour les traitements parodontaux devrait se limiter de préférence au domaine expérimental. En traumatologie dentaire, des rapports réitérés ont été publiés sur les propriétés antirésorptives des biphosphonates dans le traitement des dents avulsées (LEVIN et coll. 2001, LUTOSA-PEREIRA et coll. 2006). Dans ce domaine également, comme pour la parodontologie, il est préférable, en l'état actuel des connaissances, de renoncer à l'utilisation clinique des biphosphonates.

Remerciements

Les auteurs remercient le Dr Gerda Kessler-Liechti, maître assistante de la Clinique de prothèse dentaire, Université de Berne, pour sa collaboration lors du traitement de la patiente dont le cas est présenté ici.