

Ostéonécroses de la mâchoire et bisphosphonates

Osteonecrosis of the jaw in patients taking bisphosphonates

Mots clés : Ostéonécrose ; Maxillaire ; Mâchoire ; Ostéomyélite ; Bisphosphonate ; Pamidronate
Keywords: Osteonecrosis; Jaw; Osteomyelitis; Bisphosphonate; Pamidronate; Zoledronate

En 2003, dans la même livraison du Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, deux équipes de chirurgie maxillofaciale, l'une de San Francisco [1], l'autre de Miami [2], rapportaient la survenue récente de plusieurs cas de nécroses de la mâchoire, affection réputée rare jusqu'alors, chez des sujets en majorité traités pour une affection maligne. Alors que Wang et al. [1] soupçonnaient la responsabilité de la chimiothérapie pour leurs trois cas, Marx [2], sur une série de 36 patients, retenait la responsabilité du zoledronate et du pamidronate, tous ses patients étant traités par l'un ou l'autre de ces bisphosphonates. Quelques mois après, une autre équipe [3] publiait une série de 63 cas permettant de mieux décrire l'affection et les facteurs étiologiques, au premier rang desquels se trouvent les bisphosphonates. Depuis de nombreux auteurs, surtout dentistes, spécialistes en chirurgie maxillofaciale ou oncologues, ont fait état de cas sporadiques ou de petites séries apportant quelques précisions sur cette complication, dont la physiopathologie est inconnue [4–10].

1. Ostéonécrose et/ou ostéomyélite ?

Les lésions siègent plus souvent à la mandibule (80 % des cas pour Marx) qu'au maxillaire et sont parfois bilatérales. Les signes cliniques évoquent un abcès dentaire avec des douleurs spontanées et lors de la mastication, lors du brossage des dents et parfois s'accompagnent de l'apparition d'une fistule purulente, ou d'une extension au sinus [3]. À l'examen, sur une zone d'étendue variable, l'os alvéolaire apparaît mis à nu, avec des séquestres d'os nécrotique et du pus. Dans 80 % des cas ces signes apparaissent dans les suites d'une avulsion dentaire [2,3]. Les radiographies montrent une hypertransparence osseuse régionale avec des condensations en motte correspondant aux séquestres d'os nécrotique. L'examen histologique confirme la nécrose et l'infection. Les cultures mettent en évidence des germes de la flore buccale normale, parfois une infection à Actinomyces [4]. Ainsi, dans beaucoup d'observations, il est difficile de savoir si la lésion initiale est une nécrose osseuse, surinfectée, ou une ostéomyélite avec des séquestres d'os nécrosé secondairement. Les faits rapportés sous le nom d'ostéonécrose de la mâchoire ou d'ostéomyélite semblent de même nature.

Le traitement de cette affection est particulièrement difficile. Les traitements antibiotiques prolongés et les irrigations locales sont parfois suffisants [5]. L'oxygène hyperbare a été essayé avec succès dans certains cas [4]. Le traitement chirurgical est délicat. L'ablation des dents douloureuses a un effet antalgique transitoire mais augmente la surface osseuse mise à nu, et donc le risque d'infection. L'excision de l'os nécrosé n'est efficace que si elle est complète, ce qui peut nécessiter de grands délabrements [6] et une chirurgie reconstructrice délicate. Quant à l'arrêt du bisphosphonate incriminé, il paraît logique mais son effet n'a pas encore été étudié.

2. Circonstances de survenue

La grande majorité des observations d'ostéonécrose de la mâchoire s'observe chez des sujets atteints de tumeur maligne avec des métastases ou de myélome. Ainsi, les trois premiers cas ont été décrits par Wang [1] chez des femmes atteintes de cancer du sein métastasé, traitées par chimiothérapie. Cet auteur remarquant que jusqu'alors, les nécroses de la mâchoire n'avaient été décrites que très rarement au cours de chimiothérapies (chez quatre enfants et trois adultes), soupçonnait que la cause pouvait en être un des médicaments nouveaux que recevaient ses malades. Il évoquait la responsabilité des dérivés du taxol, tout en discutant sans la retenir, celle du pamidronate qui était associé. En revanche, le seul traitement commun aux 36 malades décrits par Marx [2] était bien un bisphosphonate : 24 malades avaient reçu du pamidronate à la dose de 90 mg en intraveineuse tous les mois, six avaient eu après ce premier traitement 4 mg de zoledronate par mois, et six n'avaient eu que ce second bisphosphonate. Presque tous (35 sur 36) recevaient le bisphosphonate pour traiter une hypercalcémie due à un myélome (18 cas) ou à des métastases osseuses d'un cancer du sein (17 cas). Trente-six malades recevaient de plus une corticothérapie, 24 une chimiothérapie, et quatre avaient subi une radiothérapie. Une seule malade était traitée pour une ostéoporose. Le rôle probable des bisphosphonates est encore plus évident dans le travail de Ruggiero et al. [3]. Ces auteurs se sont intéressés de l'augmentation brutale et considérable du nombre de cas d'ostéonécroses de la mâchoire observés dans leur centre de chirurgie maxillofaciale, lequel était passé d'un ou deux cas par an habituellement, à 63 cas entre février 2001 et novembre 2004. L'étude de cette série rétrospective apporte des données intéressantes. Il s'agit de 45 femmes et de 18 hommes. La plupart avaient une affection maligne : myélome dans 28 cas, cancer du sein dans 21 cas, cancer de la prostate dans trois cas, ou autres néoplasies dans quatre cas. Mais on remarque aussi que sept d'entre eux n'avaient aucune affection maligne et étaient traités par un bisphosphonate pour une ostéoporose. Tous les malades atteints d'une affection maligne recevaient une chimiothérapie, avec depuis une durée variant de 6 à 48 mois, un bisphosphonate par voie veineuse tous les mois (pamidronate, zoledronate) et pour 14 d'entre eux, pamidronate suivi de zoledronate. Parmi les sept malades ostéoporotiques, cinq étaient traités par alendronate, un par alendronate puis par du zoledronate, un recevait du risédronate.

Depuis 2003, d'autres observations ont été publiées, semblables dans leur symptomatologie et les circonstances de survenue à celles de ces deux séries [4–10].

3. Facteurs étiologiques et place des bisphosphonates

3.1. Causes et mécanismes

Les causes et mécanismes de ces ostéonécroses des maxillaires ne semblent pas univoques. Les ostéonécroses de la mâchoire sont rares et la cause habituelle est une irradiation locorégionale pour une tumeur oropharyngée. Aucun des cas rapportés n'est survenu dans ce contexte. Une métastase d'une tumeur solide ou un envahissement myélomateux n'a jamais été prouvé quand un examen histologique a été effectué. La responsabilité de la seule corticothérapie (qui faisait partie du traitement de 61 % des malades de Marx) ne paraît pas vraisemblable dans la mesure où les nécroses osseuses cortisoniques, si elles sont bien connues aux têtes fémorales et aux genoux, n'ont pas été décrites aux maxillaires. La chimiothérapie est une des caractéristiques communes à beaucoup d'observations mais, comme le souligne Wang, les observations décrites dans la littérature, où le rôle direct de la chimiothérapie est envisagé, sont très rares, alors que très nombreux sont les malades traités par des chimiothérapies depuis des années. Le rôle des bisphosphonates paraît très probable. Le pamidronate et plus récemment le zoledronate, sont utilisés en perfusions mensuelles pour traiter les hypercalcémies malignes et pour prévenir les complications des métastases osseuses et du myélome. Ils font partie du traitement de la plupart des malades chez qui a été observée une nécrose osseuse maxillaire. Plaident également pour la responsabilité des médicaments de la classe des bisphosphonates les rares observations concernant des malades sans affection cancéreuse et traités par d'autres bisphosphonates (risédronate et alendronate) pour une ostéoporose [3,10].

Des facteurs locaux buccodentaires semblent favoriser l'apparition d'ostéonécrose et ou d'ostéomyélite de la mâchoire. Souvent il s'agit de l'ablation d'une dent, après laquelle la cicatrisation rapide habituelle de la gencive et de l'os ne se fait pas, ce qui favorise l'infection. Cependant, on peut se demander si dans certains cas, la douleur « dentaire » n'était pas déjà due à la nécrose, l'ablation de la dent ne faisant que favoriser l'infection de l'os nécrosé. Grâce à une étude récente utilisant Internet, Durie et al. [11] ont cherché les différents facteurs étiologiques des ostéonécroses des maxillaires sous bisphosphonates. Ils ont constaté que la

fréquence des cas observés augmentait avec la durée de traitement par bisphosphonates, mais qu'elle était la même lors du traitement du myélome ou du cancer du sein. Ni la corticothérapie ni un traitement par la thalidomide ne semblaient augmenter cette fréquence. En revanche, cette étude confirme que des soins comme une extraction dentaire ou des actes de chirurgie maxillofaciale augmentent fortement le risque d'ostéonécrose.

3.2. Mécanismes de fonctionnement des bisphosphonates

Les mécanismes par lesquels les bisphosphonates pourraient provoquer ou favoriser les ostéonécroses de la mâchoire demeurent spéculatifs. Une diminution du débit sanguin de l'os maxillaire sous l'effet de ces médicaments pourrait être en cause, comme cela a déjà été évoqué pour expliquer les ostéonécroses radiques et les ostéites maxillaires observées chez des malades souffrant d'ostéopétrose [12]. En effet, la particularité de l'os maxillaire est son excellente résistance habituelle aux infections, alors qu'il est souvent exposé à la flore buccale, lors d'une infection ou d'une avulsion dentaire, ou lors de la pose de corps étrangers comme les implants. Cette résistance aux infections, ainsi que la capacité de cicatriser rapidement [13] sont attribuées en partie à un débit sanguin élevé. Or, il est connu depuis longtemps que les bisphosphonates diminuent de façon importante le débit sanguin de l'os pagétique [14]. Cela était attribué à l'effet direct des bisphosphonates sur l'activité des ostéoclastes, mais plusieurs équipes [15,16] ont montré in vitro et in vivo chez l'animal que le pamidronate et surtout le zoledronate ont aussi un effet antiangiogénique direct sur les cellules endothéliales. Cet effet antiangiogénique, qui expliquerait d'ailleurs une partie de l'effet bénéfique de certains bisphosphonates chez les malades souffrant de métastases osseuses ou de myélome, n'est probablement pas le seul mécanisme en cause car, alors que beaucoup de myélomes sont traités par la thalidomide, puissant antiangiogénique [17]. Il n'y a que deux observations d'ostéonécroses décrites chez des patients traités par ce médicament, en association avec un bisphosphonate [18]. Hellstein [19], en revanche, fait un rapprochement très intéressant avec les nécroses de la mâchoire décrites au milieu du siècle dernier chez les ouvriers qui travaillaient dans une atmosphère riche en phosphore blanc (industrie des allumettes ou fabrication d'explosifs) et pense que le ralentissement du remodelage osseux jouerait un rôle important en favorisant l'infection du maxillaire et une nécrose secondaire. En résumé, une ischémie relative de l'os maxillaire, le ralentissement du remodelage osseux, la maladie causale, la chimiothérapie, la corticothérapie, pourraient conjuguer leurs effets pour favoriser, en particulier après avulsion dentaire, les infections osseuses et les ostéonécroses.

3.3. Les ostéonécroses de la mâchoire

En pratique, il faut noter que les ostéonécroses de la mâchoire sont rares et ne surviendraient que chez un malade sur 10000 traités par bisphosphonates par voie veineuse [20]. Cette prévalence a toutefois été estimée à partir des 214 cas rapportés en 2004, et ne tient pas compte des 561 cas relevés par Bennett et al. en 2005 [21]. Dans le travail de Durie [11], la fréquence des ostéonécroses des maxillaires chez les malades atteints de myélome ou de cancer du sein, traités depuis 36 mois par bisphosphonate est estimée à 4 % pour le pamidronate et à 10 % pour le zoledronate. Rappelons que ces fréquences ont été observées chez des sujets atteints d'une affection maligne et traités par des posologies élevées de bisphosphonates par voie veineuse. Les observations de nécrose des maxillaires lors du traitement d'affections bénignes comme l'ostéoporose avec des bisphosphonates par voie orale et à doses faibles, restent exceptionnelles : un cas sous risédronate [3] et sept cas sous alendronate [3,10]. La gravité potentielle des ostéonécroses des maxillaires sous bisphosphonates, a conduit le laboratoire fabricant [22,23], et les autorités sanitaires dont l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) en France à informer les prescripteurs [24] et à faire des recommandations concernant la prescription des bisphosphonates par voie veineuse. Il est en particulier conseillé de faire les soins dentaires nécessaires, en particulier les extractions avant la mise en route de ces traitements, et de surveiller ensuite l'hygiène buccodentaire des malades en cas de traitement prolongé, surtout s'ils ont une affection néoplasique, une chimiothérapie et/ou une corticothérapie [24].

Références

- [1] Wang J, Goodger NM, Pogrel MA. Osteonecrosis of the jaws associated with cancer chemotherapy. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61:1104-7.
- [2] Marx RE. Pamidronate (aredia) and zoledronate (zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61:1115-8.
- [3] Ruggiero SL, Meherotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2004;62:527-34.
- [4] Lugassy G, Shaham R, Nemets A, Ben-Dor D, Nahlieli O. Severe osteomyelitis of the jaw in long-term survivors of multiple myeloma: a new clinical entity. *Am J Med* 2004;117:440-1.
- [5] Vannucchi AM, Ficarra G, Antonioli E, Bosi A. Osteonecrosis of the jaw associated with zoledronate therapy in a patient with multiple myeloma. *Brit J Hematol* 2005;128:738.
- [6] Sanna G, Zampino MG, Pelosi G, Nole F, Goldhirsch A. Jaw avascular bone necrosis associated with long-term use of bisphosphonates. *Ann Oncol* 2005;16:1207-8.
- [7] Migliorati CA. Bisphosphonates and oral cavity avascular bone necrosis. *J Clin Oncol* 2003;21:4253-8.
- [8] Woo SB, Hande K, Richardson PG. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. *N Engl J Med* 2005;353:99-102.
- [9] Maerevoet M, Martin C, Duck L. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. *N Engl J Med* 2005;353:99-102.
- [10] Najm SA, Lysitsa S, Carrel JP, Lesclous P, Lombardi T, Samson J. Ostéonécroses des maxillaires chez des patients traités par bisphosphonates. *Presse Med* 2005;34:1073-7.
- [11] Durie BG, Katz M, Crowley J. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. *N Engl J Med* 2005;353:99-102.
- [12] Steiner M, Gould AR, Means WR. Osteomyelitis of the mandible associated with osteopetrosis. *J Oral Maxillofac Surg* 1983;41:669.
- [13] Bodic F, Hamel L, Lerouxel E, Baslé MF, Chappard D. Bone loss and teeth. *Joint Bone Spine* 2005;72:215-21.
- [14] Meunier P, Chapuy MC, Alexandre C, Bressot C, Edouard C, Vignon C, et al. Effects of disodium dichloromethylene diphosphonate on Paget's disease of bone. *Lancet* 1979;2:489-92.
- [15] Fournier P, Boissier S, Filleur S, Guglielmi J, Cabon F, Colombel M, et al. Bisphosphonates inhibit angiogenesis in vitro and testosterone-stimulated vascular regrowth in the ventral prostate in castrated rats. *Cancer Res* 2002;62:6538-44.
- [16] Wood J, Bonjean K, Ruetz S, Bellahcene A, Devy L, Foidart JM, et al. Novel antiangiogenic effects of the bisphosphonates compound zoledronic acid. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;302:1055-61.
- [17] Clerc D, Ferman JP, Mariette X. Treatment of multiple myeloma. *Joint Bone Spine* 2003;70:175-86.
- [18] Schuster MW, Dymec JM. Oral cavity avascular bone necrosis-a newly recognized complication of intravenous (IV) bisphosphonate therapy in cancer patients. *Blood* 2004;104 (abstract 4905).
- [19] Hellstein JW, Marek CL. Bisphosphonate osteochemonecrosis (bisphossy jaw): is this phossy jaw of the 21st century? *J Oral Maxillofac Surg* 2005;63:682-9.
- [20] Chabner BA. Late toxicities of drugs: bisphosphonates. *Oncologist* 2005; 10:301-3.
- [21] Bennett CL, Nebeker JR, Lyons EA, Samore MH, Feldman MD, McKoy JM, et al. The research on adverse drugs events and reports (RADAR) project. *JAMA* 2005;293:2131-40.
- [22] Changes to the precautions and postmarketing experience sections of aredia (pamidronate disodium) injection and zometa (zoledronic acid) injection prescribing information related to osteonecrosis of the jaw. September 24, 2004 (package inserts). Site Internet <http://www.novartis.com>.
- [23] Tarasoff P, Hei YJ. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. *N Engl J Med* 2005;353:99-102.
- [24] Marimbert J. Lettre aux prescripteurs du 07/07/05 : acide zoledronique- pamidronate de sodium et ostéonécrose de la mâchoire. Site Internet de l'Afssaps <http://agmed.santé.gouv.fr>.

Adrien Naveau*

*Centre d'odontologie Jean-Deliberos, hôpital de l'Hôtel-Dieu
de Paris-1, place du Parvis-de-Notre-Dame,
75004 Paris, France*

Bertrand Naveau

*Centre Viggo-Petersen, fédération de rhumatologie,
hôpital Lariboisière (APHP), 2, rue Ambroise-Paré,*

75010 Paris, France
Adresse e-mail : bdnaveau@noos.fr (B. Naveau).

Reçu le 10 juillet 2005 ; accepté le 11 octobre 2005
Disponible sur internet le 05 décembre 2005

*Auteur correspondant. 9, avenue Daniel-Lesueur,
75007 Paris, France.