

# Ostéonécrose du maxillaire liée aux bisphosphonates



A propos de l'article: Gremaud M, Delouche D, Monnerat C. Traitement des métastases osseuses par les bisphosphonates. *Rev Med Suisse* 2006;2:1861-6.

Monsieur le Rédacteur en chef,

La mise au point «Traitement des métastases osseuses par les bisphosphonates» publiée par la *Revue médicale suisse* dans une récente livraison<sup>1</sup> nous a vivement intéressés puisque comme spécialistes des maladies de la bouche, nous nous trouvons confrontés à l'un des effets secondaires décrits par les auteurs au paragraphe «effets secondaires les plus fréquents mais qui restent rares», nous voulons parler de l'ostéonécrose des maxillaires.

A notre sens, et bien que les articles de mise au point disposent d'une pagination limitée, les deux lignes qui lui sont consacrées ne sont à la hauteur ni de l'actualité de cet effet secondaire qui a d'ailleurs fait l'objet d'un article de nos collègues genevois dans la *Revue médicale suisse*,<sup>2</sup> ni même et surtout de l'incidence réelle dans la population oncologique traitée par ces médicaments qui nous semble devoir être la population de référence.

Pour mémoire, l'ostéonécrose des maxillaires est une complication identifiée pour la première fois par Marx<sup>3</sup> en 2003 au décours principalement de la prescription de bisphosphonates comportant un groupement nitrogène leur conférant une puissance et une activité antiangiogénique majeure. Elle se traduit par des expositions osseuses dans la bouche soit spontanées, soit beaucoup plus souvent consécutives à un geste dentaire (extraction dentaire, curetage, traitement de racine...).<sup>4-7</sup> Ces expositions osseuses dans le milieu septique de la cavité buccale donnent lieu soit à des surinfections avec fistulisation, soit à une séquestration lente. Les pertes de substance sont parfois importantes et peuvent aboutir à des handicaps sévères sur le plan de la mastication, de la phonation et de la vie de relation (préjudice esthétique, haleine fétide...). Il n'existe pas de traitement codifié. Les techniques de résection osseuse large ou de débridements étendus en première intention font de moins en moins l'unanimité et il existe au contraire un consensus professionnel fort pour une attitude conservatrice avec antiseptie locale, antibiothérapie opportuniste et séquestrectomie à la demande.<sup>8</sup> La chirurgie maxillo-faciale majeure devant être réservée aux cas d'ostéonécrose étendue

comportant un handicap alimentaire majeur.<sup>9</sup>

La littérature rapporte à ce jour trois études d'incidence<sup>10-12</sup> de l'ostéonécrose des maxillaires chez des patients traités pour myélomes multiples et métastases osseuses d'autres cancers. Dans ces études, ce sont l'acide zolédronique en injection i.v. de 4 mg en 15 minutes toutes les 4 à 6 semaines, le pamidronate en injection i.v. lente de 90 mg en deux heures toutes les quatre à cinq semaines et, plus rarement, l'ibandronate en injection i.v. lente de 4 mg en deux heures toutes les quatre à six semaines qui ont été évalués.

En 2004, l'International Myeloma Foundation<sup>10</sup> a mené une enquête auprès des patients joints par Internet pour évaluer les facteurs de risque de l'ostéonécrose des maxillaires. Sur 1203 répondants à l'enquête, 904 présentaient un myélome et 299 un cancer du sein. L'enquête relevait à la fois les ostéonécroses avérées et les suspicions d'ostéonécrose. Soixante-deux des patients atteints de myélome avaient une ostéonécrose des maxillaires tandis que 54 présentaient des lésions suspectes. Dans le groupe cancer du sein, treize patientes présentaient une ostéonécrose et 23 des lésions suspectes. Dans le groupe myélome, 71% des patients avaient reçu de l'acide zolédronique tandis que les autres (29%) avaient été traités par pamidronate seul. L'incidence cumulée rapportée par les auteurs sur une période de 36 mois est de 10% parmi les patients recevant de l'acide zolédronique seul (211 patients) à comparer avec une incidence cumulée sur la même période de 4% chez les 413 patients recevant du pamidronate seul. Une autre des données de cette étude porte sur le délai d'apparition sensiblement plus court de l'ostéonécrose avec l'acide zolédronique par comparaison avec le pamidronate: le délai moyen d'apparition sous acide zolédronique était de 18 mois de traitement contre 72 mois pour les patients traités par pamidronate.

En 2005, Bamias a publié une étude<sup>11</sup> incluant des patients traités par bisphosphonates pour cancer entre janvier 1997 et décembre 2003, les patients étant observés jusqu'en février 2005. Au total, 252 patients sont entrés dans le protocole. Cent cinq patients ont été traités par acide zolédronique seul, 58 patients par pamidronate seul, et 5 patients par ibandronate. Enfin, 69 patients ont reçu successivement du pamidronate puis de l'acide zolédronique et 15 patients de l'acide zo-

lédronique puis successivement de l'ibandronate. Dix-sept des 252 patients (6,7%) ont présenté une ostéonécrose des maxillaires. 9,9% des patients traités pour myélome multiple, 6,5% des patients traités pour cancer de la prostate et 2,9% des patients traités pour cancer du sein ont présenté une ostéonécrose des maxillaires. Tous les patients présentant une ostéonécrose avaient eu un traitement par acide zolédronique soit seul, soit successivement au pamidronate, soit précédemment à l'ibandronate. Le nombre moyen d'injections effectuées dans le groupe d'étude était de 15 (extrêmes à 6 et 74). Mais l'étude relève une forte association entre la durée d'exposition au médicament et le risque de survenue de la complication osseuse: aucun patient n'ayant subi moins de 13 cycles ne présentait d'ostéonécrose; le nombre moyen de cycles subis par les patients atteints d'ostéonécrose était de 35. La littérature rapporte néanmoins des ostéonécroses sous bisphosphonates pour des durées de traitement sensiblement plus courtes et nous en avons-nous-même observé.<sup>13</sup>

Encore sous presse, une étude de Zervas et coll.<sup>12</sup> porte sur 303 patients atteints de myélome multiple. Seuls les patients traités par bisphosphonates présentent une ostéonécrose des maxillaires (28/254, soit 11%). L'utilisation de l'acide zolédronique seul multiplierait le risque d'ostéonécrose par 9,5 par comparaison avec l'utilisation du pamidronate seul ou par 4,5 par comparaison avec l'utilisation subséquente de pamidronate et d'acide zolédronique. L'association avec la thalidomide ou encore le nombre de cycles de traitement augmentent le risque d'ostéonécrose des maxillaires respectivement d'un facteur 2,4 et 4,9.

La littérature disponible semble donc indiquer que l'incidence des ostéonécroses des maxillaires associées au traitement anticancéreux par bisphosphonates comportant un groupement nitrogène se situe entre 5 et 10% des patients traités. Cela ne fait pas pour nous de cette complication souvent sévère un événement rare si on compare cette incidence à celle de l'ostéoradionécrose mandibulaire qui se situe autour de 5% pour des irradiations allant de 64 à 80 Gy selon les modalités de fractionnement de la dose.<sup>14</sup> Il nous semble que ce risque devrait être mûrement pesé par les oncologues au moment d'opter pour cette stratégie thérapeutique d'autant que d'autres traitements anticancéreux concomitants ou préalables, chimiothérapie ou radiothéra-

pie, peuvent altérer l'état stomatologique de leurs patients avant même la prescription des biphosphonates.

A ce jour, en l'absence d'évidence en matière de prévention ou de prise en charge, seules des recommandations professionnelles par consensus<sup>15-17</sup> orientent les oncologues et les médecins dentistes vers une attitude préventive : examen dentaire et assainissement dentaire de type préradiothérapeutique avant le début du traitement par biphosphonate, début du traitement par biphosphonate au moins trois semaines après les derniers gestes chirurgicaux dans la bouche lorsque c'est possible ; soins conservateurs à tout prix pour éviter les extractions dentaires et tout autre geste chirurgical buccal lorsque le nombre de cycles de thérapie par biphosphonates est déjà important au moment où les soins dentaires sont sollicités ou rendus nécessaires.

Le recueil prospectif des données des patients traités par biphosphonates y compris l'incidence des ostéonécroses des maxillaires, l'évaluation des effets des mesures préventives et thérapeutiques, l'information des patients et des médecins appelés à prescrire les biphosphonates et des médecins dentistes appelés à suivre l'état bucco-dentaire des patients traités sont les objectifs d'un groupe de référence qui se met en place à Lausanne avec la participation outre le Service de

stomatologie et de médecine dentaire (PMU), de la Division de chirurgie maxillo-faciale (CHUV), du Centre coordonné d'oncologie(CHUV), de la Consultation de l'ostéoporose (PMU), du Service de pharmacologie et de toxicologie cliniques (CHUV).

**Dr Carlos Madrid**

Directeur médical/chef de Service  
Service de stomatologie et  
de médecine dentaire  
PMU, 1011 Lausanne

**Bibliographie**

- 1 Gremaud M, Delouche D, Monnerat C. Traitement des métastases osseuses par les biphosphonates. *Rev Med Suisse* 2006;2:1861-6.
- 2 Junod AF, Carrel JP, Richter M, Vogt-Ferrier N. Osteonecrosis of the jaws and bisphosphonates. *Rev Med Suisse* 2005;1:2537-40.
- 3 Marx RE. Pamidronate and zoledronate induced avascular necrosis of the jaws: A growing epidemic. *J Oral Maxillofacial Surg* 2003;61:1115-7.
- 4 Marx RE. Bisphosphonate induced exposed bone (osteonecrosis osteopetrosis) of the jaws: Risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofacial Surg* 2005;63:1167-75.
- 5 Markiewicz MR, Margarone JE, Campbell JH, Aguirre A. Bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaws: A review of current knowledge. *J Am Dental Ass* 2005;136:1669-74.
- 6 Bagan JV, Jimenez Y, Murillo J, et al. Jaw osteonecrosis associated with bisphosphonates: Multiple exposed areas and its relationship to teeth extractions. Study of 20 cases. *Oral Oncol* 2006;42:327-9.
- 7 Sarathy AP, Bourgeois SL Jr, Goodell GG. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws and endodontic treatment: Two case reports. *J Endod* 2005;31:759-63.
- 8 Scully C, Madrid C, Bagan JV. Dental endosseous implants in the patients on bisphosphonate therapy. *J Implant Dentistry* 2006;15, sous presse.
- 9 Madrid C, Jaques B, Broome M, Bouferrache K. Ostéonécroses invalidantes et non invalidantes des maxillaires sous biphosphonates: prise en charge différenciée 46<sup>e</sup> Congrès de la Société française de stomatologie et de chirurgie maxillo-faciale. Besançon, 11-13 octobre 2006.
- 10 Durie BG, Katz M, Crowley J. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. *N Engl J Med* 2005;353:99-102.
- 11 Bamias A, Kastiris 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.
- 12 Zervas K, Verrou E, Teleioudis Z, et al. Incidence, risk factors and management of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma: A single-centre experience in 303 patients. *Br J Haematol* 2006; Epub sous presse.
- 13 Purcell PM, Boyd IW. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. *Med J Australia* 2005;182:417-8.
- 14 Studer G, Gratz KW, Glanzmann C. Osteoradionecrosis of the mandibula in patients treated with different fractionations. *Strahlenther Onkologie* 2004;180:233-40.
- 15 Migliorati CA, Casiglia J, Epstein J, Jacobsen PL, Siegel MA, Woo SB. Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecroses. *J Am Dental Assoc* 2005;136:1658-68.
- 16 Dental management of patients receiving oral bisphosphonate therapy: Expert panel recommendations. *J Am Dent Assoc* 2006;137:1144-50.
- 17 Hellstein JW, Marek CL. Bisphosphonate induced osteochemonecrosis of the jaws: An ounce of prevention may be worth a pound of cure. *Spec Care Dentist* 2006;26:8-12.