

ANNÉE 2020

2020 TOU3 3065

THÈSE

POUR LE DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement

par

Julie FRANKEL

Le 16 novembre 2020

LE PATIENT AGÉ SOUS BISPHOSPHONATES

ADAPTATION DE LA PRISE EN CHARGE BUCCO-DENTAIRE

Exemple de l'hôpital Garonne

Directeur de thèse : Dr Marie-Hélène LACOSTE-FERRÉ

JURY

Président : Professeur Oliver HAMEL
Assesseur : Docteur Jean Noël VERGNES
Assesseur : Docteur Paul MONSARRAT
Assesseur : Docteur Laurent BALARDY
Assesseur : Docteur Marie-Hélène LACOSTE-FERRÉ



Faculté de Chirurgie Dentaire

➔ DIRECTION

DOYEN

M. Philippe POMAR

ASSESEUR DU DOYEN

Mme Sabine JONIOT
Mme Sara DALICIEUX-LAURENCIN

CHARGÉS DE MISSION

M. Karim NASR (*Innovation Pédagogique*)
M. Olivier HAMEL (*Maillage Territorial*)
M. Franck DIEMER (*Formation Continue*)
M. Philippe KEMOUN (*Stratégie Immobilière*)
M. Paul MONSARRAT (*Intelligence Artificielle*)

PRÉSIDENTE DU COMITÉ SCIENTIFIQUE

Mme Cathy NABET

DIRECTRICE ADMINISTRATIVE

Mme Muriel VERDAGUER

➔ PERSONNEL ENSEIGNANT

➔ HONORARIAT

DOYENS HONORAIRES

M. Jean LAGARRIGUE +
M. Jean-Philippe LODTER +
M. Gérard PALOUDIER
M. Michel SIXOU
M. Henri SOULET

➔ ÉMÉRITAT

M. Damien DURAN
Mme Geneviève GRÉGOIRE
M. Gérard PALOUDIER

Section CNU 56 : Développement, Croissance et Prévention

56.01 ODONTOLOGIE PEDIATRIQUE et ORTHOPEDIE DENTO-FACIALE (Mme Isabelle BAILLEUL-FORESTIER)

ODONTOLOGIE PEDIATRIQUE

Professeurs d'Université : Mme Isabelle BAILLEUL-FORESTIER, M. Frédéric VAYSSE
Maîtres de Conférences : Mme Emmanuelle NOIRRI-ESCLASSAN, Mme Marie- Cécile VALERA, M. Mathieu MARTY
Assistants : Mme Alice BROUTIN, Mme Marion GUY-VERGER
Adjoints d'Enseignement : M. Sébastien DOMINE, M. Robin BENETAH, M. Mathieu TESTE, Mme. Chiara CECCHIN-ALBERTONI

ORTHOPEDIE DENTO-FACIALE

Maîtres de Conférences : M. Pascal BARON, Mme Christiane LODTER, M. Maxime ROTENBERG
Assistants : Mme Isabelle ARAGON, Mme Anaïs DIVOL,

56.02 PRÉVENTION, ÉPIDÉMIOLOGIE, ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, ODONTOLOGIE LÉGALE (Mme NABET Catherine)

Professeurs d'Université : M. Michel SIXOU, Mme Catherine NABET, M. Olivier HAMEL
Maître de Conférences : M. VERGNES Jean-Noël
Assistant : M. Julien ROSENZWEIG
Adjoints d'Enseignement : M. Alain DURAND, Mlle. Sacha BARON, M. Romain LAGARD, Mme FOURNIER Géromine,
M. Fabien BERLIOZ

Section CNU 57 : Chirurgie Orale, Parodontologie, Biologie Orale

57.01 CHIRURGIE ORALE, PARODONTOLOGIE, BIOLOGIE ORALE (M. Bruno COURTOIS)

PARODONTOLOGIE

Maîtres de Conférences : M. Pierre BARTHET, Mme Sara DALICIEUX-LAURENCIN, Mme Alexia VINEL
Assistants : Mme. Charlotte THOMAS, M. Joffrey DURAN
Adjoints d'Enseignement : M. Loïc CALVO, M. Christophe LAFFORGUE, M. Antoine SANCIER, M. Ronan BARRE ,
Mme Myriam KADDECH, M. Matthieu RIMBERT

CHIRURGIE ORALE

Professeur d'Université : Mme Sarah COUSTY
Maîtres de Conférences : M. Philippe CAMPAN, M. Bruno COURTOIS
Assistants : Mme Léonore COSTA-MENDES, M. Clément CAMBRONNE
Adjoints d'Enseignement : M. Gabriel FAUXPOINT, M. Arnaud L'HOMME, Mme Marie-Pierre LABADIE, M. Luc RAYNALDY, M. Jérôme SALEFRANQUE ,

BIOLOGIE ORALE

Professeur d'Université : M. Philippe KEMOUN
Maîtres de Conférences : M. Pierre-Pascal POULET, M. Vincent BLASCO-BAQUE
Assistants : M. Antoine TRIGALOU, Mme Inessa TIMOFEEVA, M. Matthieu MINTY, Mme. Cécile BLANC
Adjoints d'Enseignement : M. Matthieu FRANC, M. Hugo BARRAGUE, M. Maxime LUIS

Section CNU 58 : Réhabilitation Orale

58.01 DENTISTERIE RESTAURATRICE, ENDODONTIE, PROTHESES, FONCTIONS-DYSFONCTIONS, IMAGERIE, BIOMATERIAUX (M. Serge ARMAND)

DENTISTERIE RESTAURATRICE, ENDODONTIE

Professeur d'Université : M. Franck DIEMER
Maîtres de Conférences : M. Philippe GUIGNES, Mme Marie GURGEL-GEORGELIN, Mme Delphine MARET-COMTESSE
Assistants : Mme Pauline PECQUEUR, M. Jérôme FISSE, M. Sylvain GAILLAC, Mme Sophie BARRERE
M. Dorian BONNAFOUS, Mme. Manon SAUCOURT
Adjoints d'Enseignement : M. Eric BALGUERIE, M. Jean- Philippe MALLET, M. Rami HAMDAN, M. Romain DUCASSE

PROTHÈSES

Professeurs d'Université : M. Serge ARMAND, M. Philippe POMAR
Maîtres de Conférences : M. Jean CHAMPION, M. Rémi ESCLASSAN, M. Florent DESTRUHAUT
Assistants : M. Victor EMONET-DENAND, M. Antonin HENNEQUIN, M. Bertrand CHAMPION,
Mme Caroline DE BATAILLE, Mme Margaux BROUTIN
Assistant Associé : M. Antoine GALIBOURG,
Adjoints d'Enseignement : M. Christophe GHRENASSIA, Mme Marie-Hélène LACOSTE-FERRE, M. Laurent GINESTE, M. Olivier LE GAC, M. Louis Philippe GAYRARD, M. Jean-Claude COMBADAZOU, M. Bertrand ARCAUTE,
M. Eric SOLYOM, M. Michel KNAFO, M. Alexandre HEGO DEVEZA

FONCTIONS-DYSFONCTIONS, IMAGERIE, BIOMATERIAUX

Maîtres de Conférences : Mme Sabine JONQOT, M. Karim NASR, M. Paul MONSARRAT
Assistants : M. Thibault CANCEILL, M. Julien DELRIEU
Adjoints d'Enseignement : M. Yasin AHMED, Mme Sylvie MAGNE, M. Thierry VERGÉ, Mme Josiane BOUSQUET

Mise à jour pour le 05 Octobre 2020

Par Lisa Frankel :

Dans les remerciements qui suivront, vous pourrez lire la genèse d'une vocation de dentiste.

À ma famille

Dès son plus jeune âge, son sourire m'a éblouie : j'ai trouvé l'inspiration auprès de ses ponts d'email. Telles de radieuses enluminures, j'ai voulu voir ses dents de plus près, m'approcher de la beauté d'une telle composition : ainsi ai-je choisi l'éclairage des lampes dentaires pour mieux les admirer. Ma tendre et douce petite sœur Lisa, tu es la raison de ma vocation.

Pourtant, rien n'était si peu sûr. Plus jeune, je me tortillais la nuit en imaginant les grosses canines du loup qui dévoraient le chaperon rouge. Plus jeune, je hurlais de peine et de douleur lorsque ma mère, sans délicatesse aucune, enroutait mes dents de fils de fer et, accrochant l'instrument de torture à la poignée de la porte, tirait, tirait, et alors les racines s'arrachaient de mon palais, emportant une partie de lui (croyais-je à l'époque, sans connaissance aucune de mon anatomie buccale). Aujourd'hui, je la remercie : merci maman de ces supplices, ils m'ont fortifiée. Aujourd'hui, je suis presque dentiste et aussi inoffensive qu'un veau, je jure qu'aucun enfant ne souffrira de la sorte entre mes mains. Merci à mon père, bien sûr, pour m'avoir aidé à dépasser ce traumatisme dentaire en cachant des smarties dans la portière de la voiture.

Ma première année de PACES grouillait de cauchemars où caries, dentiers et abcès se battaient en duels, dans une noirceur lugubre, jusqu'à la chair, et le sang jaillissait en fontaine entre les dents. De sagesse ma sœur était remplie. Il faut savoir qu'elle était la seule et l'unique image qui me faisait reprendre pieds dans la réalité, ou plutôt, qui me sauvait des mauvais rêves pour me transporter vers un ailleurs lointain, bien plus beau. Je voyais ses dents : alors, j'étais calmée.

Thé et café n'altèrent pas leur blancheur délicieuse. Je remercie Neige, ma sœur jumelle, pour m'avoir laissé comparer ses dents aux siennes. L'état de la bouche de Neige, assez semblable au mien, c'est-à-dire qu'il n'est pas de ceux qui laissent des souvenirs indélébiles, m'a beaucoup servi à comprendre en profondeur combien celui de Lisa est remarquable.

Je vais m'arrêter ici dans ces remerciements familiaux : je ne saurais les formuler à la mesure de mes sentiments. C'est à eux que je dois ce que je suis.

À mes amis

Mes chers amis. Audrey, Pauline, Élise, Chouaib, Vivien, Guillaume et mon binôme Iyad je m'adresse particulièrement à vous. Si ma famille, surtout Lisa, a été le déclencheur en puissance d'une vocation, vous en avez été la motivation en action. Faire mes études auprès de vous m'a permis une appropriation de l'espace dentaire que je n'aurais pu mieux espérer. Si l'on est généralement seul face à une bouche, nous sommes plusieurs à la comprendre. Vous avez été, pour moi, un soutien d'ordre buccal incontestable, autant par nos discussions que par nos observations mutuelles. Immortaliser vos présences en réalisant les empreintes de vos dentitions serait, pour moi, la plus belle manière de concrétiser ces longues années d'étude. J'imagine déjà, non pas sans nostalgie, mon futur cabinet décoré de vos mâchoires. Quel bonheur...

À mes futurs collègues jusqu'alors mentors

Les années passent, les stages se terminent. Je crois qu'une étoile miraculeuse me couvre des tempêtes et des nuages : par ma seule volonté, aussi intense soit-elle, je n'aurais pu tomber sur des mentors aussi attentifs, instructifs et par-dessus tout, bienveillants que vous. Vous m'avez fait confiance.

Aussi bien A. Bentaïba, P. Bataille, C. Lafforgue, L. Cumerlato, L. Lacaze et C. Gendre, que les assistantes Rachel et Pascale qui ont été pour moi de vraies mères, je vous adresse mille mercis. J'ai appris auprès de vous les dix commandements de la dentisterie, et maintenant, je suis fière et heureuse de pouvoir dire : très bientôt, je travaillerai dans un cabinet, et vos carnets d'adresse seront ceux de collègues.

Et le mot de la fin : j'espère devenir une sacrément bonne dentiste, grâce à vous !

À notre Président du jury

Monsieur le Professeur Olivier HAMEL,

- Professeur des Universités,
- Praticien Hospitalier des Centres de Soins, d'Enseignement et de Recherches Dentaires
- Chef de Service - Service d'Odontologie du CHU de Toulouse,
- Docteur en Chirurgie Dentaire,
- Spécialiste Qualifié « Médecine Bucco-Dentaire »,
- Docteur en Éthique Médicale et Biologique de l'Université Paris Descartes,
- Habilité à Diriger des Recherches,
- Chevalier dans l'Ordre des Palmes Académiques.

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse.

Nous vous remercions particulièrement pour votre enseignement humain, votre confiance et votre approche toujours mesurée et réfléchie en chaque situation.

-

À notre Jury

Monsieur le Docteur Jean Noël-VERGNES,

- Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier d'Odontologie,
- Docteur en Épidémiologie,
- Docteur en Chirurgie Dentaire,
- Professeur associé, Oral Health and Society Division, Université McGill – Montréal, Québec – Canada,
- Maîtrise de Sciences Biologiques et Médicales,
- Master 2 Recherche – Épidémiologie clinique,
- Diplôme d'Université de Recherche Clinique Odontologique,
- Lauréat de l'Université Paul Sabatier.

Vous nous faites l'honneur de siéger à notre jury de thèse.

Nous avons apprécié votre pédagogie aussi bien durant notre formation théorique que notre formation clinique. Merci pour votre simplicité et les échanges toujours faciles qui nous ont permis d'appréhender la clinique avec plus d'aisance.

À notre Jury

Monsieur le Docteur Paul MONSARRAT,

- Maître de Conférences des Universités - Praticien Hospitalier en Odontologie,
- Master 1 Recherche : Biosanté et Méthodes d'Analyse et de Gestion en Santé Publique,
- Master 2 Recherche : mention : Biologie, santé ; spécialité : Physiopathologie,
- Lauréat de la faculté de Médecine Rangueil et de Chirurgie Dentaire de l'Université Paul Sabatier,
- Docteur de l'Université Paul Sabatier - Spécialité Physiopathologie,
- Diplôme Universitaire d'Imagerie 3D maxillo-faciale,
- CES Biomatériaux en Odontologie,
- Diplôme universitaire de Recherche Clinique en Odontologie.

Vous nous faites l'honneur de siéger à notre jury de thèse.

Depuis les bases d'anatomie, jusqu'à l'exercice clinique et son côté administratif, vous avez toujours répondu à nos questions avec bienveillance. Nous vous remercions pour votre confiance, votre dynamisme et votre disponibilité en toute occasion. Soyez assuré de notre reconnaissance pour votre participation à notre jury de thèse et pour tout ce que vous nous avez appris tout au long des études.

À notre Jury

Monsieur le Docteur Laurent BALARDY,

- Praticien Hospitalier,
- Gériatre,
- Chef adjoint du pôle gériatrie,
- Médecin responsable en médecine interne et oncogériatrie.

Nous vous remercions d'avoir accepté de siéger à notre jury.

Veillez trouver ici l'expression de notre respect et de notre sincère reconnaissance.

À notre Directeur de thèse

Madame le Docteur Marie-Hélène LACOSTE-FERRÉ,

- Adjoint d'enseignement à la faculté de chirurgie dentaire de Toulouse,
- Ex Assistante hospitalo-universitaire,
- Docteur en chirurgie dentaire,
- Docteur de l'université Paul Sabatier,
- Habilitation à diriger les recherches,
- Praticien hospitalier des hôpitaux de Toulouse,
- Chercheur au laboratoire de physique des polymères - UMR 5085 CNRS – CIRIMAT,
- Membre associé à l'académie nationale de chirurgie dentaire.

Vous nous avez fait l'honneur de diriger cette thèse.

Nous vous remercions pour votre présence, votre gentillesse et vos conseils précieux qui nous ont permis d'aborder cette année sans inquiétude et avec plaisir. Vous avez su nous guider, donner un rythme à ce travail et nous avez transmis votre intérêt pour le sujet. Le contexte particulier au moment de la rédaction ne nous a pas permis de nous voir beaucoup mais nous gardons un bon souvenir de nos échanges et du travail en général.

Au-delà de ce travail de thèse, vos interventions pendant les études ont fait écho en nous et guident quotidiennement notre exercice omnipratique. Nous avons apprécié votre spontanéité, le partage de votre expérience et votre approche humaine du métier. Nous espérons suivre votre exemple tout au long de notre carrière.

Table des matières

Introduction.....	19
Partie 1 : L'os sain.....	20
1. Généralités.....	20
2. Constitution de l'os.....	21
3. Formation de l'os.....	22
4. Remodelage osseux.....	23
5. Facteurs influençant le remodelage osseux.....	25
6. Vieillesse : vers une diminution de la masse osseuse.....	28
Partie 2 : Ostéoporose	30
1. Ostéoporose et densité minérale osseuse.....	31
1.1. Définition de l'ostéoporose	31
1.2. DMO	32
2. Classification des ostéoporoses.....	34
2.1. Ostéoporoses primaires	34
2.2. Ostéoporoses secondaires.....	37
3. Critères de prise en charge médicamenteuse.....	39
3.1. Bon usage du médicament	40
3.2. Critères de décision du GRIO	42
4. Traitements de l'ostéoporose.....	44
Partie 3 : Oncogériatrie.....	54
1. Cancers de la personne âgée.....	54
2. Ostéopathies en oncologie.....	57
2.1. Myélome multiple	57
2.2. Métastases osseuses	59
3. Bisphosphonates et dénosumab.....	60
4. Oncogériatrie : une prise en charge particulière.....	62
4.1. Évaluation gériatrique en oncologie.....	62
4.2. Adaptation des soins	64
4.3. Soins palliatifs.....	66
Partie 4 : Ostéonécrose des maxillaires.....	70
1. Description de la pathologie.....	70
2. Pourquoi l'os alvéolaire ?.....	73
3. Physiopathologie.....	75
3.1. Inhibition du remodelage osseux par hypocellularité	75
3.2. Inhibition de la vascularisation : propriétés anti-angiogéniques des bisphosphonates	79
3.3. Infection et inflammation des tissus.....	79
3.4. Toxicité sur les tissus mous	80
4. Facteurs de risques.....	80
4.1. Risques liés au traitement.....	80
4.2. Facteurs locaux.....	82
4.3. Facteurs généraux.....	83
4.4. Prédicibilité du risque	85
5. Épidémiologie.....	85

6. Recommandations de l'AFSSAPS.....	86
6.1. Évaluation du risque.....	87
6.2. Recommandations avant mise en place d'un traitement anti-résorbant.....	88
6.3. Prévention du risque d'ONM chez les patients sous anti-résorbants sans symptômes.....	89
6.4. Prise en charge de l'ONM.....	90

Partie 5 : Exemple de participation du chirurgien-dentiste à la prise en charge du patient âgé hospitalisé à Toulouse sous bisphosphonates. 94

1. Place du chirurgien-dentiste dans la prise en charge à l'hôpital Garonne.....	94
2. Prise en charge des patients en SSR neuro-locomoteur.....	95
3. Prise en charge des patients en SSR d'oncogériatrie.....	97
3.1. Hospitalisation traditionnelle	97
3.2. Hospitalisation ponctuelle (de jour ou de semaine)	99
4. Conclusion.....	101

Conclusion.....104

Bibliographie.....105

Glossaire

<ul style="list-style-type: none"> • RANK = Receptor Activator of Nuclear factor Kappa-B. Présents à la surface des ostéoclastes • RANK-L = Receptor Activator of Nuclear factor Kappa-B Ligand. Produit par les ostéoblastes • OPG = Ostéoprotégérine. Sécrétée par les ostéoblastes. 	<p>Molécules impliquées dans la régulation de l'activité des ostéoclastes.</p> <p>L'association RANK/RANK-L favorise l'activation et la différenciation des ostéoclastes.</p> <p>La liaison OPG/RANK-L empêche la fixation de RANK-L à RANK et inhibe l'activité ostéoclastique.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • IGF = Insulin Growth Factor • TGF beta = Transforming Growth Factor beta • BMP = Bone Morphogenic Protein 	Facteurs de croissance impliqués dans le recrutement des ostéoblastes.
<ul style="list-style-type: none"> • IL1, IL6, IL7 = Interleukines 1, 6 et 7 • TNFα = Tumor Necrosis Factor alpha • CSF-1 = Colony Stimulating Factor 1 	Cytokines pro-inflammatoires impliquées dans l'activation des ostéoclastes.
<ul style="list-style-type: none"> • GH = Hormone de croissance • IGF-1 = Insulin Growth Factor 1 	Facteurs de croissance impliqués dans la formation osseuse
<ul style="list-style-type: none"> • PTH = Parathormone 	Hormone produite par les glandes parathyroïde pour favoriser la résorption osseuse
<ul style="list-style-type: none"> • HAS = Haute Autorité de Santé • GRIO = Groupe de Recherche et d'Information sur les Ostéoporoses 	Groupes compétents qui étudient établissent des recommandations de bonne pratique concernant l'ostéoporose
<ul style="list-style-type: none"> • DMO = Densité minérale osseuse • DXA = Absorptiométrie biphotonique à rayons X • HR-pQCT = High Resolution peripheral Quantitative Computed Tomography • T-score • FRAX = Fracture Risk Assessment tool 	Termes relatifs à l'évaluation de la densité minérale osseuse et au risque de fracture. <p>Le T-score correspond à l'écart qui existe entre la densité minérale osseuse d'un patient et la densité minérale osseuse moyenne de référence chez l'adulte jeune (en DS = déviations standards) du même sexe.</p> <p>Le FRAX est l'indice de risque de fracture en fonction des antécédents du patient.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • ONM = Ostéochimionécrose des maxillaires 	Nécrose des maxillaires suite ou au cours d'un traitement anti-résorbant.
<ul style="list-style-type: none"> • VEGF = Vascular endothelium growth factor 	Facteur de croissance vasculaire. Impliqué dans le maintien de l'os par apport d'oxygène, de minéraux et de facteurs de signalisation. S'il est altéré ou diminué, le remodelage s'oriente en faveur de la résorption.

Table des illustrations

Figure 1 : Architecture de l'os.....	21
Figure 2 : Le remodelage osseux	24
Figure 3 : Maintien de l'homéostasie calcique par voie endocrine	26
Figure 4 : Vieillesse et diminution du calcium et de la vitamine D	27
Figure 5 : Facteurs liés à la densité minérale osseuse	30
Figure 6 : Images représentatives de tibia et de radius chez des patientes pré-ménopausées et ménopausées ostéoporotiques sévères réalisées par HR-pQCT	32
Figure 7 : Mécanismes de l'ostéoporose post-ménopausique	35
Figure 8 : Mécanismes de l'ostéoporose liée au vieillissement	36
Figure 9 : Mécanismes de l'ostéoporose cortico-induite	38
Figure 10 : Algorithme de bon usage des médicaments avant 2019	41
Figure 11 : Algorithme de prise en charge par le GRIO	42
Figure 12 : Facteurs de risque pour déterminer la valeur du FRAX®	43
Figure 13 : Courbe de référence dans la mise en place d'un traitement selon la valeur du FRAX®	43
Figure 14 : Régulation de la lignée ostéoblastique par le TGFβ	45
Figure 15 : La voie Wnt dans la formation osseuse	46
Figure 16 : Récapitulatif des mécanismes cellulaires des traitements de l'ostéoporose	47
Figure 17 : Structure du bisphosphonate et du pyrophosphate.....	48
Figure 18 : Structures du pamidronate et du zolédronate.....	49
Figure 19 : Adhésion des bisphosphonates à l'hydroxyapatite	50
Figure 20 : Incidence des cancers par âge en France en 2012.....	56
Figure 21 : Manifestations osseuses en lien avec le myélome multiple.....	58
Figure 22 : Mécanismes d'hyper résorption osseuse maligne	60
Figure 23 : Organisation de la réunion de concertation pluridisciplinaire en cancérologie	63
Figure 24 : Organisation de la réunion de concertation en oncogériatrie.....	63
Figure 25 : Approche globale, multidimensionnelle et multidisciplinaire en oncogériatrie	64
Figure 26 : Mécanisme d'action des aminobisphosphonates sur les ostéoclastes.....	76
Figure 27 : Inhibition des facteurs d'inversion sous l'action des bisphosphonates.....	78
Figure 28 : Fréquence d'ostéochimionécrose en fonction du temps de traitement	82
Figure 29 : Évaluation du risque individuel d'ONM dans le cas d'un acte dentaire	87
Figure 30 : Répartition des unités de soins à l'hôpital Garonne	94

Introduction

Le squelette constitue la charpente rigide de notre corps. En supportant le poids de tous nos organes, c'est lui qui nous permet de tenir debout et de nous déplacer. Pour assurer ses fonctions malgré les chocs, l'usure et la fatigue, le squelette est en remaniement tout au long de la vie. Avec l'âge, il se remodèle moins bien et parfois sa formation devient insuffisante : c'est ce qu'on appelle l'ostéoporose. Ou bien ils se remodèle de façon démesurée ou anarchique, phénomène que l'on retrouve dans les cancers de l'os et les métastases osseuses. Ces déséquilibres sont contrés par les bisphosphonates, médicaments qui empêchent la résorption osseuse. Or ces molécules sont parfois responsables d'effets indésirables dont l'ostéonécrose des maxillaires, justifiant la participation du chirurgien-dentiste dans la prise en charge du patient âgé sous bisphosphonates.

Après avoir abordé la physiologie de l'os sain, nous nous intéresserons aux processus physiopathologiques et aux traitements de l'ostéoporose et des ostéopathies en oncogériatrie. Puis nous détaillerons l'ostéochimionécrose des maxillaires et nous terminerons par décrire l'exemple particulier de la prise en charge bucco-dentaire des patients âgés sous bisphosphonates au sein de l'hôpital de Toulouse.

Partie 1 : L'os sain (1,2)

Les bisphosphonates, médicaments anti-résorbants, sont utilisés dans le traitement des maladies osseuses dégénératives comme l'ostéoporose. Ils permettent de maintenir une quantité osseuse, qui, sans leur action, aurait tendance à diminuer. Cependant, ils sont aussi responsables de l'ostéonécrose des maxillaires, un effet secondaire potentiellement grave s'il n'est pas bien anticipé. Pour comprendre la dualité des effets des bisphosphonates sur l'os, il faut d'abord comprendre le fonctionnement du tissu osseux quand il n'est pas pathologique.

1. Généralités

La connaissance de notre squelette est plutôt récente, car pendant longtemps, le seul moyen de l'observer était de réaliser des dissections sur des cadavres, pratiques peu encouragées par l'Église. Grâce à la découverte des rayons X par Röntgen en 1895, on peut enfin voir le squelette sur des personnes vivantes. Utilisée pendant la 1^{ère} guerre mondiale, cette technique permet alors de sauver des milliers de soldats victimes de fractures ou d'éclats d'obus. Aujourd'hui, on peut même obtenir une image de notre squelette en 3 dimensions grâce à un appareil de radiographie mise au point par le prix Nobel de physique Georges Charpak.

Grâce aux progrès de la recherche médicale, on sait aujourd'hui que notre squelette remplit 3 fonctions principales. La moins connue, c'est la fonction de protection. La boîte crânienne protège le cerveau, la colonne vertébrale protège la moelle épinière et la cage thoracique protège le cœur et les poumons. Autre mission : le squelette est la charpente de notre corps. C'est lui qui lui donne sa forme et qui nous permet de nous tenir droit. Enfin, le squelette, grâce aux muscles qui y sont rattachés, nous permet de bouger, de nous déplacer.

2. Constitution de l'os

Un os est en permanence alimenté par des vaisseaux sanguins. Ils transportent le calcium, le phosphore : des minéraux qui vont permettre à des cellules d'entretenir le tissu osseux, car un os se renouvelle en permanence et ceci à cause notamment des chocs qu'il encaisse. Le sang circule dans la partie compacte de l'os à travers des petits conduits, les ostéons, et puis il circule également dans les épiphyses, dans la partie spongieuse de l'os. Les vaisseaux se faufilent entre les travées. D'ailleurs, cette structure en lamelles permet à la tête de l'os d'être très résistante, aussi résistante que si elle était pleine, mais beaucoup plus légère.

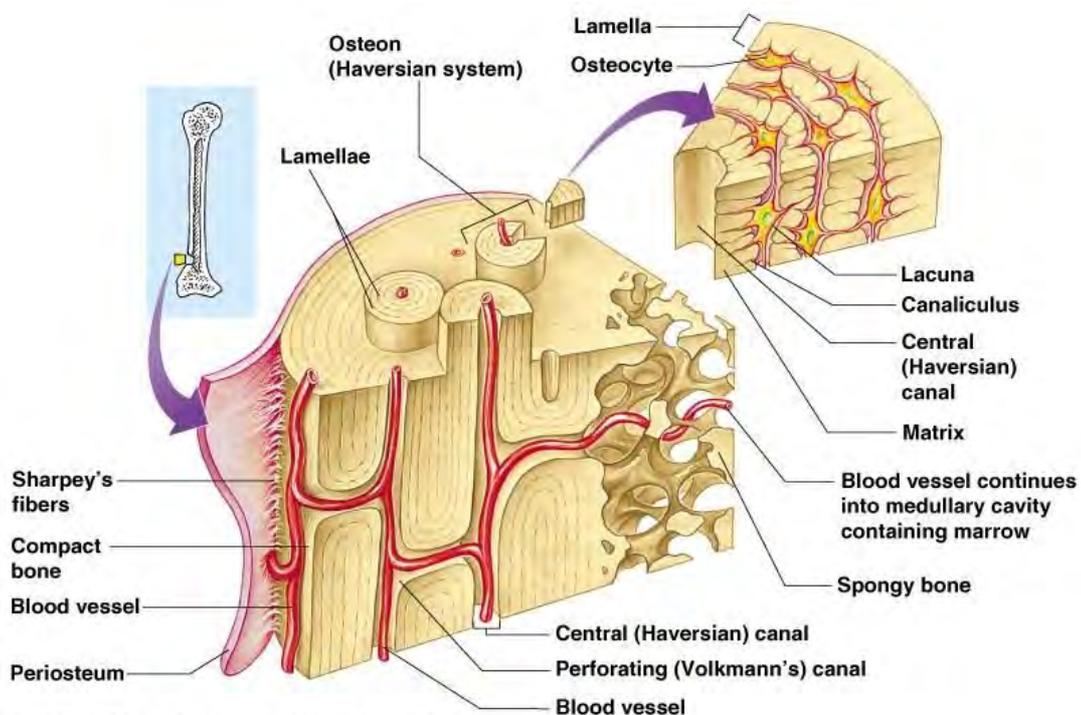


Figure 1 : Architecture de l'os (3)

Tous les os contiennent de la moelle osseuse. Chez les adultes, les os longs contiennent essentiellement une moelle osseuse de couleur jaune ou jaunâtre, remplie de tissu adipeux, tandis que dans les os plats, l'os de la hanche par exemple, on trouve une moelle osseuse de couleur rouge. Cette dernière joue un rôle fondamental dans le fonctionnement de notre organisme. La moelle rouge produit des cellules sanguines : des globules rouges qui transportent l'oxygène, des plaquettes qui participent au processus de cicatrisation, et une partie des globules blancs.

Chez l'enfant, il y a de la moelle rouge dans tous les os, y compris les os longs comme le fémur. En effet, un enfant est en pleine croissance. A la différence d'un adulte qui doit se contenter de renouveler ses cellules, l'enfant doit aussi augmenter son stock. Par conséquent, la demande étant plus forte, il a besoin de davantage de moelle rouge. Avec le temps, la croissance ralentit. Elle finit par s'arrêter aux alentours de 20 ans. C'est à ce moment, progressivement, que la moelle rouge se transforme en moelle jaune. A terme, seuls les os plats et les os courts produisent les cellules sanguines.

3. Formation de l'os

A partir de la 6^e semaine in utero, des vaisseaux sanguins viennent se connecter sur du cartilage qui, jusque-là, n'était pas irrigué. La connexion a lieu au centre du futur os. Le sang achemine une première vague de cellules qui vont détruire le cartilage. Elles portent le nom d'ostéoclaste. Dans la foulée, une deuxième vague de cellules s'attèle à la reconstruction : les ostéoblastes. Elles produisent des fibres sur lesquelles vont se fixer des minéraux comme le calcium. L'ossification commence au centre de l'os et se poursuit de chaque côté au niveau du cartilage de conjugaison, à la jonction avec les épiphyses. La croissance osseuse est un véritable travail d'équipe. Les ordres sont transmis par des hormones : des messages produits par des glandes et acheminés jusqu'aux os par des vaisseaux sanguins. Les hormones de croissance ouvrent le champ. Elles donnent l'ordre aux cellules du cartilage de conjugaison de se diviser. Le cartilage se développe. Parallèlement, et de plus en plus en grandissant, des hormones sexuelles donnent l'ordre aux ostéoclastes et aux ostéoblastes de se mettre au travail. Les uns détruisent le cartilage nouvellement formé, les autres le remplacent par du tissu osseux. L'os s'allonge. Il croît aussi en épaisseur. Quand l'os a terminé sa croissance, le cartilage de conjugaison disparaît complètement. Il s'ossifie. Pour autant, les ostéoclastes et les ostéoblastes ne prennent pas de congé. Durant encore de longues années, ils vont continuer à entretenir le tissu osseux notamment sous le contrôle des hormones sexuelles.

4. Remodelage osseux

L'os est un tissu vivant en perpétuel remaniement : on parle de remodelage osseux. Ce remodelage osseux est étroitement régulé par des facteurs hormonaux et locaux ainsi que par les contraintes mécaniques.

Dans l'épaisseur d'une travée osseuse, les ostéocytes sont reliés entre eux et avec les cellules de la surface osseuse : cellules bordantes et cellules de la lignée ostéoblastique, par des prolongements qui cheminent dans des canalicules. Ces ostéocytes sont de véritables mécanorécepteurs sensibles aux contraintes appliquées à l'os. Ils émettent en continu des signaux d'information vers les cellules de la surface osseuse. Lorsqu'une micro fissure se fait à la surface d'une travée, les ostéocytes situés sur son trajet meurent par apoptose. Les échanges de signaux issus des ostéocytes sont alors interrompus. Les cellules bordantes se rétractent pour exposer la surface osseuse qui doit être remodelée. La cellule stromale, cellule souche mésenchymateuse, se différencie en préostéoblaste. Les cellules stromales et préostéoblastes expriment alors le RANK ligand (RANKL). Les préostéoclastes provenant de l'environnement médullaire et exprimant les récepteurs RANK sont alors attirés et viennent s'arrimer aux cellules de la lignée ostéoblastique grâce à la liaison RANK/RANKL. Les préostéoclastes se multiplient et fusionnent pour donner une cellule poly nucléée : un ostéoclaste mature. L'ostéoclaste présente une zone en bordure plissée grâce à laquelle il adhère à la surface de l'os comme une véritable ventouse. Il sécrète d'abord des acides qui vont décalcifier l'os puis des enzymes qui vont digérer le collagène de l'os. En 3 semaines, tel un véritable tunnelier, il creuse une lacune de résorption d'environ 40µm. En digérant l'os, l'ostéoclaste déterre des facteurs de croissance qui ont été enfouis par les ostéoblastes lors d'un cycle de remodelage précédent, dont les IGFs I et II (Insulin-like Growth Factor), le TGF beta ou encore certaines BMPs (Bone Morphogenic Protein). L'ostéoclaste meurt alors par apoptose. Les préostéoblastes se multiplient et se différencient en ostéoblastes sous l'effet des facteurs de croissance déterrés par l'ostéoclaste.

Les ostéoblastes libèrent alors une protéine, l'ostéoprotégérine, qui vient se fixer sur le RANKL, empêchant la liaison RANK/RANKL et donc l'activation de la différenciation ostéoclastique. Comme son nom l'indique, l'ostéoprotégérine protège l'os d'un excès de résorption. Les ostéoblastes viennent tapisser le fond de la lacune de résorption. Ils sont alors reliés entre eux par des jonctions électrochimiques qui leur permettent de synthétiser la matrice osseuse de façon harmonieuse. Les ostéoblastes libèrent des micro fibrilles de collagène ainsi que la phosphatase alcaline, enzyme fondamentale impliquée dans la minéralisation de la matrice osseuse. Pendant le remplissage, certains ostéoblastes, 1 sur 40 environ, sont emmurés dans la matrice osseuse et se différencient en ostéocytes. La phase de formation d'os dure environ 120 jours. Les ostéoblastes restants se différencient en cellules bordantes, terminant ainsi le cycle de la vie de l'ostéoblaste. Les ostéocytes reconstituent peu à peu leur réseau de connexion et le processus de minéralisation suit son cours et peut durer plusieurs années.

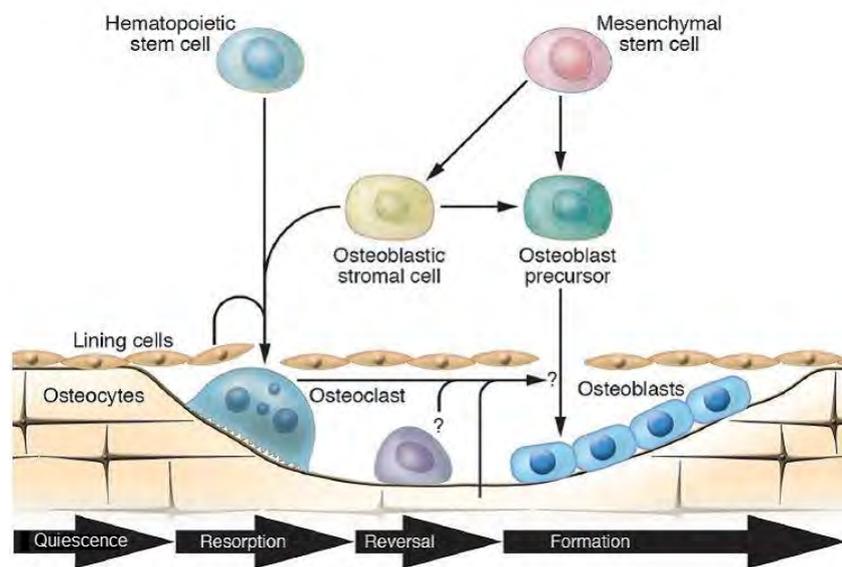


Figure 2 : Le remodelage osseux (4)

La lignée ostéoblastique joue donc un rôle clé, précocement et tout au long du cycle de remodelage osseux. Chez l'adulte jeune, il existe un équilibre entre formation et résorption osseuse.

Après 30 ans, la plupart des individus subissent une perte progressive de la masse osseuse, liée à une baisse relative du nombre et de l'activité des ostéoblastes par rapport à celle des ostéoclastes sous l'influence de la diminution des hormones sexuelles. Toutefois, de nombreux facteurs influencent le processus de remodelage. Citons aussi les médicaments tels que les glucocorticoïdes qui peuvent promouvoir l'activité des ostéoclastes et augmenter le remodelage osseux en faveur de la résorption. Associée à l'activité physique, une alimentation adaptée, riche en calcium et en vitamine D peut contribuer au renforcement osseux. Les ostéocytes, nous l'avons vu précédemment, forment un réseau complexe dans l'os capable de détecter toute augmentation de la charge imposée à l'os. Ils déclenchent alors la différenciation et l'activité des ostéoblastes afin d'augmenter la densité osseuse. A l'inverse, lorsque l'os est soumis à une charge moins importante, par exemple au cours d'un alitement prolongé, la résorption et le remodelage augmentent afin d'éliminer le tissu osseux sous-sollicité. La perte de masse osseuse réduit la résistance de l'os et augmente le risque de fracture.

5. Facteurs influençant le remodelage osseux

5.1. Calcium et homéostasie phosphocalcique (5)

Le calcium est un élément essentiel du corps humain. Présent dans l'organisme à 99% sous la forme de cristaux d'hydroxyapatite ($\text{Ca}_{10}[\text{PO}_4]_6[\text{OH}]_2$) dans les os et les dents, il participe à la résistance du tissu osseux. Également présent sous forme libre dans les milieux intra et extra cellulaires, il joue un rôle de messenger à l'origine de nombreux processus physiologiques, en fonction des cellules avec lesquelles il interagit. Il agit particulièrement dans les fonctions neuromusculaires (neurotransmission synaptique, contraction musculaire), vasculaires (vasoconstriction ou vasodilatation) et dans la signalisation (transduction intra cellulaire de messages, système endocrine).

Le maintien d'un niveau constant de calcium circulant est indispensable pour assurer le bon fonctionnement du corps humain. Cette homéostasie est entretenue par un système endocrine, impliquant essentiellement la PTH (parathormone), la calcitonine et le calcitriol.

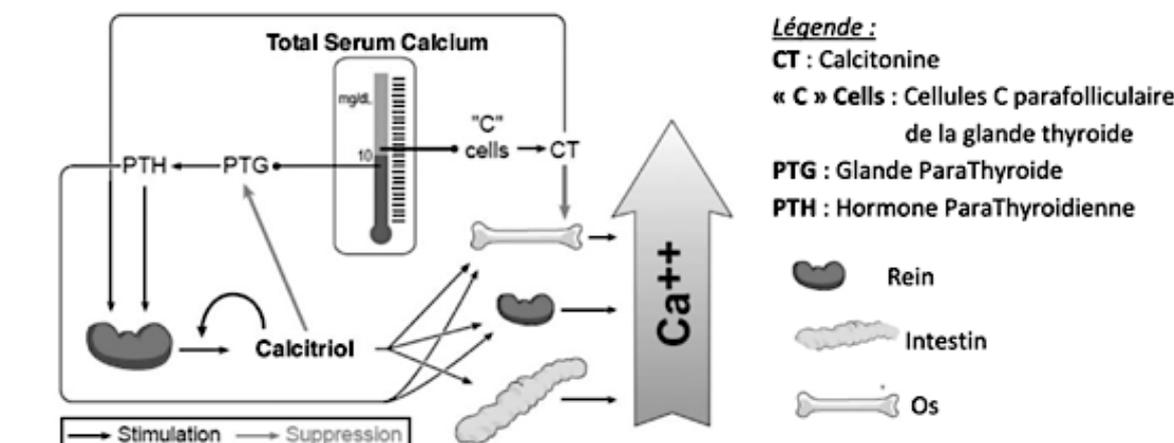


Figure 3 : Maintien de l'homéostasie calcique par voie endocrine (5)

Lorsque les concentrations sériques de calcium augmentent, les cellules C para folliculaire de la glande thyroïde réagissent par la production de calcitonine, une hormone hypocalcémiante. Elle bloque spécifiquement la résorption osseuse par fixation à des récepteurs exprimés par les ostéoclastes, et ainsi réduit les taux de calcium circulant. Quand les concentrations sériques de calcium diminuent, les récepteurs calciques de la glande parathyroïde répondent par la sécrétion de PTH, hormone parathyroïdienne.

Cette hormone calciotropique a un effet hypercalcémiant. Son action cible plusieurs organes. Au niveau osseux, la PTH stimule la résorption en activant une cascade de signalisation à l'origine d'une libération de cytokines ostéoclastogéniques par les ostéoblastes (IL-6, CSF-1 et RANKL). Ces cytokines sont à l'origine du recrutement et la différenciation des préostéoclastes, et l'activation des ostéoclastes matures. Ce mécanisme explique le rôle primordial des ostéoblastes dans l'initiation de la résorption osseuse. Au niveau intestinal, la PTH favorise la recapture de calcium et augmente donc les taux circulants. Au niveau rénal, la PTH limite l'excrétion urinaire de calcium et stimule la production de calcitriol.

Le calcitriol, forme active de la Vitamine D d'origine cutanée, est impliqué dans le maintien des concentrations sériques en calcium et en phosphore. Il est hypercalcémiant et agit par différentes voies, dont la régulation de la PTH. En effet, une carence en vitamine D entraîne une augmentation de la synthèse de PTH. Le calcitriol agit également par retro contrôle négatif pour stopper la production de PTH lorsque les concentrations calciques sont revenues à la normale. La vitamine D active favorise l'absorption intestinale du calcium en assurant l'ouverture des canaux calciques intestinaux, et en permettant la formation de protéines qui fixent le calcium au niveau intestinal. L'absorption de calcium est maximale, de l'ordre de 65 %, pour un taux de vitamine D supérieur à 32 ng/mL (80 nmol/L). Enfin, la vitamine D active stimule la différenciation des ostéoblastes et la production de cytokines, notamment le RANK-L, ce qui favorise la résorption et la libération de calcium.

Avec le vieillissement de la peau, le calcitriol est produit en plus faible quantité et associé à une augmentation de la sédentarité, un manque d'ensoleillement et d'apports alimentaires, il expose les personnes âgées à un risque plus élevé de fractures.

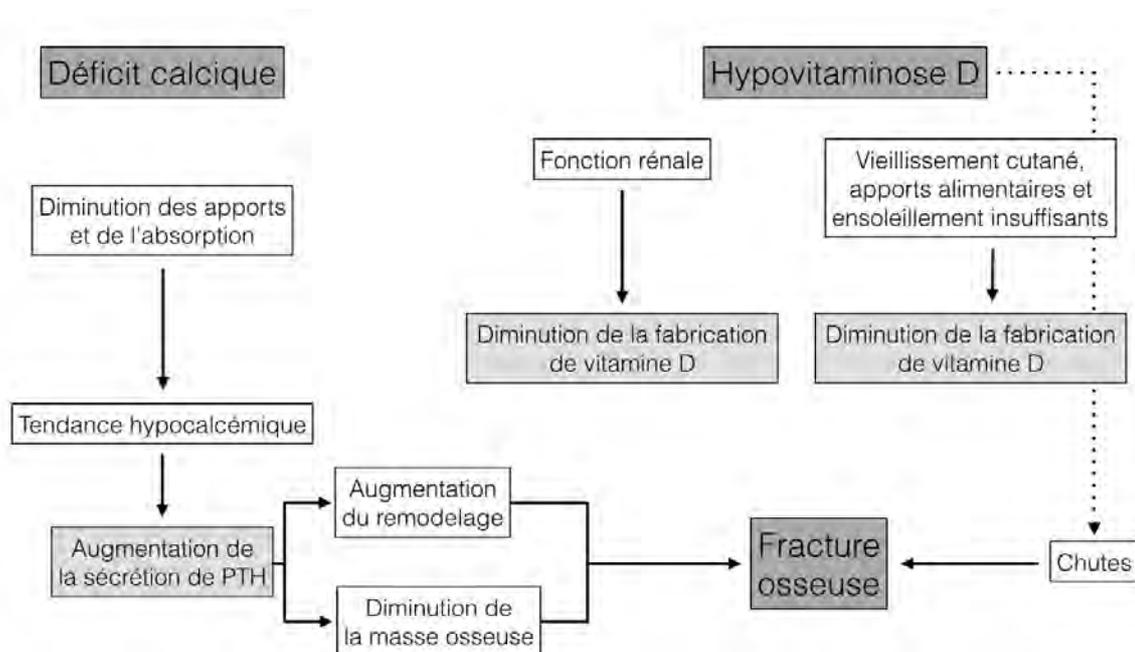


Figure 4 : Vieillesse et diminution du calcium et de la vitamine D (6)

5.2. Autres facteurs

Les œstrogènes permettent d'équilibrer la vitesse physiologique du remodelage et de maintenir l'équilibre entre l'activité des ostéoblastes et celles des ostéoclastes, assurant ainsi le maintien du capital osseux. Ils agissent sur la lignée ostéoblastique pour inhiber la résorption osseuse. En effet, ils inhibent la synthèse par les cellules stromales et préostéoblastes des facteurs de résorption IL-6 et RANKL.

L'hormone de croissance (GH) stimule la croissance de l'organisme dans sa globalité. Elle est donc aussi impliquée dans la croissance osseuse et stimule la formation osseuse. Son action peut être directe en se fixant à des récepteurs spécifiques ou indirecte via la stimulation de la production locale d'IGF-I.

Les cytokines pro-inflammatoires comme le TNF alpha, l'IL-1 ou encore l'IL-6 potentialisent quant à elles l'ostéoclastogénèse par stimulation de la production de RANKL par les cellules de la lignée ostéoblastique.

6. Vieillesse : vers une diminution de la masse osseuse

Associé d'une part à une diminution de l'activité physique, de la fonction rénale et des apports en vitamine D et Calcium, et d'autre part à une diminution des taux d'œstrogènes, ce phénomène est plus accentué chez les femmes que chez les hommes. Hors, ce sont ces hormones qui contrôlent le travail des ostéoblastes et des ostéoclastes. Avec la diminution d'hormones sexuelles, une partie des ostéoblastes, les cellules qui construisent, vont prendre leur retraite. Les ostéoclastes, celles qui détruisent, sont plus nombreuses et leur travail de sape est moins bien réparé, ce qui entraîne une perte de masse osseuse et fragilise l'os. A partir d'un certain seuil de densité osseuse, on parle d'ostéoporose.

Bibliographie

1. Thomas T, Martin A, Lafage-Proust M-H. Physiologie du tissu osseux. Dans : Appareil locomoteur. EMC éd. 2008.
2. Clarke B. Normal Bone Anatomy and Physiology. Clin J Am Soc Nephrol. 2008;3(Suppl 3):S131-9.
3. Cummings B. Structure microscopique de l'os compact. [Willey and Sons]. 2003.
4. Raisz LG. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. J Clin Invest. 2005;115(12):3318-25.
5. Bar T. Ostéoporose post-ménopausique : prise en charge actuelle et l'avenir [Thèse]. Lille 2; 2017.
6. Constantin A. Physiologie du tissu osseux. Dans: DFG SM - Module 10 - Appareil locomoteur. [Consulté en février 2020]. Université Toulouse III; 2013. Disponible: http://www.medecine.ups-tlse.fr/pcem2/semiologie/doc/Physiologie_Tissu_Osseux_2013.pdf

Partie 2 : Ostéoporose

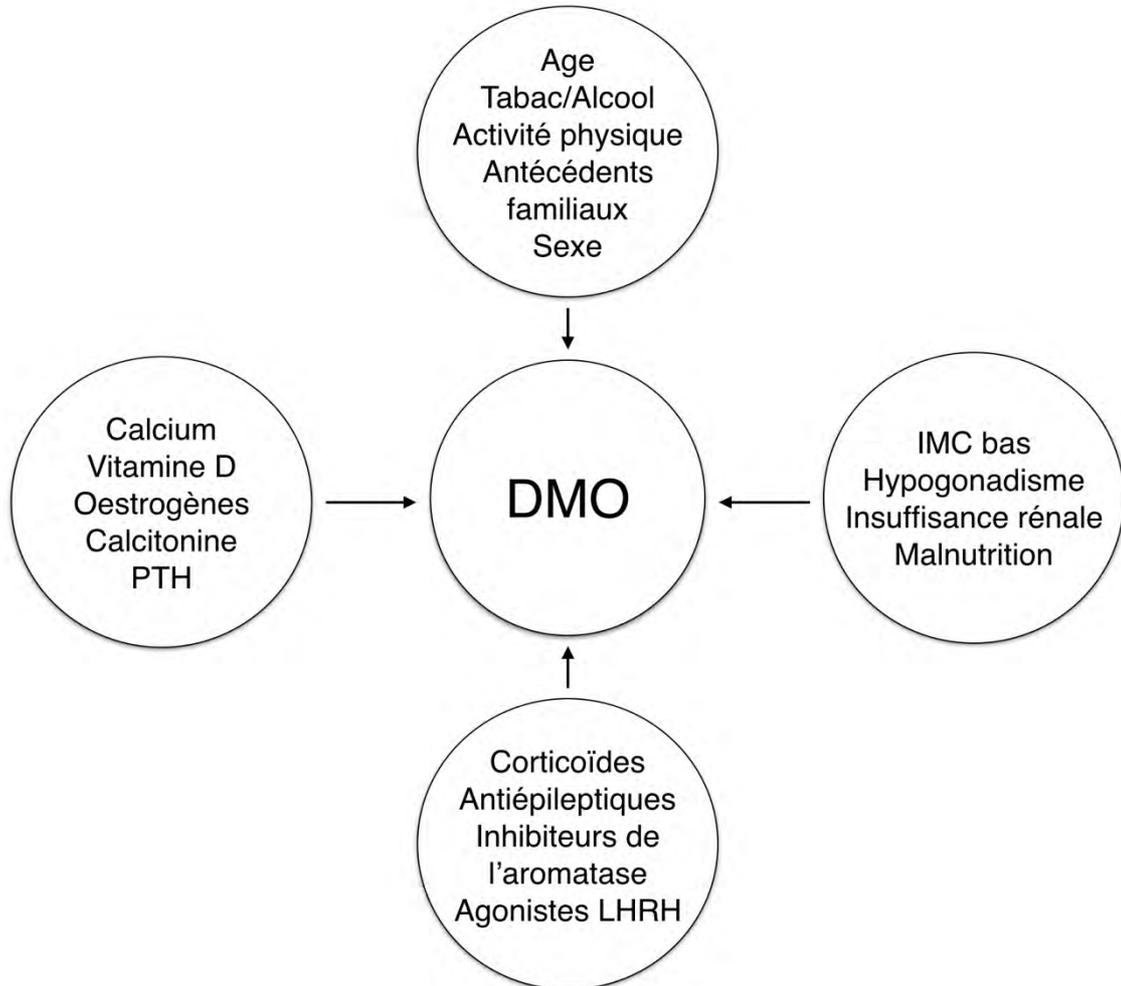


Figure 5 : Facteurs liés à la densité minérale osseuse

Nous l'avons vu, l'os est en permanence remodelé sous l'influence d'un très grand nombre de facteurs. Il est instable. L'équilibre entre la formation et la résorption est donc facilement perturbé. Cela peut amener à des maladies par excès de formation, comme dans le cas des cancers, ou bien à des excès de résorption et nous verrons plus en détail l'ostéoporose.

1. Ostéoporose et densité minérale osseuse (DMO)

1.1. Définition de l'ostéoporose (1,2,4)

« L'ostéoporose est une maladie généralisée du squelette, caractérisée par une densité osseuse basse et des altérations de la microarchitecture osseuse, responsable d'une fragilité osseuse exagérée et donc d'un risque élevé de fracture. » (OMS, 2001). Elle touche presque tous les os de l'organisme à l'exception du crâne, des os de la face, du rachis cervical, des trois premières vertèbres thoraciques, des mains et des orteils (dont les fractures sont principalement traumatiques et tumorales).

Cette maladie concerne des centaines de millions de personnes dans le monde, avec une prédominance chez les femmes ménopausées. La principale conséquence de cette fragilité osseuse est la fracture. En France, près de 4 millions de femmes et 800 000 hommes seraient atteints d'ostéoporose, et chaque année environ 377 000 fractures de fragilité ont lieu dont 74 000 fractures de hanche, 56 000 fractures vertébrales, 56 000 fractures du poignet et 91 000 autres types de fractures, incluant notamment le pelvis, les côtes, l'humérus, le tibia. Les fractures de la hanche et de la colonne vertébrale sont les plus graves et sont souvent associées à des douleurs importantes et une incapacité.

Des groupes de réflexion et autorités de santé ont édité des recommandations de prise en charge dont l'objectif est de prévenir la survenue de nouvelles fractures. Ces recommandations s'appuient sur le dépistage des patients à risque, le diagnostic de la fragilité osseuse, et la mise en place d'un traitement adapté qui permet aujourd'hui de réduire de 50% en moyenne le risque fracturaire.

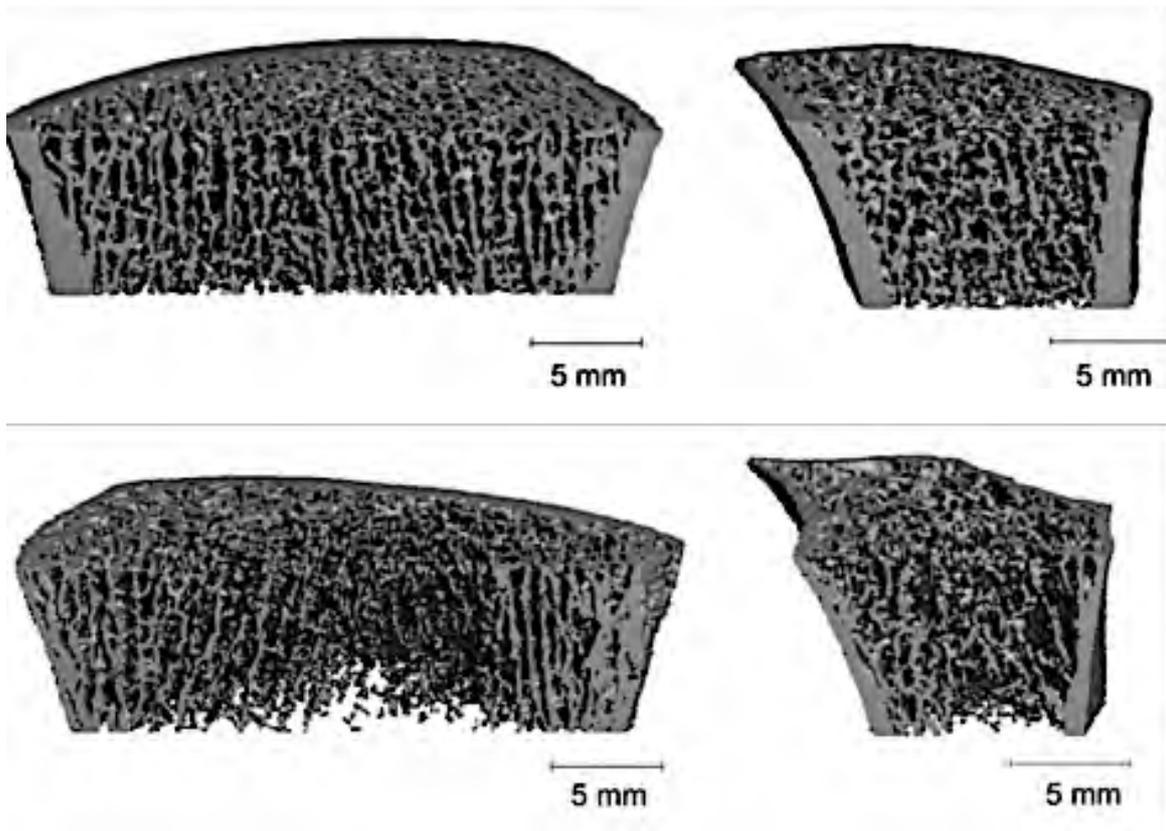


Figure 6 : Images représentatives de tibia (gauche) et de radius (droite) chez des patientes pré-ménopausées (haut) et ménopausées ostéoporotiques sévères (bas) réalisées par HR-pQCT (8)

La fragilité osseuse est déterminée par une diminution de la quantité osseuse (DMO) et de la qualité osseuse. Cette dernière dépend de l'architecture osseuse (architecture de l'os dans son ensemble et architecture des travées à une plus petite échelle), de la qualité de la phase minérale, du collagène, des cellules osseuses et de la fréquence et de la régularité du renouvellement osseux.

1.2. DMO (5,6)

La DMO évolue au cours de la vie. Elle augmente jusqu'à la fin de la croissance et diminue lentement jusqu'à la fin de la vie. Chez la femme la perte de densité osseuse est accentuée pendant la ménopause, au cours des cinq premières années de carence en œstrogènes. Chez l'homme, la perte de densité osseuse est liée au vieillissement et est linéaire.

La DMO se mesure par ostéodensitométrie, ou DXA (Dual energy X-ray Absorptiometry) et est exprimée en g d'hydroxyapatite par cm^2 . C'est une masse surfacique.

Cet examen simple, non invasif, indolore, et très peu irradiant dure environ 20 minutes. Il repose sur l'émission de deux faisceaux de rayons X d'énergies différentes, haute et basse, et permet la mesure de la DMO en de nombreux sites squelettiques dont le contenu respectif en os cortical et en os trabéculaire est différent. La mesure de la DMO doit être réalisée en deux sites, habituellement le rachis lombaire et la hanche. Dans le cas particulier de la ménopause, le site lombaire est particulièrement intéressant car la perte osseuse prédomine au rachis dans la période post-ménopausique précoce. En revanche, le résultat peut être artificiellement augmenté par des lésions arthrosiques. C'est pourquoi l'intérêt de la mesure de la DMO lombaire diminue après 65/70 ans. À partir de cet âge, c'est surtout la valeur de la DMO fémorale qui est analysée, d'autant plus que le risque fracturaire de l'extrémité supérieure du fémur augmente de façon exponentielle.

Le suivi d'un patient doit être réalisé sur le même appareil. Les diverses firmes commercialisant des appareils DXA donnent des résultats différents. C'est pour cela que la mesure doit être exprimée en unités d'écart-type, ou Déviation Standard (DS) par rapport à un sujet de même sexe et âge (Z-score) ou par rapport à un sujet ayant la masse osseuse maximale (T-score). Le Z-score est utilisé chez l'enfant et l'adolescent alors que le T-score, indépendant de l'âge, est utilisé chez l'adulte.

Ainsi :

- La densité osseuse normale correspond à un T-score supérieur à $-1DS$.
- L'ostéoporose correspond à un T-score inférieur ou égal à $-2,5DS$. Elle est dite « sévère » quand elle est associée à une ou plusieurs fractures.
- L'ostéopénie se situe entre les deux.

On estime que 30 % des femmes de plus de 50 ans atteignent le seuil densitométrique d'ostéoporose. La définition de l'OMS a été établie seulement pour les femmes caucasiennes ménopausées, ce qui exclut tous les autres groupes, notamment les hommes, les femmes non ménopausées et les autres groupes ethniques. De plus, l'ostéodensitométrie, même si elle permet d'évaluer le risque fracturaire, n'est pas à elle seule un outil diagnostique puisqu'elle ne tient pas compte de la qualité de l'os. D'autres éléments cliniques sont à rechercher (FRAX), nous le verrons par la suite.

2. Classification des ostéoporoses

On distingue deux catégories principales d'ostéoporoses. Les ostéoporoses primaires qui sont physiologiques et liées au vieillissement et aux modifications hormonales, et les ostéoporoses qui surviennent à cause d'un élément déclencheur pathologique ou iatrogène.

2.1. Ostéoporoses primaires

2.1.1. Ostéoporose post-ménopausique (7–11)

De nombreux types cellulaires expriment à leur surface des récepteurs aux œstrogènes : ostéoclastes, ostéoblastes et ostéocytes, leurs précurseurs, lymphocytes T, lymphocytes B et autres cellules impliquées dans l'inflammation.

La ménopause engendre un déficit en œstrogène, qui active les lymphocytes T et libère des cytokines pro-inflammatoires. L'IL-7, massivement libérée, joue un rôle majeur dans l'augmentation de la résorption osseuse. Elle inhibe la différenciation et l'activité des ostéoblastes, et favorise leur mort par apoptose. De plus, elle augmente la production de TNF α par les Lymphocytes T, ainsi que d'IL-1 et d'IL-6. Ces cytokines induisent une augmentation rapide et importante de la résorption osseuse en augmentant le recrutement, la différenciation et l'activation des ostéoclastes. Elles empêchent l'apoptose des mêmes ostéoclastes, augmentant ainsi leur durée de vie.

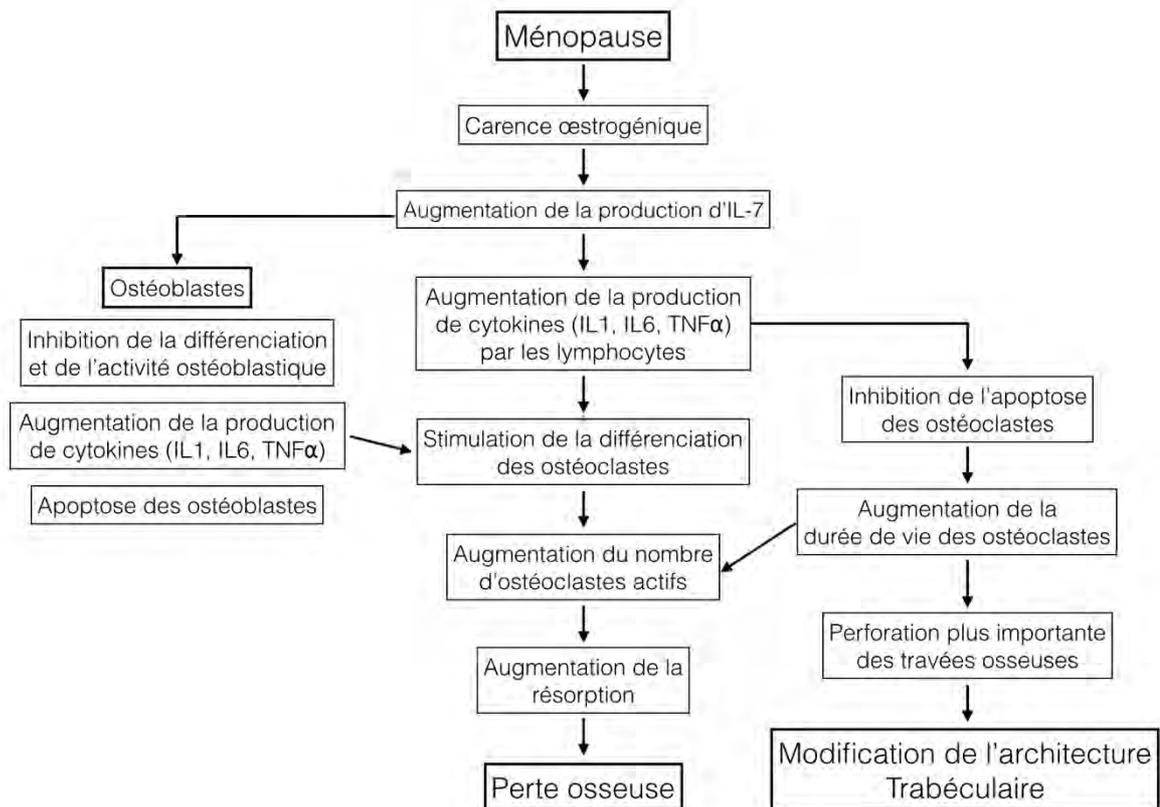


Figure 7 : Mécanismes de l'ostéoporose post-ménopausique (33)

Quel que soit le type d'ostéoporose, l'augmentation de l'activité des ostéoclastes couplée à la réduction de l'activité des ostéoblastes engendre un déséquilibre de la balance formation/résorption osseuse en faveur de la résorption, marquée par une diminution de :

- La quantité osseuse, expliquant la définition ostéodensitométrique de l'ostéoporose par l'OMS.
- La qualité osseuse, caractérisée par une diminution du volume cortical et trabéculaire ainsi qu'un amincissement et une réduction du nombre de travées osseuses. On note aussi une augmentation du nombre de perforations trabéculaires osseuses.

2.1.2. Ostéoporose sénile ou corticale

Elle correspond à un amincissement des corticales et une augmentation de la porosité des os (par amincissement voire disparition des travées). Les fractures des os longs, notamment du col du fémur, sont fréquentes chez les personnes âgées au-delà de 65 ans. L'ostéoporose corticale affecte les deux sexes avec une prédominance féminine (trois femmes pour un homme).

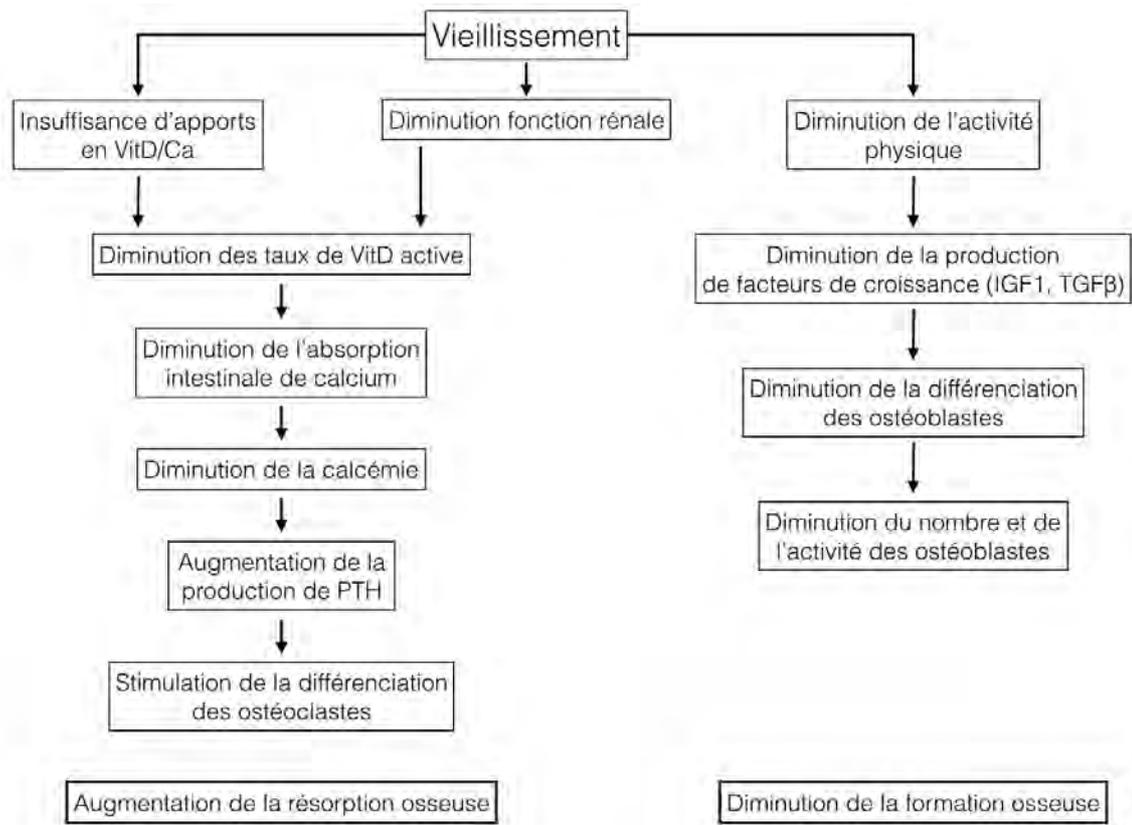


Figure 8 : Mécanismes de l'ostéoporose liée au vieillissement (33)

L'insuffisance en vitamine D et en calcium est un des facteurs les plus importants de l'ostéoporose sénile. Les causes de cette insuffisance sont nombreuses. Il peut s'agir d'une carence d'apport nutritionnel en calcium ou bien d'une carence d'exposition solaire, responsable d'un défaut de synthèse de vitamine D active. Un défaut d'hydroxylation par la 1α hydroxylase rénale de la vitamine D en raison de l'altération de la fonction rénale qui accompagne le vieillissement peut aussi être à l'origine d'une insuffisance en vitamine D. La 1,25 dihydroxyvitamine D étant l'élément principal de l'absorption intestinale du calcium, la baisse de son taux entraîne une diminution de l'absorption du calcium.

L'hypovitaminose D et l'hypocalcémie provoquent une réaction parathyroïdienne secondaire avec une augmentation de la sécrétion de PTH pour rehausser les concentrations circulantes de calcium. Celle-ci augmente le nombre d'ostéoclastes et donc stimule la résorption osseuse. L'absence d'activité physique de la personne âgée provoque une diminution de la production de facteurs de croissance, notamment l'IGF-1. Les ostéoblastes sont moins actifs, ce qui potentialise d'autant plus la perte osseuse.

2.2. Ostéoporoses secondaires

2.2.1. Ostéoporoses d'origine endocrinienne

Particulièrement dans l'ostéoporose masculine, une étiologie doit toujours être cherchée car plus de 50% des ostéoporoses masculines ont une cause qui nécessitera un traitement spécifique. Le bilan biologique est le même que celui qui doit être réalisé chez la femme, mais il comprend en plus : un dosage de la testostérone pour éliminer un hypogonadisme et un dosage du cortisol plasmatique afin d'écarter un hypercorticisme.

L'hypogonadisme, par la carence œstrogénique qu'il occasionne, favorise la résorption osseuse au détriment de la formation. L'hypercorticisme (trop de cortisol), par son action pro-inflammatoire, favorise l'activité des ostéoclastes.

D'autres maladies endocrines sont responsables d'une ostéoporose secondaire : l'hyperthyroïdie par métabolisation plus rapide des ions, l'hyperparathyroïdie par excès de production de PTH, le diabète par augmentation de l'inflammation et de l'acidité corporelle. Moins fréquemment, l'ostéoporose peut être liée à des maladies inflammatoires (entéocolites, polyarthrite rhumatoïde, spondylarthropathies), des malabsorptions (maladie cœliaque, maladie de Crohn), des hépatopathies (cirrhose biliaire, hépatites chroniques, hémochromatose), des pathologies pulmonaires chroniques (BPCO), des transplantations ou encore des maladies génétiques (ostéogenèse imparfaite).

2.2.2. Ostéoporoses iatrogènes (9,14,15)

L'ostéoporose cortico-induite est la première cause d'ostéoporose secondaire. C'est aussi la première complication de la corticothérapie au long cours. D'une part, les corticoïdes diminuent la formation osseuse. Ils induisent l'apoptose des ostéoblastes. D'autre part, ils stimulent la résorption osseuse. Ils modifient le rapport entre l'OPG (ostéoformatrice) et le RANKL en faveur du RANKL. Ils stimulent également la résorption osseuse en diminuant la production gonadique des hormones LH, FSH, de la testostérone et des œstrogènes. Les corticoïdes altèrent la force et l'endurance musculaire, qui aura pour effet de diminuer la formation osseuse et favoriser la résorption. Enfin, les corticoïdes contribuent à l'ostéoporose en créant une hypocalcémie par une diminution de l'absorption intestinale du calcium et une augmentation de son excrétion rénale.

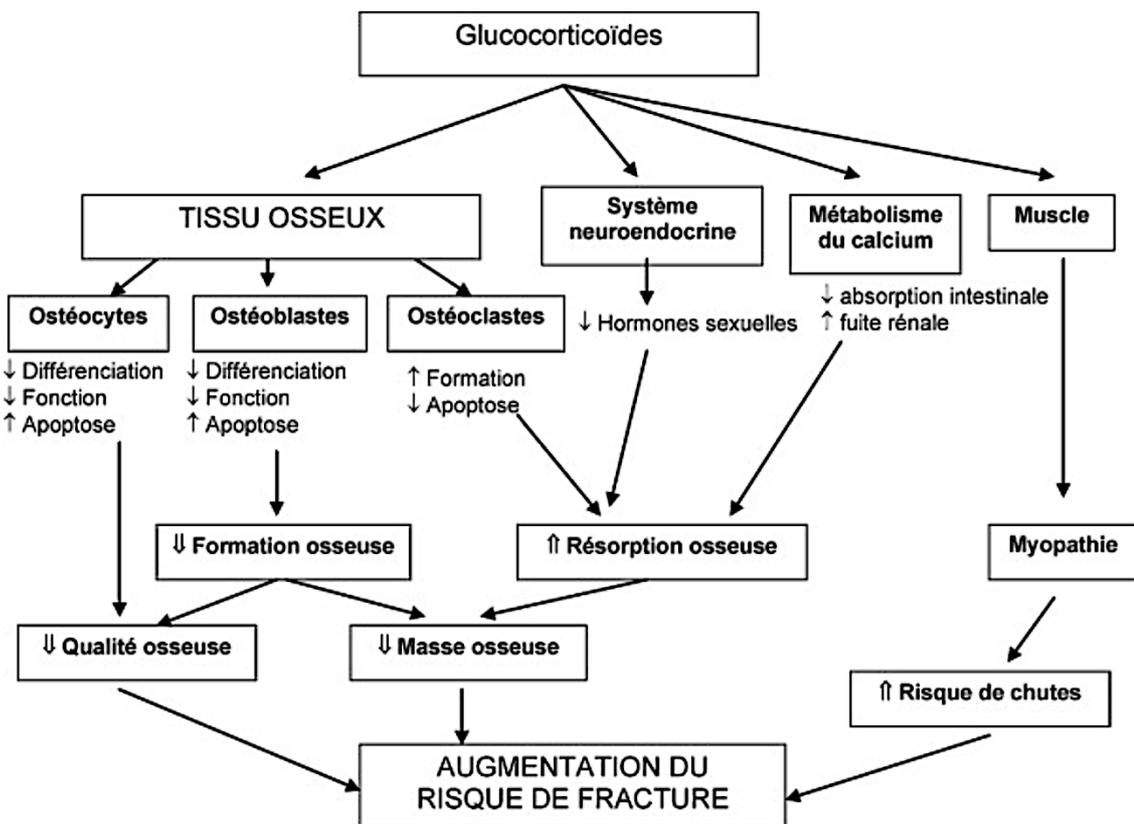


Figure 9 : Mécanismes de l'ostéoporose cortico-induite (16)

D'autres substances médicamenteuses ou toxiques peuvent être à l'origine d'une ostéoporose secondaire. On a remarqué que les antiépileptiques augmentaient le catabolisme de la vitamine D, limitant ainsi l'absorption de calcium et provoquant l'augmentation de PTH pour rééquilibrer l'homéostasie calcique, donc induisant la résorption osseuse... Les héparines ont un effet direct sur le développement et l'activité des ostéoclastes qu'elles stimulent. Les médicaments anti-cancéreux comme les inhibiteurs de l'aromatase ou les agonistes LHRH, ou encore le lithium augmentent la sécrétion de PTH. Enfin, l'alcoolisme semble provoquer lui aussi une ostéoporose iatrogène.

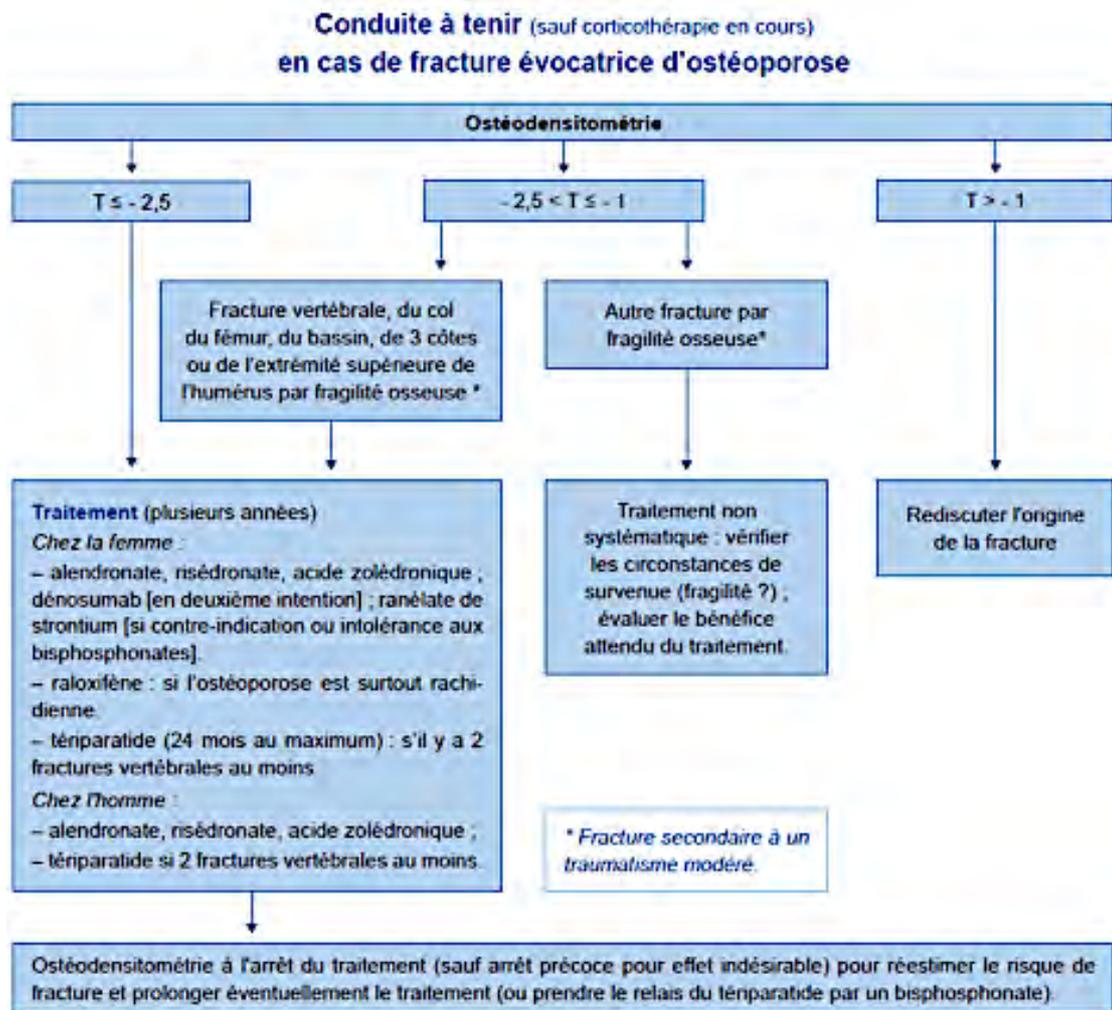
3. Critères de prise en charge médicamenteuse

Sur la question de la prise en charge, ils existent en France deux paradigmes : l'avis de la Haute Autorité de Santé (HAS), basé sur les fiches de bon usage des médicaments disponibles, et les avis d'experts du GRIO (Groupe de Recherche et d'Informations sur les Ostéoporoses), qui prennent en compte les dernières données de la littérature. Même si ces deux avis identifient la présence d'une fracture de fragilité comme un facteur déterminant dans la prise en charge, plusieurs différences existent, et vont influencer la décision thérapeutique :

- La notion de fracture sévère, prise en compte par le GRIO
- L'évaluation individuelle du risque calculé par le FRAX, recommandé par le GRIO, lorsque l'indication de traiter n'est pas évidente
- La mesure systématique de la DMO, la notion d'ostéopénie, et le seuil thérapeutique de T-score, particulièrement déterminante selon les recommandations de la HAS

3.1. Bon usage du médicament (HAS)

Jusqu'en 2019, la prise en charge était avant tout guidée par la présence d'une fracture évocatrice d'ostéoporose et la DMO dont le T-score est $\leq -2,5$ SDS. Depuis, les recommandations de la HAS s'accordent avec celles du GRIQ.



Conduite à tenir (sauf corticothérapie en cours)
en l'absence de fracture évocatrice d'ostéoporose

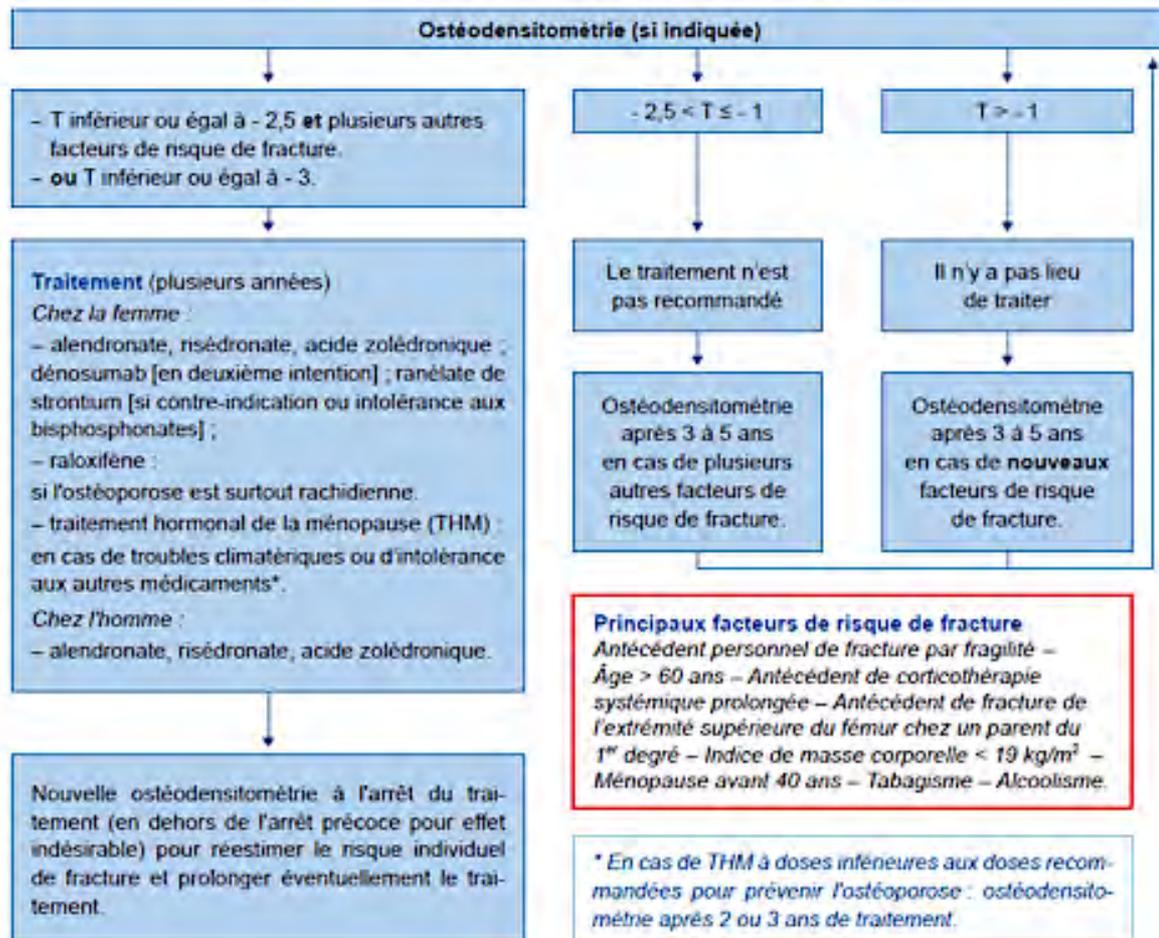


Figure 10 : Algorithme de bon usage des médicaments avant 2019

3.2. Critères de décision du GRIO

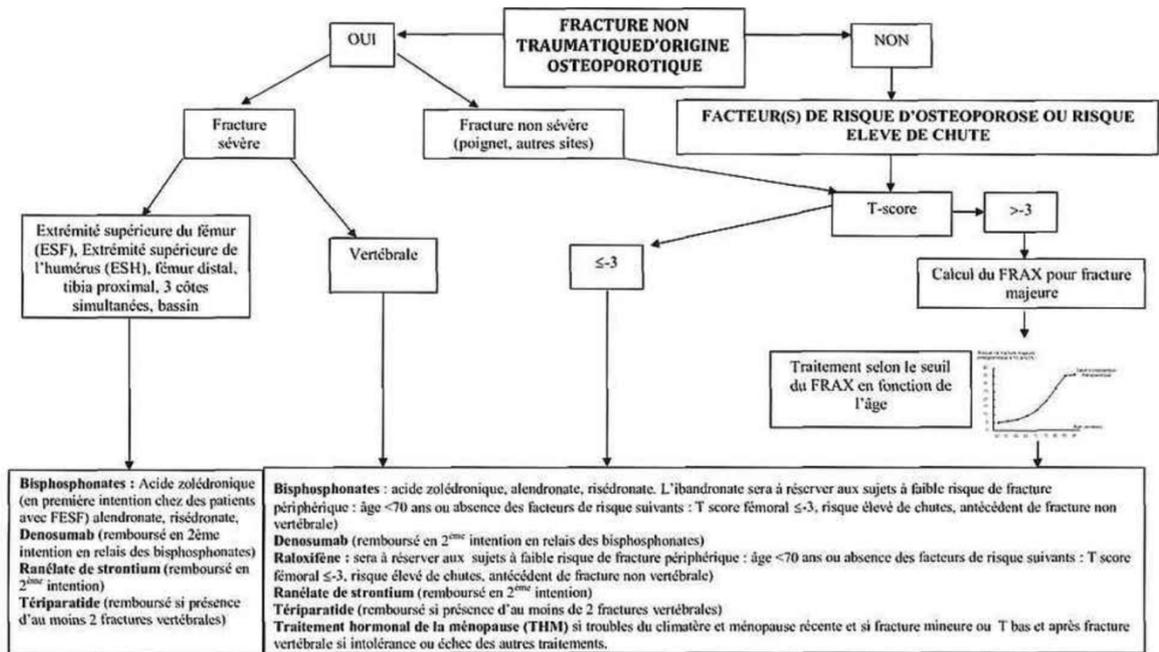


Figure 11 : Algorithme de prise en charge par le GRIO (17)

La prise en charge est guidée par deux éléments cliniques : la présence d'une fracture ostéoporotique et la présence de facteurs de risques. En cas de fracture sévère, il est recommandé de mettre en place un traitement quelle que soit la densité minérale osseuse.

Dans le cas de fracture non sévère ou en l'absence de fracture, le traitement sera envisagé en fonction du T-score et du résultat du FRAX®.

Le FRAX est un outil d'évaluation du risque de fracture. Il prend en compte la densité minérale osseuse et les antécédents de fracture, mais aussi d'autres facteurs généraux comme l'âge, le sexe, la taille et le poids (IMC), les antécédents familiaux de fractures, les antécédents médicaux (corticoïdes, autres maladies en rapport avec l'ostéoporose) et les habitudes de vie (alcool, tabac, activité physique).

Si le T-score est ≤ -3 , un traitement est immédiatement recommandé.

S'il est > -3 : un traitement sera envisagé en fonction du résultat du FRAX® du patient. Si ce dernier est supérieur à celui des personnes de même âge ayant déjà fait une fracture, l'initiation d'un traitement est alors recommandée.

Questionnaire:

1. Age (between 40 and 90 years) or Date of Birth

Age: Date of Birth: Y: M: D:

2. Sex Male Female

3. Weight (kg)

4. Height (cm)

5. Previous Fracture No Yes

6. Parent Fractured Hip No Yes

7. Current Smoking No Yes

8. Glucocorticoids No Yes

9. Rheumatoid arthritis No Yes

10. Secondary osteoporosis No Yes

11. Alcohol 3 or more units/day No Yes

12. Femoral neck BMD (g/cm²)

T-Score

BMI: 21.2

The ten year probability of fracture (%)

with BMD

Major osteoporotic	3.3
Hip Fracture	0.2

If you have a TBS value, click here:

Figure 12 : Facteurs de risque pour déterminer la valeur du FRAX® (18)

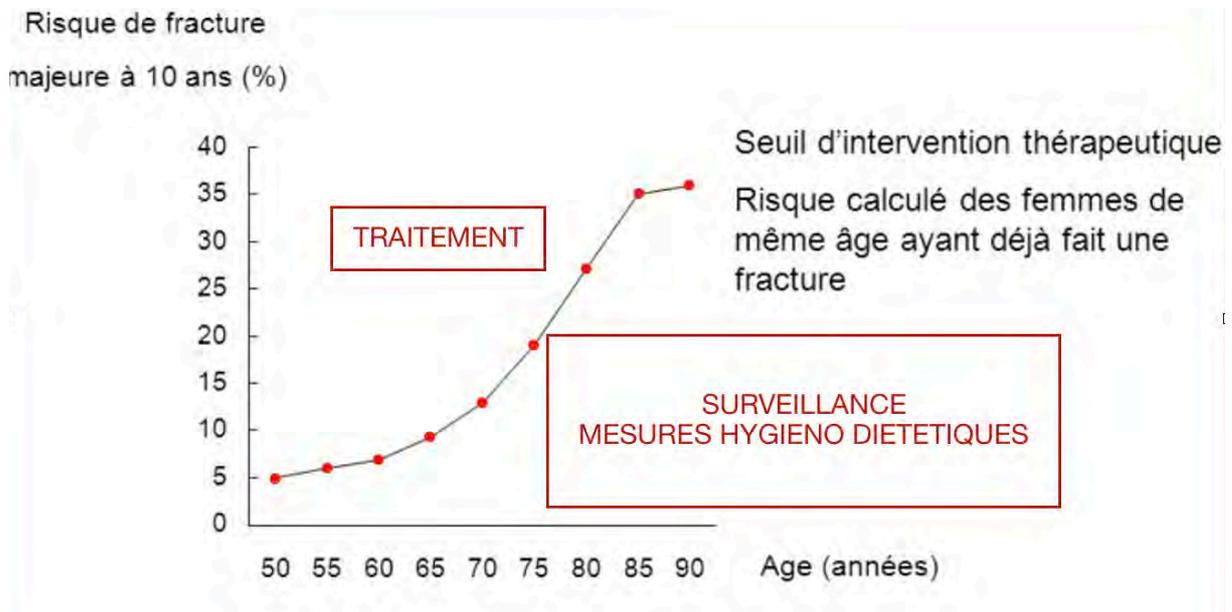


Figure 13 : Courbe de référence dans la mise en place d'un traitement selon la valeur du FRAX® (17)

4. Traitements de l'ostéoporose (17-31)

Le traitement médicamenteux de l'ostéoporose vise à corriger la fragilité osseuse liée à cette maladie, à réduire le risque de fracture et à améliorer la qualité de vie des patients. Il s'envisage différemment selon la cause de l'ostéoporose et est basé sur l'évaluation individuelle du risque de fracture.

Il existe quatre catégories de médicaments dans le traitement de l'ostéoporose :

- Les traitements anti-résorbants (bisphosphonates, dénosumab)
- Les modulateurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes (SERMs : raloxifène), traitements hormonaux substitutifs de la ménopause (THS)
- Les traitements ostéoformateurs (tériparatide)
- Les traitements mixtes ou découplants (ranélate de strontium)

Tableau 1 : Médicaments de l'ostéoporose

DCI (et nom de marque)	Dosage	Mode d'administration	Indications
Raloxifène (Evista®, Optruma®)	60 mg	1 cp/j	ostéoporose post-ménopausique
Tériparatide (Forsteo®)	20 µg	1 injection sous-cutanée/j	ostéoporose post-ménopausique
Dénosumab (Prolia®)	60 mg	1 injection sous-cutanée/6 mois	Ostéoporose post-ménopausique
Alendronate (Fosamax®, Fosavance®, Adroavance®)	10 mg 70 mg	1 cp/j 1 cp/semaine	Ostéoporose post-ménopausique, ostéoporose masculine
Risédrionate (Actonel®)	5 mg	1 perfusion IV/an	Ostéoporose à haut risque de fracture, ostéoporose associée à une corticothérapie
Etidronate (Didronel®)	400 mg	1 cp/j pendant 2 semaines puis 1g de Calcium pendant 10 semaines	Ostéoporose post-ménopausique
Ibandronate (Bonviva®)	150 mg	1 cp/mois	Ostéoporose post-ménopausique
Acide zolédronique (Aclasata®)	5 mg	1 perfusion IV/an	Ostéoporose post-ménopausique, ostéoporose masculine

Actuellement, 8 médicaments ont une autorisation de mise sur le marché dans le traitement de l'ostéoporose avérée ($T\text{-score} \leq -2.5$) avec au moins un antécédent de fracture de fragilité dont :

Le raloxifène 60mg/jour (EVISTA®, OPTRUMA®) chez les patientes ménopausées à faible risque de fracture non vertébrale. Ce médicament se comporte comme un agoniste œstrogénique sur l'os et limite la perte osseuse. Il est à l'origine d'une diminution de la production d'IL-6 et de $TNF\alpha$, ce qui réduit la résorption osseuse. L'activation du récepteur aux œstrogènes par le raloxifène serait à l'origine d'une augmentation de la production de $TGF\beta$.

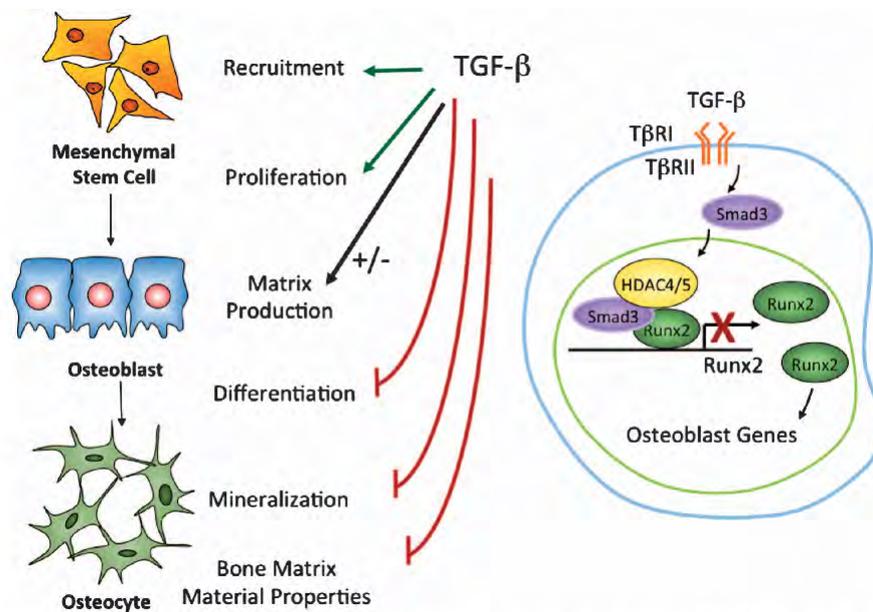


Figure 14 : Régulation de la lignée ostéoblastique par le $TGF\beta$ (20)

Le $TGF\beta$ constitue l'un des facteurs de croissance les plus abondamment stockés dans la matrice osseuse. Il est sécrété par les ostéoblastes. Impliqué dans les phénomènes de cicatrisation, le $TGF\beta$ est un facteur chimiotactique qui recrute différents types cellulaires, dont les précurseurs ostéoblastiques. A haute dose, il présente des effets inhibiteurs sur la résorption osseuse en inhibant la formation et l'activation des ostéoclastes. Le $TGF\beta$ peut agir sur les précurseurs des ostéoclastes en inhibant leur prolifération et leur formation ou sur les ostéoclastes matures en induisant leur apoptose.

Le **tériparatide** 20µg/jour en sous-cutané (FORSTEO®) est la partie active de la PTH. Libéré de façon intermittente, il favorise la formation osseuse par stimulation des ostéoblastes. Le tériparatide inhibant de la sclérostine (antagoniste de Wnt) participe favorablement à la voie Wnt et donc à la formation osseuse. La voie Wnt : Wnt est un ligand qui va fixer un récepteur transmembranaire (LRP5/6) présent sur les ostéoblastes. Wnt, associé à son récepteur permet de libérer la protéine β-caténine, responsable de l'activation des gènes de la différenciation et la survie des ostéoblastes.

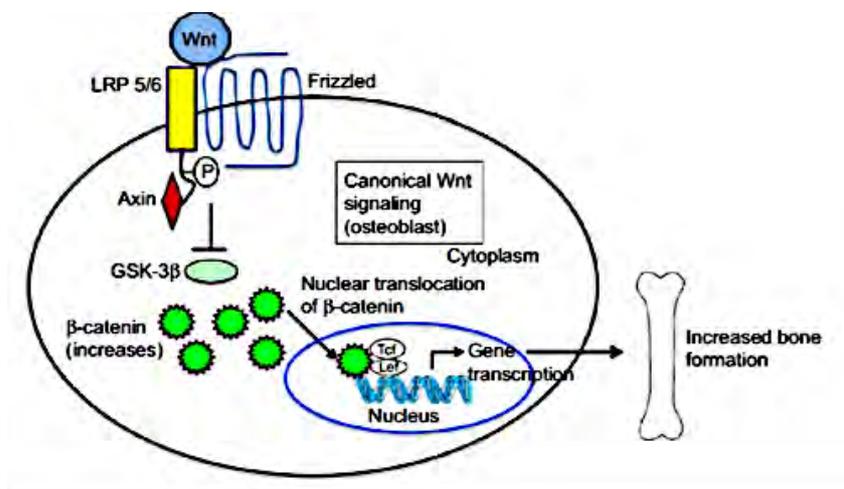


Figure 15 : La voie Wnt dans la formation osseuse (4)

Le **dénosumab** (PROLIA®) 60mg sous cutané tous les 6 mois. C'est le dernier traitement commercialisé en France en 2014 dans la prise en charge de l'ostéoporose. Comme les bisphosphonates, c'est un puissant anti-résorbant mais le mécanisme à l'origine de cette inhibition est bien différent. C'est un anticorps monoclonal inhibiteur de RANKL. Leur connexion va empêcher la fixation du RANKL sur son récepteur à la surface des ostéoclastes et leurs précurseurs et va bloquer leur différenciation, leur activation et même leur survie. Contrairement aux bisphosphonates qui ont la capacité de se fixer à la matrice osseuse et être absorbés par les ostéoclastes, le dénosumab reste dans le milieu extracellulaire, et n'est pas stocké dans le tissu osseux. Cette propriété explique la réversibilité du traitement par dénosumab et offre un net avantage dans la gestion des effets secondaires osseux et la nécessité d'une intervention dentaire en cours de traitement.

Après 6 mois d'arrêt du traitement, on n'observe presque plus d'effet osseux de dénosumab, la demi-vie sérique du dénosumab étant d'environ 26 jours.

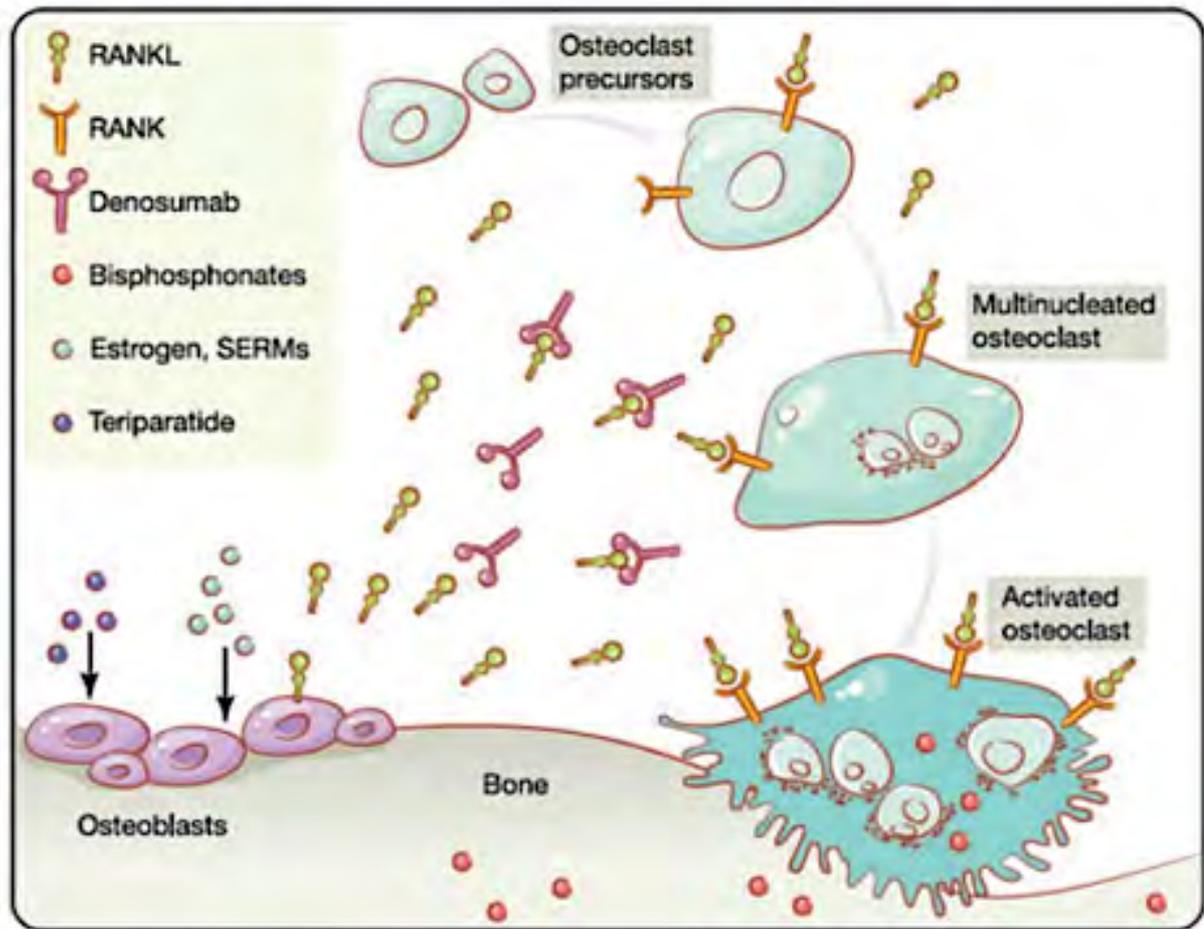


Figure 16 : Récapitulatif des mécanismes cellulaires des traitements de l'ostéoporose (22)

Cinq médicaments de la classe des bisphosphonates :

- L'alendronate 10mg/j et 70 mg/semaine (FOSAMAX[®], FOSAVANCE[®], ADROVANCE[®])
- Le risédronate 5mg/jour, 35 mg/semaine ou 75mg 2j consécutifs/mois (ACTONEL[®])
- L'étidronate 400 mg/jour pendant 2 semaines puis 1g/jour de Calcium pendant 10 semaines (DIDRONEL[®])
- L'ibandronate 150mg/mois (BONVIVA[®])
- L'acide zolédronique 5mg IV 1x/an (ACLASTA[®])

Les bisphosphonates sont des molécules utilisées pour leurs propriétés anti-résorbantes sur le tissu osseux. On les retrouve dans le traitement de pathologies bénignes dont l'ostéoporose ou la maladie de Paget, mais aussi dans le traitement de pathologies malignes comme des myélomes ou des métastases osseuses. Les bisphosphonates sont des molécules synthétiques. Ce sont des analogues du pyrophosphate, molécule naturellement présente dans l'organisme et impliquées dans les transferts d'énergie au sein des cellules.

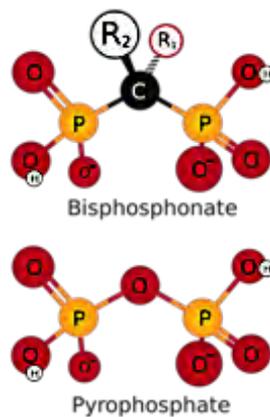


Figure 17 : Structure du bisphosphonate et du pyrophosphate (23)

Les bisphosphonates ont une structure semblable aux pyrophosphates, à l'exception de l'atome central d'oxygène de la liaison P-O-P du pyrophosphate qui est remplacé par un atome de carbone, permettant aux bisphosphonates de résister à l'hydrolyse enzymatique. À ce carbone central sont rattachés deux radicaux. Le premier radical R1 est généralement un radical hydroxyl (OH) qui favorise l'adhésion au tissu osseux par la forte affinité avec le calcium et les cristaux d'hydroxyapatite. Le deuxième radical, R2, permet de distinguer trois formes de bisphosphonates en leur attribuant une puissance d'action anti-résorbante :

- Première génération : le radical R2 ne comporte pas d'atome d'azote, on parle de bisphosphonate « simple »
- Deuxième génération : R2 possède un atome d'azote et la chaîne latérale est aminoterminal.
- Troisième génération : R2 possède aussi un atome d'azote, mais comporte une chaîne latérale cyclique.



Figure 18 : Structures du pamidronate (2e génération) à gauche et du zolédronate (3e génération) à droite

Les bisphosphonates peuvent être administrés par voie orale, en particulier dans le cas d'affections bénignes, ou par voie intraveineuse pour des affections malignes et bénignes. Leur biodisponibilité varie de 1 à 5% par voie orale (elle est diminuée lors d'une prise avec des produits contenant du calcium et doit se faire à distance des repas) et se situe entre 40 et 61% lorsqu'ils sont administrés par intraveineuse. Cette différence a une influence sur la puissance d'action. Une biodisponibilité élevée sera associée à un effet anti-résorbant plus important. Les bisphosphonates ne sont pas métabolisés mais excrétés par les reins. Ils se déposent à l'intérieur des os où leur quantité s'accumule au fur et à mesure du traitement. Ils se caractérisent par une demi-vie intra-osseuse extrêmement longue, entre 5 et 10 ans pour la majorité.

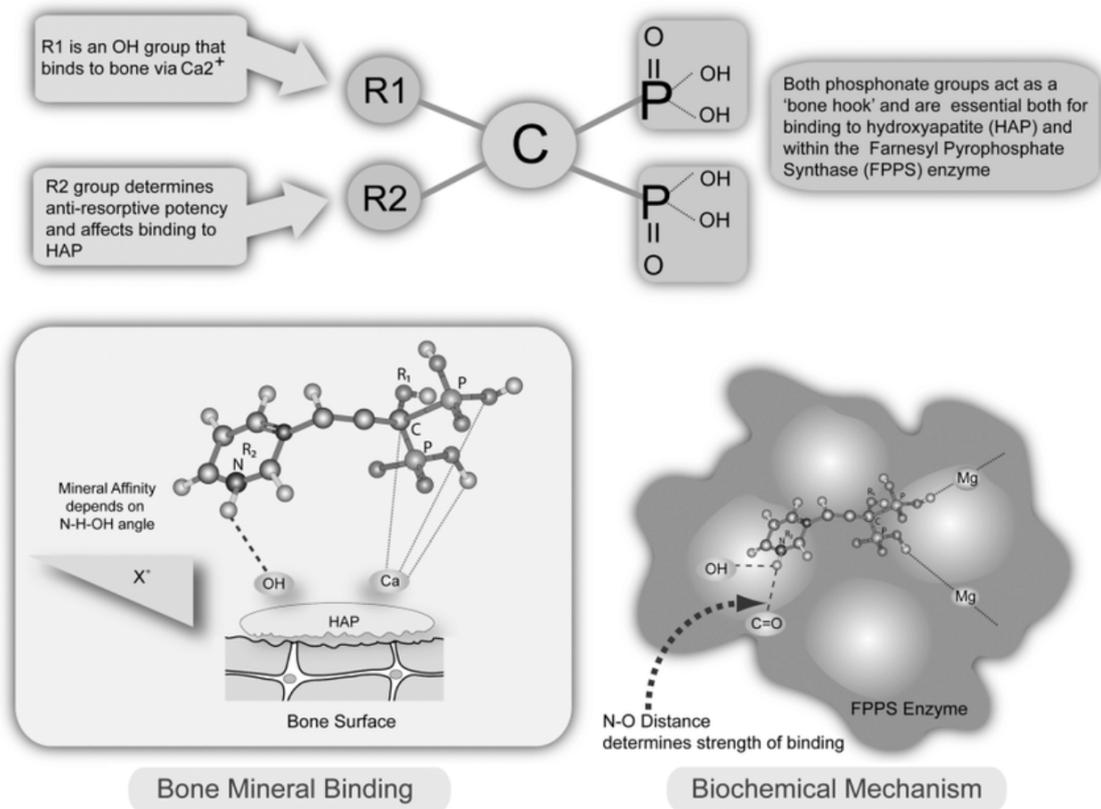


Figure 19 : Adhésion des bisphosphonates à l'hydroxyapatite (32)

La variabilité d'adsorption des différents bisphosphonates dépend du type de groupements des radicaux R1 et R2 liés au carbone central. La présence d'un groupement OH en R1 permet une liaison tridentée au Ca de l'hydroxyapatite. La présence d'un atome d'azote en R2 (2^e et 3^e générations) permet une liaison supplémentaire à l'hydroxyapatite au niveau de son groupement hydroxyle (OH). Il semblerait que la conformation hétérocyclique du R2 du zolédronate renforce encore la liaison à l'hydroxyapatite. C'est cette adhésion forte avec les cristaux minéraux de l'os qui confère aux bisphosphonates leur stockage en grande quantité et sur le long terme dans le tissu osseux. La répartition des bisphosphonates au sein du tissu osseux n'est pas homogène et on les retrouve préférentiellement au niveau des sites avec un fort taux de résorption. Cela s'explique par l'exposition plus importante des cristaux d'hydroxyapatite sur les sites en cours de résorption.

Bibliographie

1. Wade SW, Strader C, Fitzpatrick LA, Anthony MS, O'Malley CD. Estimating prevalence of osteoporosis: examples from industrialized countries. *Arch Osteoporos.* 2014;9(1):182.
2. Svedbom A, Hernlund E, Ivergård M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, et al. Osteoporosis in the European Union: a compendium of country-specific reports. *Arch Osteoporos.* 2013;8(1-2).
3. Boutroy S, Bouxsein ML, Munoz F, Delmas PD. In Vivo Assessment of Trabecular Bone Microarchitecture by High-Resolution Peripheral Quantitative Computed Tomography. *J Clin Endocrinol Metab.* Oxford Academic; 2005;90(12):6508-15.
4. Seeman E, Delmas P-D. Bone Quality — The Material and Structural Basis of Bone Strength and Fragility. *N Engl J Med.* 2006;354(21):2250-61.
5. Chapurlat R-D, Delmas P-D. *L'ostéoporose.* Paris: John Libbey Eurotext; 2003.
6. *L'ostéoporose chez les femmes ménopausées et chez les sujets traités par corticoïdes : méthodes diagnostiques et indications.* *J Radiol.* 2002;83(3):383-5.
7. Weitzmann M-N, Pacifici R. Estrogen deficiency and bone loss: an inflammatory tale. *J Clin Invest.* 2006;116(5):1186-94.
8. Weitzmann M-N, Roggia C, Toraldo G, Weitzmann L, Pacifici R. Increased production of IL-7 uncouples bone formation from bone resorption during estrogen deficiency. *J Clin Invest.* 2002;110(11):1643-50.
9. Weitzmann M-N, Pacifici R. The role of T lymphocytes in bone metabolism. *Immunol Rev.* 2005;208(1):154-68.
10. Gilbert L, He X, Farmer P, Boden S, Kozlowski M, Rubin J, et al. Inhibition of Osteoblast Differentiation by Tumor Necrosis Factor- α . *Endocrinology.* 2000;141(11):3956-64.
11. Fardellone P, Hérisson C. *Os, activité physique et ostéoporose.* Elsevier Masson; 2005.

12. Briot K, Roux C, Thomas T, Blain H, Buchon D, Chapurlat R, et al. Actualisation 2018 des recommandations françaises du traitement de l'ostéoporose post-ménopausique. *Rev Rhum.* 2018;85(5):428-40.
13. Meunier P-J. L'ostéoporose. Elsevier Masson; 2005.
14. Clunie G, Keen R. Ostéoporose. Elsevier Masson; 2009.
15. Briot K, Cortet B, Thomas T, Audran M, Blain H, Breuil V, et al. Actualisation 2012 des recommandations françaises du traitement médicamenteux de l'ostéoporose post-ménopausique. *Rev Rhum.* 2012;79(3):264-74.
16. The University of Sheffield [consulté en février 2020]. FRAX : Outil d'évaluation des risques de fracture. Disponible : <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=fr>
17. Haute Autorité de Santé [consulté en février 2020]. juillet 2006. Prévention, diagnostic et traitement de l'ostéoporose. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/osteoporose_synthese.pdf
18. Gianni W, Ricci A, Gazzaniga P, Brama M, Pietropaolo M, Votano S, et al. Raloxifene Modulates Interleukin-6 and Tumor Necrosis Factor- α Synthesis in Vivo: Results from a Pilot Clinical Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(12):6097-9.
19. Kumar V, Green S, Stack G, Berry M, Jin J-R, Chambon P. Functional domains of the human estrogen receptor. *Cell.* 1987;51(6):941-51.
20. Tang S-Y, Alliston T. Regulation of postnatal bone homeostasis by TGF β . *BoneKey Rep.* 2013;255.
21. Vital Durand D, Le Jeune C. Guide pratique des médicaments (édition 2019) - D. Vital Durand, C. Le Jeune - Maloine - Grand format - Librairie Gallimard PARIS. Maloine; 2019.
22. Bar T. [Thèse]. Ostéoporose post-ménopausique : prise en charge actuelle et l'avenir. Lille 2; 2017.
23. Vidal. 27 mars 2020. VIDAL - PROLIA 60 mg sol inj en seringue préremplie - Pharmacocinétique [consulté en mai 2020]. Disponible: <https://www.vidal.fr/Medicament/prolia-99478-pharmacocinetique.htm>

24. Hanley D-A, Adachi J-D, Bell A, Brown V. Denosumab: mechanism of action and clinical outcomes. *Int J Clin Pract.* 2012;66(12):1139-46.
25. De Vernejoul M-C, Marie P. *Traité des maladies osseuses de l'adulte.* Flammarion; 2008.
26. Russell R-G-G, Watts N-B, Ebtino F-H, Rogers M-J. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. *Osteoporos Int.* 2008;19(6):733-59.
27. Annane J. Intérêt des activités anti-ostéoclasique et immuno-modulatrice des bisphosphonates en odonto-stomatologie. Nancy 1; 2011.
28. Jeal W, Barradell L-B, McTavish D. Alendronate. *Drugs.* 1997;53(3):415-34.
29. Ezra A, Golomb G. Administration routes and delivery systems of bisphosphonates for the treatment of bone resorption. *Adv Drug Deliv Rev.* 2000;42(3):175-95.
30. Fleisch H. *Bisphosphonates in bone disease. From the Laboratory to the patient.* Academic Press; 2000.
31. Lin J-H. Bisphosphonates: a review of their pharmacokinetic properties. *Bone.* 1996;18(2):75-85.
32. Pazianas M, Compston J, L-H Huang C. Atrial fibrillation and bisphosphonate therapy. *Journal of Bone and Mineral Research.* 2010; 25(1):2-10.
33. Physiopathologie de l'ostéoporose. [consulté en juin 2020] Disponible : https://nanopdf.com/download/physiopathologie-de-losteoporose_pdf

Partie 3 : Oncogériatrie

Les agents anti-résorbeurs comme le dénosumab et les bisphosphonates sont utilisés pour renforcer l'os. Ils montrent leur utilité en ralentissant la résorption osseuse dans les maladies associées au vieillissement comme l'ostéoporose. Or, leur indication n'est pas réservée qu'aux affections bénignes : on les retrouve aussi dans le traitement de certains cancers.

1. Cancers de la personne âgée (1)

Avec le temps, l'organisme accumule un grand nombre d'agressions : pollution, exposition aux substances toxiques, tabac, alcool, exposition aux UVs, maladies inflammatoires, alimentation, manque d'activité physique, stress... Ces agressions entraînent des modifications cellulaires responsable de l'apparition de cancers. Le sujet âgé, exposé plus longtemps aux risques, est particulièrement touché par cette affection maligne. En 2012, toutes localisations confondues, les personnes de plus de 70 ans représentaient 45% des diagnostics de cancer. Elles représentaient plus de 30% des diagnostics au-delà de 75 ans. Parmi la multitude de cancers, l'incidence varie selon l'âge et la localisation. Les cancers digestifs, de la vessie et la plupart des hémopathies malignes (myélomes multiples, lymphomes non hodgkiniens, leucémies aigües myéloïdes, syndromes myélodysplasiques et myéloprolifératifs...) sont diagnostiqués à un âge médian compris entre 70 et 80 ans.

Tableau 1 : Hémopathies malignes : cas incidents estimés en 2018 et âge médian de diagnostic (1).

Codes morphologiques CIM-03	Nombre de cas incidents estimé			Âge médian au diagnostic (années)		Taux d'incidence brut ⁽¹⁾		Taux d'incidence standardisé ⁽²⁾		Sexe-ratio ⁽³⁾	
	Total	H	F	H	F	H	F	H	F	H/F	
LYMPHOME DE HODGKIN	9650/3 À 9655/3, 9659/3, 9661/3 À 9667/3	2 127	1 240	887	38	33	3,9	2,6	3,7	2,7	1,4
LYMPHOMES NON HODGKINIENS (LNH)											
LLC/Lymphome lymphocytaire	9670/3, 9823/3	4 674	2 770	1 904	71	73	8,8	5,7	4,0	2,1	1,9
Lymphome folliculaire	(≥ 9690/3 & ≤ 9698/3), 9597/3	3 066	1 658	1 408	65	68	5,3	4,2	2,9	2,0	1,5
Lymphome diffus à grandes cellules B	9678/3, 9679/3, 9680/3, 9684/3, 9688/3, 9712/3, 9735/3, 9737/3, 9738/3	5 071	2 778	2 293	69	71	8,8	6,8	4,7	3,2	1,5
Lymphome à cellules du manteau	9673/3	887	673	214	70	73	2,1	0,6	1,0	0,2	5,0
Lymphome de Burkitt	9687/3, 9826/3	220	149	71	40	57	0,5	0,2	0,5	0,2	2,5
Lymphome de la zone marginale	9689/3, 9699/3	2 790	1 457	1 333	69	72	4,6	4,0	2,3	1,7	1,4
Myélome multiple / plasmocytome	(≥ 9731/3 & ≤ 9734/3)	5 442	2 822	2 620	70	74	9,0	7,8	4,2	2,9	1,4
LLP / M. de Waldenström	9761/3, 9671/3	1 317	892	425	73	73	2,8	1,3	1,2	0,5	2,4
Leucémie à tricholeucocytes	9940/3	304	243	61	63	59	0,8	0,2	0,5	0,1	5,0
Lymphome T/NK à cellules matures (LNH T)	(≥ 9700/3 & ≤ 9719/3), 9827/3, 9831/3, 9834/3, 9948/3, 9724/3, 9725/3, 9726/3	1 777	997	780	66	67	3,2	2,3	1,8	1,3	1,4
LNH T cutané	Mêmes codes & topographie = C44	809	516	293	65	63	1,6	0,9	0,9	0,5	1,8
LNH T non cutané	Mêmes codes & topographie ≠ C44	1 136	625	511	67	69	2,0	1,5	1,1	0,8	1,4
Leucémie/lymphome lymphoblastique à cellules précurseurs (B, T ou SAI)	9727/3, 9728/3, 9729/3, 9835/3, 9836/3, 9837/3, (≥ 9811/3 & ≤ 9818/3)	900	517	383	17	18	1,6	1,1	2,0	1,5	1,3
LEUCÉMIES AIGUËS MYÉLOÏDES	9805/3, (≥ 9806/3 & ≤ 9809/3), 9840/3, (≥ 9860/3 & ≤ 9874/3), (≥ 9891/3 & ≤ 9931/3), 9984/3	3 428	1 787	1 641	69	72	5,7	4,9	3,1	2,3	1,3
Leucémie aiguë myéloïde promyélocytaire	9866/3	228	146	82	57	54	0,5	0,2	0,3	0,2	1,5
SYNDROMES MYÉLOPROLIFÉRATIFS CHRONIQUES (SMC)											
Leucémie myéloïde chronique (LMC)	9863/3, 9875/3	872	480	392	61	62	1,5	1,2	1,0	0,7	1,4
SMC autres que LMC	9950/3, 9960/3-9964/3	3 762	1 824	1 938	69	72	5,8	5,8	2,9	2,5	1,2
Myélofibrose	9961/3	520	273	247	71	72	0,9	0,7	0,4	0,3	1,3
Polyglobulie de Vaquez	9950/3	1 129	603	526	68	72	1,9	1,6	1,0	0,6	1,7
Thrombocytémie essentielle	9962/3	2 057	862	1 195	69	73	2,7	3,6	1,4	1,5	0,9
SYNDROMES MYÉLODYSPLASIQUES	9980/3, 9982/3, 9983/3, 9985/3, 9986/3, 9989/3, 9991/3, 9992/3	4 735	2 894	1 841	78	80	9,2	5,5	3,4	1,6	2,1
LEUCÉMIE MYÉLOMONOCYTAIRE CHRONIQUE ET AUTRES SMM	9876/3, 9945/3, 9946/3, 9975/3	1 439	853	586	77	80	2,7	1,7	1,1	0,5	2,2

⁽¹⁾ Nombre de nouveaux cas pour 100 000 personnes-années

⁽²⁾ TSM : Taux d'incidence standardisés sur la structure d'âge de la population mondiale et exprimés pour 100 000 personnes-années

⁽³⁾ Rapport homme / femme des taux standardisés d'incidence

H : Homme ; F : Femme

LLC : Leucémie lymphoïde chronique

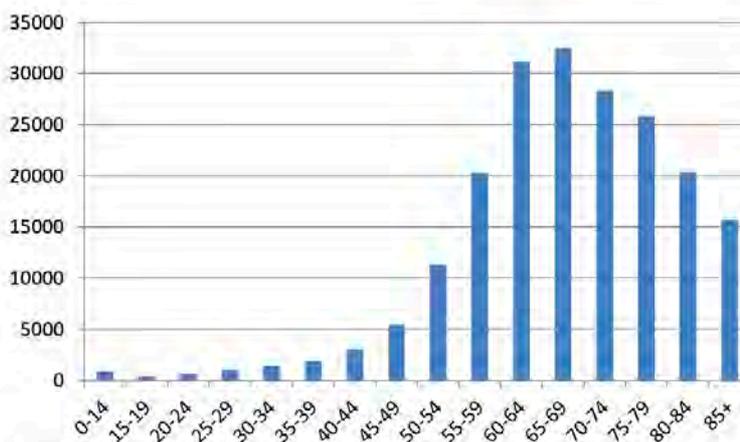
LLP / M. de Waldenström : Lymphome lymphoplasmocytaire / Macroglobulémie de Waldenström

SMM : Syndromes myéodysplasiques myéloprolifératifs

Avertissement : la somme des estimations des sous-entités peut différer légèrement de celle du site – voir méthode.

Source : Données des registres des cancers du réseau Francim

Hommes



Femmes

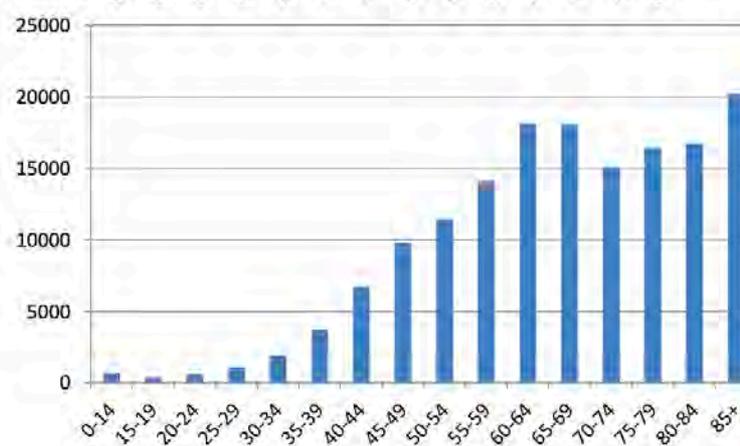


Figure 20 : Incidence des cancers par âge en France en 2012 (2)

Sans traitement efficace, le cancer évolue. De son foyer initial, il va s'étendre, d'abord localement puis envahir les vaisseaux sanguins et lymphatiques pour se propager à distance de la tumeur d'origine et former des métastases. Tous les types de cancer n'évoluent pas de la même façon. Certains progressent lentement, c'est le cas du cancer de la prostate alors que d'autres sont plus agressifs.

Il est difficile de parler de guérison car les récurrences sont fréquentes à plus ou moins long terme. On parle de rémission. Naturellement, les récurrences sont diagnostiquées à des âges plus avancés que les affections primaires dont elles découlent. De même, les métastases, caractéristiques d'un stade plus avancé de la maladie, sont diagnostiquées plus tard au cours du processus pathologique.

2. Ostéopathies en oncologie

La majorité des affections osseuses en oncologie est liée à la colonisation de l'os par une ou plusieurs tumeurs secondaires (ou métastases). Cependant, certaines tumeurs primaires sont à l'origine de lésions osseuses comme les cancers de l'os (ostéosarcome) ou les cancers des cellules de la moelle osseuse.

Dans l'intérêt de faire le lien avec les médicaments anti-résorbeurs, nous nous attarderons seulement aux pathologies qui fragilisent l'os par excès de destruction : les métastases osseuses et le myélome multiple.

2.1. Myélome multiple (3–5)

Le myélome multiple est le deuxième cancer hématologique le plus courant. Il concerne près de 230 000 personnes dans le monde et son incidence augmente avec l'âge. C'est un cancer des cellules plasmocytaires, qui se trouvent dans la moelle osseuse où sont produites les cellules sanguines matures. Lorsque les plasmocytes (lymphocytes B) deviennent cancéreux, ils commencent à se multiplier anormalement dans la moelle osseuse et à produire des cytokines pro-inflammatoires, notamment IL-1, IL-6 et TNF α . Ces dernières, de la même manière que dans le développement de l'ostéoporose, sont responsables d'une augmentation de la résorption osseuse en recrutant plus d'ostéoclastes matures et en activant la voie RANK/RANK-L.

Parallèlement à l'augmentation de la résorption, la formation osseuse est altérée par la sécrétion de DKK1 par les plasmocytes cancéreux et la sécrétion de sclérostine par les ostéocytes. Ces molécules sont responsables de l'inhibition de la voie Wnt, qui, pour rappel, est une voie de régulation des ostéoblastes impliqués dans la formation osseuse.

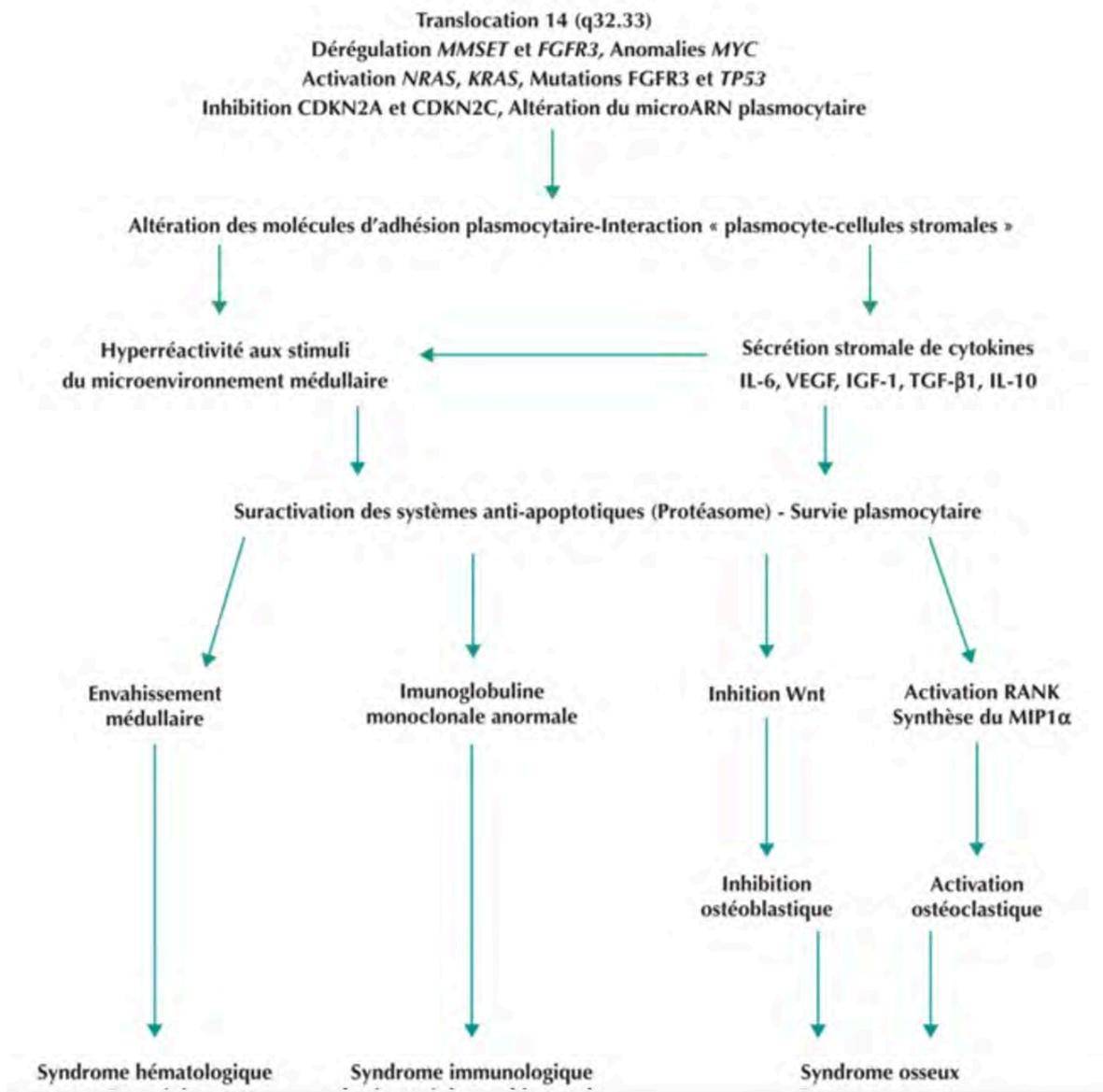


Figure 21 : Manifestations osseuses en lien avec le myélome multiple (3)

Les premiers sites d'ostéolyse se situent en regard des zones de prolifération plasmocytaire, puis s'étendent de façon plus ou moins diffuse à d'autres sites de l'organisme.

Le myélome multiple, par les lésions lytiques qu'il occasionne sur l'os, provoque une fragilité de ce dernier. Les fractures et les douleurs osseuses sont fréquentes (70%), principalement localisées au rachis, aux côtes et au niveau des os longs.

L'hypercalcémie est une des conséquences de la résorption osseuse excessive, le calcium présent dans l'os étant libéré dans la matrice extracellulaire puis vers les tissus périphériques et le sang.

2.2. Métastases osseuses (6)

2.2.1. Métastases et tropisme osseux

Les métastases sont la première cause de morbidité des tumeurs malignes. Leur formation est une longue aventure biologique où les cellules cancéreuses de la tumeur primitive doivent affronter des obstacles successifs pour former une colonie secondaire dans un autre tissu. Elles doivent dans un premier temps s'affranchir de la dépendance qu'elles ont au sein de la tumeur primaire, traverser la membrane basale qui sépare les différents tissus, traverser la paroi des vaisseaux sanguins ou lymphatiques pour gagner le sang ou la lymphe et se laisser porter pour rejoindre un site de formation tumorale privilégié. Les cellules se développent en détruisant souvent par compression les tissus locaux et en créant des dysfonctionnements de l'organe ainsi envahi. Le tissu osseux est un tissu particulièrement apprécié par les cellules métastatiques. Il est très riche en facteurs de croissance, qui garantissent la stabilité du squelette et représentent un potentiel de croissance presque illimité pour les cellules cancéreuses émigrées. L'expression de certaines intégrines (protéines transmembranaires impliquées dans l'adhésion, la migration et la communication cellulaire), comme l'intégrine $\alpha\beta_3$, par les cellules métastatiques favorise l'orientation de ces dernières vers l'os. Elles sont reconnues par des protéines spécifiques de la matrice osseuse : les sialoprotéines osseuses. Les cancers ostéotropes, c'est-à-dire ceux qui orientent préférentiellement leurs cellules métastatiques vers l'os sont le cancer du sein, de la prostate, du poumon, de la thyroïde et du rein. Les métastases osseuses sont responsables de nombreuses morbidités, parmi lesquelles on retrouve les fractures, les douleurs osseuses et une hypercalcémie. Bien que tous les os soient susceptibles d'être colonisés par une métastase, les vertèbres, les côtes, le bassin, le sternum et le crâne semblent plus atteints que les autres. On observe des métastases ostéoblastiques (métastases calcifiées, os dense voire sclérotique) et des métastases ostéolytiques (destruction de l'os colonisé par une tumeur non calcifiée). Ce sont ces dernières, les plus fréquentes, qui nous intéressent.

2.2.2. Mécanisme d'ostéolyse

Les cellules métastatiques produisent des facteurs solubles, apparentés à la PTH comme la PTH-rP, ou encore des facteurs pro-apoptotiques comme le TNF α . Ces molécules, en stimulant la production de cytokines pro-inflammatoires (IL1, IL6 et IL11) par les ostéoblastes, favorisent le recrutement des précurseurs ostéoclastiques. Ils se différencient ensuite via la voie RANK/RANK-L. La PTH-rP, à l'image de la PTH, inhibe la production d'ostéoprotégérine, qui ne peut pas concurrencer la liaison de RANK-L à son récepteur. La résorption osseuse est donc favorisée au détriment de la formation.

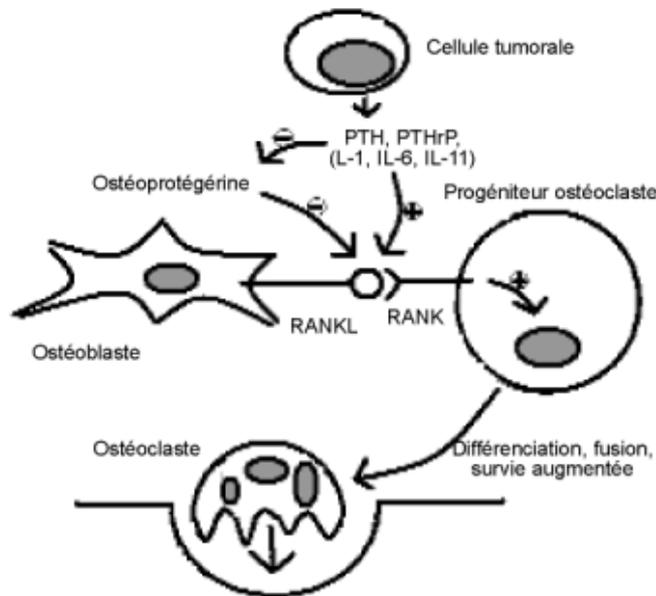


Figure 22 : Mécanismes d'hyper-résorption osseuse maligne (7)

L'ostéolyse concomitante à la formation métastatique, comme dans le cas du myélome multiple, est responsable de phénomènes douloureux, de fractures et d'hypercalcémie par libération de calcium dans le sang.

3. Bisphosphonates et dénosumab (8–11)

Les bisphosphonates ralentissent la résorption osseuse. Ils font partie du traitement standard des métastases osseuses et du myélome multiple : on les utilise pour maîtriser ou prévenir les signes cliniques comme l'hypercalcémie, la douleur osseuse et les fractures.

Le recours aux bisphosphonates dans le traitement des ostéopathies en oncologie dépend du type de cancer (on les utilisera préférentiellement dans les cas de cancers avec un tropisme osseux), du rapport bénéfice/souffrance, du stade du cancer et de l'espérance de vie.

Il est important de distinguer les traitements de support (hypercalcémie, douleur, ostéolyse) des traitements du cancer primaire, que constituent la radiothérapie, la chimiothérapie, la thérapie ciblée ou l'immunothérapie. Les bisphosphonates les plus fréquemment employés pour traiter les métastases osseuses sont le clodronate (Bonefos®), le pamidronate (Aredia®) et l'acide zolédronique (Zometa®). En France, la dose recommandée dans la prévention des complications osseuses chez des patients atteints de pathologie maligne à un stade avancé avec atteinte osseuse est de 4 mg d'acide zolédronique IV toutes les 3 à 4 semaines, ou 90mg de pamidronate IV toutes les 4 semaines, ou de 1600 à 3200mg/j de clodronate per os (ou 300mg/j IV pendant 2 à 5 jours).

Le dénosumab (Xgeva®), quant à lui, est administré à raison de 120mg toutes les 4 semaines par injection sous cutanée dans la cuisse, l'abdomen ou le bras.

Le service médical rendu est identique, quelle que soit la molécule sus-citée, dans le cas du myélome multiple et des métastases osseuses.

Tableau 2 : Médicaments des ostéopathies en oncologie

DCI (et nom de marque)	Dosage	Mode d'administration	Indication
Denosumab (Xgeva®)	120mg	1 injection sous-cutanée par mois	Myélome multiple, Métastases osseuses
Acide zolédronique (Zometa®)	4mg	1 perfusion IV par mois	Myélome multiple, Métastases osseuses
Pamidronate (Aredia®)	90mg	1 perfusion IV par mois	Myélome multiple, Métastases osseuses
Clodronate (Bonefos®)	400mg capsule ou 60mg solution	4 capsules/j.ou 300mg/j pendant 5j	Myélome multiple, Métastases osseuses

4. Oncogériatrie : une prise en charge particulière

L'oncogériatrie est une discipline à part entière. Elle se développe en France depuis l'élaboration du plan cancer 2003/2007, où la question de la prise en charge spécifique des personnes âgées a été posée. Auparavant, les patients âgés étaient peu traités pour leur cancer. On les pensait moins agressifs à cause du vieillissement des cellules, du ralentissement de la division cellulaire ; et le déclin progressif des fonctions des organes et de l'adaptation au stress ainsi que les fréquentes comorbidités constituaient un frein à la décision d'ajouter un traitement lourd dans cette situation de fragilité ou de vulnérabilité. C'est avec le plan cancer 2009/2013 que l'on assiste à une réelle modification de l'approche du cancer du patient âgé. Sont introduits la notion d'évaluation gériatrique en cancérologie, le rôle des Unités de Coordination en Onco-Gériatrie ou UCOG (qui permettent la collaboration entre différents acteurs comme le gériatre, psychologue, oncologue, et autres personnels médicaux et paramédicaux), ainsi que la nécessité de référentiels pour le traitement des cancers des personnes âgées.

4.1. Évaluation gériatrique en oncologie (12–15)

L'évaluation gériatrique est un préalable essentiel à la prise en charge des patients âgés en oncologie. Elle permet d'identifier une fragilité ou une vulnérabilité. Lorsqu'un cancer est diagnostiqué, la première étape consiste à remplir le questionnaire G8 par l'oncologue. C'est un outil de dépistage qui lui permet d'identifier, parmi les patients âgés atteints de cancer, ceux qui devraient bénéficier d'une évaluation gériatrique approfondie avant la mise en place d'un traitement anticancéreux. Ce questionnaire se base sur l'état de santé général du patient : alimentation, perte de poids récente, motricité, problèmes neuropsychologiques, IMC, traitements en cours, autoévaluation par le patient et âge. Suivant le score du G8, si le patient ne nécessite pas de prise en charge gériatrique, il suit le parcours habituel de la réunion de concertation pluridisciplinaire en cancérologie.

Décision thérapeutique en cancérologie

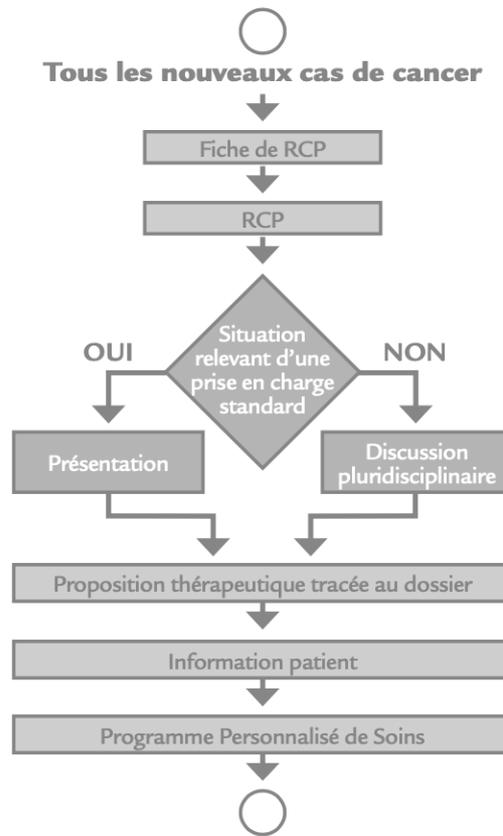


Figure 23 : Organisation de la réunion de concertation pluridisciplinaire en cancérologie (13)

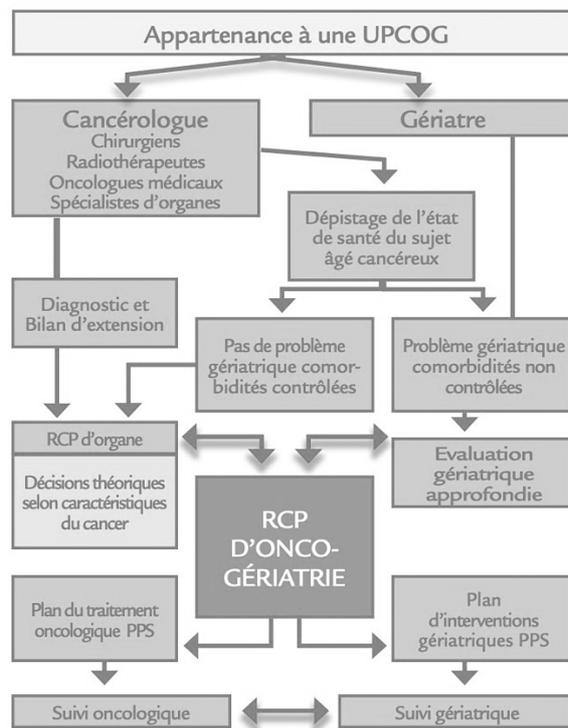


Figure 24 : Organisation de la réunion de concertation en oncogériatrie (13)

En revanche, si le score du G8 indique une fragilité, une évaluation gériatrique approfondie sera demandée et effectuée par un gériatre. L'évaluation gériatrique approfondie s'étend à plusieurs niveaux. Elle comprend une évaluation :

- de l'autonomie physique et psychocognitive (ADL : Activities of Daily Living, IADL : Instrumental Activities of Daily Living, risque de chutes)
- de l'état nutritionnel (MNA : Mini Nutritional Assessment)
- des fonctions cognitives et de la capacité mnésique (MMSE : Mini Mental State Examination)
- de l'humeur (GDS30 : Geriatric Depression Scale)
- des comorbidités et de leur sévérité (CIRSG : Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics)
- de la situation socio-économique du patient.

L'identification d'une fragilité à ce stade est importante car c'est à partir de cette évaluation que l'abstention ou l'adaptation du traitement sera décidée en Réunion de Concertation en OncoGériatrie (RCOG).

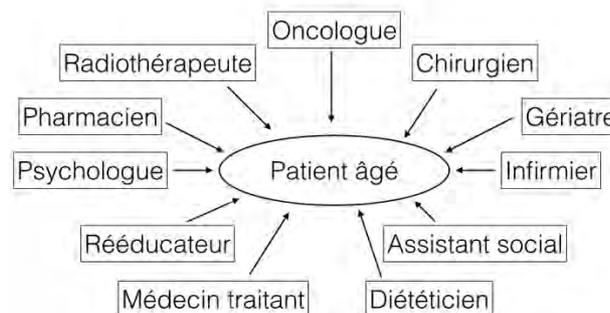


Figure 25 : Approche globale, multidimensionnelle et multidisciplinaire en oncogériatrie (14)

4.2. Adaptation des soins (13)

A partir de l'évaluation globale gériatrique, un plan de soins personnalisé est établi pour les patients les plus fragiles et dépendants. Tous les moyens thérapeutiques sont envisagés : chirurgie, radiothérapie, traitement médicamenteux, soins de support et soins palliatifs.

4.2.1. Paramètres d'adaptation des soins (13)

La prise de décision chirurgicale est effectuée en réunion de concertation pluridisciplinaire. Elle se base sur plusieurs critères : le gain présumé en autonomie (une anémie due à une tumeur peut avoir un retentissement sur l'autonomie et les fonctions intellectuelles), l'amélioration de la qualité de vie (est-ce que le patient va tolérer l'intervention chirurgicale ? il faut anticiper les complications et les risques de perte d'autonomie), la situation sociale du patient, son désir de chirurgie, l'avis de l'équipe soignante sur les comorbidités souvent nombreuses. Les plus fréquentes chez le sujet âgé sont l'hypertension artérielle (> 50 % des personnes), les arthropathies (20 à 40 %), les cardiopathies (25 à 45 %), l'ischémie cérébrale (10 %), le diabète (10 %) et la bronchopneumopathie chronique obstructive (10 %).

Chez une personne âgée, les volumes à irradier, la dose totale à délivrer, son fractionnement et son étalement, la dose par fraction, le nombre de séances par semaine, la possibilité de s'y rendre, l'association aux traitements médicamenteux et les comorbidités sont autant de paramètres discutés avant la mise en place d'une radiothérapie.

La chimiothérapie est à décider avec prudence car beaucoup de paramètres pharmacologiques sont altérés. L'absorption des médicaments est modifiée : défaut de compliance, interférences médicamenteuses, altération des fonctions digestives. La distribution des médicaments est changée par l'augmentation du contenu en graisses, la diminution de l'eau extracellulaire et du taux d'albumine sanguine. Il en résulte une augmentation du volume de distribution, une diminution de la concentration maximale et une augmentation de la demi-vie. Le métabolisme est aussi modifié par la diminution du flux sanguin hépatique, le changement du système microsomial du cytochrome P450, son inhibition ou son induction par la polymédication, ou encore les interactions médicamenteuses. Enfin, l'excrétion est différente avec une diminution de la filtration glomérulaire et l'effet des comorbidités sur la fonction rénale.

4.2.2. Traitement du cancer métastatique osseux (13,16,17)

Il faut intervenir l'ensemble des moyens thérapeutiques : chimiothérapie, hormonothérapie (cancer du sein), thérapies ciblées et aussi les biphosphonates. À ce stade de la maladie, la réflexion médicale privilégie la qualité de vie et le rapport toxicité/bénéfice. Il faut cependant considérer que même la chimiothérapie ou la thérapie ciblée, difficiles à adapter aux comorbidités et lourdes d'effets secondaires (parmi lesquelles, au niveau buccal, principalement des mucites), peuvent améliorer la qualité de vie et l'autonomie chez les patients symptomatiques en réduisant l'impact de la maladie métastatique. Certains éléments gériatriques et oncologiques sont donc indispensables à la bonne appréciation des indications thérapeutiques : sièges et nombre des sites métastatiques, nombre de chimiothérapies ou d'hormonothérapies antérieures, existence de lésions viscérales (pulmonaires, hépatiques ou cérébrales), facteurs prédictifs de réponse aux différents traitements.

Les bisphosphonates se révèle d'une grande utilité dans le traitement des métastases. Ils réduisent le risque de fracture et d'apparition de nouvelle métastase par leur effet anti-angiogénique et cytotoxique. Parce qu'ils diminuent la douleur qu'occasionnent les métastases osseuses, ils évitent le recours aux antalgiques dont l'utilisation est plus risquée à cause de l'altération des fonctions hépatiques et rénales. Les bisphosphonates apportent une réelle amélioration de la qualité de vie des patients atteints de métastases osseuses.

4.3. Soins palliatifs (13,18,19)

L'évaluation gériatrique globale permet d'identifier trois populations au sein des personnes âgées atteintes de cancer : les personnes âgées sans comorbidité sévères capables de recevoir un traitement oncologique standard, les personnes âgées fragilisées pour lesquelles un traitement est possible mais doit être adapté et prudent en tenant compte des comorbidités, et enfin les personnes âgées trop fragiles pour pouvoir bénéficier d'une prise en charge oncologique, même spécifique.

Au cours de l'évaluation gériatrique globale ou si l'état général du patient se détériore, la réflexion médicale peut donc s'orienter vers les soins palliatifs. Il s'agit dans un premier temps d'évaluer les besoins et de recueillir les attentes du patient. Cette évaluation concerne aussi bien les besoins physiques (douleur, troubles respiratoires, nausée, vomissements, troubles du transit, escarres, lésions buccales...), que psychologiques, sociaux et spirituels. La mise en place des soins tient compte des comorbidités et des traitements en cours afin d'éviter de créer un inconfort ou une toxicité supplémentaire. L'objectif des soins palliatifs est d'accompagner le patient en fin de vie avec tout le confort qu'il est possible de lui donner. Les bisphosphonates, dont le rôle principal en oncogériatrie est de traiter la douleur liée aux métastases osseuses, ont leur place dans cette prise en charge particulière.

Bibliographie

1. Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Colonna M, Dantony E, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Santé publique France; juillet 2019.
2. Daubisse-Marliac L. 15 octobre 2015. Epidemio Oncogeriatire [consulté en juillet 2020]. Disponible: http://www.medecine.ups-tlse.fr/du_diu/2016/2/EpidemioOncogeria2015_-_cle.pdf
3. Khalid Serraj. Le myélome multiple en 10 questions. Médecine Thérapeutique. 2015;21(5):366-71.
4. Mabilille C. [Thèse]. Le DKK1 et la sclérostine seraient-ils des marqueurs prédictifs de rechute du myélome ? UPS Toulouse 3; 2016.
5. 2010. M13. Item 166. Myelome Multiple [consulté en juillet 2020]. Disponible: http://www.medecine.ups-tlse.fr/DCEM2/module13/2010/M13_Item_166_Myelome_Multiple.pdf
6. Clézardin P. Mécanismes de formation des métastases ostéolytiques et ostéocondensantes des tumeurs solides. Lett Rhumatol. 2002;(284):11-5.
7. M. Gremaud, Delouche D, Monnerat C. Traitement des métastases osseuses par les bisphosphonates. Rev Médicale Suisse. 2006;2(75).
8. Dhesy-Thind S, Fletcher GG, Blanchette PS, Clemons MJ, Dillmon MS, Frank ES, et al. Use of Adjuvant Bisphosphonates and Other Bone-Modifying Agents in Breast Cancer: A Cancer Care Ontario and American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol. 2017;35(18):2062-81.
9. HAS. ZOMETA 4mg/ml, solution pour perfusion. Avis de la commission de transparence. 6 novembre 2013.
10. HAS. XGEVA 120mg, solution injectable. Avis de la commission de transparence. 11 avril 2012.
11. BONEFOS. Bayer. Monographie de produit. 2017.
12. Soubeyran P, Bellera C, Goyard J, Heitz D, Curé H, Rousselot H, et al. Screening for vulnerability in older cancer patients: the ONCODAGE Prospective Multicenter Cohort Study. PloS One. 2014;9(12).
13. Etat des lieux et perspectives en oncogériatrie. InCa: Institut national du cancer; mai 2009.
14. Mertens C, Rainfray M, Soubeyran P. Prise en charge des patients âgés atteints de cancer dans les structures de soins-Unités de Coordination en Onco-Gériatrie. 2011.
15. Martinez-Tapia C, Paillaud E, Liuu E, Tournigand C, Ibrahim R, Fossey-Diaz V, et al. Prognostic value of the G8 and modified-G8 screening tools for multidimensional health problems in older patients with cancer. Eur J Cancer. 2017;83:211-9.

16. Tralongo P, Repetto L, Di Mari A, Mauceri G, Bollina R, Ferrau' F, et al. Safety of long-term administration of bisphosphonates in elderly cancer patients. *Oncology*. 2004;67(2):112-6.
17. Vigarios E, Epstein JB, Sibaud V. Oral mucosal changes induced by anticancer targeted therapies and immune checkpoint inhibitors. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. 2017;25(5):1713-39.
18. Wong RKS, Wiffen PJ. Bisphosphonates for the relief of pain secondary to bone metastases. *Cochrane Database Syst Rev*. John Wiley & Sons, Ltd; 2002;(2).
19. Lambert K, Brown L. Guidelines on the use of bisphosphonates in palliative care. *Yorkshire Palliative Medicine Clinical Guidelines Group*; 2008.

Partie 4 : Ostéonécrose des maxillaires

L'ostéonécrose des maxillaires (ONM) induite par des médicaments anti-résorbants ou anti-angiogéniques est définie comme une exposition d'os nécrosé dans la région maxillo-faciale persistant depuis plus de 8 semaines suite ou au cours d'un traitement médicamenteux, sans antécédent de radiothérapie cervico-faciale ou de métastase osseuse.

1. Description de la pathologie (30,31)

1.1. Aspect clinique

L'ostéonécrose des maxillaires apparaît comme une zone d'os exposé, de couleur jaunâtre et souvent indolore. La présence de séquestres osseux est révélée par le sondage de l'os, qui est indolore et dépourvu de saignement. La gencive en périphérie de la lésion paraît la plupart du temps saine ou légèrement inflammatoire. Dans les cas plus avancés de la pathologie, la gencive peut devenir plus inflammatoire. L'os nécrosé ne pouvant plus se défendre vis-à-vis des agressions par les micro-organismes, une surinfection peut s'ajouter aux signes cliniques et se caractériser par un œdème, un écoulement de liquides séropurulents et des fistules muqueuses ou cutanées. Des fractures spontanées peuvent aussi apparaître, occasionnant, à l'instar de l'inflammation gingivale et de l'infection, des douleurs importantes.

1.2. Aspect histologique

La réalisation d'une biopsie n'est pas recommandée, les gestes invasifs au niveau de la lésion pouvant entraîner une extension de la nécrose. Cependant, elle est parfois nécessaire lorsqu'il y a un doute sur le diagnostic, et permet de différencier une nécrose osseuse d'une métastase. L'étude histopathologique révèle un os nécrosé, dépourvu de cellules osseuses et de vaisseaux, sans zones de remodelage actif. On observe également la présence de débris bactériens et de tissu de granulation, révélateur d'une inflammation.

Un infiltrat inflammatoire est décelable et se compose de polynucléaires neutrophiles, de lymphocytes et de plasmocytes, tandis que l'on retrouve fréquemment une colonisation de l'os par des bactéries de type actinomyces (2/3 des cas).

1.3. Aspect radiologique

Les radiographies conventionnelles (rétro-alvéolaire et orthopantomogramme) ne sont pas d'une grande utilité dans le diagnostic de l'ostéonécrose. Elles ne mettent en évidence la pathologie qu'à un stade de nécrose avancé (entre 30 et 50% de perte de masse minérale). D'autres examens d'imagerie permettent une détermination plus précise de l'atteinte osseuse (scanner) et des tissus mous (IRM).

1.4. Classification

La classification de l'ONM de l'American Association of Oral and Maxillofacial Surgery (AAOMS) de 2006 modifiée en 2009 puis en 2014 comporte 5 catégories de patients.

Tableau 2 : Classification des stades de l'ONM (31)

Patients à risque	Patients asymptomatiques sans nécrose apparente ayant reçu un traitement inhibiteur de la résorption osseuse ou anti-angiogénique
Stade 0	<p>Patients sans nécrose apparente mais présentant des symptômes et des signes cliniques ou radiographiques non spécifiques</p> <p>Symptômes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Odontalgie non expliquée par une cause odontogène • Douleur osseuse sourde dans la mâchoire, qui peut irradier vers la région temporo-mandibulaire • Douleur dans les sinus qui peut être associée à une inflammation et un épaissement de la paroi sinusienne • Fonction neurosensorielle altérée <p>Signes cliniques :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mobilité et pertes dentaires non expliquées par une maladie parodontale chronique • Fistule périapicale ou parodontale non associée à une nécrose pulpaire causée par des caries, des traumatismes ou des restaurations <p>Signes radiographiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Perte ou résorption osseuse alvéolaire non attribuable à la maladie parodontale chronique • Modifications du schéma trabéculaire - os dense et pas de nouvel os dans les alvéoles d'extraction • Régions d'ostéosclérose impliquant l'os alvéolaire ou l'os basilaire environnant • Épaississement ou obscurcissement du ligament parodontal (épaississement de la lame dure-mère, sclérose et espace ligamentaire parodontal réduit)
Stade 1	<p>Patients asymptomatiques présentant un os exposé ou nécrotique sans signe d'infection</p> <p>Le stade 1 est défini comme un os exposé et nécrotique ou une fistule qui sonde l'os chez des patients asymptomatiques et n'ayant aucun signe d'infection. Ces patients peuvent également présenter les résultats radiographiques mentionnés pour le stade 0, qui sont localisés dans la région osseuse alvéolaire.</p>
Stade 2	<p>Patients présentant un os exposé ou nécrotique, souffrant de douleur et ayant des signes d'infection</p> <p>Le stade 2 est défini comme un os exposé et nécrotique ou une fistule qui sonde l'os avec des signes d'infection. Ces patients sont généralement symptomatiques. Ils peuvent également présenter les résultats radiographiques mentionnés pour le stade 0, qui sont localisés dans la région osseuse alvéolaire.</p>
Stade 3	<p>Patients avec le même schéma que pour le stade 2 et présentant au moins un des signes suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Os nécrotique exposé s'étendant au-delà de la région de l'os alvéolaire (c.-à-d. bord inférieure et ramus dans la mandibule, sinus maxillaire et zygoma dans le maxillaire) • Fracture pathologique • Fistule extra-buccale • Communication oro-sinusienne ou oro-nasale • Ostéolyse s'étendant au bord inférieur de la mandibule ou au plancher sinusien

2. Pourquoi l'os alvéolaire ?

L'os alvéolaire est la partie des os maxillaire et mandibulaire qui supporte les dents. Il se forme en même temps qu'elles se développent et font leur éruption. Il se résorbe ensuite progressivement avec la perte des dents ou au cours d'affections dentaires et parodontales. L'organisation élémentaire du tissu osseux est la même quel que soit l'os de l'organisme, mais il existe tout de même quelques particularités concernant l'os alvéolaire.

2.1. Architecture de l'os alvéolaire

L'os alvéolaire est constitué en périphérie par une couche d'os compact : la corticale externe. C'est elle qui assure le rôle de protection contre les chocs au niveau de la face et qui permet l'insertion des muscles masticateurs et faciaux, donc les mouvements de la mâchoire et des lèvres. L'os alvéolaire possède également une corticale interne en contact avec les dents : c'est la paroi alvéolaire. Elle est qualifiée de lame cribliforme car elle est constituée de petites invaginations dans lesquelles s'insèrent les fibres du desmodonte. Ces dernières transmettent les forces exercées sur les dents vers l'os et sont alimentées par les vaisseaux et les nerfs qui proviennent de l'os alvéolaire. Cette enveloppe compacte renferme un os trabéculaire dont la structure moins dense, permet d'une part de contenir de la moelle osseuse au sein des cavités médullaires, et d'autre part, par l'orientation des trabéculation, de supporter les forces occlusales.

2.2. Sensibilité de l'os alvéolaire à l'ONM

L'ostéonécrose induite par les bisphosphonates touche essentiellement l'os alvéolaire. On parle d'ailleurs d'ostéonécrose des maxillaires en référence à sa localisation. Cet os, peu sensible à l'ostéoporose, est cependant le plus affecté par les effets secondaires des médicaments qui traitent cette pathologie. Pourquoi ?

2.2.1. Particularités de l'os alvéolaire (32)

Pour s'adapter aux contraintes occlusales, l'os alvéolaire est en remaniement permanent et sur une très grande surface (toutes les alvéoles sont en remaniement constant, la phase de quiescence y est très courte). C'est l'os du corps qui se remodèle le plus. De plus, c'est le seul os au contact direct de l'environnement extérieur. Il est seulement protégé par 2 à 3 mm d'épithélium et de conjonctif au niveau des sulcus dentaires. Une infime altération de l'attache épithélio-conjonctive expose l'os aux agressions bactériennes. La corticale externe est parfois très mince, voire inexistante. C'est surtout le cas au niveau des incisives maxillaires. On trouve des anomalies de la corticale dans 20% des dents. La plus courante est la fenestration. Il s'agit d'une partie isolée d'os où la racine est mise à nu, et où sa surface n'est recouverte que par le périoste et la gencive sus-jacente. On imagine facilement qu'un traumatisme occlusal, une malocclusion, ou la moindre affection parodontale peut avoir des conséquences importantes sur un os avec une corticale aussi fragile.

2.2.2. L'os alvéolaire de la personne âgée

Chez la personne âgée, les dents ont subi une importante migration mésio-occlusale, ajoutant des zones de remodelage aux nombreux sites déjà en cours de remaniement physiologique. Le remodelage implique une résorption de l'os avant de le reformer. Plus il y a de sites de remodelage, plus il y a d'os résorbé et plus il est fragile. Les zones d'hypofonction sont plus nombreuses en raison de la perte des dents, de l'usure dentaire, des troubles musculo-articulaires qui arrivent avec le temps, ainsi qu'avec l'alimentation qui devient moins solide. Les trabéculations se font moins nombreuses, moins épaisses et moins denses. L'os devient plus fragile aux agressions traumatiques. Les zones de trauma occlusal sont aussi plus nombreuses. La perte des dents reporte toutes les forces sur les dents restantes, le calage antéro-postérieur est moins efficace, la fonction canine a disparu. Les dents sont moins protégées des traumatismes occlusaux et la lamina dura se résorbe. Le desmodonte s'épaissit et le risque d'infection augmente, ou alors il s'affine et le risque d'ischémie augmente.

Les pathologies du parodonte, plus importantes chez les personnes âgées en raison de l'usure dentaire, d'une alimentation modifiée et d'un brossage moins efficace, sont aussi responsables de mobilités et de déplacement dentaires à l'origine de trauma occlusal. De plus, l'inflammation fragilise l'attache épithélio-conjonctive et ouvrent la porte aux bactéries qui atteignent facilement l'os alvéolaire. Elles franchissent la première barrière altérée, passent facilement les fibres de Sharpey, minéralisées seulement à leurs extrémités et fragilisées par les contraintes d'une vie, et pénètrent dans l'os où elles sont protégées des mesures d'hygiène classiques.

3. Physiopathologie (31,33)

Les causes de l'ostéonécrose médicamenteuse ne sont pas encore bien connues.

3.1. Inhibition du remodelage osseux par hypocellularité

Au cours de la phase de résorption, les ostéoclastes acidifient la chambre de résorption via leurs pompes à protons. Les bisphosphonates, attirés par cette acidité, sont absorbés par les ostéoclastes. L'os alvéolaire, dont le remaniement est très important, est un terrain de choix pour les bisphosphonates. Une fois dans les ostéoclastes, les bisphosphonates entraînent une perte d'adhérence de ces derniers, qui se détachent de la matrice, puis meurent par apoptose. Les bisphosphonates diminuent aussi la formation des ostéoclastes en empêchant la fusion de leurs précurseurs et favorisent l'activation des ostéoblastes. (34,35)

L'effet des bisphosphonates sur la résorption osseuse est différente selon la présence ou l'absence d'azote dans la structure du radical R2.

- Les non aminobisphosphonates (1^e génération), après internalisation dans les ostéoclastes, sont métabolisés en analogues non hydrolysables de l'ATP. Cela provoque une mauvaise interprétation des organites des ostéoclastes, et une diminution de production d'ATP, molécule d'énergie nécessaire à de nombreuses enzymes, dont la pompe à protons qui ne peut plus acidifier la chambre de résorption.

L'activité des ostéoclastes s'en trouve réduite, et, par manque d'ATP, les cellules meurent par épuisement.

- Les aminobisphosphonates (2^e et 3^e générations) agissent de façon indirecte sur les ostéoclastes, en interférant avec la voie du mévalonate : voie de synthèse du cholestérol.

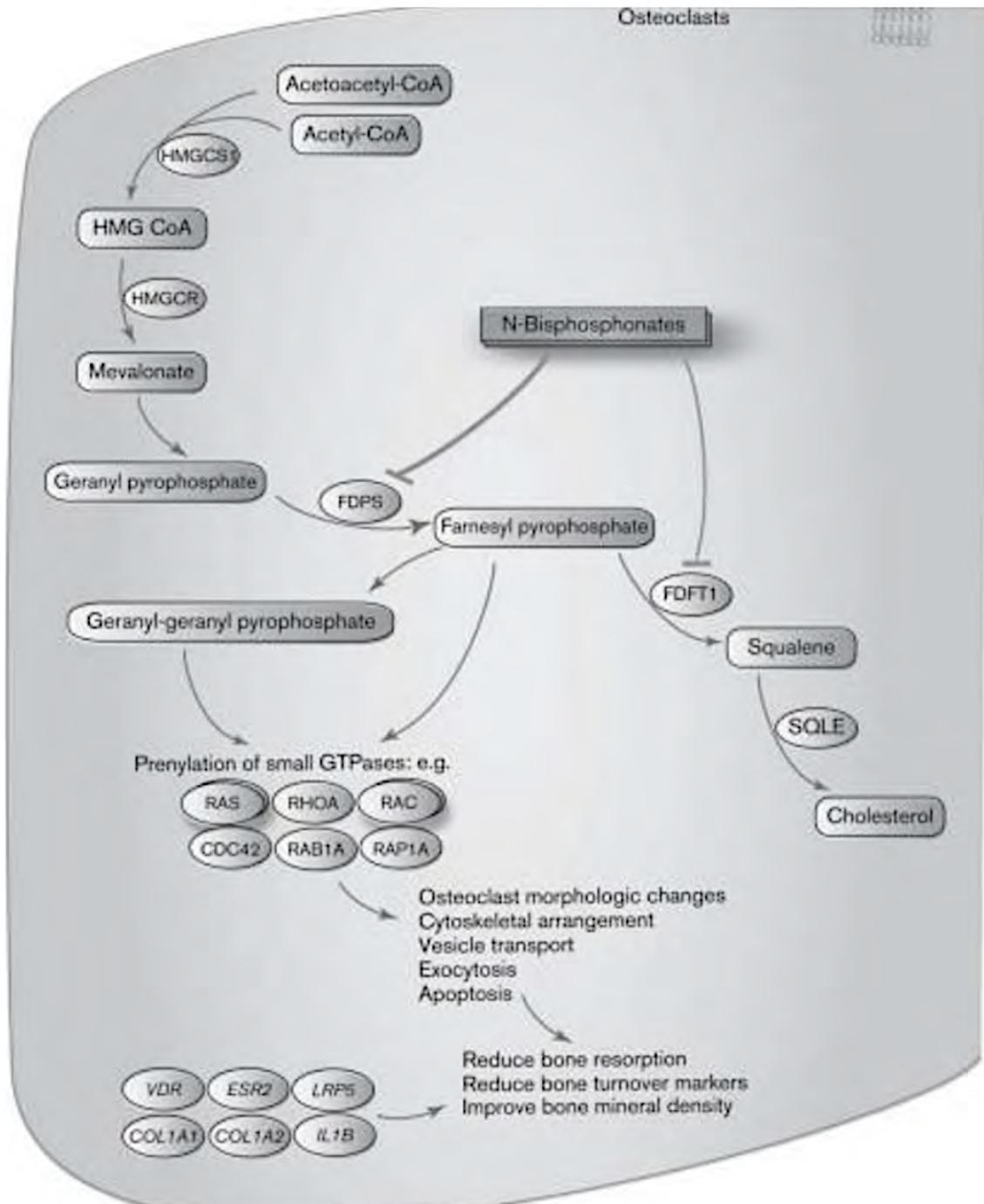


Figure 26 : Mécanisme d'action des aminobisphosphonates sur les ostéoclastes (7)

Les aminobisphosphonates inhibent la farnésyl diphosphate synthase (FDPS), une enzyme impliquée dans la formation des stérols (dont le cholestérol) et des lipides isoprénoïdes. Les lipides isoprénoïdes sont responsables de la prénylation (modification post-traductionnelle) des GTPases, protéines de signalisation qui régulent la formation de la bordure en brosse, l'organisation du cytosquelette et le trafic de vésicules. Des fonctions requises pour la fonction ostéoclastique. La prénylation est nécessaire au bon fonctionnement de ces protéines puisque le greffage de la chaîne hydrophobe sert à ancrer les protéines dans les membranes cellulaires, et peut également participer à des interactions protéine-protéine. En présence de bisphosphonates, les ostéoclastes ne peuvent donc plus fabriquer une membrane cytoplasmique fonctionnelle et ils meurent par apoptose. (34)

Récemment, il a été découvert que les bisphosphonates agissent aussi par voie indirecte sur les ostéoclastes, en se fixant d'abord sur les ostéoblastes et les ostéocytes. D'une part, ils inhiberaient la production de RANK-L par les ostéoblastes, et augmenteraient leur production d'OPG, induisant une inhibition indirecte de la résorption osseuse. D'autre part, l'augmentation de la production d'OPG par les ostéoblastes serait associée à une diminution de la production de M-CSF, ce qui entraînerait une diminution de la formation des ostéoclastes. Enfin, les bisphosphonates pourraient également limiter l'apoptose des ostéoblastes et des ostéocytes en activant une cascade de phosphorylation inhibant notamment les protéines BAD et C/EBP β aux propriétés pro-apoptotiques.

Les inhibiteurs de la résorption osseuse comme les bisphosphonates ou le dénosumab, nous venons de le voir, inhibent la différenciation, l'activité et même la survie des ostéoclastes. La résorption étant plus faible, les signaux de la phase d'inversion (libération des IGF1 et 2, TGF β , BMPs enfouis dans la matrice) sont limités et le remodelage est altéré. Du fait des fortes contraintes mécaniques que subit l'os alvéolaire, des micro fractures peuvent se former et le fort taux de remodelage osseux nécessaire à leur réparation pourrait expliquer la nécrose dans des conditions de renouvellement limité par des médicaments.

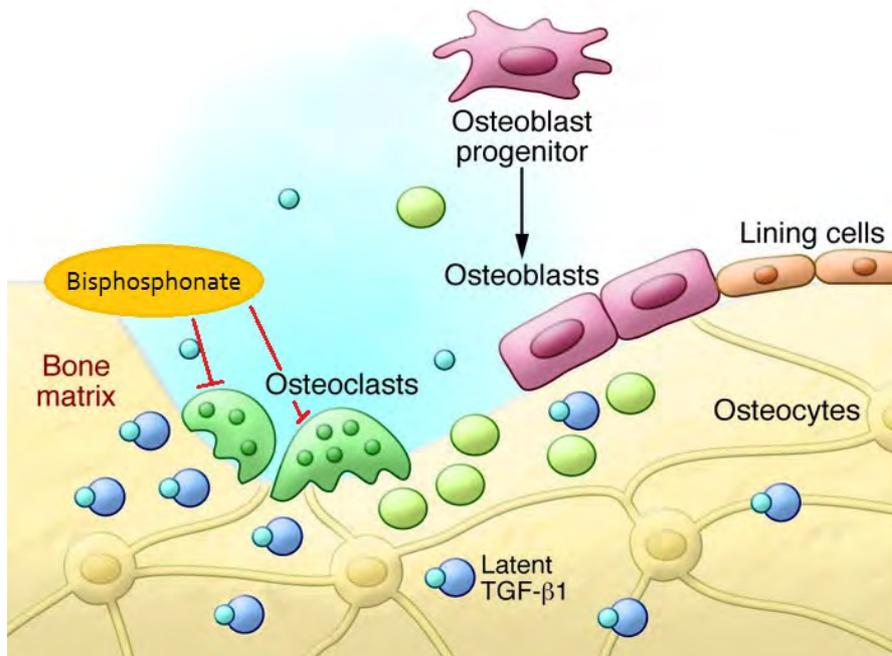
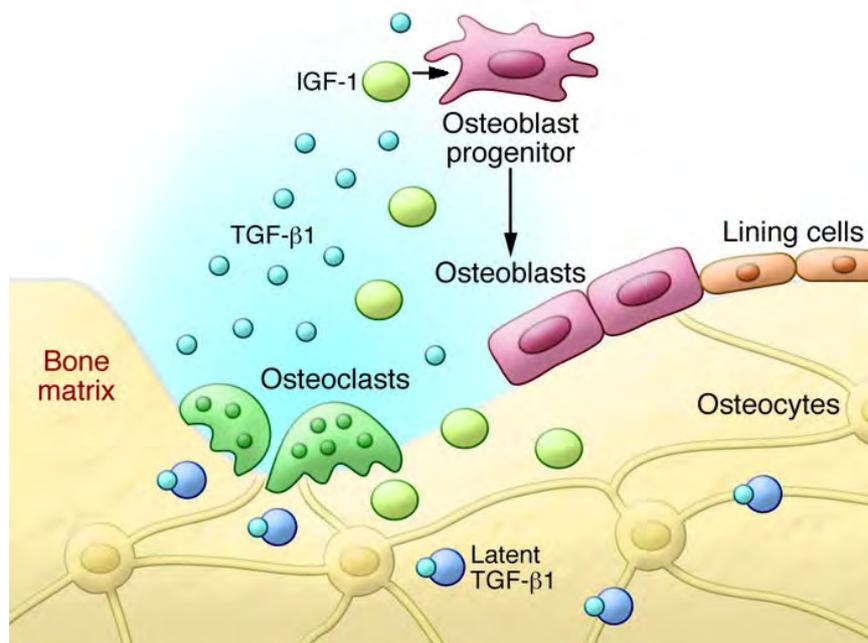


Figure 27 : Inhibition des facteurs d'inversion sous l'action des bisphosphonates (11)

3.2. Inhibition de la vascularisation : propriétés anti-angiogéniques des bisphosphonates

L'angiogenèse est la formation de nouveaux vaisseaux sanguins. Les bisphosphonates diminuent ce processus de vascularisation par inhibition de la prolifération des cellules endothéliales et par induction de leur apoptose. De plus, ils diminueraient le taux de VEGF (vascular endothelium growth factor) circulant, facteurs impliqués dans la formation des vaisseaux. Un os moins vascularisé est un os moins alimenté en oxygène, en cellules et en minéraux. Il en résulte une ischémie propice au déclenchement d'une nécrose. La vascularisation terminale de la mandibule semble encore augmenter l'incidence d'ostéonécrose par rapport au maxillaire.

3.3. Infection et inflammation des tissus (2)

Beaucoup d'études ont rapporté que l'ostéonécrose des maxillaires est souvent causée par l'avulsion de dents atteintes d'infection parodontale ou péri-apicale.

L'exposition de l'os aux bactéries présentes dans la cavité buccale et sur le site de l'infection dentaire est inévitable lors d'une avulsion. Une étude a révélé la présence de bactéries type actinomyces dans des échantillons de séquestres retirés chez des patients atteints d'ostéochimionécrose. L'os, moins cellulaire, moins vivant, se défend moins bien vis-à-vis des agressions traumatiques et infectieuses. Suite à cette découverte, d'autres études ont été réalisées dans le but de déterminer la composante infectieuse de l'ostéonécrose. Il semblerait que ces bactéries soient associées à des champignons et des virus pour former un biofilm complexe et structuré, qui nécessiterait une prise en charge plus élaborée que l'antibiothérapie actuellement proposée pour traiter l'ostéochimionécrose.

3.4. Toxicité sur les tissus mous (2,12)

Parmi les effets indésirables des bisphosphonates, il est important de relever l'irritation qu'ils provoquent sur les muqueuses gastro-intestinales. C'est la première raison d'arrêt du traitement par les patients. Par extension à la cavité buccale, l'examen cytologique des muqueuses en regard de sites d'ostéochimionécrose met aussi en évidence la présence de cellules inflammatoires. De plus, des essais *in vitro* ont montré une diminution de la prolifération de cellules épithéliales buccales et une augmentation de leur apoptose lors d'une exposition aux bisphosphonates. Ces différents phénomènes couplés entre eux pourraient expliquer la survenue d'une ulcération muqueuse, qui occasionnerait une exposition indésirable de l'os sous-jacent, retarderait sa cicatrisation et le rendrait plus vulnérable à une surinfection.

4. Facteurs de risques

4.1. Risques liés au traitement

4.1.1. Type de molécule (13,14)

Des études ont montré que le risque de survenue d'une ostéochimionécrose est différent selon la molécule utilisée. Dans le cas des bisphosphonates, la probabilité de développer une ONM est plus importante lorsque la puissance d'inhibition de la résorption et la biodisponibilité sont élevées. Ainsi, il semblerait que le risque de développer une ONM soit 10 fois plus élevé avec le zolédronate qu'avec le pamidronate. Concernant le dénosumab, le risque d'ONM est faible. D'après l'étude FREEDOM menée sur 6 ans sur plus de 2000 patientes, 2 cas d'ONM ont été rapportés.

4.1.2. Voie d'administration (2,15)

On dissocie les formes injectables des formes prises par voie orale. Ruggiero et al, en 2014, ont collecté un ensemble de données relatives à la survenue d'ONM en fonction du traitement reçu. Ils concluent à un risque réel bien que très faible d'ONM quelle que soit la voie d'administration. Ils différencient d'abord les indications et notent une prévalence plus importante d'ONM dans le traitement de pathologies malignes (entre 0,7% et 6,7%) que dans le traitement de l'ostéoporose. Selon eux, le risque de développer une OCN est 100 fois plus important dans le cas d'un cancer que dans celui de l'ostéoporose.

Puis ils distinguent la voie orale (bisphosphonates) de la voie injectable (bisphosphonates par injection intraveineuse et dénosumab par injection sous-cutanée), et relèvent une prévalence légèrement plus importante pour la voie intraveineuse dans les premières années de traitement. La prévalence d'ONM par voie orale se situe entre 0,00038% et 0,21% après 4 ans de prise, alors qu'elle est entre 0,017% et 0,04% par voie injectable. La Société Française de Stomatologie, Chirurgie Maxillo-Faciale et Chirurgie Orale (SFSCMF) reprend les mêmes données en dans ses recommandations de 2013.

4.1.3. Durée du traitement

Quel que soit le type de prise (orale ou par injection), plus la durée du traitement est importante, plus le risque de développer une ONM est élevé. On note une nette augmentation du risque au-delà de 4 ans de traitement, passant d'un risque presque nul la première année à une prévalence de 0,21% à 4 ans.

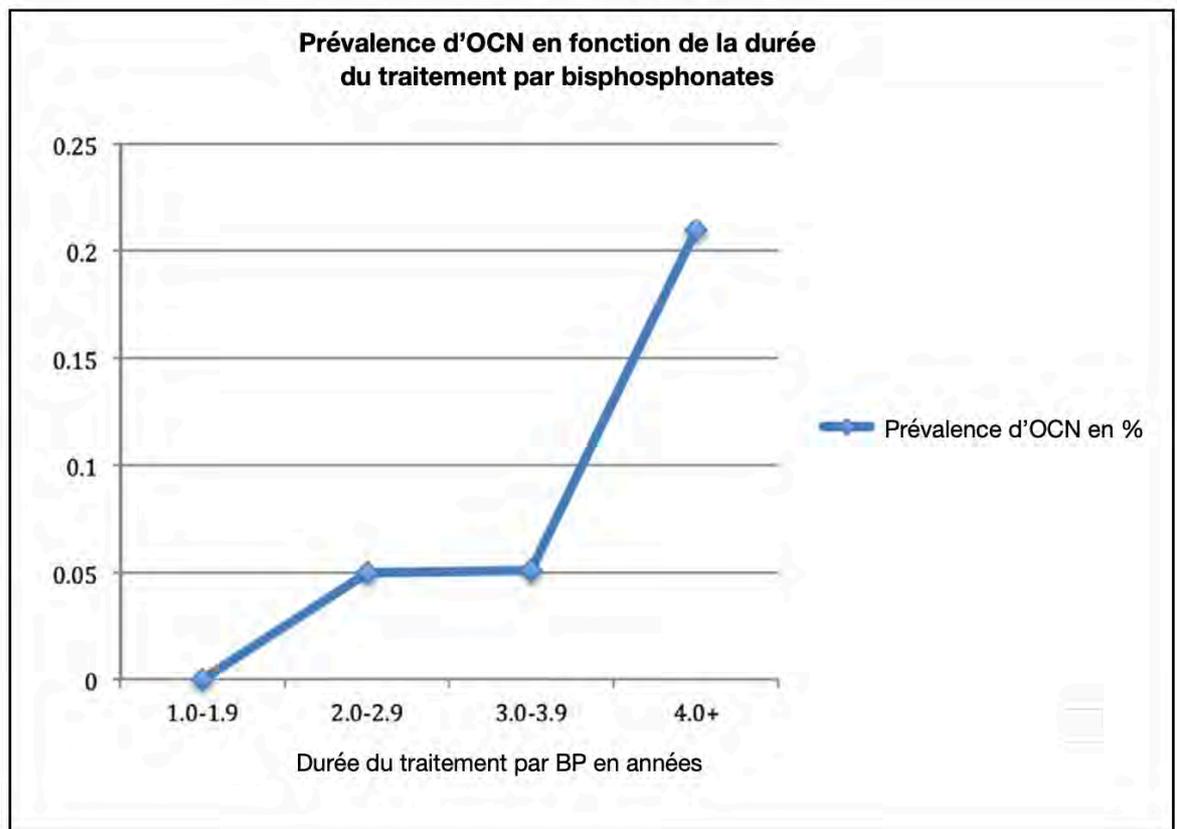


Figure 28 : Fréquence d'ostéochimionécrose en fonction du temps de traitement (2)

4.2. Facteurs locaux

4.2.1. Gestes chirurgicaux

Les gestes de chirurgie dentaire ou parodontale constituent un élément déclencheur d'ONM majeur. Il est actuellement difficile d'estimer le risque pour un patient sous traitement anti-résorbant de développer une ONM à la suite d'une extraction. La meilleure estimation actuelle, toujours selon Ruggiero et d'après une étude prospective réalisée sur 194 patients, est de 0,5% de risque d'ONM après d'une extraction dentaire chez un patient sous bisphosphonates oraux.

4.2.2. Comorbidités locales

Les inflammations et infections parodontales ou péri-apicales sont d'autres facteurs de risque reconnus d'ONM. Dans 50% des cas d'ONM chez des patients sous bisphosphonates, on note une inflammation préexistante au niveau oral. C'est aussi pour cela que l'estimation du risque d'ONM après une extraction est difficile à faire. On ne sait pas déterminer si l'ONM est apparue à cause du geste chirurgical ou bien à cause de l'état pathologique antérieur à l'acte ou à cause des deux.

D'autre part, il semble que tout traumatisme sur les gencives ou sur l'os, qu'il soit d'origine dentaire ou non, ait une incidence sur l'augmentation du risque de développer une ONM. Une blessure, une prothèse iatrogène peuvent entraîner une inflammation des gencives et de l'os sous-jacent.

4.2.3. Facteurs anatomiques (16)

La prévalence d'ONM est plus importante à la mandibule qu'au maxillaire. Cela s'explique notamment par la vascularisation terminale de l'os mandibulaire.

D'autres anomalies anatomiques comme les exostoses (tori mandibulaires ou torus palatin) sont des zones plus susceptibles de subir des contraintes traumatisantes (frottement, appui des prothèses amovibles). Une étude de 2005 (Marx et al) confirme la relation entre ONM et présence de tori.

4.3. Facteurs généraux

4.3.1. Age et sexe

L'âge est un facteur de risque systémique fréquemment cité. Cela est en partie lié au fait que les indications des traitements anti-résorbants sont destinées à des pathologies qui touchent majoritairement les sujets âgés (ostéoporose, cancer). Cependant, les bisphosphonates sont aussi prescrits chez les enfants pour le traitement de l'ostéogenèse imparfaite et aucun cas d'ONM n'a encore été reporté. Il faut donc associer la survenue des ONM à d'autres facteurs.

La prévalence d'ONM est aussi plus importante chez la femme, principales consommatrices de bisphosphonates et d'anti-angiogéniques, pour traiter l'ostéoporose post ménopausique très répandue et le cancer du sein.

4.3.2. Comorbidités

Il y a une relation entre certaines pathologies malignes et la survenue d'ONM. Les myélomes multiples sont parmi les cancers les plus influents dans le développement d'ONM. L'anémie (hémoglobine <10g/dL) et le diabète (microcirculation sanguine réduite, retard de cicatrisation) sont aussi considérés comme des facteurs de risque d'ONM.

4.3.3. Facteurs chimiques (17–19)

Parmi les facteurs médicamenteux, il y a une association entre la prise de corticostéroïdes et l'augmentation du risque d'ONM. De même, la prise concomitante d'anti-angiogéniques et d'anti-résorbants augmente le risque d'ONM. L'AFSSAPS a d'ailleurs mis en garde en 2010 les professionnels de santé concernant la prise de sunitib et de bevacizumab chez les patients sous bisphosphonates. En 2017, une même lettre concernait l'acide zolédronique.

Il existe aussi un lien entre la consommation d'alcool, la consommation de tabac et une hygiène bucco-dentaire déficiente et le risque de survenue d'ONM.

4.3.4. Facteurs génétiques

Une corrélation entre le développement d'ONM et des variations génétiques au sein des chaînes impliquées dans le turn-over osseux, la formation de collagène et la densité osseuse a récemment été trouvée. Il s'agit du polymorphisme nucléotidique : la variation concerne un seul nucléotide sur l'ensemble de la chaîne. Certaines personnes, par leur singularité génétique, sont donc plus exposées à cette complication des bisphosphonates que d'autres qui n'ont pas les mêmes allèles.

4.4. Prédicibilité du risque (15)

Le dosage sérique du Télopeptide C-Terminal du collagène type 1 est utilisé pour mesurer la résorption osseuse. Plus il est élevé, plus la résorption est importante. Plusieurs études ont été réalisées dans l'objectif de déterminer un lien entre ce dosage et le risque d'ONM. Cependant, les résultats n'ont pas permis de montrer l'intérêt de ce dosage dans la prédiction du risque d'ONM. Les tests génétiques focalisés sur des gènes prédéfinis (VEGF, facteurs de l'hémostase, CYP2C8, aromatasase, récepteur des œstrogènes, protéines du métabolisme osseux) ne permettent pas non plus de déterminer la valeur du risque d'ONM.

A ce jour, le risque de survenue d'une ONM n'est pas prédictible. Les patients âgés cumulent un grand nombre de facteurs de risques : prise de bisphosphonates par injection pour améliorer l'observance, infections dentaires, parodontopathies, prothèses amovibles plus ou moins adaptées, hygiène difficile, autres traitements, diabète. Cette population semble être plus à risque. Cependant, aucune étude n'a encore été faite pour étudier la relation entre l'apparition d'ONM et le nombre de facteurs de risques.

5. Épidémiologie

La prévalence des ONM est difficile à évaluer. Elle est probablement fortement sous-estimée par manque d'examen bucco-dentaire chez de nombreux patients. Les données retrouvées concernent principalement les ONM survenues dans les cas d'administration intraveineuse. Cependant, même si les cas sont moins nombreux, des ONM sont aussi rapportées chez des patients traités par bisphosphonates oraux. Ruggiero et al ont sélectionné un ensemble de données dans des grandes populations (au moins 500 sujets) et avec le plus haut niveau de preuve disponible (revues systématiques, études de cohorte prospectives, essais randomisés contrôlés). L'incidence est nettement supérieure dans le traitement de pathologies malignes (entre 0,33 et 6,7%) à celui de l'ostéoporose (0,004% dans une population de 90000 sujets sous bisphosphonates oraux).

Tableau 3 : Fréquence d'apparition d'ONM en fonction de l'indication, de la molécule et de la voie d'administration (2)

Indications for Treatment	Medications						Study Design
	Placebo	Zoledronate	Oral BP	Denosumab	Bevacizumab	Bevacizumab and Zoledronate	
Malignancy							
Guarneri et al ⁸⁶ (2010)					0.2% (1,076)	0.9% (233)	systematic review
Qi et al ⁸¹ (2013)	0% (1,450)	1.1% (2,928)		1.9% (4,585)			systematic review
Scaglioti et al ⁸⁵ (2012)		0.8% (400)		0.7% (411)			RCT
Coleman et al ⁸² (2011)	0% (1,675)	0.7% (1,665)					RCT
Vahsevanos et al ⁸⁴ (2009)		6.7% (1,163)					prospective cohort study
Mauri et al ⁸⁵ (2009)	0.019% (5,382)	0.33% (3,987)					systematic review
Osteoporosis							
Papapoulos et al ²¹ (2012)	0% (3,383)			0.04% (4,549)			RCT
Grbic et al ⁸⁹ (2010)	0.020% (4,945)	0.017% (5,864)					systematic review
Malden and Lopes ⁸⁸ (2012)			0.004% (90,000)				prospective cohort study
Lo et al ⁸⁷ (2010)			0.1%* (8,572)				cross-sectional

Note: Sample size is presented within parentheses.
Abbreviations: BP, bisphosphonate; RCT, randomized controlled trial.
* Prevalence estimate. All other frequencies reported in the table are incidences.
Ruggiero et al. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. J Oral Maxillofac Surg 2014.

En France, la synthèse de l'AFSSAPS s'appuie sur les résultats de Ruggiero (2004) et de Khosla (2007). Elle évalue le risque d'ONM entre 0,8 et 12% pour le traitement des pathologies malignes et à 1/100000 dans le traitement de l'ostéoporose. Cette différence de risque entre les deux populations a mené à des recommandations différentes en fonction de la pathologie.

6. Recommandations de l'AFSSAPS

Suite aux nombreuses déclarations d'ONM en rapport avec la prise de bisphosphonates et autres traitements anti-résorbants, des recommandations ont été établies par l'AFSSAPS en 2007, basées sur l'avis de l'American Dental Association (ADA) de 2004. La SFSCMF a publié en 2013 des recommandations de bonnes pratiques qui s'appuient sur l'évaluation individuelle du risque d'ONM.

6.1. Évaluation du risque (15)

Elle se base sur l'évaluation individuelle liée au patient ainsi qu'à l'acte de chirurgie dentaire.

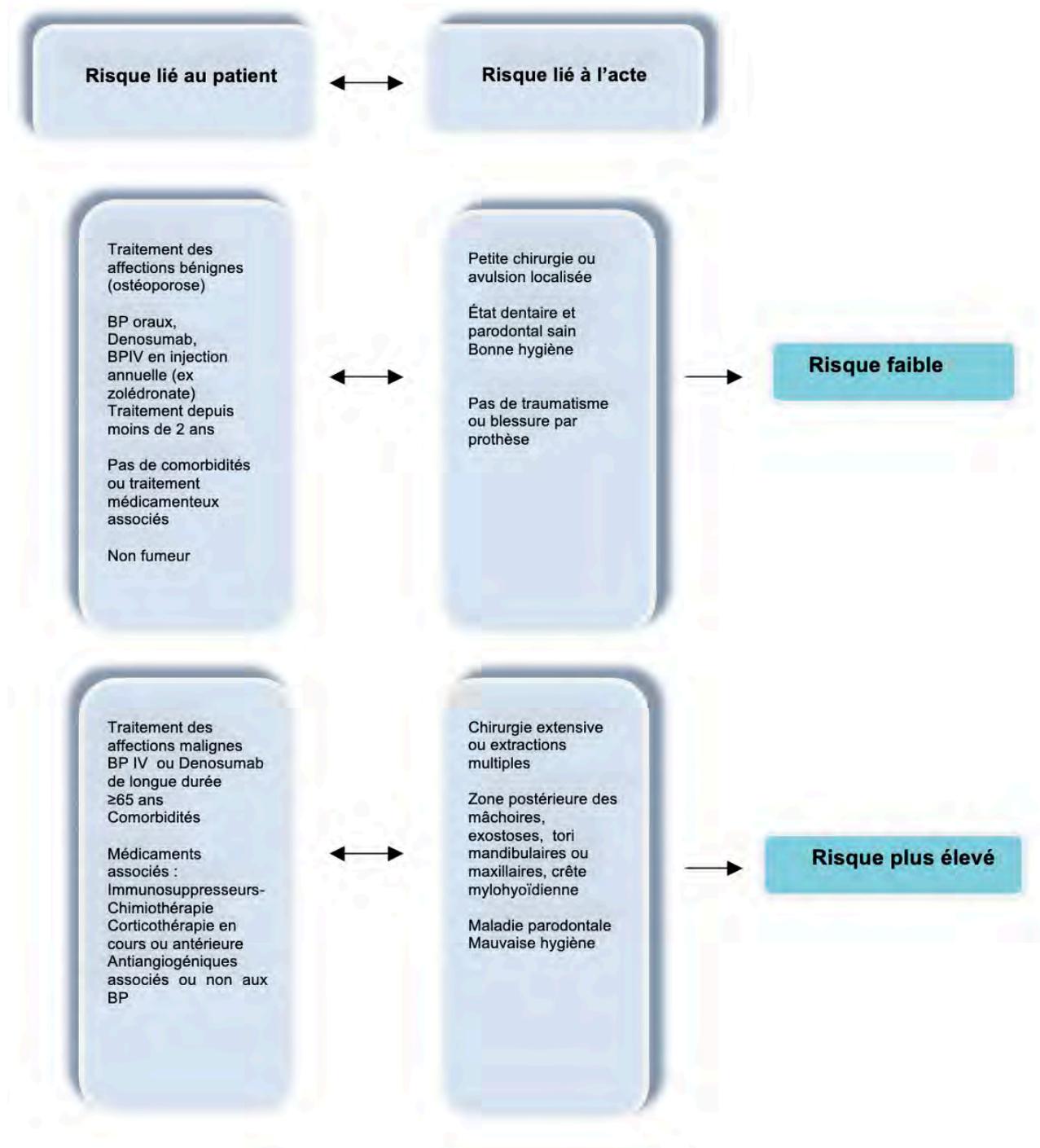


Figure 29 : Évaluation du risque individuel d'ONM dans le cas d'un d'acte dentaire

Dans le cas de l'ostéoporose, on retiendra qu'au-delà du type de molécule, c'est avant tout la durée du traitement, les comorbidités et les médicaments associés qui sont les facteurs de risque les plus importants.

6.2. Recommandations avant mise en place d'un traitement anti-résorbant (20)

6.2.1. Chez les patients devant recevoir des bisphosphonates pour une pathologie maligne

L'AFSSAPS déclare « indispensable » la réalisation d'un bilan bucco-dentaire par un chirurgien-dentiste ou stomatologue ainsi qu'un examen radiologique panoramique, complété si nécessaire par des rétro-alvéolaires, soumis à l'appréciation du praticien avant toute instauration d'un traitement anti-résorbant. Il est conseillé d'assainir la situation bucco-dentaire avant de commencer le traitement anti-résorbant, c'est-à-dire : « effectuer les soins dentaires nécessaires, éliminer tous les foyers infectieux, attendre la cicatrisation des muqueuses (14 à 21 jours) et, dans la mesure du possible, la cicatrisation osseuse complète (120 jours) ». La mise à jour de l'article de Ruggiero précise que les dents non restaurables et celles avec un pronostic faible doivent être extraites, de manière à éviter des écueils ultérieurs. Le contrôle carieux, parodontal et de l'hygiène doit être instauré avant le début du traitement et maintenu indéfiniment. Il ne faut pas oublier d'examiner les zones muqueuses potentiellement traumatisées chez les patients en denture partielle, particulièrement le bord lingual en cas de port de prothèse. (2)

6.2.2. Chez les patients devant recevoir des bisphosphonates pour l'ostéoporose

Les précautions précédentes sont recommandées dans des proportions moindres. Le bilan bucco-dentaire est « recommandé », sans être qualifié d'indispensable. Les soins dentaires peuvent être réalisés avant le début du traitement par anti-résorbants mais ils ne doivent pas le retarder chez les patients à risque élevé de fractures (T-score <3, antécédents de fractures sévères, FRAX élevé). Il est important de développer des habitudes d'hygiène et de suivi bucco-dentaire au cours du traitement, puisque le risque d'ONM augmente après 4 ans d'utilisation.

6.3. Prévention du risque d'ONM chez les patients sous anti-résorbants ne présentant pas de symptômes

6.3.1. Dans le cadre d'une pathologie maligne

Il est indispensable de maintenir une bonne hygiène et de réaliser un examen bucco-dentaire tous les 4 mois par un spécialiste. Toute chirurgie est contre-indiquée. Les avulsions doivent se limiter aux dents non conservables, c'est-à-dire aux dents avec une mobilité de stade 3 ou une infection active, et doivent être réalisées dans des conditions les moins traumatisantes possibles. Les dents présentant des symptômes moins importants doivent être conservées et traitées en conséquence : attelle parodontale pour les dents mobiles, traitement endodontique pour les dents délabrées sans mobilité importante et reconstitution coronaire si possible (dans le cas où la reconstitution coronaire est impossible, les racines doivent être conservées et mises à ras de la gencive pour éviter les blessures).

6.3.2. Dans le cadre de l'ostéoporose

L'AFSSAPS recommande un examen bucco-dentaire à la même fréquence que pour la population générale, c'est-à-dire tous les ans. Elle recommande aussi de consulter au moindre symptôme douloureux, gonflement ou inflammation muqueuse. Les avulsions ne sont pas contre-indiquées mais nécessitent certaines précautions, comme une antibioprofylaxie et un protocole d'extraction peu traumatisant. Plus on avance dans le temps, plus on trouve de résultats avec un niveau de preuve élevé, qui permettent de mettre à jour ces recommandations établies il y a plus de 10 ans. Le risque d'ONM n'est pas le même au début du traitement et après 4 ans. Au-delà de 4 ans de traitement, Ruggiero préconise une interruption du traitement anti-résorbant 2 mois avant l'acte chirurgical et jusqu'à cicatrisation osseuse, soit 3 mois après la chirurgie, en accord avec le médecin prescripteur et lorsque les conditions le permettent. Il suggère aussi d'interrompre le traitement en cas d'association avec des corticoïdes. En deçà des 4 ans de traitement et sans comorbidité ajoutée, il considère le risque d'ONM similaire à la population générale.

6.4. Prise en charge de l'ONM (15)

Quand l'ONM est avérée, la prise en charge est similaire dans le cas d'un traitement pour une pathologie maligne et dans celui d'une pathologie bénigne. Il dépend du stade de la nécrose. Entre le stade de patient à risque et le stade 2, l'approche est conservatrice et non chirurgicale. L'objectif est de réduire la douleur et l'infection, et d'éviter une progression de la nécrose. Pour cela, on met en place de mesures d'hygiènes strictes, l'utilisation de bains de bouche antiseptiques (Chlorhexidine) ainsi qu'un traitement analgésique et antibiotique. Ces mesures peuvent être complétées si nécessaire par une chirurgie superficielle localisée de débridement, une régularisation des bords osseux ou une fermeture primaire de la plaie sans tension.

Au stade 3, la nécrose est trop évoluée pour éviter la résection de la partie nécrosée. C'est une chirurgie dite radicale et elle nécessite ensuite une reconstruction osseuse pour remplacer la partie éliminée lors de la chirurgie.

Des traitements complémentaires ont été proposés pour améliorer les résultats des traitements conservateurs et chirurgicaux, dont l'ozonothérapie, l'oxygène hyperbare (déjà utilisés dans les phénomènes d'infection systémique), le laser ou encore l'utilisation de concentré de plaquettes (PRF : Platelet Rich Fibrin).

Bibliographie

1. Magremanne M, Vervaet C, Dufrasne L, Declercq I, Legrand W, Daelemans P. [Bisphosphonates and maxillo-mandibular osteo(chemo)necrosis]. *Rev Stomatol Chir Maxillofac*. 2006;107(6):423-8.
2. Ruggiero S-L, Dodson T-B, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw--2014 update. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg*. 2014;72(10):1938-56.
3. Marx R-E. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg*. 2003;61(9):1115-7.
4. Fleisch H. Bisphosphonates: Mechanisms of Action. *Endocr Rev*. 1998;19(1):80-100.
5. Russell R-G. Bisphosphonates: from bench to bedside. *Ann O N Y Acad Sci*. 2006;(1068):367-401.
6. Russell RGG. Bisphosphonates: mode of action and pharmacology. *Pediatrics*. 2007;119 Suppl 2:S150-162.
7. Gong L, Altman R-B, Klein T-E. Bisphosphonates pathway. *Pharmacogenet Genomics*. 2011;21(1):50-3.
8. Pan B, Farrugia A-N, To L-B, Findlay D-M, Green J, Lynch K, et al. The nitrogen-containing bisphosphonate, zoledronic acid, influences RANKL expression in human osteoblast-like cells by activating TNF-alpha converting enzyme (TACE). *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 2004;19(1):147-54.
9. Viereck V, Emons G, Lauck V, Frosch K-H, Blaschke S, Gründker C, et al. Bisphosphonates pamidronate and zoledronic acid stimulate osteoprotegerin production by primary human osteoblasts. *Biochem Biophys Res Commun*. 2002;291(3):680-6.
10. Plotkin L-I, Lezcano V, Thostenson J, Weinstein R-S, Manolagas S-C, Bellido T. Connexin 43 is required for the anti-apoptotic effect of bisphosphonates on osteocytes

- and osteoblasts in vivo. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* 2008;23(11):1712-21.
11. Crane JL, Cao X. Bone marrow mesenchymal stem cells and TGF- β signaling in bone remodeling. *J Clin Invest.* 2014;124(2):466-72.
 12. Salino S, Bodard A-G, Timour Q. Ostéoradionécrose et ostéonécrose des maxillaires aux bisphosphonates. *Médecine Buccale.* 2010;1-11.
 13. Viennet D. Bisphosphonates et ostéonécrose de la mâchoire: mise au point sur cet effet secondaire et étude des cas déclarés au Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy. *Nancy 1;* 2012.
 14. Papapoulos S, Chapurlat R, Libanati C, Brandi M-L, Brown J-P, Czerwiński E, et al. Five years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: results from the first two years of the FREEDOM extension. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* 2012;27(3):694-701.
 15. Ostéonécrose des mâchoires en chirurgie oromaxillofaciale et traitements médicamenteux à risque (antirésorbeurs osseux, antiangiogéniques) Recommandations de Bonne Pratique. Société Fr Stomatologie Chir Maxillo-Faciale Chir Orale. 2013 [consulté en mai 2020]; Disponible: <http://www.grio.org/documents/page500/boite-a-outils-osteoporose500-1401218783.pdf>
 16. Marx R-E, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg.* 2005;63(11):1567-75.
 17. AFSSAPS, EMA, Pfizer. Lettre aux professionnels de santé. Information importante de pharmacovigilance: Ostéonécrose de la mâchoire chez les patients traités par sunitinib (Sutent®) et ayant reçu précédemment ou de façon concomitante des bisphosphonates. 2010.
 18. AFSSAPS, EMA, Roche. Lettre aux professionnels de santé. Ostéonécrose de la mâchoire chez les patients atteints de cancer et traités par bevacizumab (Avastin®) ayant reçu précédemment ou de façon concomitante des bisphosphonates. 2011.

19. ANSM, EMA, Pfizer. Mise à disposition d'un matériel éducationnel pour les spécialités contenant l'acide zolédronique 4 mg (Zometa®) et ses génériques en raison du risque d'ostéonécrose de la mâchoire (ONM). 2017.
20. AFSSAPS. Lettres aux professionnels de santé. Recommandations sur la prise en charge bucco-dentaire des patients traités par bisphosphonates. 2007.

Partie 5 : Exemple de participation du chirurgien-dentiste à la prise en charge du patient âgé hospitalisé à Toulouse sous bisphosphonates.

Qu'ils soient prescrits pour une ostéoporose ou un cancer, les bisphosphonates peuvent être responsables d'ostéonécrose des maxillaires. Le pôle gériatrique de Toulouse, notamment pour réagir à ce constat, inclut un chirurgien-dentiste dans l'équipe pluridisciplinaire attachée au patient. Dans ce contexte particulier en gériatrie où c'est la qualité de vie qui est prioritaire et non la focalisation sur une pathologie isolée, l'équipe pluridisciplinaire comprend divers soignants (gériatres, spécialistes en fonction des pathologies, infirmiers, aides-soignants, kinésithérapeutes, chirurgien-dentiste), des paramédicaux (diététiciens, psychologues), assistants sociaux... Tous en dialogue régulier les uns avec les autres, et dirigés par le gériatre ou l'onco-gériatre afin de s'entendre sur la prise en charge.

1. Place du chirurgien-dentiste dans la prise en charge des patients à l'hôpital Garonne.

Niveau	Nature de l'unité de soins	Nom donné à cette unité de soins
Rez de chaussée	Unité cognitivo comportementale	Saint-Cyprien
	Unité de soins aigus Alzheimer	Jean-Jaurès
	Unité protégée - Unité d'hébergement renforcé	La Roseraie
1 ^{er} niveau	Unité de soins de longue durée	Jolimont
	Unité de soins de longue durée	Le Capitole
2 ^e niveau	Soins de suite et de réadaptation neuro-locomoteur	Les Carmes
	Hôpital de jour EHPAD	Les Minimes
3 ^e niveau	Soins de suite et de réadaptation en oncogériatrie	Le Busca
	Soins de suite et de réadaptation en cardiogériatrie	La Dalbade

Figure 30 : Répartition des unités de soins à l'hôpital Garonne (1)

A Toulouse, l'hôpital Garonne et le pavillon Albarède sur le site de Purpan sont des structures spécialisées dans la prise en charge des patients âgés. Le pavillon Albarède comprend une unité de médecine interne et d'oncogériatrie et un hôpital de jour en médecine gériatrique et oncogériatrique. C'est dans ce pavillon que sont réalisés les diagnostics et les soins d'oncogériatrie. L'hôpital Garonne comprend plusieurs unités, dont une unité de Soins de Suite et de Réadaptation (SSR) en oncogériatrie et une unité de SSR neuro-locomoteur qui nous intéressent particulièrement pour leur utilisation des bisphosphonates. Quel que soit le service, le chirurgien-dentiste participe à la prise en charge des patients depuis leur entrée à l'hôpital jusqu'à leur sortie. Son activité est cependant variable selon l'unité dans laquelle le patient est hospitalisé. Elle dépend de la pathologie et donc du traitement du patient, du stade de la prise en charge (stade du diagnostic, stade de décision de traitement, ou bien stade en cours de traitement par bisphosphonates), des besoins réels en soins dentaires qui dépendent du pronostic et de sa santé globale, de l'impact d'une intervention dentaire sur sa qualité de vie, des risques et de l'urgence d'une intervention, du type d'hospitalisation du patient (le suivi n'est pas toujours possible) ...

En plus de son champ d'action habituel, le chirurgien-dentiste doit prévenir les risques bucco-dentaires liés aux traitements et gérer les complications lorsqu'elles surviennent.

2. Prise en charge des patients en SSR neuro-locomoteur (2)

La plupart des patients en SSR neuro-locomoteur sont admis pour des fractures, opérées ou non (vertèbres). Ils sont hospitalisés quelques semaines à quelques mois pour bénéficier d'une évaluation globale nutritionnelle, cognitive, d'une rééducation adaptée et évaluer et prévenir le risque de chute. En effet, les chutes surviennent le plus souvent dans les activités de tous les jours, à domicile ou dans un environnement connu et jusque-là maîtrisé du patient âgé. Il est important d'évaluer les facteurs de risque liés à l'environnement (escaliers, tapis, mauvais éclairage, jardin difficilement praticable, surfaces glissantes...) pour pouvoir aménager des solutions.

La diminution des fonctions visuelles, cognitives, de proprioception, la diminution de la sensibilité des récepteurs du labyrinthe, la diminution de la masse musculaire et l'augmentation du temps de réaction de la personne âgée sont autant de facteurs responsable de sa perte d'équilibre. De même, certaines comorbidités comme l'arthrose, la maladie de Parkinson, le diabète et ses complications avec perte de sensibilité des membres, l'hypotension orthostatique, ou encore certains traitements comme les antidépresseurs ou certains psychotropes favorisent les chutes.

La prise en charge en SSR neuro-locomoteur fait intervenir tous les membres de l'équipe pluridisciplinaire. A la demande du neuro-gériatre qui dirige l'équipe pluridisciplinaire, le psychologue est présent pour évaluer l'état thymique du patient, le rassurer face à son anxiété, lui apporter un soutien psychologique. Le neuro-gériatre recherche un éventuel déficit sensitivo-moteur, un syndrome Parkinsonien, évalue les capacités cognitives. Le diététicien apporte un regard précis sur les apports alimentaires et adapte les régimes en cas de carences, de dénutrition ou au contraire de suralimentation. Les quantités de protéines sont particulièrement intéressante puisque ce sont elles qui permettent de maintenir ou d'augmenter la masse musculaire nécessaire à l'équilibre ou à se relever après une chute. Le kinésithérapeute intervient dans la rééducation articulaire et musculaire, travaille les gestes de la vie quotidienne avec des objectifs et des moyens spécifiques à la gériatrie (utiliser les escaliers, se relever après une chute...). Le rhumatologue détermine les causes de l'ostéoporose et bien souvent, associe à la prise en charge un traitement par bisphosphonates pour diminuer le risque de fracture. C'est le gériatre en charge de l'équipe qui fait appel au chirurgien-dentiste pour réaliser une consultation préalable à la mise en place du traitement par bisphosphonates. Le chirurgien-dentiste recherche des facteurs de risque d'ostéonécrose (infection, prothèse iatrogène, ulcération muqueuse, hygiène bucco-dentaire) et donne son avis favorable ou non à l'utilisation de bisphosphonates.

A l'hôpital Garonne, on utilise les bisphosphonates en perfusion annuelle, bien plus confortable pour le patient et dont l'observance est plus facile que par voie orale. La visite annuelle pour la perfusion de bisphosphonates peut être l'occasion pour le chirurgien-dentiste de faire une consultation de suivi si le patient n'est pas vu en cabinet de ville ou s'il est adressé par son dentiste traitant pour des complications associées au traitement.

3. Prise en charge des patients en oncogériatrie

En oncogériatrie, les patients sont vus à différents stades de la maladie. Ils peuvent venir pour un premier diagnostic de cancer, ou alors pour la prise en charge d'un cancer déjà étendu ou métastasé. Une réunion de concertation pluridisciplinaire a lieu après les examens initiaux et complémentaires. Tous les membres de l'équipe participent à l'évaluation initiale du cancer et de l'état général, aux décisions thérapeutiques et à l'organisation des soins et/ou du mode de vie. Lorsque c'est possible, la décision s'orientera vers une réhabilitation globale (psychologique, nutritionnelle, autonomie), une organisation du suivi (hospitalisation de jour ou de semaine pour suivre le traitement et l'adapter, coordonnées de l'infirmier référent) et une réinsertion au domicile du patient avec aménagement de son environnement. D'autres fois, l'environnement ou la complexité des soins justifie une prise en charge en hospitalisation complète dite traditionnelle.

3.1. Hospitalisation traditionnelle

3.1.1. Du diagnostic à la décision de prise en charge

Toujours dans l'idée de privilégier la qualité de vie, en première admission, on commence par réaliser des examens liés au cancer, et d'autres non liés au cancer et plus spécifiques à l'évaluation gériatrique globale. Pour cette dernière, tous les membres de l'équipe pluridisciplinaire passent voir le patient à la demande de l'onco-gériatre qui dirige la prise en charge.

Ils déterminent son état thymique à l'arrivée, font une évaluation cognitive, évaluent son niveau d'autonomie, son alimentation, son mode de vie, discutent de son entourage, de ses attentes... Tous ces éléments sont pris en compte afin de déterminer le niveau de fragilité du patient et les améliorations qu'on peut apporter à son quotidien. Le chirurgien-dentiste peut passer au moment de cette première évaluation pour réaliser un bilan bucco-dentaire à la demande de l'oncologue ou du gériatre. A ce stade, aucune prise en charge n'est encore établie et il faut attendre la réunion de concertation pluridisciplinaire pour discuter de tous les éléments et s'orienter vers un plan de traitement (chirurgie/radiothérapie/chimiothérapie adaptée/abstention et soins palliatifs, gestion de la douleur, hospitalisation ou retour à domicile, nutrition, soutien psychologique, soins dentaires...).

C'est après cette réunion que la prise en charge est décidée. La chimiothérapie lorsqu'elle est proposée, ou l'utilisation de bisphosphonates pour gérer les douleurs osseuses liées aux métastases ou dans le myélome multiple, motivent l'onco-gériatre à demander, s'il n'est pas déjà passé, la visite du chirurgien-dentiste avant de commencer ces traitements. En effet, les risques d'ostéonécrose des maxillaires non sont plus à démontrer et nécessitent une vigilance particulière de l'état bucco-dentaire des patients. Et les traitements de chimiothérapie sont souvent responsables d'affections bucco-dentaires comme les mucites, inflammations des muqueuses très douloureuses. Le chirurgien-dentiste demande ses attentes au patient, discute en équipe de son état de santé général, s'informe sur le pronostic de la maladie et donne son avis sur les soins qu'il juge nécessaire de réaliser ou non. Là encore, c'est à la qualité de vie qu'il faut d'abord penser et l'abstention de soins dentaires est une possibilité comme une autre. Les facteurs de risque d'ostéonécrose des maxillaires, en fonction du pronostic de la maladie, doivent être éliminés le plus tôt possible avant de commencer le traitement par bisphosphonates.

3.1.2. Traitement et suivi : une prise en charge globale

Quel que soit le traitement décidé, un suivi régulier par l'ensemble de l'équipe pluridisciplinaire est nécessaire. Tous les jours, plusieurs membres passent séparément recueillir des informations qui seront discutées en réunion hebdomadaire pour évaluer la qualité de la prise en charge et l'adapter si besoin.

Il peut y avoir des accidents de parcours au cours du traitement, liés ou non à celui-ci (altération de l'état général, fatigue, dénutrition, épisode dépressif, apparition de douleurs, chute, diminution des fonction cognitives, infection urinaire, pulmonaire, dentaire...) nécessitant l'intervention d'un des membres de l'équipe ou un spécialiste. Au niveau bucco-dentaire, les mucites en lien avec la chimiothérapie sont courantes, les ostéonécroses liées aux bisphosphonates sont plus rares mais existent. D'autres affections dentaires peuvent apparaître, sans lien avec le traitement : infection (qui peut aussi être liée à la diminution des défenses à cause du cancer), xérostomie, mycose, dent mobile, carie, dent cassée, prothèse iatrogène... L'intervention du dentiste doit avant tout rassurer le patient et tenir compte à la fois de son état général et de ses attentes.

En hospitalisation traditionnelle, il est plus facile de mettre en évidence les complications et apporter des solutions, le patient étant sur place et son dossier tenu à jour quotidiennement.

3.2. Hospitalisation ponctuelle (de jour ou de semaine)

Lorsque les conditions le permettent, les patients suivis en oncogériatrie restent à domicile ou en établissement d'hébergement pour personnes âgées. Ils sont donc vus ponctuellement à l'hôpital Garonne, au moment de recevoir leur traitement ou lorsqu'un évènement intercurrent (altération de l'état général, asthénie, douleur, dénutrition, déshydratation, chute...) nécessite leur hospitalisation.

L'hospitalisation de jour est principalement réservée aux patients dont l'état général se maintient et qui viennent recevoir leur traitement : chimiothérapie ou perfusion. Ils restent une journée pour s'assurer que tout se passe bien et rentrent chez eux le soir.

La visite d'une partie ou de l'ensemble du corps médical permet de faire le point sur l'alimentation (le diététicien demande au patient ce qu'il mange, vérifie son poids et le compare aux anciens bilans), la motricité, l'équilibre, les capacités cognitives, l'état thymique (c'est l'occasion de discuter avec le psychologue, l'infirmier référent) ... Pour le chirurgien-dentiste, cela peut être l'occasion de faire un examen de contrôle, ou des soins impossibles à faire en cabinet de ville. Par exemple, il peut, pour une extraction chez un patient thrombopénique devant recevoir une transfusion de plaquettes en hôpital de jour, profiter de cette transfusion pour réaliser l'extraction. Le diagnostic est aussi un motif d'hospitalisation de jour : des patients vus en consultation externe par l'onco-gériatre et dont un bilan biologique plus approfondi est nécessaire peuvent se retrouver à l'hôpital de jour pour faire tous ces examens. Le diagnostic peut conduire à un examen bucco-dentaire à la demande de l'onco-gériatre. La première chimiothérapie, lorsqu'elle est décidée, est faite en hospitalisation de jour, ou de semaine lorsqu'une attention particulière est nécessaire.

L'hospitalisation de semaine s'adresse, elle, à des patients qui nécessitent un suivi particulier de quelques jours pendant leur traitement. Cela peut être à cause d'une mauvaise tolérance au traitement et d'un besoin d'adapter ce dernier, ou bien parce que les conditions de vie du patient ne permettent pas qu'il suive son traitement en dehors de l'hôpital : structure mal équipée, risque de décompensation nécessitant une surveillance médicale renforcée. Ou bien l'hospitalisation de semaine peut être programmée suite à un événement, comme une chute ou un autre problème de santé nécessitant une hospitalisation. L'hospitalisation de semaine permet d'établir une vue globale de la situation du patient, pas seulement médicale. C'est l'occasion de proposer des solutions pour améliorer sa qualité de vie pour son retour à domicile. Par exemple, un déambulateur peut permettre au patient de gagner en autonomie, ou le recours aux aides sociales pour le maintien à domicile peut être fait par un assistant social.

C'est aussi l'occasion pour le chirurgien-dentiste, lorsque des soins sont nécessaires, de les réaliser dans une structure hospitalière, lorsque les patients ne peuvent pas être suivis en cabinet de ville, ou bien de gérer les complications buccodentaires des traitements.

4. Conclusion

Le chirurgien-dentiste trouve pleinement sa place au sein du pôle gériatrique des hôpitaux de Toulouse. Établi à l'hôpital Garonne, son exercice varie d'une unité de soins à une autre. Son activité principalement diagnostique en SSR neuro-locomoteur, diffère particulièrement de la prise en charge des patients en SSR d'oncogériatrie dans laquelle il participe plus activement. En effet, l'hospitalisation en SSR neuro-locomoteur s'accompagne d'un retour à domicile et le suivi dentaire est souvent assuré par un dentiste de ville. Le dentiste de l'hôpital ne peut revoir qu'une fois par an ces patients, lors de leur perfusion annuelle de bisphosphonates.

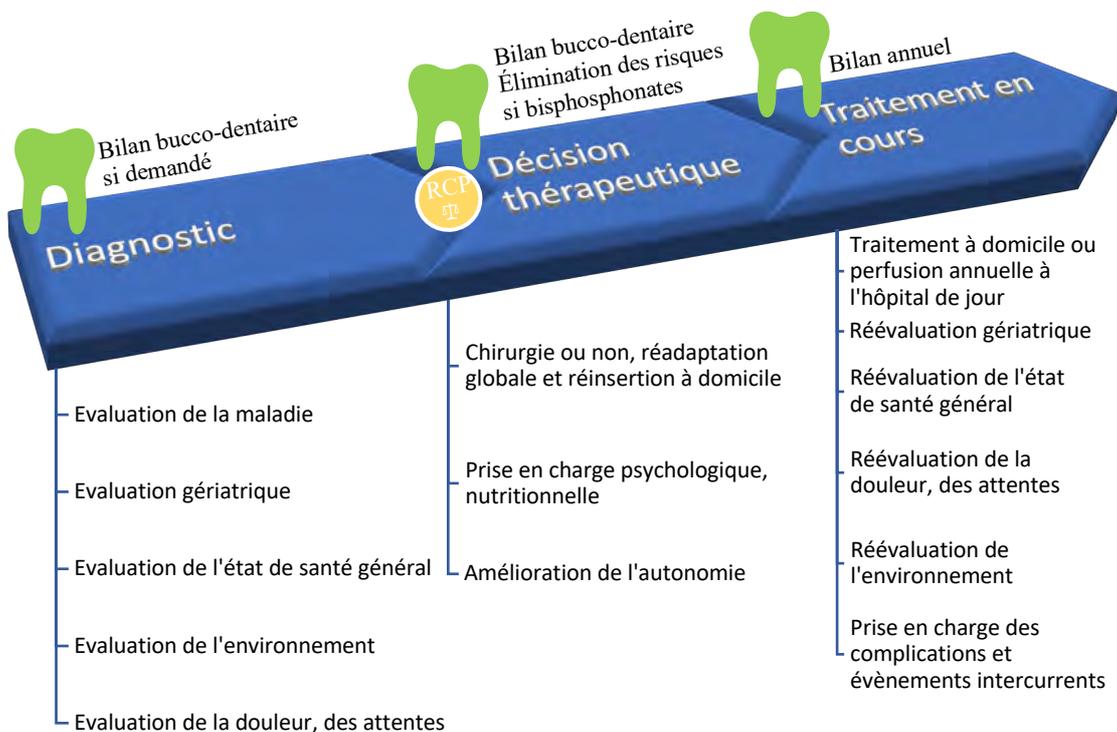


Figure 31: Activité du chirurgien-dentiste en SSR neuro-locomoteur à l'hôpital Garonne

En oncogériatrie, le suivi quotidien des patients hospitalisés à Albarède ou en SSR d'oncogériatrie à l'hôpital Garonne et le suivi au cours des séances de traitement (chimiothérapie, bisphosphonates IV) des patients à domicile permet d'étendre la prise en charge du dentiste et de tous les soignants de façon plus générale. Le contrôle régulier de l'état bucco-dentaire des patients permet de recueillir des informations sur le type d'affection et la prise en charge du chirurgien-dentiste et de les analyser. On sait par exemple que sur 434 consultations dentaires recueillies depuis 2016, il y a eu 35 diagnostics d'inflammation gingivale, dont 19 en hospitalisation de jour, 8 en hospitalisation de semaine et 8 en hospitalisation traditionnelle. 10 patients ont eu plusieurs visites réparties sur une à deux semaines. Les 412 autres consultations ont été unique dans l'année.

Un approfondissement de l'analyse de ces données pourrait apporter des renseignements sur le nombre d'infections dentaires, sur la qualité et le type d'activité du chirurgien-dentiste à l'hôpital de Purpan dans la prise en charge des patients en oncogériatrie.

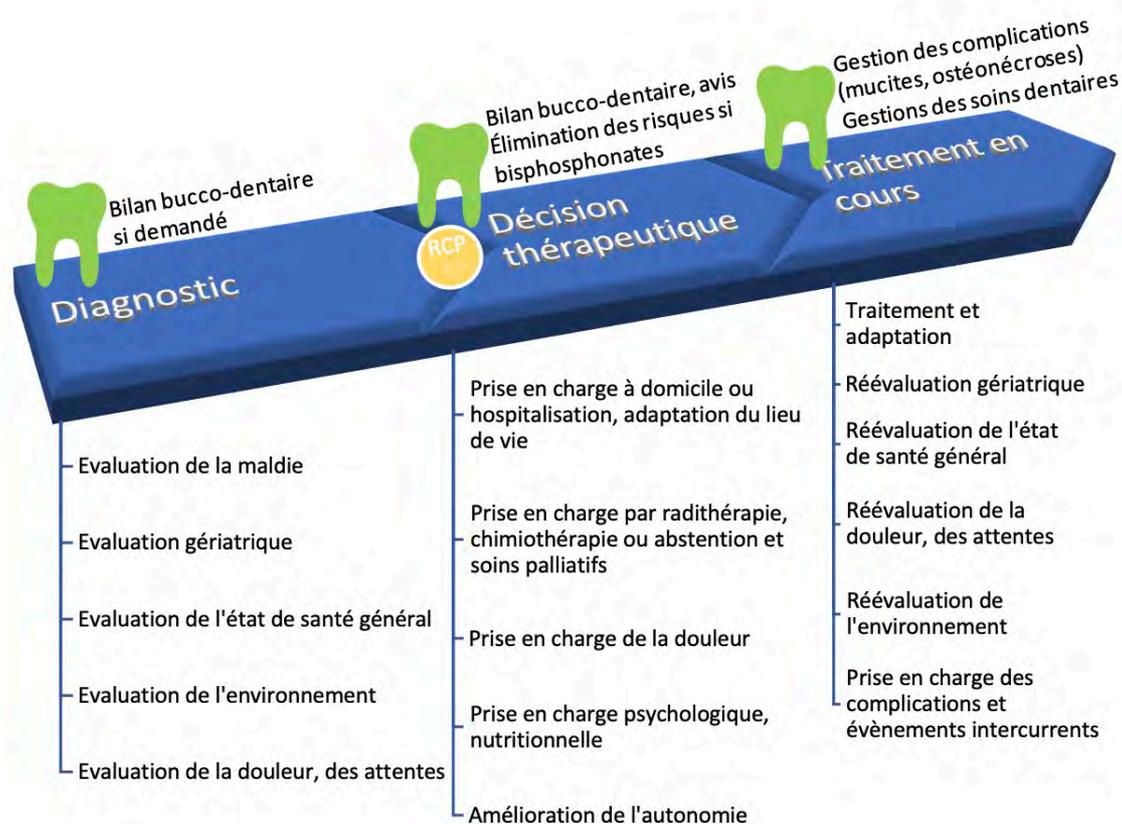


Figure 32 : Activité du chirurgien-dentiste en SSR oncogériatrie à l'hôpital Garonne

Bibliographie

1. Hôpital Garonne - Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Toulouse [consulté en septembre 2020]. Disponible: <https://www.chu-toulouse.fr/-hopital-garonne->
2. Langeard A. [Thèse]. Prévention de la chute chez la personne âgée: de la détection du risque à la réhabilitation par électrostimulation. Normandie Université; 2017.

Conclusion

L'ostéoporose et la plupart des cancers sont des maladies dont la prévalence augmente avec l'âge. Le vieillissement des cellules, la sédentarité, le manque d'exposition au soleil, l'usure, les comorbidités, l'exposition à des substances toxiques, cancérigènes, les modifications hormonales sont autant de facteurs de risque d'ostéoporose ou de cancer.

Les bisphosphonates utilisés pour empêcher les troubles du remaniement osseux ont une utilité incontestable dans la prévention des fractures chez la personne âgée et des douleurs osseuses en oncogériatrie. Cependant, leur utilisation à long terme, à des doses élevées et par injection intraveineuse favorise la survenue d'ostéonécrose niveau des maxillaires, os en remaniement intense et dont la proximité avec les dents et la salive constitue une faible protection face aux agressions bactériennes.

Compte tenu de ce risque, la prise en charge globale et pluridisciplinaire de ces patients doit inclure l'intervention d'un chirurgien-dentiste avant l'instauration d'un traitement et pendant le traitement, voire s'étendre après s'il y a arrêt du traitement.

A Toulouse, dans le pôle gériatrie, un chirurgien-dentiste est inclus dans l'équipe pluridisciplinaire et est appelé par le médecin coordonnateur à tous les stades de la prise en charge et pour différents motifs. Il se déplace entre l'unité de médecine interne et d'oncogériatrie et l'hôpital de jour au pavillon Abarède, et les unités de soins de suite et de réadaptation en neuro-locomoteur et en oncogériatrie à l'hôpital Garonne. Cela permet d'assurer la prévention des risques d'ostéonécrose, de sensibiliser les patients et le personnel hospitalier à la nécessité de maintenir une hygiène bucco-dentaire satisfaisante, et de prendre en charge rapidement les écueils dentaires liés ou non au traitement par bisphosphonates.

Bibliographie

Partie 1

1. Thomas T, Martin A, Lafage-Proust M-H. Physiologie du tissu osseux. Dans : Appareil locomoteur. EMC éd. 2008.
2. Clarke B. Normal Bone Anatomy and Physiology. Clin J Am Soc Nephrol. 2008;3(Suppl 3) : S131-9.
3. Cummings B. Structure microscopique de l'os compact. [Willey and Sons]. 2003.
4. Raisz LG. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. J Clin Invest. 2005 ; 115 : 3318-25.
5. Bar T. [Thèse] Ostéoporose post-ménopausique : prise en charge actuelle et l'avenir. Lille 2 ; 2017.
6. Constantin A. Physiologie du tissu osseux. Dans: DFG SM - Module 10 - Appareil locomoteur. [Consulté en février 2020]. Université Toulouse III; 2013. Disponible: http://www.medecine.ups-tlse.fr/pcem2/semiologie/doc/Physiologie_Tissu_Osseux_2013.pdf

Partie 2

1. Wade SW, Strader C, Fitzpatrick LA, Anthony MS, O'Malley CD. Estimating prevalence of osteoporosis: examples from industrialized countries. Arch Osteoporos. 2014 ; 9 :182.
2. Svedbom A, Hernlund E, Ivergård M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, et al. Osteoporosis in the European Union: a compendium of country-specific reports. Arch Osteoporos. 2013;8.
3. Boutroy S, Bouxsein ML, Munoz F, Delmas PD. In Vivo Assessment of Trabecular Bone Microarchitecture by High-Resolution Peripheral Quantitative Computed Tomography. J Clin Endocrinol Metab. Oxford Academic. 2005 ; 90 : 6508-15.
4. Seeman E, Delmas P-D. Bone Quality — The Material and Structural Basis of Bone Strength and Fragility. N Engl J Med. 2006 ; 354 : 2250-61.
5. Chapurlat R-D, Delmas P-D. L'ostéoporose. Paris: John Libbey Eurotext ; 2003.

6. L'ostéoporose chez les femmes ménopausées et chez les sujets traités par corticoïdes : méthodes diagnostiques et indications. *J Radiol.* 2002 ; 83 : 383-5.
7. Weitzmann M-N, Pacifici R. Estrogen deficiency and bone loss: an inflammatory tale. *J Clin Invest.* 2006 ; 116 : 1186-94.
8. Weitzmann M-N, Roggia C, Toraldo G, Weitzmann L, Pacifici R. Increased production of IL-7 uncouples bone formation from bone resorption during estrogen deficiency. *J Clin Invest.* 2002 ; 110 : 1 643-50.
9. Weitzmann M-N, Pacifici R. The role of T lymphocytes in bone metabolism. *Immunol Rev.* 2005 ; 208 : 154-68.
10. Gilbert L, He X, Farmer P, Boden S, Kozlowski M, Rubin J, et al. Inhibition of Osteoblast Differentiation by Tumor Necrosis Factor- α . *Endocrinology.* 2000 ; 141 : 3956-64.
11. Fardellone P, Hérisson C. Os, activité physique et ostéoporose. Elsevier Masson ; 2005.
12. Briot K, Roux C, Thomas T, Blain H, Buchon D, Chapurlat R, et al. Actualisation 2018 des recommandations françaises du traitement de l'ostéoporose post-ménopausique. *Rev Rhum.* 2018 ; 85 : 428-40.
13. Meunier P-J. L'ostéoporose. Elsevier Masson ; 2005.
14. Clunie G, Keen R. Ostéoporose. Elsevier Masson ; 2009.
15. Briot K, Cortet B, Thomas T, Audran M, Blain H, Breuil V, et al. Actualisation 2012 des recommandations françaises du traitement médicamenteux de l'ostéoporose post-ménopausique. *Rev Rhum.* 2012 ; 79 : 264-74.
16. The University of Sheffield [consulté en février 2020]. FRAX : Outil d'évaluation des risques de fracture. Disponible : <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=fr>
17. Haute Autorité de Santé [consulté en février 2020]. juillet 2006. Prévention, diagnostic et traitement de l'ostéoporose. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/osteoporose_synthese.pdf

18. Gianni W, Ricci A, Gazzaniga P, Brama M, Pietropaolo M, Votano S, et al. Raloxifene Modulates Interleukin-6 and Tumor Necrosis Factor- α Synthesis in Vivo: Results from a Pilot Clinical Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 ; 89 : 6097-9.
19. Kumar V, Green S, Stack G, Berry M, Jin J-R, Chambon P. Functional domains of the human estrogen receptor. *Cell.* 1987 ; 51 : 941-51.
20. Tang S-Y, Alliston T. Regulation of postnatal bone homeostasis by TGF β . *BoneKEY Rep.* 2013 ; 255.
21. Vital Durand D, Le Jeune C. Guide pratique des médicaments (édition 2019) - D. Vital Durand, C. Le Jeune - Maloine - Grand format - Librairie Gallimard PARIS. Maloine; 2019.
22. Bar T. [Thèse]. Ostéoporose post-ménopausique : prise en charge actuelle et l'avenir. Lille 2 ; 2017.
23. Vidal. 27 mars 2020. VIDAL - PROLIA 60 mg sol inj en seringue préremplie - Pharmacocinétique [consulté en mai 2020]. Disponible: <https://www.vidal.fr/Medicament/prolia-99478-pharmacocinetique.htm>
24. Hanley D-A, Adachi J-D, Bell A, Brown V. Denosumab: mechanism of action and clinical outcomes. *Int J Clin Pract.* 2012 ; 66 : 1139-46.
25. De Vernejoul M-C, Marie P. Traité des maladies osseuses de l'adulte. Flammarion ; 2008.
26. Russell R-G-G, Watts N-B, Ebtino F-H, Rogers M-J. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. *Osteoporos Int.* 2008 19 : 733-59.
27. Annane J. Intérêt des activités anti-ostéoclasique et immuno-modulatrice des bisphosphonates en odonto-stomatologie. Nancy 1 ; 2011.
28. Jeal W, Barradell L-B, McTavish D. Alendronate. *Drugs.* 1997 ; 53 : 415-34.
29. Ezra A, Golomb G. Administration routes and delivery systems of bisphosphonates for the treatment of bone resorption. *Adv Drug Deliv Rev.* 2000 ; 42 : 175-95.

30. Fleisch H. Bisphosphonates in bone disease. From the Laboratory to the patient. Academic Press ; 2000.
31. Lin J-H. Bisphosphonates: a review of their pharmacokinetic properties. Bone. 1996 ; 18 : 75-85.
32. Pazianas M, Compston J, L-H Huang C. Atrial fibrillation and bisphosphonate therapy. Journal of Bone and Mineral Research. 2010 ; 25 : 2-10.
33. Physiopathologie de l'ostéoporose. [consulté en juin 2020] Disponible : https://nanopdf.com/download/physiopathologie-de-losteoporose_pdf

Partie 3

1. Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Colonna M, Dantony E, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Santé publique France ; juillet 2019.
2. Daubisse-Marliac L. 15 octobre 2015. Epidemio Oncogeriatre [consulté en juillet 2020]. Disponible: http://www.medecine.ups-tlse.fr/du_diu/2016/2/EpidemioOncogeria2015_-_cle.pdf
3. Khalid Serraj. Le myélome multiple en 10 questions. Médecine Thérapeutique. 2015 ; 21 : 366-71.
4. Mabile C. [Thèse]. Le DKK1 et la sclérostine seraient-ils des marqueurs prédictifs de rechute du myélome ? UPS Toulouse 3 ; 2016.
5. 2010. M13. Item 166. Myelome Multiple [consulté en juillet 2020]. Disponible : http://www.medecine.ups-tlse.fr/DCEM2/module13/2010/M13_Item_166_Myelome_Multiple.pdf
6. Clézardin P. Mécanismes de formation des métastases ostéolytiques et ostéocondensantes des tumeurs solides. Lett Rhumatol. 2002 ; 11-5.
7. M. Gremaud, Delouche D, Monnerat C. Traitement des métastases osseuses par les bisphosphonates. Rev Médicale Suisse. 2006 ; 2.
8. Dhesy-Thind S, Fletcher GG, Blanchette PS, Clemons MJ, Dillmon MS, Frank ES, et al. Use of Adjuvant Bisphosphonates and Other Bone-Modifying Agents in Breast Cancer: A Cancer Care Ontario and American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol. 2017 ; 35 : 2062-81.
9. HAS. ZOMETA 4mg/ml, solution pour perfusion. Avis de la commission de transparence. 6 novembre 2013.
10. HAS. XGEVA 120mg, solution injectable. Avis de la commission de transparence. 11 avril 2012.

11. BONEFOS. Bayer. Monographie de produit. 2017.
12. Soubeyran P, Bellera C, Goyard J, Heitz D, Curé H, Rousselot H, et al. Screening for vulnerability in older cancer patients: the ONCODAGE Prospective Multicenter Cohort Study. *PloS One*. 2014 ; 9.
13. Etat des lieux et perspectives en oncogériatrie. InCa: Institut national du cancer; mai 2009.
14. Mertens C, Rainfray M, Soubeyran P. Prise en charge des patients âgés atteints de cancer dans les structures de soins-Unités de Coordination en Onco-Gériatrie. 2011.
15. Martinez-Tapia C, Paillaud E, Liuu E, Tournigand C, Ibrahim R, Fossey-Diaz V, et al. Prognostic value of the G8 and modified-G8 screening tools for multidimensional health problems in older patients with cancer. *Eur J Cancer*. 2017 ; 83 : 211-9.
16. Tralongo P, Repetto L, Di Mari A, Mauceri G, Bollina R, Ferrau' F, et al. Safety of long-term administration of bisphosphonates in elderly cancer patients. *Oncology*. 2004 ; 67 : 112-6.
17. Vigarios E, Epstein JB, Sibaud V. Oral mucosal changes induced by anticancer targeted therapies and immune checkpoint inhibitors. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. 2017 ; 25 : 1713-39.
18. Wong RKS, Wiffen PJ. Bisphosphonates for the relief of pain secondary to bone metastases. *Cochrane Database Syst Rev*. John Wiley & Sons, Ltd ; 2002.
19. Lambert K, Brown L. Guidelines on the use of bisphosphonates in palliative care. Yorkshire Palliative Medicine Clinical Guidelines Group; 2008.

Partie 4

1. Magremanne M, Vervaet C, Dufrasne L, Declercq I, Legrand W, Daelemans P. [Bisphosphonates and maxillo-mandibular osteo(chemo)necrosis]. *Rev Stomatol Chir Maxillofac*. 2006 ; 107 : 423-8.
2. Ruggiero S-L, Dodson T-B, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw--2014 update. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg*. 2014 ; 72 : 1938-56.
3. Marx R-E. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg*. 2003 ; 61 : 1115-7.
4. Fleisch H. Bisphosphonates: Mechanisms of Action. *Endocr Rev*. 1998;19 : 80-100.

5. Russell R-G. Bisphosphonates: from bench to bedside. *Ann O N Y Acad Sci.* 2006 ; 367-401.
6. Russell RGG. Bisphosphonates: mode of action and pharmacology. *Pediatrics.* 2007 ; 119 Suppl 2 : S150-162.
7. Gong L, Altman R-B, Klein T-E. Bisphosphonates pathway. *Pharmacogenet Genomics.* 2011 ; 21 : 50-3.
8. Pan B, Farrugia A-N, To L-B, Findlay D-M, Green J, Lynch K, et al. The nitrogen-containing bisphosphonate, zoledronic acid, influences RANKL expression in human osteoblast-like cells by activating TNF-alpha converting enzyme (TACE). *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* 2004 ; 19 : 147-54.
9. Viereck V, Emons G, Lauck V, Frosch K-H, Blaschke S, Gründker C, et al. Bisphosphonates pamidronate and zoledronic acid stimulate osteoprotegerin production by primary human osteoblasts. *Biochem Biophys Res Commun.* 2002 ; 291: 680-6.
10. Plotkin L-I, Lezcano V, Thostenson J, Weinstein R-S, Manolagas S-C, Bellido T. Connexin 43 is required for the anti-apoptotic effect of bisphosphonates on osteocytes and osteoblasts in vivo. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* 2008 ; 23 : 1712-21.
11. Crane JL, Cao X. Bone marrow mesenchymal stem cells and TGF- β signaling in bone remodeling. *J Clin Invest.* 2014 ; 124 : 466-72.
12. Salino S, Bodard A-G, Timour Q. Ostéoradionécrose et ostéonécrose des maxillaires aux bisphosphonates. *Médecine Buccale.* 2010 ; 1-11.
13. Viennet D. Bisphosphonates et ostéonécrose de la mâchoire: mise au point sur cet effet secondaire et étude des cas déclarés au Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy. *Nancy 1 ;* 2012.
14. Papapoulos S, Chapurlat R, Libanati C, Brandi M-L, Brown J-P, Czerwiński E, et al. Five years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: results from the first two years of the FREEDOM extension. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* 2012 ; 27 : 694-701.

15. Ostéonécrose des mâchoires en chirurgie oromaxillofaciale et traitements médicamenteux à risque (antirésorbeurs osseux, antiangiogéniques) Recommandations de Bonne Pratique. Société Fr Stomatologie Chir Maxillo-Faciale Chir Orale. 2013 [consulté en mai 2020]; Disponible: <http://www.grio.org/documents/page500/boite-a-outils-osteoporose500-1401218783.pdf>
16. Marx R-E, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg*. 2005 ; 63 : 1567-75.
17. AFSSAPS, EMA, Pfizer. Lettre aux professionnels de santé. Information importante de pharmacovigilance : Ostéonécrose de la mâchoire chez les patients traités par sunitinib (Sutent®) et ayant reçu précédemment ou de façon concomitante des bisphosphonates. 2010.
18. AFSSAPS, EMA, Roche. Lettre aux professionnels de santé. Ostéonécrose de la mâchoire chez les patients atteints de cancer et traités par bevacizumab (Avastin®) ayant reçu précédemment ou de façon concomitante des bisphosphonates. 2011.
19. ANSM, EMA, Pfizer. Mise à disposition d'un matériel éducationnel pour les spécialités contenant l'acide zolédronique 4 mg (Zometa®) et ses génériques en raison du risque d'ostéonécrose de la mâchoire (ONM). 2017.
20. AFSSAPS. Lettres aux professionnels de santé. Recommandations sur la prise en charge bucco-dentaire des patients traités par bisphosphonates. 2007.

Partie 5

1. Hôpital Garonne - Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Toulouse [consulté en septembre 2020]. Disponible: <https://www.chu-toulouse.fr/-hopital-garonne->
2. Langeard A. [Thèse]. Prévention de la chute chez la personne âgée: de la détection du risque à la réhabilitation par électrostimulation. Normandie Université ; 2017.

LE PATIENT AGÉ SOUS BISPHOSPHONATES
ADAPTATION DE LA PRISE EN CHARGE BUCCO-DENTAIRE

Exemple de l'hôpital Garonne

RÉSUMÉ EN FRANÇAIS :

L'ostéoporose et les ostéopathies en oncologie sont des pathologies plus fréquentes chez le sujet âgé. Elles sont traitées par bisphosphonates, médicament anti-résorbants qui préviennent les risques de fracture ostéoporotique et diminuent la douleur des tumeurs osseuses. Ces médicaments occasionnent parfois un effet iatrogène au niveau de la sphère buccale : l'ostéonécrose des maxillaires. Cette pathologie, douloureuse et dont la gestion est difficile, justifie une prise en charge bucco-dentaire avant et tout au long du traitement par bisphosphonates.

Dans le cadre de la prise en charge des personnes âgées sous bisphosphonates et des risques de survenue d'ostéonécrose des maxillaires, l'hôpital Garonne a renforcé son équipe d'un chirurgien-dentiste.

TITRE EN ANGLAIS : Use of bisphosphonates in elderly patients : adaptation of oral care.
Example of Garonne Hospital.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Chirurgie Dentaire

MOTS-CLÉS : personnes âgées, bisphosphonates, ostéoporose, ostéonécrose des maxillaires, oncogériatrie, soins bucco-dentaires

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III-Paul Sabatier

Faculté de chirurgie dentaire 3 chemin des Maraîchers 31062 Toulouse Cedex

Directeur de thèse : Dr Marie-Hélène LACOSTE-FERRÉ