



# Traitement par bisphosphonates et bilan dentaire préalable

*A propos de l'article: Nouveautés en médecine 2008 en ostéoporose. B. Uebelhart, R. Rizzoli. Rev Med Suisse 2009;5: 124-9.*

Monsieur le Rédacteur en chef,

Un article de la *Revue médicale suisse*, numéro 186 du 14 janvier 2009, consacré aux «Nouveautés 2008» dans le domaine de l'ostéoporose a retenu notre attention. Les auteurs Brigitte Uebelhart et René Rizzoli<sup>1</sup> traitent en particulier des évolutions récentes en matière d'utilisation des bisphosphonates oraux dans la prise en charge thérapeutique et la prévention des complications de l'ostéoporose. Une partie succincte de l'article est consacrée à la complication la plus sévère consécutive à la prise des bisphosphonates oraux, l'ostéonécrose des maxillaires, sujet que notre équipe a eu l'occasion de traiter dans la revue.<sup>2</sup> Deux affirmations des auteurs méritent, à notre avis, d'être nuancées dans la mesure où ces nuances sont susceptibles de modifier la décision des médecins de premier recours qui prescrivent des bisphosphonates oraux pour le traitement de l'ostéoporose.

La première concerne la fréquence des ostéonécroses induites par les bisphosphonates oraux. Les auteurs rapportent une fréquence nettement inférieure à celle de cette complication lorsqu'elle est induite par la prise des bisphosphonates intraveineux, ce qui est incontestable. Mais le chiffre de 1:100 000 patients traités repris par Brigitte Uebelhart et René Rizzoli est encore le chiffre proposé par Bilezikian<sup>3</sup> en 2006 à partir d'une estimation dépourvue de base méthodologique.

Ces chiffres de 2006 ont été contestés dès 2007.<sup>4</sup> La nouveauté vient d'une étude prospective populationnelle publiée fin 2007 au sujet de la fréquence de l'ostéonécrose des maxillaires consécutive à la prise de bisphosphonates oraux dont les conclusions ont traversé la communauté médicale au cours de l'année 2008. Cette étude<sup>5</sup> a été menée à partir d'un questionnaire postal adressé à tous les chirurgiens maxillo-faciaux australiens et complété par un relevé des cas traités par des professionnels de la médecine dentaire non chirurgiens maxillo-faciaux identifiés à partir des réponses au questionnaire. Sur 113 questionnaires envoyés, 94 ont donné lieu à une réponse (83%). A partir des réponses, 158 cas d'ostéonécrose des maxillaires ont été identifiés

dont 36 ostéonécroses pour des patients sous bisphosphonates oraux pour ostéoporose. Pour calculer la population de référence – le nombre des patients sous bisphosphonates oraux en Australie – les auteurs ont utilisé les données de Medicare Australia et appliqué un facteur 1:9 sachant que la compliance des patients à la prescription mensuelle par voie orale est estimée à 75%. Au total, la population de référence (patients différents sous bisphosphonates oraux pour ostéoporose de juillet 2003 à juin 2004 en Australie) a été calculée à 304 900 patients. Dès lors, la fréquence de l'ostéonécrose des maxillaires a été estimée par les auteurs comprise entre 0,01% et 0,04% soit sensiblement plus élevée que les chiffres rapportés dans l'article de la *Revue médicale suisse* susmentionné. Ces chiffres australiens calculés selon une méthodologie certes discutable (Pazianas et coll.<sup>6</sup> regrettent l'usage d'un questionnaire soumis à des médecins traitants plutôt qu'une évaluation indépendante de la validité de chaque cas rapporté) ont néanmoins soulevé l'intérêt de la communauté médicale: ils ont été rapportés par Khosla et coll.<sup>7</sup> dans le rapport sur l'ostéonécrose de l'American Society for Bone and Mineral Research Task Force; ils sont repris dans l'article qu'Edwards et coll.<sup>8</sup> ont publié sur le sujet dans le *Lancet Oncology* de décembre 2008. Ils méritent donc probablement, même s'ils sont plus alarmants que ceux avancés par Bilezikian<sup>2</sup> ou ceux d'une étude allemande de Felsenberg et coll.<sup>9</sup> (1:250 000) d'être portés à la connaissance des prescripteurs suisses de bisphosphonates oraux. En avril 2008, Etmann et coll.<sup>10</sup> publiaient un *nested case-control study* sur une population de 87 837 sujets sous bisphosphonates oraux du Québec extraits de la base de données du service d'assurance maladie. Les cas étaient définis comme les patients de la cohorte hospitalisés pour ostéonécrose aseptique et pour chaque cas, dix sujets contrôles étaient sélectionnés et appariés au sujet cas pour l'âge, le calendrier des prises et la durée du *follow-up*. Le résultat mesuré était le risque d'ostéonécrose aseptique parmi tous les patients prenant des bisphosphonates comparés aux contrôles non-utilisateurs. 196 sujets tests (avec ostéonécroses) ont été appariés avec 1960 sujets contrôles (sans). Le risque d'ostéonécrose aseptique relevé dans cette étude est de 2,87 (95%, IC 1,71-5,05) tous bisphosphonates oraux confondus et tous sites squelettiques confondus. C'est bien là une des

faiblesses de ce travail puisque les données relevées ne permettaient pas de retrouver la localisation spécifique du foyer d'ostéonécrose aseptique et donc de déterminer celles de ces ostéonécroses qui étaient localisées dans les maxillaires. Par ailleurs, seules les ostéonécroses ayant donné lieu à une hospitalisation étaient repérables dans le système informatique de l'assurance maladie ce qui évidemment sous-estime la prévalence. Les chiffres mis à disposition donnent malgré ces limites une perspective différente quant à la fréquence de cette complication même si cette étude observationnelle ne donne pas d'information sur la relation de cause à effet entre prise de bisphosphonate et ostéonécrose aseptique.

Une deuxième affirmation de l'article de Brigitte Uebelhart et René Rizzoli nous paraît devoir être argumentée. Les auteurs affirment que «les chiffres d'incidence ne justifient pas d'investigation dentaire particulière avant d'introduire un traitement de bisphosphonates». Nous venons de dire ce que l'on pouvait penser des chiffres d'incidence avancés...

Néanmoins, cette abstention d'examen dentaire préalable est encore la position, par exemple, de l'American Society for Bone and Mineral Research Task Force qui estime effectivement que le risque étant faible et lié à la durée d'exposition au médicament, un examen dentaire préalable n'est pas nécessaire. Mais Khosla et coll.<sup>7</sup> se reprennent vite lorsqu'ils envisagent les patients soumis à des traitements par bisphosphonates oraux d'une durée supérieure à trois années: ils estiment ainsi que de tels patients présentant une affection parodontale devraient être traités *non chirurgicalement* pour leur parodontite dans la mesure du possible et que si un traitement chirurgical est nécessaire, il devrait être le plus limité possible (*modest bone recontouring*). C'est dire l'inquiétude que la santé buccale de ces patients (> 3 ans), non exceptionnels dans notre expérience, suscite chez ces spécialistes américains des maladies osseuses alors que la maladie parodontale est largement la plus prévalente en bouche après 40 ans. Il y aurait donc probablement intérêt à ce qu'une évaluation «précoce» de la santé des patient(e)s qui débutent un traitement par bisphosphonates soit effectuée et que dans la mesure du possible le gros des soins soit terminé avant une exposition longue au médicament. C'est très exactement ce que



disent les recommandations de l'American Dental Association Council on Scientific Affairs<sup>8</sup> pour des patients qui vont être soumis à un traitement par bisphosphonates et qui ne reçoivent pas régulièrement des soins dentaires, il y aurait un bénéfice probable à un examen dentaire complet avant ou au tout début de leur traitement par bisphosphonates. Les Canadian Consensus Practice Guidelines for Bisphosphonate Associated Osteonecrosis of the Jaw<sup>11</sup> établis par un panel multidisciplinaire d'experts séparent clairement cette fois les patients en deux groupes au moment où commence leur traitement par bisphosphonate oral : d'une part, les patients qui ont un suivi dentaire approprié et pour lesquels des contrôles de routine sont seuls nécessaires ; d'autre part, les patients qui n'ont pas de suivi dentaire ou qui présentent un problème dentaire aigu (mais comment le déterminer sans examen dentaire ?) devraient régler leurs problèmes dentaires *préalablement* à la prise des bisphosphonates. L'Agence française de sécurité sanitaire et d'accréditation des produits de santé (AFSSAPS) a pris une position encore plus tranchée<sup>12</sup> : « Dans la situation de patients candidats à un traitement par bisphosphonates pour ostéoporose, il est recommandé d'effectuer un bilan bucco-dentaire, suivi des soins dentaires nécessaires. Ces soins ne doivent pas retarder l'instauration du traitement par bisphosphonates chez les patients à risque élevé de fractures. Pour les patients traités par bisphosphonates pour ostéoporose et sans preuve d'ostéonécrose des maxillaires, il est recommandé de réaliser un suivi bucco-dentaire... ».

On a pu se demander si de tels programmes préventifs n'étaient pas trop chers et s'ils avaient la moindre efficacité. Une étude<sup>13</sup> chez les patients traités par bisphosphonates i.v. à l'Institut du cancer de Milan vient de démontrer l'efficacité des mesures dentaires préventives : l'incidence d'ostéonécrose des maxil-

aires est passée de 7,8% à 1,71% ( $p = 0,016$ ) respectivement avant et après l'implémentation de mesures de prévention bucco-dentaire chez les patients traités par acide zolédronique pour cancer (966 patients inclus prospectivement).

Les ostéonécroses des maxillaires consécutives à la prise des bisphosphonates oraux restent une complication rare (autour probablement de 1 pour 10 000 patients traités). Le risque d'occurrence augmente considérablement (environ 8 fois)<sup>14</sup> en cas d'extraction dentaire ou de petite chirurgie de la bouche. A notre sens, un bilan dentaire est nécessaire avant de

commencer les bisphosphonates. Il doit inciter le patient dont la santé buccale est bonne à entrer ou rester dans un programme simple de prévention ; le patient dont la santé buccale est précaire à un assainissement préalable de sa denture avant le début des bisphosphonates ou au cours des premiers mois de prise.

**Drs Carlos Madrid et Kahina Bouferrache**  
Service de stomatologie et médecine dentaire  
PMU, 1011 Lausanne

**Drs Bertrand Jaques et Martin Broome**  
Division de chirurgie maxillo-faciale  
CHUV, 1011 Lausanne

### Bibliographie

- 1 Uebelhart B, Rizzoli R. Osteoporosis. Rev Med Suisse 2009;5:124-9.
- 2 Madrid C, Jaques B, Bouferrache K, Broome M. Management of complications of bisphosphonates in oncology patients: Jaw osteonecrosis. Rev Med Suisse 2007;3:1322, 1324-6, 1329-31.
- 3 Bilezikian JP. Osteonecrosis of the jaw – do bisphosphonates pose a risk? N Engl J Med 2006;355:2278-81.
- 4 Yarom N, Yahalom R, Shoshani Y, et al. Osteonecrosis of the jaw induced by orally administered bisphosphonates: Incidence, clinical features, predisposing factors and treatment outcome. Osteoporos Int 2007;18:1363-70.
- 5 Mavrokokki T, Cheng A, Stein B, Goss A. Nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in Australia. J Oral Maxillofac Surg 2007;65:415-23.
- 6 Pazianas M, Miller P, Blumentals WA, Bernal M, Kothawala P. A review of the literature on osteonecrosis of the jaw in patients with osteoporosis treated with oral bisphosphonates: Prevalence, risk factors, and clinical characteristics. Clin Ther 2007;29:1548-58.
- 7 Khosla S, Burr D, Cauley J, et al; American Society for Bone and Mineral Research. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: Report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. J Bone Miner Res 2007;22:1479-91.
- 8 Edwards BJ, Hellstein JW, Jacobsen PL, et al; American Dental Association Council on Scientific Affairs Expert Panel on Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw. Updated recommenda-

tions for managing the care of patients receiving oral bisphosphonate therapy: An advisory statement from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. J Am Dent Assoc 2008;139:1674-7.

9 Felsenberg D, Hoffmeister B, Amling M. Bisphosphonattherapie assoziierte kiefernekrosen. Deutsches Arzteblatt 2006;46:A3078-80.

10 Etmann M, Aminzadeh K, Matthew IR, Brophy JM. Use of oral bisphosphonates and the risk of aseptic osteonecrosis: A nested case-control study. J Rheumatol 2008;35:691-5.

11 Khan AA, Sándor GK, Dore E, et al; Canadian Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. Canadian consensus practice guidelines for bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw. J Rheumatol 2008;35:1391-7.

12 AFSSAPS, Recommandations sur la prise en charge bucco-dentaire des patients traités par bisphosphonates. 19.12.2007. [www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Lettres-aux-professionnels-de-sante/Recommandations-sur-la-prise-en-charge-bucco-dentaire-des-patients-traites-par-bisphosphonates](http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Lettres-aux-professionnels-de-sante/Recommandations-sur-la-prise-en-charge-bucco-dentaire-des-patients-traites-par-bisphosphonates)

13 Ripamonti CI, Maniezzo M, Campa T, et al. Decreased occurrence of osteonecrosis of the jaw after implementation of dental preventive measures in solid tumour patients with bone metastases treated with bisphosphonates. The experience of the National Cancer Institute of Milan. Ann Oncol 2009;20:137-45.

14 National Prescribing Service. Incidence and avoidance of osteonecrosis of the jaw associated with use of bisphosphonates. 12 décembre 2007. [www.nps.org.au/health\\_professionals/publications/factsheets/factsheets/osteonecrosis\\_of\\_the\\_jaw\\_and\\_bisphosphonates](http://www.nps.org.au/health_professionals/publications/factsheets/factsheets/osteonecrosis_of_the_jaw_and_bisphosphonates)

