

Ostéonécrose des maxillaires liée aux médicaments : à propos d'un cas clinique

Fadwa Ghanmi^{a,b}, Ghada Bouslama^{a,b}, Sabrine Nsir^{a,b}, Nour Sayda Ben Messaoud^{a,b}, Lamia Oualha^{a,b}, Souha Ben Youssef^{a,b}



E-mail adress : fadwaghanmi96@gmail.com

Téléphone : +21651930962

a- Oral Surgery Unit, Dental Medicine Department in University Hospital Farhat Hached, Sousse, University of Sousse, Tunisia

b- Research Laboratory: LR 12SP10: Functional and Aesthetic Rehabilitation of Maxillary, University of Sousse, Tunisia

Résumé :

L'ostéonécrose des mâchoires liée aux médicaments (MRONJ) est devenue ces dernières années une pathologie émergente, en lien avec l'augmentation des prescriptions de traitements anti-résorptifs chez les patients atteints des syndromes myélodysplasique ou d'ostéoporose.

Si les bisphosphonates sont bien identifiés comme agents déclencheurs de cette nécrose osseuse, la littérature scientifique rapporte désormais des cas associés à d'autres classes thérapeutiques, notamment les médicaments antiangiogéniques. La MRONJ a un impact significatif sur la santé bucco-dentaire et la qualité de vie des patients.

Sa prise en charge requiert une collaboration étroite entre le prescripteur (oncologue, hématologue, rhumatologue, médecin de médecine physique et réadaptation, etc.) et le médecin dentiste, afin d'élaborer un plan de traitement adapté et coordonné.

Le traitement de la MRONJ est souvent long et son issue reste incertaine.

Les recommandations internationales préconisent une approche symptomatique en première intention. La prévention, quant à elle, fait l'objet d'un consensus fort au sein de la communauté médicale.

Mots-clés : ostéonécrose, bisphosphonates, maxillaires, PRF

Introduction :

La nécrose des maxillaires liée aux médicaments (MRONJ) est une pathologie décrite initialement avec les bisphosphonates (BRONJ), puis observée avec le Dénosumab (DRONJ) et les antiangiogéniques. [1]

En 2022, l'AAOMS a proposé le terme générique MRONJ. Elle se caractérise par une exposition osseuse intra-orale persistant plus de 8 semaines chez des patients traités par médicaments antirésorptifs ou antiangiogéniques, sans radiothérapie ni métastases maxillaires. Cette pathologie touche plus fréquemment la mandibule que le maxillaire, surtout chez des patients atteints de cancers (myélome, sein, prostate...). [2,3,4].

Le diagnostic est avant tout clinique, les signes radiologiques étant souvent absents aux stades précoces malgré des symptômes évidents. Dans les formes avancées, une séquestration osseuse peut être observée.[5]

En 2022, il n'y avait pas de classification spécifique pour la MRONJ, mais il existe des classifications générales pour l'ostéonécrose des maxillaires qui sont encore utilisées.[6]

Classification de l'ostéonécrose des maxillaires (ONM) [6]

- **Stade 0** : Présence d'une exposition osseuse sans douleur ni infection.
- **Stade 1** : Exposition osseuse sans douleur, mais avec quelques symptômes (inflammation, douleur).
- **Stade 2** : Exposition osseuse avec douleur, infection et enflure des gencives.
- **Stade 3** : Exposition osseuse avec douleur, infection, fracture ou fistule externe.

Observation :

Patiente âgée de 48 ans, suivie depuis 5 ans pour un myélome multiple, traitée par chimiothérapie pendant cette période, avec une dernière cure administrée il y a un mois. Elle a également reçu 12 injections de Zometa® (acide zolédronique).

La patiente consulte pour une tuméfaction génienne basse gauche, mal limitée, évoluant depuis plus de 20 jours, sans amélioration sous Bispirazol, et faisant suite à une extraction dentaire réalisée il y a un mois. On note la présence d'adénopathies sous-mandibulaires bilatérales, de consistance ferme et fixées par rapport aux plans profonds.



Fig. 1 : Examen exo-buccal

L'examen endo-buccal a révélé une hygiène bucco-dentaire insuffisante, ainsi qu'un retard de cicatrisation au niveau du site de la 36, présentant un aspect bourgeonnant avec comblement vestibulaire en regard de cette zone. La palpation du site entraîne un écoulement purulent. On note également une exposition osseuse linguale en regard du site de la 37.



Fig. 2 : Examen endo-buccal

La radiographie panoramique met en évidence une ostéolyse accompagnée d'un séquestre osseux, localisée au niveau du site de la 36. Afin d'évaluer l'étendue de la lyse osseuse ainsi que sa relation avec le canal alvéolaire inférieur, un CBCT a été réalisé. Celui-ci révèle une large lyse osseuse avec un rapport étroit au canal alvéolaire inférieur.

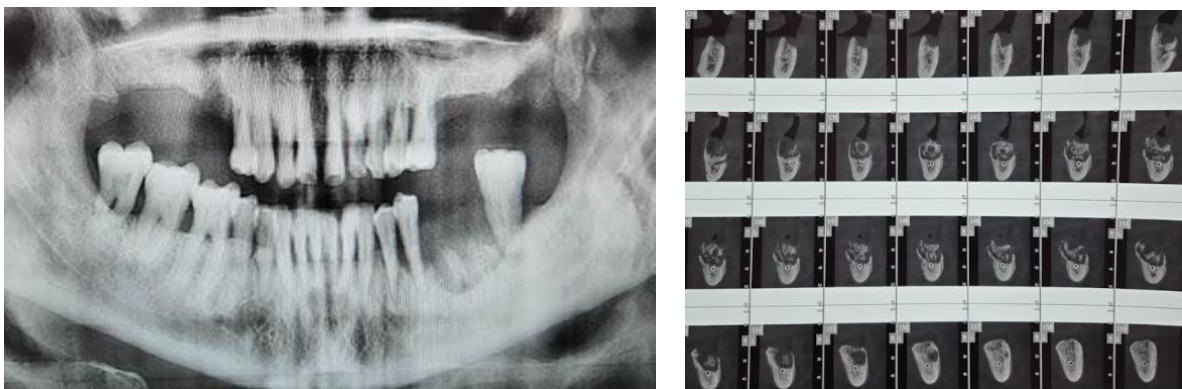


Fig. 3 : Examen radiologique : Radiographie panoramique et CBCT

Au vu de ce tableau clinique, le diagnostic retenu était celui d'une ostéonécrose des maxillaires liée aux médicaments (Bisphosphonates), classée au stade 2.

Conduite à tenir : prescription d'une association antibiotique (Clamoxyl® et Flagyl®), accompagnée d'un traitement adjuvant par Pentoxifylline. L'élimination

du séquestre osseux, suivie d'un curetage du site et de la mise en place de PRF (Platelet-Rich Fibrin), est également préconisée.

Des contrôles réguliers accompagnés d'une motivation à l'hygiène bucco-dentaire sont préconisés jusqu'à cicatrisation complète.



Fig. 4 : Débridement chirurgical de l'ostéonécrose stade 2

Discussion :

Le mécanisme étiopathogénique de l'ostéonécrose des mâchoires liée aux médicaments (MRONJ) reste encore partiellement compris et semble résulter de multiples facteurs. Parmi les hypothèses avancées figurent l'inhibition du remodelage osseux et de l'angiogenèse, la toxicité sur les tissus mous, les phénomènes inflammatoires et infectieux, ainsi que l'implication du système immunitaire et de facteurs génétiques [2,7]. L'un des aspects les plus énigmatiques de cette pathologie concerne sa localisation spécifique au niveau maxillo-mandibulaire. Cette prédilection pourrait s'expliquer par l'intensité du remodelage osseux dans cette région, en raison des contraintes biomécaniques exercées par les forces masticatoires, ainsi que par certaines particularités anatomiques et physiologiques propres à cette zone. [8,9,10]

L'environnement buccal où l'os est rapidement en contact direct de la flore orale en cas de brèche muqueuse. Néanmoins, il conviendra de noter que des fractures

fémorales atypiques ont également été décrites après traitements antirésorptifs osseux en contexte oncologique [9,10].

L'évaluation des facteurs de risque

La détermination des facteurs de risque dans l'apparition des « MRONJ » a été traitée dans de nombreux ouvrages et plusieurs facteurs de risque ont été ainsi énoncés.

L'indication, le type, la puissance et le mode de prescription (voie orale ou injectable) des molécules, le temps d'exposition, la présence de facteurs de risque, les mécanismes impliqués dans le remodelage osseux, les polymorphismes génétiques et le geste thérapeutique dentaire sont les mécanismes les plus impliqués dans l'apparition de la MRONJ [8,9].

Le traitement de la MRONJ

La prévention demeure un pilier fondamental dans la prise en charge de l'ostéonécrose des mâchoires liée aux médicaments (MRONJ). Son efficacité repose sur une approche pluridisciplinaire impliquant le médecin prescripteur et le chirurgien-dentiste, ainsi que sur la sensibilisation et la motivation du patient à maintenir une hygiène bucco-dentaire rigoureuse et à effectuer un suivi régulier.

Cette stratégie préventive a été appuyée par une étude publiée en 2009, qui a révélé une diminution de 33 % de l'incidence de la MRONJ grâce à des soins dentaires préventifs appropriés. D'autres recherches rapportent une réduction allant jusqu'à 50 % du risque chez les patients ayant bénéficié d'un examen dentaire préalable [3,11,12,13].

Il incombe donc au chirurgien-dentiste d'identifier les patients à risque, d'éliminer les foyers infectieux aigus et de prévenir l'apparition de nouvelles complications.

Le traitement de la MRONJ, quant à lui, dépend du stade de la maladie, de l'état général du patient et de la sévérité des symptômes. Plusieurs approches thérapeutiques sont possibles, allant du traitement conservateur au débridement chirurgical, voire à la résection des lésions dans les cas les plus avancés [14,15].

L'approche conservatrice ou mini-invasive, reposant sur un débridement minimal, est généralement recommandée aux stades précoces de la MRONJ, en particulier chez les patients ostéoporotiques. Cette stratégie est jugée pertinente et efficace jusqu'au stade 2 par certaines équipes. En revanche, d'autres auteurs préconisent une résection chirurgicale dès le stade 1. Pour les formes plus avancées, notamment au stade 3 compliqué, des interventions chirurgicales plus étendues sont indiquées [15,16].

Parallèlement, de nombreux traitements adjuvants ont récemment été proposés pour la prise en charge ou la prévention de la MRONJ. Parmi eux figurent l'oxygénothérapie hyperbare, la chirurgie guidée par fluorescence, le laser, l'utilisation de fibrine riche en plaquettes (Platelet-Rich Fibrin), le téraparatide, ainsi que l'association pentoxifylline/tocophérol. Toutefois, l'absence d'essais cliniques randomisés robustes empêche, à ce jour, de tirer des conclusions définitives quant à leur efficacité [14,15,16].

Par ailleurs, des recherches récentes suggèrent un lien potentiel entre un déficit en vitamine D, à l'origine d'une ostéomalacie, et l'apparition de la MRONJ, posant ainsi la question d'un nouveau facteur déclenchant.

Conclusion :

Les Bisphosphonates ne sont pas les seules molécules inductrices de MRONJ. Une liste croissante de médicaments avec le même effet secondaire avec un risque plus ou moins élevé est retrouvée actuellement. La MRONJ qui est une complication non

exceptionnelle et non négligeable et dont la physiopathologie n'est pas complètement élucidée.

Jusqu'à l'heure actuelle une thérapie efficace et appropriée est toujours en voie de recherche.

En conséquence, il serait donc important d'optimiser la prévention en appliquant des protocoles identiques ou similaires à ceux utilisés pour les patients recevant des Bisphosphonates ou du Dénosumab [16, 17]. Il convient aussi de traiter avec un soin particulier les patients sous de nouveaux antirésorptifs biologiques et anti-inflammatoires, et tout autre nouvel antiangiogénique ou immunosuppresseur [17]. Une bonne stratégie préventive passe par la sensibilisation des prescripteurs sur l'intérêt de la prise en charge bucco-dentaire avant et pendant les thérapeutiques antiresorptive et antiangiogénique, et la sensibilisation des patients pour le maintien d'une bonne hygiène bucco-dentaire.

Références :

- [1] Arnal E A, Debieve M, De Roissart J, Magremanne M. Ostéochimionécroses des mâchoires. EMC Chirurgie orale et maxillo-faciale. 2021; 34 (3) [http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3999\(21\)42274](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3999(21)42274)
- [2] Salmon B, et al, Inhibiteurs de la résorption osseuse et risque d'ostéonécrose des mâchoires (ONM), Revue durhumatisme monographies, <https://doi.org/10.1016/j.monrhu.2021.07.00>
- [3] Kim KM, Rhee Y, Kwon YD, et al: Medication related osteonecrosis of the jaw: 2015 Position Statement of the Korean Society for Bone and Mineral Research and the Korean Association of Maxillofacial Surgeons. J Bone Metab 2015;22:151-165

- [4] Aldhalaan N A, Baqais A, Al-Omar A . Medicationrelated Osteonecrosis of the Jaw: A Review . 2020 Cureus 12(2): e6944. DOI 10.7759/cureus.694
- [5] Schiodt M, Otto S, Fedele S, Bedogni A, Nicolatou-Galitis O, Guggenberger R, et al. Workshop of European task force on medication-related osteonecrosis of the jaw—Current challenges. Oral Dis 2019;25: 1815–21.
- [6] Salvatore L.Ruggiero ,Medication-Related Osteonecrosis of the jaw - 2022Update ,American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons ,2022
- [7] Egloff-Juras C, Gallois A, Salleron J,et al. Denosumabrelated osteonecrosis of the jaw: A retrospective study. J Oral Pathol Med. 2018;47:66–70.<https://doi.org/10.1111/jop.12646>
- [8] Khan AA,Morrison A, Hanley DA, Felsenberg D,McCauleyLK, O’Ryan F, et al. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: A systematic review and international consensus: osteonecrosis of the jaw: report from the international ONJ task force. J Bone Miner Res 2015;30:3–23
- [9] Schiodt M, Otto S, Fedele S, Bedogni A, Nicolatou-Galitis O, Guggenberger R, et al. Workshop of European task force on medication-related osteonecrosis of the jaw _Current challenges. Oral Dis 2019;25: 1815–21.
- [10] Rosenberg, S. A., Migliorati, C., & Romanos, G. E. (2020). Is Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ) Associated with TNF-alpha Inhibition? Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology. doi:10.1016/j.oooo.2020
- [11] Khan AA, Morrison A, Hanley DA, et al. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. J Bone Miner Res 2014;30:3–23.

- [12] De Souza E, De Castro F, Michellon F, Da Silva M .Adjuvant therapies in the management of medicationrelated osteonecrosis of the jaws: Systematic review. Head & Neck. 2019;41:4209–4228.
- [13] Kuroshima S, Kaku M, Matsuura T, et al. Medicationrelated osteonecrosis of the jaw; what should we do asprosthodontists? J Prosthodont Res 2016;60:229–30.
- [14] Favia G. et al: Infliximab-related osteonecrosis of the jaw© Am J Case Rep, 2017; 18: 1351-1356
- [15] Ebker T, Rech J, von Wilmowsky C et al: Fulminant course of osteonecrosis of the jaw in a rheumatoid arthritis patient following oral bisphosphonate intake and biologic therapy. Rheumatology, 2013; 52(1): 21
- [16] Komatani T, Sonobe J, Takahashi K, Bessh k.Methotrexate-related osteonecrosis of the jaw: Report of two cases. Journal of Stomatology, Oral and Maxillofacial Surgery 2017 ; 118(1) :11-19.8–20
- [17] Toriumi S, Kobayashi A, Uesawa Y. Comprehensive study of the risk factors for medication-related osteonecrosis of the jaw based on the Japanese Adverse Drug Event Report Database. Pharmaceuticals (Basel) 2020;13:467