

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

FACULTÉ DE CHIRURGIE DENTAIRE

Année 2024

N° 61

THÈSE

Présentée pour le Diplôme d'État de Docteur en Chirurgie Dentaire
le 9 décembre 2024

par

PIAZZON Carla

Née le 26 janvier 1999 à CHALON-SUR-SAÔNE

**PRISE EN CHARGE BUCCO-DENTAIRE DE L'ENFANT ET L'ADOLESCENT
TRAITÉS PAR BISPHOSPHONATES : REVUE DE LA LITTÉRATURE**

Président : Professeur JUNG Sophie

Assesseurs : Docteur STRUB Marion
Docteur GROS Catherine-Isabelle
Docteur KLIENKOFF Pierre



**FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE ROBERT FRANK
DE L'UNIVERSITE DE STRASBOURG**

Doyen : Professeur Florent MEYER
Doyens honoraires : Professeurs Youssef HAIKEL, Corinne TADDEI-GROSS
Professeur émérite : Professeur Anne-Marie MUSSET

Responsable administrative : Madame Marie-Renée MASSON

Professeurs des Universités :

Youri ARNTZ	Biophysique moléculaire
Vincent BALL	Ingénierie Chimique, Energétique - Génie des Procédés
Agnès BLOCH-ZUPAN	Sciences Biologiques
François CLAUSS	Odontologie pédiatrique
Jean-Luc DAVIDEAU	Parodontologie
Youssef HAIKEL	Odontologie conservatrice - Endodontie
Olivier HUCK	Parodontologie
Sophie JUNG	Sciences Biologiques
Florent MEYER	Sciences Biologiques
Davide MANCINO	Odontologie conservatrice - Endodontie
Maryline MINOUX	Odontologie conservatrice - Endodontie
Damien OFFNER	Santé publique
Corinne TADDEI-GROSS	Prothèses
Matthieu SCHMITTBUHL	Sciences anatomiques et Physiologie - Imagerie

Maitres de Conférences :

Sophie BAHY-GROSS	Chirurgie orale
Yves BOLENDER	Orthopédie Dento-Faciale
Fabien BORNERT	Chirurgie orale
Claire EHLINGER	Odontologie conservatrice - Endodontie
Olivier ETIENNE	Prothèses
Gabriel FERNANDEZ DE GRADO	Santé publique
Florence FIORETTI	Odontologie conservatrice - Endodontie
Pierre-Yves GEGOUT	Parodontologie
Catherine-Isabelle GROS	Sciences anatomiques et Physiologie - Imagerie
Nadia LADHARI	Sciences anatomiques et Physiologie - Imagerie
Catherine PETIT	Parodontologie
François REITZER	Odontologie conservatrice - Endodontie
Martine SOELL	Parodontologie
Marion STRUB	Odontologie pédiatrique
Xavier VAN BELLINGHEN	Sciences anatomiques et Physiologie - Imagerie
Delphine WAGNER	Orthopédie Dento-Faciale
Etienne WALTMANN	Prothèses
Claire WILLMANN	Prothèses

REMERCIEMENTS

A Madame le professeur Sophie JUNG, présidente du jury et directrice de thèse

Je vous remercie sincèrement de l'honneur que vous m'avez fait en me confiant ce sujet et en acceptant de diriger ce travail, le tout avec beaucoup de bienveillance. Merci pour votre confiance, vos précieux conseils et votre gentillesse. J'ai toujours apprécié la qualité de vos enseignements et cela m'a inspiré à réaliser cette thèse sous votre direction.

Veillez recevoir l'assurance de ma profonde reconnaissance.

A Madame le docteur Marion STRUB,

Merci du privilège que vous me faites de siéger parmi de ce jury.

Je suis reconnaissante d'avoir pu bénéficier de vos enseignements lors de ces années d'études et d'avoir partagé quelques vacations cliniques sous votre direction. Merci pour votre implication auprès des étudiants.

Veillez trouver ici l'expression de mes remerciements les plus sincères.

A Madame le docteur Catherine-Isabelle GROS,

Je vous suis très reconnaissante d'avoir accepté d'être membre de ce jury. Je vous remercie pour vos cours magistraux toujours très pédagogiques, auxquels j'ai particulièrement apprécié assister. Je garderai en mémoire votre bienveillance lors de mon oral du CSCT, pour lequel vous étiez également membre du jury.

Veillez recevoir l'assurance de ma profonde gratitude.

A Monsieur le docteur Pierre KLIENKOFF,

Je vous remercie sincèrement d'avoir accepté d'être membre de ce jury et d'avoir manifesté un intérêt tout particulier pour ce sujet.

Votre parcours et votre envie d'en apprendre toujours plus est un exemple pour moi.

Veillez trouver ici le témoignage de mon profond respect.

À Maman et Papa, merci de m'avoir toujours soutenue, d'avoir enduré mes moments de doutes et d'angoisses, d'avoir cru en moi quand je n'y croyais pas mais aussi d'avoir relu cette thèse sans en comprendre la moitié. Je vous aime fort.

À Gabriel, mon « tout petit » frère plus si petit que ça. Je finis mes études aujourd'hui et je te passe le flambeau pour commencer les tiennes. Je sais que tu réussiras quoi que tu entreprennes (PS : non, « chasseur de sangliers » n'est pas un métier, tu as trouvé mieux depuis ?). Merci pour tous les rires et les bêtises faites ensemble, les 8 ans d'écart n'existent pas quand on est tous les deux. J'espère que tu liras ce mot et si c'est le cas ce sera bien la première fois que je te verrai avec un livre entre les mains.

À Papi et Mami, merci pour tous les moments passés ensemble et merci de me gâter autant. Moi qui adorais venir passer des journées à la piscine chez vous petite, me voilà enfin dans le grand bain. J'espère vous rendre fiers aujourd'hui. Je vous aime.

Aux 6gé, ce groupe de 8 copines toutes totalement différentes les unes des autres. J'ai beaucoup appris de chacune de vous et je vous remercie d'être là depuis 6 ans et j'espère pour encore longtemps. Mes années d'études n'auraient pas été pareilles sans vous.

À Valentine, ma première amie en dentaire, mon alliée des révisions et des nuits blanches, ta théâtralité me fera toujours autant rire.

À Rebecca, tu es rentrée par intrusion dans ma vie comme tu sais si bien le faire et je t'en remercie, tu es un petit soleil dans ma vie et tu m'apportes beaucoup.

À Margaux, merci pour ton ouverture d'esprit, ta vision de la vie, tu m'as beaucoup appris, allant du végétarisme au fait d'être complètement folle, le panel est large.

À Johanna, merci pour ta joie de vivre, ta folie, mais aussi merci d'être toujours cette amie loyale sur laquelle se reposer (et merci pour ta relecture kamikaze)

À Jade, mon verseau préféré, on se ressemble sur beaucoup de points tout en se complétant sur nos différences, merci pour ton amitié honnête et ton oreille attentive.

À Chloé, merci d'être toujours l'amie bienveillante pleine de bons conseils, merci de me faire rire avec tes anecdotes et petites boulettes.

À Laure, merci pour ta douceur et ton humour, ta résilience face à ces études m'impressionne et je suis heureuse de voir que tu t'épanouies aujourd'hui.

À mes copains dentistes, les « confrères » : Axel, Adrien, Guillaume, Maxime, Camille, Cyril Quentin, Mailys, Arthur, Gaëtan, Théo, Ludo, Thomas, Iris, Mathilde, Simon, Léna, Bilal, Elie. Qui aurait cru qu'on serait encore tous aussi copains un an après la fin des études et qu'on se verrait autant (trop ?). Merci pour tous les moments passés ensemble, les soirées, les restaurants, les vacances, vos messages sur la conversation qui me font toujours autant rire. J'espère qu'on gardera ça encore longtemps, je vous adore. A bientôt pour les prochaines bêtises.

À Léna et Valentine, il y a des copines qui font partie de la famille et ces copines c'est vous. Merci pour tous les souvenirs, du lycée à la PACES (50% fous rires 50% travail), et encore et toujours maintenant. Merci d'avoir toujours été là pour moi, je suis heureuse de nous voir évoluer ensemble. J'ai hâte de voir la suite de nos aventures.

À Adem, alias mon grand frère spirituel, merci de m'avoir fait autant rire pendant ces années mais remercie moi aussi d'avoir ri quand personne ne le faisait. J'ai bien fait de forcer avec mes chips il y a 6 ans.

À Quentin, merci d'avoir été le meilleur parrain pendant ces années (et ça n'a pas toujours été facile) et d'être devenu un vrai ami.

À Chloé, ma coloc à Metz pendant 6 mois. Merci d'avoir partagé ça avec moi, l'internat militaire aurait été bien moins marrant sans toi. Petites pensées à nos tisanes du soir, nos répétitions de danse, et bien sûr à la salade de pâtes et l'omelette de la cantine.

À Eva, mon binôme d'OC devenue une vraie copine. Nos petits restaurants retrouvailles sont toujours un plaisir, hâte de se raconter nos prochaines aventures.

À Amélie, Chiara, Victoria, Claire, Inès, Léon, Xavier, Jules, merci de m'avoir pris sous vos ailes pendant ces années et merci pour tous les souvenirs, les week-end, les soirées, les semaines au ski... Merci d'être devenus de vrais amis.

À Antoine, je ne peux pas repenser à mes études sans penser à toi, merci de ton soutien durant ces années à tes côtés.

À Siam, Rémi et Inès, de la maternelle à ma soutenance de thèse. Je suis tellement reconnaissante de vous avoir encore dans ma vie maintenant. Hâte de notre prochaine réunion annuelle.

À François, Christine, Lucie, Émilie, Margot, Sophie et Annaël, merci de m'avoir accueillie au sein de ce cabinet pour mes débuts en tant que dentiste, je n'aurai pas pu espérer mieux pour commencer. Merci tout particulièrement à toi François pour ta gentillesse, ta bienveillance, ta bonne humeur et les séances de CrossFit entre deux blessures.

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

FACULTÉ DE CHIRURGIE DENTAIRE

Année 2024

N° 61

THÈSE

Présentée pour le Diplôme d'État de Docteur en Chirurgie Dentaire
le 9 décembre 2024

par

PIAZZON Carla

Née le 26 janvier 1999 à CHALON-SUR-SAÔNE

**PRISE EN CHARGE BUCCO-DENTAIRE DE L'ENFANT ET L'ADOLESCENT
TRAITÉS PAR BISPHOSPHONATES : REVUE DE LA LITTÉRATURE**

Président : Professeur JUNG Sophie

Assesseurs : Docteur STRUB Marion
Docteur GROS Catherine-Isabelle
Docteur KLIENKOFF Pierre

TABLE DES MATIÈRES :

1 Les Bisphosphonates (BP) : de l'usage conventionnel chez l'adulte aux défis des indications pédiatriques	9
1.1 Les Bisphosphonates (BP) : une révolution dans la prise en charge des pathologies osseuses.....	9
1.1.1 Historique	9
1.1.2 Structure chimique.....	9
1.1.3 Classifications.....	10
1.1.4 Les indications principales.....	11
1.1.4.1 Ostéoporose	12
1.1.4.2 Maladie de Paget.....	12
1.1.4.3 Tumeurs malignes métastatiques et hypercalcémies malignes	13
1.2 Pharmacologie des BP : de la physiologie osseuse à leur action pharmacologique.....	14
1.2.1 Physiologie et dynamique du tissu osseux : des différences entre enfants et adultes.....	14
1.2.1.1 Structure et composition osseuse.....	14
1.2.1.2 Modelage et remodelage osseux.....	15
1.2.1.3 Aspects cellulaires du remodelage osseux.....	16
1.2.1.4 Cycle de remodelage osseux.....	17
1.2.2 Mécanisme d'action et pharmacodynamie des BP.....	20
1.2.3 Pharmacocinétique des BP	20
1.2.3.1 Voie d'administration.....	20
1.2.3.2 Distribution	20
1.2.3.3 Élimination	21
1.2.3.4 Demi-vie et rémanence osseuse	21
1.3 Indications particulières et bénéfiques des bisphosphonates chez l'enfant et l'adolescent	22
1.3.1 Des indications hors Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)	22
1.3.2 Ostéoporose pédiatrique (OP).....	22
1.3.2.1 Définition	22
1.3.2.2 Ostéoporose pédiatrique primaire.....	24
1.3.2.3 Ostéoporose pédiatrique secondaire	25
1.3.3 Autres indications	26

1.3.4	L'ostéogénèse imparfaite (OI) : principale indication de BP chez l'enfant et l'adolescent	27
1.3.4.1	Définition, épidémiologie et physiopathologie.....	27
1.3.4.2	Manifestations cliniques et classifications.....	28
1.3.4.3	Diagnostic	30
1.3.4.4	Traitement et prise en charge de l'OI.....	30
1.3.5	Utilisation et intérêt cliniques des BP en pédiatrie.....	30
1.3.5.1	État des connaissances : l'absence de consensus.....	30
1.3.5.2	Intérêts des BP dans l'ostéoporose pédiatrique primaire : exemple de l'OI	32
1.3.5.3	BP dans ostéoporose pédiatrique secondaire	35
2	L'Ostéonécrose des Maxillaires associée aux Bisphosphonates (ONMBP) : qu'en est-il chez l'enfant et l'adolescent ?	38
2.1	ONMBP : effet indésirable majeur des BP en chirurgie bucco-dentaire.....	38
2.2	Ostéonécrose des maxillaires liées aux Bisphosphonates : état des connaissances	39
2.2.1	Définition.....	39
2.2.2	Clinique et classification	40
2.2.3	Prise en charge d'une ONMBP avérée	41
2.3	Les enfants et adolescents sont-ils à risque d'ONMBP ?	42
2.3.1	Épidémiologie : pas de risque d'ONMBP chez l'enfant et l'adolescent ?	42
2.3.1.1	Incidence de l'ONMBP chez l'adulte.....	42
2.3.1.2	Incidence de l'ONMBP chez l'enfant et l'adolescent.....	43
2.3.2	Physiopathologie : un métabolisme osseux favorable ?.....	44
2.3.3	Facteurs de risques de l'ONMBP : pourquoi la population pédiatrique semble-telle épargnée ?	46
2.3.4	ONMBP chez un patient de 23 ans : le cas qui relance les interrogations	55
2.3.5	Les enfants et adolescents sont-ils vraiment exemptés de tout risque dans le domaine de la chirurgie bucco-dentaire ? Des données de la littérature encore trop limitées.....	58

3 Incidences sur la prise en charge bucco-dentaire de l'enfant et de l'adolescent recevant un traitement par BP	61
3.1 ONMBP : quelles recommandations pour les enfants sous BP ?	61
3.1.1 Prévention de l'ONMBP : recommandations actuelles en chirurgie-bucco-dentaire	61
3.1.2 Prévention de l'ONMBP chez l'enfant et l'adolescent : conduite à tenir et propositions de recommandations	63
3.2 Autres incidences bucco-dentaires des BP chez l'enfant et l'adolescent et prise en charge	70
3.2.1 BP et altération du développement dentaire	70
3.2.1.1 Éruption et résorption : des processus essentiels au développement dentaire 70	
3.2.1.2 Hypothèse	71
3.2.1.3 Incidence chez le modèle murin	72
3.2.1.4 Incidence chez l'enfant	72
3.2.1.5 Incidence sur la prise en charge bucco-dentaire	75
3.2.2 BP et altération de la structure dentaire	76
3.2.2.1 Incidence sur le modèle murin	76
3.2.2.2 Incidence chez l'enfant	76
3.2.2.3 Incidence sur la prise en charge	78
3.2.3 La dentinogenèse imparfaite (DI) : une prise en charge particulière	79
3.2.4 BP et prise en charge orthodontique	82
3.2.4.1 BP et orthodontie	82
3.2.4.2 BP et orthopédie dento-faciale : traitements orthodontiques précoces 84	
3.2.4.3 BP et chirurgie orthognatique	85
3.2.4.4 Recommandations de prise en charge orthodontique	89
3.2.5 BP et endodontie	90
4 Présentation d'un cas clinique suivi au sein de l'unité fonctionnelle d'Odontologie pédiatrique du pôle de Médecine et de Chirurgie bucco-dentaires des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg	94
5 Discussion	97
6 Conclusions	98
7 Références bibliographiques	102

LISTE DES ABRÉVIATIONS

BP : Bisphosphonates

Non-N-BP : Non-amino-bisphosphonates

N-BP : Amino-bisphosphonates

DMO : Densité Minérale Osseuse

IV : Intra-Veineuse

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

OP : Ostéoporose Pédiatrique

OI : Ostéogénèse Imparfait

GC : Glucocorticoïdes

DI : Dentinogénèse Imparfait

ONMBP : Ostéonécrose des Maxillaires associée aux Bisphosphonates

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

AAOMS : American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons

HBD : Hygiène Bucco-Dentaire

DT : Dent Temporaire

DP : Dent Permanente

CBCT : Cone Beam Computed Tomography

ATBP : Antibio prophylaxie

PEC : Prise En Charge

HAS : Haute Autorité de Santé

PM : Prémolaires

DVO : Dimension Verticale d'Occlusion

EHBD : Enseignement à l'Hygiène Bucco-Dentaire

TE : Traitement Endodontique

TABLE DES FIGURES :

<u>Figure 1</u> : Structure chimique des BP	9
<u>Figure 2</u> : Analogie structurelle des non-N-BP et des N-BP	10
<u>Figure 3</u> : Schéma de l'ostéoclastogenèse aboutissant à la résorption osseuse	16
<u>Figure 4</u> : Quiescence osseuse.....	17
<u>Figure 5</u> : Activation de l'ostéoclastogenèse et résorption.....	18
<u>Figure 6</u> : Schéma des différents cycles du remodelage osseux et résumé des aspects moléculaires	19
<u>Figure 7</u> : Schéma thérapeutique standard de l'utilisation des BP chez l'enfant et l'adolescent atteint d'OI.....	33
<u>Figure 8</u> : Schéma thérapeutique standard chez l'enfant atteint d'ostéoporose secondaire.....	36
<u>Figure 9</u> : Revue de la littérature : incidence de l'ONMBP dans la population pédiatrique et adolescente	44
<u>Figure 10</u> : Photographies cliniques et radiographies rétro-alvéolaires associées des lésions osseuses situées sur les crêtes édentées supportant une prothèse amovible partielle.....	50
<u>Figure 11</u> : Photographie clinique de l'exposition osseuse de 3 cm en regard de la région linguale de 37 et radiographie rétro-alvéolaire associée.....	51
<u>Figure 12</u> : Orthopantomogramme, radiographie rétro-alvéolaire centrée sur 47/48 et photographie clinique lors de la 1 ^{ère} visite (14 et 3 mois).....	53
<u>Figure 13</u> : Orthopantomogramme (22 ans).....	54
<u>Figure 14</u> : Radiographies rétro-alvéolaires centrées sur le site d'avulsion de 48 en cours de cicatrisation et photographie clinique de l'orifice gingival persistant	54
<u>Figure 15</u> : Photographies des lésions intra-buccales secteur 40 et secteur 30.....	56
<u>Figure 16</u> : CBCT mandibulaire révélant un séquestre osseux côté droit et une ostéolyse coté gauche	56
<u>Figure 17</u> : Arbre décisionnel de la prise en charge des patients pédiatriques traités par BP selon Bhatt et coll.....	68
<u>Figure 18</u> : Schéma des 3 stades de l'éruption dentaire.....	71
<u>Figure 19</u> : Radiographie intra-buccale d'une PM présentant une <i>dens invaginatus</i> et classifications des différents types de <i>dens invaginatus</i> (classification d'Oehlers)....	77
<u>Figure 20</u> : Radiographie intra-buccale et schéma d'une PM présentant une anomalie de type <i>dens evaginatus</i>	78
<u>Figure 21</u> : Photographies intra-buccales d'un jeune patient atteint d'une DI sévère avec colorations ambrées typiques et perte de substance dentaire sévère.	80
<u>Figure 22</u> ; <u>Figure 23</u> ; <u>Figure 24</u> : Radiographies rétro-alvéolaires illustrants : oblitération pulpaire et racines fines et courtes ; calcifications intra-pulaires ; couronne globuleuse avec constriction cervicale marquée	80
<u>Figure 25</u> : Action du remodelage osseux dans le mouvement orthodontique	83
<u>Figure 26</u> : Photographies des relations occlusales avant et après traitement orthodontique précoce (disjoncteur et masque de Delaire) chez un patient de 15 ans atteint d'OI et traité par BP.....	85
<u>Figure 27</u> : Orthopantomogramme lors de la première consultation (2022)	95
<u>Figure 28</u> : Radiographie intra-buccale : parodontite apicale aigue en regard de 42...	96
<u>Figure 29</u> : Radiographie intra-buccale : régression de la lésion à 4 mois.....	96
<u>Figure 30</u> : Radiographie intra-buccale : régression totale de la lésion.....	96
<u>Figure 31</u> : Orthopantomogramme lors de la dernière consultation (2024)	96

TABLE DES TABLEAUX :

Tableau 1 : Tableau des générations et puissances relatives des BP.....	11
Tableau 2 : Posologie usuelle des BP dans l'ostéoporose post-ménopausique.....	12
Tableau 3 : Gold standard du traitement de la Maladie de Paget.....	12
Tableau 4 : Exemple de protocole d'un traitement adjuvant par BP dans le cancer du sein.....	13
Tableau 5 : Différence de biodisponibilité entre l'administration de BP orale et IV	20
Tableau 6 : Causes principales de l'ostéoporose secondaire.....	25
Tableau 7 : Résumé de la classification de l'ostéogénèse imparfaite (OI) révisée de <i>Sillence et Van Dijk (2014)</i>	29
Tableau 8 : Grandes lignes directrices d'un traitement par BP chez l'enfant et l'adolescent selon les recommandations d'experts.....	32
Tableau 9 : Les 4 stades de l'ostéonécrose des maxillaires associée aux médicaments (Classification AAOMS 2022).....	40
Tableau 10 : Stratégies de traitement en fonction de la sévérité de la pathologie (AAOMS 2022).....	41
Tableau 11 : Incidence de l'ONMBP chez l'adulte traité par BP en fonction du type de population, du mode d'administration, de la durée du traitement et après avulsion ..	42
Tableau 12 : Conduite à tenir pour la prévention de l'ONMBP, recommandations formulées pour la population adulte.....	63
Tableau 13 : Lignes directrices concernant la prise en charge bucco-dentaires des enfants et adolescents traités par BP IV.....	67
Tableau 14 : Impacts des BP sur le développement dentaire : revue de la littérature.....	74
Tableau 15 : Recommandations de PEC orthodontique chez l'enfant et l'adolescent traités par BP.....	90
Tableau 16 : Recommandations suggérées lors de la réalisation d'un TE pour un patient traité ou ayant été traité par BP.....	93

INTRODUCTION :

Les Bisphosphonates sont des molécules présentant une action anti-ostéoclastique avec pour objectif d'inhiber la résorption osseuse afin d'obtenir une augmentation de la densité de l'os.

Cette classe de médicament est donc couramment utilisée chez l'adulte atteint de pathologies osseuses telles que l'ostéoporose, la maladie de Paget ou en cas de métastases osseuses.

Chez l'adulte, le risque indésirable majeur d'un traitement par Bisphosphonates est celui de l'ostéonécrose des maxillaires.

La prescription de Bisphosphonates s'est également développée ces dernières années dans le cadre de pathologies osseuses pédiatriques. Pourtant, aucune AMM n'a été délivrée en pédiatrie à ce jour, bien qu'ils constituent le traitement médicamenteux de référence chez l'enfant et l'adolescent atteints d'ostéogenèse imparfaite.

Alors qu'il existe des recommandations de prise en charge bucco-dentaire de l'adulte traité par bisphosphonates et que les effets indésirables de ce traitement sont bien documentés dans cette population, le sujet reste assez méconnu chez l'enfant.

Pourtant, dans la population pédiatrique, le traitement est majoritairement administré par voie intraveineuse, qui constitue la voie d'administration la plus à risque d'ostéonécrose des maxillaires. Nous pouvons alors nous demander si les recommandations du patient adulte sont extrapolables chez l'enfant.

De plus, nous pouvons nous interroger sur l'impact potentiel de l'administration de ces molécules inhibant la résorption osseuse chez un jeune patient en pleine croissance et développement bucco-dentaire.

A travers une revue de la littérature internationale, cette thèse aura pour objectif de synthétiser les connaissances actuelles et de proposer des recommandations de prise en charge bucco-dentaire des enfants et adolescents traités par bisphosphonates. Nous illustrerons notre propos par la présentation d'un cas clinique suivi au sein de l'Unité Fonctionnelle d'Odontologie pédiatrique du Pôle de Médecine et de Chirurgie-bucco-dentaires des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg.

1 Les Bisphosphonates (BP) : de l'usage conventionnel chez l'adulte aux défis des indications pédiatriques

1.1 Les Bisphosphonates (BP) : une révolution dans la prise en charge des pathologies osseuses

1.1.1 Historique

Depuis 60 ans, les Bisphosphonates constituent les molécules de référence dans le traitement des pathologies osseuses de l'adulte, en particulier celles impliquant des perturbations du remodelage osseux, souvent marquées par une résorption osseuse excessive. Pour cause, ces molécules sont capables d'inhiber la résorption osseuse (1).

Ce n'est qu'au début des années 90 que les mécanismes d'action complexes des Bisphosphonates ont été clairement identifiés, permettant une meilleure compréhension et un élargissement de son utilisation clinique

De ce fait, depuis près de 30 ans, ils ont également trouvé leur indication dans la population pédiatrique principalement dans la prise en charge de l'ostéogenèse imparfaite. Leur utilisation est cependant bien plus rare que chez l'adulte (2)(3).

Bien que ce traitement et ses implications en chirurgie bucco-dentaire soient largement documentés chez l'adulte, les répercussions chez l'enfant et l'adolescent restent assez méconnues, même après trois décennies d'utilisation clinique.

1.1.2 Structure chimique

L'appellation « bisphosphonate » provient de sa structure chimique composée de 2 groupes phosphonates reliés à un même atome de carbone (C) central par la liaison P-C-P (Figure 1)(4).

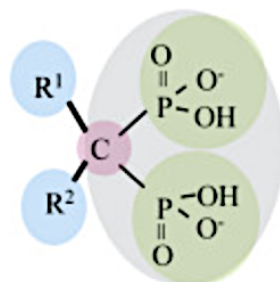


Figure 1 : Structure chimique des BP (4)

A cette structure initiale s'ajoutent deux chaînes latérales variables (R1) et (R2) qui conditionnent les propriétés des BP (Figure 1).

- Chaîne latérale (R1) :
 - Dans la majorité des cas constituée d'un groupe hydroxyle (-OH)
 - Détermine l'affinité avec le Calcium et donc avec la matrice minérale
- Chaîne latérale (R2) :
 - Varie et détermine l'activité pharmacologique et le pouvoir anti-résorptif du BP.
 - La présence ou non d'un atome d'azote (N) détermine sa puissance pharmacologique et permet de distinguer deux classes de BP :
 - BP aux chaînes latérales (R2) ne contenant pas d'atome (N) : les non-amino-bisphosphonates (**non-N-BP**)
 - BP aux chaînes latérales (R2) plus longues et complexes contenant de l'azote (N) : les amino-bisphosphonates (**N-BP**) (4)(Figure 2).

1.1.3 Classifications

Une première manière de classer les BP est donc de parler de N-BP et de non-N-BP selon leur structure chimique. Il existe également une manière chronologique de classer les BP, en fonction de leur date de commercialisation : on parle de « générations ».

- Les BP de **1^{ère} génération** ont été les premiers commercialisés. Ce sont les moins puissants car ils ne possèdent pas d'atome d'azote dans leur structure.
- Les BP de **2^{ème} génération** possèdent un atome d'azote et sont alors jusqu'à cent fois plus puissants que les BP de 1^{re} génération.
- Les BP de **3^{ème} génération** possèdent en plus une méthylation du groupement amine, ils sont alors jusqu'à vingt fois plus puissants que les BP de 2^{ème} génération (5).

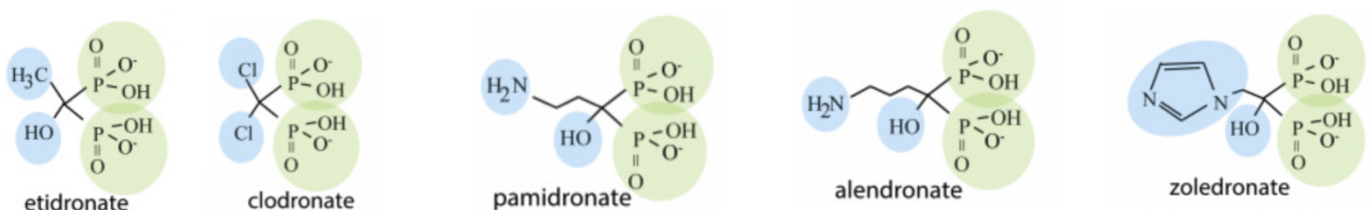


Figure 2 : Analogie structurale des non-N-BP et des N-BP (4)

MOLÉCULES	NOMS COMMERCIAUX	VOIES D'ADMINISTRATION	PUISSANCE
BISPHOSPHONATES 1^{ère} GÉNÉRATION : NON AMINÉS			
<i>Etidronate</i>	Didronel ®	Orale	1
<i>Clodronate</i>	Bonefos ®	Orale ; IV	10
<i>Tiludronate</i>	Skelid ®	Orale	10
AMINOBISPHOSPHONATES 2^{ème} GÉNÉRATION			
<i>Pamidronate</i>	Arédia ®	IV	100
<i>Alendronate</i>	Fosamax ®	Orale	1000
	Fosavance ®	Orale	
AMINOBISPHOSPHONATES 3^{ème} GÉNÉRATION			
<i>Risédrionate</i>	Actonel ®	Orale	5000
<i>Ibandronate</i>	Bondronat ®	IV	10 000
	Bonviva ®		
<i>Zolédronate</i>	Zometa ®	IV	20 000
	Aclasta ®		

Tableau 1 : Tableau des générations et puissances relatives des BP (5)

Les N-BP (tels que le Pamidronate, l'Alendronate ou le Zolédronate, également appelés BP de 2^{ème} et 3^{ème} génération) possèdent donc un pouvoir anti-résorptif bien plus puissant que les non-N-BP (tels que le Clodronate ou l'Etidronate aussi appelés BP de 1^{re} génération) (1).

En pédiatrie, le Pamidronate et le Zolédronate sont les molécules les plus utilisées (3).

1.1.4 Les indications principales

Les indications les plus courantes que nous pouvons rencontrer lors de notre pratique clinique concernent l'adulte voire le sujet âgé.

Pour comprendre les différences avec les indications pédiatriques, il est d'abord nécessaire de s'intéresser aux indications dites « classiques » chez l'adulte.

1.1.4.1 Ostéoporose

L'ostéoporose est caractérisée par une diminution généralisée de la densité minérale osseuse (DMO) et de la qualité du tissu osseux due à une résorption osseuse excessive généralisée. Les patients atteints d'ostéoporose possèdent donc des os plus fragiles et susceptibles de se fracturer, même lors de traumatismes mineurs.

Les BP entraînent une augmentation de la DMO et par conséquent une réduction de l'incidence des fractures, permettant ainsi une certaine stabilisation de la maladie.

L'ostéoporose post-ménopausique constitue l'indication la plus fréquente d'un traitement par BP. L'administration se fait généralement *per os*. Les BP de référence sont l'Alendronate et le Risédronate et dans les cas sévères le Zolédronate en IV (6,7).

Dénomination Commune Internationale	Dosage
Alendronate (per os)	70mg/semaine soit 3,64g/an
Risédronate (per os)	35mg/semaine soit 1,82 g/an
Zolédronate (IV)	5mg/an

Tableau 2 : Posologie usuelle des BP dans l'ostéoporose post-ménopausique (6)

1.1.4.2 Maladie de Paget

La Maladie de Paget a été la première indication clinique des BP dans les années 60. Il s'agit d'une pathologie osseuse chronique caractérisée par une anomalie localisée du remodelage osseux : une résorption osseuse excessive suivie d'une formation osseuse anormale.

Cette pathologie est souvent diagnostiquée chez les personnes de plus de 50 ans se caractérisant par une croissance anormale, des douleurs articulaires et osseuses importantes, des déformations du squelette et une fragilité osseuse (7,8).

Dénomination Commune Internationale	Dosage
Zolédronate (IV)	5mg/an en dose unique

Tableau 3 : Gold standard du traitement de la Maladie de Paget. Les BP permettent de contrôler l'activité de la maladie et d'en réduire les symptômes (7,8)

1.1.4.3 Tumeurs malignes métastatiques et hypercalcémies malignes

Certaines tumeurs malignes peuvent métastaser au niveau osseux, pouvant engendrer une fragilité osseuse accrue et une hypercalcémie maligne (augmentation anormalement élevée du calcium sanguin due à la résorption excessive de l'os).

C'est le cas du cancer du sein, de la prostate, des poumons et des reins dont la prévalence de métastases osseuses est élevée.

Les BP constituent un traitement adjuvant efficace afin de prévenir ou retarder le développement de ces métastases ainsi que limiter les douleurs et complications osseuses possibles.

Généralement, les doses prescrites sont plus élevées que dans les autres indications. Les protocoles thérapeutiques sont variables, consensuels, et fonction du type de cancer et de sa gravité (7,9).

Dénomination Commune Internationale	Dosage
Pamidronate (IV)	90 mg/mois en 1 dose
Zolédronate (IV)	4mg/3mois pendant 2 ans et/ou* 4mg/6mois pendant 3 ans

Tableau 4 : Exemple de protocole d'un traitement adjuvant par BP dans le cancer du sein (9) * dans certains cas, le traitement dure 5 ans avec une injection/3 mois pendant 2 ans puis une injection/6mois pendant 3 ans.

1.2 Pharmacologie des BP : de la physiologie osseuse à leur action pharmacologique

1.2.1 Physiologie et dynamique du tissu osseux : des différences entre enfants et adultes

Pour comprendre l'impact des BP sur les os et donc l'impact potentiel sur la mandibule et le maxillaire dans le domaine de la chirurgie bucco-dentaire, il est nécessaire de s'intéresser aux différences structurelles et métaboliques osseuses de l'enfant, et l'adolescent par rapports à l'adulte.

1.2.1.1 Structure et composition osseuse

Les os possèdent différents rôles majeurs. Ils sont bien évidemment la charpente du corps mais représentent également le lieu de stockage du Calcium, du Phosphate ainsi que le lieu de production des cellules sanguines.

Anatomiquement, l'os est composé de 3 couches :

- Une couche protectrice externe et dense : l'os **cortical**
- Une couche plus interne et spongieuse : l'os **trabéculaire**
- Une cavité centrale contenant la **moelle osseuse**, stockage des cellules souches et lieu de l'hématopoïèse, c'est-à-dire de la formation des cellules sanguines

Jusqu'à la fin de la croissance, il subsiste des plages de cartilage aux extrémités des os, appelés plage de croissance. Avec l'âge, les os deviennent majoritairement corticaux mais la proportion des différentes couches varie en fonction du type d'os. Le maxillaire est majoritairement trabéculaire alors que la mandibule est majoritairement corticale notamment dans les régions postérieures (10).

A la naissance, la moelle osseuse est constituée d'un tissu à 90% hématopoïétique. Avec les années, ce tissu hématopoïétique est progressivement remplacé par du tissu adipeux, diminuant la fabrication des cellules sanguines. Vers 20 ans, ce chiffre reste élevé, aux alentours de 60% puis diminue à 30% après 65 ans. L'hématopoïèse est donc largement augmentée chez l'enfant et le patient jeune (11).

Au niveau microstructural, le tissu osseux est un tissu complexe composé :

- D'une **matrice minérale (60%)** : Confère sa rigidité et sa résistance mécanique et constitue une réserve de Calcium et de Phosphore. Principalement constituée de cristaux d'hydroxyapatite $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$.
- D'une **matrice organique (30%)** : Confère sa résilience aux contraintes et son élasticité. Composée de protéines, majoritairement de collagène de type I ainsi que d'autres molécules dites non collagéniques telles que les glycoprotéines.
- D'eau et de **cellules osseuses** spécialisées produites par la moelle osseuse **(10%)** : ostéoblastes, ostéocytes, et ostéoclastes.
- De **vaisseaux sanguins** et de **nerfs** (10,12,13).

Chez l'enfant, les proportions diffèrent, avec notamment une part plus élevée d'eau, de cellules osseuses ainsi qu'une vascularisation plus importante (10).

1.2.1.2 Modelage et remodelage osseux

Le tissu osseux est un organe dynamique en remaniement constant afin de préserver son intégralité. Il existe deux grands processus visant à la formation et au renouvellement de ce tissu : le modelage et le remodelage osseux. Tous deux sont régis par des mécanismes de résorption et de formation osseuse.

Le modelage osseux intervient pendant la période de croissance osseuse de l'individu. Il entraîne des changements tridimensionnels majeurs au sein de l'architecture osseuse du fait que la formation et la résorption osseuse s'effectuent sur des sites distincts afin de permettre la croissance de l'enfant et de l'adolescent.

Le remodelage osseux permet de réparer les dommages physiologiques ou pathologiques du tissu osseux, et d'en préserver son volume et son homéostasie : le tissu osseux anciennement formé et endommagé sera remplacé cycliquement par un tissu osseux nouvellement formé. A la différence du modelage osseux, résorption et formation osseuse sont étroitement liées dans l'espace et le temps afin de maintenir la stabilité de la structure osseuse. Il n'y a plus de notion d'expansion osseuse mais seulement de maintenance (10,14,15).

Chez l'enfant et l'adolescent, modelage et remodelage osseux coexistent. A la fin de la croissance, seul le remodelage osseux perdure (14).

1.2.1.3 Aspects cellulaires du remodelage osseux

Il existe trois types de cellules principales impliquées dans le remodelage osseux : les ostéoblastes, les ostéocytes et les ostéoclastes.

Les **ostéoblastes** et **ostéocytes** régissent la formation osseuse et proviennent de la différenciation des cellules souches mésenchymateuses pluripotentes situées au sein de la moelle osseuse.

- Les **ostéoblastes** synthétisent le collagène de type I et minéralisent la matrice ostéoïde, notamment grâce à des dépôts d'hydroxyapatite.
- Les **ostéocytes** proviennent de la différenciation terminale des ostéoblastes qui se retrouvent emmurés dans la matrice ostéoïde. Ils jouent un rôle de mécanorécepteurs et sont les orchestres du remodelage osseux puisqu'ils ont la capacité de transmettre des stimuli mécaniques et métaboliques environnants aux ostéoblastes et ostéoclastes.

Les **ostéoclastes** sont quant à eux impliqués dans la résorption osseuse, d'origine hématopoïétique, et résultant d'une fusion de monocytes et de macrophages (14,16)(Figure 3).

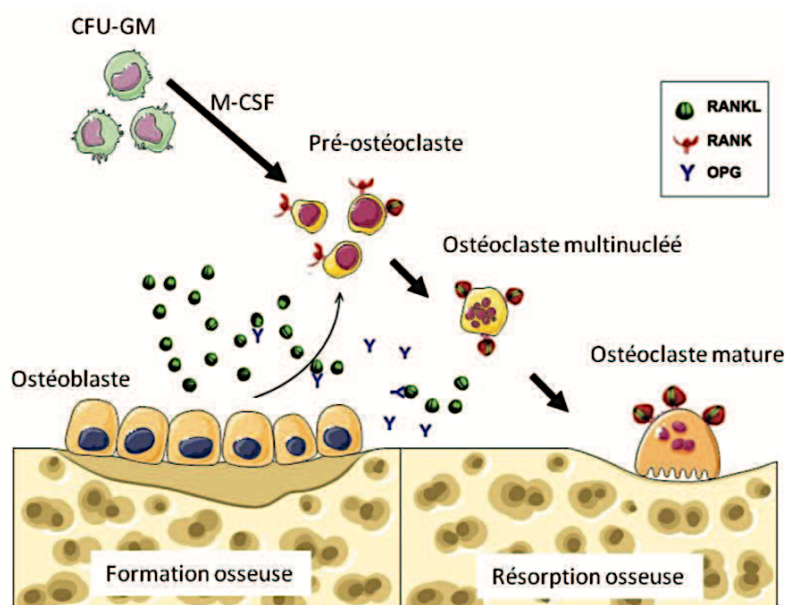


Figure 3 : Schéma de l'ostéoclastogénèse aboutissant à la résorption osseuse : elle est induite par 2 facteurs essentiels : M-CSF et RANKL et est régulée par l'ostéoprotégerine (OPG) produite par les ostéoblastes (16)

Les cellules du remodelage osseux étant produites dans la moelle osseuse, les enfants, les adolescents et les jeunes adultes qui possèdent un tissu hématopoïétique encore très actif, produisent une plus grande quantité de ces cellules (10)(11).

1.2.1.4 Cycle de remodelage osseux

Dans le cas d'un traitement anti-résorptif tel que les BP, il est intéressant de se pencher sur le mécanisme de résorption osseuse et plus spécifiquement à celui de l'ostéoclastogenèse.

Le cycle de remodelage osseux se décompose en différentes phases (14,15,17):

- **Quiescence** : Tissus osseux au repos. Les ostéocytes constituent la matrice osseuse et représentent plus de 90% des cellules osseuses. L'ostéoclastogenèse est inhibée (Figure 4).

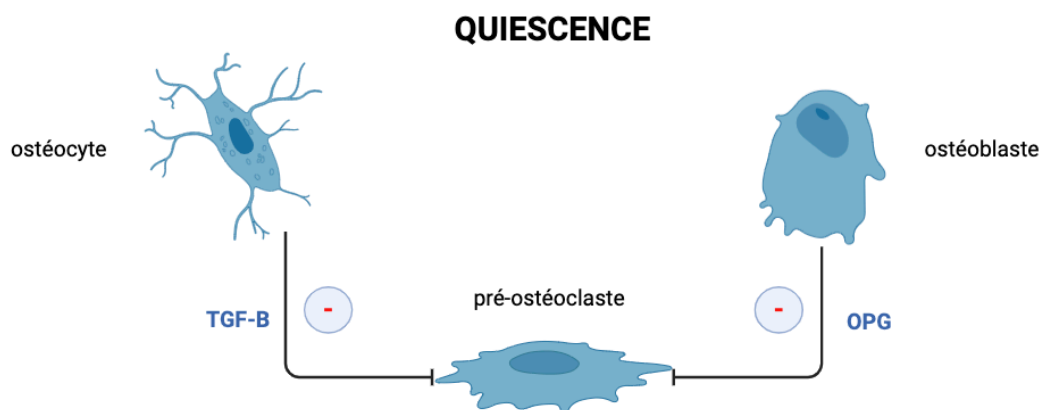


Figure 4 : Quiescence osseuse (schéma personnel)

- **Activation de l'ostéoclastogenèse** : Activation du remodelage osseux par un stimulus détecté par les ostéocytes qui peut être mécanique (dommage localisé) ou bien hormonal/métabolique (ex. : diminution du calcium sérique). La conséquence de ce stimulus est le recrutement des pré-ostéoclastes et l'activation de l'ostéoclastogenèse au niveau de la zone endommagée (Figure 5)

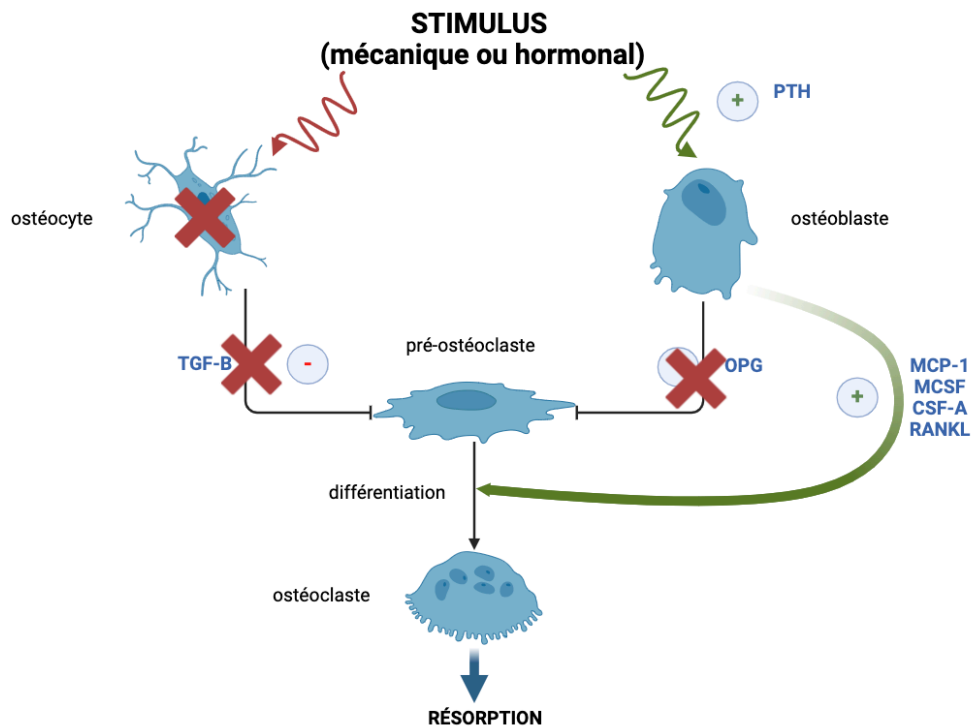


Figure 5: Activation de l'ostéoclastogénèse et résorption (schéma personnel)

- **Résorption** : Les ostéoclastes par libération de protons et protéases résorbent localement la matrice minérale et organique créant des zones de résorption appelées lacunes de Howship.
- **Inversion** : Des signaux d'inversion induisent la disparition des ostéoclastes favorisant l'arrivée des ostéoblastes.
- **Formation osseuse et Minéralisation** : Les ostéoblastes sécrètent une matrice ostéoïde riche en collagène de type I au niveau des lacunes. Cette matrice sera ensuite minéralisée avec l'intégration de cristaux d'hydroxyapatite au sein des fibrilles de collagène.
- **Terminaison** : A la fin de la formation osseuse, la plupart des ostéoblastes subissent une apoptose. Le reste se différencie en ostéocytes. Le tissu osseux retourne à un état de quiescence jusqu'à la prochaine phase d'activation.

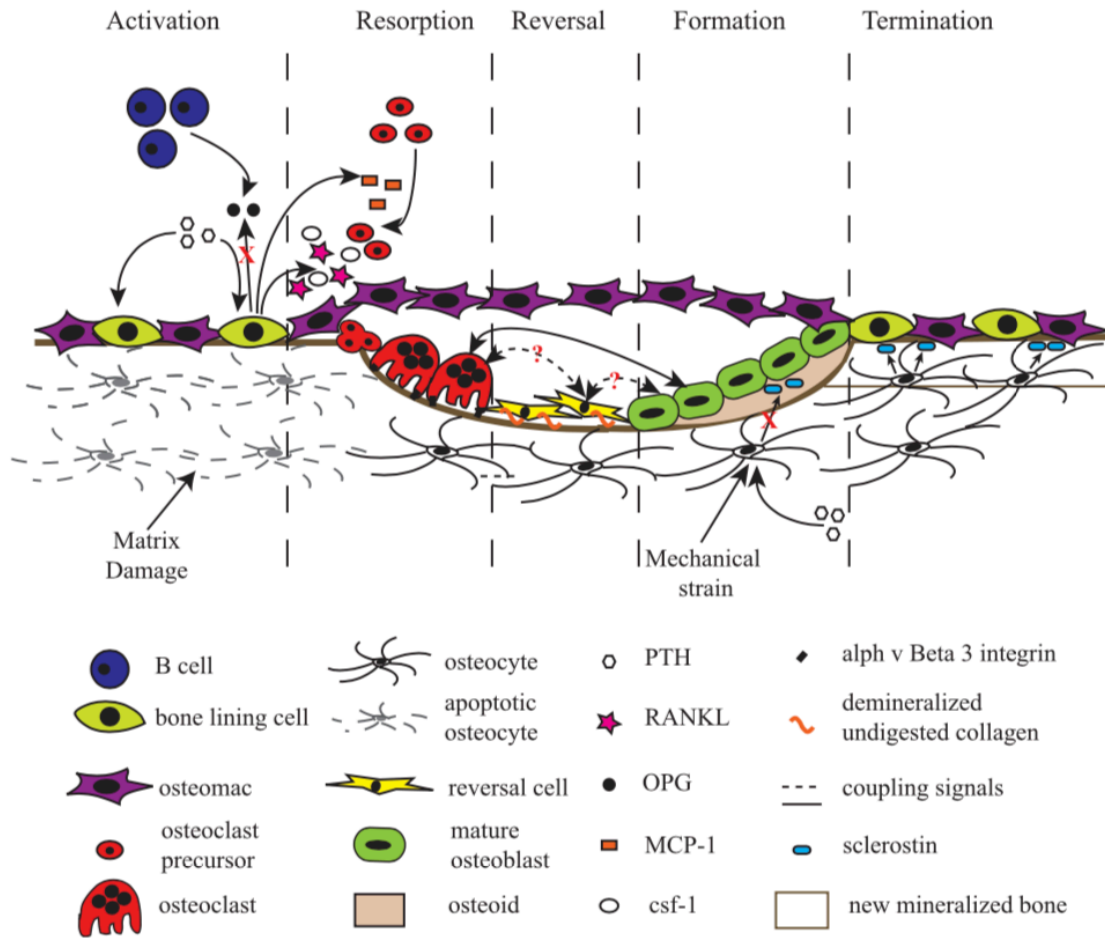


Figure 6 : Schéma des différents cycles du remodelage osseux et résumé des aspects moléculaires (17)

La durée d'un cycle de remodelage est estimée à environ 3 mois chez l'adulte. Chez l'enfant, en raison d'une quantité de cellules du remodelage osseux supérieure, il a été mis en évidence que les marqueurs du remodelage osseux étaient plus élevés que chez l'adulte. Le remodelage osseux est donc plus rapide chez le sujet jeune, sans pour autant qu'il puisse être chiffré (14,15,17).

Par ailleurs, l'os trabéculaire a la particularité de se remodeler plus rapidement que l'os cortical (10).

L'équilibre entre formation et résorption osseuse garantit l'homéostasie osseuse et la préservation de la masse osseuse. Chez l'enfant, la formation osseuse est privilégiée pour permettre la croissance. Avec l'âge, la balance formation/résorption est déséquilibrée en faveur de la résorption, c'est le cas notamment pour les femmes ménopausées (12,18).

1.2.2 Mécanisme d'action et pharmacodynamie des BP

Le mécanisme d'action commun des BP réside dans leur affinité pour le tissu osseux et leur puissant pouvoir anti-ostéoclastique. En effet, les BP - qui possèdent une forte affinité pour l'hydroxyapatite - se lient sélectivement à la matrice osseuse minérale et agissent comme des précurseurs inactifs. Lors de la résorption osseuse, les BP incorporés dans l'os sont internalisés par les ostéoclastes. Ces précurseurs inactifs sont alors convertis en métabolites actifs cytotoxiques pour l'ostéoclaste.

La finalité est la perturbation de l'ostéoclastogenèse et des voies métaboliques cellulaires essentielles à la survie et l'activité des ostéoclastes et par conséquent l'inhibition de la résorption osseuse et l'augmentation de la densité osseuse (4).

1.2.3 Pharmacocinétique des BP

1.2.3.1 Voie d'administration

L'administration des BP peut se faire par voie orale ou par voie intraveineuse (IV).

Voie orale	Voie IV
<ul style="list-style-type: none">- Absorption au niveau du tractus gastro-intestinal faible et dose-dépendante- Prise contraignante : certains aliments ou boissons réduisent davantage leur absorption (calcium, magnésium)	Biodisponibilité des BP plus élevée (40 % à 60 %) : une plus grande quantité de substance active atteint rapidement la circulation sanguine.

Tableau 5 : Différence de biodisponibilité entre l'administration de BP orale et IV

En raison d'une meilleure biodisponibilité, la voie d'administration privilégiée est souvent la voie IV notamment lors d'indication oncologique.

C'est également le cas en pédiatrie, où l'administration de Zolédronate ou de Pamidronate en IV constitue le gold standard (19–21).

1.2.3.2 Distribution

La distribution des BP s'effectue préférentiellement au niveau des zones à fort renouvellement osseux, qu'elles soient physiologiques ou pathologiques.

L'incorporation osseuse des BP étant proportionnelle au taux de renouvellement osseux, ils sont retrouvés en grande quantité dans l'os alvéolaire qui possède un important renouvellement osseux physiologique, ainsi qu'au niveau des processus tumoraux dont le renouvellement est pathologique.

D'après ce constat, les BP possèdent donc une grande affinité chez l'enfant et l'adolescent dont les tissus osseux sont en pleine croissance (19–21).

1.2.3.3 Élimination

L'élimination des BP se fait par voie rénale.

Une adaptation de la posologie est donc nécessaire en fonction de la capacité de filtration glomérulaire du patient. Chez les personnes insuffisantes rénales et chez les enfants et adolescents, la posologie doit donc être ajustée afin d'éviter toute toxicité de la molécule (19–22).

1.2.3.4 Demi-vie et rémanence osseuse

La demi-vie plasmatique des BP est relativement courte, de l'ordre de quelques heures, contre environ dix ans pour la demi-vie osseuse chez l'adulte.

Cela signifie que même après l'arrêt du traitement, une partie des BP persiste dans le tissu osseux et continue d'exercer leur effet d'inhibition de la résorption osseuse.

C'est la **rémanence osseuse** (19–21).

Chez l'enfant, une étude menée par *S.Papapoulos et S.Cremers* a été réalisée en 2008 sur des patients âgés entre 10 et 14 ans ayant reçu du Pamidronate en *per os* en moyenne pendant 6,7 ans. Le Pamidronate était détectable jusqu'à 8 ans après l'arrêt du traitement avec une diminution de la quantité de BP excrétée au fil des années (22).

Les BP incorporés dans l'os seront libérés progressivement lors de futurs cycles de résorption osseuse. Il y a donc une libération à long terme de ces BP et un ralentissement du renouvellement osseux au long cours (19–21).

Un traitement par BP durant l'enfance pourrait donc avoir un impact jusqu'à l'âge adulte du patient.

1.3 Indications particulières et bénéfiques des bisphosphonates chez l'enfant et l'adolescent

1.3.1 Des indications hors Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)

Les BP font partie de l'arsenal thérapeutique en pédiatrie depuis près de trente ans chez les patients présentant un trouble osseux pour lequel il n'existe pas d'autres alternatives thérapeutiques.

A la différence des indications adultes, les indications des BP en pédiatrie sont diverses et concernent majoritairement des pathologies rares et sévères. Le traitement est donc généralement débuté à un âge précoce sur une durée relativement longue.

Cependant, malgré une efficacité démontrée dans le traitement des ostéoporoses et des troubles osseux pédiatriques, notamment celui de l'ostéogenèse imparfaite où les BP figurent comme traitement de référence, il n'existe aucune autorisation de mise sur le marché (AMM) pour la population pédiatrique pour cette famille de médicaments dans le monde entier.

L'utilisation des BP reste encore controversée en raison du faible recul clinique sur leur sécurité à long terme et de la difficulté de la réalisation des études sur cette population à faible effectif (23).

1.3.2 Ostéoporose pédiatrique (OP)

1.3.2.1 Définition

Les fractures sont relativement fréquentes durant l'enfance (acquisition de la marche) et l'adolescence (début des expériences et des prises de risques, activité sportive etc). Cependant, certains cas de fractures pathologiques ne relèvent pas de la traumatologie mais évoquent une fragilité osseuse sous-jacente nécessitant un examen clinique plus poussé (24,25).

Tout comme chez l'adulte, il existe une diminution de la DMO induisant une fragilité osseuse associée à un risque accru de fracture résultant d'un déséquilibre de la balance formation/résorption. Cependant, à la différence de l'adulte, l'ostéoporose pédiatrique (OP) résulte d'une fragilité osseuse liée à un développement osseux anormal tel qu'une anomalie d'origine génétique ou métabolique ou liée à la conséquence d'un traitement.

La définition officielle de l'OP proposée en 2013 par la Société Internationale de Densitomètre Clinique repose sur plusieurs critères stricts :

- Une **faible DMO** mise en évidence par un score z de DMO < -2 . Le score z est un paramètre utilisé chez l'enfant et l'adolescent permettant de comparer la DMO à des valeurs de référence selon l'âge, le sexe et l'origine ethnique. Un score $z \geq 0$ signifie une DMO égale ou supérieure à la moyenne de la population de référence. Un score négatif indique une DMO nettement inférieure à la moyenne (25,26).
- Présence d'une **fracture ou antécédent de fracture significativement pathologique** des os longs dans l'enfance et/ou adolescence en l'absence de traumatisme majeur c'est-à-dire :
 - ≥ 2 fractures des os long avant 10 ans
 - ou ≥ 3 fractures des os long avant 19 ans
- Une **fracture vertébrale par compression** sans antécédent de traumatisme est considérée d'emblée comme pathologique, indépendamment du score z de DMO et permet à elle seule de poser le diagnostic d'OP (23,24,26–28).

Il faut noter que cette définition très précise est actuellement remise en question car elle peut conduire à des sous-diagnostic et des retards de début de traitement pour des patients subissant des fractures récurrentes, mais dont le score z de DMO est supérieur à -2. Les lignes directrices actuelles recommandent de ne pas exclure la possibilité d'une fragilité osseuse chez ces patients présentant des facteurs de risques avérés et de prendre en compte la pathologie dans sa globalité (24,25).

On distingue deux types d'OP : l'OP primaire et l'OP secondaire.

1.3.2.2 Ostéoporose pédiatrique primaire

L'OP primaire regroupe un ensemble de pathologies impliquant une fragilité osseuse dont l'origine est majoritairement génétique.

Le processus de formation osseuse peut être impacté de diverses manières selon le type de mutation génétique observé comme des mutations touchant par exemple la synthèse du collagène de type I, la minéralisation osseuse, les cellules ostéoformatrices (ostéoblastes, ostéocytes) (...). Cela entraîne une grande hétérogénéité des tableaux cliniques selon la mutation génétique spécifique du patient. Les formes les plus connues d'OP primaire sont l'ostéogénèse imparfaite (OI) et l'ostéoporose juvénile idiopathique (23,25,28).

L'ostéogénèse imparfaite (OI) est la forme la plus fréquente d'OP primaire. Elle résulte dans la plupart des cas d'une mutation du gène codant pour le collagène de type I. La majorité des enfants sous BP le sont en raison d'une OI. Nous développerons cette pathologie dans une partie dédiée ci-dessous (23).

Parmi les différents types d'OP primaires, un tableau clinique bien documenté est celui de **l'ostéoporose juvénile idiopathique**. Comme son nom l'indique et à la différence de l'OI, son étiologie est inconnue. Elle apparaît à la fin de l'enfance et avant la puberté et se manifeste par des douleurs musculaires et osseuses pouvant entraîner des difficultés à marcher ainsi que des fractures vertébrales par compression et des fractures des os long. Les symptômes ont tendance à s'améliorer avec la puberté. De nos jours, le diagnostic d'OJI est posé uniquement après exclusion des autres causes d'ostéoporose (23,24,26,28).

D'autres causes, moins documentées, peuvent être à l'origine d'une OP primaire : syndromes de Marfan, d'Ehler-Danlos, dysplasie créidocranienne (...) (24,25).

1.3.2.3 Ostéoporose pédiatrique secondaire

L'OP secondaire résulte des conséquences d'une pathologie particulière et/ou de son traitement. Il existe de nombreuses causes et pathologies pouvant être impliquées, celle-ci étant dans la majorité des cas multifactorielle (Tableau 6)

A la différence de l'OP primaire, de nombreux facteurs de risques sont modifiables et il est possible de prévenir son apparition, notamment au travers de la nutrition (supplémentation en vitamine D et Calcium recommandée), de l'activité physique ainsi qu'en réalisant un suivi régulier de la santé osseuse chez les patients à risque (23,25,26,28,29).

Causes Inflammatoires	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Maladie inflammatoire chroniques intestinale (ex : maladie de Crohn) ▪ Arthropathie juvénile idiopathique
Immobilité prolongée	<p>Selon la théorie du mécanostat de Frost, la stimulation mécanique permet de maintenir l'intégrité du tissu osseux. L'immobilité prolongée ou permanente entraîne une diminution de la DMO pouvant mener jusqu'à l'ostéoporose.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Paralysie cérébrale : principale cause d'ostéoporose liée à l'immobilité ▪ Dystrophie musculaire de Duchêne (<i>association immobilité, corticothérapie et perturbation endocrinienne</i>) ▪ Spina-bifida
Causes Iatrogènes	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Glucocorticoïdes au long cours : cause la plus fréquente d'OP secondaire ▪ Antiépileptiques ▪ Chimiothérapie (ex : méthotrexate, cyclosporine) et radiothérapie
Causes Nutritionnelles	<p>➔ Conduit à une mauvaise absorption de calcium et vitamine D : anorexie mentale, malnutrition, syndrome de malabsorption (ex : <i>maladie cœliaque, mucoviscidose</i>)</p>
Causes Endocrines	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hyperthyroïdie et hyperparathyroïdie ▪ Maladie de Cushing ▪ Hypogonadisme (ex : <i>Syndrome de Turner</i>) ▪ Carence en hormones de croissance, traitements hormonaux relatifs au changement de sexe dans l'enfance ou l'adolescence (<i>en cours d'étude</i>)
Causes Hématologiques / oncologiques	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Drépanocytose et thalassémie ▪ Leucémie ▪ Lupus érythémateux systémique juvénile (...)

Tableau 6 : Causes principales de l'ostéoporose secondaire (23–25,29)

1.3.2.3.1 Exemple d'ostéoporose secondaire : l'ostéoporose induite par les glucocorticoïdes

Les glucocorticoïdes (GC) sont retrouvés dans plusieurs traitements de pathologies pédiatriques : leucémie, Myopathie de Duchenne et autres myopathies, maladie de Crohn, arthrite juvénile idiopathique (...).

Cependant, pris au long cours, ils sont à l'origine d'effets secondaires potentiels tels qu'une immunosuppression secondaire et une ostéoporose induite par les GC.

En effet, il a été démontré que les GC pris au long cours (>3 mois) entraînent une diminution significative de la DMO, avec un risque accru de fracture pour des doses de prednisone (ou équivalent) allant de 2.5 à 7.5mg/jour.

Le taux d'incidence des fractures vertébrales dans cette population atteint les 10% la première année de traitement et jusqu'à 75% pour une durée de 6 ans de traitement (24,29).

Des études chez le rat en croissance ont démontré une réduction significative de la quantité d'os cortical surtout accrue au niveau de la mandibule par rapport aux os longs, associée à une diminution de la résistance osseuse et un retard de croissance mandibulaire. Après administration de BP, les auteurs relèvent une amélioration de la résistance osseuse et une récupération du retard de croissance (30).

1.3.3 Autres indications

Les BP sont parfois indiqués dans des contextes cliniques ne relevant pas initialement d'une fragilité osseuse (23) :

- **Kystes, tumeurs et métastases osseuses** : À l'instar des adultes, afin de réduire la douleur et l'expansion de la tumeur. L'indication est posée en deuxième intention pour les cas complexes et les récidives.
- **Hypercalcémie sévère** : Augmentation du taux de calcium sérique, notamment dans le cadre d'une tumeur maligne
- Dysplasie fibreuse ; nécrose avasculaire ; ostéomyélite multifocale chronique récidivante ; calcifications artérielles généralisée infantile (...)

Le niveau de preuve dans ces indications est faible et repose sur des études observationnelles de petites tailles (23).

1.3.4 L'ostéogénèse imparfaite (OI) : principale indication de BP chez l'enfant et l'adolescent

L'OI est l'indication la mieux documentée dans la littérature pour laquelle un traitement par BP est instauré dans l'enfance ou l'adolescence. Il s'agit d'un exemple de l'utilisation des BP dans la prise en charge d'une forme d'ostéoporose pédiatrique pouvant servir de référence pour extrapoler au cas par cas à d'autres pathologies.

1.3.4.1 Définition, épidémiologie et physiopathologie

L'ostéogénèse imparfaite (OI), parfois appelée « maladie des os de verre » ou « maladie de Lobstein », constitue un groupe de pathologies génétiques rares et héréditaires, cliniquement et génétiquement hétérogènes et dont la caractéristique commune est une fragilité osseuse importante. Elle constitue la forme d'ostéoporose primaire la plus fréquente, avec une prévalence allant de 1/10 000 à 1/20 000.

Dans presque 90% des cas, des mutations des gènes *COL1A1* et *COL1A2*, codant respectivement pour les chaînes alpha 1 et alpha 2 du collagène de type 1, sont impliquées. Ces mutations affectent qualitativement et/ou quantitativement le collagène de type 1, composant essentiel de la matrice extracellulaire des tissus conjonctifs tels que les os, mais également celui de la peau, de la dentine, de la cornée, des tendons et ligaments, des vaisseaux sanguins. Une altération de cette protéine entraîne de nombreuses répercussions au niveau des tissus concernés, dont une diminution de la résilience osseuse.

Récemment, 16 gènes autres que *COL1A1* et *COL1A2* ont été incriminés dans des formes plus rares d'OI. Ces formes sont moins fréquentes mais souvent plus sévères (Tableau 7) (23,31–33).

1.3.4.2 Manifestations cliniques et classifications

Les patients atteints de cette pathologie présentent une fragilité osseuse significative et par conséquent un risque accru de fractures voire de fractures spontanées.

D'autres manifestations squelettiques sont notables: petite taille, scoliose, déformations squelettiques.

De nombreuses manifestations extra-squelettiques peuvent être associées à l'OI: sarcopénie, sclérotiques bleutées ou grisâtres, perte de l'audition, visage triangulaire, bosses frontales proéminentes, complications neurologiques (macrocéphalie) et cardio-pulmonaires (principale cause de mortalité) (31,32).

Plusieurs manifestations cliniques concernent la région orale et donc potentiellement le chirurgien-dentiste (31,34) :

- Malocclusions squelettiques sévères de **classe III**
- **Béances antérieures** sévères, **occlusions croisées**
- **Inclusions** dentaires, dents ectopiques, transposition dentaire
- **Agénésies** : hypodontie, oligodontie
- **Anomalies de forme** : microdontie, taurodontisme, dens invaginatus et evaginatus
- **Dentinogenèse imparfaite** (DI)

Cependant, le tableau clinique de l'OI est très hétérogène en fonction du gène muté et de la sévérité de la pathologie (Tableau 7) (23,31,32).

TYPES CLINIQUES	CRITÈRES CLINIQUES ET RADIOLOGIQUES	GÈNES IMPLIQUÉS ET TRANSMISSION
TYPE I : Forme bénigne OI non déformante avec sclères bleues	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fractures récurrentes dans l'enfance ▪ Pas ou peu de déformation osseuse ▪ Taille normale ou légèrement réduite ▪ Sclérotiques bleutées ▪ Surdité fréquente ▪ DI possible 	<p style="text-align: center;"><i>COL1A1</i></p> <p style="text-align: center;">Autosomique dominante</p>
TYPE II : Forme létale OI létale périnatale	<ul style="list-style-type: none"> ▪ DMO très faible ▪ Fractures multiples des côtes/os longs ▪ Côtes perlées, courtes ▪ F�emurs comprim�es, en accordéon ▪ Déformations osseuses sévères ▪ Sclérotiques foncées → Décès in utéro ou périnatale 	<p style="text-align: center;"><i>COL1A1 ; COL1A2 ; CRTAP ; PPIB ; LEPRE1</i></p> <p style="text-align: center;">Autosomique dominante ou récessive</p>
TYPE III : Forme sévère OI progressivement déformante	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fractures récurrentes ▪ Petite taille ▪ Déformations osseuses progressives ▪ Faciès triangulaire ▪ Scoliose sévère ▪ Sclérotiques bleutées/grisâtres s'éclaircissant avec l'âge ▪ DI fréquente ▪ Surdité fréquente 	<p style="text-align: center;"><i>COL1A1 ; COL1A2 ; BMP1 ; PPIB ; SERPINF1 (...)</i></p> <p style="text-align: center;">Autosomique dominante ou récessive</p>
TYPE IV : Forme modérément sévère OI variable avec scl�eres normales	<p style="text-align: center;">Groupe hétérogène : symptômes similaires à la forme III avec des symptômes d'une sévérité variable.</p>	<p style="text-align: center;"><i>COL1A1 ; COL1A2 ; WNT1</i></p> <p style="text-align: center;">Autosomique dominante</p>
TYPE V : Forme modérée à sévère OI avec calcifications interosseuses	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Forme particulière se distinguant du type IV par la triade : <ul style="list-style-type: none"> ○ Calcifications interosseuses des avant-bras ○ Cals osseux hypertrophiques au niveau des sites de fracture ○ Bandes métaphysaires denses (mobilité réduite) ▪ Scl�ere normale ▪ Pas de DI 	<p style="text-align: center;"><i>IFITM5 ; CRTAP ; PLS3 PPIB ; SP7</i></p> <p style="text-align: center;">Autosomique dominante, récessive ou liée à l'X</p>

Tableau 7 : Résumé de la classification de l'ostéogénèse imparfaite (OI) révisée de *Sillence et Van Dijk (2014)* des 5 types d'OI basées sur des critères cliniques, mais également génétiques, incluant les nouveaux gènes mis en évidence (31,32,35).

1.3.4.3 Diagnostic

Le diagnostic est posé plus ou moins précocement durant l'enfance ou l'adolescence, en fonction de la sévérité du cas. Le diagnostic est principalement clinique et radiologique. L'ostéodensitométrie permet d'évaluer la DMO et donc de confirmer l'ostéoporose. Une analyse génétique est également nécessaire afin de déterminer le mode de transmission ainsi que les mutations concernées (32).

1.3.4.4 Traitement et prise en charge de l'OI

Actuellement, il n'existe pas de lignes directrices internationales reconnues pour la prise en charge de l'OI et aucun médicament ne dispose d'une AMM. Néanmoins, les BP constituent le traitement pharmacologique de choix pour les formes modérées et sévères d'OI, bien qu'il ne s'agisse pas d'un traitement curatif. Cependant, les preuves concernant l'utilisation de BP dans les cas d'OI légères et dans les cas d'OP secondaires restent encore limitées.

De plus, une supplémentation en vitamine D et en calcium est souvent préconisée puisqu'une carence pourrait minimiser la réponse au traitement par BP.

D'autres molécules telles que les hormones de croissance ou la calcitonine peuvent également compléter l'arsenal thérapeutique (24,25,32,33).

1.3.5 Utilisation et intérêt cliniques des BP en pédiatrie

1.3.5.1 État des connaissances : l'absence de consensus

De nos jours, les BP représentent le seul traitement pharmacologique recommandé de l'OP primaire et secondaire (23,24,26).

Bien que les BP aient démontré leur efficacité, des recherches approfondies sont nécessaires pour déterminer un schéma thérapeutique optimal et évaluer leur sécurité à long terme (36).

A l'heure actuelle, il n'existe aucun consensus clair sur l'utilisation des BP en pédiatrie. Toutefois, de plus en plus de recommandations d'experts apparaissent dans la littérature notamment concernant l'OI qui est l'indication la plus documentée (Tableau 8).

Bien que ces recommandations soient principalement axées sur l'OI, elles peuvent être extrapolées à d'autres indications nécessitant une thérapie par BP.

<p>Indications (23,26,33)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Indiqués chez le jeune patient uniquement dans les cas suivants :</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Présence de fractures vertébrales par compression ▪ Au moins 2 fractures des os longs par an - Utilisation prophylactique des BP non recommandée même s'il existe un risque de fracture élevé (manque de données suffisantes concernant la balance bénéfique/risque chez les jeunes patients).
<p>Molécules (7,23,24,26,36)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Pamidronate IV : le plus utilisé dans l'OI et dans l'OP en général. - Zolédronate IV : de plus en plus utilisé et préféré en raison de sa puissance supérieure au Pamidronate. <ul style="list-style-type: none"> ▪ Permet de réduire significativement : la fréquence, la dose, la durée d'administration, ainsi que les coûts associés. ▪ Efficacité comparable au Pamidronate, notamment en termes d'augmentation des scores de DMO : constitue une alternative intéressante au Pamidronate, permettant notamment de réduire le nombre de rendez-vous à l'hôpital.
<p>Mode d'administration (23,26,33)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - BP en IV : toujours privilégiés en première intention. - BP oraux (<i>Risédrone, Alendronate</i>) : réservés aux OI légères à modérées, en l'absence de fractures vertébrales par compression ou en cas d'impossibilité de recourir à la voie IV. - La voie IV est mieux tolérée chez l'enfant car elle s'affranchit des troubles-gastro-intestinaux importants provoqués par les BP oraux.
<p>Schéma thérapeutique (23,26,27,32,33)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Posologie et fréquence d'administration</u> : non standardisées, varient selon les sources et les praticiens mais convergent vers les mêmes grandes lignes directrices. - Des propositions des schémas thérapeutiques standards pourraient être celles présentées (Figure 7 et Figure 8) et reposent sur les recommandations d'experts. - Compte tenu de la longue demi-vie des BP et de leurs potentiels effets indésirables au long terme, il semble fondamental d'instaurer une dose cumulative efficace la plus faible possible.
<p>Initiation du traitement (33)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Précocement, dès les premières semaines de vie pour les cas sévères d'OI (<i>fracture in utero par exemple</i>) - Ou dès lors que le nombre de fractures est ≥2/an

<p>Durée du traitement (26,32)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Pas de consensus sur la durée idéale : évaluée au cas par cas - Doit être poursuivi jusqu'à la fin de la croissance dans le cas d'ostéoporose sévère - Dans tous les cas, la durée du traitement devrait être au minimum de 2 ans, car les bénéfices maximaux des BP s'observent après 2-3 ans de traitement chez l'OI.
<p>Arrêt du traitement (23,26,33)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Non recommandé même si la DMO est supérieure à 0. - Réduction de la dose et poursuite du traitement à faible dose jusqu'à l'arrêt de la croissance pour une maximisation des effets du traitement. - Si ostéoporose légère ou transitoire : peut être arrêté s'il y a une amélioration de la DMO, l'absence de nouvelles fractures dans l'année et l'élimination des facteurs de risques - Gain de DMO préservé pendant au moins 2 ans après le traitement, puis tend à diminuer. - La préservation de la DMO pendant 2 ans est d'autant plus vraie si le traitement est arrêté après la fin de la croissance. - Surveillance au long cours après l'arrêt du traitement

Tableau 8 : Grandes lignes directrices d'un traitement par BP chez l'enfant et l'adolescent selon les recommandations d'experts (7,23,24,26,27,32,33,36).

1.3.5.2 Intérêts des BP dans l'ostéoporose pédiatrique primaire : exemple de l'OI

La première utilisation des BP dans le traitement de l'OI chez l'enfant date de 1987. Depuis, plusieurs schémas thérapeutiques (posologie, molécule, fréquence, durée et mode d'administration) ont été testés au cours de différentes études, mais aucun consensus international n'a pour le moment été établi (21)(26,32,33,36).

Toutefois, malgré certaines variations de traitement et l'absence réelle de consensus, les différentes études convergent souvent vers un même schéma thérapeutique « standard » (Figure 7).

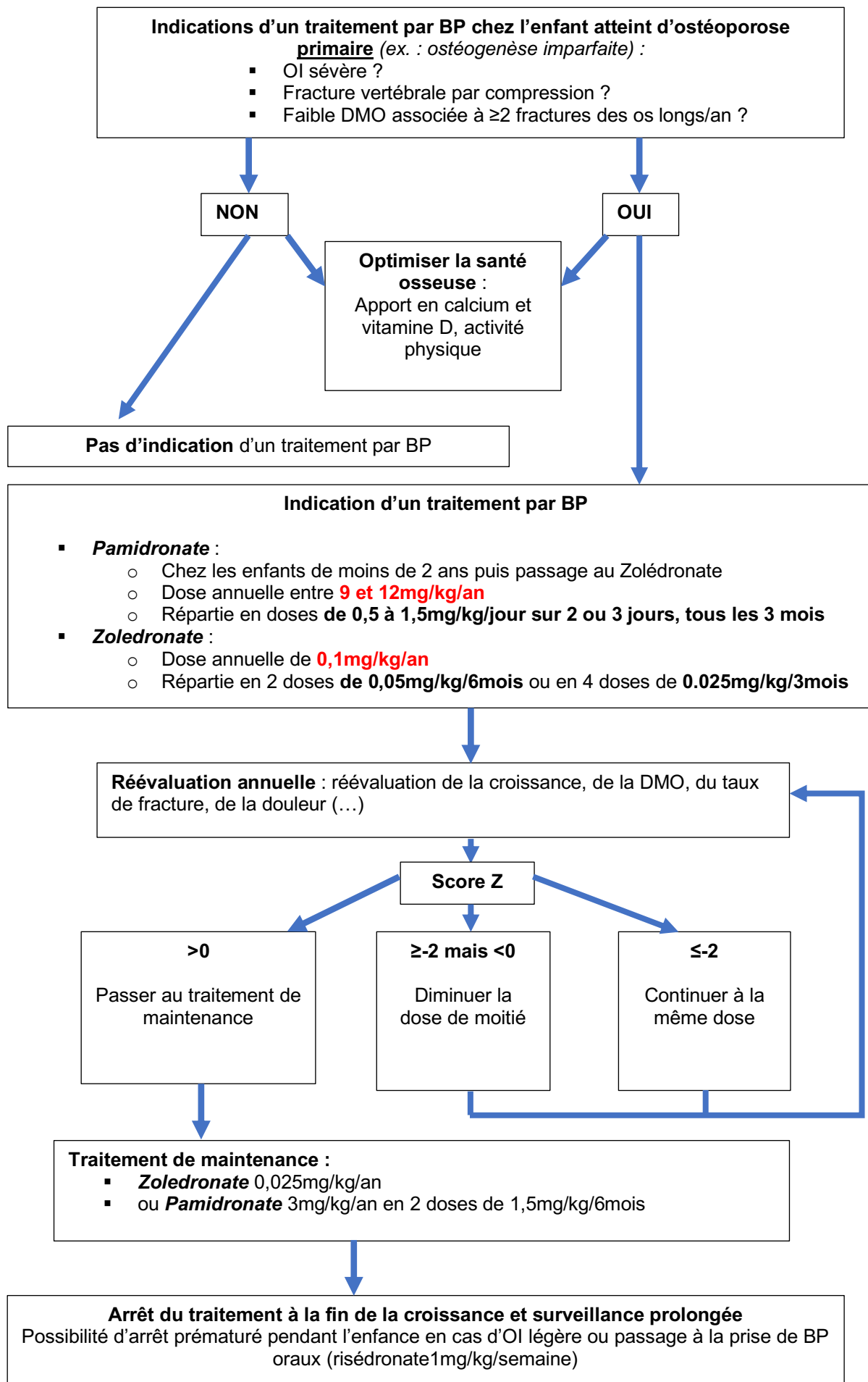


Figure 7 : Schéma thérapeutique standard de l'utilisation des BP chez l'enfant et l'adolescent atteint d'OI (23)(24)(27)

Une revue systématique Cochrane de 2016 incluant enfants et adultes atteints d'OI a évalué l'efficacité et l'innocuité des BP (36).

Les résultats de cette revue Cochrane, qui constitue le niveau de preuve le plus élevé, sont les suivants :

- Augmentation significative de la DMO chez les enfants et adultes atteints d'OI, sans différence significative qu'ils soient administrés *per os* ou par IV et quelle que soit la gravité de l'OI
- Résultats équivoques concernant la diminution des fractures. Cependant aucune étude ne rapporte une augmentation de l'incidence de fractures.
- Pas d'amélioration significative de la croissance, des douleurs osseuses et de la qualité de vie (36).

L'amélioration de la DMO se traduit par une augmentation de la largeur de l'os cortical ainsi que par une amélioration de la taille et de la forme des vertèbres. Cependant, aucune amélioration n'est notable sur la qualité du tissu osseux pathologique puisque les BP n'ont pas d'effet sur le collagène anormal synthétisé. C'est pourquoi le traitement par BP n'est pas un traitement curatif mais un traitement symptomatique (23,24,27,32,33,36).

Des études indépendantes plus récentes ont rapporté une réduction de l'incidence des fractures des os longs et des vertèbres, une réduction des déformations osseuses ainsi qu'une amélioration de la qualité de vie (douleur, croissance, mobilité) (24,27). Cependant, actuellement aucune méta-analyse n'a pu le démontrer de manière systématique et les conclusions de la revue Cochrane 2016 restent inchangées (32,33,36).

L'efficacité et la sécurité des BP à long terme nécessite une surveillance importante et devrait être approfondie notamment par des études à grande échelle, prospectives, randomisées et contrôlées par placebo. Il n'est cependant pas éthiquement envisageable de réaliser des études contrôlées par placebo sur le long terme, ce qui constituerait une perte de chance pour les enfants. La pratique actuelle doit donc se baser sur les preuves disponibles (*evidence-based medicine*).

1.3.5.3 BP dans ostéoporose pédiatrique secondaire

Le traitement de l'OP secondaire est complexe du fait de la grande hétérogénéité des pathologies sous-jacentes. Ainsi, il existe peu de données sur l'efficacité des BP ainsi que sur les recommandations de leur utilisation.

L'instauration d'un traitement par BP ne se fait pas en première intention. En effet, de nombreux cas d'OP secondaire peuvent être pris en charge sans BP simplement en optimisant la santé osseuse (supplémentation en vitamine D et en calcium, kinésithérapie, et si nécessaire un traitement hormonal) ainsi qu'en supprimant ou en modifiant le facteur causal (par exemple, en ajustant la doses de GC dans les cas d'OP induite par GC) (23,24,26).

Les enfants à risque peuvent être classés en trois groupes :

- 1) Présentant une menace de la santé osseuse passagère (*ex : leucémie*)
- 2) Présentant une menace de la santé osseuse variable/cyclique (*ex : maladie inflammatoire*)
- 3) Présentant une menace de la santé osseuse permanente (*ex : maladies neuromusculaires telle que la Myopathie de Duchenne*). Ce dernier groupe regroupe la majorité des indications d'un TTT par BP dans l'OP secondaire (25).

Les indications sont similaires, bien qu'encore moins documentées, à celles de l'OP primaire :

- Score z de DMO faible
- >2 fractures des os long associées à un traumatisme mineur ou une fracture vertébrale
- Chez l'enfant recevant un traitement par corticostéroïdes > 3 mois et/ou ayant une mobilité réduite et/ou ayant une pathologie mal contrôlée.
- Le traitement est instauré pour un minimum de 12 mois, sans consensus sur la durée optimale. La nécessité de poursuivre le traitement doit être réévaluée chaque année au cas par cas après examen clinique et radiologique (23–26).

Il existe également un schéma thérapeutique standard qui semble se dégager de la littérature (Figure 8).

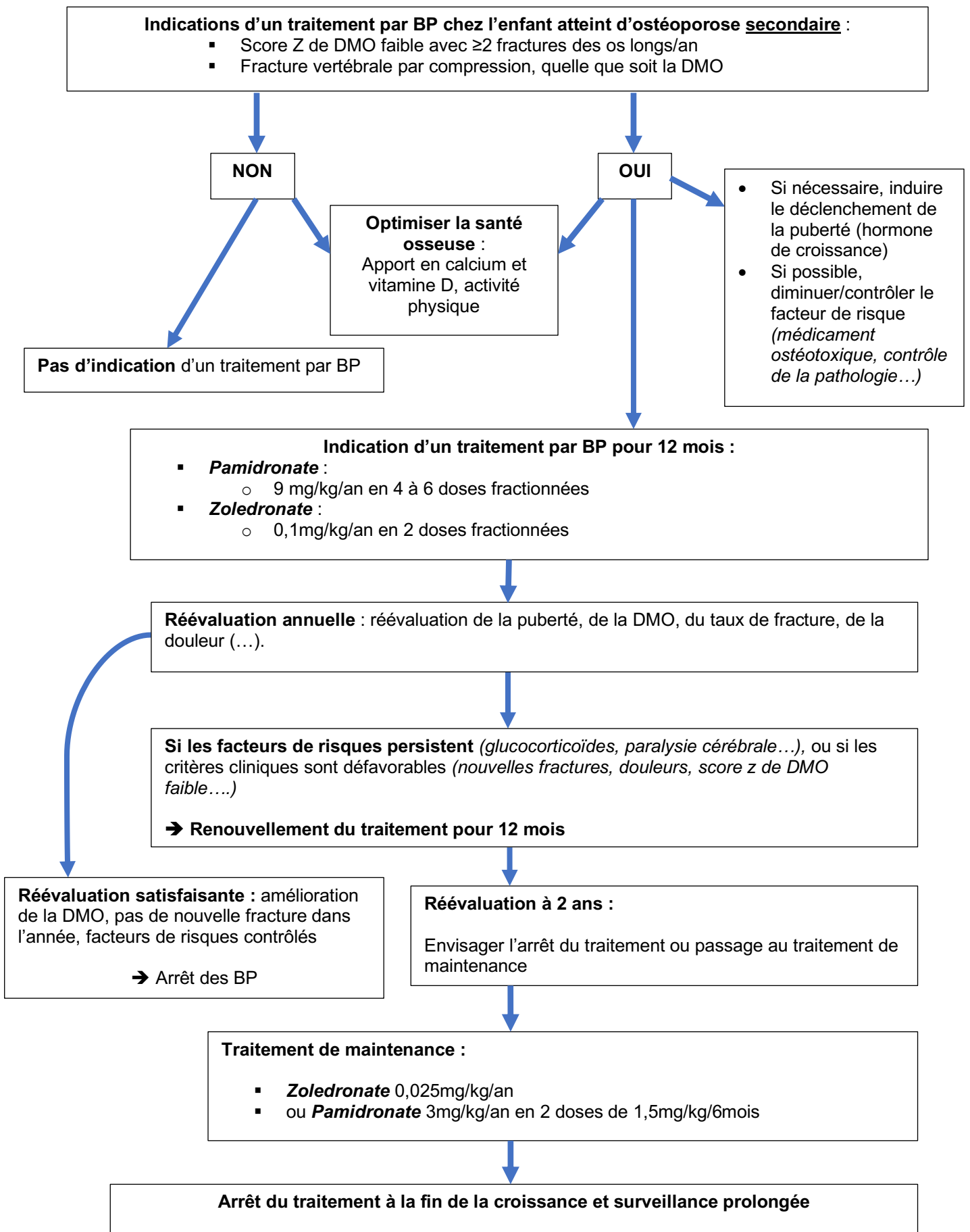


Figure 8: Schéma thérapeutique standard chez l'enfant atteint d'ostéoporose secondaire (23)(24)(27)

Les chirurgiens-dentistes sont généralement familiers avec l'utilisation des BP chez l'adulte et ses implications. Cependant, leur indication chez l'enfant et l'adolescent est moins connue, car relativement rare.

Pourtant, il existe de nombreuses situations cliniques diverses pour lesquelles ce traitement s'avère être nécessaire. L'indication principale est celle de l'OI, mais ce n'est pas la seule.

Il est donc possible d'être confronté à cette situation dans le cadre de notre pratique clinique. Il est ainsi important de comprendre pourquoi et comment les BP sont prescrits chez ces jeunes patients afin d'adapter notre prise en charge en conséquence.

2 L'Ostéonécrose des Maxillaires associée aux Bisphosphonates (ONMBP) : qu'en est-il chez l'enfant et l'adolescent ?

2.1 ONMBP : effet indésirable majeur des BP en chirurgie bucco-dentaire

Les effets indésirables les plus fréquents sont :

- Des troubles gastro-intestinaux (brûlures d'estomac, nausées, œsophagite...).
- Une réaction pseudo-grippale aiguë survenant dans les 72h après l'administration de la première dose.

Ces effets secondaires sont mineurs et transitoires et sont liés à la pharmacocinétique même des BP. Ils touchent aussi bien les adultes que les enfants.

Cependant, des complications rares mais graves sont recensées :

- Des insuffisances rénales aiguës à la suite de l'injection de BP en IV
- Des fractures fémorales atypiques sous-trochantériennes
- Des **ostéonécroses des maxillaires associée aux BP (ONMBP)** (7,37,38).

C'est ce dernier effet indésirable qui nous préoccupe dans le domaine de la chirurgie bucco-dentaire et qui a largement été décrit dans la littérature. Toutefois, la majorité des études et des recommandations au sujet de l'ONMBP concernent des patients adultes, voire âgés, chez lesquels les BP sont fréquemment prescrits. Alors que les indications de traitements par BP se développent de plus en plus dans diverses pathologies pédiatriques, il est essentiel de comprendre les implications pour cette population que nous pouvons être amenée à rencontrer au sein de notre pratique.

Quels sont les risques et les recommandations concernant l'utilisation des BP chez l'enfant et l'adolescent, notamment concernant la survenue de l'ONMBP et comment ces données influencent-elles la pratique en chirurgie bucco-dentaire ?

L'objectif de cette thèse est de faire l'état des connaissances actuelles d'un tel traitement dans la population pédiatrique en se concentrant dans un premier temps sur l'ONMBP, principal effet indésirable grave des BP. Dans un deuxième temps (3.2), nous étudierons les autres incidences bucco-dentaire potentiels des enfants et adolescents, recevant un traitement par BP.

2.2 Ostéonécrose des maxillaires liées aux Bisphosphonates : état des connaissances

2.2.1 Définition

Selon l'AFSSAPS 2007 (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé) (39) et l'AAOMS 2022 (American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons) (40), une lésion buccale est reconnue comme étant une ONMBP si elle présente les 4 critères cliniques suivants :

- Lésion de la muqueuse au niveau de la région maxillo-faciale avec **exposition d'os nécrosé, persistante depuis plus de 8 semaines.**
- Antécédant de **traitement** ou traitement en cours **par BP.**
- Chez un patient **sans antécédent d'irradiation par radiothérapie** dans la région cervico-faciale.
- **En l'absence de métastases** au niveau des maxillaires.

De nos jours, les termes d'ostéonécrose des maxillaires associée aux médicaments (*medication-related osteonecrosis of the jaw* «*MRONJ*») et ostéonécrose des maxillaires associée à des agents anti-résorptifs (*anti-resorptive agent-related osteonecrosis of the jaw* «*ARONJ*») sont préférés au terme d'ostéonécrose des maxillaires associée aux bisphosphonates (*bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw* «*BRONJ*» ou «*ONMBP*» en français) car d'autres familles d'anti-résorptifs osseux tels que le Denosumab (Xgeva® ou Prolia®) ou des thérapies ciblées telles que Bévacicumab (Avastin®) peuvent engendrer une telle complication (40,41).

En français, le terme ostéochimionécrose des maxillaires est également utilisé. Le terme « chimio » regroupant les anti-résorptifs tels que les BP, le Denosumab ainsi que les thérapies ciblées.

Ce ne sera cependant pas le sujet de cette thèse où nous nous intéresserons seulement aux risques liés aux BP chez l'enfant et l'adolescent puisqu'il s'agit de la classe d'anti-résorptif la mieux documentée dans la littérature pour cette population.

2.2.2 Clinique et classification

L'ONMBP est une complication grave ayant un impact significatif sur la qualité de vie du patient s'accompagnant de douleurs intenses, de difficulté d'alimentation et à maintenir une hygiène bucco-dentaire (HBD) correcte. La prise en charge est complexe, nécessitant parfois de lourdes interventions chirurgicales.

Stades	Aspect clinique	Aspect radiologique
Stade 0	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Aucun signe clinique de nécrose osseuse ▪ <u>Présence de symptômes non spécifiques</u> : Douleur dentaire non expliquée ; douleur osseuse sourde et irradiante ; sinusite ; mobilité dentaire non expliquée par une pathologie parodontale, tuméfactions (...) 	<p><u>Non spécifiques</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Perte ou résorption osseuse alvéolaire non attribuable à une maladie parodontale chronique ▪ Modifications de la trabéculatation : os sclérotique ▪ Zone d'ostéosclérose ▪ Épaississement ou diminution du ligament parodontal
Stade 1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Os exposé, nécrotique mais asymptomatique : pas de signe d'inflammation/d'infection ▪ +/- fistule 	
Stade 2	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Os exposé, nécrotique et symptomatique : signe(s) d'inflammation/d'infection ▪ +/- fistule 	
Stade 3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Os exposé et nécrotique ▪ +/- fistule ▪ Patient symptomatique : signe évident d'inflammation ou d'infection 	<p><u>Le stade 3 est caractérisé par la présence d'un ou plusieurs éléments suivants</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Extension de l'os nécrotique exposé au-delà de la région de l'os alvéolaire ▪ Fracture pathologique ▪ Fistule extra-orale ▪ Communication bucco-sinusienne ou bucco-nasale. ▪ Extension de l'ostéolyse jusqu'au bord inférieur de la mandibule ou du plancher sinusien.

Tableau 9 : Les 4 stades de l'ostéonécrose des maxillaires associée aux médicaments dont fait partie l'ONMBP (Classification AAOMS 2022) (40).

2.2.3 Prise en charge d'une ONMBP avérée

La prise en charge de l'ONMBP peut se faire en cabinet de ville pour les cas simples.

Pour les cas complexes, une prise en charge hospitalière est recommandée.

Stades	Prise en charge
Stade 1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Traitement non chirurgical en 1^{ère} intention :</u> Bain de bouche antiseptique à la Chlorhexidine, éducation à l'HBD, exérèse du séquestre osseux nécrotique s'il existe ▪ <u>Traitement chirurgical à minima si pathologie réfractaire au traitement non chirurgical :</u> Débridement de l'os nécrotique/résection marginale de l'os nécrotique afin de retrouver des limites osseuses saines
Stade 2	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Traitement non chirurgical en 1^{ère} intention ▪ Associé à la prise d'antibiotiques et d'antidouleurs <p>→ <u>Si pas de régression ou progression de la lésion :</u> Traitement chirurgical minime (séquestromie avec ostéotomie)</p>
Stade 3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Traitement non chirurgical en 1^{ère} intention ▪ Associé à la prise d'antibiotiques (IV ou <i>per os</i>) et d'antidouleurs <p>→ <u>Si pas de régression de la lésion :</u> Traitement chirurgical majeur : mandibulectomie/ maxillectomie partielle</p>

Tableau 10 : Stratégies de traitement en fonction de la sévérité de la pathologie (AAOMS 2022) (40).

La prise en charge non chirurgicale est primordiale à chaque stade de la pathologie afin de stabiliser voire de guérir la pathologie dans les stades initiaux. Un suivi clinique et radiologique doit être établi afin de suivre l'évolution de la pathologie.

La décision d'une prise en charge chirurgicale repose sur la balance bénéfique/risque et peut-être justifiée à chaque stade.

L'arrêt temporaire, aussi appelé « vacances thérapeutiques » des BP doit être discuté avec le médecin prescripteur, bien qu'il n'existe pas de consensus quant à leur suspension pour la gestion d'une ONMBP avérée (40).

Les conséquences d'une telle complication peuvent être majeures, allant jusqu'à la mandibulectomie/maxillectomie. Il est du devoir du chirurgien-dentiste de prévenir, reconnaître, prendre en charge ou d'adresser ce genre de complication.

2.3 Les enfants et adolescents sont-ils à risque d'ONMBP ?

2.3.1 Épidémiologie : pas de risque d'ONMBP chez l'enfant et l'adolescent ?

2.3.1.1 Incidence de l'ONMBP chez l'adulte

L'incidence de l'ONMBP dans la population adulte est relativement bien documentée. Toutefois, les données varient entre les différentes études en fonction du type d'étude et des différents biais (études rétrospectives plutôt que prospectives) (41).

La prévalence de l'ostéonécrose des maxillaires dans la population générale est estimée inférieure à 0,001% (42).

	Population oncologique	Population ostéoporotique
Types de BP administrés	Amino-BP injectés en IV à fortes doses (<i>ZOL*</i> , <i>PAM**</i>)	- BP <i>per os</i> majoritairement - BP IV à doses plus faibles
Incidence ONMBP	Significatif : 1 à 10% en moyenne	Relativement faible : 0,001-0,10% (si BP oraux)
Incidence après une avulsion	Jusqu'à 15%	Jusqu'à 0,15% (si BP oraux)
Incidence selon la durée du traitement	<u>ZOL (IV)</u> : 1,6% à 4% durant les 2 premières années de traitement. <u>Au-delà 2 ans de traitement</u> : de 3,8% à 18%.	Au-delà de 4 ans de traitement ostéoporotique : - 0,21% si BP oraux - 0,35% si BP IV
Délais moyens de développement de l'ONMBP	<u>PAM (IV)</u> : 2,8 ans <u>ZOL (IV)</u> : 1,8 ans	BP <i>per os</i> : 4,6 ans

Tableau 11 : Incidence de l'ONMBP chez l'adulte traité par BP en fonction du type de population, du mode d'administration, de la durée du traitement et après avulsion (40,42–45). *ZOL = Zolédronate ; **PAM = Pamidronate

Il apparaît donc clairement que l'incidence de l'ONMBP augmente lorsque le traitement est administré par voie IV, à forte dose, en cas d'utilisation de molécules puissantes, ou bien lors d'un traitement de longue durée.

Chez l'adulte, la survenue d'une ONMBP concerne majoritairement la population oncologique recevant des doses élevées de BP puissants (N-BP) injectés en IV.

L'avulsion dentaire semble être un facteur de risque majeur (37,40,42–45).

2.3.1.2 Incidence de l'ONMBP chez l'enfant et l'adolescent

Les études portant sur l'incidence de l'ONMBP dans la population pédiatrique sont limitées. L'hypothèse première serait d'extrapoler les données adultes à la population pédiatrique puisque les traitements leur sont majoritairement administrés en IV, souvent sur de longues durées (jusqu'à la fin de croissance), avec les molécules les plus puissantes.

Cependant, le dernier article de position publié par l'AAOMS en 2022 indique qu'il n'existe à priori « **pas de risque de développer une ONBMP chez les patients de moins de 24 ans traités par des médicaments anti-résorptifs tels que les BP, même après une longue période de traitement** » (40).

En effet, en 2020, *l'International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* publie une revue systématique de la littérature sur l'incidence d'ONMBP dans la population pédiatrique, adolescente et jeune adulte (46).

Uniquement 7 études ont été sélectionnées dont 5 études rétrospectives datant de 2008 réalisées par *Malmgren* (47) ; *Brown* (48) ; *Chahine* (49) ; *Schwartz* (50) ; *Maines* (51) et coll. et 2 études prospectives plus récentes datant respectivement de 2013 et 2016 réalisées par *Goldbsy* (52) et *Tessarisi* (53) et coll.

Les moyennes d'âge des patients inclus vont de 5,1 à 20 ans. Les traitements administrés sont le Pamidronate et/ou le Zolédronate, majoritairement par voie IV. Une seule étude a utilisé du Nérédronate en IV et seulement quelques patients ont reçu des BP en *per os*. La majorité des patients était atteinte d'OI, mais on retrouve également des patients atteints du Syndrome de McCune-Albright, de dysplasies fibreuses ou osseuses, d'ostéoporoses juvéniles idiopathiques, de pathologies neuromusculaires (telle que la Myopathie de Duchenne), d'ostéosarcomes, de la Maladie de Crohn ou du Syndrome d'Ostéoporose-Pseudogliome.

Author	Study design ^a	N	Type of patient ^b	Medications	Mean age (range) in years	Dosage (cumulative dose)	Treatment duration (mean in years)	Surgical procedures ^c	Follow-up	BRONJ
Malmgren et al., 2008 ²³	Retros.	64	OI	52 PAM (IV)	8.1	PAM (IV): 10–40 mg/m ² monthly	4.5	37 procedures in 21 patients (on average after 3.6 years of treatment)	Up to 8 years (mean 3.1 years)	No
				10 PAM + AL (PO)	(0.2–20.9)	AL: 39–111 mg/m ² weekly ZA: 4 mg every 3 months				
Brown et al., 2008 ²⁴	Retros.	42	37 OI	BPs (IV)	8.5	PAM: 1 mg/kg/dose (19.8 mg/kg) every 2 months ZA: 0.05 mg/kg/dose (0.49 mg/kg) every 4 months	PAM, 6.5	11 tooth extractions	NS	No
			5 MAS	37 PAM + ZA (IV)	8.26		AZ, 3.3			
Chahine et al., 2008 ²⁵	Retros.	278	2 POS 1 TM 221 OI	4 ZA (IV) 1 PAM (IV) PAM (IV)	8.14 5.1 14.7	9 mg/kg year	4.6	250 procedures in 66 patients (on average after 4.6 years of treatment)	86 days on average (3–1370 days)	No
			20 FD 14 IJO 11 NMD 8 BD 3 RD 1 CD							
Schwartz et al., 2008 ²⁶	Retros.	15	OI	PAM (IV)	14 (2–19)	NS	4.6 (0.25–16)	60 procedures in 15 patients	NS	No
Maines et al., 2012 ²⁷	Retros.	102	OI	Neridronate (IV)	12.8 (3.1–23.4)	2 mg/kg every 3–6 months, mean of 1679 mg	6.8	None	NS	No
Goldsby et al., 2013 ²⁸	Prosp.	24	Osteosarcoma	ZA (IV)	13.5 (7–22)	1.2 mg/m ² (max2 mg), 2.3 mg/m ² (max4 mg), and 3.5 mg/m ² (max6 mg)	8 doses within 36 weeks	None	NS	No
Tessararis et al., 2016 ²⁹	Prosp.	13	FD MAS	PAM (IV)	20 (7–27)	1 mg/kg/day every 4–6 months	2.5	None	NS	No

AL, alendronate; BPs, bisphosphonates; BRONJ, bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw; IV, intravenous; NS, not specified; PAM, pamidronate; PO, oral; ZA, zoledronic acid.

^a Retros., retrospective; Prosp., prospective.

^b BD, bone dysplasia; CD, Crohn's disease; FD, fibrous dysplasia; IJO, idiopathic juvenile osteoporosis; MAS, McCune–Albright syndrome; NMD, neuromuscular disorders; OI, osteogenesis imperfecta; POS, pseudoglioma-osteoporosis syndrome; RD, rheumatic diseases; TM, transverse myelitis.

^c Tooth extractions, implants, orthognathic surgery.

Figure 9 : Revue de la littérature : incidence de l'ONMBP dans la population pédiatrique et adolescente (46)

Malgré des indications et des protocoles thérapeutiques différents, toutes les études mènent à la même conclusion : **aucun cas d'ONMBP n'a été rapporté dans la population d'enfant et d'adolescent.**

Quelles sont les raisons de cette différence ? Les données de la littérature restent très souvent au stade d'hypothèses, mais plusieurs éléments de réponses, que nous allons développer ci-dessous, peuvent être envisagés.

2.3.2 Physiopathologie : un métabolisme osseux favorable ?

La physiopathologie de l'ONMBP est complexe, multifactorielle et encore mal comprise à l'heure actuelle. La théorie la plus décrite repose sur le fait que **l'inhibition du remodelage osseux et l'effet anti-angiogénique** induits par les BP diminuent drastiquement les mécanismes de défenses du tissu osseux, le rendant inerte, momifié, et retardant ainsi le processus de cicatrisation.

Cette fragilité rend le tissu osseux plus vulnérable à tous types d'agressions qu'elles soient inflammatoires (mauvaise HBD, parodontopathies...), infectieuses (ex : parodontite apicale aigüe) ou traumatiques (ex : avulsion dentaire), augmentant par conséquent le risque d'ostéonécrose (40).

Chez l'enfant et l'adolescent, plusieurs hypothèses liées à leurs particularités osseuses physiologiques peuvent expliquer l'absence d'ONMBP par rapport à la population adulte (10,44,46,54):

▪ **Activité hématopoïétique de la moelle osseuse et remodelage osseux :**

L'augmentation du taux de remodelage osseux chez l'enfant et l'adolescent liée à leur activité hématopoïétique accrue permet la production d'un grand nombre de cellules osseuses nécessaires au remodelage et à la croissance osseuse.

Deux conséquences potentielles en découlent :

- Une plus grande quantité d'ostéoclastes, cellules cibles des BP, est produite. Les BP, dont l'action est d'induire l'apoptose des ostéoclastes, deviennent alors moins efficaces dans leur action d'inhibition du remodelage osseux.
- Le renouvellement osseux étant plus rapide, les BP seraient donc plus rapidement excrétés dans la circulation sanguine et éliminés que chez l'adulte réduisant ainsi leur demi-vie et leur impact à long terme sur le remodelage osseux.

Cela pourrait également être une explication de la diminution de la DMO chez les enfants atteints d'OI après 2 ans d'arrêt des BP, suggérant une rémanence osseuse moins longue par rapport aux adultes (une dizaine d'années chez l'adulte).

Toutefois, d'après l'étude de *S. Papapoulos et S. Cremers*, les BP sont parfois encore détectables dans les urines jusqu'à 8 ans après l'arrêt du traitement chez l'enfant (22).

Les experts recommandent de poursuivre le traitement par BP jusqu'à fin de croissance, afin de conserver l'augmentation de la DMO liée aux BP plus longtemps (Tableau 8). Cela suggère que le remodelage osseux ralentit après la fin de la croissance, entraînant une élimination plus lente des BP, donc un stockage osseux plus important. Cette stratégie de traitement permet une meilleure stabilisation de la pathologie osseuse (46).

Il est relativement probable que la rémanence osseuse soit de plus courte durée chez l'enfant et l'adolescent, mais aucune donnée de la littérature ne le démontre encore.

La question serait de savoir si ce stockage prolongé des BP dans les os en fin de croissance augmente le risque d'ONMBP lors du passage à l'âge adulte.

- **Vascularisation** : Les jeunes patients présentent une vascularisation accrue, favorisant ainsi la cicatrisation pouvant contrecarrer l'effet anti-angiogénique des BP qui est en cause dans la physiopathologie de l'ONMBP (11). Cette vascularisation peut également permettre une excrétion plus rapide des BP dans l'urine et réduire ainsi sa demi-vie.

Ces différences métaboliques énoncées peuvent être une première explication rationnelle au fait qu'il n'y ait pas de ONMBP retrouvée chez le jeune dans la littérature.

2.3.3 Facteurs de risques de l'ONMBP : pourquoi la population pédiatrique semble-telle épargnée ?

Le recul clinique chez l'adulte a permis d'identifier les facteurs de risques principaux associés à l'ONMBP dans cette population (40).

Or, ces facteurs ne sont pas systématiquement retrouvés de la même manière dans la population pédiatrique, ceci pouvant expliquer la différence d'incidence dans ces populations. Pour mieux comprendre cette différence, il faut identifier en quoi les enfants et adolescents sont moins exposés à certains facteurs de risques.

Les facteurs de risques appartiennent à plusieurs catégories :

- **Liés au médicament** :

Voie d'administration	Comme les données épidémiologiques le montrent (Tableau 11), l'administration par voie IV est associée à un risque accru d'ONMBP par rapport à l'administration <i>per os</i> (42,45).
La puissance	<ul style="list-style-type: none">- Plus le BP est puissant et plus le risque d'ONM est augmenté.- Le Pamidronate et le Zolédronate sont les deux molécules les plus fortement associées à un risque d'ONMBP (40).

Comme l'indique la revue systématique de *l'International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, les études réalisées chez l'enfant révèlent que l'administration de BP se fait également de manière presque systématique en IV avec le Pamidronate et/ou le Zolédronate, ce qui constitue le mode d'administration le plus à risque (46).

L'indication	<ul style="list-style-type: none"> - Population oncologique : risque accru d'ONMBP par rapport à la population ostéoporotique, en partie lié à l'utilisation quasiment systématique d'un traitement par Zolédronate IV avec des dosages élevés. - Selon l'AAOMS : le risque de développer une ONMBP est plus élevé dans la population oncologique (0 à 0,7%) que dans la population ostéoporotique (0 à 0,02%) lorsque ces deux populations sont soumises à un traitement placebo. Cela suggère que la pathologie maligne constitue donc elle-même un facteur de risque de l'ONMBP, indépendamment du traitement par BP (40,42,45).
---------------------	---

Bien que l'indication principale soit celle de l'OI, l'indication oncologique existe également dans la population pédiatrique, comme le montre l'étude menée par Goldsby avec 24 cas d'ostéosarcome traités par Zolédronate (52)(Figure 9).

Le dosage	Plus la dose est élevée plus le risque d'ONMBP est important (40) (Tableau 11).
La durée	Une administration prolongée de BP (> 2 ans en IV et > 4 ans en <i>per os</i>) augmente le risque de survenue d'une ONMBP (40)(Tableau 11).

Les protocoles de traitement (Figure 7 et Figure 8) révèlent que les dosages en pédiatrie sont plus faibles que chez l'adulte (Tableau 2 ; Tableau 3 ; Tableau 4), ce qui semble être une première hypothèse pour expliquer le risque diminué d'ONMBP dans cette population.

Cependant, il faut prendre en compte la dose cumulative des BP qui, dans certains cas, peut être supérieure à la dose cumulative reçue par les adultes ayant développé une ONMBP. En effet, la durée des traitements anti-résorptifs chez l'enfant peut être bien plus longue que chez l'adulte puisqu'ils doivent perdurer jusqu'à la fin de la croissance osseuse. Dans des cas d'OP secondaire avec immobilité chronique et corticothérapie, la fragilité osseuse sera chronique sans date de fin du traitement. La revue de la littérature montre une moyenne de traitement souvent supérieure à 4 ans chez les jeunes patients, durée critique pour le risque d'ONMBP (46,47) (Figure 9).

Ainsi, les enfants ne sont pas réellement exempts des risques liés aux BP eux-mêmes. Au contraire, selon les données adultes, la population semble même plus à risque en raison des durées de traitement souvent plus longues et du mode d'administration jugé le plus risqué. Ceci n'explique à priori donc pas l'absence d'ONMBP chez l'enfant.

▪ **Liés aux facteurs locaux :**

Localisation	<ul style="list-style-type: none"> - Préférentiellement dans les maxillaires (ONMBP) plutôt que dans les os longs du fait du fort taux de renouvellement osseux de l'os alvéolaire. - La mandibule est particulièrement touchée (75% des cas contre 25% au maxillaire) du fait de sa vascularisation terminale et de sa composition majoritairement corticale qui la rend plus vulnérable aux effets des BP (37,40,41,55).
---------------------	---

Il n'existe pas de données concernant la localisation préférentielle de l'ONMBP chez l'enfant et l'adolescent en raison de l'absence de cas signalé dans cette population. Cependant, une meilleure vascularisation dans cette population pourrait permettre une certaine protection face aux effets anti-angiogéniques des BP.

Geste invasif	<ul style="list-style-type: none"> - Un geste est considéré comme invasif s'il est susceptible d'induire une infection locale, à distance ou générale (<i>AFSSAPS 2011</i>) (56). - Pour les patients traités par BP, un geste est invasif s'il représente un risque de lésion ou d'infection osseuse c'est-à-dire s'il intéresse la gencive ou la muqueuse orale (exceptée l'anesthésie), la région péri-apicale ou l'os : avulsion, chirurgie parodontale, implantologie, endodontie (...) (40,56). - L'avulsion dentaire est considérée comme le facteur déclencheur principal de l'ONMBP : elle serait impliquée dans 62 à 82% des cas (37,40,41,55).
----------------------	---

Dans les études intéressant les enfants et les adolescents publiées par *Malmgren* (47), *Brown* (48), *Chahine* (49) et *Schwartz* (50) et coll., de nombreuses avulsions de dents temporaires (DT) et de dents permanentes (DP) avaient été réalisées pendant le traitement par BP pour diverses raisons : orthodontiques, dent fracturée, cariée, incluse, fracturée, ankylose d'une DT (...) (46). Pour certaines de ces avulsions, des auteurs tels que *Chahine et coll.* rapportent avoir eu recours à des élévations de lambeau, des séparations de racine ou même des alvéolectomies (49). *Malmgren et coll.* rapportent un cas de chirurgie orthognatique bi-maxillaire (22 ans) (47).

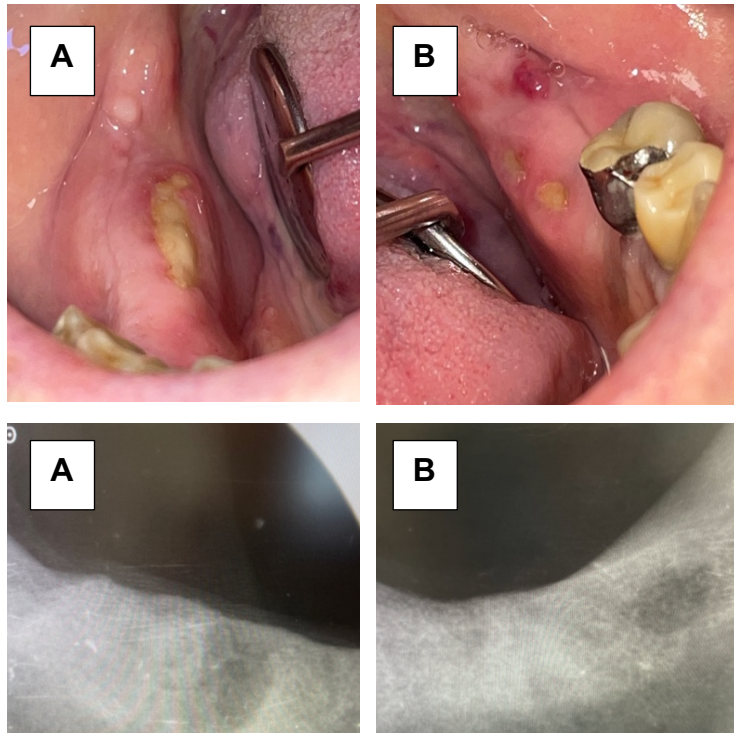
Une autre revue de la littérature, publiée en 2020, dans laquelle l'incidence de l'ONMBP a été étudiée après un geste invasif dentaire chez les enfants et adolescent atteints spécifiquement d'OI inclue également des interventions telles que des germectomies des 3^{èmes} molaires, des dégagements de canines incluses, des frénectomies, ainsi que des détartrages (31).

Les enfants et adolescents ne sont donc pas exempts de procédures chirurgicales invasives dans les études réalisées. Cependant, aucun cas d'ONMBP n'a été rapporté à la suite de ces interventions réalisées pendant la période de traitement par BP. L'intervention chirurgicale la plus fréquemment retrouvée dans les études reste cependant l'avulsion dentaire.

Plusieurs facteurs anatomiques peuvent expliquer, en partie, ce constat :

- Les DT possèdent des racines courtes, souvent rhizalysées, laissant une alvéole vacante de plus petite taille que chez l'adulte.
- Les avulsions des DT sont généralement moins compliquées, ne nécessitant pas de séparation de racines ni d'alvéolectomie.
- L'os alvéolaire chez l'enfant et l'adolescent subit des phases rapprochées de modelage et de remodelage osseux afin de soutenir la croissance osseuse et permettre l'exfoliation et l'éruption dentaire. Les BP peuvent diminuer le remodelage osseux mais ne peuvent pas réduire cette nouvelle apposition osseuse liée à la modélisation. L'os alvéolaire n'est donc pas rendu totalement « inerte » comme chez l'adulte, diminuant ainsi le risque d'ostéonécrose (46,54).

- Le port de prothèses iatrogènes ainsi que des contraintes masticatoires excessives sont des facteurs de risque d'ONMBP.
- Risque de développer une ONMBP doublé chez les patients porteur d'une prothèse iatrogène et traité par BP IV à dose oncologique (40,54).



**Traumatismes
muqueux et
occlusaux**

Figure 10 : Photographies cliniques et radiographies rétro-alvéolaires associées des lésions osseuses situées sur les crêtes édentées supportant une prothèse amovible partielle (A : secteur 40 ; B : secteur 30). Cas personnel.

Il s'agit d'un patient de 85 ans porteur d'une prothèse amovible partielle renouvelée le 4 juin 2024. Il reçoit depuis 3 ans une injection annuelle d'Aclasta® (Zolédronate) en IV dans le cadre d'une ostéoporose sévère. La dernière injection a été réalisée le 19 juin 2024. Les iconographies ont été réalisées le 2 août 2024 à la suite d'un rendez-vous pris en urgence pour un descellement d'une couronne. Un début d'ONMBP a été suspecté et la prise en charge a été réalisée en conséquence.

Les cas d'enfants portant des prothèses amovibles sont rares, contrairement à la population âgée, et les forces masticatoires développées sont moindres (54).

**État bucco-
dentaire :
inflammation
et infection**

- Une pathologie parodontale ou péri-apicale représentent un facteur de risque de l'ONMBP en créant un environnement bactérien propice à la nécrose osseuse (40).
- **Maladie parodontale : 2^{ème} facteur de risque** après l'avulsion (40).
- Des études montrent que la bactérie *Actinomyces spp.* semble jouer un rôle important dans la pathogénèse de l'ONMBP (57).
- Il est par ailleurs complexe d'évaluer la responsabilité de l'avulsion en tant qu'élément déclencheur d'une ONMBP lorsqu'il existe une pathologie inflammatoire ou infectieuse préexistante sur le site (40).

Un rapport de cas datant de 2020 est le premier à mettre en évidence une ONMBP spontanée associée à une nécrose pulpaire d'une molaire mandibulaire chez une patiente de 63 ans avec antécédent de chimiothérapie et de traitement par Zolédronate injecté tous les 21 jours pendant 1 an. L'ONMBP observée n'était pas associée à d'autres facteurs de risques locaux. Il est cependant difficile de déterminer avec certitude si c'est la nécrose qui a déclenché l'ONMBP ou si c'est l'ONMBP qui a provoqué la nécrose de cette dent (58).

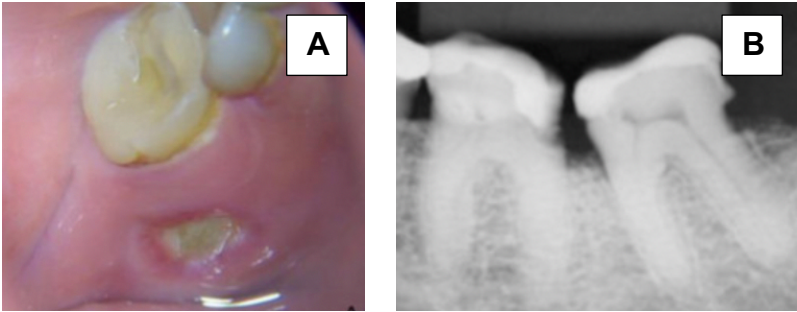


Figure 11 : Photographie clinique (A) de l'exposition osseuse de 3 cm en regard de la région linguale de 37 diagnostiquée comme nécrosée après examen clinique (test de vitalité et de percussion) et radiographie rétro-alvéolaire associée (B) (58).

La flore buccale de l'enfant et de l'adolescent diffère de celle de l'adulte. Chez l'enfant, elle est généralement moins pathogène et est majoritairement composée de *Streptococcus* et de *Lactobacillus*. Avec l'âge, la flore buccale évolue en se diversifiant et des bactéries pathogènes telles que *Actinomyces* sont de plus en plus prévalentes. Cela pourrait constituer un facteur protecteur contre l'ONMNBP (54,59).

De plus, une majorité des DP extraites chez l'enfant et l'adolescent le sont pour des raisons orthodontiques et ne présentent donc pas de pathologie infectieuse pouvant infecter le site de la chirurgie (46).

Cependant, une gingivite est souvent retrouvée chez l'enfant et l'adolescent ce qui pourrait constituer un facteur de risque.

▪ **Liés aux facteurs généraux :**

L'âge	- 65 ans : âge critique à partir duquel le risque de développer une ONMBP est augmenté (40,42,44).
Le sexe	Les femmes sont plus touchées par l'ONMBP. Cependant, cette donnée s'explique par le fait que la majorité des patients nécessitant un traitement par BP sont des femmes souffrant d'ostéoporose (40,55). Cette donnée n'est pas pertinente en pédiatrie.
Association de médicaments	<ul style="list-style-type: none"> - L'association concomitante de corticoïdes et d'anti-angiogéniques (type Bevacizumab) au traitement par BP augmente le risque de développer une ONMBP (37,40,41,55). - Ce genre d'association est retrouvée dans le traitement de pathologies pédiatriques, cependant peu d'études en font l'objet. Seul l'étude de <i>Brown</i> et coll. inclut un patient cumulant un traitement par BP associée à des GC au long court pour une myélite transverse. Aucune complication n'a été rapportée pour ce cas (48). <p>En 2016, le service de pédodontie de l'hôpital d'Hiroshima présente un suivi de 15 enfants traités par BP, sans cas rapporté d'ONMBP malgré plusieurs avulsions réalisées. Toutefois, parmi ces patients, ils rapportent un retard de cicatrisation chez une jeune patiente atteinte de sarcoïdose depuis l'âge de 10 mois et traitée par corticothérapie prolongée et immunosuppresseurs. A 11 ans, elle développe une OP secondaire liée aux GC avec une fracture vertébrale par compression. En raison de son état de santé, l'arrêt des GC n'est pas envisageable et un traitement par Alendronate <i>per os</i> est instauré (60). Elle consulte à 14 ans et 3 mois.</p>

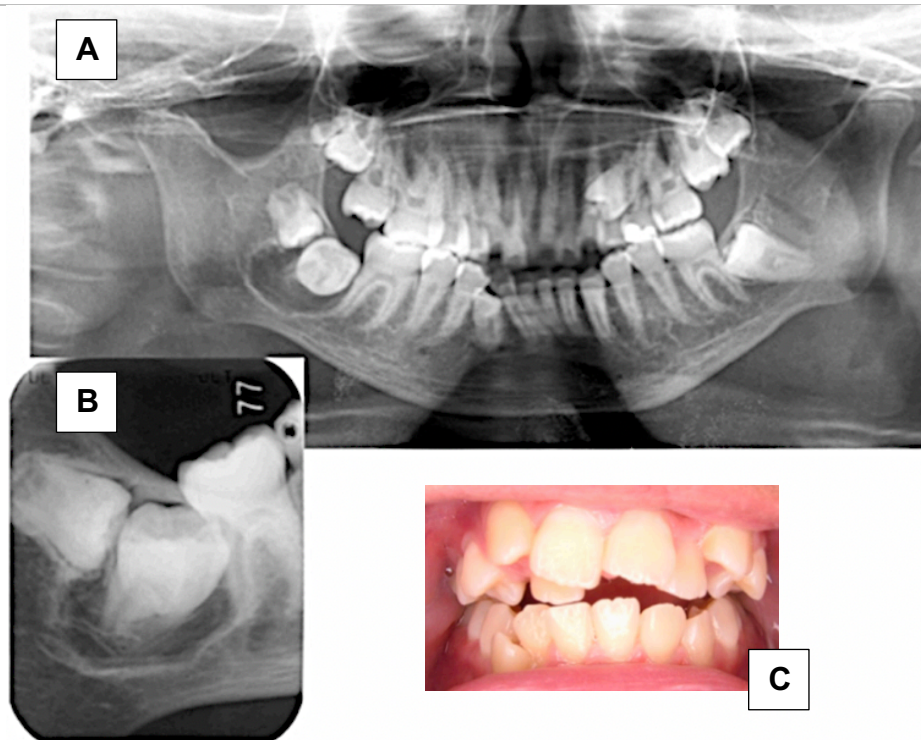


Figure 12 : Orthopantomogramme (A), radiographie rétro-alvéolaire centrée sur 47/48 (B) et photographie clinique (C) lors de la 1^{ère} visite (14 et 3 mois) (60).

L'examen clinique et radiologique révèlent un encombrement dentaire sévère, la persistance de 65 sur l'arcade avec 25 retenue, une inclusion de 47 associée à un kyste folliculaire et à la mésio-version de 48.

Le traitement a constitué en :

- Avulsion de 65 (14 ans et 4 mois) et fenestration du kyste folliculaire afin de favoriser l'éruption de 47 (14 ans et 6 mois).
- Avulsion de 48 afin de libérer la 47 (15 ans et 5 mois)
- Finalement avulsion de la 47 (16 ans et 2 mois).

Pas d'arrêt des traitements (BP et corticothérapie) durant ces interventions. A presque 23 ans, la cicatrisation osseuse est presque totale mais il persiste encore un orifice gingival malgré des lavages fréquents et un suivi régulier (Figure 13 ; Figure 14)

Les corticoïdes associés aux BP ont entraîné un retard considérable de la cicatrisation muqueuse et osseuse. Cela étant aggravé par le fait que la patiente était en fin de croissance. Cependant, d'après les auteurs, il ne s'agit pas d'un cas d'ONMBP.



Figure 13 : Orthopantomogramme (22 ans) (60).

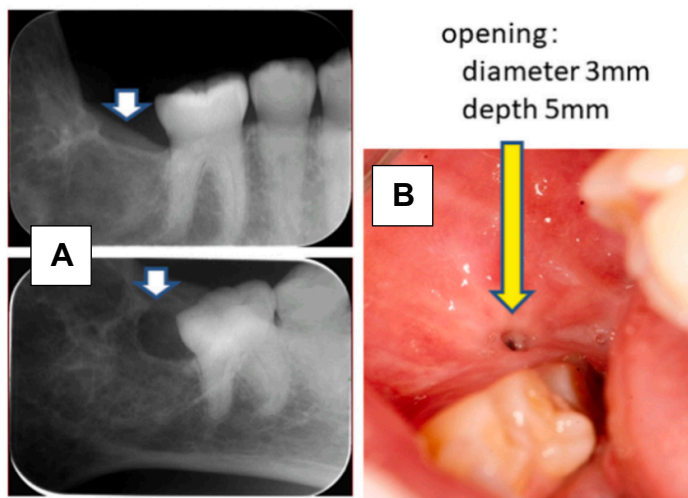


Figure 14 : Radiographies rétro-alvéolaires centrées sur le site d'avulsion de 48 en cours de cicatrisation (A) et photographie clinique de l'orifice gingival persistant (B) (22 ans et 6 mois) (60).

Comorbidités

- Les cancers fortement associés à des métastases osseuses tels que le cancer du sein ou de la prostate, les chimiothérapies associées, l'immunodépression, le diabète, la polyarthrite rhumatoïde, l'hypertension artérielle (...) sont des facteurs de risque (40) (41) (37).
- Les jeunes patients inclus dans les études, pour la majorité atteints d'OI, présentent généralement moins de comorbidités par rapport aux patients âgés.
- Toutefois, quelques études comme celles de *Goldsby et coll.* et *August et coll.* ont inclus des patients pédiatriques atteints d'ostéosarcomes et pathologies tumorales métastatiques traités par Zolédronate avec une chimiothérapie associée. Aucune ONMBP n'a été rapportée (52,61).

Hygiène de vie	Le tabac et l'alcool augmentent le risque d'ONMBP. Ces habitudes de vie sont rarement retrouvées chez l'enfant et l'adolescent (40).
Impact des facteurs génétiques	Certaines mutations génétiques (ex : <i>CYP2C8</i>) pourraient prédisposer au développement d'une ONMBP, ce qui pourrait toucher à la fois les populations pédiatriques et adultes. L'impact des facteurs génétiques semble cependant limité dans le développement de cette pathologie (37,40).

En résumé, bien que les enfants et adolescents soient exposés à des facteurs de risques liés aux médicaments similaires à ceux des adultes ayant développé une ostéonécrose des maxillaires, ils sont cependant moins exposés aux nombreux autres facteurs de risque, locaux et généraux, associés à l'ONMBP. En effet, les facteurs de risques tels que les pathologies tumorales associées aux chimiothérapies, la polymédication, les parodontopathies, les prothèses traumatiques sont beaucoup plus prévalents chez l'adulte. Le traitement par BP n'est qu'un des facteurs de risque de l'ostéonécrose des maxillaires, qui reste une pathologie d'étiologie multifactorielle pour laquelle les enfants semblent présenter certains facteurs protecteurs.

2.3.4 ONMBP chez un patient de 23 ans : le cas qui relance les interrogations

En mars 2023, la publication du cas d'un patient de 23 ans recevant un traitement par BP depuis son adolescence relance les interrogations : « Spontaneous medication-related osteonecrosis of the jaws in a 23-year-Old » (62).

Il s'agit d'un jeune homme atteint de Myopathie de Duchenne et d'une maladie pulmonaire chronique. Il est traité par corticothérapie quotidienne depuis 19 ans et évolue en fauteuil roulant depuis plus de 10 ans. Il présente une ostéoporose secondaire et une immunosuppression chronique associées. A l'âge de 16 ans, il commence un traitement par BP avec une dose hebdomadaire de 70 mg d'Alendronate, après avoir effectué un bilan bucco-dentaire global.

Il consulte pour une douleur bilatérale située au niveau des faces linguales des remparts alvéolaires mandibulaire, évoluant depuis plus de 10 semaines.

L'examen clinique révèle deux petites expositions osseuses de l'ordre de 0,5 x 0,5mm, douloureuses à la palpation, mais non surinfectées. Les dents en regard sont cliniquement et radiologiquement asymptomatiques et aucun antécédent de geste dentaire invasif n'est rapporté (Figure 15).

Le CBCT (*Cone Beam Computed Tomography*) révèle la présence d'un séquestre osseux à droite et d'une ostéolyse à gauche (Figure 16).

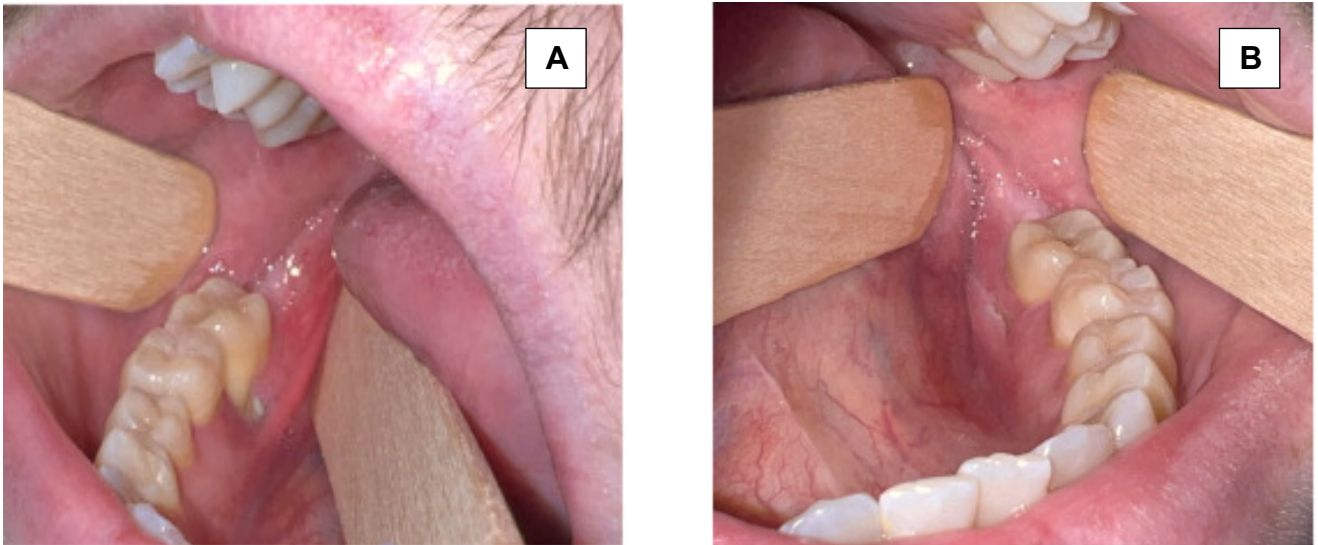


Figure 15 : Photographies des lésions intra-buccales secteur 40 (A) et secteur 30 (B) (62).

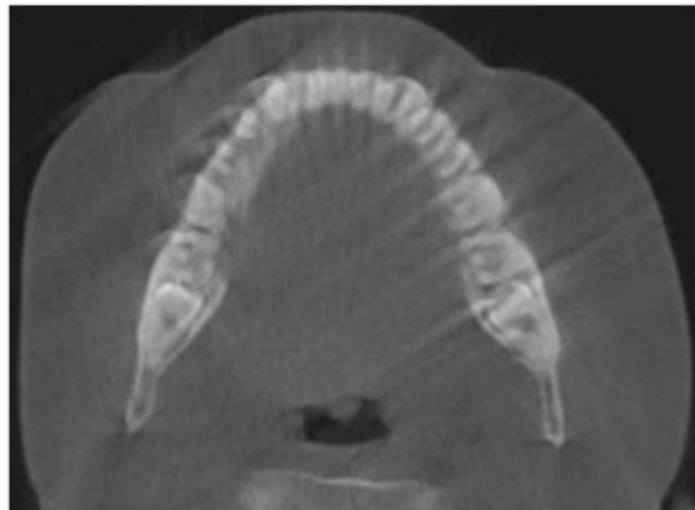


Figure 16 : CBCT mandibulaire révélant un séquestre osseux côté droit (à droite) et une ostéolyse côté gauche (à gauche) (62).

Traitement : Du côté droit, le traitement a consisté en l'éviction du séquestre osseux avec des sutures bord à bord de la plaie.

Du côté gauche, un débridement de l'os a été réalisé jusqu'à retrouver de l'os sain. Des sutures bord à bord ont également été réalisées. Aucune complication post-opératoire n'a été rapportée.

Les résultats d'analyse anatomo-pathologique révèlent un diagnostic compatible avec une ostéonécrose spontanée de la mandibule liée aux BP.

A ce jour, ce patient représente le plus jeune cas d'ostéonécrose des maxillaires liée aux médicaments rapporté dans la littérature, ici associée à l'usage de BP (ONMBP).

Ce cas illustre qu'il existe bien un risque d'ONMBP chez les patients ayant reçu un traitement anti-résorptif, tels que les BP, durant leur enfance ou adolescence.

De plus, l'hypothèse d'un métabolisme osseux comme facteur protecteur chez l'enfant et l'adolescent semble être étayé par ce cas.

En effet, bien qu'aucun cas d'ONMBP n'ait été rapporté à ce jour chez l'enfant et l'adolescent, ce cas appuie l'hypothèse que cet évènement peut se manifester après le passage à l'âge adulte lorsque la capacité de remodelage osseux commence à ralentir.

Ce cas est unique dans la littérature et constitue un premier contre-exemple à l'article de position le plus récent de l'AAOMS de 2022 qui concluait qu'il n'existait a priori aucun risque d'ostéonécrose des maxillaires chez les patients de moins de 24 ans traités par des médicaments anti-résorptifs, même sur une longue durée.

Toutefois, le patient est âgé de 23 ans, limite d'âge défini par l'AAOMS. Ce cas reste très intéressant pour la suite des recherches mais constitue un « contre-exemple » d'assez faible puissance scientifique.

2.3.5 Les enfants et adolescents sont-ils vraiment exemptés de tout risque dans le domaine de la chirurgie bucco-dentaire ? Des données de la littérature encore trop limitées.

Plusieurs théories peuvent justifier en partie l'absence d'ONMBP dans la population pédiatrique et adolescente : des différences squelettiques et métaboliques protectrices, une exposition moins fréquente aux différents facteurs de risques associés ainsi qu'un protocole de traitement potentiellement moins agressif. Il semble probable que l'explication réside dans une combinaison de ces différentes hypothèses.

Selon les données actuelles de la science, le risque d'ONMBP dans la population pédiatrique et adolescente peut être négligeable, même s'il semble peu probable que le risque soit totalement absent dans cette population.

Comme le mentionne l'article de position de l'AAOMS ainsi que l'ensemble des études à ce sujet, il est nécessaire de rester prudent face à cette conclusion car les données disponibles restent encore trop limitées et les études comportent encore trop de **biais** et de **faiblesses** (40,44,46,54,62) :

- Les indications d'un tel traitement dans cette population restent rares :
 - Il existe **peu d'études disponibles**, souvent menées sur des **échantillons de petites tailles**.
 - *Manley et al.*, auteurs du cas clinique de l'ostéonécrose chez le jeune de 23 ans réalisent une revue de la littérature en 2023 qui recense le nombre de patients pédiatriques ayant eu recours à un traitement anti-résorptif dans la littérature disponible (incluant le Denosumab et les thérapies ciblées). Celle-ci totalise uniquement 660 patients (62).
 - Parmi les études ne s'intéressant qu'à la prise de BP, l'étude recensant le plus grand nombre de patients est celle menée par *Chahine* et coll. en 2008, avec un total de 278 patients (49). L'étude la plus récente, menée par *Tessaritis* et coll. en 2016 n'en a inclus que 13 (46,53).
 - Par conséquent, les résultats ne peuvent être réellement significatifs sur de si petits échantillons étant donné que l'ONMBP constitue déjà une pathologie rare dans la population générale.

- Selon le document de position de AAOMS : « en raison de la faible fréquence de la maladie, les études portant sur de petits échantillons doivent être interprétées avec prudence » (40).
- De plus, les patients inclus dans les études ne présentent **pas autant de facteurs de risques** que ceux retrouvés dans la population adulte.
 - Le cas du jeune patient de 23 ans est assez unique et intéressant car il cumule plusieurs facteurs de risques : une immunosuppression chronique à cause des corticostéroïdes, une immobilité et une ostéoporose secondaire combinés à la prise de BP (62).
 - Le facteur de risque le plus retrouvé dans les études est le geste chirurgical invasif (facteur de risque local) et particulièrement l'avulsion, qui constitue le facteur de risque principal de l'ONMBP. Cependant, toujours d'après la revue de la littérature proposée par *Manley et coll.*, sur 660 patients ayant reçu un traitement anti-résorptifs, seuls 137 patients ont subi des avulsions (62).
- La majorité des études disponibles sont **rétrospectives** avec des données collectées à postériori à partir des dossiers médicaux des patients (*Chahine, Maines, Malmgren, Brown, Schwartz et coll.*). Ces études rétrospectives présentent un risque de biais important limitant la fiabilité des conclusions (46).
- Bien que le Zolédronate soit de plus en plus utilisé et même privilégié de nos jours, les études disponibles sont **relativement anciennes** (environ 10 ans) et utilisent le plus souvent le Pamidronate, un BP de 2^{ème} génération, moins puissant que le Zolédronate.
 - Les études les plus récentes sont celles de *Goldbsy* (52) et *Tessarís* (53), datant respectivement de 2013 et 2016, toutes deux prospectives, avec l'utilisation de Zolédronate IV dans l'étude de Goldbsy. Cependant, ces deux études comportent trop peu de patients (24 et 13 respectivement) et aucun geste invasif n'a été effectué (46).
 - Des études plus récentes, en corrélation avec l'utilisation croissante du Zolédronate sont nécessaires afin d'obtenir des données plus pertinentes

- Une autre difficulté dans l'interprétation des résultats réside dans le **manque de communication de certaines données** dans plusieurs études : posologie, molécule administrée, indication du traitement, durée du traitement, durée du suivi (...). De plus, certaines études ne distinguent pas les traitements administrés en *per os* de ceux administrés en IV.
- Il existe également une **difficulté dans la comparaison** entre les données adultes et les données pédiatriques : indications différentes, physiologie différente, difficulté de calcul en termes de dose cumulées (élimination plus rapide mais traitement plus long).

Il est nécessaire de mener des études prospectives à grande échelle, bien construites et multicentriques pour mieux comprendre l'incidence et les facteurs de risques associés à l'ONMBP afin d'établir des protocoles de prises en charge adaptés à la population pédiatrique et de pouvoir garantir l'innocuité d'un tel traitement dans cette population.

Par ailleurs, comme le soulève le cas clinique rapporté par *Manley et coll.*, il n'existe **aucune étude sur le risque d'ONMBP lors du passage à l'âge adulte**. La durée de suivi des études étant en moyenne de 5 ans (46,62).

Si les enfants et adolescents semblent relativement protégés de l'ONMNP, la vraie problématique serait plutôt d'évaluer la sécurité au long terme des BP chez ces patients lorsqu'ils deviennent adultes.

3 Incidences sur la prise en charge bucco-dentaire de l'enfant et de l'adolescent recevant un traitement par BP

Du fait de leur action pharmacologique spécifique, l'utilisation des BP chez l'enfant et l'adolescent soulève deux problématiques principales : d'une part, la prise en charge bucco-dentaire afin de prévenir le risque d'ONMBP et d'autre part, l'impact potentiel de l'inhibition de la résorption osseuse sur le développement dentaire, la mise en place de l'occlusion ou la gestion des mouvements orthodontiques.

3.1 ONMBP : quelles recommandations pour les enfants sous BP ?

3.1.1 Prévention de l'ONMBP : recommandations actuelles en chirurgie-bucco-dentaire

Les recommandations actuelles concernant la prise en charge (PEC) bucco-dentaire d'un patient adulte qui va avoir, qui a eu ou qui a un traitement par BP sont bien documentées et connues des chirurgiens-dentistes. L'AFSSAPS 2007, et plus récemment la mise à jour de l'AAOMS 2022, ont proposé des stratégies de prévention afin de minimiser le risque d'ONMBP chez cette population à risque.

AVANT le début du traitement par BP	<ul style="list-style-type: none">▪ Information du patient sur le risque d'ostéonécrose lié au traitement▪ Éducation et motivation à l'importance de l'HBD▪ Optimisation de la santé générale : arrêt du tabac et stabilisation du diabète▪ Bilan bucco-dentaire clinique et radiologique complet à la recherche de potentiels foyers infectieux▪ Assainissement de la cavité buccale et élimination des foyers infectieux : détartrage, soins, avulsions, traitement endodontique (...)▪ Examen des prothèses amovibles : suppression des éléments traumatiques▪ Le traitement doit, si possible, être débuté après la fin de l'assainissement bucco-dentaire.▪ En cas de geste invasif : retarder le début du traitement jusqu'à cicatrisation muqueuse au minimum (15 jours) ou mieux jusqu'à cicatrisation osseuse (3 mois). Pas toujours réalisable en cas d'indication oncologique urgente.▪ Une collaboration étroite entre le chirurgien-dentiste, le médecin traitant et/ou l'oncologue est nécessaire.
--	--

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pour un traitement <i>per os</i> instauré pour l'ostéoporose : le risque d'ONMBP étant relativement faible, les soins dentaires ne doivent pas retarder le début du traitement chez ces patients à risque élevé de fracture.
<p style="text-align: center;">PENDANT le traitement par BP</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Importance du suivi bucco-dentaire clinique et radiologique : un suivi trimestriel constitue le meilleur moyen de prévention de l'ostéonécrose selon la revue de la littérature <i>Cochrane 2022</i> (63). ▪ La motivation à l'HBD est primordiale ▪ Les gestes invasifs sont à éviter si l'indication des BP est oncologique ou si le traitement de l'ostéoporose est supérieur à 4 ans. ▪ Une approche conservatrice doit être privilégiée : limiter les avulsions aux dents non conservables (mobilité terminale, foyer infectieux aigu), possibilité de raser la couronne et de conserver la racine après réalisation du traitement endodontique, réalisation d'une contention des dents mobiles. <p>→ En cas de geste invasif inévitable (BP IV) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Assainissement bucco-dentaire préalable - Avulsion atraumatique - Suspension du traitement : controversée (AAOMS et AFSSAPS). Certaines études recommandent une interruption du traitement entre 3 et 6 mois. Cependant, la revue <i>Cochrane 2022</i> démontre un faible niveau de preuve de son efficacité (63). <ul style="list-style-type: none"> ○ Toutefois, le calendrier de prise des BP doit être pris en compte : espacer le geste invasif de la perfusion (15 jours minimum) afin de permettre une cicatrisation muqueuse avant la prochaine injection/prise. - Antibioprophylaxie (ATBP) recommandée en cas de traitement BP en IV : à débiter la veille de l'intervention et à continuer jusqu'à cicatrisation muqueuse (15 jours minimum) (AFSSAPS 2011) (56). - Anesthésies : de préférence sans vasoconstricteur (controversé), anesthésies intra-osseuses contre-indiquées. - Régularisation des berges - Sutures hermétiques : niveau de preuve faible (<i>Cochrane 2022</i>) (63). ▪ Contre-indications à la chirurgie parodontale, aux implants (BP IV).

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Intérêt du plasma riche en fibrine (PRF) placé dans l'alvéole : controversé (<i>Cochrane 2022</i>) (63). ▪ BP per os instauré pour l'OP : <ul style="list-style-type: none"> - Les extractions peuvent être réalisées sans ATBP, de manière atraumatique si BP <4 ans - Pas de consensus concernant les implants, à priori pas de contre-indication. - Prudence si le traitement est >4 ans ou si prise de corticoïdes concomitantes.
APRÈS un traitement par BP	<ul style="list-style-type: none"> - Rémanence osseuse d'environ 10 ans : précautions à appliquer sur cette période, surtout si BP IV (pas de consensus). - Importance du suivi, de la prévention et du maintien de l'HBD à vie.

Tableau 12 : Conduite à tenir pour la prévention de l'ONMBP, recommandations formulées pour la population adulte (39,40,63).

3.1.2 Prévention de l'ONMBP chez l'enfant et l'adolescent : conduite à tenir et propositions de recommandations

Il n'existe pas de recommandations spécifiques à la PEC bucco-dentaire pour les enfants et adolescents traités par BP. Ainsi, la PEC de ces patients est bien souvent calquée sur celle de l'adulte. Cependant, au vu des différences significatives entre ces deux populations, une telle manière de faire semble peu appropriée. Toutefois, la formulation de recommandations pour ces jeunes patients est complexe.

Bien qu'il n'existe pas de cas d'ONMBP rapporté dans cette population, l'incidence et la gravité potentielle de cette pathologie dans la population adulte mènent à la prudence dans la population pédiatrique (41).

Un groupe d'expert (*Bhatt et coll.*) de l'Hôpital pour enfants de Westmead en Australie a été le premier et le seul à formuler des lignes directrices pour la PEC bucco-dentaire des enfants et adolescents sous BP administrés par voie IV en 2014 (64). Ces lignes directrices ont été confirmées et complétées par des écrits plus récents, appuyant ainsi la PEC proposée pour ces jeunes patients traités par BP (44,46,60).

<p>AVANT le traitement par BP</p>	<p><u>La PEC reste relativement similaire à celle des adultes :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Information du patient et des parents sur le risque d'ONMBP ▪ Éducation et motivation à l'importance de l'HBD et conseils diététiques : patient / parents / soignants. Le patient doit instaurer une HBD irréprochable dès le plus jeune âge afin de s'affranchir d'inflammations (ex : gingivite, fréquente chez l'enfant) ou d'infections bucco-dentaires (ex : nécrose d'une DT avec abcès), qui sont des facteurs de risques importants de l'ONMBP. ▪ Se rapprocher préférentiellement d'un odontologiste pédiatrique pour instaurer un suivi bucco-dentaire régulier. Lors du passage à l'âge adulte, le nouveau chirurgien-dentiste doit être informé des antécédents. ▪ Bilan bucco-dentaire clinique et radiologique complet : recherche de potentiel(s) foyer(s) infectieux avant le début du traitement par BP ▪ Assainissement de la cavité buccale et élimination des foyers infectieux : toutes les dents au pronostic défavorable doivent être avulsées avant le début du traitement, en particulier s'il s'agit de DT. ▪ Si possible, débuter le traitement par BP après la fin de l'assainissement bucco-dentaire et après cicatrisation, au minimum muqueuse (15 jours) voire osseuse (3 mois).
<p>PENDANT le traitement par BP</p>	<p><u>Principales indications d'avulsion chez l'enfant et l'adolescent :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Pathologies carieuses : les DT se carient plus rapidement. Évitable s'il existe une bonne compliance à l'HBD et un suivi bucco-dentaire régulier - Indications orthodontiques : dent surnuméraire, canine ectopique, 3^{ème} molaire (...) <p>→ En cas d'urgence / nécessité d'avulsion :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pas de contre-indication à l'avulsion ▪ En cas d'urgence, le geste ne doit pas être différé ▪ Pas d'arrêt du traitement ni de modification de la posologie, mais le calendrier d'injection doit être pris en compte : le geste invasif doit être réalisé le plus tard possible après la dernière injection ▪ 3 semaines de délai entre l'intervention et la perfusion suivante, afin de respecter la cicatrisation muqueuse. En général chez l'enfant, les perfusions sont programmées tous les 3 à 6 mois (Figure 7, Figure 8).

Il est donc recommandé de **planifier le geste invasif en fin de cycle**, idéalement 3 semaines avant la prochaine injection afin de profiter de « vacances thérapeutiques naturelles » sans interruption du traitement. Une collaboration étroite est nécessaire avec le médecin prescripteur afin d'organiser les soins et de différer la perfusion si nécessaire.

→ S'il n'existe pas d'urgence (ex : indication orthodontique) et que le traitement par BP est instauré au court terme ou s'il existe une date de fin déterminée :

- **Différer le geste invasif après la fin du traitement**
- Repousser d'**au moins 2 ans après l'arrêt du traitement** par BP si l'enfant **< 14 ans**
- Repousser d'**au moins 5 ans si l'enfant > 14 ans**

En effet, après 2 ans d'arrêt du traitement par BP chez l'enfant, il existe une diminution de la DMO, ce qui signifie une ré-augmentation du taux de renouvellement osseux en particulier si l'enfant est encore en cours de croissance (26). Après 14 ans, la croissance et donc le renouvellement osseux ralentissent ; c'est pourquoi il est recommandé d'attendre plus longtemps.

→ S'il n'existe pas d'urgence mais que le traitement est instauré au long cours (OI ; Myopathie de Duchenne) :

- **Encadrement pluridisciplinaire et hospitalier recommandé** : chirurgien-dentiste pédiatrique, chirurgien maxillo-facial (...).

→ Antibioprophylaxie ?

- **Controversée.** Dans la majorité des études, les cliniciens l'utilisent par précaution. Cependant, certaines études suggèrent qu'elle n'est pas nécessaire. Les auteurs soulignent toutefois que cette affirmation est basée sur un faible niveau de preuve (46).
- Il n'existe pas de consensus de protocole d'ATBP. Les différentes études présentent des molécules et des schémas thérapeutiques différents (31,49,50).

- Selon *Bhatt et coll.*, l'ATBP s'avère **utile pour les enfants et adolescents présentant un risque élevé d'ONMBP** (64) :
 - **Intervention chirurgicale complexe**
 - **Site opératoire infecté** : abcès, tuméfaction, lésion inflammatoire péri-apicale d'origine endodontique (...)
 - Traitement par BP depuis **plus de 2 ans**
 - Dernière **perfusion datant de moins de 2 ans** si le patient < 14 ans
 - Dernière **perfusion datant de moins de 5 ans** si le patient > 14 ans

Bien que cela ne soit pas explicitement mentionné par *Bhatt et coll.*, l'ATBP est également indiquée pour tout enfant ou adolescent immunodéprimé ou présentant un haut risque d'endocardite infectieuse selon les recommandations de bonne pratique de l'utilisation des antibiotiques en pratique bucco-dentaire de l'AFSSAPS 2011 et les recommandations de prise en charge bucco-dentaire des patients à risque d'endocardite de l'Haute Autorité de Santé (HAS) 2024 (56,65). Selon ce postulat, il serait prudent de réaliser une ATBP chez les **enfants et adolescents sous corticothérapie** étant donné que celle-ci peut induire une immunosuppression secondaire et constitue un facteur de risque reconnu de l'ONMBP (60).

- *Bhatt et coll.* recommandent une ATBP basée sur **dose unique administrée avant l'intervention** (64) :

Amoxicilline	50mg / kg (maximum 2g) 1h avant l'intervention
Clindamycine (Si allergie pénicillines)	10mg/kg (maximum 450mg) 1h avant l'intervention

Cette recommandation diffère des recommandations de l'AFSSAPS 2007 qui préconisent une couverture antibiotique pendant toute la période de cicatrisation (15 jours) chez le patient adulte traité par BP (39).

Cette différence peut s'expliquer par une approche généralement plus prudente des recommandations françaises par rapport au reste du Monde et à l'ancienneté de ces recommandations.

	<p>→Précautions avant tout geste invasif chez un enfant/adolescent sous BP :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Consentement éclairé: le patient ainsi que les parents ou responsables légaux doivent être informés du risque d'ONMBP, et consentir à maintenir une HBD favorable, suivre les recommandations post-opératoires ainsi qu'un suivi régulier (60). Si l'enfant est en âge de comprendre, des explications doivent être données dans un langage que l'enfant comprend, afin de le responsabiliser dès son plus jeune âge. ▪ Réaliser un bain de bouche à la Chlorhexidine 0,12% 2 fois par jour pendant 5 jours avant l'intervention afin d'assainir le site opératoire ▪ Prolonger le bain de bouche à la Chlorhexidine 2 fois par jour pendant 5 jours après l'intervention ▪ Réaliser le geste chirurgical le plus atraumatique et conservateur possible ▪ Sutures : rapprocher au maximum les berges afin de faciliter la fermeture primaire de la plaie sans avoir recours à la réalisation d'un lambeau mucopériosté dans cet unique but ▪ Contrôle régulier jusqu'à 1 an après l'intervention afin de détecter précocement toute anomalie de cicatrisation ▪ ATBP si la situation clinique s'y prête (pas de consensus) ▪ Les gestes invasifs chez les patients dont le traitement associe une corticothérapie +/- immunosuppresseurs et BP sont à éviter si possible ▪ Une attention particulière doit être portée à la cicatrisation lors de geste invasif chez les patients rentrant dans l'âge adulte (46)
<p>APRES le traitement par BP</p>	<p><u>La conduite à tenir reste floue mais quelques lignes directrices existent :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ne pas retarder les avulsions chez un enfant ou adolescent avec un antécédent de traitement par BP (44,49) ▪ Respecter si possible les délais de 2 ans si le patient <14 ans et de 5 ans si le patient >14 ans avant la réalisation d'un geste invasif ▪ Il est possible qu'une ONMBP se produise chez le jeune adulte ayant eu un antécédent de traitement par BP dans l'enfance (46). ▪ Les patients traités par BP durant l'enfance pourraient être plus susceptibles de développer une ONMBP à l'âge adulte (44,60,62).

Tableau 13 : Lignes directrices concernant la prise en charge bucco-dentaires des enfants et adolescents traités par BP IV (44,46,60,64).

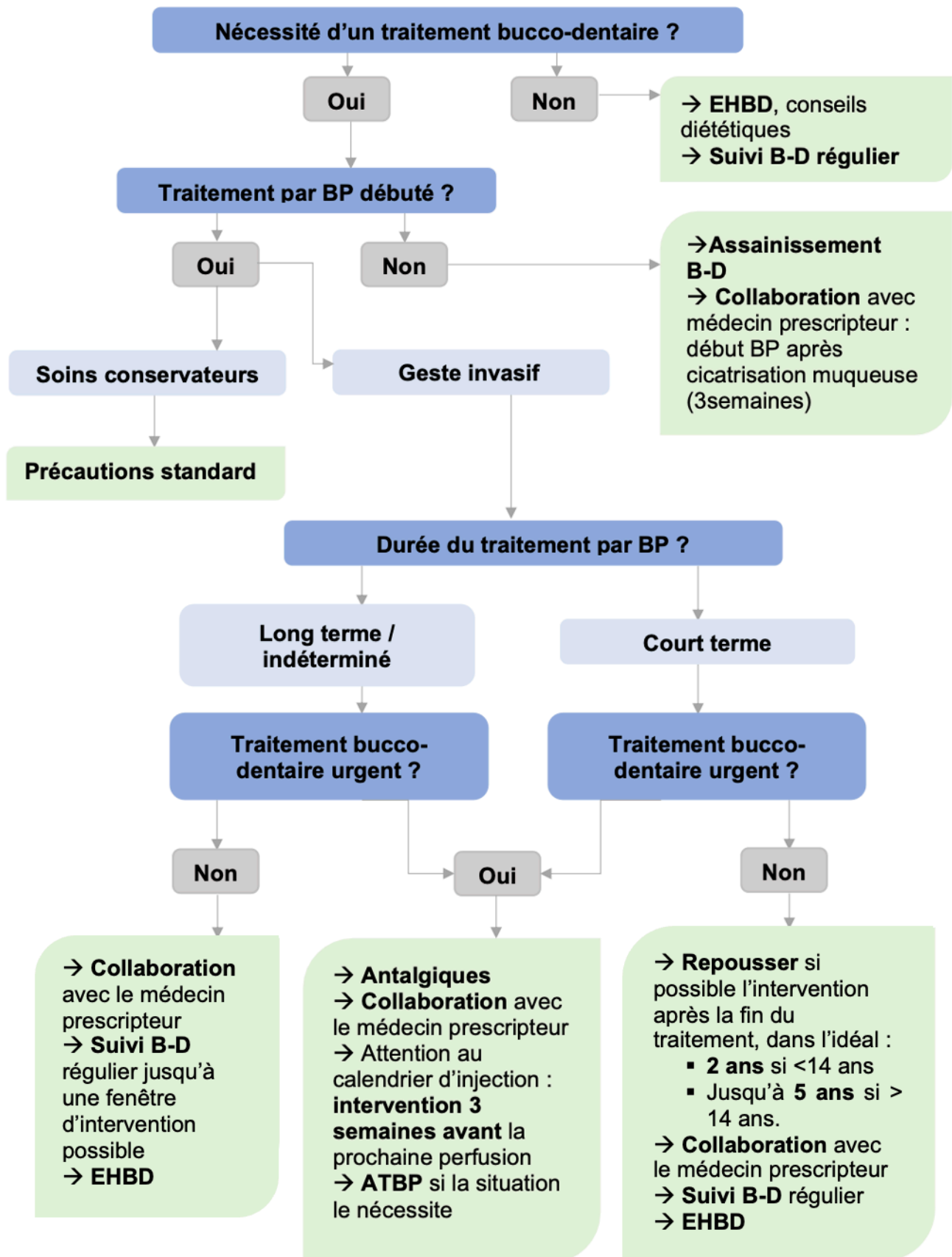


Figure 17 : Arbre décisionnel de la prise en charge des patients pédiatriques traités par BP selon Bhatt et coll.(64). EHBD =Enseignement à l'HBD ; B-D =bucco-dentaire

Comme nous l'avons vu, selon l'AAOMS il n'existe à priori à ce jour aucun risque de développer une ONBMP pour un patient de moins de 24 ans traités au long court par un médicament anti-résorptif (40). Cependant, un cas d'ONMNP spontanée chez un patient de 23 ans ayant un antécédent de traitement par BP durant l'enfance a été rapporté pour la première fois en 2023. Toutefois, ce cas reste isolé et la pratique clinique doit suivre *l'evidence based-medicine* qui mentionne à ce jour que le risque d'ONMBP chez l'enfant et l'adolescent semble très faible. Un cas unique, à la limite de l'âge ne suffit pas à modifier les directives cliniques proposées (40,62).

En l'absence de données supplémentaires, la PEC de ces patients repose donc essentiellement sur la **prévention, l'assainissement bucco-dentaire** et le **suivi bucco-dentaire** afin de limiter au maximum tout geste invasif pendant le traitement et d'en prévenir les conséquences potentielles au lieu de les traiter.

L'accent doit être mis sur la sensibilisation des patients, des parents ou responsables légaux et des soignants.

Le maintien d'une **HBD irréprochable** constitue le pilier de la PEC. Cependant, cela peut constituer un véritable défi : manque de compliance des enfants en bas âge et des adolescents, polyopathologies handicapantes (...).

Dans tous les cas, la **coordination pluridisciplinaire** est primordiale pour optimiser la PEC de ces patients. Une **étroite collaboration** doit être mise en place entre les **parents/responsables légaux** et les **soignants**.

Les cas simples peuvent être gérés en cabinet de ville, en collaboration avec le service de pédiatrie, les pédiatres ou spécialistes référents. En revanche, les patients cumulant plusieurs facteurs de risques et présentant un risque élevé de facture au long terme, comme ceux traités par une association de corticoïdes et de BP (ex. : OP secondaire, Myopathie de Duchenne) sont considérés comme des patients à risques pour lesquels une **PEC hospitalière spécialisée** est recommandée.

Les parents, responsables légaux ainsi que le patient si son âge le permet, doivent être informés des risques liés au traitement et aux interventions bucco-dentaires envisagées, des précautions, de la balance bénéfice/risque et des alternatives thérapeutiques possibles. Ces informations doivent être rassemblées de manière claire et précises à l'aide d'un **consentement éclairé**.

La prévention et le suivi bucco-dentaire régulier doivent **se poursuivre après le passage à l'âge adulte**. Une fois le patient majeur, le nouveau chirurgien-dentiste traitant doit être tenu informé des antécédents de traitements anti-résorptifs dans l'enfance (46,60,64).

Cependant, il existe un manque de données concernant la conduite à tenir et les risques potentiellement supérieurs de développer une ONMBP chez le jeune patient adulte traité par BP depuis plusieurs années ou ayant reçu un traitement par BP dans l'enfance. Le passage à l'âge adulte marque un passage critique, notamment en raison de la diminution du remodelage osseux. Le chirurgien-dentiste devra faire preuve d'une vigilance particulière.

Un jeune adulte ayant reçu des BP plusieurs années auparavant ne pensera pas toujours à le mentionner spontanément. Une **anamnèse approfondie** peut fournir des indices importants : OI, pathologies osseuses, cancer durant l'enfance (...).

3.2 Autres incidences bucco-dentaires des BP chez l'enfant et l'adolescent et prise en charge

3.2.1 BP et altération du développement dentaire

3.2.1.1 Éruption et résorption : des processus essentiels au développement dentaire

Le développement dentaire, c'est-à-dire la mise en place de la denture temporaire puis de la denture permanente implique des processus de résorption et de formation osseuse.

En effet, l'éruption des DP nécessite d'une part la rhizalyse (ou résorption radiculaire) des DT nécessaire à leur exfoliation. D'autre part, elle nécessite également la résorption de l'os alvéolaire périphérique afin de permettre le trajet d'éruption du germe dans la cavité buccale mais également afin de créer un espace permettant la formation radiculaire. Un grand nombre d'ostéoclastes sont retrouvés à l'interface dent/os alvéolaire afin de permettre le développement et l'éruption dentaire.

L'éruption d'une dent implique en parallèle sa formation radiculaire ainsi que la formation du ligament alvéolo-dentaire et de l'os alvéolaire environnant.

L'éruption dentaire se divise en 3 stades :

- **Mouvements pré-éruptifs** : Début de la morphogénèse dentaire avec formation de la couronne dentaire. Le germe se trouve dans une crypte osseuse jusqu'à l'achèvement de la formation de la couronne.
 - **Mouvements éruptifs** : Début de l'éruption synchronisée avec le début de la formation des racines des DP et la rhizalyse des DT. L'éruption constitue la période durant laquelle la dent va migrer depuis sa crypte osseuse jusqu'à son emplacement fonctionnel sur l'arcade.
 - **Mouvements post-éruptifs** : Mouvements de maturation et d'adaptations fonctionnels et physiologiques de la dent après sa mise en place sur l'arcade.
- (64,66–68)

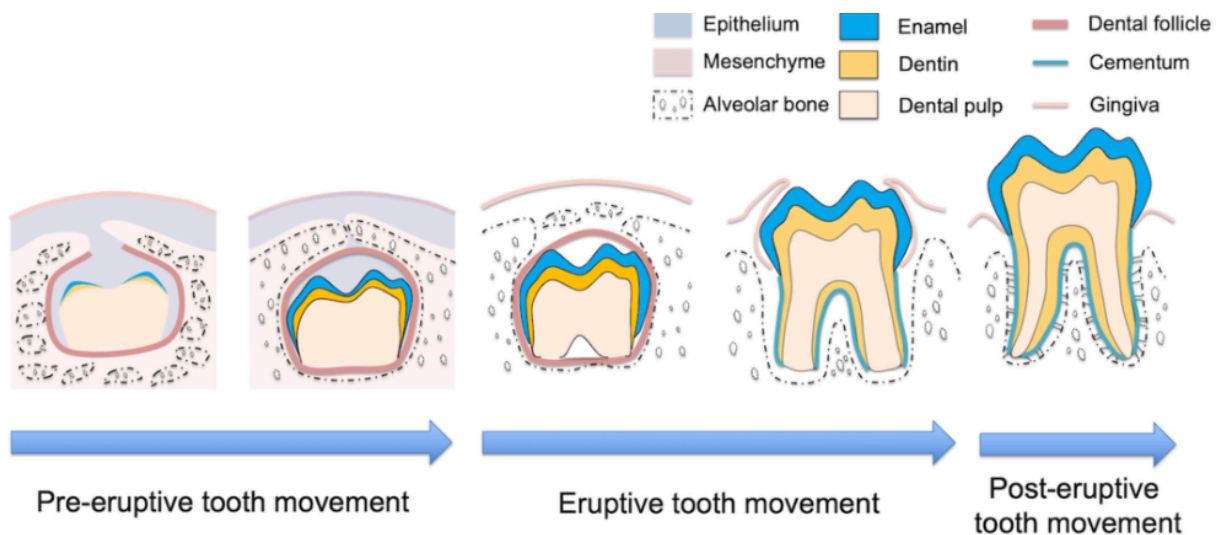


Figure 18 : Schéma des 3 stades de l'éruption dentaire (67)

3.2.1.2 Hypothèse

Le développement de la denture temporaire commence *in utero* et continue durant la petite enfance. Celle de la denture permanente se termine pendant l'adolescence voire plus tard, jusqu'à l'âge de 25 ans pour la formation des troisièmes molaires. Étant donné que le développement dentaire nécessite un remodelage osseux et dépend de mécanismes de résorption et donc de l'ostéoclastogénèse, il semble possible que l'administration de BP chez l'enfant en développement puisse impacter les processus de résorption et donc retarder l'ensemble du développement dentaire (64,66–68).

3.2.1.3 Incidence chez le modèle murin

Trois grandes études ont été menées chez le modèle murin au début des années 2000. Ces études ont mis en évidence un retard d'éruption voire un échec d'éruption des incisives et des molaires après administration de BP IV (Pamidronate et Zolédronate) ou *per os* (Alendronate) chez des souris néonatales par rapport à des souris néonatales non traitées.

Une inhibition de la formation radiculaire, en particulier au niveau des molaires, ainsi que des défauts de l'émail et l'apparition de zones d'ankylose ont également été mis en évidence.

Ces résultats ont été attribués à l'inactivation des ostéoclastes et donc à l'inhibition de la résorption induite par les BP. En effet, un défaut de résorption de l'os alvéolaire environnant limiterait les mouvements éruptifs et induirait un manque d'espace pour la formation radiculaire. Ceci aboutit à un arrêt de développement radiculaire, associé à une morphologie atypique ou une ankylose empêchant l'éruption dentaire (69–71).

3.2.1.4 Incidence chez l'enfant

A notre connaissance, seules 7 études se sont intéressées au développement dentaire des enfants traités par BP dans la littérature, la première datant de 2008 et les deux plus récentes de 2024.

Étude de Kamoun et coll. (2008) (72)	<u>Objectif</u> : Déterminer si le traitement par BP retarde ou non l'éruption dentaire chez les enfants. <u>Résultats</u> : Le traitement par BP a été associé à un retard moyen d'éruption de 1,67 an chez l'enfant atteint d'OI et traité par BP par rapport au groupe contrôle sans pathologie générale.
Étude de Vuorimies et coll. (2017) (73)	<u>Objectif</u> : Évaluer l'impact d'un traitement par BP (Pamidronate ; Zolédronate ou Risédronate <i>per os</i>) sur le développement des DP, la résorption des DT et le nombre de DP ayant fait leur éruption chez des enfants atteints d'OI par rapport à des enfants atteints d'OI non traités et à des enfants sains. <u>Résultats</u> : → Le développement dentaire semble être accéléré dans le groupe OI non traité par BP alors que le groupe OI traité par BP montre un âge dentaire corrélé à son âge.

	<p>→ Vuorimies et coll. en concluent que l'OI elle-même est un facteur de développement dentaire précoce alors que les BP ralentissent le développement des DP et la rhizalyse des DT. De ce fait, dans le groupe OI traité par BP, le développement dentaire semble adapté à l'âge.</p> <p>→ Ces conclusions sont controversées par les autres études.</p>
<p>Étude de Malmgren et coll. (2020) (74)</p>	<p><u>Objectif</u> : Étudier l'effet des BP sur le développement et l'éruption des DP entre des enfants atteints OI (type I, III et IV) traités par Pamidronate IV, des enfants atteints d'OI sans BP et des enfants sans pathologie générale.</p> <p><u>Résultats</u> :</p> <p>→ L'âge dentaire estimé (DP qui ont fait leur éruption) et la maturation dentaire (édification coronaire et radiculaire des DP encore incluses) sont significativement ralentis dans le groupe d'étude OI traité par BP</p> <p>→ Les retards d'éruption et de maturité dentaire sont significatifs chez les garçons OI (1,5 ans de retard contre 0,8 ans chez les filles) et chez les patients OI de type III et IV</p> <p>→ Un traitement administré avant l'âge de 2 ans est un facteur significativement aggravant</p> <p><u>Biais</u> : Les patients ayant reçu des BP avant l'âge de 2 ans présentent une OI modérée à sévère (type III et IV) qui est associée à une prévalence augmentée d'anomalies bucco-dentaires liées à l'OI. Cela constitue un biais de l'influence des BP sur l'éruption et la maturation. De plus, ces patients ont une dose cumulée souvent supérieure.</p>
<p>Étude de Malmgren et coll. (2021) (75)</p>	<p><u>Objectif</u> : Étudie la perturbation de la minéralisation et de la morphologie dentaire chez l'enfant atteint d'OI et traité par BP.</p> <p><i>Voir 3.2.2 BP et altération de la structure dentaire</i></p>
<p>Étude de Taqi et coll. (2021) (76)</p>	<p><u>Objectif</u> : Étudie les facteurs influençant les agénésies et dents n'ayant pas fait leur éruption chez les enfants atteints d'OI en fonction du type d'OI, du type de dent et du début du traitement par BP.</p> <p><u>Résultats</u> : → Groupe OI non traité par BP : moyennes de 2,4 agénésies et de 0,8 dents n'ayant pas fait leur éruption à 15 ans</p> <p>→ Les BP augmentent significativement le nombre de dents n'ayant pas fait leur éruption chez les patients présentant une OI de type III et</p>

	<p>IV. Les dents les plus touchées sont les prémolaires (PM) et 2^{èmes} molaires maxillaires.</p> <p>➔ La prévalence de dents n'ayant pas fait leur éruption est significativement plus élevée lorsque le traitement est précoce (< 6 ans)</p>
<p>Étude de Garcete-Delvalle et coll. (2024) (68)</p>	<p><u>Objectif</u>: Étudie le développement dentaire des PM et la résorption des molaires temporaires chez des enfants atteints d'OI et traités par BP par rapport à des enfants sans pathologie générale.</p> <p><u>Résultats</u> :</p> <p>➔ Retard d'exfoliation et de rhizalyse des molaires temporaires et retard de développement des PM significatifs chez le groupe OI + BP</p> <p>➔ Ce retard est significativement plus marqué chez les garçons</p>
<p>Étude de Rio del Cantero et coll. (2024) (66)</p>	<p><u>Objectif</u>: Première étude longitudinale. Étudie la chronologie éruptive de la première phase de dentition mixte (éruption des incisives et des molaires permanentes) chez enfants atteints d'OI traités par BP IV (Pamidronate ou Zolédronate) comparés à des enfants sains.</p> <p><u>Résultats</u> :</p> <p>➔ Première phase de dentition mixte significativement retardée dans le groupe OI + BP : seuls 70% des enfants avaient terminé la phase de dentition mixte à 9,52 ans contre 100% des sujets sains.</p> <p>➔ Relation dose cumulée/retard d'éruption : Les patients présentant une forte dose de BP avaient un retard significativement plus important que ceux ayant une dose cumulée faible.</p> <p>➔ Relation retard d'éruption-type de BP : L'éruption était significativement plus retardée chez les patients traités par Zolédronate que ceux traités par Pamidronate.</p>

Tableau 14 : Impacts des BP sur le développement dentaire : revue de la littérature (66–68,72–76).

La littérature actuelle s'accorde donc pour dire que l'administration de BP chez les enfants (atteints d'OI dans toutes les études) est **associée à un retard de développement dentaire** et donc à une diminution de l'âge dentaire estimé. Ce retard est la conséquence d'un **retard de résorption radiculaire** des DT et un **retard de maturité des DP**, ce qui met en évidence l'impact des BP sur la morphogénèse dentaire (66–68,72–76).

Ce retard est d'autant plus significatif :

- Si l'administration des **BP est précoce : avant 2 ans**
- Chez les patients atteints **d'OI modéré à sévère (type III et IV)**
- Chez les **garçons**
- A des **doses cumulées élevées de BP (66)**
- Avec un **traitement par Zolédronate IV (66)**

Ce retard peut amener à une inclusion de la DP. La prévalence des dents n'ayant pas fait leur éruption est augmentée chez le patient présentant une OI sévère (III et IV) traités précocement (< 6 ans). Les dents les plus touchées par le retard et l'inclusion sont les PM et les molaires.

Un des biais de ces études est que les agénésies et les retards d'éruption dentaires peuvent être liés au type et à la sévérité de l'OI plus qu'au traitement par BP, qui serait néanmoins un facteur potentiellement aggravant. Bien que le lien de cause à effet semble démontré, aucun échec d'éruption dans les autres indications de traitement par BP (ex : cancer) n'a été relevé (67).

3.2.1.5 Incidence sur la prise en charge bucco-dentaire

Le chirurgien-dentiste doit être conscient qu'il existe un retard du développement dentaire important induit par les BP chez ces patients atteints d'OI.

Une surveillance clinique et radiologique rapprochée du développement dentaire doit être mise en place chez ces patients, notamment pendant la période de dentition mixte. L'objectif est d'intercepter, si possible, et de prendre en charge toute anomalie du développement dentaire chez ces patients qui présentent souvent d'autres anomalies bucco-dentaires (DI, agénésies, malpositions dentaires, anomalies squelettiques...). En effet, une anomalie de résorption d'une DT ou une anomalie de développement d'une DP peuvent conduire à l'inclusion de la DP (66,68). Selon *Del Rio Cantero et coll.*, en cas de retard dentaire, **l'avulsion de la DT** ou la **réalisation d'une gingivoplastie** pourraient être indiquées afin de permettre l'éruption de la DP et d'éviter son inclusion, tout en respectant les précautions liées au risque d'ONMBP (66).

Certains auteurs rapportent l'intérêt clinique de développer une molécule capable de favoriser l'éruption dentaire chez ces patients traités précocement par BP ou par tout agent anti-résorptifs (67).

Une **collaboration étroite avec l'orthodontiste** doit être mise en place afin de ne pas retarder un potentiel traitement orthodontique et de prendre en charge le patient dans sa globalité (66–68).

3.2.2 BP et altération de la structure dentaire

3.2.2.1 Incidence sur le modèle murin

Des études sur le modèle murin ont démontré que l'Étidronate et l'Alendronate (non-N-BP) avaient la capacité de s'incorporer dans la matrice amélaire des souris, juste après la naissance. L'Étidronate provoque l'apparition de plages linéaires hypominéralisées et hypoplasiques au sein de l'émail du fait de l'inhibition de la croissance des cristaux d'hydroxyapatite et affecte la morphologie des améloblastes. Ces observations n'ont pas été retrouvées pour les souris soumises à un traitement par une autre molécule de BP ; l'Alendronate. L'Étidronate est de ce fait contre-indiqué chez les enfants (23). Une autre étude démontre également un lien entre administration de Zolédronate IV chez le souriceau nouveau-né et la présence de défauts de l'émail. En effet, l'inhibition de la résorption de l'os alvéolaire environnant provoquerait un endommagement de la matrice de l'émail et des améloblastes (71).

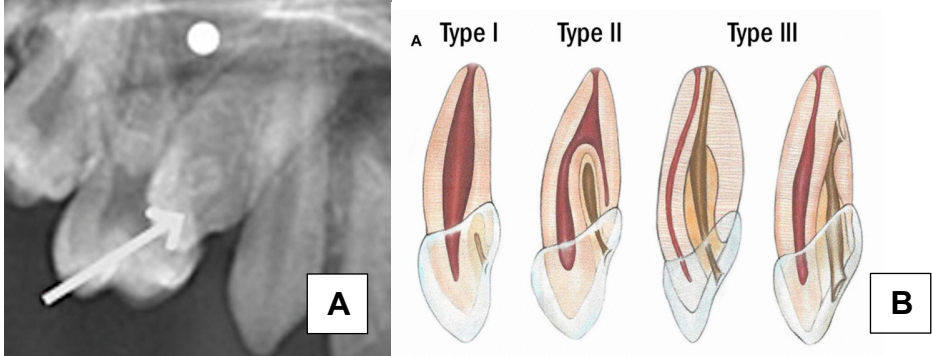
3.2.2.2 Incidence chez l'enfant

En 2021, l'étude de *Malmgren et coll.* est la première et la seule à s'intéresser à l'impact des BP sur la formation dentaire chez l'enfant (75). L'objectif de l'étude était d'évaluer la répercussion d'un traitement précoce au Pamidronate IV sur la formation, la minéralisation et la morphologie des DP chez 219 enfants atteints d'OI répartis en 4 groupes selon leur âge au début du traitement par BP :

Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3	Groupe 4
OI + BP avant 2 ans	OI + BP entre 2 et 6 ans	OI + BP entre 6 et 10 ans	OI sans BP

La morphogénèse des DP se poursuit tout au long de l'enfance. L'hypothèse était que les BP administrés durant cette période puissent provoquer des anomalies de formation telles que celles retrouvées chez la souris.

Plusieurs anomalies dentaires ont été identifiées : (75)

DI	<ul style="list-style-type: none"> Retrouvée chez 20% des enfants Pas de différence significative entre les différents groupes Les BP n'influencent pas la prévalence de la DI qui est associée à l'OI (étiologie génétique)
Agénésies dentaires	<ul style="list-style-type: none"> Retrouvées chez 14% des enfants Nombre d'agénésies significativement plus élevé dans le groupe 1 (< 2 ans) et dans l'OI de type III et IV
Anomalies de taille et de forme	<p>→ Microdontie et cuspide surnuméraire</p> <ul style="list-style-type: none"> Retrouvées uniquement dans le groupe 1, chez 55% des enfants au niveau des PM
Anomalies de l'émail	<p>→ Hypoplasie et hypominéralisation</p> <ul style="list-style-type: none"> Retrouvés uniquement dans le groupe 1, chez 23% des enfants
Dens invaginatus et Dens evaginatus	<ul style="list-style-type: none"> Retrouvés uniquement dans le groupe 1, chez 32% des enfants Retrouvés au niveau des PM principalement <u>Dens invaginatus (ou dens in dente)</u> : Anomalie de développement dentaire caractérisée par une invagination d'émail et de dentine plus ou moins profondément vers l'intérieur de la chambre pulpaire. <div style="display: flex; align-items: center;">  </div> <p style="text-align: center;">Figure 19 : Radiographie intra-buccale d'une PM présentant une <i>dens invaginatus</i> (A) et classification des différents types de <i>dens invaginatus</i> (classification d'Oehlers) (B)</p>

- Dens evaginatus : Anomalie de développement caractérisée par une cuspside supplémentaire avec extension pulpaire

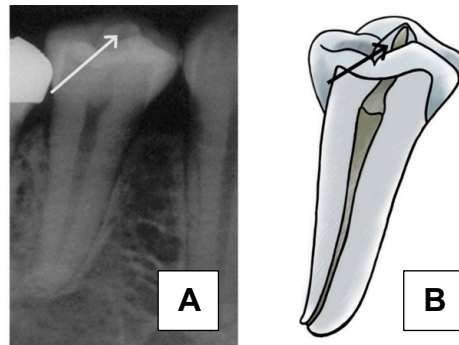


Figure 20 : Radiographie intra-buccale (A) et schéma d'une PM présentant une anomalie de type *dens evaginatus* (B). La flèche indique une cuspside supplémentaire avec extension pulpaire.

Les BP peuvent affecter le développement de la structure dentaire. S'il est administré avant l'âge de 2 ans, un traitement par BP augmente significativement le risque d'anomalies de formation du développement dentaire. Les PM sont particulièrement touchées par ces anomalies.

Toutefois, il existe un biais important de l'influence des BP sur la formation dentaire. Le groupe 1 était constitué à 60% de patients présentant une OI sévère (type III) qui nécessitent en général un traitement précoce. Or la prévalence des anomalies bucco-dentaires est importante dans cette population et ce indépendamment du traitement par BP. À contrario, le groupe 4 était constitué en majorité de patients présentant une OI de type I (forme bénigne), ne nécessitant généralement pas de traitement (75).

3.2.2.3 Incidence sur la prise en charge

Malgré le manque de données concernant l'impact des BP sur le développement de la structure dentaire chez l'enfant, il semble que les BP puissent induire une augmentation de la fréquence d'anomalies de formation dentaire. Ce risque est particulièrement important chez les enfants atteints d'OI sévère traités par BP depuis leur plus jeune âge.

Les anomalies de type *dens invaginatus* et *evaginatus* sont associées à un risque de nécrose pulpaire à moyen terme en l'absence de traitement prophylactique. De plus, les traitements endodontiques sur ces dents à l'anatomie particulière peuvent être complexes.

Un contrôle clinique et radiologique régulier, en portant une attention particulière aux **PM**, ainsi que les **scellements de sillons prophylactiques** de ces dents, sont indiqués afin de diminuer le risque de nécrose pulpaire (75).

L'effet des BP sur la qualité de l'émail chez l'enfant reste peu étudié, bien que des potentielles hypominéralisations et hypoplasies ont été décrites chez l'enfant ayant bénéficié d'un traitement précoce par BP. En effet, les BP se liant à l'hydroxyapatite, ils sont alors incorporés dans la structure dentaire en formation. Ils pourraient ainsi en modifier ses propriétés et sa résistance aux caries et à l'érosion, augmentant ainsi potentiellement le risque carieux individuel de l'enfant. Une **fluoruration prophylactique régulière** semble indiquée chez ces patients (23).

Une fois de plus, ces patients présentent généralement des **besoins orthodontiques** importants liés aux agénésies, aux microdonties (...).

3.2.3 La dentinogenèse imparfaite (DI) : une prise en charge particulière

La majorité des enfants traités par BP le sont en raison d'une OI. Or l'OI elle-même est associée à des anomalies bucco-dentaires telles que la DI qu'il faut savoir diagnostiquer et prendre en charge, en plus des précautions liées aux BP.

En effet, la dentine est elle-même composée de fibres de collagène de type 1, qui sont altérées chez les patients atteints d'OI. Cependant, contrairement au tissu osseux, la dentine ne connaît pas de remodelage continu et ne dépend pas des mécanismes ostéoclastiques. Par conséquent, les BP n'ont pas réellement d'impact direct sur la dentine.

La DI est une anomalie de structure d'origine génétique qui touche la structure de la dentine de l'ensemble des DT et des DP.

Il existe 2 sous-catégories de DI :

- La **DI syndromique associée à l'OI** : DI de type I (Classification de Shields)
- Et la **DI non syndromique** :
 - DI de type II ou DI héréditaire : la plus fréquente, peut-être associée à une surdité
 - DI type III : forme rare retrouv e dans une population isol e du Maryland

Les deux dentitions sont touchées mais dans la DI de type I, les DT sont généralement plus touchées que les DP (31,77,78).

Cliniquement, la DI se manifeste par une coloration ambrée typique d'aspect sucre d'orge. La qualité de l'émail est intacte, mais en raison d'un défaut de la jonction amélo-dentinaire lié au défaut de la dentine, l'émail s'effrite et laisse apparaître la dentine sous-jacente altérée. Cela entraîne des usures dentaires importantes associées à des sensibilités dentinaires, des fractures, une perte de dimension verticale d'occlusion (DVO), et de nombreux épisodes infectieux consécutives à la nécrose des dents (Figure 21) (31,77,78).

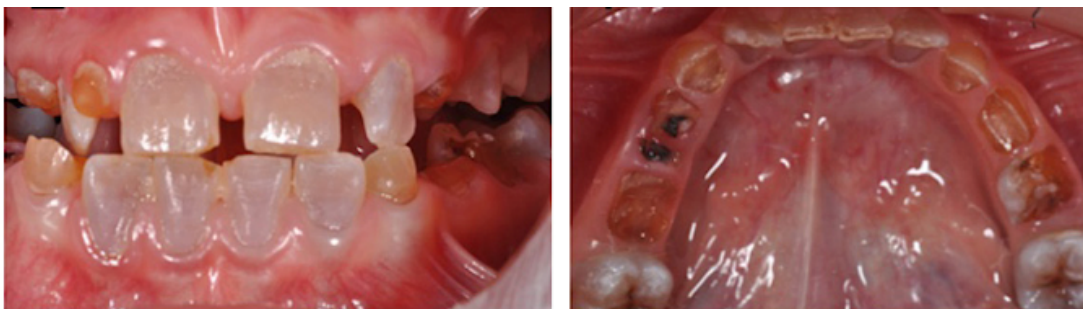


Figure 21 : Photographies intra-buccales d'un jeune patient atteint d'une DI sévère avec colorations ambrées typiques et perte de substance dentaire sévère (31).

Radiologiquement, les dents atteintes présentent fréquemment une oblitération pulpaire (Figure 22) ou des calcifications intra-pulpaire (Figure 23) liées au dépôt anarchique de la dentine (moins fréquent dans la DI de type I), une couronne globuleuse avec une constriction cervicale marquée (Figure 24), des racines fines et courtes (Figure 22). Parfois, il existe des images péri-apicales, même en l'absence de caries (79).

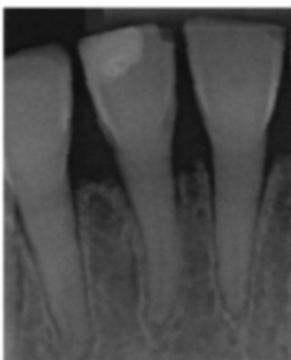


Figure 22 (79)

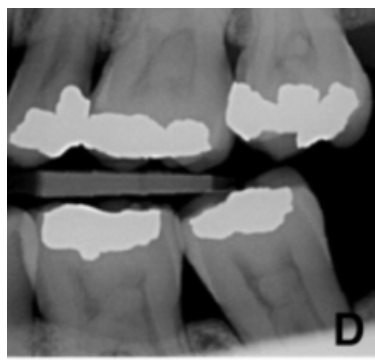


Figure 23 (79)

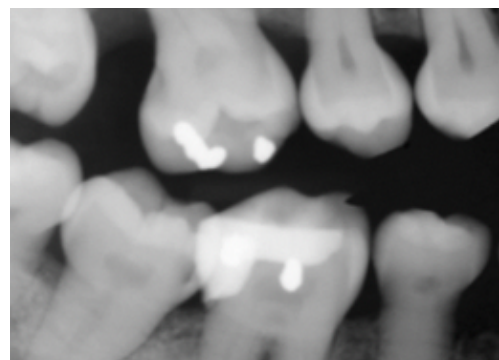


Figure 24 (79)

La **prise en charge** de la DI est multidisciplinaire avec l'objectif de protéger les structures dentaires, de rétablir ou maintenir la fonction et d'en améliorer l'esthétique.

La **prévention** doit être au centre la prise en charge :

- Importance de l'enseignement à l'HBD (EHBD) et des conseils diététiques
- Contrôles cliniques et radiologiques réguliers (biannuels) avec une attention particulière lors de la mise en place de la dentition temporaire puis permanente.
- Applications régulières de vernis fluoré
- Le maintien de la vitalité pulpaire est essentiel puisque le traitement endodontique chez ces patients peut être complexe voire impossible en raison des oblitérations et calcifications pulpaires fréquentes.

La prise en charge doit suivre le **gradient thérapeutique** afin de préserver au maximum les tissus dentaires.

Chez l'enfant en cours de développement, il est primordial de rétablir une DVO correcte en cas d'usures sévères, de rétablir une occlusion et une fonction masticatoires corrects, même en denture temporaire.

- Les restaurations en ciments verres ionomères (CVI) ou en composites doivent être privilégiées lorsque la quantité d'émail permet le collage.
- Les couronnes pédodontiques préformées (CPP) sont recommandées afin de protéger les tissus dentaires, rétablir une morphologie et une DVO adéquate.
- La prothèses fixée (onlay/overlay/couronne) sera indiquée pour les DP.

En cas d'avulsions multiples ou d'usures sévères, le maintien du périmètre d'arcade à l'aide de mainteneurs d'espace est essentiel afin de favoriser l'éruption des DP (31,77–79).

Le **Centre de Référence des maladies rares orales et dentaires (CRMR O-Rares)** est spécialisé dans le diagnostic, la prise en charge et le suivi de ces patients (<https://www.o-rares.com>) (78). Les membres du réseau O-Rares rédigent actuellement un protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) dédié à la dentinogenèse imparfaite qui sera publié prochainement.

3.2.4 BP et prise en charge orthodontique

Comme nous l'avons vu, les BP sont largement prescrits chez les patients jeunes atteints d'OI qui présentent fréquemment de nombreuses dysmorphoses dento-maxillaires (classe III squelettique et dentaire, béance antérieure, occlusion croisée, inclusion dentaire...). Ces patients sont bien souvent des candidats aux traitements d'orthopédie dento-faciale, d'orthodontie mais également à la chirurgie orthognathique (31,34).

Nous pouvons cependant nous questionner sur la faisabilité de la PEC orthodontique chez les jeunes patients sous BP ou ayant eu un traitement par BP.

Étant donné l'impact des BP sur la résorption osseuse et leur effet anti-angiogénique, il semble possible que les BP puissent avoir un impact sur les **déplacements orthodontiques** et **orthopédiques**.

De plus, quelles sont les données concernant les **chirurgies orthognathiques** qui représentent de lourdes interventions osseuses et sont réalisées à la fin de la croissance lorsque le potentiel de remodelage osseux diminue ? Existe-t-il un retard de **cicatrisation** des sites d'ostéotomie ou un risque d'ONMBP augmenté ?

Par ailleurs, le traitement orthodontique augmente le renouvellement osseux au niveau des zones de déplacement dentaire et par conséquent augmente l'absorption des BP dans ces zones, augmentant potentiellement le **risque d'ONMBP** (64,80).

3.2.4.1 BP et orthodontie

Mouvements orthodontiques :

Les mouvements dentaires s'effectuent dans le sens de l'application de la force orthodontique.

Du côté du déplacement, le ligament alvéolo-dentaire se retrouve comprimé avec une activation de l'ostéoclastogénèse afin de résorber l'os du côté comprimé.

Du côté opposé au mouvement, le ligament alvéolo-dentaire est étiré et les ostéoblastes sont activés, permettant la formation osseuse. Les mouvements orthodontiques résultent donc du remodelage osseux avec l'activité synergique des ostéoblastes et ostéoclastes de part et d'autre de la racine en mouvement (64,80).

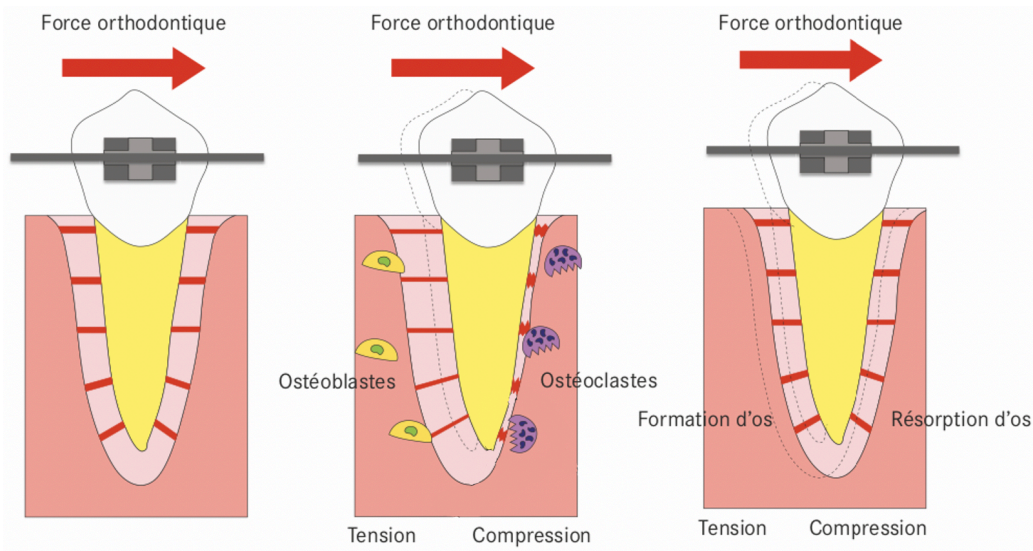


Figure 25 : Action du remodelage osseux dans le mouvement orthodontique : les ostéoclastes résorbent l'os du côté de la force orthodontique (80)

Il existe un consensus dans la littérature sur le fait que les BP entraînent un ralentissement des mouvements orthodontiques (en particulier pour le Zolédronate) (64,80).

Le temps nécessaire à la fermeture des espaces créés suite aux avulsions est en moyenne bien plus long chez ces patients sous BP et les forces orthodontiques appliquées sont bien supérieures à la moyenne. Dans certains cas, un échec de la fermeture de ces espaces a été observé. De plus, les mouvements orthodontiques retrouvés au niveau des zones de fermeture d'espace sont majoritairement des versions et non des translations. Les racines ne seront donc pas parallèles entre elles, ce qui constitue un mouvement non optimal en orthodontie. Pour ces raisons, il semble nécessaire de limiter les déplacements dentaires de grande amplitude (80).

Avulsion orthodontique : Il faut suivre les recommandations concernant l'ONMBP (Tableau 13). En général, les dents à avulser pour raisons orthodontiques ne présentent pas de pathologies inflammatoires ou infectieuses (46).

Traction orthodontique : Le dégageage chirurgical et la traction orthodontique de dents incluses impliquent une ouverture au niveau muqueux (lambeau) et un déplacement dentaire de grande amplitude. Il existe donc potentiellement un risque d'échec et/ou d'ONMBP (80). Les jeunes patients atteints d'OI présentent

fréquemment des inclusions dentaires. Certaines études rapportent des dégagement de canines incluses sans complications (31). La réalisation d'un dégagement chirurgical et d'une traction orthodontique seraient par conséquent envisageables chez les patients à faible risque d'ONBMP. En cas d'inclusion trop sévère ou chez les patients considérés comme à haut risque d'ONBMP, l'abstention reste une alternative thérapeutique à considérer (64,80).

Pose de mini-vis et/ou de plaques d'ancrage : Il existe peu de données dans la littérature. Une fenêtre thérapeutique pourrait être envisagée pour leur pose (80).

Contentions : La mise en place de contentions ne s'appuyant pas sur les tissus mous sont à privilégier telles que des gouttières de contention ou les fils de contention collés. Les contentions de type plaques de Hawley sont déconseillées (80).

3.2.4.2 BP et orthopédie dento-faciale : traitements orthodontiques précoces

Un seul rapport de cas existe concernant la PEC orthopédique de 3 enfants et adolescents traités par BP. Il s'agit de trois garçons en cours ou en fin de croissance, âgés respectivement de 7, 14 et 15 ans et présentant une OI traitée par BP IV (81).

Pour ces trois patients, l'indication d'une expansion maxillaire rapide non chirurgicale à l'aide d'un disjoncteur palatin a été posée afin de prendre en charge précocement un déficit transversal du maxillaire associé à une occlusion croisée postérieure, souvent retrouvée dans l'OI. Pour deux d'entre eux, l'utilisation d'un masque de Delaire a également été nécessaire afin d'intercepter une classe III squelettique.

Le traitement a constitué en l'activation biquotidienne de la vis d'expansion jusqu'à obtention du résultat escompté (sur une période d'environ 15 jours). Le disjoncteur a été maintenu en place pendant 6 mois après la fin des activations afin de maintenir le résultat. Le masque de Delaire a été porté pendant environ 1 an pour les deux patients.

Il n'existe aucun consensus quant à la PEC orthodontique ou orthopédique de ces jeunes patients sous BP. Ainsi, après concertation pluridisciplinaire, il a été décidé de suspendre le traitement par BP pendant la période de traitement afin de faciliter l'expansion de la suture médio-palatine. La dernière perfusion a été réalisée avant la

mise en place du disjoncteur. La perfusion à 3 mois a été suspendue et celle à 6 mois a été réalisée quelque temps avant la dépose du disjoncteur, durant la période de contention, car la priorité est donnée au traitement de l'OI.

Pour les trois enfants, la correction transversale espérée a été obtenue sans complications avec les mêmes protocoles standards. La suture médio-palatine présentait une ossification normale à 1 an. Pour les deux patients ayant porté le masque de Delaire, des améliorations significatives des relations squelettiques sagittales ont été observées.



Figure 26 : Photographies des relations occlusales avant (en haut) et après (en bas) traitement orthodontique précoce (disjoncteur et masque de Delaire) chez un patient de 15 ans atteint d'OI et traité par BP (81).

Ceci ne doit cependant pas être pris pour un protocole standard puisqu'il s'agit uniquement d'un rapport de cas isolé. Cependant, il semblerait que **l'interception orthodopédique précoce** puisse dans certains cas éviter ou bien faciliter un traitement orthodontique voire orthognatique après la fin de la croissance chez ces patients sous BP (80,81).

3.2.4.3 BP et chirurgie orthognatique

La chirurgie orthognatique permet de rétablir la fonction et l'esthétique dentofaciale et n'est indiquée qu'après la fin de la croissance, lorsque les bases osseuses sont stables, afin de limiter la récurrence.

Jusqu'en 2023, seuls cinq rapports de cas de patients sous BP au long cours ayant subi une chirurgie orthognatique ont été publiés dans la littérature. En 2023, *Gleizal et coll.* ont publié une série de six nouveaux cas (82).

Sur les six cas rapportés, trois étaient des jeunes patients âgés de 18 à 19 ans, traités par Pamidronate IV au long cours pour des dysplasies fibreuses. Deux des jeunes patients ont nécessité une chirurgie maxillaire et un a nécessité une chirurgie bi-maxillaire. Les auteurs rapportent une interruption des BP trois mois avant la chirurgie pour deux de ces patients. Pour l'un des patients n'ayant subi qu'une chirurgie maxillaire, aucune interruption n'a été réalisée. Selon les auteurs, aucune précaution particulière n'a été prise concernant l'ONMBP et aucune complication n'a été rapportée pour ces trois jeunes patients, tout comme pour les trois autres cas concernant des adultes de plus de 50 ans. Les suivis trimestriels n'ont montré aucun signe d'ONMBP et la cicatrisation muqueuse était satisfaisante après 15 jours post-opératoire. Radiologiquement, la consolidation osseuse au niveau des sites d'ostéotomie a été obtenue 45 jours après la chirurgie, sans douleurs particulières. Le suivi régulier de ces patients sur plusieurs années démontre une stabilité des résultats et une absence de complications.

Cette étude renforce les conclusions des cinq précédents auteurs ayant rapporté des cas similaires. Il n'existe à priori pas de contre-indication à la chirurgie orthognatique pour les patients traités par BP, chez l'adulte, comme chez le jeune patient lorsque celle-ci est indiquée. Néanmoins, au vu du faible nombre de cas documentés, la chirurgie orthognatique doit être envisagée lorsque l'indication est réellement nécessaire à la fonction et/ou à l'esthétique, en l'absence d'alternative thérapeutique (82).

Un des cas publiés peu avant l'étude de *Gleizal et coll.* met en évidence la répercussion psychologique des dysmorphoses dentofaciales et décrit les difficultés de PEC orthodontiques pouvant être rencontrées.

Il s'agit d'un patient de 24 ans adressé pour un traitement orthodontique et chirurgical. L'anamnèse ne révèle aucun antécédent médical malgré des signaux d'alerte repérés par le praticien lors de la première consultation (petite taille, boiterie, asymétrie faciale, sclère légèrement bleutée...). Au cours du traitement, le patient expliquera qu'il a dissimulé son état de santé après s'être vu refuser à plusieurs reprises une prise en charge orthodontique.

Il souffre d'une OI de type I diagnostiquée à l'âge de 14 ans, traitée par BP. De ses 21 ans à ses 22 ans, il reçoit une injection trimestrielle de Pamidronate IV. Depuis ses 22 ans, il est traité par BP *per os* (Alendronate).

Il présente une classe III squelettique et dentaire sévères, une occlusion croisée, une asymétrie bimaxillaire avec déviation vers la droite, ainsi qu'un encombrement dentaire sévère. Le patient est complexé (83).

Plan de traitement :

- **Phase pré-chirurgicale** : pose d'attaches orthodontiques et avulsions de 4 prémolaires : les cliniciens ont remarqué que la fermeture des espaces était inhabituellement longue, malgré l'augmentation des forces appliquées.

- **Phase chirurgicale : chirurgie bimaxillaire avec génioplastie**

En consultation pré-opératoire (âge : 26 ans), le patient présente une déformation de l'avant-bras à la suite d'une fracture. Il fera part à ce moment de son état de santé et de son traitement. La décision de continuer le plan de traitement a été prise après réunion pluridisciplinaire avec plusieurs adaptations :

- **Suspension du traitement par BP** pendant la période d'intervention chirurgicale
- Chirurgie de repositionnement des maxillaires réalisée en **deux temps avec deux interventions** espacées de 3 mois et demi, afin de gérer la cicatrisation osseuse : Lefort I d'avancée maxillaire puis ostéotomie de recul mandibulaire associée à une génioplastie d'avancée.

- **Phase post-chirurgicale** : Remplacement des élastiques de classe II par des ressorts intermaxillaires de classe II (Forsus) sur une période inhabituellement longue (9 mois au lieu de 3-5 mois) afin de fermer les espaces. Le patient a décidé d'arrêter le traitement avant atteinte des objectifs fixés. Ainsi, des espaces persistent encore après traitement. Le traitement orthodontique aura duré 3 ans, dont 1 an et demi de traitement en post-opératoire, soit un traitement d'une durée presque deux fois plus longue que la normale, malgré des forces appliquées plus importantes.

- **Suivi (contrôle à 3 ans)** : Le patient (âge : 29 ans) est dorénavant sous Denosumab et rapporte de nouvelles fractures des os longs. Cependant, les auteurs rapportent une cicatrisation normale des zones d'ostéotomies avec une stabilisation de l'occlusion et du résultat, sans aucun signe d'ONBMP.

Ce cas montre une intervention ortho-chirurgicale sans complications chez un jeune patient atteint d'OI traitée par BP au long cours. Les résultats sont satisfaisants et stables dans le temps. Le protocole chirurgical a été adapté, malgré l'absence de recommandations. L'éventuelle mise en place d'ATBP n'a pas été communiquée.

Ce cas clinique illustre également l'impact des BP sur le traitement orthodontique et ses défis thérapeutiques (ralentissements des déplacements dentaires, augmentation des forces appliquées, motivation du patient au long terme) plutôt que sur la chirurgie orthognatique en elle-même (83). La dissimulation de son état de santé montre le profond mal être du patient.

Des études récentes montrent l'impact négatif des dysmorphoses dentofaciales sur la qualité de vie, l'estime de soi et le harcèlement chez les enfants, adolescents et adultes qui en sont atteints. Un traitement orthodontique et une PEC bucco-dentaire globale contribueraient à l'amélioration de la qualité de vie de ces patients et de leur confiance en soi (84,85).

En conclusion :

- Les données de la littérature actuelle semblent s'accorder sur l'absence de complications per- et post-opératoires majeures lors de la réalisation d'une chirurgie orthognatique chez les patients sous BP.
- L'utilité d'une fenêtre thérapeutique ne fait pas consensus mais est fréquemment utilisée (en général, seule une injection est suspendue, ce qui laisse une fenêtre thérapeutique de 6 mois entre 2 injections).
- Un retard de cicatrisation sera certainement à prévoir. Il faudrait en moyenne 10 semaines de cicatrisation pour une chirurgie bi-maxillaire chez un patient atteint d'OI traité par BP, contre 4 semaines chez un patient sans traitement.
- Aucun cas d'ONMNP n'a cependant été rapporté.

Selon les données actuelles, il n'existe donc aucune raison majeure de refuser un traitement orthodontico-chirurgical a un jeune adulte sous BP ou ayant un historique de traitement par BP. L'impact psychologique souligne l'importance de cette PEC. Cependant, des études bien menées sont nécessaire pour l'affirmer. De plus, les échecs de traitement sont rarement publiés ce qui constitue un biais dans l'analyse de la littérature.

Une concertation pluridisciplinaire (orthodontiste, chirurgien maxillo-facial, médecin prescripteur) est nécessaire afin de proposer une PEC adaptée et toutes les alternatives thérapeutiques les moins invasives doivent être envisagées (80–83).

3.2.4.4 Recommandations de prise en charge orthodontique

Chez l'adulte un traitement par BP IV en cours représente une contre-indication à la PEC orthodontique. S'il existe un antécédent de traitement par BP IV ou en cas de prise de BP *per os*, la PEC orthodontique est possible en prenant les précautions nécessaires et en informant le patient des complications potentielles (80).

La PEC orthodontique doit être abordée avec précaution chez enfant et le jeune patient traités BP à cause des effets secondaires potentiels. Cependant, selon *Bhatt et coll* « À l'heure actuelle, rien ne laisse penser que le traitement orthodontique devrait être évité chez les enfants suivant un traitement par BP à long terme » 2014 (64).

Importance de l'anamnèse	Le patient ne verra pas toujours le rapport entre les BP et l'orthodontie, surtout s'il s'agit d'un traitement pris dans la petite enfance.
Importance du bilan orthodontique	Importance du bilan clinique et radiologique, des photographies, modèles d'études, et analyses céphalométriques afin de définir des objectifs atteignables et d'avoir le contexte de la situation initiale en cas de complications.
Collaboration pluridisciplinaire	Déterminer les objectifs de traitement et les alternatives thérapeutiques possibles en prenant en compte la balance bénéfice/risque et établir une fenêtre thérapeutique si nécessaire.
Diagnostic et prise en charge précoce	Privilégier l' interception orthodontique précoce avec des forces de faible intensité afin de limiter la complexité d'un potentiel traitement orthodontique ultérieur.
Adapter la prise en charge	<ul style="list-style-type: none"> - Instaurer une PEC la moins invasive et traumatique possible : limiter si possible les avulsions, les grandes distances de déplacement ainsi que les chirurgies intéressant l'os et la muqueuse (<i>ex : mini vis</i>). - Cependant, aucun acte ne semble contre-indiqué à l'heure actuelle.
Gestion du traitement par BP	<ul style="list-style-type: none"> - Suspension du traitement : pas de consensus mais est à envisager en cas de traitement au long cours - Si traitement à court terme ou antécédent de traitement : possibilité d'attendre 2 ans après l'arrêt du traitement si < 14 ans ou 5 ans si > 14 ans pour limiter les d'avantage les risques (<i>Bhatt et coll</i>).

Importance du consentement éclairé	<p><u>Expliquer les risques et faire signer le consentement éclairé :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Allongement de la durée du traitement lié au ralentissement des mouvements orthodontiques ▪ Résultat potentiellement moins optimal, voire échec des objectifs de traitement : impossibilité de certains mouvements, absence de parallélisme radiculaire et compromis thérapeutiques possible ▪ Risque d'un retard de cicatrisation : au niveau des sites d'avulsions et des sites d'ostéotomies ▪ Risque d'ONMBP ▪ Rémanence des BP : ces risques seront valables même après plusieurs années après l'arrêt des BP
---	--

Tableau 15 : Recommandations de PEC orthodontique chez l'enfant et le jeune patient traités BP (64,80–83)

3.2.5 BP et endodontie

Tout comme chez l'adulte, il n'existe pas de recommandations spécifiques pour l'endodontie non chirurgicale chez les jeunes patients traités par BP, puisqu'il s'agit d'un acte dit conventionnel, même pour ces patients à risques.

En effet, le traitement endodontique (TE) représente même une alternative thérapeutique privilégiée pour ces patients, car il permet de limiter les avulsions dentaire et d'éliminer les infections péri-apicales afin de diminuer le risque potentiel d'ONMBP (40,64,86).

Cependant, après réalisation d'un TE, le processus de guérison des lésions péri-apicales d'origine endodontique fait appel une fois de plus à des processus de remodelage osseux. Théoriquement, la prise de BP pourrait impacter ce processus (86).

Une étude, réalisée chez l'adulte et sur un petit échantillon de patients, a mis en évidence qu'il existerait un retard de guérison, voire une absence de guérison, significativement plus fréquents en cas de traitement par Zolédronate sur une durée supérieure à un an. Il n'existait pas de différence significative lorsque le traitement était pris par voie orale (87).

Par ailleurs, une série de cas récente rapporte qu'il existerait un lien entre les échecs endodontiques et l'apparition spontanée d'ONMBP. Il s'agit d'une publication datant

de 2023 rapportant 18 cas de patients traités par BP IV pour des raisons oncologiques. Les auteurs ont observé l'apparition d'ONMBP spontanées non associées à des facteurs de risques locaux conventionnels, mais en lien avec des échecs endodontiques (sous-obturation, sur-obturation, perforation ou fracture radiculaire). Des zones de résorption et de nécroses osseuses ont été détectées autour des lésions péri-apicales des dents concernées (88).

Ces rapports rapportent soulignent encore une fois l'importance de la prévention bucco-dentaire afin de conserver la vitalité pulpaire et d'éviter toute inflammation ou infection pouvant mener à une lésion péri-radicaire d'origine endodontique évoluant au sein de l'os alvéolaire. De plus, une attention particulière devra être portée lors de la réalisation ou lors de la surveillance de TE chez ces patients (64,88).

Il est par ailleurs recommandé de compléter le bilan radiologique classique par un CBCT, afin de mettre en évidence les échecs tels que les dépassements de matériaux et les fractures ou perforations radiculaires (88).

Bien que le TE ne soit pas considéré comme un geste à risque majeur d'ONMBP, certaines précautions supplémentaires peuvent être prises afin d'en limiter le risque, chez le jeune patient comme chez l'adulte. Les recommandations suivantes ne font pas consensus et résultent d'un raisonnement déduit de la littérature (86,88).

Digue	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Asepsie : la mise en place de la digue avec désinfection préalable (antiseptique iodé) est recommandée ▪ Une attention particulière doit être portée afin de ne pas léser les tissus mous lors de la pose du crampon qui peut être un facteur déclenchant d'une ONMBP ▪ Des crampons en plastique peuvent être utilisés afin d'être le plus atraumatiques possible
Localisateur d'apex et péri-apex	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Recommandé afin d'éviter toute sur-instrumentation péri-apicale et de ne pas léser le péri-apex ▪ Privilégié aux radiographies rétro-alvéolaires de cathétérisme qui peuvent léser les tissus mous ▪ Une longueur de travail en-deçà du foramen apical est recommandée (-1mm) afin de limiter l'agression de l'os environnant ▪ Ne pas rechercher une perméabilité apicale qui augmenterait l'extrusion des débris dentinaire ▪ De manière générale, éviter toutes extrusion de produit de désinfection et de matériau endodontique (hypochlorite de sodium, hydroxyde de calcium, gutta, ciment d'obturation)
Instrumentation canalaire	Les limes à mouvements alternatifs en nickel-titane limiteraient l'extrusion de bactéries au-delà de l'apex (controversé)
Rinçage final	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Rinçage successif hypochlorite, sérum physiologique et EDTA ▪ Optimise la désinfection finale des tubuli dentinaires
Obturation	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Une obturation aux biocéramiques semble être la plus adaptée ▪ Éviter les techniques d'obturation à chaud qui augmentent le risque de sur-obturation au-delà de l'apex.
ATBP	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pas de consensus ▪ Selon <i>Bhatt et coll.</i> (64), l'ATBP s'avère indiquée pour l'intervention sur un site opératoire infecté tel qu'une lésion inflammatoire péri-apicale d'origine endodontique (64) (Tableau 13) ▪ Préférer réaliser le TE en 1 séance afin d'éviter de renouveler la prophylaxie.

<p>Dents Immatures nécrosées</p>	<p>Chez l'enfant ou l'adolescent, une nécrose peut se produire sur une dent immature à l'apex ouvert à la suite d'un traumatisme ou d'une pathologie carieuse. Un TE conventionnel ne sera pas réalisable au vu de l'absence de constriction apicale.</p> <p><u>Deux techniques sont utilisées pour gérer ce genre de cas :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ La technique d'endodontie régénérative (parfois appelé revascularisation) : régénération du tissu pulpaire après induction d'un saignement intra-canalair provenant de la sur-instrumentation d'une lime au-delà de l'apex afin de stimuler les cellules souches de la papille apicale. Lors d'un succès thérapeutique, la dent pourra achever son apexification. Cette technique est déconseillée chez le jeune patient avec un historique de traitement par BP étant donné la stimulation péri-apicale, qui constitue un potentiel risque d'ONMBP. ▪ L'apexification par apport apical de MTA® ou de Biodentine® : permet d'induire la formation d'une barrière de tissu minéralisé au niveau de l'apex d'une dent immature nécrosée. Cette technique sera privilégiée.
---	--

Tableau 16 : Recommandations suggérées lors de la réalisation d'un TE pour un patient traité ou ayant été traité par BP (86,88).

La DI potentiellement associée à l'OI est fréquemment responsable de nécroses dentaires. Les TE sont donc fréquents chez ces patients d'où l'importance d'une prise en charge endodontique de qualité.

4 Présentation d'un cas clinique suivi au sein de l'unité fonctionnelle d'Odontologie pédiatrique du pôle de Médecine et de Chirurgie bucco-dentaires des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

Anamnèse et historique médical	<ul style="list-style-type: none"> - Patient de 18 ans atteint d'une OI de type 1 - Antécédents de fractures multiples (coude, cheville, tibia, fémur) - Traité par Zolédronate 4mg en perfusion IV tous les 6 mois depuis mars 2020, associée à une supplémentation en calcium et en vitamine D - Ne pratique pas d'activité physique
Anamnèse et examen bucco-dentaire	<ul style="list-style-type: none"> - Suivi au sein de l'unité fonctionnelle d'Odontologie pédiatrique depuis 2020 par Dr. JUNG - OI sans DI franche associée, pas d'agénésie dentaire - Email : aspect moucheté avec présence de taches blanches et une qualité d'émail diminuée au niveau des incisives mandibulaires - Bruxisme avec abrasion des incisives mandibulaires - Consommation de boissons sucrées et présence de lésions d'érosion (incisives mandibulaire) : diagnostic différentiel entre une DI légère et une érosion/abrasion est compliqué. - Zones de cario-susceptibilité accrue : cuspide surnuméraire en vestibulaire de 47 et sillons anfractueux sur les molaires permanentes - L'HBD perfectible : gingivite généralisée et tartre rétro-incisivo-mandibulaire - Les 4 dents de sagesse sont présentes et incluses (Figure 27) - Présence de pulpolithes sur les 1^{ères} molaires permanentes (Figure 27)
PEC réalisée	<ul style="list-style-type: none"> - EHBD et conseils diététiques (rincer à l'eau après boisson sucrée) - Confection d'une gouttière de bruxisme (le patient ne la porte pas) - Fluoration des arcades régulière (biannuelle) - Suivi clinique et radiologique régulier (3 à 6 mois) - Détartrage régulier (6 mois) - Bain de bouche fluoré hebdomadaire - Surveillance des dents de sagesse - Scellements des sillons et de la cuspide surnuméraire de 47.



Figure 27 : Orthopantomogramme lors de la première consultation (2020)

En fin d'année 2021, le patient se présente en urgence pour une douleur au niveau de la deuxième incisive mandibulaire droite (42). L'examen clinique et radiologique révèle une nécrose spontanée de 42 en l'absence de carie et de traumatisme avec présence d'une lésion inflammatoire péri-apicale volumineuse. Le diagnostic de parodontite apicale aigue est posé (Figure 28).

Le traitement endodontique avec obturation au Bioroot ® sous digue est réalisé. Lors de ce soin, un défaut de structure de l'émail avec une dentine plus molle lors du fraisage est notifié, laissant suspecter une DI très légère.

Un contrôle à 4 mois (avril 2022) montre une bonne régression de la lésion péri-apicale (Figure 29).

Après avoir été perdu de vue pendant 2 ans, le patient consulte pour un contrôle bucco-dentaire en juin 2024. La radiographie intra-buccale montre une régression qui semble totale de la lésion péri-apicale (Figure 30).

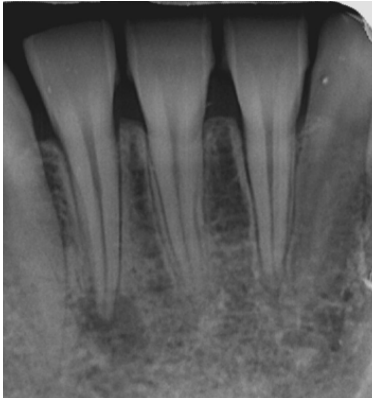


Figure 28

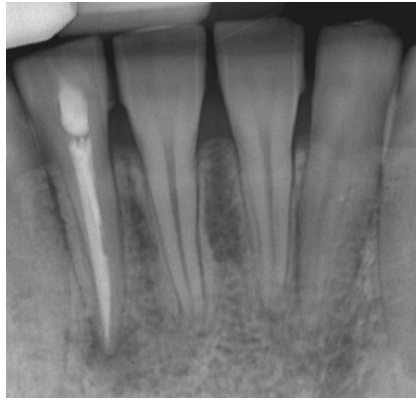


Figure 29

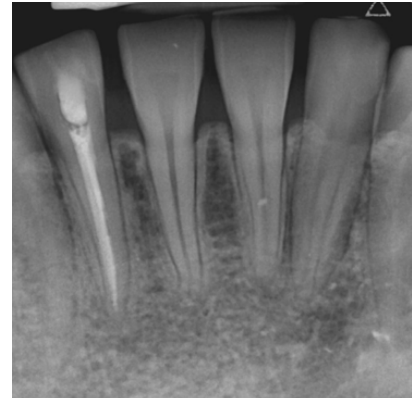


Figure 30



Figure 31 : Orthopantomogramme lors de la dernière consultation (2024)

Ce cas illustre la PEC d'un jeune patient de 18 ans traité par BP au long court. La PEC est plutôt classique et sans complication jusqu'alors. Cependant, le patient se trouve dans la période critique de la transition à l'âge adulte et semble connaître des baisses de motivation concernant le suivi bucco-dentaire.

Toutefois, l'HBD reste correcte et le patient présente peu de facteur de risques d'ONMBP. La question se pose concernant les dents de sagesse.

L'abstention thérapeutique semble indiquée en absence de complications d'évolution.

Si la situation l'indique, l'extraction des dents de sagesse ne semble pas contre-indiquée en prenant les précautions nécessaires.

Il semble important de remotiver le patient au suivi bucco-dentaire et à l'HBD afin d'éviter toute potentielle complication.

5 Discussion

L'objectif de cette thèse était de mettre en lumière l'utilisation des BP dans la population pédiatrique et de faire l'état des connaissances actuelles d'un tel traitement dans cette population. Cependant, il existe d'autres thérapies anti-résorptives émergentes telles que le Denosumab qui n'ont pas fait l'objet de ce travail.

Le Denosumab est un anticorps monoclonal anti-RANKL dont la puissance anti-résorptive est bien supérieure à celle des BP. A l'heure actuelle, quelques rares enfants sont traités par Denosumab, pour des indications similaires aux BP, souvent après échec de ceux-ci. Contrairement aux BP, la rémanence osseuse est évaluée à environ six mois. Cependant, l'arrêt du traitement entraîne des problèmes de rebond du remodelage osseux avec une hypercalcémie associée. Des études de phase III sont en cours afin d'évaluer la sécurité du Denosumab chez des enfants atteints d'OI et d'OP induites par les GC (24,25,44).

En 2017, un cas d'ostéonécrose des maxillaires de stade 2 imputée au Denosumab a été rapporté chez un jeune patient de 19 ans, traité par Denosumab depuis quatre ans pour une tumeur osseuse à cellules géantes du sacrum récidivante et non opérable. L'ostéonécrose s'est développée deux mois après l'extraction d'une molaire mandibulaire non conservable suite à un traumatisme sportif (89). Une fois de plus, le patient se situe dans la période critique du passage à l'âge adulte.

Le Denosumab semble présenter un risque supérieur d'ostéonécrose des maxillaires par rapport aux BP chez l'enfant mais il n'existe pas assez de données à ce sujet.

De nos jours, le terme d'ostéonécrose des maxillaires associée aux médicaments ou aux agents-anti-résorptifs est donc plus approprié que le terme « ONMBP » légèrement désuet.

Les données disponibles concernant l'impact et la prise en charge des enfants et adolescents traités par anti-résorptifs restent encore très limitées et les études disponibles comportent encore trop de biais et de faiblesses. Des études sur la sécurité à long terme sont nécessaires afin de déterminer l'innocuité de ces traitements lors du passage à l'âge adulte.

Des études seront indispensables dans les années à venir afin d'approfondir le sujet.

6 Conclusions

Les Bisphosphonates (BP) constituent un ensemble de molécules de la famille des agents anti-résorptifs osseux. Ils possèdent un puissant pouvoir anti-ostéoclastique inhibant ainsi la résorption osseuse en faveur d'une augmentation de la densité osseuse. Depuis plus de 60 ans, ces molécules constituent le traitement de référence des pathologies osseuses de l'adulte telles que l'ostéoporose post-ménopausique, les pathologies osseuses liées à une tumeur maligne et la maladie de Paget.

Depuis les années 2000, les BP ont été introduits en pédiatrie. Leur utilisation est cependant bien plus exceptionnelle que chez l'adulte et concerne majoritairement des pathologies rares et sévères. Le traitement est généralement débuté à un âge précoce et souvent poursuivi jusqu'à l'arrêt de la croissance osseuse.

Actuellement, les BP constituent le seul traitement pharmacologique recommandé pour l'ostéoporose pédiatrique primaire et secondaire et figurent comme le traitement de référence chez l'enfant et l'adolescent atteints d'ostéogenèse imparfaite.

A ce jour, il n'existe aucune autorisation de mise sur le marché ni aucun consensus sur leur utilisation en pédiatrie malgré une efficacité clinique démontrée. La littérature révèle cependant l'utilisation des molécules les plus puissantes telles que le Pamidronate et plus récemment le Zolédronate par voie intraveineuse (IV).

La particularité des BP est leur rémanence osseuse pouvant aller jusqu'à dix ans de demi-vie osseuse chez l'adulte. Chez l'enfant, des traces sont retrouvées dans les urines jusqu'à 8 ans après l'arrêt du traitement. Un traitement durant l'enfance pourrait donc avoir un impact sur le ralentissement du renouvellement osseux à l'âge adulte.

Chez l'adulte, l'effet indésirable majeur de ce traitement est celui de l'ostéonécrose des maxillaires associée aux Bisphosphonates (ONMBP), complication rare mais potentiellement sévère, qui nous préoccupe dans le domaine de la chirurgie bucco-dentaire. La physiopathologie de l'ONMBP semble liée à l'inhibition du remodelage osseux et à l'effet anti-angiogénique des BP, rendant le tissu osseux plus vulnérable aux agressions. Chez l'adulte, l'ONMBP concerne majoritairement la population oncologique recevant des doses élevées de BP puissants injectés en IV sur une longue période. L'ONMBP est multifactorielle, mais l'avulsion dentaire semble être un facteur de risque majeur puisqu'elle est associée à l'ONMBP dans 62 à 82% des cas.

Les chirurgiens-dentistes sont généralement familiers avec l'utilisation des BP et les recommandations de bonnes pratiques à suivre afin de limiter le risque d'ONMBP chez l'adulte. Toutefois, aucune recommandation n'a été formulée spécifiquement pour les enfants et adolescents traités par BP ; or il existe des différences métaboliques notables chez ces patients en pleine croissance tel qu'un remodelage osseux augmenté et un meilleur potentiel de vascularisation et de cicatrisation osseuse, rendant l'extrapolation des recommandations peu appropriée.

Selon les données actuelles de la science, le risque de développer une ONBMP chez les patients de moins de 24 ans traités par un médicament anti-résorptifs tels que les BP semble très faible, même après une longue période de traitement et après un geste invasif. A ce jour, seul un cas d'ONMBP spontanée a été rapporté chez un jeune adulte âgé de 23 ans ce qui ne suffit pas à modifier les directives cliniques proposées qui doivent suivre *l'evidence based-medicine*.

Plusieurs hypothèses peuvent justifier en partie l'absence d'ONMBP dans la population pédiatrique : des différences squelettiques et métaboliques protectrices, une exposition moins fréquente aux facteurs de risques locaux et généraux associés à l'ONMBP ainsi qu'un protocole de traitement potentiellement moins agressif. Les répercussions chez l'enfant et l'adolescent restent cependant toujours méconnues, même s'il semble peu probable que le risque soit totalement absent dans cette population.

Il existe par ailleurs un manque de données concernant la conduite à tenir et les risques potentiellement supérieurs de développer une ONMBP lors du passage à l'âge adulte, lorsque la capacité du remodelage osseux diminue. L'incidence et la gravité potentielle de cette pathologie dans la population adulte mènent à la prudence chez ces jeunes patients. En l'absence de données supplémentaires, la prise en charge de ces patients repose essentiellement sur la prévention : un assainissement bucco-dentaire préalable au traitement ainsi qu'un suivi bucco-dentaire strict afin de minimiser les gestes invasifs pendant le traitement et d'en prévenir les conséquences potentielles au lieu de les traiter. L'antibioprophylaxie et l'interruption des BP ne font pas consensus en pédiatrie. La coordination pluridisciplinaire est essentielle afin d'optimiser la prise en charge de ces patients. Une prise en charge orthodontique sera souvent nécessaire chez ces patients. La prévention et le suivi bucco-dentaire régulier doivent se poursuivre après le passage à l'âge adulte et le chirurgien-dentiste traitant doit être tenu informé des antécédents de traitement anti-résorptifs dans l'enfance.

L'utilisation des BP chez l'enfant et l'adolescent peut potentiellement impacter le développement dentaire, la mise en place de l'occlusion ou la gestion des traitements orthodontiques. La littérature actuelle montre que l'administration précoce de BP IV chez les enfants (avant l'âge de 2 ans) est associée à un retard de développement dentaire et augmente significativement le risque d'anomalies du développement dentaire. Une surveillance clinique et radiologique rapprochée doit être mise en place chez ces patients, notamment pendant la période de dentition mixte, afin, si possible, d'intercepter et de prendre en charge toute anomalie du développement dentaire.

La prise en charge orthodontique doit être abordée avec précautions. Toutefois, il n'existe à priori actuellement aucune contre-indication au traitement orthodontique chez les enfants et adolescents bénéficiant d'un traitement par BP au long terme bien qu'un ralentissement des mouvements orthodontiques soit à prévoir. De plus, les données de la littérature actuelles semblent s'accorder sur l'absence de complications per et post-opératoires majeures des chirurgies orthognathiques. Cependant, il semblerait que l'interception orthopédique précoce puisse dans certains cas simplifier les traitements orthodontiques voire orthognathiques après la fin de la croissance chez ces patients traités par BP.

L'objectif de cette thèse était de mettre en lumière l'utilisation des BP dans la population pédiatrique et de faire l'état des connaissances actuelles d'un tel traitement dans cette population en se concentrant sur l'ONMBP, mais également sur les autres répercussions bucco-dentaire potentielles. Il est cependant nécessaire de rester prudent face à ces conclusions, car les données disponibles restent encore limitées et les études comportent encore trop de biais et de faiblesses. Des études prospectives à grande échelle, bien construites et multicentriques, afin d'établir des protocoles de prise en charge adaptés à la population pédiatrique et de pouvoir en garantir l'innocuité sont nécessaires. Des études sur la sécurité à long terme sont également nécessaires afin de suivre ces patients au long cours, lorsqu'ils deviennent adultes.

De nos jours, les termes d'ostéonécrose des maxillaires associée aux médicaments ou aux agents anti-résorptifs sont préférés au terme d'ONMBP, car d'autres familles d'anti-résorptifs osseux tels que le Denosumab ou les thérapies ciblées peuvent engendrer une telle complication. L'utilisation de ces agents anti-résorptifs est également croissante dans la population pédiatrique, bien qu'encore plus rare que l'utilisation des BP et les données de la littérature sont encore rares. Des études seront indispensables dans les années à venir afin d'approfondir le sujet.



SIGNATURE DES CONCLUSIONS

Thèse en vue du Diplôme d'Etat de Docteur en Chirurgie Dentaire

Nom - prénom de l'impétrant : PIAZZON Carla

Titre de la thèse : Prise en charge bucco-dentaire de l'enfant et de l'adolescent traités par Bisphosphonates : revue de la littérature

Directeur de thèse : Professeur Sophie JUNG

VU

Strasbourg, le :
Le Président du Jury,

Professeur S. JUNG

VU

Strasbourg, le : 22 OCT. 2024
Le Doyen de la Faculté
de Chirurgie Dentaire de Strasbourg,

Professeur F. MEYER

7 Références bibliographiques

1. Ebetino FH, Sun S, Cherian P, Roshandel S, Neighbors JD, Hu E, et al. Bisphosphonates: The role of chemistry in understanding their biological actions and structure-activity relationships, and new directions for their therapeutic use. *Bone*. mars 2022;156:116289.
2. Russell RGG. Bisphosphonates: The first 40years. *Bone*. juill 2011;49(1):2-19.
3. Russell RGG. Bisphosphonates: Mode of Action and Pharmacology. *Pediatrics*. 1 mars 2007;119(Supplement_2):S150-62.
4. Rogers MJ, Mönkkönen J, Munoz MA. Molecular mechanisms of action of bisphosphonates and new insights into their effects outside the skeleton. *Bone*. oct 2020;139:115493.
5. Polymenidi DI, I. Polymenidi A, Trombetti S, Carballo. *Rev Médicale Suisse*. 2014;
6. Laëtitia LG. Bon usage des médicaments de l'ostéoporose. 2023;
7. Drake MT, Clarke BL, Khosla S. Bisphosphonates: Mechanism of Action and Role in Clinical Practice. *Mayo Clin Proc*. sept 2008;83(9):1032-45.
8. Ralston SH, Corral-Gudino L, Cooper C, Francis RM, Fraser WD, Gennari L, et al. Diagnosis and Management of Paget's Disease of Bone in Adults: A Clinical Guideline. *J Bone Miner Res*. 2019;34(4):e3657.
9. Eisen A et al. Use of Adjuvant Bisphosphonates and Other Bone-Modifying Agents in Breast Cancer: ASCO-OH (CCO) Guideline Update. *JCO* 40, 787-800 (2022) [Internet]. [cité 23 juill 2024]. Disponible sur: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.21.02647>
10. Ralston SH. Bone structure and metabolism. *Medicine (Baltimore)*. oct 2013;41(10):581-5.
11. Bone marrow, thymus and blood: changes across the lifespan. *Aging Health*. 1 juin 2009;5(3):385-93.
12. Feng X, McDonald JM. Disorders of Bone Remodeling. *Annu Rev Pathol*. 2011;6:121-45.
13. Gourrier A, Reiche I. L'os : morphologie, structure et composition chimique. In: Balasse M, Brugal JP, Dauphin Y, Geigl EM, Oberlin C, Reiche I, éditeurs. *Messages d'os* [Internet]. Editions des archives contemporaines; 2015 [cité 24 sept 2023]. p. 23-42. Disponible sur: <https://eac.ac/articles/3978>
14. Katsimbri P. The biology of normal bone remodelling. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2017;26(6):e12740.
15. Kenkre J, Bassett J. The bone remodelling cycle. *Ann Clin Biochem Int J Lab Med*. mai 2018;55(3):308-27.
16. David M. Rôle de l'axe Autotaxine (ATX)- Acide Lysophosphatidique (LPA) et récepteur LPA1 dans la dissémination métastatique des cancers du sein. *Médecine humaine et pathologie*. Université Claude Bernard - Lyon I (2010).
17. Raggatt LJ, Partridge NC. Cellular and Molecular Mechanisms of Bone Remodeling. *J Biol Chem*. 13 août 2010;285(33):25103-8.
18. Chandra A, Rajawat J. Skeletal Aging and Osteoporosis: Mechanisms and Therapeutics. *Int J Mol Sci*. 29 mars 2021;22(7):3553.
19. Soares AP, do Espírito Santo RF, Line SRP, Pinto M das GF, Santos P de M, Toralles MBP, et al. Bisphosphonates: Pharmacokinetics, bioavailability, mechanisms of action, clinical applications in children, and effects on tooth development. *Environ Toxicol Pharmacol*. mars 2016;42:212-7.
20. Cremers S, Papapoulos S. Pharmacology of bisphosphonates. *Bone*. juill 2011;49(1):42-9.

21. Cremers S, Drake MT, Ebetino FH, Bilezikian JP, Russell RGG. Pharmacology of bisphosphonates. *Br J Clin Pharmacol*. 2019;85(6):1052-62.
22. Papapoulos SE, Cremers SCLM. Prolonged Bisphosphonate Release after Treatment in Children. *N Engl J Med*. 8 mars 2007;356(10):1075-6.
23. Simm PJ, Biggin A, Zacharin MR, Rodda CP, Tham E, Siafarikas A, et al. Consensus guidelines on the use of bisphosphonate therapy in children and adolescents. *J Paediatr Child Health*. 2018;54(3):223-33.
24. Sakka SD, Cheung MS. Management of primary and secondary osteoporosis in children. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 1 janv 2020;12:1759720X20969262.
25. Tabaie SA, O'Mara AE, Sheppard ED, Tosi LL. A Comprehensive Review of Bone Health in a Child: From Birth to Adulthood. *JAAOS - J Am Acad Orthop Surg*. 1 mai 2024;32(9):363.
26. Lim DBN, Moon RJ, Davies JH. Advances in Diagnosis and Management of Childhood Osteoporosis. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. déc 2022;14(4):370-84.
27. Çetin SK, Şıklar Z, Aycan Z, Özsu E, Ceran A, Şenyazar G, et al. Clinical Characteristics and Treatment Outcomes of Children with Primary Osteoporosis. *Turk Arch Pediatr*. 1 mai 2023;58(3):314-21.
28. Ciancia S, van Rijn RR, Högler W, Appelman-Dijkstra NM, Boot AM, Sas TCJ, et al. Osteoporosis in children and adolescents: when to suspect and how to diagnose it. *Eur J Pediatr*. 1 juill 2022;181(7):2549-61.
29. Galindo-Zavala R, Bou-Torrent R, Magallares-López B, Mir-Perelló C, Palmou-Fontana N, Sevilla-Pérez B, et al. Expert panel consensus recommendations for diagnosis and treatment of secondary osteoporosis in children. *Pediatr Rheumatol Online J*. 24 févr 2020;18:20.
30. Fujita Y, Watanabe K, Uchikanbori S, Maki K. Effects of risedronate on cortical and trabecular bone of the mandible in glucocorticoid-treated growing rats. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 1 mars 2011;139(3):e267-77.
31. Contaldo M, Luzzi V, Ierardo G, Raimondo E, Boccellino M, Ferati K, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws and dental surgery procedures in children and young people with osteogenesis imperfecta: A systematic review. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg*. 1 nov 2020;121(5):556-62.
32. Marini JC, Dang Do AN. Osteogenesis Imperfecta. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, et al., éditeurs. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000 [cité 24 avr 2024]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279109/>
33. Arshad F, Bishop N. Osteogenesis imperfecta in children. *Bone*. 1 juill 2021;148:115914.
34. Prado HV, Soares ECB, Carneiro NCR, Vilar IC de O, Abreu LG, Borges-Oliveira AC. Dental anomalies in individuals with osteogenesis imperfecta: a systematic review and meta-analysis of prevalence and comparative studies. *J Appl Oral Sci*. 4 sept 2023;31:e20230040.
35. Van Dijk F, Sillence D. Osteogenesis imperfecta: Clinical diagnosis, nomenclature and severity assessment. *Am J Med Genet A*. juin 2014;164(6):1470-81.
36. Dwan K, Phillipi CA, Steiner RD, Basel D. Bisphosphonate therapy for osteogenesis imperfecta. *Cochrane Database Syst Rev*. 19 oct 2016;10:CD005088.
37. Gupta M, Gupta N. Bisphosphonate Related Jaw Osteonecrosis. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cité 16 janv 2024]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534771/>
38. Papapetrou P. Bisphosphonate-associated adverse events. *Hormones*. 15 avr 2009;8(2):96-110.

39. AFFSAPS. Recommandations sur la prise en charge bucco-dentaire des patients traités par bisphosphonates [Internet]. 2007. Disponible sur: <https://docucent.fr/wp-content/uploads/2018/10/Recommandations-AFSSAPS-biphosphonates.pdf>
40. Ruggiero SL, Dodson TB, Aghaloo T, Carlson ER, Ward BB, Kademani D. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws—2022 Update. *J Oral Maxillofac Surg.* 1 mai 2022;80(5):920-43.
41. Saad F, Brown JE, Poznak CV, Ibrahim T, Stemmer SM, Stopeck AT, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. *Ann Oncol.* 1 mai 2012;23(5):1341-7.
42. Bansal H. Medication-related osteonecrosis of the jaw: An update. *Natl J Maxillofac Surg.* 2022;13(1):5-10.
43. Palaska PK, Cartos V, Zavras AI. Bisphosphonates and Time to Osteonecrosis Development. *The Oncologist.* 1 nov 2009;14(11):1154-66.
44. Neal TW, Schlieve T. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws in the Pediatric Population. *J Oral Maxillofac Surg.* 1 oct 2022;80(10):1686-90.
45. Khan AA, Morrison A, Hanley DA, Felsenberg D, McCauley LK, O’Ryan F, et al. Diagnosis and Management of Osteonecrosis of the Jaw: A Systematic Review and International Consensus. *J Bone Miner Res.* 2015;30(1):3-23.
46. Duarte NT, Rech B de O, Martins IG, Franco JB, Ortega KL. Can children be affected by bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw? A systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1 févr 2020;49(2):183-91.
47. Malmgren B, Åström E, Söderhäll S. No osteonecrosis in jaws of young patients with osteogenesis imperfecta treated with bisphosphonates. *J Oral Pathol Med.* 2008;37(4):196-200.
48. Brown JJ, Ramalingam L, Zacharin MR. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: does it occur in children? *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008;68(6):863-7.
49. Chahine C, Cheung MS, Head TW, Schwartz S, Glorieux FH, Rauch F. Tooth Extraction Socket Healing in Pediatric Patients Treated with Intravenous Pamidronate. *J Pediatr.* 1 nov 2008;153(5):719-20.
50. Schwartz S. Bisphosphonates, Osteonecrosis, Osteogenesis Imperfecta and Dental Extractions: A Case Series. *J Can Dent Assoc.* 2008;74(6):537-542
51. Maines E, Monti E, Doro F, Morandi G, Cavarzere P, Antoniazzi F. Children and adolescents treated with neridronate for osteogenesis imperfecta show no evidence of any osteonecrosis of the jaw. *J Bone Miner Metab.* juill 2012;30(4):434-8.
52. Goldsby RE, Fan TM, Villaluna D, Wagner LM, Isakoff MS, Meyer J, et al. Feasibility and dose discovery analysis of zoledronic acid with concurrent chemotherapy in the treatment of newly diagnosed metastatic osteosarcoma: A report from the Children’s Oncology Group. *Eur J Cancer.* 1 juill 2013;49(10):2384-91.
53. Tessaris D, Matarazzo P, Lala R, Defabianis P. Odontoiatric perspectives and osteonecrosis of the jaw as a possible adverse effect of bisphosphonates therapy in fibrous dysplasia and McCune-Albright syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* [Internet]. 1 janv 2016 [cité 20 août 2024];29(3).
Disponible sur: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/jpem-2015-0300/html>
54. Rosales HD, Garcia Guevara H, Requejo S, Jensen MD, Acero J, Olate S. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws (MRONJ) in Children and Young Patients—A Systematic Review. *J Clin Med.* janv 2023;12(4):1416.
55. Aljohani S, Fliefel R, Ihbe J, Kühnisch J, Ehrenfeld M, Otto S. What is the effect of anti-resorptive drugs (ARDs) on the development of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) in osteoporosis patients: A systematic review. *J Cranio-Maxillofac Surg.* sept 2017;45(9):1493-502.

56. Lesclous P. Prescription des antibiotiques en pratique bucco-dentaire: Recommandations Afssaps 2011. *Médecine Buccale Chir Buccale*. nov 2011;17(4):334-46.
57. Russmueller G, Seemann R, Weiss K, Stadler V, Speiss M, Perisanidis C, et al. The association of medication-related osteonecrosis of the jaw with *Actinomyces* spp. infection. *Sci Rep*. 17 août 2016;6(1):31604.
58. Candeiro GT de M, Bradaschia-Correa V, Gama Vaz SC, Sousa FB, Avelar RL, Gavini G, et al. Spontaneous Bisphosphonate-related Osteonecrosis Associated with a Tooth that Had a Necrotic Pulp: A Case Report. *Iran Endod J*. 1 juill 2020;15(3):188-94.
59. Sampaio-Maia B, Monteiro-Silva F. Acquisition and maturation of oral microbiome throughout childhood: An update. *Dent Res J*. 2014;11(3):291-301.
60. Mitsuhashi C, Kozai K. Management of bisphosphonate preparation-treated children in the field of pediatric dentistry. *Jpn Dent Sci Rev*. 1 nov 2022;58:155-61.
61. August KJ, Dalton A, Katzenstein HM, George B, Olson TA, Wasilewski-Masker K, et al. The use of zoledronic acid in pediatric cancer patients. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;56(4):610-4.
62. Manley BJ, Neal TW, Indrakanti S, Schlieve T. Spontaneous medication-related osteonecrosis of the jaws in a 23-year-Old. *Oral Maxillofac Surg Cases*. 1 mars 2023;9(1):100289.
63. Beth-Tasdogan NH, Mayer B, Hussein H, Zolk O. Interventions for managing medication-related osteonecrosis of the jaw. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022 [cité 2 sept 2024]; Disponible sur: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012432.pub3>
64. Bhatt R, Hibbert S, Munns C. The use of bisphosphonates in children: review of the literature and guidelines for dental management. *Aust Dent J*. 2014;59(1):9-19.
65. Prise en charge bucco-dentaire des patients à risque d'endocardite infectieuse HAS 2024.pdf [Internet]. [cité 16 oct 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024-04/_reco_pec_dentaire_am_mel.pdf
66. Del Rio Cantero N, Mourelle Martínez MR, Sagastizabal Cardelús B, De Nova García JM. Influence of zoledronic acid and pamidronate on tooth eruption in children with osteogenesis imperfecta. *Bone*. 1 mai 2024;182:117069.
67. Arai Y, English JD, Ono N, Ono W. Effects of antiresorptive medications on tooth root formation and tooth eruption in paediatric patients. *Orthod Craniofac Res*. 2023;26(S1):29-38.
68. Garcete Delvalle CS, De Nova García MJ, Mourelle Martínez MR. Root resorption of primary molars and dental development of premolars in children with Osteogenesis Imperfecta medicated with bisphosphonates, grouped according to age and gender. *BMC Oral Health*. 28 juill 2024;24(1):857.
69. Grier RL, Wise GE. Inhibition of Tooth Eruption in the Rat by a Bisphosphonate. *J Dent Res*. janv 1998;77(1):8-15.
70. Bradaschia-Correa V, Massa LF, Arana-Chavez VE. Effects of alendronate on tooth eruption and molar root formation in young growing rats. *Cell Tissue Res*. 8 nov 2007;330(3):475-85.
71. Hiraga T, Ninomiya T, Hosoya A, Nakamura H. Administration of the Bisphosphonate Zoledronic Acid During Tooth Development Inhibits Tooth Eruption and Formation and Induces Dental Abnormalities in Rats. *Calcif Tissue Int*. juin 2010;86(6):502-10.
72. Kamoun-Goldrat A, Ginisty D, Merrer ML. Effects of bisphosphonates on tooth eruption in children with osteogenesis imperfecta. *Eur J Oral Sci*. 2008;116(3):195-8.
73. Vuorimies I, Arponen H, Valta H, Tiesalo O, Ekholm M, Ranta H, et al. Timing of dental development in osteogenesis imperfecta patients with and without bisphosphonate treatment. *Bone*. janv 2017;94:29-33.

74. Malmgren B, Tsilingaridis G, Monsef-Johansson N, Qahtani ZHA, Dahllöf G, Åström E. Bisphosphonate Therapy and Tooth Development in Children and Adolescents with Osteogenesis Imperfecta. *Calcif Tissue Int.* août 2020;107(2):143-50.
75. Malmgren B, Thesleff I, Dahllöf G, Åström E, Tsilingaridis G. Abnormalities in Tooth Formation after Early Bisphosphonate Treatment in Children with Osteogenesis Imperfecta. *Calcif Tissue Int.* août 2021;109(2):121-31.
76. Taqi D, Moussa H, Schwinghamer T, Vieira AR, Dagdeviren D, Retrouvey JM, et al. Missing and unerupted teeth in osteogenesis imperfecta. *Bone.* sept 2021;150:116011.
77. Orphanet: Dentinogenèse imparfaite [Internet]. [cité 9 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.orpha.net/fr/disease/detail/49042?name=dentinog%C3%A9n%C3%A8se%20imparfaite&mode=name>
78. Dentinogenèses imparfaites et Dysplasies dentinaires [Internet]. [cité 9 oct 2024]. Disponible sur: http://www.rarenet.eu/wp-content/uploads/2016/12/FR-RARENET_2_dentinogenese.pdf
79. Thuesen KJ, Gjørup H, Hald JD, Schmidt M, Harsløf T, Langdahl B, et al. The dental perspective on osteogenesis imperfecta in a Danish adult population. *BMC Oral Health.* 24 oct 2018;18(1):175.
80. Tichit M, Gebeile-Chauty S. Bisphosphonates : conduite à tenir en orthodontie: *L'Orthodontie Fr.* 1 déc 2022;93(4):333-51.
81. Ierardo G, Calcagnile F, Luzzi V, Ladniak B, Bossu M, Celli M, et al. Osteogenesis imperfecta and rapid maxillary expansion: Report of 3 patients. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1 juill 2015;148(1):130-7.
82. Gleizal A, Meon A, Asselborn M, Chauvel-Picard J. Orthognathic surgery in patients treated with bisphosphonates: A case series. *J Cranio-Maxillofac Surg.* 1 sept 2023;51(9):521-7.
83. Friedrich RE, Scheuer HA, Hölzje W. The effect of bisphosphonate medication on orthodontics and orthognathic surgery in patients with osteogenesis imperfecta. *GMS Interdiscip Plast Reconstr Surg DGPW.* 29 mars 2019;8:Doc06.
84. Broutin A, Salles JP, Porquet-Bordes V, Edouard T, Vaysse F, Noirrit-Esclassan E. Orofacial Features, Oral Health-Related Quality of Life, and Exposure to Bullying in Osteogenesis Imperfecta: A Cross-Sectional Study. *Children.* août 2024;11(8):900.
85. Broutin A, Blanchet I, Canceill T, Noirrit-Esclassan E. Association between Dentofacial Features and Bullying from Childhood to Adulthood: A Systematic Review. *Children.* juin 2023;10(6):934.
86. AlRahabi MK, Ghabbani HM. Clinical impact of bisphosphonates in root canal therapy. *Saudi Med J.* 1 mars 2018;39(3):232-8.
87. Dereci Ö, Orhan EO, Irmak Ö, Ay S. The effect of the duration of intravenous zolendronate medication on the success of non-surgical endodontic therapy: a retrospective study. *BMC Oral Health.* 1 févr 2016;16(1):9.
88. Tempesta A, Capodiferro S, Di Nanna S, D'Agostino S, Dolci M, Scarano A, et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw triggered by endodontic failure in oncologic patients. *Oral Dis.* 2023;29(7):2799-805.
89. Uday S, Gaston CL, Rogers L, Parry M, Joffe J, Pearson J, et al. Osteonecrosis of the Jaw and Rebound Hypercalcemia in Young People Treated With Denosumab for Giant Cell Tumor of Bone. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 févr 2018;103(2):596-603.

PIAZZON (Carla) – Prise en charge bucco-dentaire de l'enfant et l'adolescent traités par bisphosphonates : revue de la littérature
(Thèse : 3^{ème} cycle Sci. odontol. : Strasbourg : 2024 ; N°61)

N°43.22.24.61

Résumé :

Les bisphosphonates (BP) sont des agents anti-résorptifs osseux largement utilisés chez l'adulte pour traiter diverses pathologies osseuses. Leur usage en pédiatrie est relativement récent, peu documenté et concerne des pathologies sévères et rares comme l'ostéogenèse imparfaite. Malgré leur efficacité clinique, l'utilisation des BP en pédiatrie soulève des questions de sécurité sur le long terme en raison de leur rémanence osseuse prolongée impactant durablement le remodelage osseux.

Selon les données actuelles, le risque d'ostéonécrose des maxillaires associée aux BP (ONMBP), une complication grave chez l'adulte, semble très faible dans la population pédiatrique.

Toutefois, l'incertitude persiste quant au risque, potentiellement supérieur, de développer une ONMBP lors du passage à l'âge adulte.

Si les chirurgiens-dentistes connaissent bien les recommandations bucco-dentaires pour les adultes traités par BP, des protocoles adaptés aux enfants restent à établir en raison de nombreuses différences métaboliques significatives.

Par ailleurs, un traitement précoce par BP, en particulier avant l'âge de 2 ans, pourrait affecter le développement dentaire et compliquer la prise en charge orthodontique.

En l'absence de données supplémentaires, la prise en charge bucco-dentaire des enfants et adolescent traités par BP repose majoritairement sur la prévention bucco-dentaire et sur un suivi clinique et radiologique rigoureux. Cette thèse souligne le manque de données de la littérature et la nécessité d'études à grande échelle afin d'établir des protocoles spécifiques aux enfants et adolescents et de garantir l'innocuité des BP sur le long terme.

Mots clés : Bisphosphonates, pédiatrique, enfant, adolescent, Pamidronate, Zolédronate, Recommandations, prise en charge bucco-dentaire, ostéonécrose des maxillaires associée aux bisphosphonates, ostéonécrose des maxillaires associée aux médicaments, ostéogenèse imparfaite, ostéoporose

MeSH : Bisphosphonates, pediatric, children, adolescents, Pamidronate, Zoledronate, dental guideline, dental management, Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw, Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws, osteogenesis imperfecta, osteoporosis

Jury :

Président : Professeur JUNG Sophie

Assesseurs : Docteur STRUB Marion
Docteur GROS Catherine-Isabelle
Docteur KLIENKOFF Pierre

Coordonnées de l'auteur :

Carla PIAZZON

1 rue des combattants africains

67100 STRASBOURG

Adresse de messagerie : piazzoncarla@gmail.com