

Le Rapport Bénéfice-Risque des Bisphosphonates dans le Traitement de l'Ostéoporose Post-Ménopausique

Pr Roland Chapurlat¹, Pr Thierry Thomas², Dr Sophie Lejeune³ Dr Marie Blanquet⁴

1. INSERM UMR_S 1033-LYOS, Service de rhumatologie, Hôpital E Herriot, Lyon
2. INSERM, SAINBIOSE U1059, Service de rhumatologie, Hôpital Nord, Saint-Etienne
3. Chirurgien-Dentiste, Service de chirurgie orale CHU Pontchaillou, Université Rennes
4. Médecin et économiste de la santé. Service de Santé Publique, CHU Clermont-Ferrand

Cet article a été coordonné par l'ARS ARA et le Gérontopôle AURA.

L'ostéoporose post-ménopausique est une pathologie fréquente qui affecte des millions de femmes à travers le monde. On estime qu'un tiers des femmes ont au moins une fracture ostéoporotique après la ménopause. Caractérisée par une diminution de la densité osseuse et une altération de la qualité du tissu osseux, cette maladie expose à un risque accru de fractures, notamment des fractures graves comme celles de la hanche et des vertèbres, associées à une augmentation de la mortalité [1].

Les inhibiteurs de la résorption osseuse (bisphosphonates, denosumab) (IRO), médicaments largement utilisés pour traiter l'ostéoporose, ont démontré une efficacité indiscutable dans la réduction du risque de fractures. Cependant, des préoccupations concernant les effets secondaires, en particulier l'ostéonécrose de la mâchoire, ont conduit à une sous-utilisation de ces médicaments. Cet article vise à souligner le rapport bénéfice-risque positif des IRO et a démontré que la très faible incidence des ostéonécroses de la mâchoire ne justifie pas de renoncer à ces traitements efficaces.

Efficacité des IRO

Les bisphosphonates, tels que l'alendronate, le risedronate et l'acide zolédronique sont des inhibiteurs de la résorption osseuse. Ils agissent, liés à la matrice osseuse, en inhibant l'activité des ostéoclastes matures, les cellules responsables de la dégradation osseuse. Le denosumab, un anticorps circulant inhibant l'activité de RANKL, bloque les différentes étapes de l'ostéoclastogenèse, prolifération et différenciation des précurseurs cellulaires, activité et durée de vie des cellules matures. Cela permet d'augmenter la densité osseuse, réduisant ainsi le risque de fractures. De nombreuses études cliniques ont démontré que les IRO réduisent significativement le risque de fractures vertébrales et non vertébrales, y compris les fractures de la hanche, qui sont particulièrement dévastatrices en terme fonctionnel et de survie [2].

Tolérance et Sécurité

Le profil de tolérance des IRO est bon. Les événements indésirables liés au traitement sont rares, habituellement légers et bien tolérés par la majorité des patients. Les événements indésirables les plus courants pour les bisphosphonates oraux incluent des troubles gastro-intestinaux, des douleurs musculaires et pour les formes injectables des réactions au site d'injection ainsi que la survenue essentiellement à la première perfusion d'un syndrome pseudo-grippal. Pour le denosumab, on retient surtout de rares cas d'hypersensibilité cutanée et des

douleurs musculosquelettiques. La gestion appropriée de ces événements indésirables, par exemple en prenant les bisphosphonates oraux avec un grand verre d'eau et en restant debout pendant au moins 30 minutes après la prise, alternativement la prise de formes galéniques gastro-résistantes ou la couverture par la prise systématique de paracétamol pour les formes injectables, peuvent minimiser les inconforts liés à la prise du traitement.

L'ostéonécrose de la mâchoire (ONJ) est une complication rare associée à l'utilisation des IRO. L'ONM est cliniquement caractérisée par une exposition osseuse des maxillaires [3] :

- sur une durée de plus de huit semaines
- chez un patient ayant été ou étant traité par IRO,
- sans antécédents de radiothérapie dans la région de la tête et du cou,
- sans localisation métastatique au niveau des maxillaires.

Elle peut survenir de façon spontanée ou être induite par un traumatisme du tissu osseux comme lors d'un geste de chirurgie buccale (en premier lieu, les avulsions dentaires), ou par le port d'une prothèse amovible compressive et vulnérante pour la muqueuse orale.

Selon l'AAOMS, 3 stades sont décrits pour l'ONM avec un quatrième stade, plus difficile à dépister au plan clinique qui est le stade 0. Les signes radiographiques sont non spécifiques sur l'imagerie 2D du panoramique et le diagnostic nécessite une imagerie 3D par Cone Beam. Ce stade 0 peut être évoqué en présence de douleurs osseuses diffuses, sans cause dentaire apparente, ou de mobilité dentaire de survenue rapide.

Bien que cette complication soit préoccupante, il est important de noter que son incidence est extrêmement faible, particulièrement chez les patients traités pour l'ostéoporose post-ménopausique et qu'il existe des stratégies thérapeutiques de prise en charge au plan oral. Les études épidémiologiques montrent que le risque d'ONJ chez ces patients recevant des IRO à la dose ostéoporose est probablement inférieur à 1 pour 10 000 patients-années [4,5].

Comparaison des Risques

Il est crucial de mettre en perspective le risque d'ONJ par rapport aux risques de la maladie ostéoporotique. Les fractures, en particulier les fractures de la hanche, sont en effet associées à une morbidité et une mortalité élevée. Les patients qui ont eu une fracture de hanche ont ainsi un risque accru de décès dans l'année suivant la fracture. De plus, les fractures entraînent souvent une perte de mobilité et d'autonomie chez les sujets âgés qui aboutit dans la majorité des cas à une institutionnalisation. La qualité de vie est significativement diminuée après ces fractures et les coûts de santé associés sont considérables, combinant les coûts directs du traitement de la fracture index et des fractures ultérieures et les coûts indirects induits par la prise en charge globale du patient. En comparaison, le risque d'ONJ est extrêmement faible.

Ainsi, chez les patients avec fracture de la hanche, il est actuellement recommandé d'instaurer un traitement par acide zolédronique en perfusion annuelle, sans bilan dentaire préalable. Il sera toujours possible d'envisager des actes dentaires invasifs, à distance de la perfusion, soit 6 mois après celle-ci et ainsi d'avoir une cicatrisation osseuse complète (90 à 120 jours) avant la perfusion suivante.

Impact des Restrictions Dentaires

Les préoccupations concernant l'ONJ ont conduit à des restrictions dans la prescription des IRO. Cette approche est contre-productive. Les données montrent qu'actuellement, seules 15% des femmes ayant eu une fracture reçoivent un traitement approprié pour l'ostéoporose. Ce chiffre alarmant souligne une lacune dans la prise en charge de l'ostéoporose, qui pourrait être atténuée par une prescription plus large de ces médicaments. Limiter l'utilisation des IRO en raison de la seule préoccupation d'un événement indésirable rare comme l'ONJ, augmentent en réalité le risque de survenue de nouvelles fractures et, par conséquent, de douleurs, de handicap et au final de décès, pourtant évitables.

Les professionnels de la santé doivent évaluer les risques et les bénéfices de manière équilibrée et informer les patients des avantages significatifs des IRO par rapport aux risques très faibles d'ONJ.

Prise en charge en odontologie des patients ostéoporotiques traités par IRO

Cette prise en charge suit les deux principes suivants :

- Les soins conservateurs des caries (obturations coronaires et thérapeutiques endodontiques), les soins parodontaux, les thérapeutiques prothétiques sont toujours possibles pendant toute la durée du traitement par IRO.
- Les actes invasifs de type avulsions dentaires ou actes d'implantologie sont également possibles avec des précautions spécifiques.

Ces actes sont résumés dans le tableau ci-dessous [6].

Actes réalisables	Actes à réaliser avec précaution
• Traitements des caries • Détartrage • Traitements parodontaux non chirurgicaux • Traitements prothétiques • Tout soin conservateur non vulnérant sans risque pour le tissu osseux	• Pose d'implants (réalisable en fonction du type de IRO et de la durée de prescription) • Extraction dentaire (seules les dents ayant un foyer infectieux actif ne pouvant répondre à un traitement conservateur sont avulsées)

Conclusion

Les IRO (bisphosphonates et denosumab) représentent une option thérapeutique efficace et bien tolérée pour le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique. Leur capacité à réduire le risque de fractures, y compris les fractures graves, est bien documentée. Bien que l'ostéonécrose de la mâchoire soit une complication grave, elle est rare et cette incidence extrêmement faible ne justifie pas de renoncer aux IRO. Les professionnels de la santé doivent continuer à prescrire ces médicaments de manière appropriée, en tenant compte de leurs bénéfices significatifs et de leurs risques très faibles. Il convient qu'il y ait une bonne communication interprofessionnelle afin que chaque praticien sollicité puisse délivrer le même niveau d'information aux patientes,

souvent demandeuses d'explications. En adoptant cette approche, nous pouvons réduire le nombre de fractures, améliorer la qualité de vie des patients et éviter des décès inutiles.

Apports en Santé Publique

La santé publique s'intéresse à la santé des populations et à l'évolution de la structuration de l'organisation des soins permettant d'y répondre. Un changement de paradigme est en cours, d'un paradigme de pathologie aigue nous évoluons vers un paradigme de pathologie chronique et de parcours de santé (ANAP, 2013). Les parcours de santé s'inscrivent dans une démarche qui cible le bien-être, la prévention et l'interdisciplinarité et pas seulement l'absence de maladie, le curatif et la multidisciplinarité. L'interdisciplinarité souligne les intrications étroites qui existent entre les professionnel(le)s médicaux, paramédicaux et médico-sociaux dans la prise en charge des patients et non pas l'accumulation comme le fait la multidisciplinarité. Le patient n'est plus un usager mais un partenaire. La logique qui prévaut est celle de la collaboration et du réseau et plus celle de la compétition. Ce nouveau paradigme tend également à apporter une meilleure pertinence des soins et donc une meilleure efficience allocative des dépenses de santé. L'ostéoporose est une maladie systémique qui est un problème de santé publique à prendre en charge à l'échelle d'une population (Masurkar PP, 2025). Sa prévention débute au moment des pics de croissance de l'enfant et de l'adolescence et se poursuit tout au long de la vie. La survenue de la maladie ne doit pas être négligée car elle est responsable d'une perte d'autonomie de par le fait du risque osseux mais également du risque physique qu'elle engendre. Elle a également un impact majeur sur le bien-être des personnes (U A Al-Sari, 2016). Un travail collaboratif entre les différentes spécialités doit donc être initié pour améliorer la qualité de vie des personnes atteintes d'ostéoporose.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Amigues C, Fresse A, Roux CH, Gauthier S, Vieillard MH, Drici MD, et al. Zoledronate and osteonecrosis of the jaw in osteoporosis: incidence and risk factors. Analysis of the French Pharmacovigilance Database. *Joint Bone Spine*. déc 2023;90(6):105599.
2. ANAP, 2013 : <https://www.anap.fr/s/article/parcours-publication-2445?>
3. Compston JE, McClung MR, Leslie WD. Osteoporosis. *Lancet*. 2019 Jan 26;393(10169):364-376.
4. Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster DW, Ebeling PR, Felsenberg D, Gagel RF, Gilsanz V, Guise T, Koka S, McCauley LK, McGowan J, McKee MD, Mohla S, Pendrys DG, Raisz LG, Ruggiero SL, Shafer DM, Shum L, Silverman SL, Van Poznak CH, Watts N, Woo SB, Shane E; American Society for Bone and Mineral Research. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res*. 2007 Oct;22(10):1479-91.
5. Lejeune-Cairon S, Guggenbuhl P. Les inhibiteurs de la résorption osseuse : un sujet d'inquiétude pour les patients, les médecins prescripteurs, les chirurgiens-dentistes ? *Lett Rhumatol* 2019;(455):28-31.
6. Prajakta P Masurkar, Sanika Rege. Marginal health care expenditures and health-related quality of life burden in patients with osteoporosis in the United States. *J Am Pharm Assoc*. 2025 Mar-Apr; 65(2): 102315. doi: 10.1016/j.japh.2024.102315. Epub 2024 Dec 18. PMID: 39706294. DOI: 10.1016/j.japh.2024.102315
7. Reid IR, Billington EO. Drug therapy for osteoporosis in older adults. *Lancet*. 2022 Mar 12;399(10329):1080-1092.
8. 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*. 2022 May;80(5):920-943.
9. U A Al-Sari, J Tobias, E Clark, Health-related quality of life in older people with osteoporotic vertebral fractures: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2016 Oct;27(10):2891-900. doi: 10.1007/s00198-016-3648-x. Epub 2016 Jun 4.