

Ces traitements qui nous posent problème : bisphosphonates, anti-thrombotiques, anticancéreux

Vanessa Baaroun, Jean-Hugues Catherine, Anne-Gaëlle Bodard

Responsable scientifique : Yvon Roche (vendredi 26 novembre)

Cette conférence a traité des différents traitements que nous sommes amenés à rencontrer dans notre pratique. La première partie concernant les bisphosphonates a été traitée par Vanessa Baaroun, la seconde sur les anti-thrombotiques par J. Hugues Catherine et enfin celle sur les anticancéreux par A. Gaëlle-Bodard.

Bisphosphonates (BP)

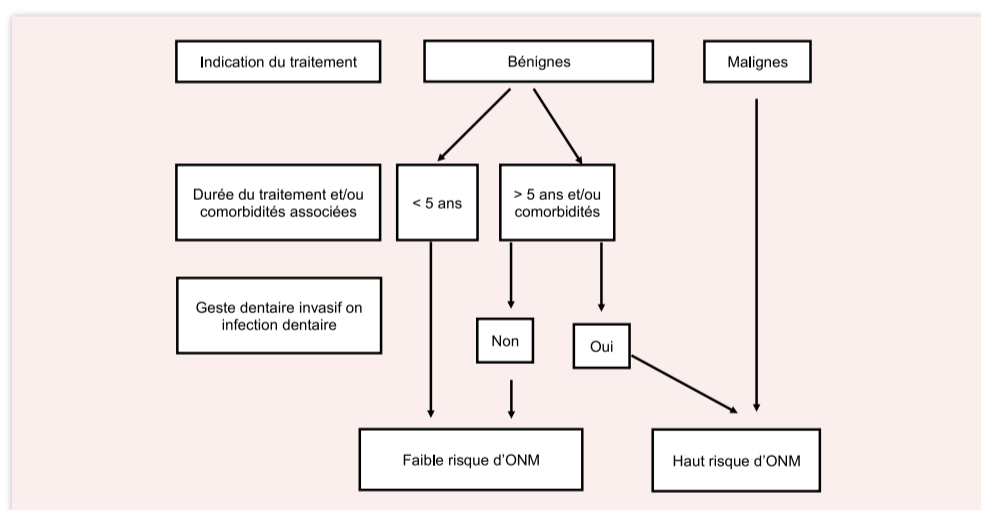
Cette famille de médicament est prescrite pour bloquer la résorption osseuse en entraînant l'apoptose des ostéoclastes. On peut les classer de différentes façons : par génération, par indications (rhumatologiques bénignes ou oncologiques malignes), ou encore par voie d'administration (plus floue car certains traitements rhumatologiques peuvent être intra-veineux). Ils peuvent donc être prescrits dans le cadre d'une ostéoporose ou d'un cancer. Les métastases osseuses sont principalement retrouvées dans le sein, la prostate, ou encore le poumon. Chez ces patients, il est nécessaire d'évaluer le risque d'ostéonécrose des mâchoires (ONM), qui existe également avec d'autres familles de médicaments que les bisphosphonates, notamment d'autres anti-résorbeurs osseux ou des anti-angiogéniques.

Classification des ONM :

- Stade 0 : Pas d'exposition osseuse, mais signes cliniques non spécifiques
- Stade 1 : Ostéonécrose asymptomatique et sans infection
- Stade 2 : Ostéonécrose symptomatique avec signes d'infection
- Stade 3 : Ostéonécrose symptomatique avec signes d'infection avec extension voisine et/ou fracture, fistule, etc.

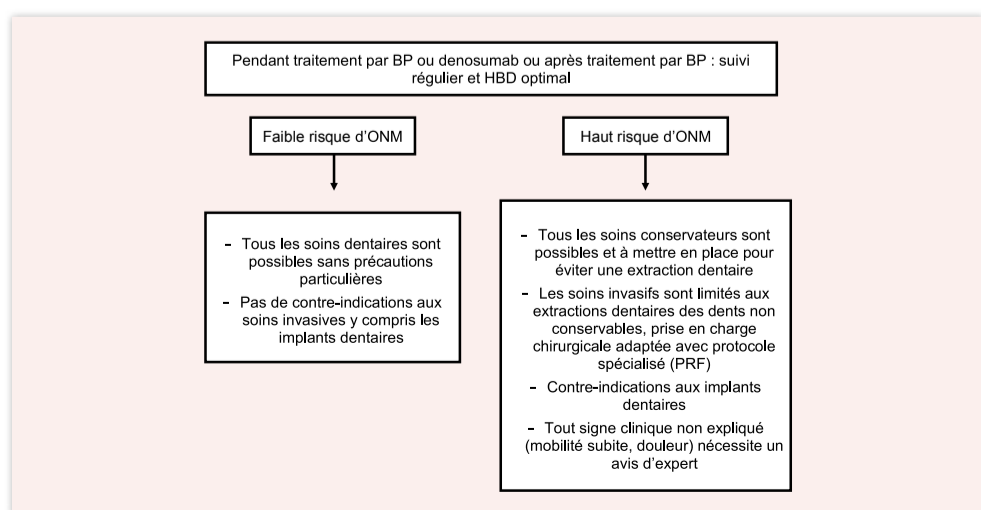
Une discordance entre l'aspect clinique et radiographique peut être observée. Les principaux facteurs importants dans la survenue des ONM sont les avulsions dentaires, mais aussi la durée de traitement, la dose cumulée et la présence d'autres comorbidités (polyarthrite rhumatoïde, traitements anti-angiogéniques). La voie d'administration n'est pas un facteur prédictif du risque, c'est la dose qui compte. Les bisphosphonates et le dénosumab (anti-résorbeur osseux) montrent des taux similaires d'ONM.

La quantification du risque



Comorbidités : immunodépressif causée par pathologie ou traitement (corticoïdes, méthotrexate, anti-TNF, ...). Un traitement de plus de 5 ans n'est pas la règle dans ces prescriptions. Pour la prise en charge, un bilan dentaire pré-traitement doit être conduit. Si l'indication est bénigne, tous les soins doivent être réalisés et aucun délai entre réalisation des soins et début du traitement n'est nécessaire. Le patient doit être averti de la nécessité d'un suivi régulier. Si l'indication est maligne, une attitude plus radicale avant traitement doit être adoptée car le patient sera à haut risque. Un délai minimum de 15 jours, idéalement 1 mois est nécessaire avant de mettre en place le traitement. Si aucun bilan n'est réalisé avant l'instauration du traitement, le risque d'ONM est multiplié par 10.

L'arbre suivant récapitule les différentes situations possibles



Aucune lésion apicale, même asymptomatique, ne peut être laissée car elle peut déclencher une ONM. Les traitements endodontiques peuvent être réalisés avec les mêmes taux de succès chez ces patients (on évitera les dépassements de matériau, les lésions muqueuses lors de la pose de digue, et on réalisera un bain de bouche pré-opératoire). Les poches parodontales sont également concernées et doivent être éliminées.

Les implants déjà ostéointégrés ne sont pas plus à risque de créer une ONM une fois le traitement commencé. Les traitements d'orthodontie présentent un faible risque : ils sont cependant ralentis, on observera plus facilement des résorptions et les racines sont plus difficiles à paralléliser mais le traitement possible. L'ONM n'a jamais été mise en évidence chez les enfants traités par BP.

À ce jour, l'intérêt de la suspension du traitement pour réaliser les actes invasifs n'a pas été démontré.

Si l'ONM survient, différentes techniques sont décrites. La prise en charge peut être médicamenteuse, éventuellement chirurgicale si la clinique l'indique : l'utilisation d'un concentré plaquettaire sera alors indiquée.

Anti-thrombotiques

Ces familles de médicaments sont de plus en plus souvent prescrites en raison du vieillissement de la population et de l'incidence des pathologies cardio-vasculaires :

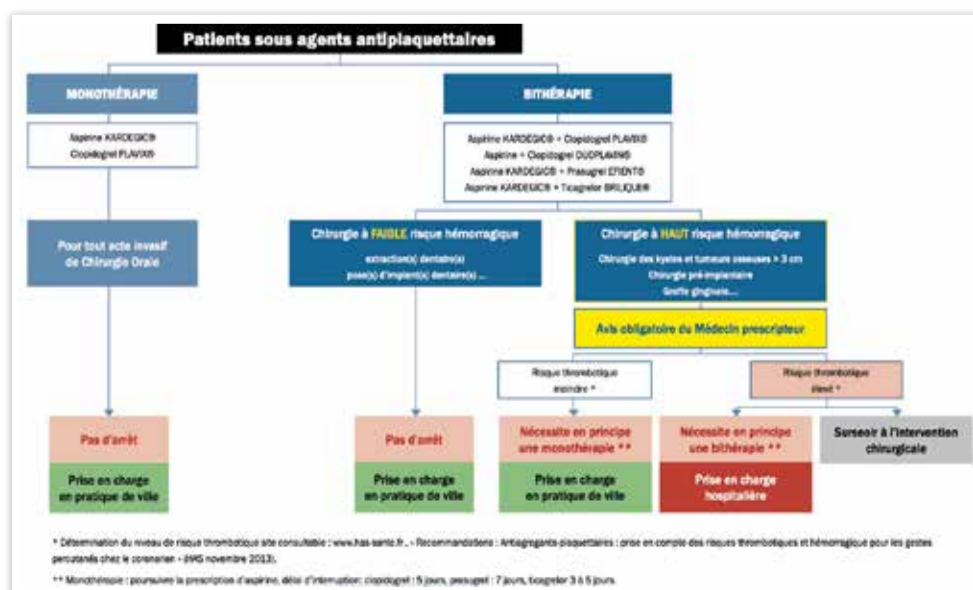
- 1 % de la population est traitée par anti-vitamines K (AVK)
- 5 % de la population est traitée par anti-agrégant plaquettaire (AAP)
- 400 000 patients sont traités par anticoagulants oraux directs (AOD)

Le risque hémorragique s'évalue en pré-opératoire par l'interrogatoire. L'âge croissant, la présence de comorbidités (insuffisances rénale et hépatique car elles jouent sur le métabolisme des médicaments), et les antécédents de saignements importants (épistaxis, gingivorragie, ecchymose) mettent sur la voie d'un risque hémorragique plus important. Les examens corporel et endobuccal permettent d'évaluer le risque en fonction de la chirurgie à réaliser et de la situation clinique.

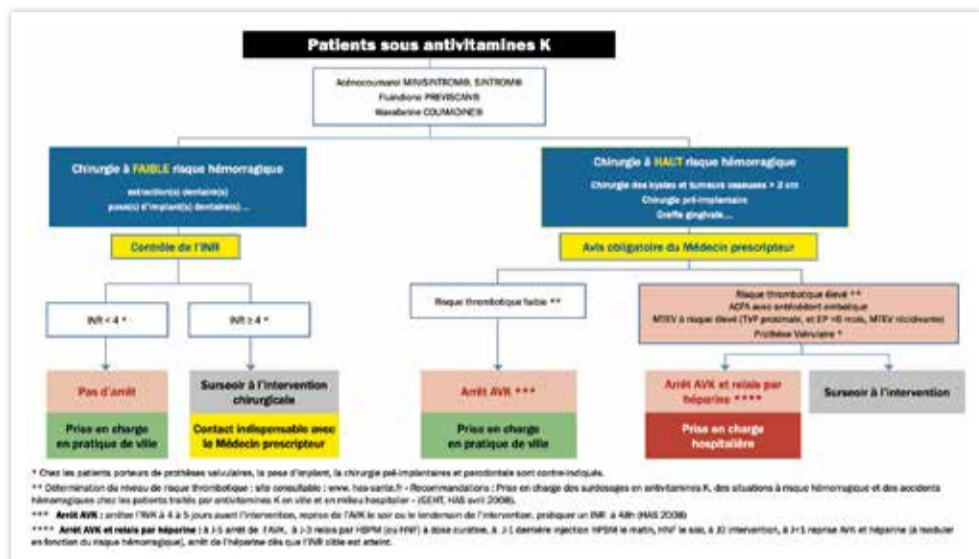
Les actes chirurgicaux en fonction du risque hémorragique

| Type de chirurgies et actes invasifs | Mesures préventives des complications hémorragiques |
|--|--|
| Actes sans risque hémorragique | |
| <ul style="list-style-type: none"> Anesthésie locale Détartrage | - Hémostase mécanique simple par pression |
| Chirurgies et actes à faible risque hémorragique | |
| (Chirurgies pour lesquelles une hémorragie externe est facilement contrôlable par une hémostase chirurgicale conventionnelle *) | |
| <ul style="list-style-type: none"> Auulsion simple Auulsions multiples dans 1 même quadrant Chirurgie endodontique, périapicale, évacuation de kystes et tumeurs bénignes (lésion < 3cm) Chirurgie muco-gingivale (hors greffe gingivale avec prélèvement autogène) Chirurgie pré-orthodontique d'une dent esclavée, incluse Implant unitaire Déplacement implantaire (gilet occlusaire) Biopie extrême muqueuse orale (< 1 cm) | <ul style="list-style-type: none"> Mesure d'hygiène bucco-dentaire et détartrage Hémostase chirurgicale conventionnelle Acide tranexamique |
| Chirurgies et actes invasifs à risque hémorragique élevé | |
| (Chirurgies pour lesquelles des pertes sanguines significatives et/ou transfusions plaquettaire sont rapportées dans la littérature, interventions d'une durée opératoire > 1 heure, interventions critiques par leur localisations (sinus maxillaire, plancher buccal) et/ou difficilement contrôlables par une hémostase chirurgicale conventionnelle *) | |
| <ul style="list-style-type: none"> Auulsions multiples dans plusieurs quadrants Auulsion de dents) incluse(s) Implants multiples dans plusieurs quadrants Élévation du sinus (voie crâniale, voie latérale) Greffes osseuses d'apposition (en onlay) Grefe osseuse particulaire et régénération osseuse guidée Chirurgie des trous mous (thèse, sahani) Chirurgie endodontique, périapicale, évacuation de kystes et tumeurs bénignes (lésion > 3cm) Perforation d'une communication bucco-sinusienne Exérèse des parodontites et tumeurs bénignes de la muqueuse buccale (> 1 cm) | <ul style="list-style-type: none"> Même mesure préventive que pour une chirurgie à risque hémorragique faible à modéré Médicaments dérivés du sang, à base de fibrinogène et thrombine humains Electrocoagulation mono et bipolaire Privilégier les chirurgies mini-invasives (flapless et chirurgie implantaire guidée, abord du sinus par voie crâniale...) Imagerie 3D préopératoire (sinus, région sphéno-saisine) en cas de pose d'implant |

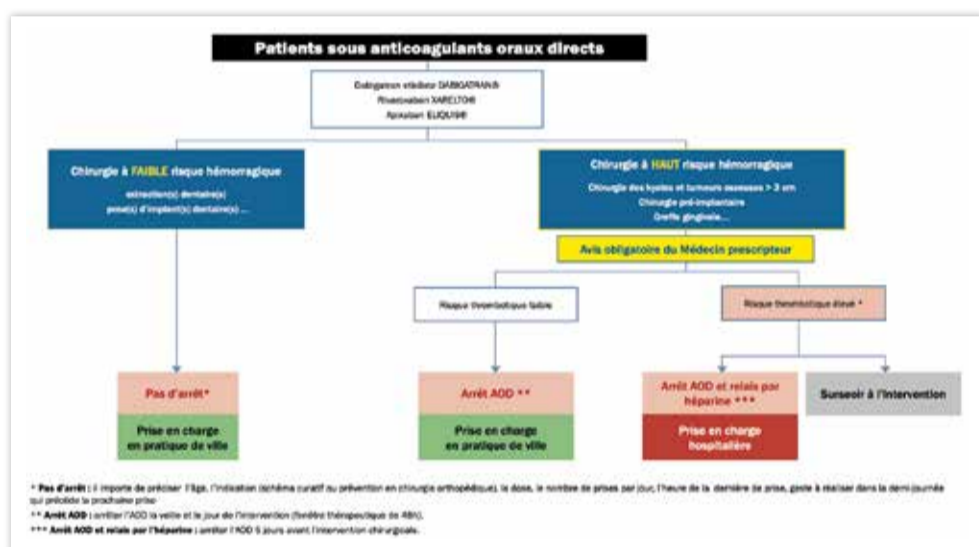
Les anti-agrégants plaquettaire (Kardegic, Plavix, Efiend, Brilique, Duoplavin) ne justifient pas de surveillance biologique particulière.



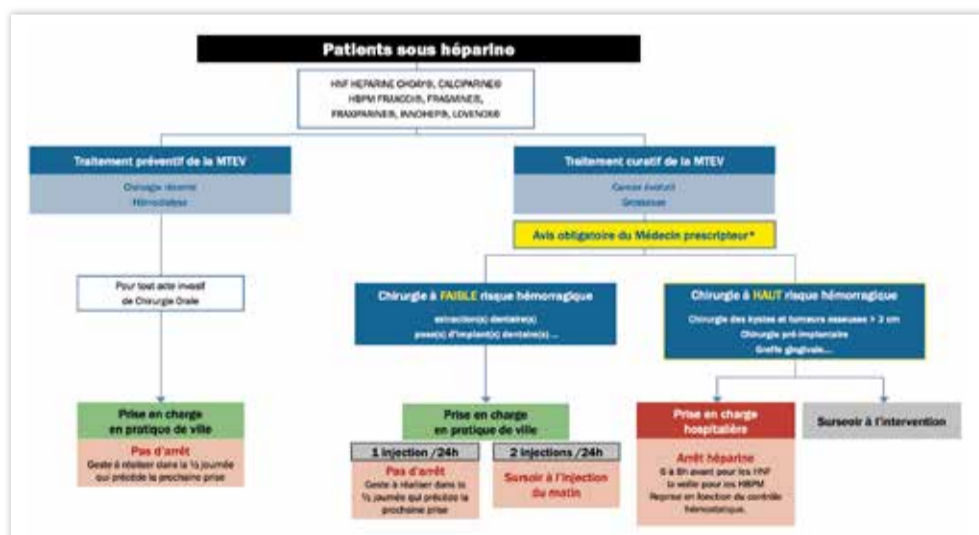
Les anti-vitamines K (Sintrom, Minisintrom, Coumadine, Previscan) nécessitent le dosage de l'INR peu de temps avant la chirurgie (entre 24 et 72h avant) afin de connaître la conduite à tenir. Voici la conduite à tenir chez les patients suivants ces traitements :



Les anticoagulants oraux directs (Pradaxa, Xarelto, Eliquis), comme les AAP, ne nécessitent pas de surveillance biologique, sauf en cas de doute.



Les héparines sont rarement rencontrées en ville car leur administration est en général réalisée en milieu hospitalier.



L'utilisation de moyens d'hémostase locale est obligatoire :

- Vasoconstricteurs
- Élimination des tissus inflammatoires
- Éponges collagéniques, colle biologique, colles cyanoacrylate
- Oxycellulose (Surgicel)
- Sutures par points discontinus
- Compression
- Gouttière de compression
- Anti-fibrinolytique (acide tranexamique)
- Électrocoagulation
- Ligature vasculaire

Des suites hémorragiques importantes sont à anticiper : ecchymoses importantes de couleur changeante, allant parfois jusqu'à thorax. L'hématome du plancher est la principale complication à anticiper. Elle peut mener à l'asphyxie. Ces médicaments nécessitent des précautions lors des prescriptions. Les associations suivantes sont contre-indiquées ou interagissent :

- AINS avec AAP
- Héparines avec AINS ou Aspirine
- AOP avec AINS, AAP, antifongiques azotés, Clarithromycine et Apixaban
- AVK avec aspirine > 500 mg/j et miconazole (contre-indication)
- AVK avec antifongiques azolés, AIS, AINS, macrolides, métronidazole, fluoroquinolones, cyclones, certaines céphalosporines, tramadol, sucralfate, pentoxifylline (associations déconseillées)
- AVK avec paracétamol à 4 g/j (potentialisation de l'effet anticoagulant de l'AVK si le traitement dure plus de 4 jours, INR à surveiller)

Signes de gravité à connaître :

- Polypnée
- Pâleur, sueurs, marbrures
- Hypotension
- Hématome du plancher
- Confusion, trouble de la conscience
- Diminution de la saturation en oxygène
- Pouls > 110

En cas d'hémorragie post-opératoire, la règle est la reprise chirurgicale. Après anesthésie locale, la plaie est réouverte et vérifiée, les procédures d'hémostase locale sont ensuite reprises. Les conseils post-opératoires sont renouvelés. Une exploration de l'hémostase doit être réalisée en fonction de la clinique (hémogramme INR / TQ / TCA). Dans le cas où le saignement persiste malgré la reprise de l'hémostase, le patient doit être orienté vers un service hospitalier.

Anticancéreux

Les anticancéreux se divisent en familles :

- les antimétabolites,
- les biothérapies : protéines thérapeutiques, anticorps monoclonaux,
- anti-résorbeurs osseux,
- agents physiques : radiothérapie.

Ces traitements présentent une toxicité importante variable selon les molécules. La muqueuse buccale y est sensible car elle est un tissu à renouvellement cellulaire rapide comme les cellules cancéreuses ciblées. On observe une toxicité cardiaque, neurologique, oculaire, cutanée, digestive (nausées, vomissements), muqueuse (mucite), hématologique (atteinte variable des différentes lignées), associée à un risque infectieux et hémorragique.

Un bilan dentaire doit être fait avant de débiter la chimiothérapie. Nous sommes cependant amenés à réaliser des soins chez des patients en cours de chimiothérapie. Il faut alors les réaliser avant le début de la prochaine cure, pour que les paramètres sanguins soient suffisamment corrects. On réalisera alors un bilan biologique (NFS, NP, avec couverture antibiotique).

Les anti-TNF sont des traitements régulièrement utilisés, qui modulent l'immunité. L'implantologie ne nécessite pas d'adaptation du traitement. Cependant, pour des actes invasifs ou à risque infectieux, une fenêtre thérapeutique doit être mise en place par le médecin prescripteur, selon les modalités suivantes en fonction de la molécule avec éventuellement une antibiophylaxie.

Durée d'arrêt des anti-TNF alpha avant chirurgie :

- etanercept : au moins 2 semaines
- infliximab : au moins 4 semaines
- adalimumab : au moins 4 semaines

Selon le type de cancer, la cible du traitement ne sera pas la même. Ainsi, les effets secondaires attendus et donc les précautions à prendre dépendront du type de cible. Par exemple :

le cetuximab cible l'EGFR (epithelial growth factor receptor) : les effets attendus sont donc épithéliaux. On observe des rashes cutanés, et des lucites sévères dans le cadre de ce traitement ;
 le denosumab cible le RANKL, les effets attendus sont donc osseux : le risque est l'ostéochimionécrose car perturbation du remodelage osseux. Sa demi-vie est d'un mois contrairement aux BP, ce qui rend la prise en charge plus simple.

Les lucites sont des complications très souvent rencontrées dans le cadre de chimiothérapies. Leur prise en charge repose sur une hygiène bucco-dentaire adaptée (dentifrice et bains de bouche sans alcool, brosse à dents extra-souple), une alimentation adaptée, des antalgiques et des bains de bouche réalisés avec du bicarbonate ou encore des corticoïdes.

La radiothérapie permet, à l'aide de particules chargées, de détruire des cellules cancéreuses ciblées. Pour les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, le protocole se déroule en 5 séances, avec environ 2 Gy par séance. La dose totale est entre 50 et 70 Gy, avec des effets indésirables durables (enanthème, érythème, hyposialie, ostéoradionécrose, dépilation, caries post-radiques).

Si la dose est inférieure à 30 Gy, le risque de développer une ostéoradionécrose est très faible. On prendra contact avec le radiothérapeute pour avoir la dose exacte.

Des gouttières de fluoruration doivent être réalisées chez ces patients, elles doivent être espacées pour que le produit ne soit pas chassé par une gouttière trop adaptée, et dépasser les collets pour que le produit soit actif sur toute la dent. Les anesthésies intra-ligamentaires et intra-septales, susceptibles de traumatiser le tissu osseux, sont à prescrire. ■

Patrick Chelala

