

Introduction

Les ostéonécroses des mâchoires (ONM) sont décrites depuis 2003, d'abord après prise de bisphosphonates, puis de dénosumab, autre anti-résorbeur osseux (ARD). Récemment, d'autres molécules telles les agents antiangiogéniques, les thérapies ciblées et les immunomodulateurs ont été mises en cause dans l'apparition d'ONM.

Toutefois, l'ONM liée à l'immunothérapie est rarement décrite. Quelques rares cas sont décrits après traitement par anti-TNF- α (infliximab, adalimumab) et plus rarement après anti-PDL1 (pembrolizumab).

Nous décrivons le premier cas en relation avec un anti-IL-12/IL-23 (ustékinumab) dans le cadre du traitement d'une maladie de Crohn, sans antécédant de traitement par ARD.

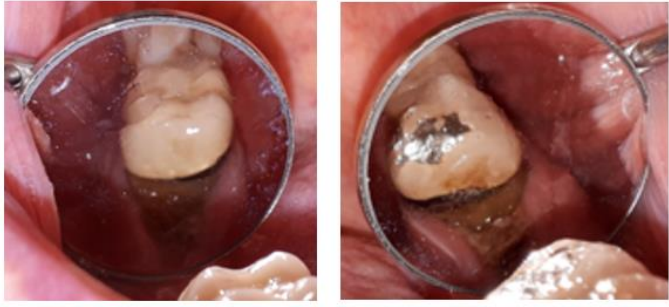


Fig. 1 zones d'exposition osseuse de 1 cm² en distal des 36 et 46



Fig. 2 Le CBCT à 3 mois des extractions montre une ostéocondensation sur les 2 alvéoles 37 et 47 et des séquestres

Observation

Un homme de 72 ans présentait une exposition osseuse, 3 mois après l'extraction des dents 37 et 47 pour une maladie parodontale, dans un cabinet dentaire, sans précautions particulières. Le patient nous a été référé 3 mois après les extractions, en raison d'une absence de fermeture des 2 sites, avec une exposition osseuse.

Le patient était traité par ustékinumab (Stelara®) toutes les 8 semaines depuis 4 ans pour une maladie de Crohn. Ce traitement était associé à une corticothérapie et aucun traitement par ARD n'a été administré.

Les 2 lésions ont été classées au stade 2 selon la stadification de l'AAOMS.

Après discussion avec le gastroentérologue, l'ustékinumab a été interrompu 12 semaines avant l'intervention sous AG. Le débridement/curetage du tissu nécrotique des 2 sites ainsi que l'extraction des dents 36/46 dénudées ont été réalisés au piézo-tome. Les sites chirurgicaux ont été comblés par du L-PRF et suturés de façon hermétique. Des bains de bouche à la chlorhexidine 0,12% combinée à l'H₂O₂ 3% ont été effectués avant et après la chirurgie jusqu'à la cicatrisation muqueuse. Une antibiothérapie par amoxicilline/clavulanate (875/125) a été initiée 1 heure avant la chirurgie (2 doses) et poursuivie 2x/j durant 10 jours.

L'examen histopathologique a confirmé l'ONM associée à la présence d'Actinomyces.

Le CBCT de contrôle 3 mois après la chirurgie montre un début de réossification des sites. Le patient étant asymptotique et l'imagerie favorable, l'ustékinumab a été réintroduit.

Discussion

L'ONM est un effet secondaire connu des traitements par bisphosphonates, dénosumab, molécules antiangiogéniques, inhibiteurs de la tyrosine kinase, inhibiteurs de mTOR. Quelques cas sont décrits après un traitement anti-TNF- α .

Bien que l'étiopathologie ne semble pas totalement élucidée, la réduction du remodelage osseux, l'infection ou l'inflammation, l'altération de l'immunité, la toxicité sur les tissus mous et l'inhibition de l'angiogenèse sont incriminés. L'approche de l'ostéoinmunologie permet de comprendre comment le système immunitaire influence le tissu osseux par rapport à son remodelage, sa vascularisation, sa cicatrisation, sa résistance aux infections, autant de fonctions que l'on retrouve classiquement dans l'étiologie des ONM.

L'ustékinumab est un anticorps monoclonal IgG1 qui se lie spécifiquement à la sous-unité protéique p40 commune aux interleukines IL-12 et IL-23, les inhibant, perturbant donc la polarisation des lymphocytes T de type 1 (Th1) et 17 (Th17). Les Th1 sont classiquement décrits dans la lutte contre les bactéries intracellulaires et les protozoaires. Les Th17 interviennent dans la lutte contre les agents pathogènes extracellulaires et les champignons.



Fig. 3 Un mois après la chirurgie, la cicatrisation muqueuse était complète sur les 2 sites

L'ustékinumab est classiquement utilisé dans le traitement des maladies inflammatoires de l'intestin telles que la colite ulcéreuse et la maladie de Crohn ainsi que du psoriasis, et de l'arthrite psoriasique.

Néanmoins, la modulation des axes IL-12/Th1 et IL-23/Th17 interfère avec des fonctions biologiques du tissu alvéolaire (l'activation des ostéoclastes (RANK-L), la barrière épithéliale (Wnt), la vascularisation (VEGF), les réponses immunitaires adaptative et innée...). Autant de voies qui mises ensemble permettent de comprendre le rôle que peut jouer l'ustékinumab dans l'apparition de l'ONM.

Se calquant sur les recommandations de chirurgie digestive, arrêtant l'ustékinumab avant leur chirurgie, il semble sage d'interrompre le traitement 4 semaines avant et 4 semaines après une chirurgie dento-alvéolaire. Nous recommandons aussi un bilan dentaire avant l'instauration de traitement par ustékinumab.

Références:

- Brijs K, Miclotte I, Vermeire S, Darche V, Politis C. Osteonecrosis of the jaw in patients with inflammatory bowel disease treated with tumour necrosis factor alpha inhibitors. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2020 Mar;49(3):317-324. doi: 10.1016/j.ijom.2019.08.007. Epub 2019 Aug 27. PMID: 31466830.
- Zhang W, Gao L, Ren W, Li S, Zheng J, Li S, Jiang C, Yang S, Zhi K. The Role of the Immune Response in the Development of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. *Front Immunol.* 2021 Feb 25;12:606043. doi: 10.3389/fimmu.2021.606043. PMID: 33717086; PMCID: PMC7947359.