UNIVERSITÉ DE LORRAINE

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

ACADEMIE DE NANCY-METZ

UNIVERSITE HENRI POINCARE – NANCY I

FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE

Année 2010 N° 3438

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR
EN CHIRURGIE DENTAIRE

par

Pierre GALL
Né le 21 Juin 1985 à METZ (57)

IMPLANTS ET BISPHOSPHONATES : EVALUATION DU RISQUE D'OSTEOCHIMIONECROSE ET RAPPROCHEMENT AVEC L'IMPLANTOLOGIE EN SECTEUR IRRADIE ET L'OSTEORADIONECROSE

Présentée et soutenue publiquement
le 08 novembre 2010

Examinateurs de la thèse :

M. J.-P. LOUIS	Professeur des Universités	Président
M. D. VIENNET	Maître de Conférences des Universités	Juge
Mlle B. PHULPIN	Assistant Hospitalier Universitaire	Juge
M. C. SECKINGER	Praticien Hospitalier	Juge

Nancy-Université
Université Henri Poincaré

Faculté d'Odontologie

Président : Professeur J.P. FINANCE

Doyen : Docteur Pierre BRAVETTI

Vice-Doyens : Pr Pascal AMBROSINI - Dr Jean-Marc MARTRETTE

Membres Honoraires : Dr L. BABEL - Pr. S. DURIVAUX - Pr A. FONTAINE - Pr G. JACQUART - Pr D. ROZENCWEIG - Pr M. VIVIER

Doyen Honoraire : Pr J. VADOT

Sous-section 56-01 Odontologie pédiatrique	Mme	**DROZ Dominique (Desprez)**		Maître de Conférences
	M.	PREVOST Jacques		Maître de Conférences
	M.	BOCQUEL Julien		Assistant
	Mlle	PHULPIN Bérengère		Assistant
	M.	SABATIER Antoine		Assistant
Sous-section 56-02 Orthopédie Dento-Faciale	Mme	**FILLEUL Marie Pierryle**		Professeur des Universités*
	M.	BOLENDER Yves		Maître de Conférences
	Mlle	PY Catherine		Assistant
	M.	REDON Nicolas		Assistant
Sous-section 56-03		*Par intérim ARTIS Jean Paul*		Professeur 1er grade
	M.	JANOT Francis		Professeur Contractuel
Prévention, Epidémiologie, Economie de la Santé, Odontologie légale	Mme	JANTZEN-OSSOLA Caroline		Assistant
Sous-section 57-01 Parodontologie	M.	**AMBROSINI Pascal**		Professeur des Universités*
	Mme	BOUTELLIEZ Catherine (Bisson)		Maître de Conférences
	M.	MILLER Neal		Maître de Conférences
	M.	PENAUD Jacques		Maître de Conférences
	M.	GALLINA Sébastien		Assistant
	M.	JOSEPH David		Assistant
Sous-section 57-02 Chirurgie Buccale, Pathologie et Thérapeutique Anesthésiologie et Réanimation	M.	**BRAVETTI Pierre**		Maître de Conférences
	M.	ARTIS Jean-Paul		Professeur 1er grade
	M.	VIENNET Daniel		Maître de Conférences
	M.	WANG Christian		Maître de Conférences*
	M.	BALLY Julien		Assistant
	M.	CURIEN Rémi		Assistant
	Mlle	SOURDOT Alexandra		Assistante
Sous-section 57-03 Sciences Biologiques (Biochimie, Immunologie, Histologie, Embryologie, Génétique, Anatomie pathologique, Bactériologie, Pharmacologie)	M.	**WESTPHAL Alain**		Maître de Conférences*
	M.	MARTRETTE Jean-Marc		Maître de Conférences*
	Mlle	ERBRECH Aude		Assistante Associée au 01/10/2007
Sous-section 58-01 Odontologie Conservatrice, Endodontie	M.	**ENGELS-DEUTSCH Marc**		Maître de Conférences
	M.	AMORY Christophe		Maître de Conférences
	M.	MORTIER Eric		Maître de Conférences
	M.	CUNY Pierre		Assistant
	M.	HESS Stephan		Assistant
	Mlle	PECHOUX Sophie		Assistante
Sous-section 58-02 Prothèses (Prothèse conjointe, Prothèse adjointe partielle, Prothèse complète, Prothèse maxillo-faciale)	M.	**SCHOUVER Jacques**		Maître de Conférences
	M.	LOUIS Jean-Paul		Professeur des Universités*
	M.	ARCHIEN Claude		Maître de Conférences*
	M.	DE MARCH Pascal		Maître de Conférences
	M.	BARONE Serge		Assistant
	Mlle	BEMER Julie		Assistante
	Mlle	MONDON Hélène		Assistante
	Mlle	RIFFAULT Amélie		Assistant
	M.	SIMON Franck		Assistant
Sous-section 58-03 Sciences Anatomiques et Physiologiques Occlusodontiques, Biomatériaux, Biophysique, Radiologie	Mlle	**STRAZIELLE Catherine**		Professeur des Universités*
	M.	RAPIN Christophe (Section 33)		Professeur des Universités
	Mme	MOBY Vanessa (Stutzmann)		Maître de Conférences*
	M.	SALOMON Jean-Pierre		Maître de Conférences
	Mme	JAVELOT Cécile (Jacquelin)		Assistante Associée au 01/01/2009

souligné : ***responsable de la sous-section*** *temps plein

Mis à jour le 01.05.2010

Par délibération en date du 11 décembre 1972,
la Faculté de Chirurgie Dentaire a arrêté que
les opinions émises dans les dissertations
qui lui seront présentées
doivent être considérées comme propres à
leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner
aucune approbation ni improbation.

REMERCIEMENTS

Monsieur le Professeur Jean-Paul LOUIS :

Officier des Palmes Académiques.

Docteur en Chirurgie Dentaire.

Docteur en Sciences Odontologiques.

Docteur d'Etat en Odontologie.

Professeur des Universités.

Membre de l'Académie Nationale de Chirurgie Dentaire.

Sous-section : Prothèses.

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant la présidence de cette thèse.

Soyez assuré de notre reconnaissance et de notre profond respect.

Monsieur le Docteur Daniel VIENNET :

Docteur en Chirurgie Dentaire.

Docteur en Sciences Odontologiques.

Maître de Conférences des Universités.

Sous-section : Chirurgie buccale – Pathologie et Thérapeutique, Anesthésiologie et Réanimation.

Vous nous avez fait l'honneur de diriger cette thèse.

Veuillez trouver ici le témoignage de notre gratitude et de notre estime.

Mademoiselle le Docteur Bérengère PHULPIN :

Docteur en Chirurgie Dentaire.

Assistant hospitalier universitaire.

Sous-section : Pédodontie.

Nous vous remercions d'honorer notre travail de votre attention en acceptant de participer à notre jury de thèse.

Nous vous prions d'agréer toute notre gratitude.

Monsieur le Docteur Cédric SECKINGER :

Docteur en Chirurgie Dentaire.

Praticien Hospitalier.

Odontologiste des Hôpitaux.

Service d'Odontologie du CHR Metz-Thionville.

Nous vous remercions de nous avoir initié le sujet et d'avoir co-dirigé cette thèse.

Puissiez-vous trouver l'expression de nos sincères remerciements.

Nous remercions aussi :

Le Docteur Daniel RICHERT.

Le Docteur Philippe TRECHOT.

Le Docteur Michèle WACH-WICKER.

Le Docteur Daniel ANASTASIO et l'équipe du service d'Odontologie de l'hôpital Bel-Air à Thionville.

Le Colonel Bruno PENIGUEL et l'équipe du service d'Odontologie de l'Hôpital d'Instruction des Armées Legouest à Metz.

Le personnel du cabinet dentaire 5 rue de la Marne, 57250 MOYEUVRE-GRANDE.

A mes parents :

Hélène et Jean-François qui ont toujours cru en moi, m'ont toujours soutenu et sans qui je ne serais pas là où je suis aujourd'hui. Mille mercis.

A mes sœurs :

Marie et Sarah.

A Catherine.

A mes grands-parents.

A mon parrain, ma marraine et toute la famille.

A Léon, mon filleul.

A Gaston.

A Eline et Stephan.

A mes amis :

Pierre et Olivier, Simon, Christian, Tom, Mauricio et Caroline, Julien et Alexandra, Thibault et Victoria, Dida, Lolo, Dédé et tous ceux que j'ai oublié…

SOMMAIRE

Introduction. ……14

I – Données générales sur l'implantologie : ……17
1. Définition et objectif. ……..17
2. Indications. ……..17
3. Contre-indications. ……..18
4. L'ostéo-intégration. ……19

II – Données générales sur les bisphosphonates : ……29
1. Définition. ……...29
2. Structure moléculaire. ……29
3. Les différentes molécules. ……...30
4. Effets biologiques et pharmacologiques. ……31
5. Propriétés des bisphosphonates. ……..32
6. Les modes d'administration. ……...34
7. Indications. ……..36
8. Effets indésirables. ……..41
9. L'ostéochimionécrose des maxillaires. ……...43

III – Bisphosphonates et implantologie : ……58
1. Généralités. ……58
2. Influence des bisphosphonates sur la cicatrisation osseuse après mise en place d'implants. ……..58
3. Evaluation du rapport bénéfice/risque en fonction de la pathologie. ……60
4. Implants avec revêtement de bisphosphonates. ……..64
5. Données actuelles sur l'implantologie chez les patients traités par bisphosphonates. ...65
Commentaires. ……72

IV – Rapprochement avec l'implantologie en secteur irradié : ……...74
1. Radiothérapie de la sphère orofaciale. ……74
2. Ostéoradionécrose. ……..74
3. Implants dentaires, radiothérapie et risques d'ostéoradionécrose. ……..82

V – Recommandations actuelles et conduites à tenir : ……90
1. Recommandations pour les patients sujets à un traitement par bisphosphonates. ……..90
2. Prise en charge des patients présentant une ostéochimionécrose due aux bisphosphonates. ……93

VI – Conclusion. ……..96

VII – Cas cliniques. ……..99

1. Pose d'implant chez une patiente traitée par bisphosphonates. ……..99
2. Cas d'ostéochimionécrose due aux bisphosphonates. ……...102

VIII – Annexes. ……..106

IX – Table des matières. ……111

X – Table des illustrations. ……116

XI – Bibliographie. ……119

INTRODUCTION

Introduction :

L'implantologie est une partie de l'odontologie qui ne cesse d'évoluer et qui permet de proposer de nouvelles solutions thérapeutiques afin de restaurer la fonction et l'esthétique. Les implants ont permis de nouvelles perspectives dans la prise en charge des édentements qui auparavant ne pouvaient être réhabilités que par la solution amovible.

Après évaluation de l'état de santé général du patient, se pose le problème de l'environnement osseux du site implantaire. La quantité et la qualité du tissu osseux ainsi que la gestion du risque infectieux et du réglage occlusal sont des éléments essentiels à la réussite du traitement implantaire. L'ostéo-intégration de l'implant est indispensable à la pérennité de ce traitement.

Les bisphosphonates, appelés avant diphosphonates, sont des analogues structuraux des pyrophosphates inorganiques qui trouvent leurs principales indications médicales dans l'inhibition de la résorption osseuse, sont très souvent prescrits. Les bisphosphonates sont prescrits pour la prise en charge de l'ostéopénie et/ou des algies dans le traitement de pathologies malignes telles que l'hypercalcémie maligne ou les tumeurs malignes comme le myélome multiple, le cancer du sein, du poumon ou de la prostate et pour d'autres affections telle que la maladie de Paget, les dysplasies fibreuses et plus couramment pour l'ostéoporose. Ils peuvent être administrés par voie intraveineuse ou par voie orale.

Cependant, en 2003, Marx décrit les premiers cas d'ostéochimionécrose induits par les bisphosphonates appelés nécrose avasculaire des maxillaires dont le mécanisme de survenue n'est actuellement pas complètement élucidé. Cette ostéochimionécrose se traduirait le plus souvent par un retard de cicatrisation après une intervention au niveau de l'os alvéolaire.

Ce travail a donc pour objectif de corréler les données sur l'implantologie et sur les bisphosphonates afin de déterminer s'il est possible d'envisager une thérapeutique implantaire chez des patients traités par bisphosphonates en évaluant le risque d'apparition d'une ostéochimionécrose. La radiothérapie de la sphère orofaciale provoquant aussi une

modification de l'environnement osseux des maxillaires, un rapprochement sera fait avec l'implantologie en secteur irradié en évaluant le risque de survenue d'une ostéoradionécrose.

PREMIERE PARTIE :

DONNEES GENERALES SUR L'IMPLANTOLOGIE

I – Données générales sur l'implantologie :

1. Définition et objectif : [6, 17]

L'implantologie est une discipline qui consiste en la mise en place chirurgicale de racines artificielles appelées implants. Ces derniers permettent, quand cela est possible, une restauration fonctionnelle et esthétique plus adaptée aux besoins du patient. L'implant est constitué de titane, qui est un matériau biocompatible pouvant bénéficier de différents traitements de surface améliorant son ostéo-intégration.

L'objectif principal des implants est de pouvoir remplacer des dents manquantes ou d'aider à la stabilisation et à la rétention des appareils amovibles, notamment dans le cas de prothèses amovibles complètes avec des crêtes osseuses fines. Il est nécessaire que les implants mis en place soient ostéo-intégrés et permettent, par la restauration prothétique, de retrouver une fonction et une esthétique adéquate.

2. Indications : [17]

Les indications de la pose d'implants dentaires sont :

- L'édentement unitaire délimité par des dents adjacentes saines.
- L'agénésie dentaire.
- Le manque de rétention entrainant l'instabilité d'une prothèse amovible.
- L'inconfort lié au volume de la prothèse amovible.
- Le refus psychologique d'une prothèse amovible.
- La localisation et le nombre inadéquats de piliers résiduels.
- L'absence de piliers dentaires pour réaliser une prothèse fixée.

3. Contre-indications : [6, 9, 17]

3.1. Contre-indications générales absolues :

Les contre-indications générales absolues à la mise en place d'implants sont :

- Les cardiopathies à haut risque d'endocardite infectieuse.
- L'insuffisance coronarienne non contrôlée ou l'infarctus du myocarde récent.
- Les déficits immunitaires primitifs et secondaires.
- Les patients sous traitements immunosuppresseurs ou corticoïdes au long cours dans le cas de transplantation par exemple.
- Les cancers.
- Les maladies osseuses.
- L'âge (adolescent encore en croissance).

3.2. Contre-indications générales relatives :

Les contre-indications générales relatives à la mise en place d'implants sont :

- Le diabète non équilibré.
- La grossesse.
- L'insuffisance coronarienne.
- Les maladies auto-immunes.
- La séropositivité.
- L'absorption de drogues ou d'alcool.
- Les maladies psychiatriques ou les troubles psychologiques.
- La prise de médicaments anticoagulants.
- L'irradiation cervico-faciale.

La présence de plusieurs contre-indications relatives ou d'une contre-indication absolue doit faire reconsidérer le plan de traitement initial.

3.3. Contre-indications locales :

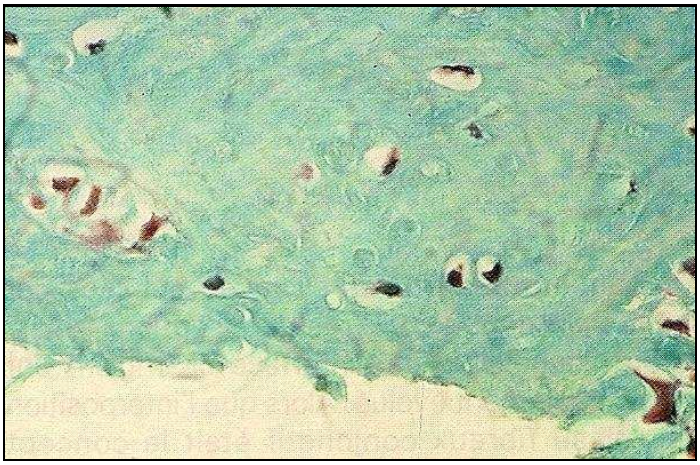
Les contre-indications locales nécessitant une correction avant la mise en place d'implants sont :

- La mauvaise hygiène buccale.
- Les pathologies des muqueuses buccales (candidoses, lichens plans…).
- Les atteintes parodontales non stabilisées.
- Les troubles de l'occlusion (ADAM, bruxisme).
- Les lésions osseuses proches du site d'implantation (granulome, kyste…).
- La quantité osseuse insuffisante.
- La proximité d'éléments vasculaires ou nerveux.

4. L'ostéo-intégration :

4.1. Définition : [4, 9, 17, 71]

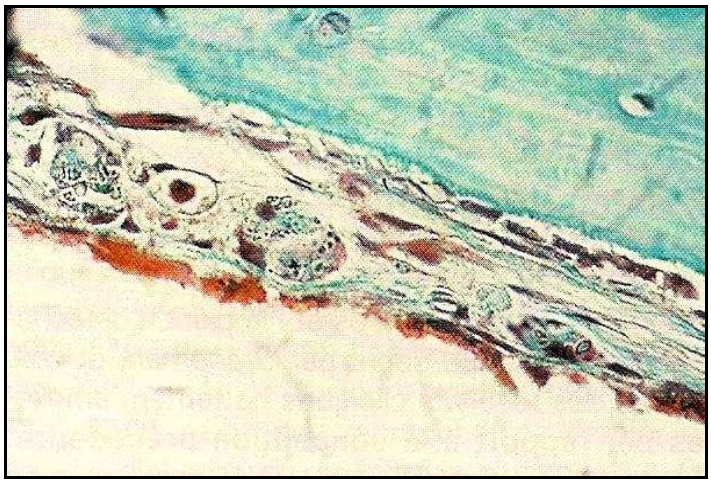
L'ostéo-intégration (fig. 1-1) correspond au contact direct qui se crée entre l'os et la surface de l'implant sans interposition de tissu conjonctif. Ce concept a été décrit en 1969 par Brånemark qui proposa le terme d'ostéo-intégration dans un article publié en 1977 [71].



[Fig. 1-1 : L'ostéo-intégration.] [9]

Il s'agit d' « une jonction anatomique et fonctionnelle directe entre l'os vivant remanié et la surface de l'implant mis en charge » [17].

On peut réaliser aujourd'hui des ancrages permanent grâce à ce concept d'ostéo-intégration qui présente une grande stabilité dans le temps contrairement à la fibro-intégration (fig. 1-2) où un tissu fibreux conjonctif s'interpose entre l'os et l'implant qui était censé amortir les contraintes mécaniques mais qui présente des résultats peu stables à moyen et long termes selon les études de Bert (1981, 1985, 1986) [9].



[Fig. 1-2 : La fibro-intégration.] [9]

4.2. Le tissu osseux :

4.2.1. Définition : [1, 14]

Le tissu osseux est un tissu conjonctif calcifié composé d'une phase organique (20 à 40 %), d'une phase minérale (50 à 60 %), d'eau (5 à 10 %) et de lipides (moins de 3 %).

La phase minérale est essentiellement constituée de cristaux d'hydroxy-apatite ($Ca_{10}[PO_4]_6[OH]_2$).

Les os maxillaire et mandibulaire sont, comme toutes les pièces osseuses du corps humain, composés d'un tissu osseux cortical dont le niveau de remodelage est lent chez l'adulte et d'un tissu osseux spongieux qui présente un niveau de remodelage plus rapide.

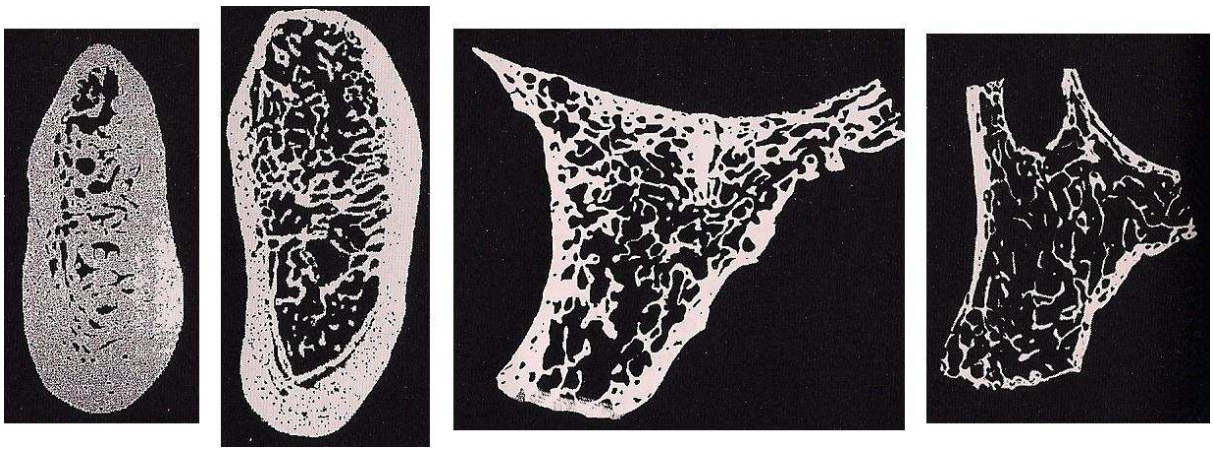
On peut considérer que chaque année, 10 à 15 % du squelette se renouvelle.

4.2.2. Les différents types d'os : [6, 17]

La classification de l'os en plusieurs types permet d'évaluer sa qualité car l'environnement osseux va jouer un rôle prédominant dans l'ostéo-intégration de l'implant. En effet la réponse osseuse autour de l'implant va varier en fonction de l'os, s'il est cortical ou spongieux.

La classification histologique proposée par Lekholm et Zarb (1985) est basée sur la répartition entre l'os cortical et l'os spongieux (fig. 1-3) :

- type I : os dense principalement cortical. Il n'y a presque pas d'os spongieux.
- type II : os composé d'os cortical et d'os spongieux.
- type III : os composé d'une fine couche corticale et d'une partie d'os spongieux importante présentant de denses trabéculations.
- type IV : os composé d'une fine couche corticale mais associée à un os spongieux réduit avec de faibles trabéculations.



[Fig. 1-3 : Classification histologique de Lekholm et Zarb. De gauche à droite : type I à la mandibule ; type II à la mandibule ; type III au maxillaire ; type IV au maxillaire] [17]

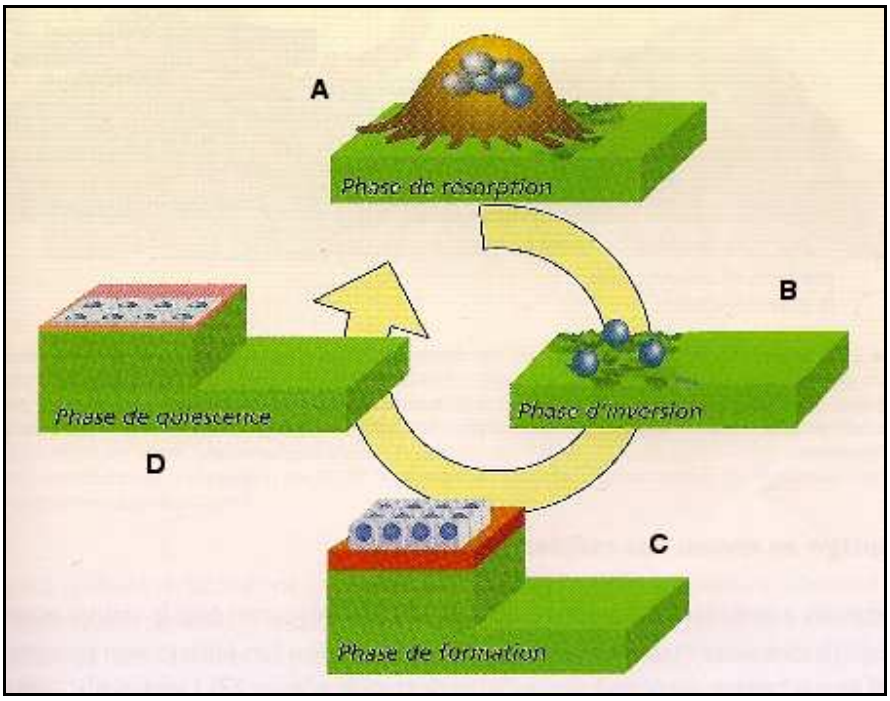
Selon Trisi et Rao (1999), cette classification histologique serait peu appropriée en clinique, d'où leur classification en trois groupes :

- os dense : pas de délimitation entre la partie corticale et la partie spongieuse ;
- os de densité normale : sensibilité lors du passage entre la partie corticale et la partie spongieuse.
- os de faible densité : la partie corticale et la partie spongieuse sont facilement franchies avec peu de résistance.

4.2.3. Le remaniement osseux : [1, 14]

Le remaniement osseux est un cycle permanent qui permet de remplacer l'os ancien par de l'os nouveau. Ce remaniement osseux se décompose en quatre phases : Activation, Résorption, Inversion et Apposition. Ce cycle est communément appelé cycle A.R.I.A.

Le processus de remodelage osseux peut être altéré et ainsi entraîner des modifications de la densité et de l'architecture osseuse conduisant à long terme à une ostéoporose, une ostéomalacie ou une maladie ostéocondensante.



[Fig. 1-4 : Cycle du remaniement osseux. Phase d'activation entre D et A. A : Phase de résorption. B : Phase d'inversion. C : Phase de formation ou apposition] [14]

4.2.3.1. La phase d'activation :

L'activation d'une unité de remodelage osseux commence sous l'influence d'un stimulus hormonal ou d'une information venant des ostéocytes comme les contraintes mécaniques. Les cellules bordantes se rétractent et vont résorber la fine couche de collagène non calcifiée et permettre ainsi aux précurseurs ostéoclastiques de s'approcher de la surface osseuse et de se différencier en ostéoclastes.

4.2.3.2. La phase de résorption :

Commence alors la phase de résorption. Les ostéoclastes vont créer une zone de résorption en érodant la surface trabéculaire progressant de proche en proche en creusant à environ 40 µm de profondeur. L'ostéoclaste se détache ensuite par une augmentation de la concentration intracellulaire en Ca^{2+}.

4.2.3.3. La phase d'inversion :

Des cellules mononuclées de nature imprécise vont se déposer dans la zone érodée par les ostéoclastes. Il s'agit de la phase d'inversion. Il y a un couplage résorption-formation assuré par différents systèmes moléculaires (facteurs de croissance) et par les cytokines des cellules précurseurs. Les facteurs de croissance (TGF-β, IGF, BMP), jusqu'alors inactifs et enfouis dans la matrice osseuse, libérés par les ostéoclastes dans le milieu environnant vont permettre aux cellules stromales de se différencier localement en ostéoblastes.

4.2.3.4. La phase d'apposition :

La phase d'apposition commence et les ostéoblastes vont apposer des premières lamelles de tissu ostéoïde. Ils élaborent progressivement une nouvelle unité de structure où certains ostéoblastes vont s'emmurer pour devenir des ostéocytes. Les ostéoblastes vont aussi enfouir dans la matrice osseuse des facteurs de croissance sous forme inactive. Une fois cette phase terminée, les ostéoblastes qui n'auront pas disparu par apoptose vont s'aplatir pour se transformer en cellules bordantes.

4.2.4. La cicatrisation osseuse après la mise en place d'un implant : [17]

Immédiatement après la mise en place de l'implant, plusieurs zones osseuses sont décrites. Au contact de l'implant, un hématome est contenu dans l'espace formé par les spires, une zone osseuse est forcément endommagée par le traumatisme de la mise en place de l'implant au niveau mécanique et thermique, et au abord de la zone implantaire on retrouve une zone osseuse non atteinte.

La réponse de l'os à cette implantation est la même que pour toute effraction du tissu osseux. L'hématome circonscrit par les spires de l'implant va se transformer en os et la zone d'os endommagée va guérir par un remaniement osseux (cycle A.R.I.A.). On observera aussi un remodelage osseux du cal osseux formé à l'interface os-implant.

Les bisphosphonates entrainant une inhibition de la résorption osseuse vont modifier ce cycle physiologique et en particulier la phase de résorption, influant ainsi sur toutes les autres phases du cycle. Ces modifications dues aux bisphosphonates seront développées dans le chapitre concernant les bisphosphonates et l'implantologie (III-3 : Influence des bisphosphonates sur la cicatrisation osseuse après mise en place d'implants).

4.3. Les critères de succès de l'ostéo-intégration : [3, 9]

Le succès implantaire se définit par le fait qu'un implant remplisse sa fonction, c'est-à-dire qu'il soit ostéo-intégré et qu'il procure au patient un confort maximal sans symptômes de pathologie.

Les critères de succès de l'ostéo-intégration selon Albrektsson et coll. (1986) sont cliniques et radiologiques. Selon Albrektsson et coll., les critères minimum de succès sont de l'ordre de 85 % après un recul de 5 ans et de l'ordre de 80 % après 10 ans. Selon les données actuelles de la littérature, le taux de survie global des implants est d'environ 90 à 95%.

4.3.1. Les critères de succès cliniques :

Au niveau clinique, l'implant doit être immobile et présenter un son clair à la percussion. L'environnement parodontal de l'implant doit être exempt de douleurs, infections, neuropathies, paresthésies ou lésions du canal dentaire.

4.3.2. Les critères de succès radiologiques :

Au niveau radiologique, il ne doit pas y avoir d'image radioclaire péri-implantaire et la perte osseuse verticale doit être inférieure à 0,2 mm par an dès la seconde année suivant sa mise en fonction.

4.4. Les facteurs de réussite de l'ostéo-intégration : [9]

Brånemark définit six facteurs qui permettent d'obtenir des résultats prévisibles sur la capacité de l'implant de s'ostéo-intégrer. Trois facteurs dépendent de l'implant lui-même et les trois autres dépendent de l'opérateur.

4.4.1. Les facteurs dépendant de l'implant :

Les facteurs dépendant de l'implant sont la biocompatibilité du matériau, le dessin de l'implant et l'état de surface du matériau.

4.4.1.1. La biocompatibilité du matériau :

La biocompatibilité du matériau dans lequel est usiné l'implant est indispensable à une bonne tolérance par l'organisme. D'après Brånemark, le titane est « commercialement pur » car il contient moins de 0,25 % d'impuretés. D'après de nombreuses études, le titane ne serait ni cancérigène, ni allergène, ni toxique pour l'organisme. Une couche d'oxyde très tenace issue d'une corrosion primaire le protègerait d'une corrosion en profondeur.

4.4.1.2. Le dessin de l'implant :

Il existe plusieurs dessins d'implants (vis, cylindre, lames) mais il est nécessaire d'avoir un dessin d'implant qui correspond à une instrumentation calibrée qui va permettre une meilleure

stabilité primaire de l'implant. Il y a aujourd'hui des implants double ou triple-hélice qui vont favoriser encore plus la stabilité primaire.

4.4.1.3. L'état de surface de l'implant :

L'état de surface de l'implant va influencer sa capacité à s'ostéo-intégrer. La couche d'oxyde que présente le titane va favoriser l'ostéo-intégration par une réaction biochimique qui va créer une liaison difficile à détruire si l'implant n'a pas été contaminé de son emballage jusqu'au moment où il est implanté. D'après l'étude de Hoedt (1986), une surface rugueuse donne une meilleure adhérence à l'os qu'une surface lisse. Le sang qui recouvre en premier la surface de l'implant va permettre la colonisation cellulaire par l'adhésion des protéines plasmatiques. L'état de surface de l'implant va être différent selon l'étage gingival plutôt lisse ou l'étage osseux plutôt rugueux.

4.4.2. Les facteurs dépendant de l'opérateur :

Les facteurs dépendant de l'opérateur sont la préparation du site osseux, la technique chirurgicale et les conditions de mise en charge.

4.4.2.1. La préparation du site osseux :

La façon dont le site osseux est préparé va influencer sa cicatrisation. Le principal élément qui empêcherait une cicatrisation correcte de l'os est la chaleur qui est produite par les instruments rotatifs. D'après Eriksson et coll. (1983) [9], une température de 47° pendant une minute serait la limite tolérée par l'os pour prétendre à un remodelage osseux normal à long terme. Il est important d'utiliser des instruments avec une efficacité de coupe maximale, un encrassement minimal lors du forage, une vitesse de rotation acceptable en fonction des différentes séquences de forage et une irrigation constante.

4.4.2.2. La technique chirurgicale :

Toute intervention, et en particulier la chirurgie implantaire, doit être réalisée dans des conditions d'asepsie strictes (salle, matériel et personnel) qui contribueront grandement à la

réussite du traitement. La formation du praticien et de l'équipe qui l'entoure doit être optimale afin de limiter les mouvements parasites qui pourraient contaminer le champ opératoire.

4.4.2.3. Les conditions de mise en charge :

Selon Brånemark, l'ostéo-intégration serait obtenue en enfouissant l'implant et en le laissant en nourrice afin d'obtenir le contact direct entre l'os et l'implant. Le fait de le mettre en charge immédiatement conduirait à une fibro-intégration.

Cependant, aujoud'hui de nouveaux concepts de mise en charge immédiate avec des techniques en un temps chirurgical dans certains cas avec des indications bien précises ont été éprouvées avec de bons résultats.

4.5. Les échecs de l'ostéo-intégration : [9]

L'ostéo-intégration peut échouée par :

- Un échauffement de l'os lors de la préparation du site receveur.
- Une surpression de l'implant contre l'os, ce qui va créer une couche hyaline.
- Une mise en charge prématurée.
- Un défaut de stabilisation primaire.
- La présence de micromouvements supérieurs à 150µm quelques jours après leur mise en place.
- Une infection per-opératoire.

On qualifiera d'échec primaire ou immédiat l'absence d'ostéo-intégration à la fin de la période dite de « cicatrisation » et d'échecs secondaires ou tardifs la péri-implantite et les complications d'origine mécanique.

DEUXIEME PARTIE :

DONNEES GENERALES SUR LES BISPHOSPHONATES

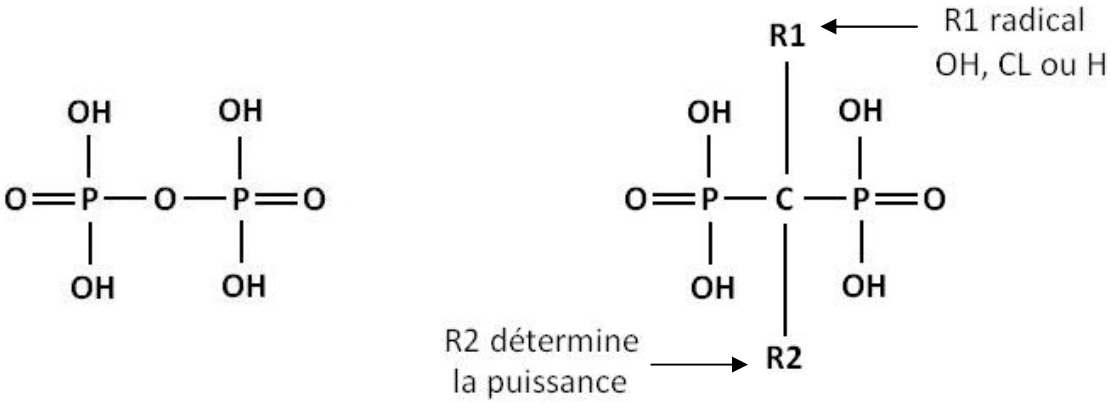
II – Données générales sur les bisphosphonates :

1. Définition : [1, 2, 3]

Les bisphosphonates sont des médicaments qui ralentissent le remodelage osseux par inhibition de l'activité des ostéoclastes, la masse osseuse étant maintenue. Il s'agit d'analogues structuraux des pyrophosphates inorganiques qui ne sont pas métabolisés par l'organisme. Leurs premières utilisations chez l'homme datent des années 60 après la découverte de la propriété des pyrophosphates à inhiber la formation et la destruction des cristaux d'hydroxyapatite. Les bisphosphonates sont devenus des produits de référence pour le traitement des affections ostéolytiques, bénignes ou malignes, par leurs propriétés anti-résorbantes.

2. Structure moléculaire : [1, 21]

Les bisphosphonates présentent une structure analogue aux pyrophosphates inorganiques. L'atome central d'oxygène de la liaison P-O-P du pyrophosphate inorganique est remplacé par un atome de carbone qui permet aux bisphosphonates de résister à l'hydrolyse enzymatique. A ce carbone central sont rattachés deux radicaux. Le premier, le radical R1, est souvent un radical hydroxyl (OH) qui favorise l'adhésion au tissu osseux minéral mais peut aussi être un atome d'hydrogène (H) ou un atome de chlore (Cl). Le deuxième, le radical R2, va déterminer la puissance d'action des bisphosphonates selon sa structure (Fig. 2-1). Ce radical R2 va permettre de différencier plusieurs formes de bisphosphonates. En effet si le radical R2 ne comporte pas d'atome d'azote, il s'agit d'un bisphosphonate dit « simple ». Ce sont les bisphosphonates de première génération. Par contre s'il contient un atome d'azote, la molécule sera classée dans le groupe des aminobisphosphonates qui sont subdivisés en bisphosphonates de deuxième et de troisième génération. La molécule considérée comme celle de référence est l'étidronate, un produit de première génération.



Pyrophosphate inorganique **Bisphosphonates**

[Fig. 2-1 : Structure du pyrophosphate inorganique et des bisphosphonates.] [1]

3. Les différentes molécules : [1, 21]

Les bisphosphonates de première génération sont l'étidronate, le clodronate et le tiludronate.

Le pamidronate et l'alendronate sont des bisphosphonates de deuxième génération.

Les bisphosphonates de troisième génération sont le zolédronate, le risédronate et l'ibandronate (Tableau 1).

DCI	Nom commercial	R1	R2	Puissance
Bisphosphonates de première génération :				
Etidronate	Didronel®	OH	CH3	1
Clodronate	Clastoban®	Cl	Cl	10
Tiludronate	Skélid®	H	S-Cl	10

Bisphosphonates de deuxième génération :				
Pamidronate	Arédia®	OH	CH2-CH2-NH2	100
Alendronate	Fosamax® Fosavance®	OH	CH2-CH2-CH2-NH2	1000
Bisphosphonates de troisième génération :				
Risédronate	Actonel®	OH	CH2-C5H4-N	5000
Ibandronate	Bondronat® Bonviva®	OH	CH2-CH2-N-C5H11	10000
Zolédronate	Zometa® Aclasta®	OH	CH2-C3H3N2	20000

[Tableau 1 : Structure moléculaire et puissance des bisphosphonates commercialisés.] [1, 21]

4. Effets biologiques et pharmacologiques :

4.1. Effets biologiques : [1, 2, 21]

Les bisphosphonates ont deux principaux effets biologiques. Ils inhibent la calcification dans les tissus mous et ils inhibent la résorption osseuse.

4.1.1. Inhibition de la calcification dans les tissus mous :

Les bisphosphonates ont une propriété régulatrice sur le métabolisme du calcium endogène ce qui leur permet de prévenir les calcifications ectopiques. Ces calcifications extra-osseuses sont prévenues aussi par l'effet des bisphosphonates sur le cholestérol, l'élastine et le collagène des parois artérielles. En effet en empêchant l'accumulation des lipoprotéines dans

les macrophages, qui représente la première phase du processus d'athérosclérose, les bisphosphonates ont un effet bénéfique dans les calcifications artérielles.

Ils ont récemment été utilisés dans le traitement des calcifications intracérébrales.

4.1.2. Inhibition de la résorption osseuse :

Les bisphosphonates se fixent de façon sélective sur la structure cristalline de l'hydroxy-apatite de la phase minérale du tissu osseux. Les ostéoclastes absorbent les bisphosphonates et perdent leur fonction ce qui entraine leur apoptose.

Les bisphosphonates simples, qui ne possèdent pas de groupement amine dans leur radical R2, se substituent à l'ATP pour former un métabolite cytotoxique. Par contre les aminobisphosphonates interfèrent avec les mécanismes de signalisation intracellulaire entrainant l'inhibition de l'activité de résorption des ostéoclastes.

4.2. Effets pharmacologiques : [2, 21, 33]

Les bisphosphonates ont une affinité très forte pour l'os. Ils sont utilisés au long cours pour des pathologies durables. Leur demi-vie d'élimination peut s'étaler sur plusieurs années surtout pour les bisphosphonates de 2ème et 3ème génération. Il y a une accumulation des bisphosphonates au sein du tissu osseux qui est augmentée par les fortes posologies et la voie d'administration intraveineuse. En effet leur biodisponibilité est très faible pour la voie orale (moins de 5%) alors que pour la voie intraveineuse, elle est supérieure à 50% [21, 33]. Leur demi-vie plasmatique est de quelques heures alors que leur demi-vie osseuse est supérieure à dix ans [33].

5. Propriétés des bisphosphonates :

Les bisphosphonates présentent plusieurs propriétés. Ils ont une propriété anti-angiogénique, anti-inflammatoire, anti-résorption et anti-tumorale. Ces propriétés particulières anti-résorption et anti-angiogénique des bisphosphonates pourraient poser problème lors de la mise en place d'implants pour leur ostéo-intégration et seront étudiées dans le chapitre

concernant les bisphosphonates et l'implantologie (III-3 : Influence des bisphosphonates sur la cicatrisation osseuse après mise en place d'implants.)

5.1. Propriété anti-angiogénique : [1, 2, 5, 21, 33, 34, 38, 39]

L'angiogénèse correspond à la formation de nouveaux vaisseaux dans les processus de réparation ou de croissance. Les bisphosphonates possédant un groupement amine auraient cette propriété d'être anti-angiogénique, ce qui participerait à la diminution de la vascularisation. Ils diminueraient la prolifération des cellules endothéliales, augmenteraient leur apoptose, diminueraient la formation des capillaires ainsi que le taux circulant de V.E.G.F. (Vascular Endothelial Growth Factor) [33]. Les ostéonécroses seraient donc très certainement d'origine ischémique. Le zolédronate et l'ibandronate auraient la capacité d'inhiber l'angiogénèse ou la néovascularisation, processus nécessaire à la croissance tumorale et à la dissémination métastatique. Cette action anti-angiogénique associée à une perturbation du remodelage osseux serait responsable d'une ischémie chronique qui fragiliserait l'os, présentant ainsi des micro-altérations de ses propriétés biomécaniques. **L'effet anti-angiogénique pourrait être comparé à l'effet de la radiothérapie qui altère le métabolisme osseux avec une hypovascularisation, une hypocellularité et une hypoxie** [21] (Règle des « 3H » de Marx).

5.2. Propriété anti-inflammatoire : [2, 67]

Les bisphosphonates auraient une propriété anti-inflammatoire en inhibant certaines cytokines. Le pamidronate serait un traitement efficace pour certaines personnes atteintes du syndrome SAPHO et ne répondant pas ou plus au traitement par anti-inflammatoires non stéroïdiens (A.I.N.S.), corticostéroïdes ou méthotrexate.

5.3. Propriété anti-résorption : [1, 2, 33]

Les bisphosphonates, après avoir adhéré à l'hydroxy-apatite de la trame osseuse minérale, sont absorbés sélectivement par les ostéoclastes ce qui induirait leur apoptose. Au niveau cellulaire, il y a une **inhibition du développement des ostéoclastes** à partir de leurs

précurseurs les monocytes, une **augmentation de leur apoptose** et une **réduction de leur activité** [33]. Au niveau moléculaire, les bisphosphonates non aminés de première génération sont métabolisés en analogues d'ATP non hydrolysables cytotoxiques pour les ostéoclastes. Les dérivés aminés inhibent la voie du mévalonate et empêchent la phénylation de protéines essentielles à la fonction des ostéoclastes mais entraine aussi une accumulation d'ATP non hydrolysables qui induit l'apoptose des ostéoclastes.

Le turn-over osseux est ainsi diminué. Le relargage des cytokines liées à la résorption osseuse ne se faisant plus, les ostéoblastes ne sont plus recrutés et les ostéocytes ne sont pas remplacés. La matrice minérale n'est alors plus maintenue, des microfractures apparaissent, et l'os voit ses propriétés mécaniques altérées.

5.4. Propriété anti-tumorale : [2, 16, 33]

Les bisphosphonates ont une action anti-tumorale propre. On les utilise en oncologie pour le traitement des tumeurs osseuses d'origine hématologique ou métastatique qui s'accompagnent d'une ostéolyse. Les aminobisphosphonates auraient cette propriété anti-tumorale en diminuant l'adhésion des cellules tumorales à la matrice osseuse, en diminuant la prolifération des cellules tumorales et en augmentant l'apoptose de celles-ci. De plus, il a été démontré que les bisphosphonates avaient un effet anti-tumoral direct sur les néoplasies malignes (Van der Pluijm et coll., 1995) [16].

6. Les modes d'administration : [1, 3, 21, 33]

Les bisphosphonates ont chacun une structure chimique et physico-chimique ainsi que des caractéristiques biologiques spécifiques. Leur activité, leur cinétique pharmacologique et leur toxicité sont donc différentes. Les modes d'administration de ces médicaments sont de deux types : par voie orale ou par voie intraveineuse. Selon le mode d'administration, le risque de développement d'une ostéonécrose est plus ou moins élevé. Ce risque serait plus élevé pour des patients traités par des bisphosphonates administrés par voie intraveineuse, en particulier pour les patients traités par zolédronate que pour ceux traités par pamidronate seul ou

association pamidronate puis zolédronate, sachant que l'activité antirésorbante du pamidronate est inférieure à celle du zolédronate.

6.1. Les bisphosphonates par voie orale :

BISPHOSPHONATES	POSOLOGIE
Alendronate (Fosamax®, Fosavance®)	10 mg/j 70 mg/semaine
Risédronate (Actonel®)	5mg/j 35mg/semaine
Ibandronate (Bondronat® Bonviva®)	50mg/semaine

[Tableau 2 : Les bisphosphonates par voie orale et leur posologie.] [1, 3, 21, 33]

6.2. Les bisphosphonates par voie intraveineuse :

BISPHOSPHONATES	POSOLOGIE
Zoledronate (Zometa®) (Aclasta®)	4 mg/mois 5mg/an
Pamidronate (Arédia®)	30, 60 ou 90 mg/mois

Ibandronate (Bonviva® Bondronat®)	2 ou 6 mg/mois

[Tableau 3 : Les bisphosphonates par voie intraveineuse et leur posologie.] [1, 3, 21, 33]

7. Indications : [1, 2, 76]

Les indications des bisphosphonates se sont progressivement élargies. D'abord prescrits pour le traitement de la maladie osseuse de Paget, on les utilise aujourd'hui pour le traitement et la prévention de l'ostéoporose, pour le traitement de l'hypercalcémie maligne et des tumeurs osseuses d'origine hématologique ou métastatique qui sont accompagnées d'une ostéolyse et depuis peu de temps pour le traitement du syndrome SAPHO, de la nécrose aseptique de la hanche, de certaines dysplasies fibreuses des os et de l'ostéogénèse imparfaite. Les bisphosphonates auraient aussi une indication parodontale.

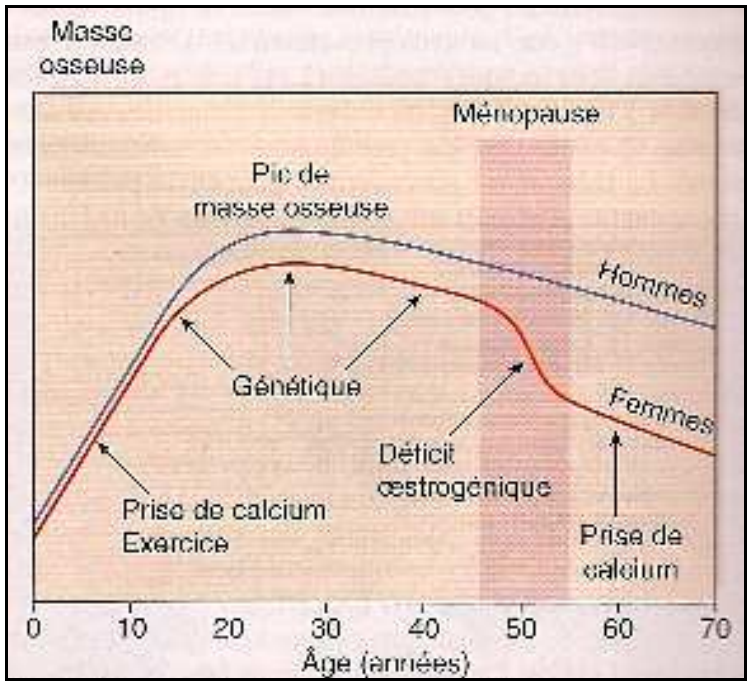
7.1. La maladie de Paget : [1, 68]

La maladie de Paget est caractérisée par une résorption et une formation d'os accrues et désorganisées, focales et multifocales dans l'ensemble du squelette. Les os les plus touchés sont le bassin, le fémur, le tibia, le rachis lombaire, le crâne et l'omoplate. Cette maladie est rare avant 40 ans mais touche environ 7% des sujets ayant atteint 80 ans. L'incidence est très différente selon les régions du monde ce qui montre le rôle important des facteurs génétiques. La maladie de Paget entraîne des déformations et des douleurs osseuses avec des risques de fractures pathologiques. L'architecture normale de l'os est altérée et sa résistance mécanique est diminuée. Les ostéoclastes sont beaucoup plus gros que la normale pouvant contenir jusqu'à 100 noyaux. Cette maladie est souvent découverte fortuitement. L'augmentation des phosphatases alcalines avec un taux normal de calcium et de phosphore traduit une augmentation de l'activité des ostéoblastes. L'examen radiologique ainsi que la scintigraphie osseuse permet de confirmer le diagnostic.

Les bisphosphonates vont permettre de réduire le renouvellement osseux dans les lésions pagétiques et peuvent contribuer à la restauration d'une architecture normale de l'os. L'étidronate (400 mg/j pendant 4 à 6 mois), le pamidronate et le tiludronate (400 mg/j per os pendant 3 à 6 mois) sont utilisés pour traiter la maladie de Paget.

7.2. L'ostéoporose : [1, 14, 41, 68]

L'ostéoporose est caractérisée par une diminution de la masse osseuse qui entraine une augmentation du risque de fractures osseuses caractéristiques notamment des vertèbres (sous forme de « tassements » vertébraux), de l'extrémité supérieure du fémur et de l'extrémité distale de l'avant-bras. La micro-architecture du tissu osseux est détériorée. Cette pathologie est très fréquente avec environ 30% des femmes touchées après 50 ans et 70% à partir de 80 ans. Les facteurs hormonaux et nutritionnels sont les éléments essentiels entraînant la perte osseuse. Il existe deux formes d'ostéoporose : l'ostéoporose post-ménopausique et les ostéoporoses secondaires comme l'ostéoporose induite par la corticothérapie. La densitométrie osseuse va permettre d'identifier l'ostéoporose. Les bisphosphonates vont prévenir la perte osseuse. Ils constituent une alternative à l'hormonothérapie substitutive mal tolérée. L'alendronate (10 mg/j et supplémentation en calcium) et le risédronate (5 mg/j) représentent le traitement le plus prescrit pour la prévention et le traitement de l'ostéoporose. Selon la Haute Autorité de Santé (H.A.S.), le traitement de l'ostéoporose par bisphosphonates doit être d'au moins 4 ans. Au-delà de 5 ans de traitement, il n'y a pas de preuves formelles de l'efficacité anti-fracturaire.



[Fig. 2-2 : Evolution de la perte osseuse en fonction de l'âge, chez les hommes et les femmes.] [68]

7.3. Les hypercalcémies malignes : [1, 68]

L'hypercalcémie est probablement la complication métabolique la plus fréquente des affections malignes. Cette augmentation anormale de la calcémie est le plus souvent due à la libération de protéine apparentée à la PTH par des tumeurs solides comme le carcinome du sein, du poumon ou du système génito-urinaire ainsi que le myélome multiple. Environ 30% des patients atteints par ces tumeurs présentent une hypercalcémie associée. Les bisphosphonates normalisent la calcémie chez plus de 90% des patients. Le pamidronate par exemple (90 mg en intraveineuse passé en 4 heures) va entrainer une chute de la calcémie au bout de 2-3 jours et durant quelques semaines.

7.4. Les lésions osseuses ostéolytiques : [1, 30, 68]

Ces lésions peuvent être une tumeur osseuse primitive ou des lésions ostéolytiques métastatiques. Des facteurs locaux augmentent la formation et l'activité des ostéoclastes ce qui entraine la résorption de l'os entourant les métastases. Ces lésions osseuses se traduisent typiquement par des douleurs osseuses, des fractures pathologiques ou encore des symptômes

neurologiques par compression radiculaire ou médullaire. La formation de nouvelles lésions est diminuée par les bisphosphonates qui inhibent l'activité des ostéoclastes. Le clodronate per os et le pamidronate par voie intraveineuse ont été largement utilisés et il a été montré qu'ils diminuent le risque de fractures pathologiques, les douleurs osseuses et la morbidité des patients atteints de cancer comme le myélome multiple ou le cancer du sein.

7.5. Le syndrome SAPHO : [1, 67]

Le syndrome SAPHO a été rencontré plus souvent au cours de ces dernières années. Ce syndrome désigne un ensemble d'atteinte cutanée, articulaire et osseuse. Les initiales SAPHO regroupe les différentes manifestations de la maladie que l'on peut observer : Synovite, Acné, Pustulose palmo-plantaire, Hyperostose, Ostéite.

La synovite est une inflammation de la partie qui entoure l'articulation et se caractérise par une articulation enflée et douloureuse.

L'acné est une inflammation chronique des follicules pilo-sébacés qui s'obstruent.

La pustulose palmo-plantaire est une inflammation qui se caractérise par l'apparition de pustules sur la paume des mains ou la plante des pieds qui sèchent puis desquament.

L'hyperostose correspond à une croissance excessive d'un os qui se manifeste par un épaississement puis une déformation.

L'ostéite est définie comme une inflammation de l'os.

L'ostéomyélite multifocale chronique récidivante est une des manifestations cliniques la plus souvent rencontrée.

Le pamidronate semble être un mode très efficace de thérapie pour les patients avec le syndrome SAPHO en diminuant les douleurs et en ayant une action favorable sur les lésions de pustulose [67].

7.6. La nécrose aseptique de la hanche : [72, 77]

La nécrose aseptique de la hanche se caractérise par une ostéonécrose sans cause infectieuse de la tête fémorale a priori d'origine ischémique. Cette affection survient entre 30 et 60 ans avec une prédominance masculine. Elle évolue plus ou moins rapidement vers une douleur avec une limitation des mouvements.

D'après l'étude d'Argawala [77] sur 395 patients présentant une nécrose avasculaire de la hanche et traités par alendronate par voie orale pendant 3 ans avec un suivi moyen de 4 ans (de 1 à 8 ans), il semblerait que les bisphosphonates, s'ils sont administrés au commencement de la maladie, permettraient une amélioration importante de la fonction clinique et une réduction du taux d'effondrement de la tête fémorale.

7.7. L'ostéogénèse imparfaite : [1, 68, 78]

L'ostéogénèse imparfaite est une affection rare du nourrisson et de l'enfant qui se caractérise par une ostéoporose sévère avec des fractures multiples. La sévérité de cette pathologie est très variable en fonction du siège de la mutation des gènes codant pour le collagène de type I.

Le tableau clinique va des formes graves avec fractures multiples aux formes relativement légères qui peuvent n'être détectées qu'à l'âge adulte simulant une ostéoporose idiopathique.

On retrouve des problèmes dentaires liés à la dentinogenèse imparfaite. Des mesures de prévention sont nécessaires. Une bonne hygiène buccodentaire et un apport fluoré local et général doivent être instaurés.

Le pamidronate (Aredia®) administré par voie intraveineuse permet de diminuer le taux de fractures et les douleurs. La posologie et la durée du traitement va varier selon la gravité de la maladie et l'âge de l'enfant. Cependant cette thérapeutique reste en cours d'évaluation [78].

7.8. Les indications parodontales : [27, 40]

Les parodontites provoquent des pertes osseuses importantes qui ne peuvent se régénérer et entrainent à terme des mobilités dentaires qui conduisent inexorablement vers la perte des dents par disparition du tissu de soutien qu'est l'os.

L'étude de Jeffcoat M.K. [27] se base sur 335 patients âgés de 30 à 79 ans divisés en deux groupes randomisés dont un prenait 70mg d'alendronate une fois par semaine et l'autre prenait un placebo. Les patients ont été examinés 2 fois avant le début de l'étude puis une fois tous les 3 mois pendant 2 ans afin de réaliser un traitement de maintenance. Les résultats montrent l'évolution de la hauteur d'os alvéolaire sur 2 ans chez des sujets avec une densité osseuse mandibulaire faible et normale. Une diminution significative de la perte de hauteur d'os alvéolaire a été remarquée dans le groupe traité par alendronate chez les patients qui présentaient une faible densité osseuse mandibulaire au début de l'étude. L'alendronate aurait donc un effet inhibiteur de la perte d'os alvéolaire chez des patients atteints de maladie parodontale moyenne à sévère avec une densité osseuse mandibulaire faible. De plus, sur les 2 ans de suivi, aucun patient n'a présenté de signe d'ostéochimionécrose associée aux bisphosphonates.

Cependant, le suivi s'étant étalé sur 2 ans seulement, il est possible que des problèmes surviennent plus tard étant donné que le risque de survenue d'une ostéochimionécrose dépend principalement de la dose cumulée dans le temps.

8. Effets indésirables : [2, 21, 51, 52, 58, 76, 81]

Les effets indésirables des bisphosphonates sont bien connus et peuvent être mineurs, de gravité moyenne voire très graves. Parmi ces effets indésirables on retrouve l'ostéochimionécrose des maxillaires qui représente l'effet indésirable le plus craint. Récemment, il a été émis l'hypothèse que les bisphosphonates oraux pourraient entrainer une augmentation du risque de développer un cancer de l'œsophage. Si elle est confirmée, cela impliquerait de revoir le rapport bénéfice-risque sur l'utilisation des bisphosphonates [84].

8.1. Les troubles de la fonction rénale :

L'insuffisance rénale aiguë est considérée comme un des effets indésirables grave mais qui peut être prévenue par une administration lente du produit en intraveineuse. Lorsque l'insuffisance rénale est sévère, les bisphosphonates pourraient s'accumuler plus rapidement dans le tissu osseux que chez des personnes avec une fonction rénale normale.

8.2. Les effets liés à l'injection du produit :

Outre les douleurs pouvant être ressenties au niveau du point d'injection du produit, on retrouve fréquemment un syndrome pseudo-grippal avec une élévation temporaire de la température, des frissons, une sensation de fatigue, des arthralgies et des myalgies. Ces symptômes sont transitoires et disparaissent habituellement en 48 heures. Cet état pseudo-grippal ne réapparaitrait pas lors des injections suivantes [58].

8.3. Les problèmes digestifs :

Lors de la prise de bisphosphonates, on rapporte régulièrement des manifestations digestives telles que des nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales, œsophagites et ulcérations buccales. Parfois on observe des ulcères gastriques et des sensations de sécheresse buccale. Il est important de bien suivre les mises en garde concernant la prise des bisphosphonates qui, lors d'une mauvaise utilisation comme le fait de sucer les comprimés ou de les laisser fondre sous la langue, peut provoquer d'importantes ulcérations buccales par atteinte directe des muqueuses (effet ischémique).

8.4. Les perturbations de la formule sanguine :

La formule sanguine est souvent perturbée transitoirement. On retrouve fréquemment une anémie ($\geq$1/100, <1/10), moins fréquemment une thrombocytopénie ou une leucopénie ($\geq$1/1000, <1/100) et rarement une pancytopénie ($\geq$1/10000, <1/1000) [76, 81]. Ces désordres peuvent apparaître à chaque administration intraveineuse avec une tendance à décroître en fonction du nombre d'injections déjà reçues [81]. En ce qui concerne les bisphosphonates

administrés par voie orale, il ne semble pas y avoir de perturbations de la formule sanguine si ce n'est parfois une diminution transitoire asymptomatique de la calcémie et de la phosphorémie [81].

8.5. Les troubles neurologiques :

Ils se traduisent par des céphalées, des sensations d'hypoesthésie ou d'hyperesthésie et une dysgueusie.

8.6. Les manifestations oculaires :

Les manifestations oculaires comme l'uvéite ou la conjonctivite sont rares.

8.7. Les troubles métaboliques et immunitaires :

On retrouve principalement parmi les anomalies métaboliques une hypocalcémie qui est souvent asymptomatique et qui se traduit par des crampes musculaires ou des épisodes de tétanie.

Au niveau immunitaire, de rares cas d'hypersensibilité immédiate et d'érythème polymorphe ont été rapportés. La réactivation d'un herpès secondaire ou le développement d'un zona peuvent parfois être induits par l'étidronate qui entraine une altération de la réponse immunitaire.

9. L'ostéochimionécrose des maxillaires : [1, 21, 75]

Les premiers cas d'ostéochimionécrose des maxillaires relatifs à la prise d'aminobisphosphonates ont été rapportés par Marx en 2003 [1]. Les bisphosphonates associés aux ostéonécroses des maxillaires sont le pamidronate, le zolédronate, l'alendronate, le risédronate et l'ibandronate qui appartiennent tous à la deuxième ou troisième génération de bisphosphonates [1, 21]. Les bisphosphonates de première génération n'induiraient pas d'ostéochimionécrose des maxillaires [75]. Dans la plupart des cas rapportés, les patients présentaient une pathologie cancéreuse comme un myélome multiple ou un cancer du sein

mais d'autres, en nombre réduit mais non négligeable, étaient traités pour l'ostéoporose ou la maladie de Paget.

9.1. Définition : [32, 45]

L'ostéonécrose est caractérisée par la mise à nu de l'os avec parfois une fistulisation au niveau de la peau ou du sinus [45]. L'ostéochimionécrose (O.C.N.) des maxillaires se caractérise par un processus de dévascularisation avec exposition osseuse sans radiothérapie cervicocéphalique antérieure et faisant suite à la prise de bisphosphonates [32].

9.2. Epidémiologie : [1, 21]

La fréquence de survenue des ostéochimionécroses est difficile à évaluer car elle augmente avec le temps. Elle serait différente selon la molécule prescrite, la posologie et la durée du traitement. Dans la littérature on retrouve plus de données sur la survenue d'une ostéochimionécrose des maxillaires sous bisphosphonates chez des patients traités pour une affection maligne. La plupart des cas décrits concernent des patients présentant une pathologie cancéreuse cependant plusieurs cas en nombre comparativement réduit mais non négligeable rapportent des développements d'ostéochimionécrose chez des patients traités pour une maladie de Paget ou une ostéoporose.

9.2.1. Incidence : [1, 2, 3, 32, 33, 39, 45, 41, 46, 76]

Des cas d'ostéonécrose des maxillaires ont été constatés vers la fin des années 1800 dans l'industrie des allumettes au phosphore. Environ 2 à 3 % des personnes employées ont développé des lésions plusieurs mois ou plusieurs années après l'exposition. Une analogie peut être effectuée entre les nécroses de la mâchoire dues au phosphore blanc et les ostéochimionécroses dues aux bisphosphonates [76].

En 2004 [1], l'International Myeloma Foundation (I.M.F.) répertorie 1203 cas présentant une affection maligne (myélome et cancer du sein) et traités par bisphosphonates administrés en intraveineuse. Une incidence globale de survenue d'une ostéochimionécrose est calculée à 6,2%.

Bamias et coll. (2005) [70] réalisent une étude prospective entre 1997 et 2003 avec un suivi jusqu'en 2005 sur 252 patients traités par bisphosphonates pour des métastases ostéolytiques et arrivent à une incidence de 6,7% des patients qui ont développé une ostéochimionécrose.

En 2006, Zervas et coll. recensent 28 cas d'ostéochimionécrose chez 254 patients traités par bisphosphonates pour un myélome [1], conduisant à une fréquence de 9%.

Selon l'étude de Mavrokoki et coll. (2007), la fréquence de survenue d'une ostéochimionécrose chez des patients traités par zolédronate ou pamidronate pour une affection maligne varie de 0,88 à 1,15%. Cette fréquence change et varie de 6,67 à 9,1% après un acte chirurgical. Pour les patients traités par alendronate pour une ostéoporose, la fréquence de survenue varie de 0,01 à 0,04%. Elle change et varie de 0,09 à 0,34% en cas d'avulsion dentaire [1, 46].

Madrid et coll. (2007) [32] indique que l'incidence de l'ostéochimionécrose pourrait atteindre 5 à 11% parmi les patients traités par bisphosphonates administrés par voie intraveineuse.

Sambrook et coll. (2006) font état d'une incidence de l'ostéochimionécrose, chez des patients traités par alendronate administré par voie orale, de 0,1% [33].

D'après l'AFFSAPS [3], en ce qui concerne les patients traités par bisphosphonates en intraveineuse pour des pathologies malignes, l'incidence des ostéochimionécroses varierait selon les données publiées de 0,8 à 12%. Pour l'ostéoporose et la maladie de Paget, l'incidence des ostéochimionécroses dues aux bisphosphonates pris par voie orale serait estimée à 1 pour 100 000 patients traités par an.

Une revue de la littérature de Woo et coll. (2006) fait état d'une prévalence de l'ostéochimionécrose de 6 à 10 % chez des patients traités pour des affections malignes [1]. Khosla et coll. (2007) [41] estiment le risque d'ostéochimionécrose maxillaire sous bisphoshonate oral entre 1 pour 10 000 et 1 pour 100 000 patients traités par année et entre 1 et 10 pour 100 patients traités par bisphosphonates administrés par voie intraveineuse.

La série de 4019 patients de Hoff et coll. (2006) traités par bisphosphonates administrés en intraveineuse montre une incidence estimée entre 1 et 3% [39].

Une étude prospective de Badros et coll. en 2006 [45] rapporte une incidence globale de 6,7% dans le cas d'un traitement pour une affection maligne.

Selon Bilezikian J.-P. (2006), dans le cadre d'un traitement par voie orale, l'incidence estimée est très faible, entre 1/40 000 et 1/100 000 patients par an [45].

Selon Rizzoli et coll. (2008), le risque de développer une ostéochimionécrose due aux bisphosphonates oraux est de 1/20 000 patients traités [44].

Auteurs	**Année**	**Incidence des ostéonécroses avec bisphosphonates oraux**	**Incidence des ostéonécroses avec bisphosphonates en i-v**
I.M.F.	2004		6,2%
Bamias et coll.	2005		6,7%
Zervas et coll.	2006		9%
Sambrook et coll.	2006	0,1% avec alendronate	
Woo et coll.	2006		6 à 10%
Badros et coll.	2006		6,7%
Hoff et coll.	2006		1 à 3%

Khosla et coll.	2007	0,001 à 0,01%	1 à 10%
Bilezikian et coll.	2006	0,001 à 0,0025%	
Mavrokoki et coll.	2007	0,01 à 0,04% sans chirurgie 0,09 à 0,34% avec avulsion	0,88 à 1,15% sans chirurgie 6,67 à 9,1% avec chirurgie
Madrid et coll.	2007		5 à 11%
AFFSAPS	2007	0,001%	0,8 à 12%
Rizzoli et coll.	2008	0,005 %	

[Tableau 4 : Recueil des incidences chez différents auteurs de l'ostéochimionécrose due aux bisphosphonates administrés par voie orale ou intraveineuse.]

D'après Magremanne et coll., une nécrose sur 10 serait due à la prise de bisphosphonates oraux [33].

En moyenne, on va retrouver une incidence des ostéochimionécroses dues aux **bisphosphonates administrés en intraveineuse de l'ordre de 1 à 12%** et une incidence des ostéochimionécroses dues aux **bisphosphonates oraux de l'ordre de 0,001 à 0,34%** cependant la plupart des études se basent sur de petits effectifs mais permettent de donner un ordre de grandeur de l'incidence réelle et du risque que représente les traitements par bisphosphonates [Tableau 4].

Il n'existe pas de corrélation entre le risque d'ostéochimionécrose et le genre du patient, son âge ou la localisation de la tumeur initiale [32].

La grande majorité des cas décrits succède à une extraction ou à des soins dentaires concernant l'os [45].

9.2.2. Délai d'apparition : [1, 16, 69, 70]

Le délai d'apparition d'une ostéochimionécrose des maxillaires sous bisphosphonates à partir de la première prise est très variable et dépend de la voie d'administration, de la puissance et de la biodisponibilité de la molécule ainsi que de la fréquence d'administration, donc de la dose cumulée. Certains auteurs (DURIE B.G. et coll., 2005 ; BAMIAS A. et coll., 2005), par des études prospectives et rétrospectives, montrent que le risque d'ostéochimionécrose des maxillaires par traitement par acide zolédronique et pamidronate survient en moyenne après 35 cycles de traitement (1 cycle/mois) [69, 70].

9.2.3. Localisation : [1, 16, 33, 39, 48, 79]

Les ostéochimionécroses associées à la prise de bisphosphonates se localisent typiquement au niveau d'une alvéole après une extraction dentaire dans 60 à 80% des cas [33, 48]. Cependant on retrouve quelques cas d'apparition spontanée au niveau d'une crête alvéolaire d'un maxillaire édenté ou sur la ligne mylo-hyoïdienne en arrière des molaires où la muqueuse est plus fragile et où une petite blessure peut entrainer la contamination de l'os par la flore buccale et créer une inflammation chronique suivie de l'apparition d'un abcès. Pour Marx, 39% des cas d'ostéochimionécrose spontanée sont localisées sur des exostoses ou des reliefs osseux où la muqueuse est fine et facilement traumatisée [1].

59 à 68,9 % des cas intéresseraient la mandibule, 23,5 à 30 % intéresseraient le maxillaire et 4,2 à 10 % les deux localisations [1, 34, 39]. Dans l'étude de Marx de 2003 qui présentaient les premiers cas d'ostéochimionécrose due aux bisphosphonates, 80 % étaient localisées à la mandibule, 14 % au maxillaire et 6 % touchaient à la fois le maxillaire et la mandibule [79].

9.3. Physiopathologie : [5, 16, 21, 45, 75]

La physiopathologie n'est pas totalement élucidée. Plusieurs hypothèses de survenue sont émises selon les propriétés des bisphosphonates ainsi que la localisation très particulière de

cette nécrose. Le processus de développement de cette complication est multifactoriel (Fig. 2-3) [16]. Les mécanismes pathogéniques des ostéochimionécroses des maxillaires dues aux bisphosphonates auraient plusieurs origines. En effet, une possibilité est celle d'une accumulation de bisphosphonates au niveau des os maxillaire et mandibulaire par rapport à leur haut potentiel de remodelage qui serait bloqué par les bisphosphonates [5, 21]. La propriété anti-angiogénique des bisphosphonates pourrait expliquer la survenue de cette atteinte compte-tenu que la mandibule est le seul os qui comporte des artères terminales ce qui la rend plus sensible aux phénomènes ischémiques [21]. L'infection est un élément essentiel à retenir étant donné la localisation de l'ostéonécrose des maxillaires et le rapport fréquent de cette pathologie avec les ostéites impliquant des germes oraux comme les Actinomyces. Les os maxillaire et mandibulaire sont en contact très étroit avec la muqueuse de la cavité buccale donc avec un milieu très septique. On rapporte souvent une surinfection des ostéonécroses des maxillaires. Une infection à germe lent favorisée par un remodelage diminué pourrait être la cause ou, le cas échéant, un facteur favorisant de cette nécrose. De nombreux cofacteurs comme les pathologies de base du patient (le cancer, le diabète…), les facteurs environnementaux (tabac, obésité …), les interventions (avulsion dentaire par exemple) et les médications (corticoïdes, immunosuppresseurs, chimiothérapie …) ont un rôle relativement important dans la survenue d'une ostéochimionécrose dues aux bisphosphonates [5, 45].

Cependant, pour la plupart des auteurs, c'est l'importante diminution du remodelage osseux, secondaire au traitement par bisphosphonates, qui serait à l'origine de l'ostéonécrose [75].



[Fig. 2-3 : Facteurs associés à l'apparition de l'ostéonécrose des maxillaires.] [16]

9.4. Description clinique : [1, 16, 33, 75]

La symptomatologie de cette maladie n'est pas très spécifique et l'aspect clinique est très variable [75]. L'atteinte osseuse peut être asymptomatique ou générer des douleurs importantes jusqu'à une perte de sensibilité le plus souvent dans la région du nerf alvéolaire inférieur, selon l'étendue de la ou des zones de nécroses. Cliniquement, la présentation de cette ostéonécrose peut aller de l'alvéole avec un retard important de cicatrisation ou d'une petite zone osseuse dénudée jusqu'à la nécrose massive de toute la mâchoire [16]. Le plus souvent chez les patients présentant une ostéochimionécrose associée aux bisphosphonates, on retrouve une zone osseuse dénudée, dure et de couleur blanc-jaunâtre présentant une surface rugueuse, indolore et qui ne saigne pas, avec parfois une fistule muqueuse avec ou sans écoulement purulent. Il n'y a aucune tendance à la guérison spontanée [1].

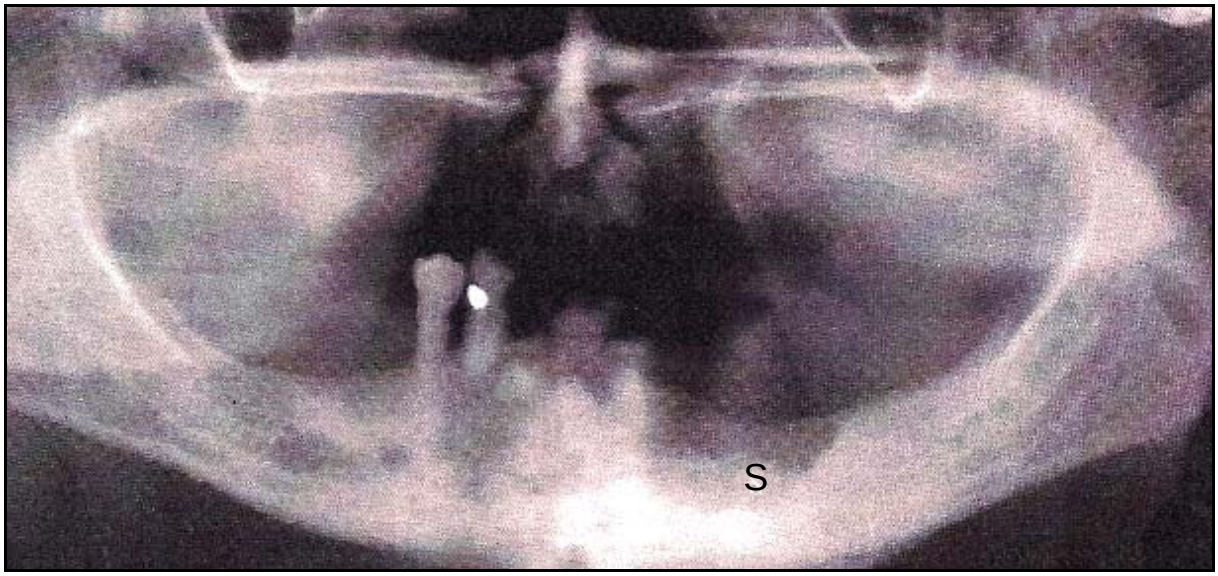


[Fig. 2-4 : Os nécrosé au niveau du maxillaire après extractions dentaires.] [33]

9.5. Aspects radiologiques : [1, 29, 38, 39]

Les signes radiologiques de l'ostéonécrose sont peu spécifiques et souvent absents au début de l'évolution [1]. Les bisphosphonates augmentent la densité radiologique de l'os dans un premier temps en diminuant le remodelage osseux. Cet aspect perdure en général plusieurs mois dans les maxillaires malgré le développement d'une ostéonécrose et ce n'est qu'après une longue évolution que l'on observera une image ostéolytique mal définie avec une hypertransparence osseuse régionale et parfois des condensations en motte qui correspondent

aux séquestres d'os nécrotiques qui se déminéralisent lentement [38, 39]. La présence d'une densification de l'os alvéolaire est un témoin inconstant de l'imprégnation par les bisphosphonates. L'imagerie permet d'évaluer l'étendue de l'atteinte osseuse, permet de dépister les complications et contribue à une meilleure prise en charge thérapeutique mais les anomalies radiologiques étant peu spécifiques, c'est l'association au contexte clinique évocateur qui permet de poser le diagnostic.



[Fig. 2-5 : Radiographie panoramique présentant une ostéonécrose avec un séquestre osseux (S) localisé au niveau de la crête alvéolaire mandibulaire gauche.] [29]

9.6. Aspects histologiques : [21, 33, 75]

L'examen histologique va confirmer la nécrose et dans la plupart des cas une infection avec mise en évidence des germes de la flore buccale et parfois une infection à actinomyces. Dans les espaces médullaires, on retrouve un infiltrat inflammatoire lymphoplasmocytaire dense avec par endroit des polynucléaires neutrophiles [75]. Le matériel bactérien augmente la résorption osseuse et diminue la formation osseuse [21]. Il est donc souvent difficile de savoir si initialement la lésion est une ostéonécrose surinfectée ou une ostéomyélite avec des séquestres d'os nécrosé secondairement [33]. Lorsqu'une intervention chirurgicale a lieu, l'os exposé réséqué doit faire l'objet d'un examen histopathologique afin d'éliminer une prolifération tumorale [75].

9.7. Facteurs de risques :

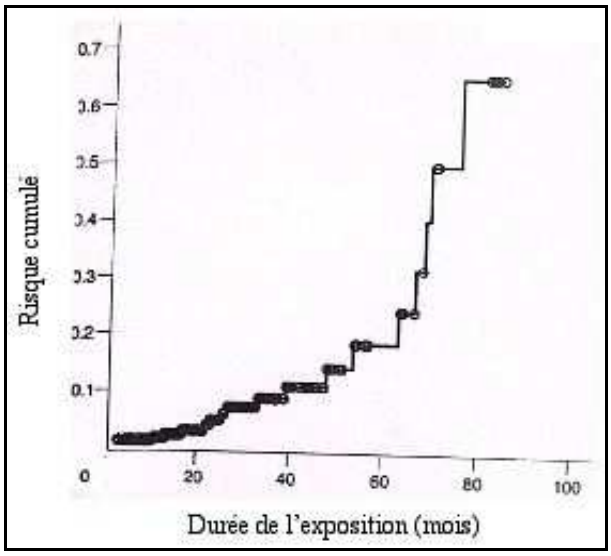
Les facteurs de risques concernant le développement d'une ostéonécrose des maxillaires propres aux bisphosphonates sont les molécules prescrites et la dose cumulée. On retrouve aussi des facteurs de risques déclenchant et des facteurs de risques favorisant.

9.7.1. Les molécules : [1, 21, 33]

La composition de la molécule de bisphoshonate prescrite est un élément prépondérant dans le développement d'une ostéonécrose. Cette dernière est décrite exclusivement avec l'utilisation des aminobisphosphonates dont le zolédronate, le pamidronate, l'alendronate, le risédronate et l'ibandronate. Dans 94% des cas d'ostéonécrose des maxillaires sous bisphosphonates, il s'agit de patients traités par voie parentérale avec du pamidronate et/ou du zolédronate [1] car comme vu dans le paragraphe « II-4.2. Effets pharmacologiques », la biodisponibilité du produit administré en intraveineuse est supérieure à 50 % ce qui permet une accumulation plus importante des bisphosphonates au sein du tissu osseux [21, 33]. Le zolédronate, probablement par sa puissance antirésorbante supérieure au pamidronate, présenterait un risque et une précocité de développement d'une ostéonécrose plus élevé que le pamidronate seul ou en association avec le zolédronate.

9.7.2. La dose cumulée : [1, 32]

La dose cumulée représente la dose totale de bisphosphonates administrée avant l'apparition de l'ostéochimionécrose. Elle constitue sans doute le facteur prédisposant le plus important. L'incidence de l'ostéochimionécrose est corrélée à la dose cumulée de bisphosphonates (Fig. 2-6).



[Fig. 2-6 : Augmentation du risque de développement d'une ostéonécrose en fonction de la dose cumulée, donc en fonction du temps de traitement.] [1]

9.7.3. Facteurs déclenchants : [1, 33, 34, 41, 48]

Le principal facteur de risque déclenchant d'une ostéonécrose des maxillaires associée aux bisphosphonates reste la chirurgie dans 80% des cas pour Ruggiero [48] et Pazianas [41] à type d'extraction dentaire dans 60 à 77% des cas [1, 33] ou d'intervention intéressant l'os comme la mise en place d'implant et la chirurgie parodontale à risque d'exposition osseuse [34].

9.7.4. Facteurs favorisants : [47, 57]

Les facteurs de risques favorisants le développement d'une ostéonécrose sont la chimiothérapie, le cancer, l'immunothérapie, les hormones et en particulier les œstrogènes, les troubles de la coagulation, les infections, le tabac, le lupus érythémateux disséminé, les variations de pression atmosphérique, l'hémodialyse, les réactions d'hypersensibilité, l'hypothyroïdie, les corticostéroïdes, l'hypertension, l'arthrite, les vascularites, la maladie de Gaucher, l'abus d'alcool, la malnutrition, l'âge avancé, le sida, l'inactivité chronique, l'hyperlipidémie, l'ostéoporose et les atteintes neurologiques.

9.8. Diagnostic positif et diagnostic différentiel :

9.8.1. Diagnostic positif : [32, 39, 46]

Il faut trois conditions pour affirmer le diagnostic d'ostéochimionécrose des maxillaires sous bisphosphonates outre le fait d'être traité par bisphosphonates. Il faut une absence de radiothérapie sur la zone, une absence de toute métastase locale et une absence de cicatrisation après 3 à 6 semaines de prise en charge adaptée [39].

Ruggiero [32, 46] a proposé une classification qui tient compte de l'évolution clinique de la lésion :

- Stade 1 : exposition osseuse asymptomatique.
- Stade 2 : exposition osseuse + douleur et/ou infection.
- Stade 3 : exposition osseuse + douleur et/ou infection + fracture ou fistule externe.

9.8.2. Diagnostic différentiel :

Les diagnostics différentiels à évoquer sont :

- Les tumeurs osseuses primitives ou secondaires.
- L'ostéoradionécrose.
- La gingivite ulcéro-nécrotique.
- L'ostéomyélite.
- L'alvéolite.
- Le traumatisme prothétique.

9.9. Prise en charge et évolution de la pathologie :

9.9.1. Prise en charge : [2, 38, 39, 75]

La prise en charge de l'ostéochimionécrose des maxillaires est particulièrement difficile et reste mal codifiée [75]. Les traitements antibiotiques prolongés et les irrigations locales sont parfois suffisants. La biopsie n'est pas recommandée [39]. Le traitement chirurgical reste difficile car les gestes invasifs doivent être évités. En effet, les lambeaux de couverture entraînent des fistules importantes et il est difficile de réséquer en marge saine l'os atteint, sous peine de provoquer une dénudation encore plus importante. On peut cependant réaliser l'exérèse d'épines osseuses blessant les tissus environnant pour le confort du patient. L'oxygénothérapie hyperbare a été tentée avec succès dans certains cas [38] mais l'efficacité semble aléatoire [2, 33]. Des traitements à l'aide du laser ou de la technique P.R.F. (Platelet Rich Fibrine) sont en cours d'évaluation [75].

9.9.2. Evolution de la pathologie : [33, 39]

L'arrêt des bisphosphonates ne semble pas avoir d'effet à court terme sur l'évolution de la pathologie puisque leur temps de demi-vie osseuse est estimé à plus de 10 ans [33, 39].

L'évolution spontanée de cette pathologie se fait vers la majoration des lésions pouvant entrainer des délabrements spectaculaires et surtout très inconfortables pour le patient [33]. En effet, une fois installée, l'ostéochimionécrose des maxillaires sous bisphosphonates s'avère extrêmement difficile à contrôler malgré les traitements médicaux et chirurgicaux mis en place.

9.10. Comparaison ostéochimionécrose/ostéoradionécrose : [21, 39, 42, 43]

Le tableau clinique de l'ostéochimionécrose ressemble à celui que l'on observe lors d'une ostéoradionécrose. En effet, après une avulsion, l'alvéole ne guérit pas, exposant un os friable

qui ne saigne pas et parfois se surinfecte. On observe parfois une fistule muqueuse avec ou sans écoulement purulent. L'exposition osseuse peut alors évoluer vers l'ostéomyélite et la formation de séquestres. Cependant, et contrairement à l'ostéoradionécrose, l'ostéochimionécrose peut se développer spontanément, sans avulsion préalable, et même sur des maxillaires édentés [43].

L'ostéochimionécrose de l'os maxillaire est fréquente bien que la mandibule reste le plus souvent touchée, et ce en dépit de la très riche vascularisation de cette zone par rapport à l'os mandibulaire. C'est en cela que les mécanismes physiopathologiques se distinguent de ceux de l'ostéoradionécrose, considérée comme une ostéite ischémique, qui touche quasiment exclusivement l'os mandibulaire peu vascularisé [39].

L'altération du métabolisme osseux avec hypovascularisation, hypocellularité et hypoxie causé dans l'ostéoradionécrose par les radiations ionisantes et dans l'ostéochimionécrose par les bisphosphonates permet de comparer l'effet de la radiothérapie à l'effet anti-angiogénique des bisphosphonates [21].

Contrairement à l'ostéochimionécrose due aux bisphosphonates, la prise en charge de l'ostéoradionécrose est chirurgicale avant tout. En effet, seul le traitement chirurgical permet l'éradication de la pathologie. Sur terrain radique, la thérapeutique de choix reste la reconstruction micro-anastomosée [42].

Dans les deux cas, une remise en état de la cavité buccale malheureusement souvent éphémère est impérative avant tout traitement par radiothérapie ou par bisphosphonates.

TROISIEME PARTIE :

BISPHOSPHONATES ET IMPLANTOLOGIE

III – Bisphosphonates et implantologie :

1. Généralités : [31, 40]

Les implants dentaires et les traitements par bisphosphonates sont des thérapeutiques incontournables aujourd'hui. Des interrogations concernent donc les conséquences de la mise en place d'implants chez des patients traités par bisphosphonates par rapport au risque de développer une ostéochimionécrose. Le but principal est de savoir si les patients qui sont sous bisphosphonates par voie orale ou intraveineuse peuvent bénéficier d'un traitement implantaire. Il faut se poser la question des conditions de réalisation si celui-ci est possible et des risques de développer une ostéochimionécrose des maxillaires associée aux bisphosphonates. Il est aussi important de se demander si l'ostéo-intégration des implants peut être affecté par la prise de bisphosphonates.

Le clinicien a besoin de comprendre les mécanismes d'actions des différentes thérapies à visée osseuse et lesquelles peuvent altérer les processus physiologiques et compromettre ainsi le traitement implantaire.

2. Influence des bisphosphonates sur la cicatrisation osseuse après mise en place d'implants :

Les bisphosphonates sont des inhibiteurs de la résorption osseuse très puissants. Le cycle Activation-Résorption-Inversion-Apposition (cycle A.R.I.A.) va être perturbé et le remaniement osseux va s'en trouver modifié voire stoppé. Cet effet inhibiteur recherché, parfois en excès, va compromettre l'intégration de l'implant par l'os. L'effet anti-angiogénique des bisphosphonates va aussi contribuer à diminuer cette cicatrisation osseuse.

2.1. Propriété anti-résorption des bisphosphonates : [1, 2, 5, 21, 31, 33, 34, 38, 39]

Comme vu précédemment (II-5.3.), les bisphosphonates entrainent une inhibition du développement des ostéoclastes à partir de leurs précurseurs les monocytes, une augmentation de leur apoptose et une réduction de leur activité [33]. Le nombre de précurseurs ostéoclastiques va être diminué et donc on retrouvera moins d'ostéoclastes. Les bisphosphonates diminuant l'activité des ostéoclastes, on aura peu de résorption de la surface trabéculaire et les cellules mononuclées auront plus de mal à se déposer. Les facteurs de croissances jusqu'alors inactifs et enfouis dans la matrice osseuse seront libérés plus difficilement et les cellules stromales ne pourront pas se différencier en ostéoblastes. L'apposition de lamelles de tissu ostéoïde qui en découle sera perturbée et donc la formation de nouvelles unités de structure osseuse inhibée. On va se retrouver avec un os « figé », dont les microfractures ne seront pas réparées, et donc avec un os fragilisé. En ce qui concerne les implants, le cal osseux formé à l'interface os-implant ne pourra pas être remodelé et la zone d'os endommagée par la chirurgie implantaire ne pourra pas guérir par remaniement osseux.

De plus, il y a des preuves que le pamidronate est capable d'inhiber la synthèse des protéines et du collagène et d'inhiber la formation de fibres de collagène extracellulaire par les ostéoblastes, ce qui peut altérer le processus d'ostéo-intégration (Goziotis et coll. 1995 ; Ganguli et coll. 2002) [31].

Les bisphosphonates, en bloquant l'activité des ostéoclastes, affectent le remodelage osseux et donc la réparation osseuse ce qui peut avoir un effet délétère sur la fixation osseuse des implants sur une longue période [31] étant donné la rémanence des bisphosphonates dans le tissu osseux.

2.2. Propriété anti-angiogénique des bisphosphonates : [1, 2, 31, 33]

Les bisphosphonates qui possèdent un groupement aminé auraient pour effet de diminuer la prolifération des cellules endothéliales, d'augmenter leur apoptose, de diminuer la formation des capillaires et de diminuer le taux circulant de V.E.G.F. (Vascular Endothelial Growth

Factor). L'effet anti-angiogénique de certains bisphosphonates pourrait perturber l'ostéo-intégration. En effet l'os lésé a besoin de saigner pour que la cicatrisation se fasse. Lors de la mise en place d'un implant, l'hématome circonscrit par les spires de l'implant va permettre de créer un os au contact direct avec l'implant. Si le saignement est moindre avec un os dont le remodelage est altéré, le processus physiologique de cicatrisation osseuse va s'en trouver modifié voire inhiber avec un implant « planté » dans de l'os « sec » et donc avec un terrain favorable au développement d'une infection. Le traumatisme osseux de la chirurgie implantaire associé à un os fragilisé par une inhibition du remodelage osseux avec une vascularisation déficiente pourrait contribuer grandement au risque de développer une ostéonécrose.

3. Evaluation du rapport bénéfice/risque en fonction de la pathologie : [55]

Selon Serra et coll. (2008), la mise en place d'implants dentaires entraine une série de changement métabolique autour de l'implant en entrainant une néoformation osseuse à la surface de l'implant. Si l'environnement osseux autour de l'implant présente une concentration moyenne ou élevée en bisphosphonates, le turn-over et le remodelage osseux est perturbé voir inhibé avec de ce fait un risque de nécrose de l'os environnant. Dans le cas où les patients ont déjà reçu des implants avant d'être sous traitement par bisphosphonates, des mesures de soins et de contrôle de la santé buccale doivent être mis en place avant le traitement afin d'éviter les problèmes qui pourraient apparaître par la suite.

3.1. L'ostéoporose : [56, 60, 63]

Le succès du traitement implantaire est influencé par de nombreux facteurs comme la réponse osseuse et son remodelage, la forme et la topographie de l'implant, le protocole clinique et le niveau de réponse au traitement du patient. La qualité de l'os est un autre facteur important avec l'observation d'une haute proportion d'échec dans des cas où l'os est de type IV. L'ostéoporose est une maladie qui influence la qualité du tissu osseux ce qui l'expose à un

risque de fracture. Cette maladie peut aussi avoir une influence sur la perte d'attache du parodonte. Les mécanismes par lesquels l'ostéoporose agit sur l'os péri-implantaire est basé sur la diminution du volume osseux et de l'interface os-implant ce qui réduit la capacité de l'os à supporter les implants. Selon l'étude histologique de Shibli et coll. [56], les pourcentages du contact os-implant paraissent, sauf à quelques exceptions près, similaires chez les patients atteints d'ostéoporose et ceux qui ne le sont pas. Les résultats de cette étude histomorphologique suggère que l'ostéoporose peut être considérée comme une contre-indication relative à la mise en place d'implants dentaires.

D'après Tsolaki et coll. [60] il existe un consensus général admettant qu'il n'y a pas d'impact de l'âge ou du genre sur l'échec implantaire. Les résultats de nombreuses études soutiennent l'opinion que l'ostéoporose n'est pas une contre-indication à la chirurgie implantaire.

Wang, Weber et McCauley [63] décrivent le cas d'une patiente âgée de 65 ans traitée par alendronate par voie orale pour l'ostéoporose depuis plus de 10 ans et qui a présenté des signes de nécrose osseuse après la mise en place d'implants dentaires. 5 implants ont été placés. 6 semaines après la chirurgie implantaire, il est apparu des radioclartés autour de deux des implants posés avec un gonflement purulent de la gencive en regard. Après nettoyage chirurgical et antibiothérapie est apparu alors un séquestre osseux lingual nécrosé qui fut retirée. Un an après la chirurgie et 3 mois après la mise en fonction, les radiographies présentaient une disparition des radioclartés observées peu de temps après la mise en place des implants. Ce cas suggère que les patients traités depuis longtemps par des bisphosphonates oraux doivent être considérés comme des cas à risque d'ostéochimionécrose et donc que le praticien sache considérer ce risque en étant le plus bénéfique pour le patient dans les soins qu'il pourra lui apporter. Le problème majeur concernant les patients ostéoporotiques ayant recours à l'implantologie est la possibilité que cette maladie modifie la qualité de l'os ou sa capacité de régénération et compromette ainsi l'ostéo-intégration. Friberg et coll. ont placés 70 implants dans les maxillaires de 14 patients ostéoporotiques et ont obtenu après 3 ans de suivi un succès ≥ à 97 %. Cette étude suggère que l'ostéoporose à elle seule n'affecte pas le succès implantaire. Une relation de cause à effet ne peut pas être établie,

le traitement au long cours de bisphosphonates peut être considéré comme un potentiel facteur favorisant [63].

3.2. La maladie de Paget : [59]

Malgré la diminution de la proportion de succès, des conditions systémiques défavorables ne sont pas toujours des contre-indications absolues pour la greffe osseuse ou la mise en place d'implants dentaires. L'os pagétique est moins résistant mais plus élastique que l'os lamellaire normal ce qui a pour résultat des déformations de l'os lorsque des forces mécaniques sont appliquées sur l'os. Lorsque la maladie de Paget affecte les maxillaires, la complication la plus fréquente est l'avulsion des dents. La présence d'hypercémentoses et d'ankyloses aboutit souvent à des extractions compliquées. Torres et coll. (2009) rapportent le cas d'une patiente atteinte d'une maladie de Paget et traitée par bisphosphonates oraux (Actonel® : 35 mg/semaine) depuis 7 ans. Le plan de traitement incluait 6 implants mandibulaires dont 3 à gauche et 3 à droite dans les secteurs postérieurs. Après la mise en place, tous les implants présentaient une bonne stabilité primaire. 6 mois après la chirurgie, tous les implants ont été mis en charge avec deux bridges de quatre éléments chacun. La patiente a été suivie pendant 4 ans, aucune mobilité clinique n'a été décelée et les implants étaient tous fonctionnels après 4 ans. Une résorption osseuse marginale normale de 0,5mm a été observé et les tissus mous péri-implantaires ne montraient aucun signes d'inflammation. L'utilisation de bains de bouche antiseptiques et d'antibiotiques a pu avoir un effet bénéfique sur le risque de développer une ostéochimionécrose des maxillaires associée à la prise de bisphosphonates. La réponse de l'os et des tissus mous après la mise en place d'implants est modulée par des facteurs intrinsèques qui peuvent être modifiés par de nombreuses conditions systémiques. La stabilité primaire de l'implant joue un rôle majeur dans le succès de l'ostéo-intégration et dépend largement de la qualité et de la quantité locale d'os tout autant que l'implant en lui-même et la technique chirurgicale. Une technique chirurgicale délicate et non invasive ainsi qu'un implant dentaire adéquat aident à favoriser la stabilité primaire dans un os pagétique anormal.

3.3. Les pathologies malignes : [31, 49]

Salvodelli et coll. (2007) rapportent le cas d'un patient de 75 ans ayant reçu une réhabilitation dentaire totale par Disk-implant® en 1996 (Aujourd'hui, les Disk-implant® ne sont pas considérés comme des standards en implantologie.) puis qui a développé un cancer de la prostate diagnostiqué en 2001 qui a donné des métastases osseuses diffuses contrôlées par de l'acide zolédronique en intraveineuse à raison de 4mg/mois. 6 mois après le début du traitement par bisphosphonates, une ulcération gingivale indolore est retrouvée. Au niveau histologique, on retrouve de l'os nécrosé avec colonisation par l'actinomycose. L'étiologie la plus probable serait l'ostéonécrose maxillaire induite par les bisphosphonates. Les implants ostéo-intégrés ne peuvent pas être considérés comme facteur déclenchant mais les bisphosphonates en intraveineuse pourraient venir compromettre cette ostéo-intégration. Les surinfections par actinomyces doivent être traitées par une antibiothérapie au long cours comme amoxicilline-acide clavulanique ou métronidazole en cas d'allergies.

L'oxygénothérapie hyperbare n'aurait aucun effet sur l'amélioration de la nécrose.

3.4. Méthode d'évaluation du risque d'ostéochimionécrose : [31]

Marx et coll. (2007) ont proposé une évaluation du risque de développer une ostéochimionécrose des maxillaires induite par les bisphosphonates en déterminant le niveau de télopeptide C-terminal (CTX) dans le sang. Ce fragment de télopeptide est coupé de la chaîne principale du collagène par les ostéoclastes lors de la résorption osseuse. Son niveau dans le sérum est proportionnel à l'activité ostéoclastique. La valeur habituelle chez les patients sous bisphosphonates est située autour de 150 pg/ml comparée à celle que l'on retrouve chez les patients atteints d'ostéoporose ne prenant pas de bisphosphonates qui est d'environ 400 pg/ml. Marx recommande de procéder à ce dosage chez les patients prenant des bisphosphonates depuis plus de 3 ans et chez ceux qui en prenne depuis moins de 3 ans avec une corticothérapie ou une chimiothérapie. Selon lui, en accord avec le protocole mis en place, si la valeur est inférieure à 150 pg/ml, il est recommandé de différer l'intervention et suggéré de suspendre le traitement.

Les résultats de l'étude de Fleisher et coll. [82] suggère que des patients ayant subi une chirurgie invasive comme une extraction dentaire ou présentant une ostéochimionécrose due aux bisphosphonates peuvent avoir un pronostic favorable même avec un taux sérique de CTX faible, ce qui permet de dire que cette méthode d'évaluation du risque d'ostéochimionécrose ne représente pas un élément prédictif caractéristique.

Selon Lazarovici et coll. [83], bien que la mesure des taux sériques de CTX ne soit pas un élément prédictif caractéristique de l'évolution des ostéochimionécroses dues aux bisphosphonates, elle pourrait avoir un rôle important dans l'évaluation des risques avant la chirurgie buccale.

4. Implants avec revêtement de bisphosphonates : [13, 31, 73]

Yaffe et coll. (1995, 1997, 1999) [31] ont montré que les implants avec un revêtement de bisphoshonate entrainaient une haute concentration de bisphosphonates dans les 20 premiers micromètres de l'os autour de l'implant favorisant l'ostéogénèse à l'interface os-implant en inhibant l'activité ostéoclastique. De plus ces implants ont permis de montrer une corrélation positive entre l'augmentation de la densité osseuse et les hautes propriétés mécaniques de l'implant. Cependant, comme les bisphosphonates à hautes doses affectent le remodelage osseux en bloquant les ostéoclastes, ils modifient aussi le processus de réparation osseuse et ont donc à long terme un effet néfaste sur la fixation de l'implant. D'après Ganguli et coll. (2002) [31], il est prouvé que le pamidronate est capable d'inhiber la synthèse des protéines et du collagène ainsi que la formation par les ostéoblastes de fibres de collagènes extracellulaires ce qui peut altérer le processus d'ostéo-intégration.

Denissen et coll. (1994, 1997, 2000) [73] ont montré de bons résultats sur la réponse osseuse qui est plus rapide et plus dense autour des implants recouverts de complexes hydroxy-apatite/bisphosphonates. D'après Togugawa et coll. (2003) [73] et Narai et coll. (2003) [73], les bisphosphonates préserveraient le volume osseux, augmenteraient la surface de contact ainsi que la force de désinsertion des implants.

D'après l'étude sur les lapins de Chacon et coll. (2006) [13], les doses orales d'alendronate administrées chez les lapins n'a pas d'effets significatifs sur les valeurs des forces de désinsertion des implants dentaires. Par contre, d'après deux études de la clinique Mayo sur l'influence des implants avec un revêtement d'alendronate par rapport à la densité de l'os péri-implantaire et à la régénération des défauts péri-implantaires chez les chiens, statistiquement, un revêtement avec de l'alendronate augmenterait la densité osseuse et la formation d'os.

Cependant ces revêtements d'hydroxy-apatite et de bisphosphonates ont provoqué des pertes d'implants considérables quelques années après leur mise en fonction.

5. Données actuelles sur l'implantologie chez les patients traités par bisphosphonates : [54]

Selon Scully et coll., le mieux est d'éviter toute chirurgie buccale chez les patients traités par bisphosphonates en incluant la chirurgie implantaire. Il serait judicieux de réaliser les traitements nécessaires à la remise en état de la cavité buccale avant de commencer un traitement par bisphosphonates. Dans le cas où la chirurgie est indispensable, le patient doit être prévenu des risques encourus.

5.1. Par voie orale : [7, 24, 27, 31, 36, 37]

Il existe un consensus général de non contre-indication des implants dentaires chez les patients traités par bisphosphonates oraux pour l'ostéoporose en l'absence de preuves les contre-indiquant [3].

La plupart des recommandations sont d'avis qu'il n'y a pas de justification pour l'antibioprophylaxie chez les patients traités par bisphosphonates oraux. Selon l'« American Dental Association Council on Scientific Affairs », l'antibioprophylaxie n'est recommandée que pour des procédures risquées chez des patients à risques [31].

Récemment, le « Canadian Consensus Practise » (2008) a recommandé que l'on suspende le traitement des patients traités par bisphosphonates oraux entre 3 et 6 mois avant toute procédure invasive, y compris la mise en place d'implants, et ce jusqu'à la cicatrisation [31] afin de permettre le rétablissement du turn-over osseux pour plusieurs mois et ainsi favoriser l'ostéo-intégration. Selon l'« American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons », chez les patients atteints d'ostéoporose, si la prise de bisphosphonates oraux est inférieure à 3 ans, il n'y a pas de contre-indication mais si la prise est supérieur à 3 ans ou si elle est inférieure à 3 ans et associée à des corticoïdes, une suspension du traitement est recommandée 3 mois avant la pose d'implants et cela jusque 3 mois après [31, 37]. Cependant, sachant que les bisphosphonates ont une demi-vie osseuse très longue (parfois supérieure à 10 ans), est-il vraiment nécessaire de suspendre le traitement car la rémanence des bisphosphonates fixés sur le tissu osseux est importante ? Selon Khosla et coll. (2007) [27], l'arrêt temporaire des bisphosphonates oraux ne peut pas avoir un effet inverse sur les conditions squelettiques du patient.

Néanmoins, il est généralement accepté que le risque de développer une ostéonécrose est minimum quand le traitement par bisphosphonates oraux est inférieur à 5 ans (Migliorati & Hujoel 2007) [31]. Malgré tout, une ostéonécrose peut débuter en silence dans des zones difficiles d'accès, sans douleurs au niveau de l'os exposé. Il est donc possible qu'une ostéonécrose se développe sans que l'on s'en aperçoive et ainsi puisse évoluer jusqu'au moment où elle est découverte. Elle peut donc être faussement corrélée à un acte invasif récent. On ne possède que peu d'informations sur l'usage à long terme des bisphosphonates oraux de troisième génération ce qui ne permet pas de définir le risque réel de développer une ostéonécrose [31].

Les études de Bell et coll. [7], Fugazzotto et coll., Grant et coll. [24] et Jeffcoat [27] montrent qu'aucune ostéonécrose n'a été observé chez des patients traités par bisphosphonates administrés par voie orale et ayant tous reçu des implants à l'exception d'un cas d'exposition osseuse pour Fugazzotto et coll. mais qui ne rentrait pas dans les critères d'une ostéochimionécrose due aux bisphosphonates.

D'après l'étude de Grant et coll. [24], le traitement par bisphosphonates oraux ne semble pas affecter significativement le succès implantaire. Sur les 115 patients traités par une thérapeutique implantaire, 26 ont commencé à prendre des bisphosphonates après la chirurgie et les 89 autres étaient sous traitement avant la chirurgie. Pour les 89 patients qui prenaient des bisphosphonates avant la chirurgie implantaire, 27 prenaient du Fosamax® depuis plus de 3 ans, 5 prenaient de l'Actonel® depuis plus de 3 ans, 1 prenait du Bonviva® depuis plus de 3 ans et 56 prenaient des bisphosphonates depuis moins de 3 ans. Aucun des patients n'a développé de symptômes pouvant faire penser à une ostéonécrose des maxillaires associée aux bisphosphonates. Le cas le plus intéressant selon Grant et coll. est celui d'une femme de 67 ans qui prenait de l'Actonel® depuis plus de 5 ans avant la mise en place d'implant dentaires. 2 implants avaient été placés dans le quadrant maxillaire droit avec une greffe osseuse et l'année suivante 5 implants avaient été placés à la mandibule à droite et à gauche. Au moment de la rédaction de l'article, la patiente était toujours sous Actonel® et les 7 implants étaient en fonction et aucun ne montrait de signe d'ostéonécrose.

Tous les patients candidats à une chirurgie implantaire doivent être questionnés sur leur traitement en ce qui concerne la molécule, le dosage et la durée depuis laquelle ils sont sous traitement.

L'étude de Bell et coll. montre que sur 100 implants placés chez 42 patients traités par bisphosphonates, seuls 5 ont échoués. 30 de ces patients ont bénéficié d'une greffe osseuse. 34 patients prenaient de l'alendronate, 6 du risédronate et 2 de l'ibandronate. La durée depuis laquelle le traitement était en cours n'est pas signalée. Le pourcentage de succès de 95 % sur cette série de 42 patients, montre un résultat comparable aux 96,5 % de succès implantaire pour 734 implants placés par le même opérateur chez des patients qui ne prenaient pas de bisphosphonates bien que les effectifs ne soient pas comparables. De plus, selon Bell et coll., la perte des 5 implants dans le groupe des patients traités par bisphosphonates ne semble pas être en rapport avec la prise de bisphosphonates. Dans cette étude limitée à 42 patients traités par bisphosphonates oraux, la greffe osseuse et la mise en place d'implants apparaissent être sûre.

Selon l'étude de Jeffcoat, 102 implants ont été posé sur 25 patients qui prenaient des bisphosphonates oraux (alendronate ou risédronate) depuis 1 à 4 ans et 108 ont été posé chez 25 autres patients d'âge équivalent et qui ne prenaient pas de bisphosphonates. Tous les patients étaient des femmes post-ménopausées atteintes d'ostéoporose. L'analyse des résultats montre qu'à 3 ans, on a 100% de succès implantaire chez les patients qui prennent des bisphosphonates comparé à ceux qui n'en prennent pas et dont le succès implantaire est de 99,2%. On peut donc considérer qu'il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes. De plus aucun cas d'ostéochimionécrose n'a été relevé.

D'après Melado-Valero et coll. (2009), sur 468 implants placés chez 115 patients traités par des bisphosphonates oraux, il n'y a eu aucune preuve de développement d'ostéonécrose des maxillaires associée aux bisphosphonates et seulement deux implants ont subi un échec. La mise en place d'implants et l'ostéo-intégration pendant les trois premières années de traitement par des bisphosphonates oraux, en l'absence d'autres maladies ou médications, peuvent être conduits de manière sûre. Une autre étude rétrospective reposant sur la mise en place d'implants chez 61 personnes traités par bisphosphonates oraux pendant une période moyenne de 3,3 ans, montre après une période de suivie de 12 à 24 mois un succès de 100 % selon les critères d'Albrektsson.

Selon l'article de Madrid C. et coll. (2009), une étude prospective a été réalisée avec un groupe expérimental traité par bisphosphonates oraux et un groupe non traité par bisphosphonates avec un suivi de 36 mois (Jeffcoat 2006). Les patients du groupe expérimental étaient traités par bisphosphonates oraux (alendronate ou risédronate) depuis 1 à 4 ans avant la thérapie implantaire. Aucun n'a présenté d'ostéochimionécrose associée aux bisphosphonates et le succès implantaire n'a pas été affecté par la prise de bisphosphonates. Le taux de survie dans le groupe expérimental était de 100% et était de 99,2% dans le groupe témoin. En ce qui concerne les trois études rétrospectives (Fugazzotto et coll. 2007 ; Bell & Bell 2008 ; Grant et coll. 2008), les patients ont été suivis sur une période de 2 à 4 ans après la mise en place des implants. Aucune lésion d'ostéochimionécrose n'a été rapportée et le taux de survie des implants était compris entre 95 et 100%.

Selon Madrid et coll. [31], il y a peu de données sur le risque potentiel de développer une ostéochimionécrose des maxillaires dues aux bisphosphonates oraux dans le cas d'un traitement implantaire. Selon cet article, la mise en place d'un implant peut être considérée comme une procédure sûre chez des patients prenant des bisphosphonates depuis moins de 5 ans. De plus, la prise de bisphosphonates oraux n'influence pas à court terme (1 à 4 ans) le taux de survie implantaire.

Toutes ces études donnent de bons résultats sur le taux de survie des implants mis en place chez des patients traités par bisphosphonates oraux (de 95 à 100%). Il pourrait presque être conseillé de donner des bisphosphonates avant un traitement implantaire tant les chiffres sont bons et même parfois supérieurs aux résultats de groupes témoins. Cependant, il est montré que le risque de développer une ostéochimionécrose des maxillaires due aux bisphosphonates augmente avec le temps et avec la durée de traitement, ce qui signifie que le suivi réalisé pour ces différentes études sur les implants chez les personnes traitées par bisphosphonates oraux n'est probablement pas assez long. Etant donné que l'ostéochimionécrose due aux bisphosphonates se développe à bas bruits sur un temps relativement long, les signes peuvent ne pas être visibles le temps de ces suivis et apparaître plusieurs mois voire plusieurs années après et compromettre ainsi les résultats obtenus.

De plus, selon Flichy-Fernandez et coll. (2009), dans la littérature 6 patients ont déclaré une ostéonécrose des maxillaires due aux bisphosphonates en rapport avec la mise en place d'implants dentaires. 1 était un homme atteint d'un myélome multiple et traité par acide zolédronique à raison d'une injection en intraveineuse de 4mg/mois. 5 étaient des femmes toutes âgées de plus de 50 ans. 3 étaient atteintes d'ostéoporose et les 2 autres d'ostéopénie. 44 implants ont été placés, 26 chez des patients qui étaient traités par bisphosphonates depuis moins de 3 ans et 18 chez des patients traités depuis plus de 3 ans. Pour les 26 premiers implants, 7 ont été associé avec des ostéonécrose des maxillaires et 6 ont été perdu. Pour les 18 autres, 15 ont été associé avec des ostéonécroses et 4 ont été perdu.

Auteurs	Age	Genre	Pathologie	Bisphoshonate	Voie	Durée du traitement	Implants placés	Implants avec ostéonécrose	Implants perdus
Starck et al. 95	75	Femme	Ostéoporose	Etidronate	Orale	2 ans	5 à la mandibule	5	5
Marx et al. 07 ; cas 1	72	Homme	Myélome multiple	Ac. Zolédronique	Intra veineuse 4mg/mois	5 ans	6 au maxillaire	6	0
Marx et al. 07 ; cas 2	58	Femme	Ostéopénie	Alendronate	Orale 70mg/sem	2 ans	10 au maxillaire	0	0
						5 ans	6 à la mandibule	6	4
Marx et al. 07 ; cas 3	58	Femme	Ostéoporose	Alendronate	Orale 10mg/j pendant 1 an puis 70mg/sem depuis plus de 3 ans	1 an	1 à la mandibule	1	0
						5 ans	1 au maxillaire	1	0
Wang et al. 07	65	Femme	Ostéoporose	Alendronate	Orale	10 ans	5 à la mandibule	2	0
Brooks et al. 07	62	Femme	Ostéopénie	Risédronate	Orale 35mg/sem	2,5 ans	10 au maxillaire	1	1

[Tableau 5 : Incidence de l'ostéonécrose des maxillaires due aux bisphosphonates en relation avec les implants.] [19]

Quelque soit le mode de prise des bisphosphonates, le risque de développer une ostéochimionécrose induite par la mise en place d'implants dentaires est présent, et probablement plus important qu'on ne peut le croire.

5.2. Par voie intraveineuse : [31, 37, 40, 55, 63]

Le nombre rapporté de cas d'ostéonécroses de la mâchoire associées aux bisphosphonates est corrélé le plus souvent à l'administration intraveineuse du produit. La puissance, l'affinité, la distribution et l'accumulation varient selon le type de bisphosphonates.

Selon l'académie américaine de parodontologie, si le patient est sous bisphosphonates par voie intraveineuse, les actes invasifs intéressant l'os comme la chirurgie implantaire doivent être évités excepté en cas d'absolue nécessité.

L'administration systémique de bisphosphonates entraine une augmentation significative de la densité osseuse et des forces nécessaires pour retirer l'implant. Astrand et Aspenberg (2002) confirme dans leur étude que l'effet des bisphosphonates sur l'augmentation de la masse osseuse autour des implants ne peut être atteint qu'à haute dose.

Parmi les recommandations, il existe un consensus sur la contre-indication des implants chez les patients atteints de cancer et traités par bisphosphonates par voie intraveineuse car la thérapie implantaire peut être considérée comme un acte invasif qui doit être évité afin de prévenir le risque d'apparition d'une ostéonécrose.

L'AFFSAPS considère que les implants dentaires sont formellement contre-indiqués chez les patients traités par bisphosphonates en intraveineuse. Chez les patients traités par bisphosphonates en intraveineuse, toute sorte de chirurgie buccale invasive doit être évitée.

Commentaires :

Selon les données actuelles, en ce qui concerne la prise de bisphosphonates par voie intra-veineuse, il semble que le risque de développer une ostéochimionécrose soit très élevé lorsqu'un acte invasif est réalisé. Il en ressort que le traitement par bisphosphonates en intraveineuse soit une contre-indication absolue à la mise en place d'implants dentaires.

Par contre, en ce qui concerne les bisphosphonates par voie orale, plusieurs avis s'opposent. Aucune recommandation ne contre-indique formellement la mise en place d'implants dentaires. De nombreux points restent douteux par :

- Le manque de recul surtout sur les bisphosphonates de troisième génération.
- La distorsion entre la théorie et les résultats énoncés.
- Les difficultés de comparaison des différentes études par manque d'informations précises soit sur le médicament administré et sa posologie soit sur la durée précise de traitement et de suivi.

QUATRIEME PARTIE : RAPPROCHEMENT AVEC L'IMPLANTOLOGIE EN SECTEUR IRRADIE

IV – Rapprochement avec l'implantologie en secteur irradié :

1. Radiothérapie de la sphère orofaciale :

1.1. Indications : [25, 42]

Les radiations ionisantes sont utilisées à des fins thérapeutiques dans les cancers de la région cervicofaciale. Par leurs actions, ils vont contribuer à la régression ou à la disparition de certaines tumeurs ou métastases secondaires. Beaucoup de néoplasies de la sphère O.R.L. sont traitées par radiothérapie. Elle peut être exclusive ou adjuvante et le rythme habituel de traitement est de cinq séances de 2 Gray par semaine. Il existe aussi une autre forme de traitement par radiations ionisantes qui consiste en l'implantation d'une source radioactive dans une tumeur, il s'agit de la curiethérapie.

1.2. Incidence sur le tissu osseux : [25, 42]

Les radiations ionisantes vont entraîner une altération des capacités de défense et de cicatrisation du tissu osseux maxillaire et mandibulaire par une diminution qualitative et quantitative de la vascularisation cervicofaciale [42] ainsi que des capacités régénératives ostéocytaires [25]. Cependant certains os comme le frontal ou le zygomatique seraient plus sensibles aux rayonnements que le maxillaire et la mandibule [25].

2. Ostéoradionécrose :

2.1. Définition : [8, 42]

L'ostéoradionécrose est une complication des radiations ionisantes utilisées dans le traitement des cancers de la sphère orofaciale. Il s'agit d'une nécrose osseuse qui apparaît suite à une radiothérapie [42]. Elle peut être spontanée mais l'on retrouve fréquemment un facteur déclenchant [8]. Elle fut décrite la première fois par Regaud en 1922.

2.2. Epidémiologie :

L'ostéoradionécrose survient en moyenne vers 55 ans. On la corrèle à l'âge de survenue des cancers des voies aérodigestives supérieures. Elle est plus fréquente chez l'homme, mais par l'intoxication alcoolotabagique on note une augmentation de sa survenue chez la femme [42].

2.2.1. Incidence : [25, 42, 47]

Selon les nombreuses études menées, l'incidence varie de 0 à 43 % des patients qui ont bénéficié d'un traitement par radiations ionisantes. Cependant, l'incidence réelle est difficile à déterminée. Depuis le début des années 70, l'incidence décroît significativement. Les études faisant suite aux traitements plus récents par photons de haute énergie montrent une incidence variant de 1 à 5 %. Actuellement l'incidence est inférieure à 5 % [42]. D'après Ruggiero [47], l'incidence est comprise entre 0,4 et 8,2% mais peut varier significativement en fonction des multiples facteurs de risque que peuvent présenter les patients. Pour Hugentobler et Guyot [25], l'incidence de l'ostéoradionécrose est comprise entre 2 et 22%.

2.2.2. Délai d'apparition : [42]

Le délai d'apparition peut varier de quelques semaines après la fin du traitement jusqu'à plus de 30 semaines après mais l'ostéoradionécrose des maxillaires peut se déclarer durant toute la vie du patient traité par radiothérapie [42].

Selon Marx, on aurait deux types d'ostéoradionécrose, celle dite précoce qui apparait entre 1 et 2 ans et qui fait suite au traitement chirurgical ou qui est spontanée en rapport avec la haute dose d'irradiation, et celle dite tardive qui apparaît après 3 ans et qui fait suite à un traumatisme endobuccal comme une avulsion ou une blessure par prothèse.

2.2.3. Localisation : [39, 42]

L'ostéoradionécrose peut se localiser au niveau du maxillaire ou beaucoup plus fréquemment (de 20 à 30 fois plus) au niveau de la mandibule. Au maxillaire, les conséquences sont moins importantes qu'à la mandibule et l'ostéoradionécrose est en général moins invasive.

Au niveau de la mandibule, la localisation préférentielle de l'ostéoradionécrose est la région angulaire et la branche horizontale avec une atteinte le plus souvent unilatérale.

D'après Orlandini [39], l'ostéoradionécrose est une ostéite ischémique qui touche quasiment exclusivement l'os mandibulaire peu vascularisé.

2.3. Physiopathologie :

La physiopathologie de l'ostéoradionécrose des maxillaires n'est pas complètement élucidée. Deux théories mettent en évidence les éléments qui contribueraient au développement de l'ostéoradionécrose.

2.3.1. La théorie des « 3H » de Marx : [21, 42]

Selon Marx, la baisse des capacités de cicatrisation et de réparation du tissu osseux serait due à l'Hypocellularité, l'Hypoxémie et l'Hypovascularisation. Le traitement par oxygénothérapie hyperbare se base sur cette description physiopathologique. L'hypovascularisation s'aggraverait dans le temps, diminuant de plus en plus les capacités de cicatrisation du tissu osseux en fonction de l'éloignement par rapport à la date de fin de radiothérapie. Le tissu irradié serait de plus en plus fibreux et hypovascularisé donc plus sensible aux facteurs déclenchants.

2.3.2. La théorie des « 2I » de Dambrain : [42]

Selon Dambrain, l'évolution de l'ostéoradionérose se ferait par l'Ischémie et l'Infection. L'ischémie rejoint la théorie de Marx mais l'infection n'est pas forcément retrouvée dans tout le volume osseux mais seulement au niveau de l'os exposé ce qui laisse à penser que l'ostéite est secondaire à l'exposition osseuse au niveau de la cavité buccale qui est riche en germes.

2.3.3. Atteintes vasculaire, cellulaire et extra-osseuse : [42]

La vascularisation mandibulaire des zones préférentielles de survenue de l'ostéoradionécrose est assurée par l'artère alvéolaire inférieure. Cette vascularisation centromédullaire tend à diminuer physiologiquement avec l'âge. L'athérosclérose induite par les radiations ionisantes

va contribuer à augmenter le déficit vasculaire et donc favoriser l'apparition de l'ostéoradionécrose mandibulaire.

En ce qui concerne les cellules osseuses, la radiothérapie va entrainer une baisse d'activité des ostéocytes avant que l'on puisse constater une hypocellularité. Les ostéoblastes, par leur forte différenciation cellulaire sont plus sensibles que les ostéoclastes aux radiations ionisantes ce qui expliquerait la déminéralisation observée après la radiothérapie. L'os irradié va présenter un métabolisme perturbé et les cellules différenciées spécifiques vont être remplacées par des fibroblastes. Ces derniers vont créer une trame fibreuse qui ne pourra pas être recalcifiée car les ostéoblastes seront en nombre réduit.

Lors de la radiothérapie, les glandes salivaires principales et accessoires, les muqueuses, les dents et les muscles environnants sont aussi irradiés. Les conséquences extra-osseuses de la radiothérapie de la sphère orofaciale sont :

- Une hyposialie ou une asialie.
- Une fragilité des muqueuses plus sensibles aux traumatismes.
- Des odontoradionécroses.
- Des caries de collet.
- Une sclérose des muscles masticateurs et des tissus cutanés pouvant entrainer une limitation de l'ouverture buccale.

2.4. Description clinique : [39, 42, 43]

L'ostéoradionécrose des maxillaires est décrite comme l'apparition d'une exposition osseuse endobuccale avec des signes radiologiques et qui fait suite à une irradiation préalable.

La douleur est un des premiers signes cliniques souvent retrouvé et qui perdure tout au long de la maladie rendant celle-ci inconfortable et invalidante. Si cette atteinte évolue, on peut retrouver par la suite des fistules, des expositions cutanées avec parfois section de la lèvre, ou encore des fractures pathologiques.

La dénutrition est souvent induite par la douleur et associée aux autres complications de l'irradiation en est d'autant plus aggravée. Le saignement et la douleur sont inconstants.

2.5. Facteurs de risques : [8, 25, 42, 47]

L'ostéoradionécrose peut apparaître à la suite d'un élément déclencheur ou spontanément par rapport à un environnement favorisant.

2.5.1. Facteurs déclenchants :

L'ostéoradionécrose est souvent la conséquence d'une odontoradionécrose ou d'un traumatisme avec une atteinte muqueuse et une exposition osseuse. On distingue plusieurs facteurs déclenchants :

- Un microtraumatisme par l'alimentation, le brossage ou une prothèse.
- Une odontoradionécrose et une mauvaise hygiène buccale.
- Des soins et avulsions dentaires.
- Un traumatisme chirurgical.

2.5.2. Facteurs favorisants :

On dénombre plusieurs facteurs favorisants de l'ostéoradionécrose :

- Le site et le stade tumoral : Si la tumeur est située au niveau de la langue ou du plancher buccal, le risque de survenue d'une ostéoradionécrose mandibulaire est plus important car le tissu osseux est directement à proximité du champ d'irradiation de la lésion. De plus le stade d'évolution de la tumeur est un facteur important chez les patients traités par curiethérapie.
- Geste chirurgical au niveau de la mandibule : si la tumeur est localisée au niveau de la mandibule ou l'envahit, le traitement chirurgical va entrainer une altération de la vascularisation de l'os et des tissus environnant. Le champ d'irradiation

intéressera donc l'os mandibulaire et risque de favoriser le développement d'une ostéoradionécrose au niveau du traumatisme chirurgical.

- Doses élevées de radiations : selon le traitement mis en place, les doses reçues vont varier. En dessous de 60 Gray, le risque de développer une ostéoradionécrose est très faible mais au-delà de 70 Gray, le risque augmente proportionnellement à la dose reçue.

- Début précoce de la radiothérapie : Si la radiothérapie est commencée avant la fin de la cicatrisation alvéolaire, le risque d'apparition d'une ostéoradionécrose est augmenté. Entre les avulsions et la radiothérapie, il est conseillé d'attendre de 10 à 21 jours.

- Absence de protection des dents : La radiothérapie va entrainer une hyposialie qui favorise l'accumulation de plaque, l'augmentation de l'acidité buccale et donc la déminéralisation des dents. Une fluorothérapie est donc essentielle afin de prévenir au maximum le risque de carie pouvant entrainer une nécrose et ainsi favoriser l'apparition d'une ostéoradionécrose. Dans le cadre d'une curiethérapie, le port d'une gouttière plombée séparant, les dents et certaines zones de la mandibule, de la source radioactive implantée dans la tumeur, diminue nettement le risque d'ostéoradionécrose.

- Dents restantes non saines : Le manque d'hygiène bucco-dentaire et le mauvais état des dents restantes est un facteur favorisant l'ostéoradionécrose par le fait que si des avulsions sont nécessaires, elles entrainent un traumatisme de la muqueuse et de l'os qui peut être le point de départ d'une ostéoradionécrose.

2.6. Diagnostic positif et diagnostic différentiel : [42]

Le diagnostic de l'ostéoradionécrose est posé à la suite d'un examen clinique et radiologique minutieux.

2.6.1. Diagnostic positif :

Les antécédents carcinologiques et les habitudes alcoolotabagiques doivent être renseignés ainsi que le détail de la radiothérapie afin d'évaluer le volume irradié. La douleur, présente le plus souvent en premier et qui précède l'exposition osseuse, doit faire penser à l'ostéoradionécrose lorsque cette douleur est localisée dans le champ d'irradiation. L'ostéoradionécrose peut aussi être découverte sur un panoramique de contrôle qui présente des signes radiologiques de nécrose osseuse au sein d'un champ d'irradiation et lorsqu'une récidive tumorale à été écartée.

2.6.2. Diagnostic différentiel :

Le principal diagnostic différentiel de l'ostéoradionécrose est la récidive carcinomateuse avec une recherche histologique indispensable afin d'éliminer une néoplasie car l'ostéoradionécrose peut être compliquée d'un ou plusieurs foyers de carcinome épidermoïde.

2.7. Prise en charge et évolution de la pathologie : [42]

La prise en charge et le traitement de l'ostéoradionécrose dépend du stade de développement de l'atteinte osseuse.

2.7.1. Prise en charge :

Selon Marx, il existe 4 stades de la maladie.

Au stade I, l'exposition osseuse est inférieure à 2 mm dans une zone irradié depuis plus de 6 mois avec ou sans douleurs. Le traitement consiste en 4 séances d'oxygénothérapie hyperbare à 2,4 atmosphères de 90 minutes avec une antibiothérapie et des irrigations locales.

Au stade II, l'exposition osseuse est supérieure à 2 mm. Sont inclus dans le stade II les patients ne répondant pas aux traitements du stade I. Le traitement consiste en un débridement, un curetage, une séquestrectomie et une suture hermétique des berges sans tension sur un os qui saigne complété par 10 séances supplémentaires d'oxygénothérapie hyperbare. Les patients ne répondant pas au traitement sont inclus dans le stade III.

Au stade III, les patients présentent une fistule, une fracture pathologique ou une atteinte du bord basilaire. Le traitement correspond à une résection en marge saine du tissu osseux nécrosé et une série de 10 séances d'oxygénothérapie hyperbare supplémentaire.

Le stade IIIR correspond aux patients qui sont issus du stade III ou ceux chez qui une résection primaire a été réalisée suivie d'un traitement par oxygénothérapie. La reconstruction osseuse est envisagée après 2 semaines de cicatrisation et d'oxygénothérapie au stade III. 10 séances d'oxygénothérapie hyperbare sont réalisées après la reconstruction. La contention est maintenue pendant au moins 8 semaines.

2.7.2. Evolution de la pathologie :

Dans le cas où elle n'est pas traitée, l'ostéoradionécrose est invasive et s'étend. Une prise en charge précoce permet d'éviter au maximum les séquelles graves et invalidantes. Le traitement curatif principal est la chirurgie. L'oxygénothérapie hyperbare contribue à favoriser le taux de réussite des reconstructions osseuse et une meilleure cicatrisation des tissus. La prévention par une prophylaxie dentaire, qui consiste à enseigner aux patients comment prendre soin de leur capital-dent restant, à traiter les foyers infectieux et à réaliser des gouttières de fluoration, permet de limiter le risque d'apparition d'une ostéoradionécrose. Il existe aussi un certain nombre de précautions à respecter de manière à prévenir le plus possible la survenue de l'ostéoradionécrose lorsqu'une avulsion est indispensable en terrain préalablement irradié.

3. Implants dentaires, radiothérapie et risques d'ostéoradionécrose :

Les implants dentaires sont une thérapeutique de choix dans la réhabilitation des zones édentées tant pour le confort que pour la stabilité prothétique. La problématique est de savoir si l'implantologie est possible et sous quelles conditions chez les personnes ayant subi une radiothérapie de la sphère orofaciale.

Le recul plus important sur l'ostéoradionécrose pourrait nous apporter des renseignements à corréler ou à comparer à l'ostéochimionécrose due aux bisphosphonates dans le cadre de la mise en place d'implants dentaires.

3.1. L'implantologie au niveau de l'os irradié : [10, 11, 22, 25, 26, 42, 53, 61, 62, 65, 66]

D'après l'étude de Verdonck et coll. [61] sur la stabilité de l'implant pendant l'ostéo-intégration dans un os alvéolaire irradié et non irradié de cochon, les résultats ne montrent pas de différence de stabilité implantaire au moment de la mise en place dans les deux os mais montrent une diminution de cette stabilité à 8 semaines avec une perte accrue au niveau de l'os irradié. Les mesures effectuées à la seizième et à la vingt-quatrième semaine montrent une stabilisation des valeurs. Ces résultats confirment l'effet délétère des radiations ionisantes sur la vascularisation et sur les ostéoblastes, impliquant un retentissement sur la stabilité implantaire.

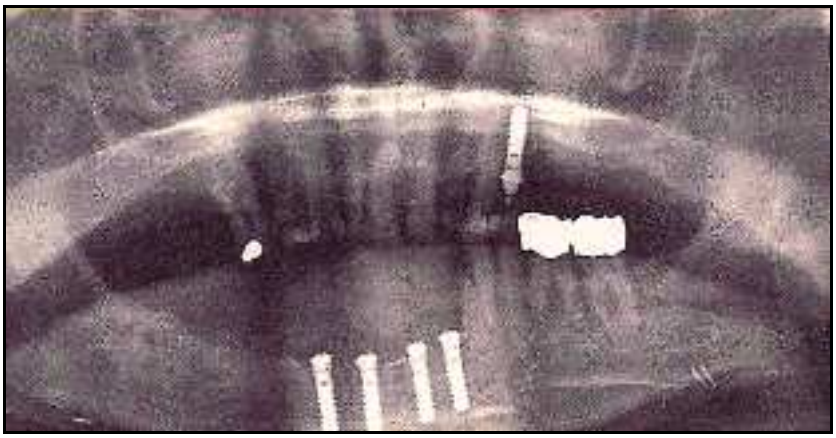
L'étude de Bodard et coll. [10] expose les résultats obtenus sur une série de 33 patients traités par radiothérapie pour un cancer des voies aéro-digestives supérieures puis implantés et appareillés. La dose moyenne reçue était de 60,5 Gray. Les critères d'évaluation ont été ceux d'Albrektsson. La mise en place des implants a été réalisé sous anesthésie générale afin d'éviter l'utilisation de vasoconstricteurs et limiter l'œdème lié à l'injection. Le délai entre la radiothérapie et la mise en place des implants était de 54 mois. La mise en charge des implants a été effectuée 7 mois après leur mise en place. Le suivi moyen était de 31,9 mois.

Aucune péri-implantite et aucune ostéoradionécrose n'est apparue. Une amélioration fonctionnelle avec une meilleure mastication et une diminution de la dysphagie a été observé chez tous les patients traités.

L'analyse de Hugentobler et Guyot [25] sur 21 séries de cas implantés en terrain irradié de 1989 à 2006 permet d'essayer de répondre à plusieurs questions. En effet, d'après cette analyse, l'ostéo-intégration serait obtenue dans l'os irradié, la période favorable à l'implantation serait comprise entre le sixième et le douzième mois suivant la fin du traitement par radiothérapie, le taux de succès des implants en territoire irradié serait inférieur à celui des implants placés chez des personnes non irradiés mais tout de même avec un bon pronostic (de 80 à 100% avec une moyenne de 87,8%), et 1,3% des patients (9 sur 710 dans les 21 séries analysées) ont développés une ostéoradionécrose, ce qui confirme une incidence relativement basse, non négligeable, mais qui permet de considérer que la radiothérapie n'est pas une contre-indication absolue à l'implantologie. Cependant, il faut pouvoir déterminer dans quelles limites la thérapeutique implantaire est réalisable en minimisant le risque de survenue de l'ostéoradionécrose en fonction de la dose reçue et du type de radiothérapie utilisée (préopératoire, postopératoire, curiethérapie). L'analyse de Granström [22] sur 631 implants ostéo-intégrés chez des patients traités par des radiations ionisantes montre des résultats intéressants. A hautes doses de radiations reçues des implants sont perdus mais les résultats obtenus pour la thérapeutique implantaire chez les patients traités par radiothérapie sont suffisant pour affirmer que la radiothérapie de la sphère orofaciale n'est pas une contre-indication absolue à la mise en place d'implants dentaires. Cependant dans cette étude, 4 des 5 patients qui ont développé une ostéoradionécrose étaient traités par radiothérapie préopératoire et postopératoire, tous ayant reçus des doses de radiations extrêmement élevées. Il est donc évident de constater que la thérapeutique implantaire n'est pas forcément bénéfique et qu'il est indispensable d'évaluer au mieux le rapport bénéfice-risque pour des patients qui subissent un traitement par radiations ionisantes très lourd.



[Fig. 4-1 : Réhabilitation fonctionnelle de la mandibule par quatre implants et une barre fraisée 2 ans après résection non interruptrice et irradiation.] [25]



[Fig. 4-2 : Orthopantomogramme correspondant.] [25]



[Fig. 4-3 : Prothèse implantoportée sur barre fraisée.] [25]

Ihde et coll. [26] concluent leur revue de la littérature en indiquant que l'os irradié conditionne un risque d'échec implantaire de 2 à 3 fois plus important que dans l'os non irradié. Pour des doses inférieures à 50 Gray, il semble que la survie implantaire soit bien supérieure comparé à des doses plus élevées (≥ 50 Gray) et que pour des doses < à 45 Gray, aucune perte d'implant n'a été observé. Cependant, il n'est pas précisé ce qu'il en est du risque de développer une ostéoradionécrose déterminée par l'acte implantaire.

L'étude de Brasseur et coll. [11] sur les effets de l'irradiation sur le remodelage osseux autour d'implants mandibulaires montre qu'aucun implant n'a été perdu durant l'expérience mais que seulement 3 des 88 implants montraient une mobilité à 6 mois. Cette étude montre que l'ostéo-intégration peut être obtenue en territoire irradié. L'os cortical continue de se remodeler après l'irradiation mais le délai entre l'irradiation et l'implantation est décisif afin d'augmenter les chances de réussite du traitement. Ce délai apparaît correspondre à 6 mois après la radiothérapie.

L'étude de Visch et coll. [62] aboutit à plusieurs conclusions :

- Après un intervalle de 6 mois après la radiothérapie, l'influence du temps sur la survie de l'implant n'est pas significative.

- Le taux de survie des implants dans un tissu préalablement irradié avec des doses inférieures à 50 Gray est de 84%. Dans un tissu irradié avec des doses supérieures ou égales à 50 Gray, le taux de survie implantaire est de 71%.

- La survie de l'implant est conditionnée, outre par la dose reçue, par sa localisation au maxillaire ou à la mandibule.

D'après Yerit et coll. [66], les implants placés dans de l'os irradié à la mandibule (72% de survie implantaire) ainsi que dans de l'os greffé et non irradié (54% de survie implantaire) ont une survie moindre par rapport à un os mandibulaire non irradié (95% de survie implantaire). Pour Yerit et coll., il faudrait attendre 12 mois après la radiothérapie avant d'entreprendre un traitement implantaire. La marque, la longueur, le diamètre ou encore l'incidence d'une

chirurgie résectrice ainsi que le sexe du patient ne semblent pas avoir d'influence sur la survie de l'implant.

Selon l'étude de Schoen [53], la radiothérapie ne devrait pas être considérée comme une contre-indication absolue à la thérapie implantaire à la mandibule. Il considère les prothèses implantoportées comme un facteur contribuant au bien-être des patients après un traitement oncologique.

3.2. L'oxygénothérapie hyperbare et l'implantologie en terrain irradié : [12, 15, 23, 42, 53]

L'oxygénothérapie hyperbare a aujourd'hui des effets reconnus lors d'avulsions, de séquestrectromies, de résections ou de reconstructions. Cela laisse facilement à penser qu'elle pourrait aussi favoriser la cicatrisation lors de la mise en place d'implants.

L'oxygénothérapie hyperbare nécessite des équipements coûteux et une assiduité du patient au traitement. Le coût par patient est important et le traitement, qui consiste en des séances relativement longues, ne peut être réalisé que si les équipements nécessaires se trouvent à proximité, ce qui pose un problème logistique en fonction de l'endroit où est pris en charge le patient.

Des études sont encore nécessaires afin de préciser l'efficacité de l'oxygénothérapie hyperbare sur le conditionnement de la réussite du traitement implantaire chez des patients ayant subi une radiothérapie de la sphère orofaciale.

Selon la publication de Granström [23], l'oxygénothérapie hyperbare permet une augmentation de l'os néoformé, augmente le turn-over osseux et la vascularisation au niveau de l'os irradié. De plus il a été montré que la force nécessaire pour dévisser l'implant est diminuée par l'irradiation mais est augmentée par l'oxygénothérapie hyperbare. D'après Granström, il y a suffisamment de preuves qui montrent un taux d'échec plus important des implants chez les patients irradié et que ce fort taux d'échec peut être réduit par l'oxygénothérapie hyperbare.

Au contraire, selon Bruce Donoff [12], il y a trop peu de preuves que l'oxygénothérapie hyperbare est nécessaire pour les patients irradiés bénéficiant d'implants dentaires. Il est donc nécessaire de se questionner sur la possibilité d'un traitement adjuvant consensuel par l'oxygénothérapie hyperbare.

Schoen [53] considère que l'oxygénothérapie hyperbare n'influence pas le taux d'échecs implantaires à la mandibule et que le bénéfice potentiel de cette thérapie doit être confirmé.

3.3. Implants et ostéoradionécrose : [8, 42]

Ben Slama et coll. rapporte le cas d'une patiente présentant une ostéoradionécrose mandibulaire bilatérale décalée dans le temps. En effet, la première ostéoradionécrose est apparue trois mois après la fin de l'irradiation, a proximité d'une plaque d'ostéosynthèse et la seconde est apparue trois ans et demi après la fin du traitement suite à une péri-implantite. Les implants avaient été placés dix ans avant le traitement par radiations ionisantes. La première ostéoradionécrose est vraisemblablement due au traumatisme chirurgical mais la seconde est consécutive à la **péri-implantite** ce qui suggère qu'un **surdosage de l'irradiation au voisinage des implants peut entrainer leur perte**.

L'irradiation est considérée comme un facteur de risque d'échec implantaire car elle provoque une altération de la vascularisation et influe sur l'ostéo-intégration. Les échecs implantaires ne surviendraient que pour une irradiation supérieure à 45 Gray. Le plus souvent on va retrouver une absence ou une perte d'ostéo-intégration et plus rarement une ostéoradionécrose. Dans certains cas, les implants sont déposés ou recouverts par un lambeau muqueux hermétique avant la radiothérapie afin de limiter les risques d'ostéoradionécrose et de perte implantaire.

Commentaires : [25, 42]

Les implants et les prothèses implantoportées vont améliorer l'aspect esthétique et la fonction masticatoire du patient. La qualité de vie des patients en est améliorée même si parfois l'alimentation peut être compromise par les séquelles des traitements auxquelles les implants ne peuvent remédier.

La radiothérapie de la sphère orofaciale n'est pas une contre-indication absolue à la thérapeutique implantaire mais elle impose des conditions de réalisation spécifiques et une connaissance des risques auxquels peuvent être exposés les patients comme l'ostéoradionécrose. Pour des doses reçues inférieures à 50 Gray, le risque de perte implantaire et d'ostéoradionécrose reste acceptable mais pour des doses reçues supérieures ou égales à 50 Gray, il semble que le taux de succès implantaire soit réduit avec une diminution de ce taux proportionnel à l'importance des doses reçues.

L'analyse de la littérature montre que l'incidence de l'ostéoradionécrose est relativement faible mais non négligeable. Cependant, le fait de sélectionner des cas favorables, avec peu de risques associés et en utilisant des techniques chirurgicales d'implantation peu traumatisantes, en anesthésie locale sans adrénaline avec des incisions et des décollements périostés minimaux, des forages à basse vitesse avec un refroidissement optimal par une irrigation abondante et un suivi post-implantaire rigoureux, diminue probablement l'incidence de l'ostéoradionécrose. Les séquelles potentiellement graves et invalidantes qu'elle peut induire sont donc indirectement minimisées et le risque est peut-être ainsi sous-estimé. La notion de retenue due aux explications nécessaires pour obtenir le consentement éclairé du patient peut être abordée. En effet, un patient ayant subi de multiples traitements et interventions va être plus réticent à l'idée de recevoir un traitement non-indispensable comme la mise en place d'implants dentaires après avoir entendu et compris les risques auxquels il s'expose.

CINQUIEME PARTIE : RECOMMANDATIONS ACTUELLES ET CONDUITES A TENIR

V – Recommandations actuelles et conduites à tenir :

1. Recommandations pour les patients sujets à un traitement par bisphosphonates : [1, 3, 46, 47]

Le traitement par des bisphosphonates constitue, depuis les premiers cas révélés en 2003, un risque dans le développement d'une ostéochimionécrose des maxillaires. Avant et pendant tout traitement par bisphosphonates, il est nécessaire de prendre certaines précautions afin de limiter le risque de survenue d'une ostéonécrose.

1.1. Avant le traitement :

Avant tout traitement avec des bisphosphonates, il est impératif qu'une remise en état de la cavité buccale soit réalisé afin de limiter au maximum tous risques d'intervention ultérieure et notamment des interventions de type chirurgicales invasives comme l'avulsion d'une dent, la mise en place d'implants ou encore la chirurgie osseuse et parodontale. Cette remise en état bucco-dentaire passe par un interrogatoire précis du patient ainsi qu'un examen clinique et radiologique approfondis.

1.1.1. Interrogatoire :

Cet interrogatoire est indispensable afin de connaître les antécédents médicaux et chirurgicaux du patient ainsi que les traitements en cours. Il est important de connaître quand le traitement sera commencé, pour quelle pathologie et dans quel but thérapeutique, avec quelle molécule, à quel dosage et par quelle voie d'administration, orale ou intraveineuse.

1.1.2. Examen clinique :

L'examen clinique de la cavité buccale va reposer sur l'examen dentaire en recherchant toute mobilité dentaire, carie, abcès ou fistule ainsi que sur l'examen des muqueuses en recherchant toute ulcération, lésion suspecte ou retard de cicatrisation après chirurgie.

1.1.3. Examen radiologique :

L'examen radiologique se traduira par la réalisation et l'analyse d'un orthopantomogramme et de clichés rétro-alvéolaires.

1.1.4. Conduite à tenir :

Chez un patient candidat à un traitement par bisphosphonates, il faut lui donner des conseils d'hygiène bucco-dentaire, réaliser un bilan complet clinique et radiologique qui pourra être complété par une tomographie volumique en cas de doute, puis traiter les lésions carieuses et les foyers infectieux présents.

Si un acte chirurgical est nécessaire, il doit être réalisé avec une régularisation minutieuse de l'os et avec une suture hermétique de la zone. En fonction de l'hygiène bucco-dentaire et de l'état de santé général du patient, une antibioprophylaxie peut être prescrite. Le traitement par bisphosphonates doit commencer après la remise en état bucco-dentaire et la cicatrisation complète, c'est-à-dire environ 3 à 4 mois, 125 jours étant le temps nécessaire au processus physiologique de cicatrisation alvéolaire à remodeler la totalité de l'os fibrillaire néoformé.

Il faut bien avoir en mémoire que la remise en état de la cavité buccale est un état éphémère. En effet le temps et souvent le manque d'assiduité à une hygiène bucco-dentaire correcte peut conduire à une perte des tissus de soutien de la dent et nécessiter quelques années plus tard l'avulsion de certaines dents par mobilité, infection carieuse ou fracture et ainsi favoriser un risque supplémentaire de développer une ostéochimionécrose.

1.2. Pendant le traitement :

Pendant le traitement, les recommandations pour les patients en cours de traitement varient selon la pathologie pour laquelle ils sont traités et le mode d'administration du produit.

1.2.1. Pour l'ostéoporose et la maladie de Paget :

Les bisphosphonates prescrits pour ces pathologies sont principalement administrés par voie orale sauf quelques prescriptions actuelles en intraveineuse dont les recommandations restent à voire.

Un suivi bucco-dentaire régulier doit être instauré avec un contrôle au moindre symptôme et au minimum une fois par an. On doit rechercher et traiter les foyers infectieux avec des gestes peu agressifs pour l'os, le parodonte et la muqueuse. On doit prodiguer au patient le maximum de conseils d'hygiène afin de prévenir tous problèmes. Les chirurgies invasives osseuses et muqueuses doivent être évitées mais si des avulsions dentaires sont nécessaires, elles doivent être réalisées de la façon la moins traumatisante possible sous couverture antibiotique. Si la zone d'intervention est difficile à suturer de façon hermétique, un lambeau d'épaisseur partielle sera privilégié.

L'antibioprophylaxie ne doit pas se faire en rapport avec la prise de bisphosphonates mais en fonction des pathologies, des traitements et du risque infectieux du patient.

Actuellement, par rapport aux données des différentes études réalisées, on ne peut pas considérer que la chirurgie implantaire soit contre-indiquée lors de la prise de bisphosphonates oraux pour le traitement d'une ostéoporose ou d'une maladie de Paget, ceci en l'absence de données actuellement disponibles les contre-indiquant.

1.2.2. Pour les pathologies malignes :

Dans le cas de pathologies malignes, les traitements par bisphosphonates se font par voie intraveineuse avec des doses nettement plus élevées que pour l'ostéoporose ou la maladie de Paget. Un suivi bucco-dentaire régulier est nécessaire tous les 4 mois minimum et au moindre symptôme, en collaboration avec l'oncologue. On doit rechercher et traiter les foyers infectieux avec des gestes peu agressifs pour l'os, le parodonte et la muqueuse. On doit prodiguer au patient le maximum de conseils d'hygiène afin de prévenir tous problèmes. On peut refaire en cas de doute un orthopantomogramme ou un bilan long cône si nécessaire et demander les documents antérieurs comme les scintigraphies osseuses ou les scanners en cas de suspicion de lésion osseuse. Lorsque les dents présentent une mobilité de stade 1 ou 2, on préférera plutôt une attelle de contention que l'avulsion. De plus, lorsque la dent est très délabrée, le traitement endodontique avec section de la couronne au ras de la gencive sans léser les tissus environnants sera privilégié.

Les interventions chirurgicales parodontales et osseuses ainsi que la chirurgie implantaire sont contre-indiquées.

En cas d'urgence chirurgicale, mobilité de stade 3 ou foyer infectieux actifs, il est nécessaire de contacter l'oncologue et de prendre une décision collégiale sur la stratégie thérapeutique à adopter. L'anesthésie sera locale ou locorégionale sans vasoconstricteurs. Une régularisation osseuse méticuleuse est indispensable et sera suivie d'une suture hermétique. Des antibiotiques seront prescrits de la veille de l'intervention jusqu'à la cicatrisation complète qui sera évaluée cliniquement et radiologiquement.

2. Prise en charge des patients présentant une ostéochimionécrose due aux bisphosphonates : [1, 3, 46, 47]

La prise en charge des patients présentant une ostéochimionécrose avérée des maxillaires due aux bisphosphonates dépend de la gravité de l'atteinte.

Ruggiero a proposé une classification qui tient compte de l'évolution clinique de la lésion :

- Stade 1 : exposition osseuse asymptomatique.
- Stade 2 : exposition osseuse avec douleur et/ou infection.
- Stade 3 : exposition osseuse avec douleur et/ou infection et fracture ou fistule externe.

Dans tous les cas, le patient doit impérativement être adressé à un service hospitalier d'odontologie, de chirurgie buccale, chirurgie maxillo-faciale ou O.R.L. Il est nécessaire de réaliser un bilan radiologique afin d'apprécier la sévérité de la nécrose et la présence éventuelle de séquestres osseux. Le traitement par bisphosphonates sera arrêté ou poursuivi selon l'avis du médecin prescripteur. Une hygiène bucco-dentaire stricte est alors indispensable. Un traitement antalgique et antiseptique local quotidien (Chlorhexidine à 0,12%) est recommandé lorsqu'il y a présence d'ulcérations avec zone d'os nécrotique visible en bouche. Les traitements chirurgicaux doivent être évités au maximum ou ne s'envisager qu'à minima. Il est recommandé de régulariser les bords osseux qui risquent de traumatiser

les tissus mous environnants et d'éliminer les séquestres mobiles pour le confort du patient. Lorsque l'ostéochimionécrose prend des proportions importantes en intéressant largement la mandibule, les greffes osseuses doivent être évitées. Il sera préférable d'utiliser un fixateur externe ou une plaque de reconstruction avec des ancrages vissés le plus loin possible de la zone de nécrose.

Marx R.E. et coll. ont proposé un protocole de traitement selon le stade d'évolution de l'ostéonécrose :

- Stade 1 : l'exposition osseuse est asymptomatique. Pas de traitement systémique mais rinçage buccal 3 fois/jour avec de la chlorhexidine à 0,12%.
- Stade 2 : l'exposition osseuse s'accompagne de douleurs et d'une infection. On continue le rinçage buccal 3 fois/jour mais on ajoute une antibiothérapie (pénicilline, doxycycline, levofloxacine ou érythromycine).
- Stade 3 : il n'y a pas d'évolution favorable. On continue l'antibiothérapie et on réalise une résection osseuse (alvéolectomie ou résection osseuse plus large).

CONCLUSION

VI – Conclusion :

La mise en place d'implants dentaires représente une thérapeutique de choix dans la réhabilitation de certaines zones édentées mais entraine de nombreuses perturbations métaboliques du tissu osseux à proximité de l'implant. En effet, une néoformation osseuse doit se produire pour permettre à terme l'ostéo-intégration de l'implant qui conditionne son maintien dans le temps par le remodelage et la réponse osseuse.

Les bisphosphonates sont des spécialités pharmaceutiques qui ralentissent le remodelage osseux en inhibant l'activité des ostéoclastes mais en maintenant la masse osseuse. Par leur propriété antirésorbante, ils ont une place de choix dans le traitement des affections ostéolytiques bénignes ou malignes.

La question posée initialement était de savoir s'il était possible de placer des implants chez des patients traités par bisphosphonates. La réponse ne peut malheureusement pas être simple ; en effet elle varie selon plusieurs paramètres comme la voie d'administration du produit, la durée depuis laquelle le traitement est instauré et la dose cumulée. En effet, le nombre rapporté de cas d'ostéonécroses de la mâchoire associées aux bisphosphonates étant corrélé le plus souvent à l'administration intraveineuse du produit dont la biodisponibilité est très élevée avec une dose cumulée importante dans le temps, un consensus général fait état de la contre-indication formelle des implants chez les patients traités par bisphosphonates par voie intraveineuse. En ce qui concerne les patients traités par bisphosphonates oraux, il n'y a pas de contre-indication absolue à la mise en place d'implants mais des précautions à prendre tant le recul est faible sur les bisphosphonates et leur action dans le développement de l'ostéochimionécrose. Une étude précise du rapport bénéfice-risque est à réaliser avant toute prise de décision. La plupart des auteurs pensent qu'il n'y a pas de justification pour une antibioprophylaxie chez les patients traités par bisphosphonates oraux et récemment ; certains recommandent que l'on suspende le traitement des patients traités par bisphosphonates oraux 3 mois avant et jusqu'à 6 mois après la mise en place des implants afin de permettre le rétablissement du turn-over osseux pour plusieurs mois et ainsi favoriser l'ostéo-intégration.

Aujourd'hui, les bisphosphonates oraux représentent les spécialités pharmaceutiques les plus prescrites au monde pour le traitement de l'ostéoporose. Si leur prescription est justifié dans certains cas, elle est parfois excessive dans d'autres, ce qui nécessiterait peut-être de revoir les doses à la baisse ainsi que de diminuer les durées de traitement. Le manque d'information des praticiens sur les complications que peuvent entrainer les bisphosphonates nous amènent à penser que les cas rapportés jusqu'à maintenant ne représentent que le sommet de l'iceberg et que le pire est à venir. Cependant, des traitements alternatifs aux bisphosphonates existent comme par exemple le ranélate de strontium qui semble a priori ne pas exposer les patients aux risques de survenue d'ostéonécrose de la mâchoire. Ce traitement efficace pour l'ostéoporose inhibe la résorption osseuse, augmente la formation de tissu osseux et améliore sa qualité. Il améliorerait par ailleurs l'ostéo-intégration des implants en améliorant la qualité intrinsèque du tissu osseux à proximité de l'implant [80].

En ce qui concerne l'implantologie et le risque d'ostéoradionécrose, les études montrent que la radiothérapie de la sphère orofaciale ne représente pas une contre-indication absolue à la mise en place d'implants comme pour les traitements par bisphosphonates oraux. La radiothérapie entrainant une athérosclérose avec un déficit vasculaire au niveau de l'os, la possibilité de réaliser un traitement implantaire chez des patients traités par radiothérapie va dépendre de l'évaluation du rapport bénéfice-risque pour le patient selon la dose de radiations ionisantes reçue et la possibilité future de réhabilitation prothétique.

L'implantologie est donc une thérapeutique envisageable chez les patients traités par bisphosphonates oraux comme par radiothérapie. Cependant, le risque d'apparition d'une ostéochimionécrose ou d'une ostéoradionécrose n'étant pas négligeable, cela implique d'être prêt à assumer les complications potentiellement graves de ces pathologies et d'avoir au préalable obtenu le consentement éclairé du patient ce qui n'est pas toujours simple.

CAS CLINIQUES

VII – Cas cliniques :

1. Pose d'implant chez une patiente traitée par bisphosphonates :

Madame S., 62 ans, s'est présentée au service dentaire de l'hôpital Bel-Air à Thionville pour une fracture après nécrose de l'incisive latérale supérieure gauche (22).

Son traitement actuel est constitué notamment par la prise de Bonviva®, dont le principe actif est de l'acide ibandronique, un bisphoshonate de 3ème génération qu'elle prend depuis environ 6 ans pour une ostéoporose à raison de 50mg/semaine par voie orale.

Il a été décidé de ne pas interrompre le traitement étant donné la rémanence des bisphosphonates dans le tissu osseux (environ 10 ans) et de réaliser une avulsion atraumatique de la dent fracturée ainsi que de mettre en place un implant immédiatement après l'avulsion. La réhabilitation prothétique par une prothèse amovible « une dent » aurait grandement compromis l'esthétique et la fonction. Le bénéfice esthétique et fonctionnel de cette intervention était donc important du fait d'un excellent état bucco-dentaire malgré le risque non négligeable et évident d'ostéochimionécrose des maxillaires due aux bisphosphonates. L'implant a donc été posé le 30 mars 2009 et la mise en fonction a été réalisée en août 2009.



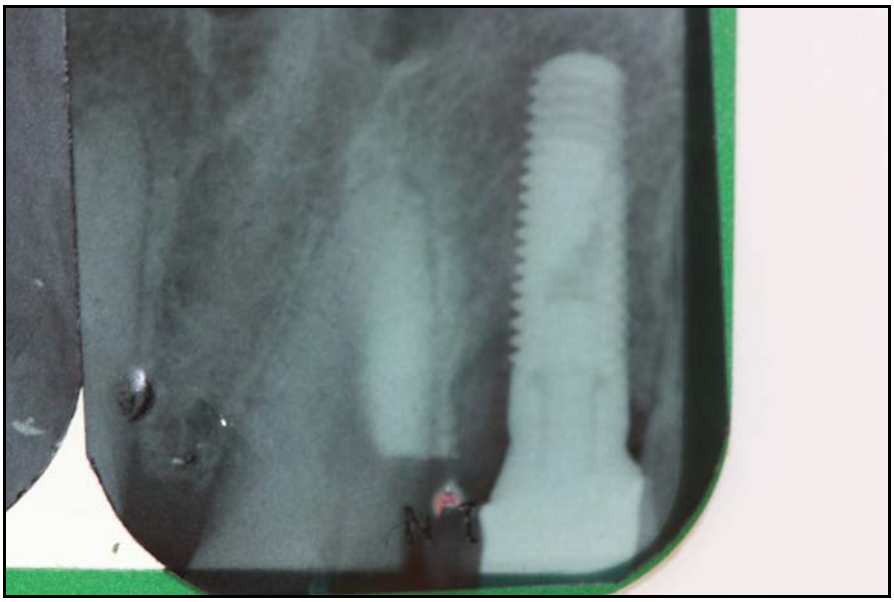
[Fig. 7-1 : Incisive latérale supérieure gauche (22) fracturée.] [Photographie du Dr. C. SECKINGER.]



[Fig. 7-2 : Avulsion atraumatique de l'incisive latérale supérieure gauche (22).] [Photographie du Dr. C. SECKINGER.]



[Fig. 7-3 : Incisive latérale supérieure gauche fracturée.] [Photographie du Dr. C. SECKINGER.]



[Fig. 7-4 : Mise en place d'un implant immédiat.] [Photographie du Dr. C. SECKINGER.]



[Fig. 7-5 : Radiographie de l'implant 1,5 an après sa mise en place.] [Photographie du Dr. C. SECKINGER.]



[Fig. 7-6 : Couronne supra-implantaire.] [Photographie du Dr. C. SECKINGER.]

Au niveau clinique, un an et demi après sa mise en place, l'implant est immobile et l'environnement parodontal est exempt de douleurs et de signes inflammatoires ou infectieux. Au niveau radiologique, il n'y a pas d'image radioclaire péri-implantaire ni de perte osseuse verticale.

2. Cas d'ostéochimionécrose due aux bisphosphonates :

Madame J., 73 ans, s'est présentée en mars 2010 au service dentaire de l'hôpital Bel-Air à Thionville pour des douleurs unilatérales ainsi que des paresthésies au niveau de la mandibule en regard de la zone molaire gauche.

Dans ses antécédents, on note de l'hypertension artérielle, un méningiome opéré en 1980, un Alzheimer débutant et un accident vasculaire cérébral en 2009. Dans ses traitements, on retrouve du Fosavance®, un bisphoshonate de 2ème génération dont le principe actif est l'alendronate, qu'elle prend depuis 2003 à raison d'un comprimé de 70mg par semaine pour une ostéoporose.

A l'examen clinique on retrouve une lésion muqueuse probablement causée par la prothèse amovible. Cette lésion est caractérisée par une boursoufflure inflammatoire saignant facilement mais sans exposition osseuse. La biopsie réalisée conclue à un botriomycome.

L’examen radiologique par l’orthopantomogramme révèle une image ostéolytique mal définie avec une hypertransparence osseuse et la présence de condensations en motte correspondant aux séquestres d’os alvéolaire. Une tomographie volumique révèlera une perte des tables osseuses externe et interne. Etant donné le traitement suivi par la patiente, on peut probablement conclure à une ostéochimionécrose due aux bisphosphonates.



[Fig. 7-7 : Lésion muqueuse au niveau de la mandibule en regard de la zone molaire gauche.] [Photographie du Dr. C. SECKINGER.]



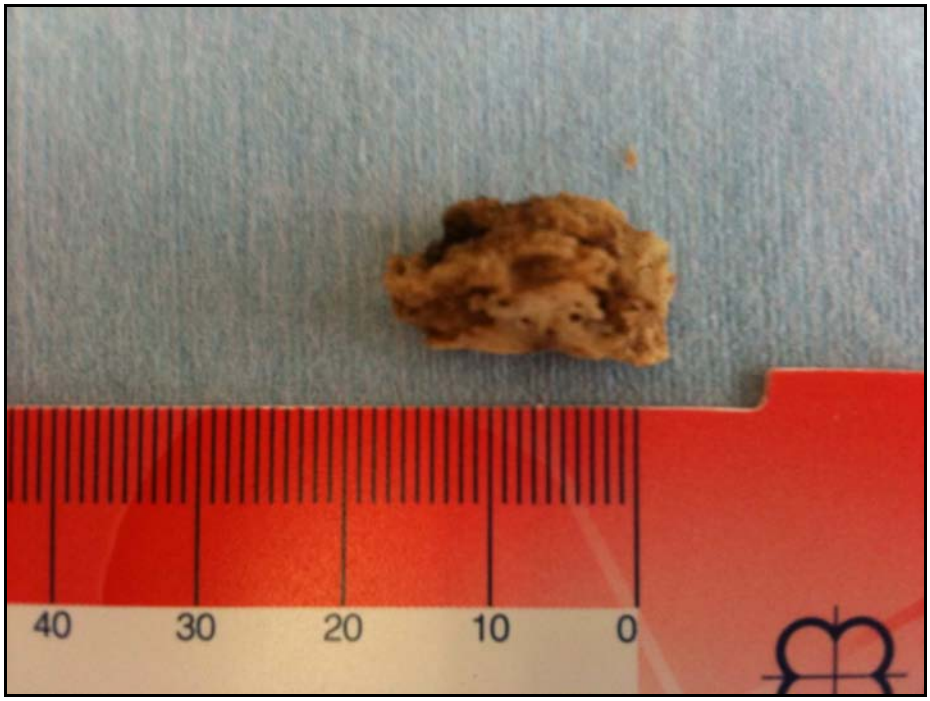
[Fig. 7-8 : Image ostéolytique au niveau de la mandibule en regard de la zone molaire gauche avec présence de condensations en motte.] [Photographie du Dr. C. SECKINGER.]

Le traitement mis en place du 27/04/2010 au 14/06/2010 fut :

- Un traitement antibiotique par Augmentin® à raison de 3g/jour pendant 1,5 mois.
- Un traitement antalgique par paracétamol codéiné.
- Un traitement antiseptique local par Prexidine®.

Un séquestre osseux faisant saillie au niveau muqueux a été retiré le 31/05/2010.

Une Extraction Dentaire Multiple est prévue au bloc opératoire le 03 novembre 2010.



[Fig. 7-9 : Séquestre osseux retiré.] [Photographie du Dr. C. SECKINGER.]

ANNEXES

REPUBLIQUE FRANÇAISE

18 Décembre 2007

Lettres aux professionnels de santé — **Pharmacovigilance**

Recommandations sur la prise en charge bucco-dentaire des patients traités par bisphosphonates

Information destinée aux chirurgiens dentistes, aux stomatologues, aux chirurgiens maxillo faciaux, aux médecins généralistes, hématologues, oncologues, rhumatologues, ORL, dermatologues, et radiologues.

Madame, Monsieur,

Les bisphosphonates (BP) agissent en ralentissant le remodelage osseux, principalement par inhibition de l'activité des ostéoclastes. Administrés par voie intraveineuse (IV), les BP sont indiqués dans la prise en charge des myélomes multiples, la prévention des complications osseuses de certaines tumeurs malignes avancées, et le traitement des hypercalcémies malignes. Les BP constituent par ailleurs le traitement le plus largement prescrit dans des maladies bénignes avec au premier rang le traitement de l'ostéoporose postménopausique chez les femmes à haut risque de fracture, le traitement de l'ostéoporose masculine, de l'ostéoporose cortico-induite. Ils sont dans ces indications principalement administrés par voie orale à faible dose, à l'exception de l'Aclasta® (zolédronate) et de Bonviva (ibandronate) (Cf. annexe 1).

Depuis 2003, des publications signalent un effet indésirable grave imputable aux bisphosphonates (BP) : l'ostéonécrose de la mandibule et/ou du maxillaire (ONM) (Cf. annexe 2). En juillet 2005, l'agence européenne du médicament (EMEA) et l'Afssaps ont informé les prescripteurs de ce risque et émis des recommandations concernant la prescription de bisphosphonates administrés par voie intraveineuse.

Depuis, de nombreux cas d'ONM continuent d'être rapportés chez des patients traités par BP. Dans la très grande majorité des cas, ces patients étaient traités par BP IV dans le cadre d'une pathologie maligne. Cependant, quelques publications rapportent également des cas d'ONM chez des patients traités par BP dans le cadre du traitement de l'ostéoporose.

L'ONM, dont le diagnostic est souvent retardé, est d'intensité douloureuse variable, difficile à traiter et peut entraîner des séquelles. Il n'y a pas, à l'heure actuelle, de traitement curatif. Il est donc important que les prescripteurs de BP, ainsi que les chirurgiens dentistes, les stomatologues et les chirurgiens maxillo-faciaux, soient informés des risques de complications bucco-dentaires et osseuses graves qui existent pendant et après un traitement par BP et qu'ils en informent leurs patients.

L'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, en collaboration avec un groupe d'experts comprenant des cliniciens, des stomatologues, des chirurgiens maxillo-faciaux et des chirurgiens dentistes a élaboré des recommandations concernant la prise en charge bucco-dentaires des patients traités par BP. Ces recommandations concernent trois situations :

1. patients candidats à un traitement par BP ;
2. patients traités par BP sans évidence d'ONM ;
3. patients traités par BP atteints d'une ONM avérée.

Ces recommandations sont des lignes directrices et seront mises à jour régulièrement afin de prendre en compte les dernières données scientifiques concernant cette complication du traitement par les BP.

143/147, bd Anatole France - F-93285 Saint-Denis cedex - tél. +33 (0)1 55 87 30 00 - www.afssaps.sante.fr

Stratégies / Recommandations

1. PATIENTS CANDIDATS A UN TRAITEMENT PAR BISPHOSPHONATE

a. *Chez les patients devant recevoir un BP dans le cadre de pathologies malignes, il est indispensable :*

- De réaliser un bilan bucco-dentaire : celui-ci sera pratiqué par un chirurgien dentiste ou un stomatologue.
- De réaliser un bilan radiologique : le panoramique dentaire devra être complété par des clichés rétroalvéolaires voire un dentalscanner en cas de doute concernant un foyer infectieux.

Il est préférable de ne débuter le traitement par BP, si l'état clinique du patient le permet, qu'une fois la situation dentaire assainie : il faut effectuer les soins dentaires nécessaires, éliminer tous les foyers infectieux, attendre la cicatrisation des muqueuses et, dans la mesure du possible, la cicatrisation osseuse complète (120 jours).

b. *Chez les patients devant recevoir un BP dans le cadre d'une ostéoporose/maladie Paget, il est recommandé :*

- D'effectuer un bilan bucco-dentaire, suivi des soins dentaires nécessaires. Ces soins ne doivent pas retarder l'instauration du traitement par BP chez les patients à risque élevé de fractures.

2. PATIENTS TRAITES PAR BISPHOSPHONATE SANS EVIDENCE D'OSTEONECROSE

a. *Chez les patients recevant un bisphosphonate dans le cadre de pathologies malignes, il est indispensable de* :

- Réaliser un suivi bucco-dentaire : celui-ci sera pratiqué par un spécialiste tous les 4 mois et au moindre symptôme bucco-dentaire, en collaboration avec l'oncologue.
- Dépister et traiter les foyers infectieux par des gestes aussi peu agressifs que possible pour l'os, le parodonte et la muqueuse. Il convient :
  - De limiter les extractions aux dents non conservables (mobilité de stade 3 ou présence de foyer infectieux actif) :
    - sans arrêter le traitement par BP,
    - sous anesthésie locale ou locorégionale, sans vasoconstricteur,
    - sous traitement antibiotique la veille de l'extraction puis jusqu'à cicatrisation complète (évaluée cliniquement et radiologiquement),
    - régulariser la crête alvéolaire et
    - suturer les berges de façon hermétique
  - D'envisager de confectionner une attelle parodontale pour stabiliser les dents dont la mobilité est de stade 1 à 2, plutôt qu'une extraction ;
  - D'éviter l'extraction en présence d'une dent avec carie délabrante mais sans mobilité pathologique, en réalisant un traitement de racine (en coupant la couronne de la dent au ras de la gencive), et en reconstituant la dent avec les techniques conventionnelles en prenant la précaution de ne pas altérer les tissus environnants ;
  - De contre-indiquer les traitements parodontaux chirurgicaux ;
  - De contre-indiquer l'implantologie. En revanche, la présence d'implants déjà intégrés dans la structure osseuse n'augmente pas le risque d'ONM ; ils doivent être conservés.

b. *Chez les patients recevant un bisphosphonate dans le cadre d'une ostéoporose/maladie Paget, il est recommandé :*

- de réaliser un suivi bucco-dentaire : celui-ci sera pratiqué par un chirurgien dentiste ou un stomatologue au moindre symptôme bucco-dentaire et, comme recommandé dans la population générale au minimum une fois par an

- D'effectuer les avulsions dentaires, lorsqu'elles sont nécessaires, sous traitement antibiotique et de la façon la moins traumatisante possible. La chirurgie nécessaire sera réalisée en évitant de lever un ou des lambeaux d'épaisseur totale ; s'il existe des problèmes de fermeture de la plaie on privilégiera un lambeau d'épaisseur partielle pour préserver au mieux la vascularisation de l'os sous-jacent.

Les données actuellement disponibles ne permettent pas de considérer que la prise de BP pour une ostéoporose est une contre-indication à la mise en place d'un implant dentaire.

Recommandations générales concernant les patients sans évidence d'ostéonécrose, avant ou pendant un traitement par *bisphosphonate* IV ou oral (situations 1 et 2):

- *Les soins dentaires peuvent être effectués en ville ou à l'hôpital.*
- *Le chirurgien dentiste est invité à questionner le patient afin de s'assurer que celui-ci a été correctement informé du risque d'ONM et de la nécessité de maintenir une bonne hygiène dentaire.*
- *Le patient doit être informé de la nécessité de signaler toute mobilité dentaire ou toute douleur, gonflement, ou inflammation de la muqueuse gingivale à son chirurgien dentiste ou à son (ses) médecin(s).*

3. PATIENTS ATTEINTS D'UNE OSTEONECROSE AVEREE

***a*- Le patient doit être impérativement adressé à un service hospitalier** de chirurgie maxillo-faciale, d'ORL ou d'odontologie. Dans l'attente de la prise en charge hospitalière, il est recommandé de :

. réaliser un bilan radiologique (panoramique dentaire) afin d'apprécier l'importance de la nécrose et la présence éventuelle d'un séquestre
. éviter tout geste chirurgical,
. traiter médicalement la douleur,
. poursuivre une hygiène bucco dentaire stricte.

b- Des rinçages quotidiens à l'aide d'une solution antiseptique (chlorhexidine aqueuse 0,1%) sont recommandés en présence d'ulcérations avec zone d'os nécrotique visible en bouche.

c- Les traitements chirurgicaux ne doivent s'envisager qu'à minima. Il conviendra de préférer une chirurgie de propreté : régularisation des bords traumatisants les tissus mous environnant, élimination de séquestre mobile. En cas de fractures et lorsque la nécrose osseuse envahit largement la mandibule, il faut éviter les reconstructions par greffes osseuses libres ou pédiculées. Après résection de l'os nécrotique au voisinage de la fracture, un fixateur externe peut être envisagé ou mieux, une plaque de reconstruction avec des ancrages vissés les plus éloignés possibles de la zone de nécrose.

d- Il est nécessaire d'informer le médecin prescripteur de la complication du traitement par biphosphonates. La poursuite du traitement par BP doit être décidée au cas par cas par le médecin prescripteur.

L'Afssaps rappelle que tout effet indésirable grave ou inattendu doit être signalé au centre régional de pharmacovigilance dont vous dépendez (coordonnées sur le site internet de l'Afssaps www.afssaps.sante.fr et dans le cahier complémentaire du Vidal).

Je vous remercie de diffuser largement cette information au sein des équipes médicales concernées.
Je vous prie de croire, Madame, Monsieur, à l'assurance de ma considération distinguée.

Jean MARIMBERT

ANNEXE 1 : Biphosphonates commercialisés en France

DCI	Princeps	Voie administration	Indications
Biphosphonates / 1ère génération			
Etidronate	Didronel®	Orale	Ostéoporose
Clodronate	Clastoban® Lytos ®	Orale/IV Orale	Onco-hématologie
Tiludronate	Skelid®	Orale	Maladie de Paget
Biphosphonates / 2ème génération			
Pamidronate	Aredia®	IV	Onco-hématologie, Maladie de Paget
Alendronate	Fosamax® Fosavance®	Orale	Ostéoporose
Biphosphonates / 3ème génération			
Risédronate	Actonel®	Orale	Ostéoporose, Maladie de Paget
Ibandronate	Bonviva® Bondronat®	Orale, IV IV	Ostéoporose Onco-hématologie
Zolédronate	Zometa ® Aclasta®	IV 1 injection /mois IV 1 injection/an	Onco-hématologie Ostéoporose, Maladie de Paget

ANNEXE 2 : Généralités sur les ostéonécroses de la mâchoire (ONM)

Définition d'une ONM due à un traitement par bisphosphonates (BP)

Une ONM due à un BP peut être définie par les 4 caractéristiques suivantes :

a) Traitement par BP antérieur ou en cours.

b) Lésion de la muqueuse au niveau de la région maxillo-faciale mettant à nu l'os nécrosé, et persistant depuis plus de 8 semaines.

c) Absence d'antécédents de radiothérapie dans la région maxillaire.

d) Absence de localisation métastatique au niveau de la zone d'ONM.

Incidence des ONM sous BP

Des données publiées concernant l'incidence des ONM chez les patients atteints de pathologie maligne traités par BP IV mentionnent des chiffres très variables (entre 0,8% et 12%). Cependant, il est important de noter qu'il s'agit d'études rétrospectives portant sur de petits effectifs [1,2].

Concernant l'ostéoporose et la maladie de Paget, l'incidence des ONM sous BP per os est très mal connue. Toutefois, des publications mentionnent que le risque de survenue d'une ONJ est bien plus faible que celui observé chez les patients traités par BP IV dans le cadre d'une pathologie maligne et serait estimée à 1 cas sur 100 000 patient-années [3-5].

Les facteurs de risque :

- liés au BP : puissance de l'action inhibitrice sur la résorption osseuse du BP, doses utilisées, rythmes d'administration et durée du traitement [1,2,5-8].
- liés au patient : chirurgie alvéolo-dentaire [2, 7], antécédents de maladie dentaire inflammatoire.
- démographiques et systémiques : âge, race caucasienne, type de cancer (risque plus élevé dans le myélome multiple que dans le cancer du sein, et que dans les autres types de cancer, cancer associé à une ostéopénie/ostéoporose [1, 2].
- autres: hygiène buccale médiocre, chimiothérapie et traitements par corticostéroïdes, alcool, tabac.

Références

1. Durie BGM et al. Osteonecrosis of the jaws and BP. N Engl J Med 2005; 353:99-102.
2. Hoff AO et al. Osteonecrosis of the jaw in patients receiving intravenous BP therapy. J Clin Oncol 2006; 24:8528
3. Ruggiero et al. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of BP: review of 63 cases. J Oral Maxillofac Surg 2004; 62:527-34.
4. Marx et al. BP-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: Risk factors, recognition, prevention and treatment. J Oral Maxillofac Surg 2005; 63: 1567-75.
5. Khosla S et al. Biphosphonates-associated osteonecrosis of the jaw: Report of a task force of the American Society for Bone and mineral Research. JBMR 2007; 22(10): 1479-91.
6. Bamias A et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with BP: Incidence and risk factors. J Clin Oncol 2005; 23: 8580-7.
7. Badros et al. Osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients: Clinical features and risk factors. J Clin Oncol 2006; 24: 945-52.
8. Mayo clinic consensus statement for the use of bisphophonates in multiple myeloma. Mayo Clin Proc 2006;81:1047-53.
9. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on BP Related Osteonecrosis of the Jaws. J Oral Maxillofac Surg 2007; 65:369-76.

TABLE DES MATIERES

Introduction. ……14

I – Données générales sur l'implantologie : ……17
1. Définition et objectif. ……..17
2. Indications. ……..17
3. Contre-indications : ……18
3.1. Contre-indications générales absolues. ……...18
3.2. Contre-indications générales relatives. ……...18
3.3. Contre-indications locales. ……..19
4. L'ostéo-intégration : ……19
4.1. Définition. ……...19
4.2. Le tissu osseux : ……..20
4.2.1. Définition. ……...20
4.2.2. Les différents types d'os. ……21
4.2.3. Le remaniement osseux : le cycle A.R.I.A. (Activation-Résorption-Inversion-Apposition) : ……...22
4.2.3.1. La phase d'activation. ……23
4.2.3.2. La phase de résorption. ……...23
4.2.3.3. La phase d'inversion. ……..23
4.2.3.4. La phase d'apposition. ……23
4.2.4. La cicatrisation osseuse après la mise en place d'un implant. ……24
4.3. Les critères de succès de l'ostéo-intégration : ……24
4.3.1. Les critères de succès cliniques. ……25
4.3.2. Les critères de succès radiologiques. ……..25
4.4. Les facteurs de réussite de l'ostéo-intégration : ……..25
4.4.1. Les facteurs dépendant de l'implant : ……25
4.4.1.1. La biocompatibilité du matériau. ……25
4.4.1.2. Le dessin de l'implant. ……25
4.4.1.3. L'état de surface de l'implant. ……26
4.4.2. Les facteurs dépendant de l'opérateur : ……..26
4.4.2.1. La préparation du site osseux. ……26
4.4.2.2. La technique chirurgicale. ……...26
4.4.2.3. Les conditions de mise en charge. ……..27
4.5. Les échecs de l'ostéo-intégration. ……...27

II – Données générales sur les bisphosphonates : ……29
1. Définition. ……...29
2. Structure moléculaire. ……29
3. Les différentes molécules. ……..30
4. Effets biologiques et pharmacologiques : ……...31
4.1. Effets biologiques : ……31
4.1.1. Inhibition de la calcification dans les tissus mous. ……31
4.1.2. Inhibition de la résorption osseuse. ……32
4.2. Effets pharmacologiques. ……32

5. Propriétés des bisphosphonates : ……32
5.1. Propriété anti-angiogénique. ……...33
5.2. Propriétés anti-inflammatoire. ……33
5.3. Propriété anti-résorption. ……33
5.4. Propriété anti-tumorale. ……....34
6. Les modes d'administration : ……..34
6.1. Les bisphosphonates par voie orale. ……...35
6.2. Les bisphosphonates par voie intraveineuse. ……..35
7. Indications : ……36
7.1. La maladie de Paget. ……...36
7.2. L'ostéoporose. ……37
7.3. Les hypercalcémies malignes. ……38
7.4. Les lésions osseuses ostéolytiques. ……38
7.5. Le syndrome de Sapho. ……...39
7.6. Les nécroses aseptiques. ……40
7.7. L'ostéogénèse imparfaite. ……...40
7.8. Les indications parodontales. ……..41
8. Effets indésirables : ……41
8.1. Les troubles de la fonction rénale. ……..42
8.2. Les effets liés à l'injection du produit. ……42
8.3. Les problèmes digestifs. ……..42
8.4. Les perturbations de la formule sanguine. ……..42
8.5. Les troubles neurologiques. ……43
8.6. Les manifestations oculaires. ……..43
8.7. Les troubles métaboliques et immunitaires. ……43
9. L'ostéochimionécrose des maxillaires : ……..43
9.1. Définition. ……...44
9.2. Epidémiologie : ……...44
9.2.1. Incidence. ……44
9.2.2. Délai d'apparition. ……..48
9.2.3. Localisation. ……48
9.3. Physiopathologie. ……48
9.4. Description clinique. ……...50
9.5. Aspects radiologiques. ……50
9.6. Aspects histologiques. ……51
9.7. Facteurs de risques : ……52
9.7.1. Les molécules. ……52
9.7.2. La dose cumulée. ……52
9.7.3. Facteurs déclenchant. ……..53
9.7.4. Facteurs favorisant. ……53
9.8. Diagnostic positif et diagnostic différentiel : ……..54
9.8.1. Diagnostic positif. ……...54
9.8.2. Diagnostic différentiel. ……54
9.9. Prise en charge et évolution de la pathologie : ……55

9.9.1. Prise en charge. ……...55
9.9.2. Evolution de la pathologie. ……55
9.10. Comparaison ostéochimionécrose/ostéoradionécrose. ……55

III – Bisphosphonates et implantologie : ……58
1. Généralités. ……58
2. Influence des bisphosphonates sur la cicatrisation osseuse après mise en place d'implants : ……58
2.1. Propriété anti-résorption des bisphosphonates. ……...59
2.2. Propriété anti-angiogénique des bisphosphonates. ……59
3. Evaluation du rapport bénéfice/risque en fonction de la pathologie : ……60
3.1. L'ostéoporose. ……60
3.2. La maladie de Paget. ……...62
3.3. Les pathologies malignes. ……...63
3.4. Méthode d'évaluation du risque d'ostéochimionécrose. ……63
4. Implants avec revêtement de bisphosphonates. ……...64
5. Données actuelles sur l'implantologie chez les patients traités par bisphosphonates : ..65
5.1. Par voie orale. ……65
5.2. Par voie intraveineuse. ……71
Commentaires. ……72

IV – Rapprochement avec l'implantologie en secteur irradié : ……...74
1. Radiothérapie de la sphère orofaciale : ……...74
1.1. Indications. ……..74
1.2. Incidence sur les tissus osseux. ……...74
2. Ostéoradionécrose : ……74
2.1. Définition. ……...74
2.2. Epidémiologie : ……...75
2.2.1. Incidence. ……75
2.2.2. Délai d'apparition. ……..75
2.2.3. Localisation. ……75
2.3. Physiopathologie : ……...76
2.3.1. La théorie des « 3H » de Marx. ……...76
2.3.2. La théorie des « 2 I » de Dambrain. ……76
2.3.3. Atteintes vasculaire, cellulaire et extra-osseuse. ……76
2.4. Description clinique. ……...77
2.5. Facteurs de risques : ……78
2.5.1. Facteurs déclenchants. ……78
2.5.2. Facteurs favorisants. ……78
2.6. Diagnostic positif et diagnostic différentiel : ……..80
2.6.1. Diagnostic positif. ……...80
2.6.2. Diagnostic différentiel. ……80
2.7. Prise en charge et évolution de la pathologie : ……80
2.7.1. Prise en charge. ……...80

2.7.2. Evolution de la pathologie. ……81
3. Implants dentaires, radiothérapie et risques d'ostéoradionécrose : ……82
3.1. L'implantologie au niveau de l'os irradié. ……..82
3.2. L'oxygénothérapie hyperbare et l'implantologie en terrain irradié. ……...86
3.3. Implants et ostéoradionécrose. ……87
Commentaires. ……...88

V – Recommandations actuelles et conduites à tenir : ……90
1. Recommandations pour les patients sujets à un traitement par bisphosphonates : …….90
1.1. Avant le traitement : ……90
1.1.1. Interrogatoire du patient. ……90
1.1.2. Examen clinique. ……90
1.1.3. Examen radiologique. ……91
1.1.4. Conduite à tenir. ……..91
1.2. Pendant le traitement : ……91
1.2.1. Pour l'ostéoporose et la maladie de Paget. ……91
1.2.2. Pour une pathologie maligne. ……..92
2. Prise en charge des patients présentant une ostéochimionécrose due aux bisphosphonates. ……93

VI – Conclusion. ……..96

VII – Cas cliniques. ……..99

1. Pose d'implant chez une patiente traitée par bisphosphonates. ……99

2. Cas d'ostéochimionécrose due aux bisphosphonates. ……..……...102

VIII – Annexes. ……..106

IX – Table des matières. ……....111

X – Table des illustrations. ……116

XI – Bibliographie. ……119

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Table des illustrations :

Figures :

Fig. 1-1 : L'ostéo-intégration. [9] ……19

Fig. 1-2 : La fibro-intégration. [9] ……20

Fig. 1-3 : Classification histologique de Lekholm et Zarb. De gauche à droite : type I à la mandibule ; type II à la mandibule ; type III à la mandibule ; type IV au maxillaire. [17] …21

Fig. 1-4 : Cycle du remaniement osseux. Phase d'activation entre D et A. A : Phase de résorption. B : Phase d'inversion. C : Phase de formation ou apposition. [14] ……...22

Fig. 2-1 : Structure du pyrophosphate inorganique et des bisphosphonates. [1] …….30

Fig. 2-2 : Evolution de la perte osseuse en fonction de l'âge, chez les hommes et les femmes. [68] ……...38

Fig. 2-3 : Facteurs associés à l'apparition de l'ostéonécrose du maxillaire. [16] ……49

Fig. 2-4 : Os nécrosé au niveau du maxillaire supérieur après extractions dentaires. [33] …..50

Fig. 2-5 : Radiographie panoramique présentant une ostéonécrose avec un séquestre osseux (S) localisé au niveau de la crête alvéolaire mandibulaire gauche. [29] ……..51

Fig. 2-6 : Augmentation du risque de développement d'une ostéonécrose en fonction de la dose cumulée, donc en fonction du temps de traitement. [1] ……...53

Fig. 4-1 : Réhabilitation fonctionnelle de la mandibule par quatre implants et une barre fraisée 2 ans après résection non interruptrice et irradiation. [25] ……..84

Fig. 4-2 : Orthopantomogramme correspondant. [25] …….84

Fig. 4-3 : Prothèse implantoportée sur barre fraisée. [25] ……...84

Fig. 7-1 : Incisive latérale supérieure gauche (22) fracturée. [Photographie du Dr. C. SECKINGER.] …….99

Fig. 7-2 : Avulsion atraumatique de l'incisive latérale supérieure gauche (22). [Photographie du Dr. C. SECKINGER.] ……...100

Fig. 7-3 : Incisive latérale supérieure gauche fracturée. [Photographie du Dr. C. SECKINGER.] ……...100

Fig. 7-4 : Mise en place d'un implant immédiat. [Photographie du Dr. C. SECKINGER.] ..101

Fig. 7-5 : Radiographie de l'implant 1,5 an après sa mise en place. [Photographie du Dr. C. SECKINGER.] ……...101

Fig. 7-6 : Couronne supra-implantaire. [Photographie du Dr. C. SECKINGER.] …….102

Fig. 7-7 : Lésion muqueuse au niveau de la mandibule en regard de la zone molaire gauche. [Photographie du Dr. C. SECKINGER.] ……...103

Fig. 7-8 : Image ostéolytique au niveau de la mandibule en regard de la zone molaire gauche avec présence de condensations en motte. [Photographie du Dr. C. SECKINGER.] ……103

Fig. 7-9 : Séquestre osseux retiré. [Photographie du Dr. C. SECKINGER.] …….104

Tableaux :

Tableau 1 : Structure moléculaire et puissance des bisphosphonates commercialisés. [1, 21]31

Tableau 2 : Les bisphosphonates par voie orale et leur posologie. [1, 3, 21, 33] ……35

Tableau 3 : Les bisphosphonates par voie intraveineuse et leur posologie. [1, 3, 21, 33]..35-36

Tableau 4 : Recueil des incidences chez différents auteurs de l'ostéochimionécrose due aux bisphosphonates administrés par voie orale ou intraveineuse. ……...46-47

Tableau 5 : Incidence de l'ostéonécrose des maxillaires due aux bisphosphonates en relation avec les implants. [19] …….70

BIBLIOGRAPHIE

Bibliographie :

1. ABI NAJM S., LESCLOUS P., TOMMASO L. et al. Ostéonécrose des maxillaires dues aux bisphosphonates : mise au point. Médecine buccale, chirurgie buccale, 2008, vol.14, n°1, pp. 5-18.

2. ABI-NAJM S., LYSITSA S., CARREL J.-P. et al. Ostéonécrose des maxillaires chez des patients traités par bisphosphonates. Presse Medicale, 2005, vol.34, pp. 1073-1077.

3. AFFSAPS. Lettre aux professionnels de santé : recommandations sur la prise en charge bucco-dentaire des patients traités par bisphosphonates. 18 décembre 2007.

4. ALBREKTSSON T. et SENNERBY L. Ancrages osseux direct des implants : considérations expérimentales et cliniques du concept d'ostéo-intégration, Cahiers de Prothèse, 1990, vol.71, pp.41-51.

5. ALLEN M.R. et BURR D.B. The pathogenesis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw : so many hypotheses, so few data. Journal of Oral Maxillofacial Surgery, 2009, vol.67, suppl.1, pp. 61-70.

6. BARTOLUCCI E.G. et MANGANO C. Réussir les implants dentaire, Paris : Masson, 2006.

7. BELL B.M., BELL R.E. Oral bisphosphonates and dental implants : a retrospective study. Journal of Oral Maxillofacial Surgery, 2008, vol.66, n°5, pp. 1022-1024.

8. BEN SLAMA L., HASNI W., DE LABROUCHE C. et al. Ostéoradionécrose sur implants dentaires. Revue de stomatologie et de chirurgie maxillo-faciale, 2008, vol.109, n°6, pp. 387-392.

9. BERT M. et MISSIKA P. Implantologie chirurgicale et prothétique, Paris : Cdp, 1996

10. BODARD A.G., GOURMET R., LUCAS R. et al. Implants dentaires en territoire irradié : série de 33 patients. Revue de stomatologie et de chirurgie maxillo-faciale, 2006, vol.107, n°3, pp. 137-142.

11. BRASSEUR M., BROGNIEZ V., GREGOIRE V. et al. Effects of irradiation on bone remodeling around mandibular implants : an experimental study in dogs. International Journal of Oral Maxillofacial Surgery, 2006, vol.35, pp. 850-855.

12. BRUCE DONOFF R. Treatment of the irradiated patient with dental implants : the case against hyperbaric oxygen treatment. Journal of Oral Maxillofacial Surgery, 2006, vol.64, pp. 819-822.

13. CHACON G.E., STINE E.A., LARSEN P.E. et al. Effect of alendronate on endosseous implant integration : an in vivo study in rabbits. Journal of Oral Maxillofacial Surgery, 2006, vol.64, pp. 1005-1009.

14. CHAPURLAT R. et CHAPPARD D. L'ostéoporose, mieux la comprendre pour mieux la traiter, Servier, 2009.

15. COULTHARD P., ESPOSITO M., V. WORTHINGTON H. et al. Therapeutic use of hyperbaric oxygen for irradiated dental implant patients : a systematic review. Journal of Dental Education, 2003, vol.67, n°1, pp. 64-68.

16. DANNEMANN C., GRÄTZ K.W. et ZWAHLEN R.A. Ostéonécrose maxillaire associée aux bisphosphonates. Revue Mensuelle Suisse d'Odontostomatologie, 2008, vol.118, n°2, pp. 119-123.

17. DAVARPANAH M., SZMUKLER-MONCLER S., KHOURY P.M. et al. Manuel d'implantologie clinique : concepts, protocoles et innovations récentes 2ème édition, Paris : Cdp, 2008

18. FINI M., GIAVARESI G., TORRICELLI P. et al. Osteoporosis and biomaterial osteointegration. Biomedecine and pharmacotherapy, 2004, vol.58, pp. 487-493.

19. FLICHY-FERNANDEZ A.-J., BALAGUER-MARTINEZ J., PENNAROCHA-DIAGO M. et al. Bisphosphonates and dental implants : current problems. Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal, 2009, vol.14, n°7, pp. E355-E360.

20. FRIEDRICH R.E. et BLAKE F.A. Avascular mandibular osteonecrosis in association with bisphosphonate therapy : a case report on four patients. Anticancer research, 2007, vol.27, pp. 1841-1846.

21. GERING A., GRANGE L., VILLIER C. et al. Les ostéonécroses de la mâchoire associées aux bisphosphonates : synthèse bibliographique, Thérapie 2007, 2007, vol.62, n°1, pp. 49-54.

22. GRANSTRÖM G. Osseointegration in irradiated cancer patients : an analysis with respect to implant failures. Journal of Oral Maxillofacial Surgery, 2005, vol.5, pp. 579-585.

23. GRANSTRÖM G. Placement of dental implants in irradiated bone : the case for using hyperbaric oxygen. Journal of Oral Maxillofacial Surgery, 2006, vol.64, pp. 812-818.

24. GRANT B.T., AMENEDO C., FREEMAN K. et al. Outcomes of placing implants in patients taking oral bisphosphonates : a review of 115 cases. Journal of Oral Maxillofacial Surgery, 2008, vol.66, n°2, pp. 223-230.

25. HUGENTOBLER M., GUYOT J.-P. Implants dentaires et radiothérapie. Revue Médicale Suisse, 2009, vol.5, n°219, pp. 1936-1939.

26. IHDE S., KOPP S., GUNDLACH K. et al. Effects of radiation therapy on craniofacial and dental implants : a review of the literature. Oral Surgery Oral Medical Oral Pathology Oral Radiology Endodontics, 2009, vol.107, n°1, pp. 56-65.

27. JEFFCOAT M.K. Safety of oral bisphosphonates : controlled studies on alveolar bone. The international journal of oral and maxillofacial implants, 2006, vol.21, n°3 349-353.

28. KHOSLA S., BURR D., CAULEY J. et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw : report of a task force of the american society for bone and mineral research, 2007, vol.22, n°10, editorial.

29. LENZ J-H., STEINER-KRAMMER B., SCHMIDT W. et al. Does avascular necrosis of the jaws in cancer patients only occur following treatment with bisphosphonates ? Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery, 2005, vol.33, pp. 395-403.

30. LOBATO J.V., MAURICIO A.C., RODRIGUES J.M. et al. Jaw avascular osteonecrosis after treatment of multiple myeloma with zoledronate. Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery, 2008, vol.61, pp. 99-106.

31. MADRID C. et SANZ M. What impact do systemically administrated bisphosphonates have on oral implant therapy? A systematic review. Clinic Oral Implants Res, 2009, vol.20, suppl. 4, pp. 87-95.

32. MADRID C., JACQUES B., BOUFERRACHE K. et al. Ostéonécrose des maxillaires en rapport avec la prise de bisphosphonates : que faire ? Revue Médicale Suisse, 2007, vol.3, n°112, pp. 1322-1331.

33. MAGREMANNE M., AUBERT C., VERVAET C. et al. Ostéochimionécrose maxillo-mandibulaire et bisphosphonates. A propos d'un cas et revue de la littérature. Revue médicale de Bruxelles, 2007, vol.28, n°5, pp. 453-458.

34. MARX R.E., SAWATARI Y., FORTIN M. et al. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws : risk factors, recognition, prevention, and treatment. Journal of Oral Maxillofacial Surgery, 2005, vol.63, pp. 1567-1575.

35. McGHEE M.A., STERN S.J.,CALLAN D. et al. Osseointegrated implants in the head and neck cancer patient. International Conference on Head and Neck Cancer N°4, Toronto , CANADA (28/07/1996), 1997, vol. 19, n°8, pp. 659-665.

36. MELLADO-VALERO A., FERRER-GARCIA J.C., CALVO-CATALA J. et al. Implant treatment in patients with osteoporosis, Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal, 2009, article en presse.

37. MILLEZ S. Peut-on placer des implants chez un patient sous bisphosphonates. L'information dentaire, 2009, n°12, pp. 633-635.

38. NAVEAU A. et NAVEAU B. Ostéonécroses de la mâchoire et bisphosphonates, Revue du Rhumatisme, 2006, vol.73, pp. 7-9.

39. ORLANDINI F., BOSSARD D., BLANC G. et al. Ostéonécrose de la mâchoire sous bisphosphonates : aspects radiologiques. Journal of Radiology, 2009, vol.90, pp. 199-205.

40. OTOMO-CORGEL J. Implants and oral bisphosphonates : risky business ? Journal of Periodontology, 2007, vol.78, n°3, pp. 373-376.

41. PAZIANAS M., MILLER P., BLUMENTALS W.A. et al. A review of the literature on osteonecrosis of the jaw in patients with osteoporosis treated with oral bisphosphonates : prevalence, risk factors, and clinical characteristics. Clinical therapeutics, 2007, vol. 29, n°8, pp. 1548-1558.

42. RAOUL G., MAES J.-M., PASQUIER D. et al. Ostéoradionécroses des maxillaires. EMC-Stomatologie 1, 2005, pp. 255-276.

43. RICHTER M. Bisphosphonates et ostéonécrose maxillo-mandibulaire : une bombe à retardement. Revue de Stomatologie et de Chirurgie Maxillofaciale, 2005, vol.106, n°5, pp. 265-266.

44. RIZZOLI R., BURLET N., CAHALL D. et al. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonate treatment for osteoporosis, Bone, 2008, vol.42, pp. 841-847.

45. ROUX C., CORTET B. et THOMAS T. Ostéonécrose de la mâchoire et bisphosphonates, La Lettre du Rhumatologue, 2006, n°324, pp. 9-11.

46. RUGGIERO S.L. et MEHROTRA B. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw : diagnosis, prevention and management. Annual Review of Medicine, 2009, vol.60, pp. 85-96.

47. RUGGIERO S.L., GRALOW J., MARX R.E. et al. Practical guidelines for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. Journal of Oncology Practice, vol.2, suppl.1, pp. 7-14.

48. RUGGIERO S.L., MEHROTRA B., ROSENBERG T.J. et al. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates : a review of 63 cases. Journal of Oral Maxillofacial Surgery, 2004, vol.62, pp. 527-534.

49. SAVOLDELLI C., LE PAGE F., SANTINI J. Maxillar osteonecrosis associated with bisphosphonate treatment and dental implants. Revue de stomatologie et de chirurgie maxillo-faciale, 2007, vol.108, n°6, pp. 555-558.

50. SCHEPER M.A., BADROS A., CHAISUPARAT R. et al. Effect of zoledronic acid on oral fibroblasts and epithelial cells : a potential mechanism of bisphosphonate-associated osteonecrosis. British Journal of Hematology, vol.144, pp. 667-676.

51. SCHMUTZ J.-L., BARBAUD A. et TRECHOT P. Alendronate et ulcérations buccales : d'abord bien interroger le patient. Annales de Dermatologie et de Venereologie, 2005, vol.132, p.930.

52. SCHMUTZ J.-L., BARBAUD A., TRECHOT P. Alendronate monosodique (Fosamax®), Œsophagites et ulcérations orales. Annales de Dermatologie et de Venereologie, 2000, vol.127, p.1138.

53. SCHOEN P.J., RAGHOEBAR G.M., BOUMA J. et al. Rehabilitation of oral function in head and neck cancer patients after radiotherapy with implant-retained dentures : effects of hyperbaric oxygen therapy. Oral Oncology, 2007, vol.43, pp. 379-388.

54. SCULLY C., MADRID C. et BAGAN J. Dental endosseous implants in patients on bisphosphonate therapy. Implant Dent, 2006, vol.15, n°3, pp. 212-218.

55. SERRA M.P., LLORCA C.S., DONAT F.J. Oral implants in patients receiving bisphosphonates : a review and update. Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal, 2008, vol. 13, n°12, pp. 755-760.

56. SHIBLI J.A., AGUIAR K.C.D.S., MELO L. et al. Histological comparison between implants retrieved from patients with and without osteoporosis. International Journal of Oral Maxillofacial Surgery, 2008, vol.37, pp. 321-327.

57. SILVERMAN S.L. et LANDESBERG R. Osteonecrosis of the jaw and the role of bisphosphonates : a critical review. The American Journal of Medicine, 2009, vol.122, suppl.2, pp. S33-S45.

58. STRAMPEL W., EMKEY R. et CIVITELLI R. Safety considerations with bisphosphonates for the treatment of osteoporosis. Drug safety, 2007, vol.30, n°9, pp. 755-763.

59. TORRES J., TAMIMI F., GARCIA I. et al. Dental implants in a patient with Paget disease under bisphosphonate treatment : A case report. Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics, 2009, vol. 107, n°3, pp. 387-392.

60. TSOLAKI I.N., MADIANOS P.N. et VROTSOS J.A. Outcomes of dental implants in osteoporotic patients. A literature review. Journal of Prosthodontics, 2009, vol.18, pp. 309-323.

61. VERDONCK H.W., MEIJER G.J., LAURIN T. et al. Implant stability during osteointegration in irradiated and non-irradiated minipig alveolar bone : an experimental study. Clinical oral implants research, 2008, vol.19, n°2, pp. 201-206.

62. VISCH L.L., VAN WAAS M.A., SCHMITZ P.I. et al. A clinical evaluation of implants in irradiated oral cancer patients. Journal of Dental Research, 2002, vol.81, n°12, pp. 856-859.

63. WANG H.-L., WEBER D., McCAULEY L. K. Effect of log-term oral bisphosphonates on implant wound healing : literature review and a case report. Journal of Periodontology, 2007, vol.78, n°3, pp. 584-594.

64. WEITZMAN R., SAUTER N., ERIKSEN E.F. et al. Critical review : updated recommendations for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw in cancer patients. Critical Reviews in Oncology/Hematology, 2007, vol.62, pp. 148-152.

65. WERKMEISTER R., SZULCZEWSKI D., WALTEROS-BENZ P. et al. Rehabilitation with dental implants of oral cancer patients. Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery, 1999, vol.27, pp. 38-41.

66. YERIT K.C., POSCH M., SEEMANN M. et al. Implant survival in mandibles of irradiated oral cancer patients. Clinical Oral Implant Research, 2006, vol.17, pp. 337-344.

67. AMITAL H., APPLBAUM H, AAMAR S. et al. Sapho syndrome treated with pamidronate : an open-label study of 10 patients. Rhumatology, 2004, vol.43, pp. 658-661.

68. HASLETT C., CHILVERS E.R., HUNTER J.A.A., BOON N.A. Davidson, Médecine interne : principes et pratique, Maloine ed., 2000.

69. DURIE B.G., KATZ M., CROWLEY J. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. New England Journal of Medicine, 2005, vol.353, n°1, pp. 99-102.

70. BAMIAS A., KASTRITIS E., ANAGNOSTOPOULOS A. et coll. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates. Journal of Clinical Oncology, 2005, vol.23, n°34, pp. 8580-8587.

71. BRÅNEMARK P.-I. et coll. Osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. Experience from a 10-year period. Scandinavian Journal of Plastic and Reconstructive Surgery 1977, vol.16, pp. 1-132.

72. RUNGE M. Ostéonécroses aseptiques. Disponible sur : http://www.med.univ-rennes1.fr/cerf/edicerf/OSTEO-ARTICULAIRE/04OSTEO.html

73. STRUBE N., PRINC G. Parodontologie, Implantologie & Bisphosphonates. Disponible sur : http://www.espaceparodontax.fr

74. ZUCK G. Implants et bisphosphonates. L'information dentaire, 2010, n°19, pp. 16-22.

75. ABI NAJM S., LESCLOUS P., TOMMASO L. et coll. Ostéonécrose des maxillaires dues aux bisphosphonates (2ème partie) : expérience genevoise. Médecine buccale, chirurgie buccale, 2008, vol.14, n°2, pp. 63-84.

76. CARREL J.-P., ABI NAJM S., LYSITSA S.et coll. Phosphore et bisphosphonates : ou quand on oublie les leçons du passé ! Médecine buccale, chirurgie buccale, 2006, vol.12, n°1, pp. 7-14.

77. AGARWALA S., SHAH S., JOSHI V.R. The use of alendronate in the treatment of the avascular necrosis of the femoral head. Journal of Bone and Joint Surgery. British volume, 2009, vol.91, n°8, pp. 1013-1018

78. SALEHPOUR S., TAVAKOLLI S. Cyclic pamidronate therapy in children with osteogenesis imperfecta. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism, 2010, vol.23, n°1-2, pp. 73-80.

79. MARX R.E. Pamidronate (Aredia) and Zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws : a growing epidemic. Journal of Oral Maxillofacial Surgery, 2003, vol.61, n°9 pp. 1115-1117.

80. MAIMOUN L., BRENNAN T.C., BADOUD I. et coll. Strontium ranelate improves implant osseointegration. Bone, 2010, vol. 46, n°5, pp. 1436-1441

81. Dictionnaire VIDAL, 2010.

82. FLEISHER K.E., WELCH G., KOTTAL S. et coll. Predicting risk for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws : CTX versus radiographic markers. Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology and Endodontics, 2010, article en presse.

83. LAZAROVICI T.S., MESILATY-GROSS S., VERED I. et coll. Serologic bone markers for predicting development of osteonecrosis of the jaw in patients receiving bisphosphonates. Journal of Oral Maxillofacial Surgery, 2010, vol. 68, pp. 2241-2247.

84. GREEN J., CZANNER G., REEVES G. et coll. Oral bisphosphonates and risk of cancer of oesophagus, stomach, and colorectum : case-control analysis within a UK primary care cohort. BMJ, 2010, 341 : c4444.

GALL Pierre – **Implants et bisphosphonates : évaluation du risque d'ostéochimionécrose et rapprochement avec l'implantologie en secteur irradié et l'ostéoradionécrose.** – 127 p. ; 22 ill. ; 5 tab. ; 84 réf. (Thèse : Chir. Dent. ; Nancy ; 2010) ; n° 3438

Résumé de la thèse :

Les implants permettent de nouvelles perspectives dans la prise en charge des édentements qui auparavant ne pouvaient être réhabilités que par la solution amovible. Les bisphosphonates sont prescrits par voie orale ou intraveineuse pour la prise en charge de l'ostéopénie et/ou des algies dans le traitement de pathologies malignes ou de l'ostéoporose et de la maladie de Paget. La thérapeutique implantaire entraine un traumatisme muqueux et osseux qui, combiné aux bisphosphonates, peut conduire à l'apparition d'une ostéonécrose. La radiothérapie de la sphère orofaciale conduit aussi à une modification de l'environnement osseux des maxillaires.
Le but de ce travail est de corréler les données sur l'implantologie et sur les bisphosphonates afin de déterminer s'il est possible d'envisager une thérapeutique implantaire chez des patients traités par bisphosphonates en évaluant le risque d'apparition d'une ostéochimionécrose. Un rapprochement sera fait avec l'implantologie en secteur irradié en évaluant le risque de survenue d'une ostéoradionécrose.

Rubrique de classement : Implantologie dentaire.

Domaine Bibliodent : Implantologie.

Mots-clés MeSH : Français : Implants dentaires, Bisphosphonates, Ostéonécrose, Radiothérapie.

Anglais : Dental Implants, Bisphosphonates, Osteonecrosis, Radiation therapy.

Mots-clés Bibliodent : Implants dentaires, Bisphosphonates, Ostéochimionécrose, Radiothérapie, Ostéoradionécrose.

Jury :

Président	Monsieur le Professeur Jean-Paul LOUIS
Juge	Monsieur le Docteur Daniel VIENNET
Juge	Mademoiselle le Docteur Bérengère PHULPIN
Juge	Monsieur le Docteur Cédric SECKINGER

Adresse de l'auteur : 1 impasse des lilas, 57185 CLOUANGE

Nancy-Université
Université Henri Poincaré

Faculté d'Odontologie

Jury : Président : J.P LOUIS – Professeur des Universités
Juges : D. VIENNET – Maître de Conférence des Universités
B.PHULPIN – Assistant Hospitalier Universitaire
C. SECKINGER – Praticien Hospitalier

Thèse pour obtenir le diplôme D'Etat de Docteur en Chirurgie Dentaire

Présentée par: **Monsieur GALL Pierre, François, Vincent**

né(e) à: **METZ (Moselle)** le **21 juin 1985**

et ayant pour titre : **« Implants et Bisphosphonates : Evaluation du risque d'ostéochimionécrose et rapprochement avec l'implantologie en secteur irradié et l'ostéoradionécrose. »**

Le Président du jury,

JP. LOUIS

Le Doyen,
de la Faculté d'Odontologie

FACULTÉ DE CHIRURGIE DENTAIRE 96, av. de Lattre de Tassigny
Le Doyen
Dr P. BRAVETTI
BP 50208 54004 NANCY CEDEX
UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ - NANCY I

P. BRAVETTI

Autorise à soutenir et imprimer la thèse / 3438

NANCY, le 4.10.2010

Le Président de l'Université Henri Poincaré, Nancy-1

Pour le Président
et par Délégation,
la Vice-Présidente du Conseil
des Études et de la Vie Universitaire,

J-P. FINANCE

CAROLE VILLE-ATKINSON