



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-thesesexercice-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 DE LORRAINE
FACULTÉ DE CHIRURGIE DENTAIRE

Année 2020

N°11068

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement le 6 mars 2020

par

Justin MEUNIER

Née le 14 mai 1992 à Nancy (Meurthe-et-Moselle)

**Influence de la prise de médicaments sur
l'ostéointégration en implantologie orale.**

Composition du jury :

Président :

Pr Pascal AMBROSINI

Membre :

Dr David JOSEPH

Directeurs de thèse :

Dr Kazutoyo YASUKAWA

Dr Claire EGLOFF-JURAS

« 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 propre à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation »

Président : Professeur Pierre **MUTZENHARDT**

Doyen : Professeur Jean-Marc **MARTRETTE**

Vice-Doyens : Dr Céline CLEMENT – Dr Rémy BALTHAZARD – Dr Anne-Sophie VAILLANT

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

Doyens Honoraires : Pr J. VADOT, Pr J.P. LOUIS

Professeur émérite : Pr M-P FILLEUL

Département odontologie pédiatrique Sous-section 56-01	Mme	DROZ Dominique	Maître de conférences *
	Mme	JAGER Stéphanie	Maître de conférences *
	M.	PREVOST Jacques	Maître de conférences
	Mme	HERNANDEZ Magali	Maître de conférences *
	M.	LEFAURE Quentin	Assistant
	Mme	HOMBOURGER Morgane	Assistante
	Mme	FANGET Alexia	Assistante
Département orthopédie dento-faciale Sous-section 56-01	M.	VANDE VANNET Bart	Maître de conférences associé *
	Mme	SENG Marilyne	Assistante *
Département prévention, épidémiologie, économie de la santé, odontologie légale Sous-section 56-02	Mme	CLÉMENT Céline	Maître de conférences *
	M.	BAUDET Alexandre	Assistant *
	Mme	NASREDDINE Greyce	Assistante
Département parodontologie Sous-section 57-01	M.	AMBROSINI Pascal	Professeur des universités *
	Mme	BISSON Catherine	Maître de conférences *
	M.	JOSEPH David	Maître de conférences *
	M.	LACH Patrick	Assistant
	Mme	MAYER-COUPIN Florence	Assistante
	Mme	PAOLI Nathalie	Enseignante univ. – praticien attachée
Département chirurgie orale Sous-section 57-01	Mme	GUILLET-THIBAUT Julie	Maître de conférences *
	M.	BRAVETTI Pierre	Maître de conférences
	Mme	PHULPIN Bérengère	Maître de conférences *
	M.	CLERC Sébastien	Assistant*
	M.	VEYNACHTER Thomas	Assistant
	Mme	KICHENBRAND Charlène	Enseignante univ. – praticien attachée*
Département biologie orale Sous-section 57-01	M.	YASUKAWA Kazutoyo	Maître de conférences *
	M.	MARTRETTE Jean-Marc	Professeur des universités *
	Mme	EGLOFF-JURAS Claire	Maître de conférences *
Département dentisterie restauratrice, endodontie Sous-section 58-01	M.	MORTIER Éric	Professeur des universités *
	M.	AMORY Christophe	Maître de conférences
	M.	BALTHAZARD Rémy	Maître de conférences *
	M.	ENGELS-DEUTSCH Marc	Professeur des universités *
	M.	VINCENT Marin	Maître de conférences*
	Mme	GEBHARD Cécile	Assistante
	M.	GRABER Clément	Assistant
	M.	GISS Renaud	Assistant *
	M.	DE MARCH Pascal	Maître de conférences
Département prothèses Sous-section 58-01	M.	SCHOUPER Jacques	Maître de conférences
	Mme	VAILLANT Anne-Sophie	Maître de conférences *
	Mme	CORNE Pascale	Maître de conférences *
	M.	CIESLAK Steve	Assistant
	M.	HIRTZ Pierre	Enseignant univ. – praticien attaché
	Mme	MOEHREL Bethsabée	Assistante
	M.	SYDA Paul-Marie	Assistant
	Mme	WILK Sabine	Assistante
	Mme	STRAZIELLE Catherine	Professeur des universités *
	Mme	MOBY (STUTZMANN) Vanessa	Maître de conférences *
Département fonction-dysfonction, imagerie, biomatériaux Sous-section 58-01	M.	SALOMON Jean-Pierre	Maître de conférences
	Mme	JANTZEN-OSSOLA Caroline	Assistante associée

Souligné : responsable de département

* temps plein

Mis à jour le 18/11/2019

Remerciements

Au président du jury,

Monsieur le Professeur Pascal AMBROSINI,

Docteur en Chirurgie Dentaire

Docteur de l'Université Henri Poincaré Nancy I

Habilité à diriger des recherches

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

Responsable du département de parodontologie

Vous nous faites l'honneur de présider le jury de cette thèse et nous vous en remercions grandement.

Veillez trouver à travers ce travail le témoignage de notre sincère reconnaissance et de notre profond respect.

A mon directeur de thèse

Monsieur le Docteur Kazutoyo YASUKAWA,

Docteur en Chirurgie Dentaire

Docteur de l'Université Paris DESCARTES mention science de la vie et de la santé

Spécialiste qualifié en médecine bucco-dentaire

Maître de Conférences – Praticien Hospitalier

Responsable du département de biologie orale

Je vous remercie infiniment pour l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de diriger ce travail.

Je vous suis profondément reconnaissant des précieux conseils que vous m'avez prodigués.

Un grand merci également pour votre sympathie et votre soutien tout au long de ce travail et au cours de ces années universitaires.

Veillez trouver en cette thèse l'expression de ma sincère gratitude.

A ma co-directrice de thèse,

Madame le Docteur Claire EGLOFF-JURAS,

Docteur en Chirurgie Dentaire

Spécialiste qualifié en médecine bucco-dentaire

Ancienne interne en médecine bucco-dentaire

Maître de Conférences – Praticien Hospitalier

Je vous remercie d'avoir accepté de co-diriger ce travail et de vous être autant investie pour permettre l'aboutissement de ce projet. Je souhaite que le résultat soit à la hauteur de vos espérances.

Veuillez trouver à travers cette thèse l'expression de toute mon estime.

Au juge,

Monsieur le Docteur David JOSEPH,

Docteur en Chirurgie Dentaire

Docteur de l'Université de Lorraine, mention science de la vie et de la santé

Maitre de Conférences – Praticien Hospitalier

Je vous remercie d'avoir accepté de prendre part à ce jury.

Je tiens également à vous exprimer ma reconnaissance pour l'ensemble de vos conseils et votre accompagnement tout au long de ces années cliniques en service de parodontologie.

Veillez trouver à travers ce travail l'expression de mon profond respect.

Sommaire

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction

1. Le tissu osseux

- 1.1. Fonction
- 1.2. Composition
- 1.3. Organisation
- 1.4. Edification et remodelage osseux
- 1.5. La cicatrisation osseuse
- 1.6. Facteurs influençant la cicatrisation osseuse

2. L'ostéointégration

- 2.1. Chronologie de l'ostéointégration
- 2.2. Facteurs influençant l'ostéointégration
- 2.3. Mesure de l'ostéointégration

3. Médicament agissant sur l'ostéointégration

- 3.1. Les inhibiteurs de la pompe à proton
- 3.2. Les bêtabloquants
- 3.3. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens
- 3.4. Les statines
- 3.5. Les glucocorticoïdes
- 3.6. Les antidépresseurs
- 3.7. Les antiépileptiques
- 3.8. Les diurétiques
- 3.9. Les bisphosphonates
- 3.10. Les inhibiteurs de l'aromatase
- 3.11. La ciclosporine
- 3.12. Les héparines

Tableau récapitulatif

Conclusion

Bibliographie

Table des matières

Liste des figures

Figure 1 : Organisation cellulaire du tissu osseux	14
Figure 2 : Schéma représentant l'organisation cellulaire au sein du tissu osseux	18
Figure 3 : Os réticulaire en microscopie électronique	20
Figure 4 : Structure tridimensionnelle de l'os cortical.....	22
Figure 5 : Os trabéculaire au MET.....	23
Figure 6 : Cycle A.R.I.F. du remodelage osseux, selon Baron	24
Figure 7 : Activation en ostéoclaste sous l'effet de RANK/RANKL, M-CSF et OPG .	26
Figure 8 : Bipolarité de l'ostéoclaste (Baron 2001)	27
Figure 9 : Représentation du système RANKL / RANK / OPG	31
Figure 10 : Activation de la vitamine D	34
Figure 11 : Régulation de la calcémie	35
Figure 12 : régénération osseuse de première intention	41
Figure 13 : Formation du clou plaquettaire	43
Figure 14 : Chronologie de la consolidation d'une fracture.....	44
Figure 15 : Molécules et cellules impliquées lors de l'ostéointégration (Biguetti et al. 2018)	46
Figure 16 : Classification osseuse selon Lekholm & Zarb (Sikkou et al. 2016).....	49
Figure 17 : Evolution de la stabilité implantaire (Koyama et al. 2011)	51
Figure 18 : Principe du Periotest (Saurabh et Rubina 2016)	54
Figure 19 : Valeurs du Perioteste et significations (Saurabh et Rubina 2016).....	55
Figure 20 : Alignement du Periotest	55
Figure 21 : Utilisation de Osstell (Saurabh et Rubina 2016)	56
Figure 22 : Mécanisme d'action des inhibiteurs de la pompe à proton	58
Figure 23 : Action des AINS	68
Figure 24 : Action des statines sur la synthèse du cholestérol (Farnier 2013).....	74
Figure 25 ; Mécanisme d'action des principaux antiépileptiques	88
Figure 26 : Mécanisme d'action de la ciclosporine (Bertocchio 2015)	101
Figure 27 : Mécanisme d'action des héparines.....	105

Liste des tableaux

Tableau 1 : Classifications des bêtabloquants suivant leur cardiosélectivité et leur éventuelle action sympathomimétique intrinsèque	61
Tableau 2 : Evolution du nombre d'ostéoblastes et d'ostéoclastes(Sadr et al. 2017)	64
Tableau 3 : Synthèse des résultats de l'étude Al-Subaie et al. 2016.....	65
Tableau 4 : Classification des AINS en fonction de leur sélectivité	67
Tableau 5 : Classification des antidépresseurs (Talbert et al. 2015)	83
Tableau 6 : Classification des diurétiques (Talbert et al. 2015)	91
Tableau 7 : Classification des bisphosphonates (Talbert et al. 2015).....	94
Tableau 8 : Classification des inhibiteurs de l'aromatase (Talbert et al. 2015)	97
Tableau 9 : Classification des héparines (Talbert et al. 2015).....	104
Tableau 10 : Tableau récapitulatif des différents médicaments.....	108

Introduction

Le rôle majeur du chirurgien-dentiste est de permettre à ses patients le maintien d'une denture complète et en bonne santé. Or, les données actuelles de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) rapportent que la moitié de la population mondiale souffre d'affections bucco dentaires, et que l'édentation est l'une des dix causes d'années de vie vécues avec un handicap. Parmi ces affections, la plus répandue reste la carie des dents définitives mais les maladies parodontales sévères sont en augmentation et sont classées au 11^{ème} rang des maladies les plus répandues dans le monde (OMS, 2019)

Afin de palier à ces pertes dentaires des solutions prothétiques ont été créées, les premières formes remontent à l'Antiquité. Au fil des années, les prothèses dentaires ont évolué, notamment grâce au professeur Per-Ingvar Branemark en 1950, père de l'implantologie moderne. Aujourd'hui, dans le traitement de l'édentation, le choix de la réhabilitation prothétique se porte en premier lieu sur la solution implantaire.

La technique consiste à venir fixer un implant dans l'os alvéolaire du patient, servant d'ancrage à la prothèse. La fixation de cet implant nécessite un processus complexe de cicatrisation de l'os, faisant intervenir différents facteurs. Ce processus est appelé ostéointégration.

Les avantages que présentent l'implantologie sont nombreux, on peut citer une amélioration du confort pour le patient, une esthétique de qualité et une grande préservation des tissus environnants, gage de longévité de la prothèse.

Ces nouvelles solutions prothétiques sont de plus en plus demandées notamment chez les personnes âgées qui sont les plus touchées par les troubles bucco-dentaires. Cette partie de la population est aussi celle dont la consommation de médicaments est la plus importante. En effet, selon un article de Libération datant de septembre 2013, qui traite de l'étude du Pr. Olivier Saint-Jean, chef de service au HEGP (Hôpital Européen Georges Pompidou) Paris, les personnes âgées de plus de 80 ans consomment en moyenne plus de 10 médicaments par jour, pour 5 classes thérapeutiques différentes (Favereau, 2013).

Face à ces chiffres, on peut s'interroger quant à l'impact que peut représenter la prise de médicaments sur la réussite d'un traitement implantaire. Comment le chirurgien-dentiste peut-il prendre en compte le traitement de son patient dans le choix de sa technique de réhabilitation prothétique ?

Y aurait-il des médicaments qui pourraient influencer de façon positive l'ostéointégration de la prothèse ? Et à l'inverse, existeraient-ils des médicaments qui augmenteraient le risque d'échec d'une telle technique ?

Afin de comprendre l'impact éventuel de certains médicaments sur ce mécanisme d'ostéointégration, il convient de s'intéresser au tissu osseux constituant les procès alvéolaires, ainsi que son fonctionnement. En effet, ce tissu spécialisé est en renouvellement permanent, influencé par de nombreux facteurs qui contrôlent sa formation et sa cicatrisation. Comprendre ces mécanismes est essentiel à la bonne appréhension de la cascade de processus qu'implique l'ostéointégration implantaire.

La pose d'un implant dentaire entraîne la création volontaire d'un défaut au sein du tissu osseux puis le placement d'un corps étranger. Dès lors, un procédé de cicatrisation va permettre d'intégrer l'implant dans ce tissu du fait de sa biocompatibilité. Cette biocompatibilité est essentielle à l'intégration de l'implant, mais de nombreux autres facteurs sont également à prendre en considération.

La prise en charge d'un patient se doit d'être globale. Elle doit prendre en compte le patient dans son ensemble avec ses pathologies, son état psychologique et ses traitements. C'est ce dernier critère que nous allons traiter dans ce sujet.

Les médicaments renferment des substances actives ayant une action curative ou préventive sur l'organisme. Ces principes actifs exercent leur action sur des tissus ou cellules cibles. Dans certains cas, la substance active peut provoquer un « effet secondaire » sur d'autres tissus, notamment sur le tissu osseux.

Par ailleurs, on constate que certaines molécules vont avoir un effet anabolique, et d'autres un effet catabolique sur ce tissu. L'ostéointégration implantaire est tributaire des mécanismes de cicatrisation du tissu osseux. Par conséquent, la compréhension

des effets potentiels de certains médicaments sur ce dernier est capitale dans l'évaluation des risques lors du choix de la pose d'un implant.

Dans ce travail nous aborderons successivement le tissu osseux en s'intéressant à sa composition, son remodelage et sa cicatrisation, puis le processus d'ostéointégration et ses facteurs. Enfin, nous élaborerons un état des lieux des substances actives présentant un effet positif ou négatif sur l'ostéointégration implantaire.

1. Le tissu osseux

Le tissu osseux se définit comme un tissu conjonctif très spécialisé, constituant les os et plus largement le système osseux (squelette). Après l'émail, il s'agit du tissu le plus solide et le plus rigide du corps humain. Afin de maintenir ces propriétés, le tissu osseux est en perpétuel remaniement. C'est la richesse de son innervation et de sa vascularisation qui permet son renouvellement.

Ce tissu osseux se compose d'une composante cellulaire et d'une matrice extracellulaire qui lui est propre. (Constantin 2013)

1.1. Fonction

Le tissu osseux répond à trois fonctions essentielles.

Une fonction mécanique d'abord. Il est le support, le soutien du corps, servant à maintenir et à protéger les organes. Ses propriétés mécaniques lui confèrent une rigidité et une solidité capables de résister aux contraintes extérieures et musculaires.

Ce tissu présente également une fonction métabolique particulière. Du fait de sa composition riche en sels minéraux, il permet la régulation du calcium et du phosphate circulant. Il peut ainsi stocker le calcium et le phosphate excédentaire lorsque la concentration plasmatique excède un certain seuil ou les relarguer lorsque cette dernière diminue. Conjointement avec les reins et l'intestin, il est un pilier de la régulation du métabolisme phosphocalcique.

Enfin, le tissu osseux montre une fonction hématopoïétique. L'os, dans sa section la plus interne, renferme la moelle osseuse. C'est un tissu sanguin qui renferme des cellules souches hématopoïétiques qui sont des cellules multipotentes, c'est-à-dire capables de se différencier en toute cellule du système sanguin (érythrocyte, plaquettes, monocytes, polynucléaires neutrophiles, éosinophile, basophile, cellule dendritique, lymphocytes B ou T et cellule NK). (Constantin 2013), (Marny Mohamed 2008)

1.2. Composition

Le tissu osseux est un tissu rigide formé de deux composantes : les cellules et la matrice extracellulaire.

1.2.1. Les Cellules

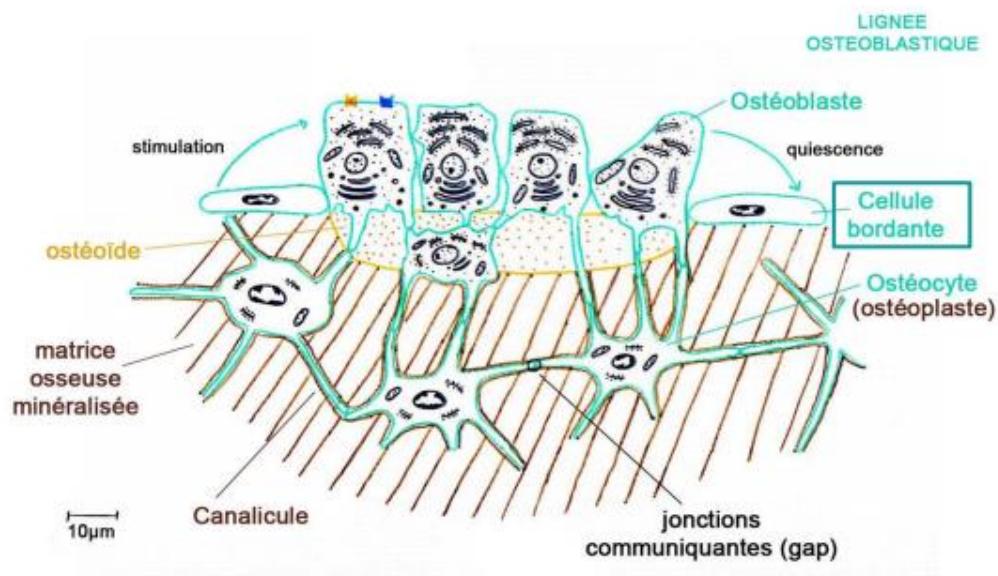


Figure 1 : Organisation cellulaire du tissu osseux

(Source :tiré de « Le tissu osseux » cours du Dr A. McLEER FLORIN, Université Joseph Fourier de Grenoble 2011)

- Les ostéoblastes

Les ostéoblastes sont les cellules productrices du tissu osseux. D'un point de vue anatomique elles se présentent sous la forme de cellules cubiques que l'on retrouve principalement tout le long de la surface du tissu osseux.

Du fait de leur rôle sécrétoire, leur morphologie présente toutes les caractéristiques des cellules sécrétrices, à savoir, un réticulum endoplasmique granuleux important, un appareil de Golgi volumineux, de nombreuses vésicules sécrétoires et mitochondries.

L'origine de ces cellules remonte aux cellules souches mésenchymateuses. Pour que ces dernières se différencient en ostéoblastes, de nombreux gènes doivent être exprimés, et des protéines doivent être produites. Ainsi, l'expression de facteurs de transcription tels que Cbfa / Runx2 ainsi que Msx-2, Dlx5 et Twist est requise. De façon séquentielle, on assiste à l'expression de Cbfa/Runx2 qui permet la différenciation ostéoblastique, puis c-fos et H4 qui eux, permettent la prolifération, et enfin une phase de maturation.(Marie 2001)

Le rôle de l'ostéoblaste est de synthétiser et de minéraliser la matrice osseuse. La formation de la matrice osseuse s'effectue en deux phases : la formation d'une matrice organique, puis la minéralisation de cette dernière.

La formation de la matrice organique s'effectue par la sécrétion de collagène, essentiellement de type I, et de protéines : l'ostéocalcine, l'ostéonectine, et l'ostéopontine. On retrouve également la production de protéoglycanes dont la décorine et le biglycan.(Florencio-Silva *et al.* 2015)

Par la suite, cette ébauche matricielle est minéralisée.

La minéralisation de la matrice commence avec la libération de vésicules par les ostéoblastes, qui se fixent aux divers composants organiques dont les protéoglycanes. Les protéoglycanes fixent alors les vésicules ainsi que des ions calcium dans ces dernières.

Les ostéoblastes secrètent alors des enzymes qui vont dégrader les protéoglycanes, et des éléments contenant du phosphate. Les ions calcium et phosphates cristallisent dans les vésicules pour former un cristal d'hydroxyapatite.

La concentration en calcium et phosphate augmente jusqu'à saturation ce qui entraîne la rupture de la vésicule et les cristaux d'hydroxyapatite se répartissent dans la matrice.

L'ostéoblaste a trois voies possibles d'évolution :

- Transformation en ostéocyte dans un ostéoplaste, encerclé dans la matrice osseuse.
 - Mise au repos sous la forme de cellules bordantes.
 - Apoptose : mort cellulaire (Marquis 2009)
-
- Les cellules bordantes

Les cellules bordantes sont des ostéoblastes au repos, ne produisant pas la matrice osseuse. Ce sont des cellules quiescentes qui, par l'influence de facteurs, peuvent se différencier en ostéoblastes actifs. Les cellules bordantes se dessinent comme des cellules plates, allongées, ne disposant pas de REG ou d'appareil de Golgi développé.

Elles recouvrent toute la surface osseuse empêchant ainsi l'arrivée et la fixation des ostéoclastes au tissu, prévenant ainsi la résorption. La présence des cellules bordantes reflète à un temps donné, l'absence de formation ou de résorption du tissu osseux. (André et al. 2008)

- Les ostéocytes

Les ostéocytes sont d'anciens ostéoblastes piégés dans la matrice osseuse. Ils sont situés dans des lacunes appelées ostéoplastes.

Encapsulés dans ces lacunes, les ostéocytes communiquent entre eux, ainsi qu'avec les ostéoblastes et les cellules bordantes grâce à leurs prolongements cytoplasmiques. Ils établissent ainsi des jonctions communicantes de type « GAP

junction ». Cet ensemble forme un réseau de canaliculi que l'on appelle le système lacunocanaliculaire des ostéocytes.

Cette communication permet notamment aux ostéocytes de transmettre les signaux des mécanorécepteurs lorsque des forces sont appliquées. Pour ce faire, les ostéocytes sécrètent alors des facteurs paracrines tels que IGF-1 (*Insulin Growth Factor I*) et expriment *c-fos*.

Ces cellules représentent à elles seules 90 à 95% des cellules du tissu osseux. Dans un os mature on en compte en moyenne 25 000.mm³. Elles sont de forme plus allongée que les ostéoblastes dont elles dérivent, surtout dans l'os cortical. Elles ont un rôle de production moindre, comme le reflète leur organisation. Le nombre d'organites comme les appareils de golgi et le REG est réduit et le ration noyau / cytoplasme augmente. (Florencio-Silva et al. 2015)

- Les ostéoclastes

Les ostéoclastes sont les cellules ostéorésorbantes du tissu osseux. Ce sont de larges cellules multinucléées capables de se polariser et de créer une zone étanche entre elles et le tissu osseux adjacent grâce à leur bordure en brosse. Ce sont des cellules sécrétrices notamment de protons et d'enzymes protéolytiques qui permettent de déminéraliser et de résorber le tissu osseux.

Leur origine remonte aux cellules souches hématopoïétiques de la lignée myéloïde (monocytes et macrophages). Ces cellules fusionnent avec d'autres ostéoclastes afin de donner naissance à des cellules multinucléées ou elles restent quiescentes afin de maintenir un pôle de cellules pour une prochaine activation.

La formation des ostéoclastes est régie par de nombreux facteurs tant généraux que locaux. En effet de nombreux facteurs environnementaux sont nécessaires à la maturation des ostéoclastes. On les retrouve à la fois dans la matrice osseuse ainsi que dans les sécrétions d'autres cellules. (Baron 2001)

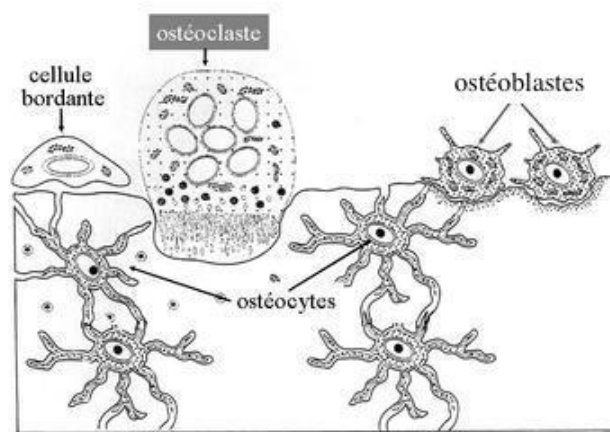


Figure 2 : Schéma représentant l'organisation cellulaire au sein du tissu osseux

(Source Nataf 2019)

1.2.2. La matrice extracellulaire

La matrice extracellulaire est composée d'une fraction minérale et d'une fraction organique.

- Fraction organique

La fraction organique de la matrice osseuse est essentiellement constituée de collagènes, essentiellement de collagène de type I, ainsi que des protéines non collagéniques telles que la fibronectine, les sialoprotéines, l'ostéopontine, l'ostéonectine, l'ostéocalcine, des BMPs (*Bone morphogenetic proteins*) et des facteurs de croissance.

La fraction organique de la matrice extracellulaire donne au tissu osseux son élasticité et sa flexibilité relative.(Florencio-Silva et al. 2015)

- La fraction minérale

La fraction minérale du tissu osseux comporte en majorité des ions calcium et des ions phosphate. Cependant on retrouve d'autres sels minéraux tels que du bicarbonate, du sodium, du citrate, des carbonates, du zinc, du strontium, du potassium, du magnésium et du fluorite.

Les éléments essentiels à la minéralisation de la trame osseuse organique sont les ions calcium et phosphate qui précipitent en cristaux d'hydroxyapatite ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$). La fraction minérale est responsable de la rigidité du tissu et de sa résistance aux forces.

La matrice organique joue ici le rôle de tuteur pour la précipitation des cristaux. L'enchevêtrement des fibres de collagène permet à des phosphoprotéines de se lier. La maturation de la matrice est corrélée à l'expression de phosphatase alcaline ainsi que de nombreuses protéines : ostéocalcine, ostéopontine et sialoprotéines. Ces dernières contrôlent non seulement la déposition d'ions calcium et phosphate mais elles régulent également le nombre et la taille des cristaux d'hydroxyapatites (Florencio-Silva et al. 2015).

1.3. Organisation

On distingue 3 types d'organisation de tissu osseux.

1.3.1. Le tissu osseux réticulaire

C'est un tissu osseux caractérisé par la disposition irrégulière et non coordonnée des fibres de collagène qui le composent. On y retrouve de nombreux et volumineux ostéocytes et des fibres de collagène de diamètre variable. De ce fait, ce tissu osseux est particulièrement fragile car il n'existe pas de travées orientées en fonction de la direction des forces et /ou contraintes.

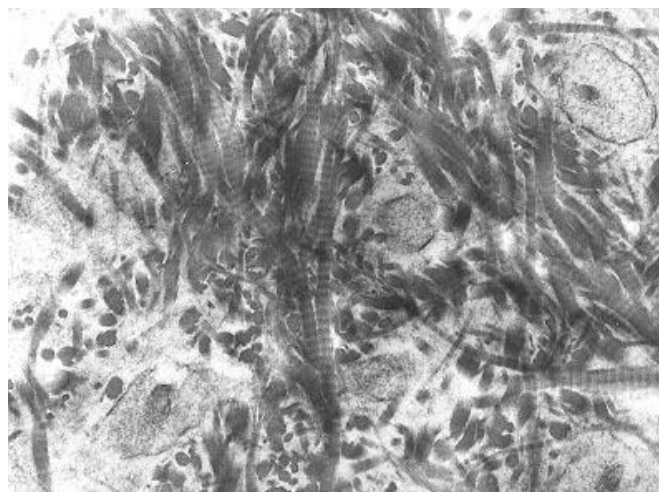


Figure 3 : Os réticulaire en microscopie électronique

On observe l'arrangement anarchique des fibres de collagènes, caractéristique du tissu osseux réticulaire

(Source : https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Woven_bone_matrix.jpg)

Ce type de tissu osseux est synthétisé très rapidement, c'est le seul type de tissu osseux qui ne requiert pas de matrice préalable. Le tissu osseux réticulaire est généralement retrouvé lors de l'embryogenèse avant d'être remplacé par de l'os lamellaire. On le retrouve également lorsqu'il y a fracture. Il sera lui aussi remplacé par de l'os lamellaire au cours de la guérison. (Constantin 2013)

1.3.2. Le tissu osseux lamellaire

Le tissu osseux lamellaire est un tissu osseux mature, dont la matrice et les fibres de collagènes répondent à une organisation précise. Il est organisé en lamelles parallèles entre elles de 3 à 7 microns d'épaisseur. On retrouve 2 types d'os lamellaire :

- Os cortical

La principale caractéristique de l'os cortical est son organisation en ostéone et système de Havers. Dans ce type de tissus, les lamelles osseuses sont disposées en cylindre autour d'un canal central permettant le passage de capillaires sanguins et d'éléments nerveux appelés canal de Havers. Cet ensemble de lamelles osseuses entrelacées d'ostéoplastes renfermant des ostéocytes et entourant le canal de Havers est appelé ostéone.

Chaque ostéone a un diamètre moyen compris entre 100 et 400 μm et regroupe un assemblage de 5 à 20 lamelles osseuses concentriques. C'est l'élément constitutif de base du tissu cortical. L'innervation présente correspond à de fines fibres nerveuses amyéliniques. Les canaux de Havers sont reliés entre eux par des travées généralement horizontales ou obliques appelées travées de Volkmann (Université de Fribourg).

L'os cortical représente 80% des os du squelette. On le retrouve essentiellement au niveau des diaphyses des os longs et au niveau de la couche externe des os plats. Cet os est appelé aussi « os compact » car 95% de son volume est occupé par de la matrice osseuse.

Cette organisation osseuse caractéristique confère une grande résistance mécanique à ce tissu. Cette résistance est soumise à des paramètres extrinsèques (direction, vitesse et force des contraintes exercées) ainsi qu'intrinsèques (fonction de la forme de l'os et des propriétés de la matrice minéralisée). (Constantin 2013)

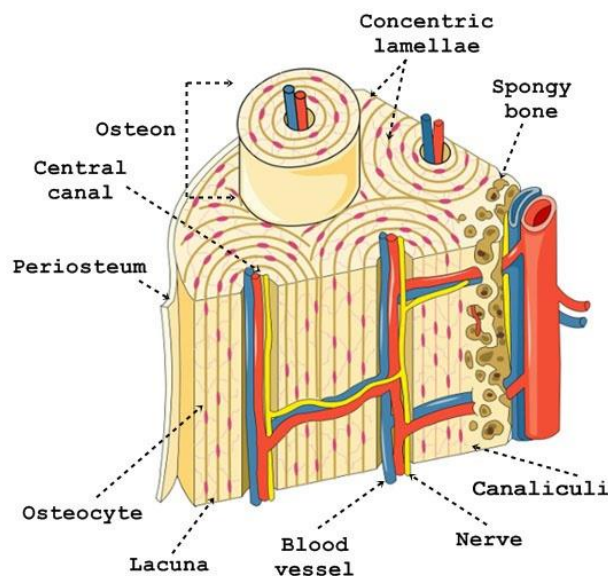


Figure 4 : Structure tridimensionnelle de l'os cortical

(Source : <https://bodytomy.com/haversian-system-structure-diagram-function>)

- Os spongieux

L'os trabéculaire se situe essentiellement au niveau de la métaphyse des os longs et occupe la majeure partie centrale des os plats. Il représente 20% seulement du squelette humain. Contrairement à l'os cortical dit compact, la matrice osseuse de ce

tissu ne représente que 20% de son volume total. Le volume restant étant majoritairement occupé par du tissu hématopoïétique et adipeux.

Du fait de sa plus faible teneur en matrice osseuse, le tissu osseux spongieux est beaucoup plus léger que le tissu osseux cortical.

Le tissu osseux trabéculaire est non pas organisé en ostéones cylindriques mais par un réseau tridimensionnel de travées dont l'orientation répond aux sollicitations mécaniques. Ceci confère à l'os qu'il compose sa résistance notamment lorsqu'il faut faire face à des forces de compression. En effet, c'est grâce à sa structure ouverte que le tissu osseux trabéculaire est capable d'amortir les contraintes en répartissant les forces au niveau des points de jonction des lamelles. L'élément constitutif de base n'est donc pas un ostéone mais un héli-ostéone. (Constantin 2013)

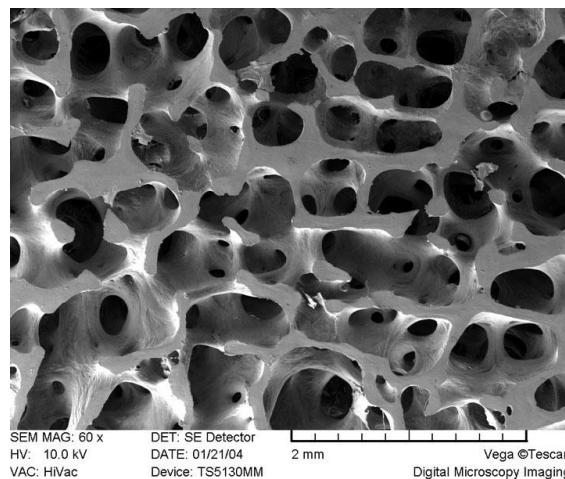


Figure 5 : Os trabéculaire au MET

(Source : <https://hansmalab.physics.ucsb.edu/afmbone.html>)

1.4. Edification et remodelage osseux

Le tissu osseux est un tissu non pas inerte mais en constant renouvellement afin de permettre le maintien de ses propriétés. L'os va être résorbé puis reformé en fonction de son état physiologique ou pathologique mais aussi en fonction des contraintes qui lui sont appliquées. Suivant la direction et l'intensité des forces exercées sur le tissu, l'os sera remodelé différemment. Au cours du vieillissement on observe un

élargissement progressif des os du fait de l'apposition au niveau périoste (externe) et de la résorption de l'endoste (interne).

Le remodelage permet à ce dernier de maintenir sa force ainsi que l'équilibre phosphocalcique de l'organisme. Ce phénomène s'applique en permanence dans le corps humain. L'os âgé est en premier lieu résorbé par les ostéoclastes, puis une matrice protéinique est formée. Enfin cette ébauche est minéralisée progressivement.

Ce renouvellement se divise en 4 phases : l'activation, la résorption, l'inversion et la formation. La succession de ces phases forme le cycle A.R.I.F. de Baron. (Constantin 2013)

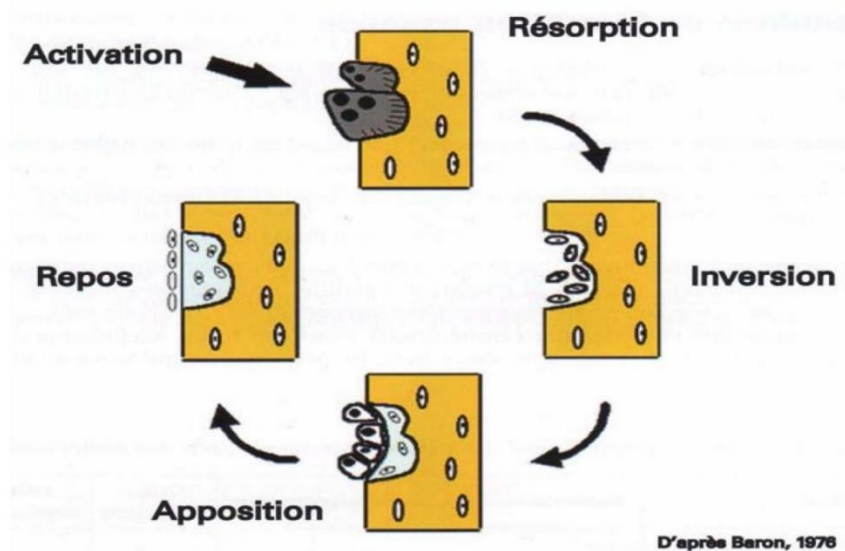


Figure 6 : Cycle A.R.I.F. du remodelage osseux, selon Baron

(Source : TULASNE JF., ANDREANI JF. *Et al.* ; 2005)

1.4.1. Chronologie du remodelage

- Phase d'activation

On assiste à un retrait des cellules bordantes, qui laisse apparaître la surface osseuse, permettant ainsi aux cellules résorbantes de venir se fixer. Une fois sur le site et activés, les précurseurs des ostéoclastes fusionnent entre eux donnant naissance à des cellules multinucléées. Les précurseurs des ostéoclastes arrivent sur site et interagissent avec les ostéoblastes et les cellules stromales par l'intermédiaire de facteurs. Les trois principaux facteurs sont le M-CSF (*macrophage-colony stimulating factor*), RANKL (ligand du récepteur de RANK permettant l'activation du facteur de transcription NFκB) et l'ostéoprotégérine (OPG). M-CSF et RANKL induisent à eux seuls la différenciation en ostéoclastes. L'ostéoprotégérine quant à elle joue le rôle inverse et inhibe la différenciation ostéoclastique. En effet sa structure est similaire à celle de RANK, elle peut donc se lier avec RANKL mais sans activation de ce dernier. L'ostéoprotégérine est un antagoniste, elle joue donc un rôle de leurre, et bloque le site de liaison entre RANKL et son ligand RANK.

Une fois activées, ces cellules multinucléées sont appelées ostéoclastes matures. La fixation des ostéoblastes est obtenue au niveau périphérique par une zone de scellement (*sealing zone*). Cette dernière est constituée en majeure partie par un réseau d'actine et de nombreux podosomes. Ceci permet l'adhérence de la cellule au tissu osseux ainsi que de sceller la zone de résorption osseuse.

De par son réseau d'actine et d'autres molécules présentes au niveau de ses podosomes telles que la fimbrine, l'actinine ou encore la vinculine, l'ostéoclaste est en capacité de migrer d'un site de résorption à un autre. (Baron 2001)

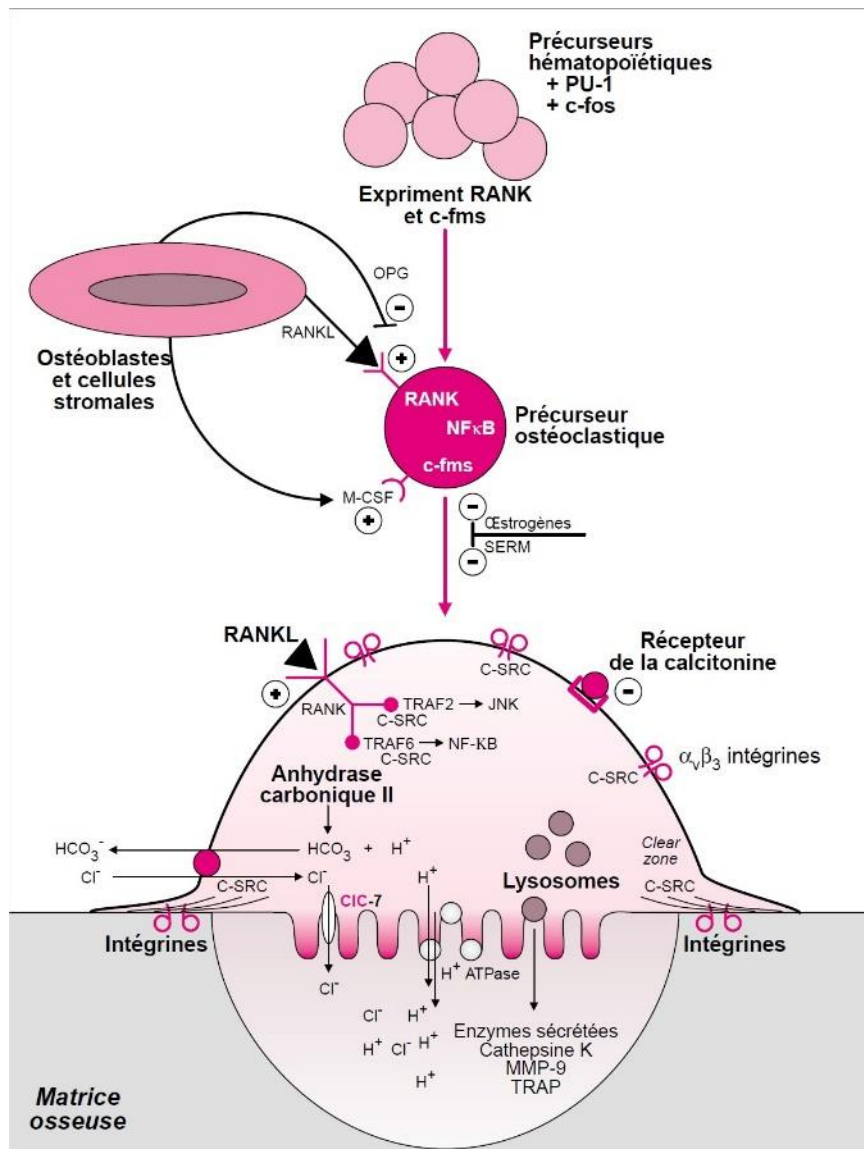


Figure 7 : Activation en ostéoclaste sous l'effet de RANK/RANKL, M-CSF et OPG

(Source : Baron 2001)

- Phase de résorption

L'ostéoclaste ainsi attaché à la surface osseuse acquiert une polarité essentielle pour son activité de résorption. Cette bipolarité lui permet au niveau de sa surface attachée à l'os, de délivrer ses sécrétions acides par l'intermédiaire de la bordure en brosse. A l'autre pôle, on retrouve sur la membrane cellulaire, de nombreux récepteurs permettant à l'ostéoclaste de rester en contact avec les facteurs modulant son activité.

On retrouve donc d'un côté un domaine basolatéral qui est le siège de la signalisation et de l'autre côté un domaine d'attachement ainsi que la bordure en brosse qui est une zone de sécrétion.

Il a été observé qu'un domaine membranaire endocyttaire au sein de la bordure en brosse ainsi qu'un domaine exocyttaire au pôle basolatéral permettaient le transport des éléments dégradés, provenant de la lacune de Howship (cavité osseuse résultant de la dégradation du tissu par l'ostéoclaste), à travers l'ostéoclaste, vers le milieu extracellulaire. Ce procédé est nommé transcytose.

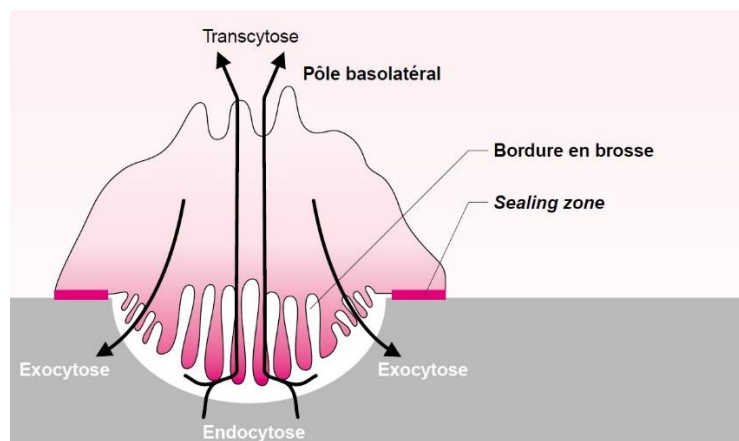


Figure 8 : Bipolarité de l'ostéoclaste (Baron 2001)

L'ostéoclaste va synthétiser et excréter diverses molécules et enzymes : il s'agit essentiellement de phosphatase acide, d'arylsulfatase, de β -glycérophosphatase, de cystéines protéinases, de cathépsines, ainsi que des métalloprotéases. Au niveau de la bordure en brosse ces enzymes sont excrétées ainsi que des protons rendant le milieu acide.

On retrouve au niveau de la membrane plasmique de l'ostéoclaste des pompes à protons ainsi que des canaux chlorure essentiels à l'acidification du milieu. En effet, sans ce transfert d'ions chlorure, le gradient de charge entre le cytoplasme de l'ostéoclaste et la zone de résorption inhiberait la pompe à proton.

Afin d'assurer une production de protons au niveau de la bordure en brosse et un équilibre électrochimique de l'ostéoclaste, de nombreux autres canaux ioniques, pompes à ions et échangeurs ionique permettent de maintenir le pH et le potentiel électrochimique transmembranaire dans des valeurs viables pour la cellule. On retrouve donc des excréteurs d'acide (Na^+/H^+) et des excréteurs de base ($\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$).

La fin de la résorption est en majeure partie contrôlée par la modification de la concentration en calcium. En effet, lorsque cette concentration au sein de la lacune de résorption atteint un certain seuil, l'ostéoclaste se détache de la surface et commence sa migration. Un fois que l'ostéoclaste a achevé ses cycles de résorption, il termine par une phase d'apoptose. Cette apoptose des ostéoclastes joue un rôle crucial dans le contrôle de la résorption osseuse et de nombreuses molécules jouent directement sur ce mécanisme, comme les œstrogènes via activation du $\text{TGF}\beta$ ou encore les bisphosphonates. (Baron 2001)

- Phase d'inversion

Dans cette phase on observe une mort par apoptose des ostéoclastes et le recrutement d'un pôle de précurseurs ostéoblastiques. Lors de la résorption osseuse de nombreuses molécules synthétisées par les ostéoblastes et présentes dans la matrice sont libérées. On retrouve comme molécules, les IGF, le $\text{TGF}\beta$, les BMP (*Bone morphogénic proteins*) et les FGF (*Fibroblast growth factor*).

- Les IGF entraînent une diminution de l'apoptose des ostéoblastes, une augmentation de la prolifération ostéoblastique et une augmentation de la synthèse de collagène I. Ils sont activés lors de leur liaison avec les IGFBP-3 et 5 (*IGF – binding proteins*) produites par les ostéoblastes et localisées

dans la matrice. Ces protéines sont quant à elles contrôlées par les œstrogènes, la PTH et la 1,25-dihydroxyvitamine D.

- Le TGF β , lui aussi stocké dans la matrice osseuse et libéré lors de la résorption, stimule la prolifération pré-ostéoblastique, la production de collagène de type I et d'ostéopontine. De plus, le TGF β a rôle d'inhibiteur des collagénases, ainsi que de l'apoptose des ostéoblastes. Le TGF β impacte également les cellules ostéoclastiques en augmentant la production d'OPG (ostéoprotégérine).
- Les BMP augmentent l'expression de Cbfa1/Runx2 ce qui entraîne l'expression de facteurs ostéoblastiques tels que la phosphatase alcaline, le collagène de type I et l'ostéocalcine. Ces BMP se lient à leurs récepteurs et entraînent la production de protéines Smad interagissant avec des promoteurs de gène spécifique.
- Les FGF-1 et 2 augmentent la formation osseuse en stimulant la prolifération ostéoblastique et inhibent l'expression de certains gènes présents chez les précurseurs des ostéoclastes
 - Phase de formation

La formation osseuse est régulée par les facteurs présents dans la matrice osseuse. Cependant même en l'absence de résorption préalable, la formation osseuse a bien lieu. Cette observation valide l'hypothèse que des facteurs, autres que ceux présents au sein de la matrice osseuse, sont impliqués dans cette phase.

Une autre hypothèse impliquerait un mécanisme régi par des forces mécaniques exercées sur le tissu, une production de PTH ainsi qu'une réaction des ostéocytes. En effet en condition normale les ostéocytes expriment la sclérostine qui, se liant à LRP5/6 (*low density lipoprotein receptor-related protein*), empêche l'expression de Wnt

inhibant ainsi la formation osseuse. Lors de contraintes mécaniques ou lors d'une sécrétion de PTH, il y a une inhibition de l'expression par les ostéocytes de la sclérostine. Cette inhibition va entraîner la levée de l'inhibition de Wnt, déclenchant ainsi la formation osseuse. (Raggatt et Partridge 2010)

1.4.2. Régulation hormonale du remodelage

- Parathormone (PTH) et le peptide PTHrP

L'hormone parathyroïdienne (PTH) est une hormone essentielle à la régulation du métabolisme osseux. Elle est synthétisée et sécrétée par les glandes parathyroïdes. Ces dernières ont notamment pour rôle de contrôler le niveau de calcium circulant. Pour ce faire, l'hormone thyroïdienne agit directement au niveau du tissu osseux, des reins et de l'intestin. Elle permet une régulation de manière endocrine.

Sa sécrétion est elle-même contrôlée par la concentration en calcium circulant. Lorsque la concentration plasmique du calcium chute, la sécrétion de PTH est augmentée.

Les effets de la PTH sur l'os dépendent de sa dose. A des doses faibles, elle permet la fixation du calcium au tissu osseux. A doses fortes comme dans une hyperparathyroïdie, elle augmente la résorption et donc la libération du calcium dans le sang.

Le PTHrP ou (parathyroid-hormone-related peptide) est un peptide similaire à la PTH. Ce dernier est exprimé dans de nombreux tissus, comme l'os, le cartilage, les muscles lisses, la glande mammaire, la peau, le pancréas, le placenta, et également dans les glandes parathyroïdes ce qui lui confère un mode d'action paracrine. (Siddiqui et Partridge 2016), (Constantin 2013)

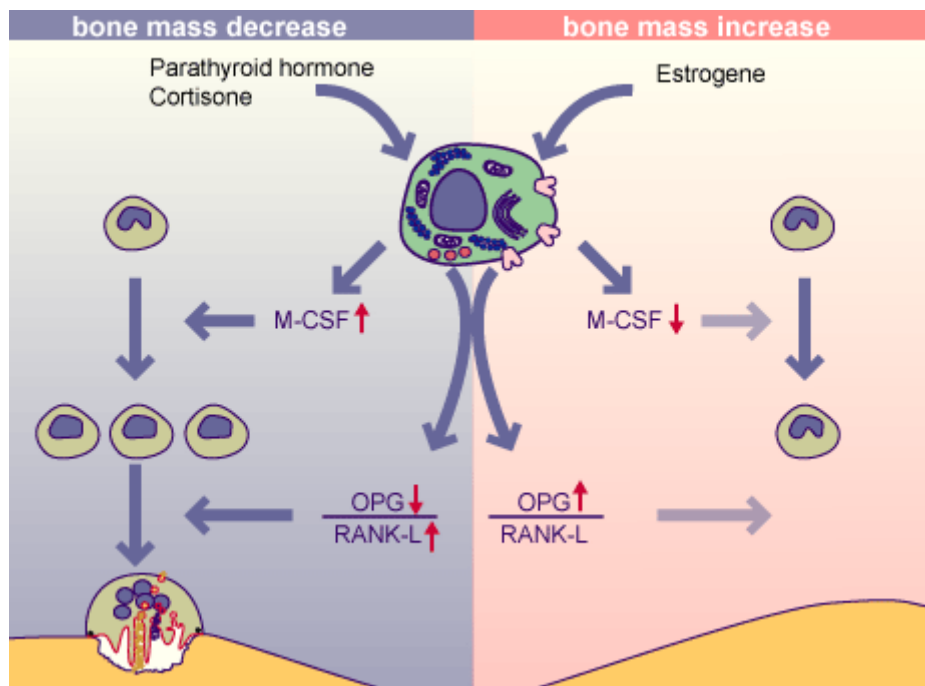


Figure 9 : Représentation du système RANKL / RANK / OPG

(Source : <http://www.unifr.ch/anatomy/elearning/fr/stuetzgewebe/knochenumbau/regul/f-regul.php>)

- La calcitonine

C'est une hormone de 32 acides aminés, sécrétée par les cellules C de la glande thyroïde. Elle a un effet hypocalcémiant et hypophosphatémiant. La cible d'action de la calcitonine est le récepteur de la calcitonine, situé sur les ostéoblastes. Sa sécrétion est régulée par la calcémie. Lorsque celle-ci augmente, la sécrétion de calcitonine augmente également et inversement.

Son effet hypocalcémiant s'effectue surtout sur l'os par diminution de la résorption et augmentation de la fixation du calcium grâce aux ostéoblastes et donc diminution de la libération de calcium de l'os. Une fois fixée sur le récepteur des ostéoclastes, elle induit une inhibition de la résorption par perte de la bordure en brosse de l'ostéoclaste et réduit la population de ces cellules. (Siddiqui et Partridge 2016)

- Œstrogènes

Les œstrogènes régulent, aussi bien chez la femme que chez l'homme, le métabolisme osseux. Ils entraînent une diminution de l'ostéoclastogénèse et augmente l'apoptose ostéoclastique. Les œstrogènes se fixent aux récepteurs ER α se trouvant sur les ostéoclastes. Il a été démontré que ces récepteurs sont également présents sur les ostéoblastes, et que la stimulation de ces récepteurs était nécessaire au développement osseux.

Sur les pré- ostéoclastes, les œstrogènes inhibent la différenciation en agissant sur le complexe RANK-RANKL. Les œstrogènes ont également une action sur les cytokines pro-résorbantes notamment IL-1, IL-6, TNF- α , M-CSF et les prostaglandines. En effet, les œstrogènes empêchent les cellules T de synthétiser et de sécréter le TNF- α .

Les œstrogènes agissent spécifiquement sur les ostéoblastes en entraînant une inhibition de leur apoptose. (Siddiqui et Partridge 2016)

- Androgènes

Il a été mis en évidence que les androgènes ont une action inhibitrice directe sur l'activité des ostéoclastes en agissant sur le système RANKL / RANK/ OPG. Les androgènes agissent également en augmentant la production de collagène de type I, en augmentant la production d'ostéocalcine et de phosphatase alcaline, augmentant ainsi la prolifération des ostéoblastes et la minéralisation osseuse. (Siddiqui et Partridge 2016)

- L'hormone de croissance

L'hormone de croissance est une hormone produite par l'apophyse pituitaire sous contrôle de l'hypothalamus. L'hormone de croissance stimule la prolifération ostéoblastique ainsi que la production de collagène. Ceci se fait de manière directe et

indirecte par l'augmentation de IGF-1 et des protéines IGFBP. (Siddiqui et Partridge 2016)

- L'hormone thyroïdienne

L'hormone thyroïdienne exerce son action par le biais de récepteurs présents sur les ostéoclastes et les ostéoblastes, les récepteurs TR α et TR β . Cependant des études ont démontré que la régulation du remodelage osseux n'est effective que par TR α . L'hormone thyroïdienne agit sur les ostéoblastes en augmentant leur différenciation et en inhibant leur prolifération. Sur les ostéoclastes, cette hormone stimule la résorption directement et indirectement via les cytokines pro-résorbantes.

Cette double action se traduit chez les individus atteints d'hypothyroïdie par une réduction de l'ostéoblastogénèse et une réduction de la résorption traduisant un remodelage osseux lent et peu fréquent. A l'inverse l'hyperthyroïdisme implique une augmentation de l'activité des ostéoblastes et des ostéoclastes, accélérant le remodelage et la fréquence de celui-ci. Ceci aboutit à une minéralisation osseuse réduite et un risque de fracture augmenté. (Siddiqui et Partridge 2016)

- La vitamine D

La vitamine D activée ($1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) également appelée calcitriol est synthétisée au niveau de la peau par l'exposition au soleil. Elle se lie à ses récepteurs (VDR) présents au niveau osseux, intestinal, rénal ainsi que sur les glandes parathyroïdes.

Elle a un rôle majeur dans l'homéostasie calcique et la croissance osseuse. Elle stimule l'absorption intestinale du calcium, stimule la résorption osseuse et favorise la minéralisation en ayant un rétrocontrôle négatif sur la production de PTH. En effet, un déficit en vitamine D induit une hyperthyroïdie secondaire, augmentant le remodelage, diminuant la minéralisation osseuse et augmentant le risque de fracture.

En plus de cette action endocrine, la vitamine D a un rôle autocrine. L'enzyme permettant le passage de la forme inactive à la forme active, la 1α -hydroxylase (CYP27B1), a un rôle de promoteur sur la prolifération des ostéoblastes et leur maturation. L'expression de cette enzyme est maximale juste avant le pic de minéralisation. (Siddiqui et Partridge 2016)

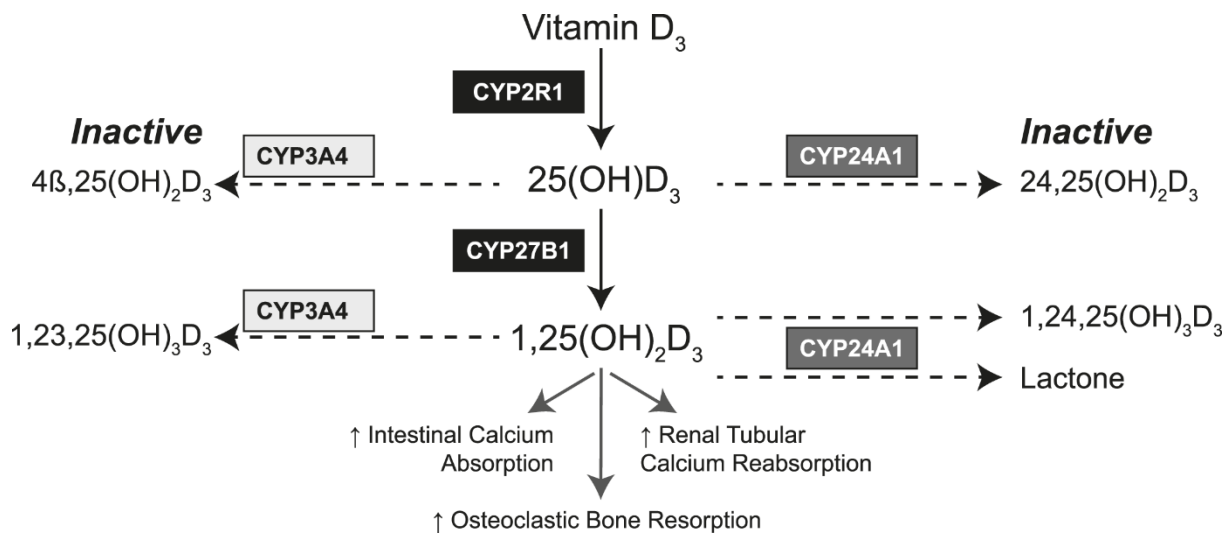


Figure 10 : Activation de la vitamine D

(Source : <https://academic.oup.com/jcem/article/102/5/1440/3061632>)

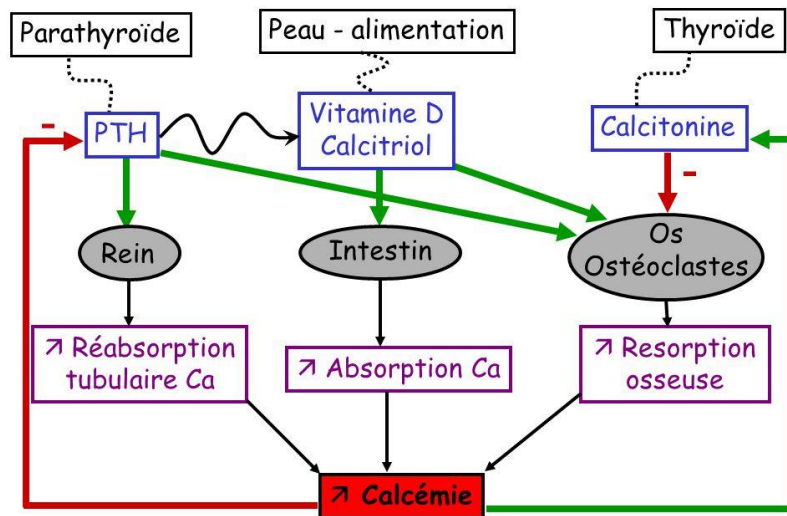


Figure 11 : Régulation de la calcémie

(Source : <https://slideplayer.fr/slide/3696008/>)

1.4.3. Régulation locale du remodelage

- RANKL / RANK / OPG

Comme vu précédemment ce système permet l'activation des ostéoclastes. Sur les ostéoblastes on trouve RANK qui est le récepteur de RANKL. RANKL est quant à lui exprimé sous forme clivable par les ostéoblastes. RANKL (receptor activator of nuclear factor- κ B ligand) est une protéine membre de la famille du TNF. C'est l'action de RANKL sur RANK qui entraîne l'augmentation de l'action du facteur de transcription NF- κ B aboutissant à l'activation, l'activité et la survie de l'ostéoclaste.

L'ostéoprotégérine (OPG) est un antagoniste de RANK. C'est une molécule produite également par les ostéoblastes et les cellules stromales. OPG inhibe la liaison RANK / RANKL en se liant à RANKL aboutissant à l'inhibition de la différenciation

ostéoclastique. C'est la ratio RANKL / OPG qui détermine l'activation ou non des ostéoclastes.

De nombreuses molécules et hormones jouent leur rôle de régulation de la résorption osseuse par l'intermédiaire du système RANK/RANKL/OPG. (Constantin 2013)

- WNT

Le WNT est une glycoprotéine impliquée dans la croissance et l'embryogénèse. Elle forme une voie de signalisation canonique avec la β -caténine. Cette voie de signalisation avec les BMP et Runx2 aboutit à la différenciation ostéoblastique et à la formation osseuse.

En effet WNT régule la différenciation des cellules souches mésenchymateuses. Cette glycoprotéine inhibe la différenciation de ces cellules vers la lignée adipocytaire et chondrocytaire, et favorise la voie ostéoblastique.

Parallèlement à cette action sur les précurseurs ostéoblastiques, elle exerce une action négative sur la résorption osseuse en entraînant une augmentation de la production d'ostéoprogénitrice (OPG) inhibant ainsi l'activation ostéoclastique. (Siddiqui et Partridge 2016)

- TGB- β

Le TGB- β (Transforming Growth Factor β) est une cytokine ubiquitaire produite par de nombreuses cellules. Elle a une implication directe sur les ostéoblastes et les ostéoclastes.

Le TGB- β permet le recrutement de différents types cellulaires. Il stimule la différenciation des ostéoblastes et favorise la production des protéines de la matrice osseuse.

Le TGB- β exerce son action négative sur la résorption osseuse en inhibant la formation et la prolifération des pré-ostéoclastes et induit l'apoptose des ostéoclastes matures. (Constantin 2013)

- FGF

Les FGF (Fibroblast Growth Factors) sont une famille de facteurs de croissance ayant des rôles divers :

- FGF 2 est exprimé par les ostéoblastes et stimule la formation osseuse.
- FGF-18 permet la différenciation des ostéoclastes.
- FGFR1 diminue la maturation des ostéoblastes et la formation osseuse.
- FGF-23 produit par les ostéocytes et les ostéoblastes, agit sur les glandes parathyroïdes et les reins afin de maintenir l'équilibre phosphocalcique. Il sert de lien direct de contrôle du tissu osseux sur les reins. (Siddiqui et Partridge 2016)

- IGF

IGF-1 (Insulin-like Growth Factor-1) est le facteur le plus répandu au sein du tissu osseux. Il promeut la prolifération, la fonction et la survie des ostéoblastes. Sa fonction première au sein de la matrice osseuse est de maintenir une masse osseuse durant le remodelage. Pour ce faire IGF-1 intervient dans la différenciation des cellules souches et il favorise la différenciation ostéoclastique en régulant l'expression de RANKL / RANK. (Siddiqui et Partridge 2016)

- EFGR

EGFR (Epidermal Growth Factor and Receptor) est une glycoprotéine transmembranaire nécessaire à l'embryogénèse, et ayant de multiples rôles sur le remodelage osseux. Ainsi il a été démontré que EGFR stimulait la ligne ostéoblastique en augmentant la prolifération des pré-ostéoblastes et des progéniteurs mésenchymateux ainsi qu'en inhibant la différenciation terminale des ostéoblastes mature en ostéocytes.

Un lien est étudié concernant une action directe de EGFR sur la prolifération des précurseurs ostéoblastes mais il n'a pas été démontré. Néanmoins EGFR, en agissant sur les ostéoblastes, augmente la production de MCP1 (monocyte chemoattractant protein 1), de MDCS (Macrophage colony-stimulating factor), de RANKL et réduit celle de l'ostéoprotégérine (OPG) favorisant la différenciation et l'activation des ostéoblastes.

- BMP

Les BMP ou Bone Morphogenetic Proteins sont des protéines membre de la famille du TGB- β . Les BMP 2, 4, 5, 6, 7 ont un rôle prépondérant dans la formation osseuse et le maintien de la densité osseuse en augmentant l'expression de Runx2 dans la différenciation ostéoblastique.

Il a été démontré qu'une expression de BMP-2, même de courte durée, permettait une induction forte de la formation osseuse. Cela étant corrélé avec le fait que BMP-2 stimule directement la production d'ostéocalcine.

BMP-7 augmente la minéralisation et favorise la différenciation ostéoblastique.

- TNF α

Le TNF α est une cytokine exprimée par les ostéoblastes. Sa production est augmentée en présence d'IL-1 et de GM-CSF. Son activité vise à augmenter la résorption osseuse en stimulant la production d'ostéoclastes. Son activité se fait par les voies RANK/RANKL ainsi que par M-CSF. (Constantin 2013)

1.5. La cicatrisation osseuse

Tout traumatisme osseux entraînant une fracture se doit d'être réparé. Pour ce faire les fragments en présence doivent être rapprochés et établir un contact intime. On distingue en fonction de l'immobilité et du degré de coaptation des tissus, deux types de régénération osseuse.

1.5.1. La régénération osseuse de première intention

La régénération osseuse de première intention est peu souvent obtenue car elle suppose un contact parfait et une immobilité totale des pièces osseuses. Cette cicatrisation osseuse est souvent obtenue en orthopédie lors de fixation chirurgicale. On distingue deux sous types de régénération primaire : la cicatrisation de brèche et la cicatrisation de contact.

Dans la cicatrisation de brèche, l'écart entre les pièces osseuses bien qu'extrêmement faible, est toujours présent. Dans un premier temps, une ébauche de tissus réticulaire est formée, suivit par la formation de fibres parallèles et d'os lamellaire. Ce tissu osseux nouvellement formé présente une orientation transverse à celle du tissu initial. Après plusieurs semaines, le trait de fracture est remodelé et remplacé par la néoformation d'un tissu haversien orienté dorénavant comme le tissu initial.

Dans le deuxième sous type, le contact des fragments est complet et les ostéons seront capables d'être formés à travers le trait de fracture dans le sens originel. Le trait de fracture au sein de la pièce osseuse se verra colonisé par des cellules ostéorésorbantes. Ces cellules vont former ce que l'on appelle un « cône de coupe » où l'extrémité conique sera le siège de résorption par les ostéoclastes. En arrière de ce cône, des ostéoblastes vont récréer directement un ostéon reliant les 2 éléments séparés par la fracture. Dans ce cas de figure le tissu osseux est récréé directement sans passer par une étape de cal osseux. (Marsell et Einhorn 2011)

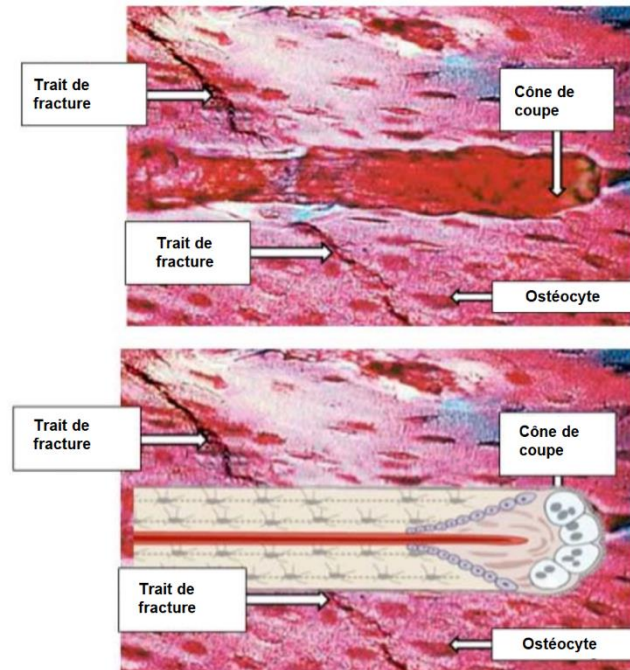


Figure 12 : régénération osseuse de première intention

(Source : AOTrauma ORP 2015, February)

1.5.2. La régénération osseuse de seconde intention

Lors d'un trauma, la cicatrisation s'effectue généralement par une cicatrisation de seconde intention ou cicatrisation indirecte. C'est la plus commune forme de cicatrisation et elle consiste en une cicatrisation endochondrale et intra membraneuse. Ici, la réduction de la fracture n'est pas un prérequis et des micromouvements ainsi que l'application de forces faibles favorisent la cicatrisation. Cependant des forces ou des mouvements excessifs peuvent entraîner un retard de cicatrisation voire une désunion.

Du fait d'une mobilité persistante des fragments, le processus nécessaire à la cicatrisation se doit tout d'abord d'établir un cal mou, puis dur, afin d'obtenir une immobilité. Cette immobilisation s'effectue en plusieurs étapes. (Marsell et Einhorn 2011)

- L'inflammation

L'inflammation est la première phase de la cicatrisation. Cette étape essentielle résulte des dommages des tissus mous, de la rupture des voies vasculaires et de la séparation des fragments. La phase inflammatoire dure en moyenne 7 jours. Elle s'installe progressivement au cours des premières 24h et culmine au bout de 48H, pour ensuite décroître.

Des lymphocytes, des polymorphonucléaires, des monocytes et des macrophages arrivent sur le site et produisent des cytokines favorisant l'angiogenèse. De nombreuses cellules colonisent alors le site. On retrouve ainsi des PNN, des lymphocytes, des fibroblastes, des plaquettes, des monocytes, des macrophages des ostéoclastes et des cellules indifférenciées.

On observe ainsi la création d'un hématome. La voie du complément est activée par la rupture des parois vasculaires, ce qui aboutit à l'agrégation de plaquettes et la libération de granules contenant des facteurs de croissance et des signaux chimiotactiques. Cette activation plaquettaire entraîne la formation d'un caillot sanguin.

Ce processus fait intervenir des fibres de fibrine qui vont servir d'échafaudage pour la formation du cal. On assiste à une forte et brève expression de cytokines inflammatoires dont TNF α , IL-1, IL-6. (Dresing et Lumpp 2015) (Marsell et Einhorn 2011)

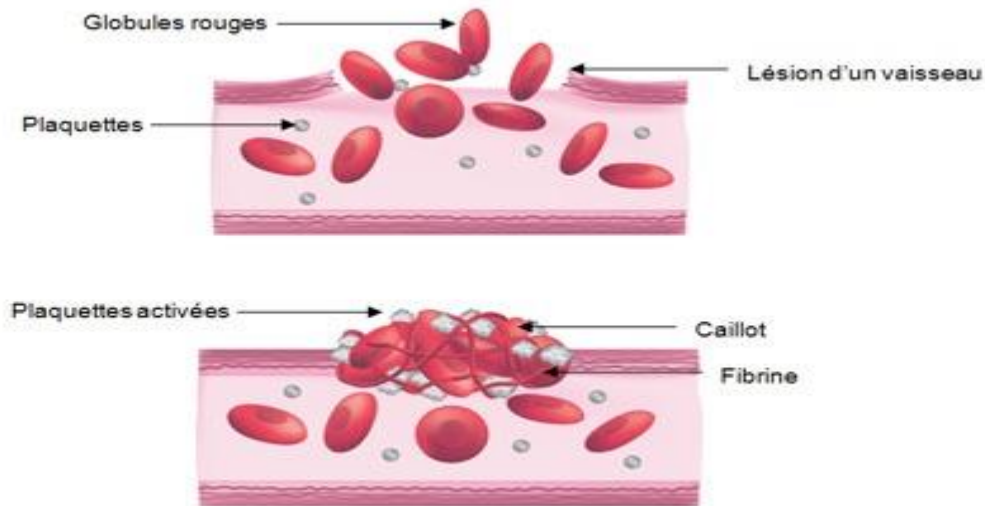


Figure 13 : Formation du clou plaquettaire

Source : <https://votredentiste.files.wordpress.com/2010/10/hemostase.jpg>

Ainsi des cellules inflammatoires comme les macrophages vont sécréter du $TNF\alpha$ notamment pendant les premières 24H. Ceci permet l'induction de signaux inflammatoires secondaires ainsi que le recrutement cellulaire par chimiotactisme. Les macrophages sécrètent également IL-1 qui active la production de IL-6 par les ostéoblastes induisant la production du cal cartilagineux, stimulant l'angiogenèse, ainsi que la production de VEGF et la différenciation des ostéoblastes et des ostéoclastes. (Dresing et Lump 2015) (Marsell et Einhorn 2011)

- Formation d'un cal mou

La formation d'un cal mou se produit après quelques jours, et se poursuit pendant plusieurs semaines. Le cal cartilagineux élaboré par des chondrocytes se forme progressivement, établissant un contact avec les fragments osseux. Il prend la forme d'un anneau de cartilage autour du site de fracture. On observe au sein du cal cartilagineux une sécrétion importante de collagène de type II et en périphérie, une sécrétion par les ostéoblastes d'une substance ostéoïde riche en collagène de type I. (Dresing et Lump 2015) (Marsell et Einhorn 2011)

- Cal dur

Par la suite ce cal cartilagineux sera résorbé par des ostéoclastes. Des ostéoblastes sécrètent alors une nouvelle matrice organique qui sera progressivement minéralisée. Ceci aboutit à la formation d'un cal osseux dur, composé essentiellement de tissu osseux réticulaire. (Dresing et Lumpp 2015) (Marsell et Einhorn 2011)

- Le remodelage

La cal osseuse ainsi formé améliore la stabilité mais il ne rend pas toutes ses capacités mécaniques au tissu. Pour ce faire un remodelage doit avoir lieu afin de remplacer l'os réticulaire par de l'os lamellaire suivant une organisation bien précise. (Marsell et Einhorn 2011)

Consolidations de fractures

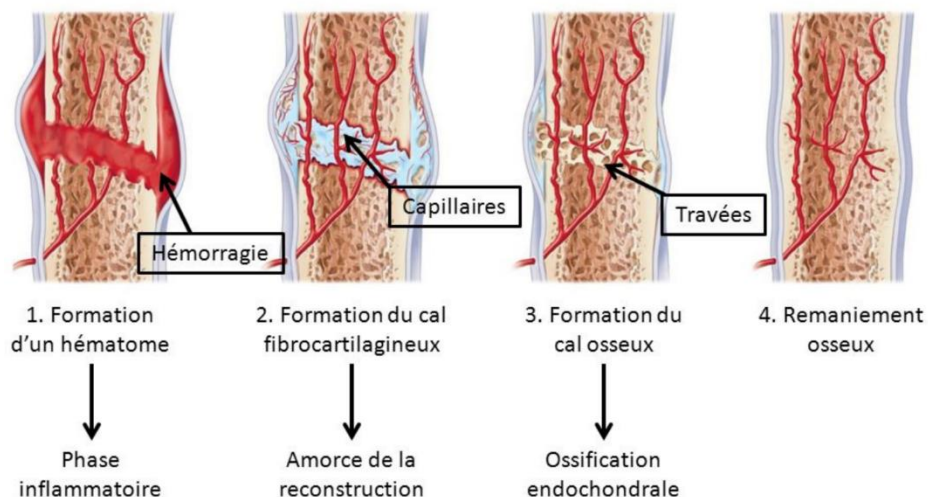


Figure 14 : Chronologie de la consolidation d'une fracture

Source : <https://slideplayer.fr/slide/7612983/>

1.6. Facteurs influençant la cicatrisation osseuse

Différents facteurs jouent sur la capacité de l'os à cicatriser.

Un apport vasculaire suffisant est indispensable à la cicatrisation osseuse. Lors de la fracture, le flot sanguin diminue du fait de la vasoconstriction périphérique des vaisseaux ainsi que par la formation du caillot. Après quelques heures, ce dernier augmente notamment par la néo angiogenèse. Des facteurs mécaniques rentrent également en compte. La stabilité de la fracture est un élément essentiel à la mise en place de la cicatrisation.

2. L'ostéointégration

On définit ainsi l'ostéointégration comme une jonction anatomique et fonctionnelle directe entre l'os vivant remanié et la surface de l'implant mis en charge.

Ce terme, utilisé pour la première fois par le Professeur P. Branemark en 1977, permet de faire la différence entre l'ostéointégration et ce que l'on appelle la fibro-ostéointégration ou intégration fibreuse. Cette dernière définit une intégration de l'implant au niveau de l'os sans contact direct mais par une interface fibreuse. (Mavrogenis *et al.* 2009).

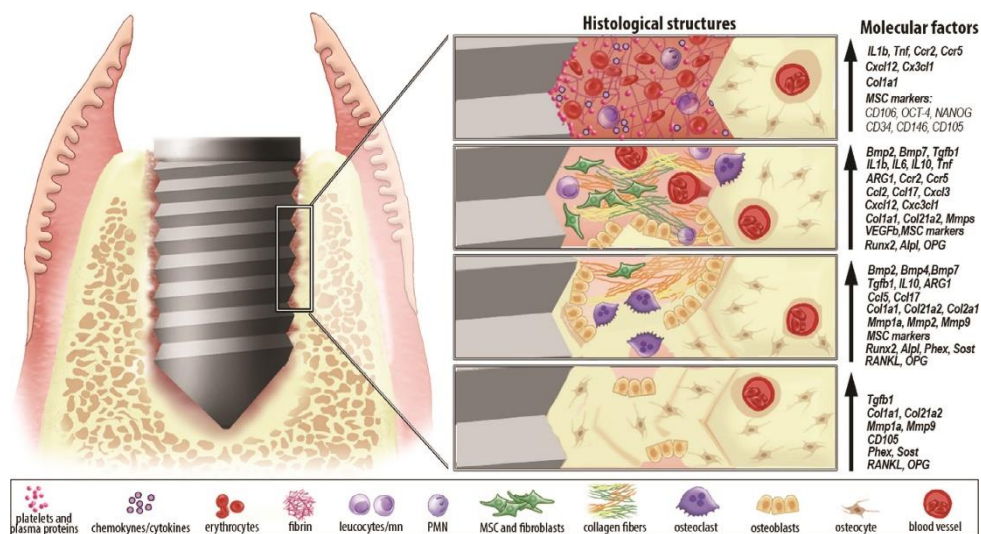


Figure 15 : Molécules et cellules impliquées lors de l'ostéointégration (Biguetti *et al.* 2018)

2.1. Chronologie de l'ostéointégration

Le processus d'ostéointégration d'un implant dentaire suit la même chronologie qu'une cicatrisation osseuse classique de première intention.

Lors de la pose de l'implant, du sang est présent entre l'implant et le tissu osseux, un caillot sanguin se forme, c'est la première phase de l'inflammation. Des cellules

mésenchymateuses colonisent le site puis se différencient en ostéoblastes et fibroblastes. Un premier cal se forme et une matrice osseuse réticulaire apparaît. Un premier remaniement sous l'action de forces externes entraîne une augmentation de la minéralisation et de la densité de cet os. Ensuite, la structure même de ce dernier change en os lamellaire pour aboutir à un os Haversien organisé en ostéons. (Mavrogenis *et al.* 2009)

Ce processus complexe doit être réalisé à l'abri des bactéries et autres toxines buccales. Ceci est rendu possible par l'attache gingivale. (Rouach et Miara 2010)

2.2. Facteurs influençant l'ostéointégration.

2.2.1. La biocompatibilité implantaire

Un prérequis à l'acceptation par l'organisme d'un corps étranger est sa biocompatibilité. L'élément en question doit donc ne pas être toxique pour les cellules du tissu, ne pas entraîner de réponse inflammatoire excessive ou chronique de par sa composition et ses éventuels produits de corrosion. Le titane constituant les implants dentaires remplit ces conditions. Ce dernier, de par sa capacité à créer une couche d'oxydation, permet une parfaite compatibilité avec les tissus parodontaux. (Rouach et Miara 2010)

2.2.2. La taille et forme de l'implant

Plus la longueur de l'implant et son diamètre augmente plus la surface totale augmente également. Ainsi, plus un implant est long et large, plus la stabilité primaire sera importante et le taux de succès élevé. En effet, cette plus grande surface de contact permet de mieux répartir les forces au niveau osseux. (Rouach et Miara 2010)

La forme de l'implant a également des conséquences sur l'ostéointégration. Un implant purement cylindrique et dont la surface est lisse a une surface totale moins importante qu'un implant avec filetage (forme de vis). Un implant peut également avoir une forme conique qui permet de mieux répartir les forces au niveau de l'interface. Cependant, cette forme conique n'augmente pas la surface de contact implantaire. De plus cette forme, lorsqu'elle est utilisée sur des implants filetés, réduit généralement la profondeur des spires, réduisant ainsi la surface de contact ainsi que la stabilité primaire. (Rouach et Miara 2010)

2.2.3. Le traitement de surface

La surface de l'implant peut être traitée afin de changer sa rugosité. On distingue 4 types de rugosité de surface selon Wennerberg and Albrektsson (Rouach et Miara 2010) : les surfaces lisses, les surface très peu rugueuse (implants usinés), les surfaces moyennement rugueuses et les surfaces très rugueuses (revêtement par jet de plasma). Différents procédés peuvent être employés afin de modifier l'état de surface de l'implant.

On retrouve le sablage, une méthode agissant par soustraction, permettant de créer des irrégularités superficielles. Cette technique promeut l'adhésion, la prolifération et la différenciation des ostéoblastes et réduit l'adhésion des fibroblastes.

Le traitement par jet de plasma permet, en projetant du métal fondu, de créer des irrégularités de différentes tailles et formes sur la surface de l'implant et ainsi d'augmenter la surface de contact au niveau microscopique de 600%. C'est un traitement additif.

Des revêtements peuvent également être appliqués sur l'implant. On trouve les revêtements d'hydroxyapatite et les revêtements de phosphate tricalcique. Le revêtement de phosphate tricalcique bien que non ostéoinducteur, est un traitement ayant des propriétés ostéoconductive. Il crée un échafaudage efficace permettant une meilleure croissance osseuse.

Le revêtement d'hydroxyapatite a les mêmes capacités fonctionnelles et la même rugosité que le revêtement de phosphate tricalcique, mais augmente la force de cohésion à l'interface. A ce niveau, l'hydroxyapatite accélère la formation et la maturation osseuse. (Rouach et Miara 2010)

2.2.4. Le site implantaire

Le tissu osseux au niveau du site implantaire peut être classé en 4 catégories selon Lekholm & Zarb (Sikkou et al. 2016) :

Type 1 : os dense quasiment entièrement constitué d'os cortical

Type 2 : os cortical large entourant de l'os spongieux dense

Type 3 : os cortical fin autour d'os spongieux dense

Type 4 : os cortical fin et os spongieux poreux.

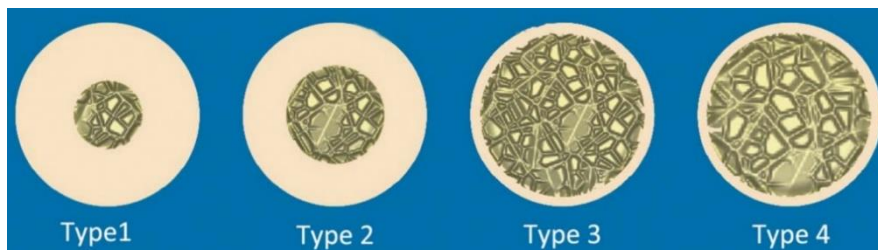


Figure 16 : Classification osseuse selon Lekholm & Zarb (Sikkou et al. 2016)

Le type 1 de par sa forte densité permet une meilleure stabilité primaire. A l'inverse la stabilité primaire est fortement réduite dans un type 4 mais le remodelage est accéléré. (Rouach et Miara 2010)

2.2.5. La technique chirurgicale

La technique chirurgicale est essentielle à une ostéointégration de qualité. L'objectif fondamental est d'être le moins traumatique possible. Ainsi il convient de respecter la séquence instrumentale pour éviter tout échauffement de l'os. En effet, une augmentation de la température intervient lors d'un fraisage trop rapide, avec des forces excessives ou avec un refroidissement insuffisant. Or, une température de 47°C maintenue pendant 1 min est suffisante pour provoquer une nécrose osseuse.

La chronologie de la pose de l'implant rentre également en compte. On trouve ainsi 3 chronologies différentes.

La première consiste à placer l'implant et refermer la gencive, c'est ce que l'on appelle « mettre en nourrisse ». Passés 4 à 6 mois, un 2^{ème} temps opératoire est nécessaire afin d'accéder au col de l'implant et de procéder à la mise en fonction.

La deuxième chronologie est une procédure en 1 seul temps, appelée également « mise en charge rapide », qui consiste à obtenir en même temps la cicatrisation osseuse et muqueuse dans un délai de 3 mois.

Enfin, la troisième chronologie aussi appelée « mise en charge immédiate », consiste à placer une restauration provisoire en sous occlusion dès la pose de l'implant. (Rouach et Miara 2010)

2.2.6. L'asepsie.

L'absence de contamination est une notion essentielle afin d'obtenir une ostéointégration de qualité. (Rouach et Miara 2010)

2.3. Mesure de l'ostéointégration

Afin de définir si un implant est parfaitement ostéointégré plusieurs méthodes ont été envisagées.

2.3.1. La stabilité implantaire

Un implant correctement ostéointégré est complètement immobile. Cette stabilité est observée à 2 moments. On parle ainsi de stabilité primaire et secondaire.

La stabilité primaire correspond à la stabilité de l'implant lors de la pose. Cette stabilité primaire est assurée par l'os cortical.

La stabilité secondaire est assurée par l'os spongieux. Elle intervient après cicatrisation du site d'implantation. Cette stabilité commence au bout de 4 semaines après la pose. (Atsumi *et al.* 2007)

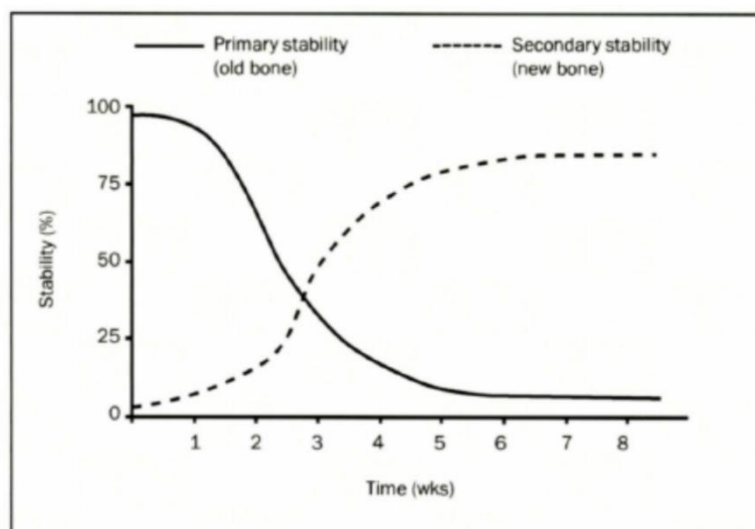


Figure 17 : Evolution de la stabilité implantaire (Koyama *et al.* 2011)

Si une mobilité de l'implant est détectée, l'implant n'est pas ostéointégré. Le problème avec ce critère de jugement est le suivant : si la mobilité de l'implant prouve l'absence d'ostéointégration, l'immobilité de l'implant ne prouve pas l'ostéointégration de ce dernier. En effet dans le cas d'une fibro-intégration, on peut retrouver une stabilité implantaire.

2.3.2. Analyse radiographique

La prise de clichés radiographiques est une méthode d'évaluation de l'ostéointégration implantaire non invasive. Elle correspond à la mesure sur des clichés rétro alvéolaires de la perte osseuse. En effet, lors des premières années, une perte d'os alvéolaire d'environ 1,5mm est généralement observé. Par la suite, cette perte d'os alvéolaire est d'environ 0,1 mm annuel.

Cependant cette analyse présente plusieurs défauts.

Elle nécessite la réalisation de clichés radiographiques parfaitement orthocentré. Il faudrait ainsi que l'incidence du rayon et le placement du film soit totalement identique afin d'obtenir des mesures utilisables, ce qui est difficilement réalisable en pratique. De plus, il très difficile pour un praticien d'objectiver une perte osseuse de 0,1mm sur un cliché radiographique. Enfin, la radiographie ne permet pas de détecter une perte osseuse dans ses premiers stades. En effet, lorsque l'on constate la déminéralisation à l'image, il faut savoir que l'os a déjà perdu 40% de sa minéralisation.

L'analyse radiographique présente un autre défaut. Si la présence de radioclartés autour de l'implant indique l'absence d'ostéointégration, l'absence de ces radioclartés ne prouve pas que l'implant est correctement ostéointégré. En effet, la résolution des capteurs radiographiques ne permet pas de détecter la présence d'une interface fibreuse entre l'implant et l'os. (Atsumi *et al.* 2007)

2.3.3. Analyse de résistance au « couple de coupe » (cutting torque)

Originellement développée par Johansson & Strid (Atsumi *et al.* 2007), cette analyse représente la valeur de couple nécessaire à un moteur électrique afin de sectionner un volume osseux au cours d'une chirurgie implantaire. Cette valeur de couple nécessaire est révélatrice de la densité osseuse. C'est donc une valeur prédictive de la future stabilité implantaire. La principale limitation de cette technique est qu'elle ne peut être réalisée que lors de la chirurgie et elle est très invasive. (Atsumi *et al.* 2007)

2.3.4. Test du couple inverse

Cette méthode est réalisée à des fins d'études, et non en pratique clinique. En effet cette méthode consiste à mesurer le couple nécessaire à la rupture du contact os-implant une fois ce dernier ostéointégré. Cependant, sans atteindre cette valeur critique de rupture on peut appliquer un couple donné à l'implant et si ce dernier résiste on peut qualifier l'implant d'ostéointégré. Ainsi, selon Sullivan *et al.*, une mesure de couple inverse supérieure à 20 N.cm permet de s'assurer de l'ostéointégration de l'implant.

Cette valeur acceptable de couple de résistance n'est cependant pas unanimement reconnue comme suffisante. En effet, suivant la densité osseuse cette valeur seuil peut être supérieure ou inférieure. De plus cette méthode peut entraîner une déformation plastique irréversible de l'os autour d'un implant en cours d'ostéointégration et donc compromettre cette dernière. (Atsumi *et al.* 2007)

2.3.5. Test de percussion

Cette méthode permet au clinicien, une fois l'implant posé d'évaluer simplement et rapidement la qualité de l'ostéointégration. Ce test est réalisé en percutant l'implant

avec un instrument métallique. Ce choc entraîne un son qui indique si l'implant est ostéointégré ou non,

Un son « sourd et mat » est révélateur d'un implant non ostéointégré. A l'inverse, un son « clair et brillant » est quant à lui révélateur d'une ostéointégration correcte.

Cette méthode d'évaluation de l'ostéointégration présente un défaut de taille : l'analyse est purement subjective et repose uniquement sur l'expérience du praticien. (Atsumi *et al.* 2007)

2.3.6. Periotest

Le Periotest est un dispositif initialement développé pour tester les mobilités dentaires. Il comporte une tige métallique, mise en mouvement à l'aide d'un moteur électromagnétique. Cette tige métallique va frapper la dent et le Periotest mesure la réponse grâce à un accéléromètre. Cette mesure est ensuite traduite en valeurs appelées « valeur Periotest » qui caractérisent le pouvoir d'amortissement de l'objet étudié.

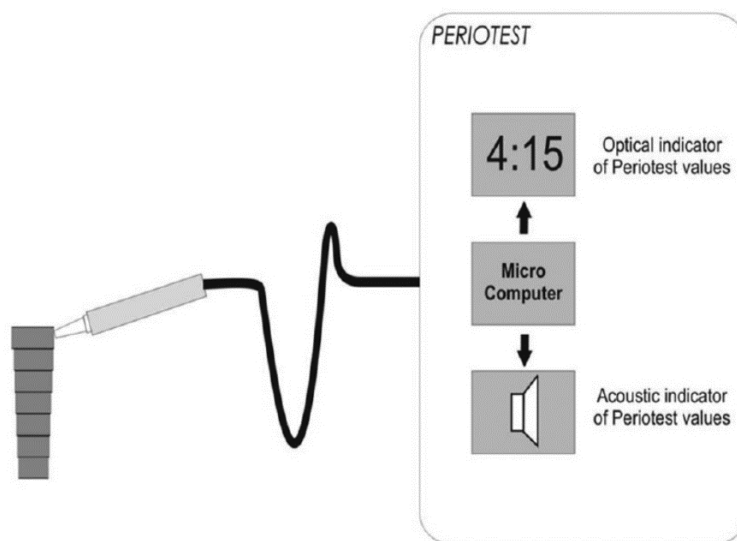


Figure 18 : Principe du Periotest (Saurabh et Rubina 2016)

Sur dent naturelle, la capacité d'amortissement du ligament a toujours posé problème dans l'analyse par le Periotest. Cet instrument suppose que le parodonte n'est qu'une seule unité mécanique or le ligament se comporte différemment de l'os alvéolaire. En effet, celui-ci est de nature viscoélastique et la loi de Hooke's utilisée par le Periotest ne peut être appliquée.

Plages de valeurs du Periotest	Interprétation
-8 à 0	Bonne ostéointégration ; L'implant est bien intégré et il peut supporter la pression
+1 à +9	Un examen clinique est conseillé : L'application d'une pression sur l'implant n'est en règle générale pas possible
+10 à +50	L'ostéointégration n'est pas suffisante : aucune pression ne doit être appliquée sur l'implant

Figure 19 : Valeurs du Perioteste et significations (Saurabh et Rubina 2016)

Utilisé pour mesurer la stabilité d'un implant, le Periotest ne souffre pas de ce défaut, du fait de l'absence de ligament au niveau d'un implant. On peut lui reprocher un manque de sensibilité lors de cette utilisation. De plus, l'utilisation du Periotest nécessite une position et une orientation stricte de l'instrument. Ainsi il faut positionner l'instrument perpendiculairement à l'axe de l'implant, ce qui rend la pratique facile pour le secteur antérieur, mais plus difficile en postérieur. (Atsumi et al. 2007)



Figure 20 : Alignement du Periotest

(Source :Notice d'utilisation disponible sur

http://www.med-gulden.com/downloads/02_english/02_Operating%20Manual/Periotest_M.pdf)

2.3.7. Analyse de la fréquence de résonance

Afin de toujours obtenir des données plus précises concernant l'ostéointégration une nouvelle méthode a vu le jour. Celle-ci repose sur l'analyse de la fréquence de la résonance. L'appareil utilisé s'appelle le Osstell.

Le principe de fonctionnement repose sur l'utilisation d'un transducteur fixé sur l'implant. En approchant la sonde du transducteur, une mesure appelée ISQ est prise. Plus cette dernière est élevée, plus l'implant est dit stable. Cette valeur varie de 40 à 80. Ainsi, un implant est dit stable dès que la valeur atteint 47. Si un implant a un score de plus de 54, il peut alors être mis en charge immédiatement. Après une période de cicatrisation de 3 mois, les implants ont en moyenne un score de plus de 49.

Cette mesure précise permet de suivre l'évolution de la stabilité implantaire et donc de l'ostéointégration de manière facile et fiable. Il est noté qu'au cours des 12 premières semaines la valeur ISQ décroît du fait de la cicatrisation osseuse. (Saurabh et Rubina 2016)

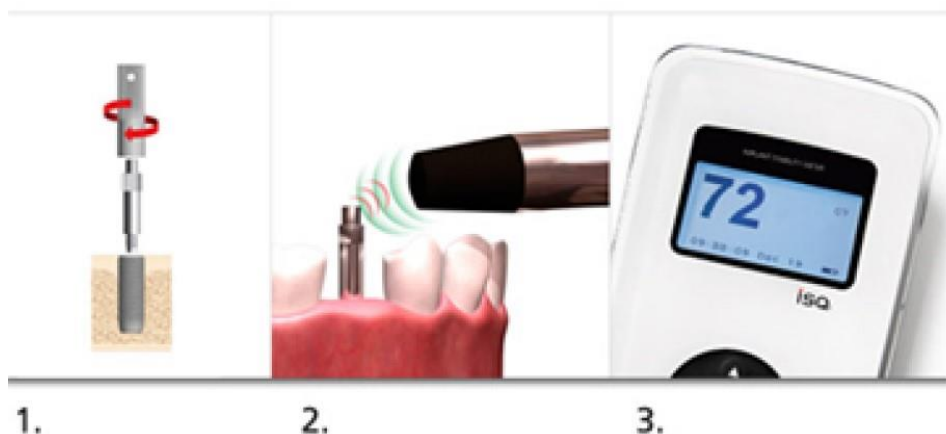


Figure 21 : Utilisation de Osstell (Saurabh et Rubina 2016)

3. Médicaments agissant sur l'ostéointégration

3.1. Les inhibiteurs de la pompe à proton

3.1.1. Définition

Les inhibiteurs de la pompe à protons sont des médicaments prescrits dans le cadre de pathologies touchant le système digestif. On les retrouve dans le traitement à court terme de reflux gastro-œsophagiens (RGO) ainsi qu'à long terme afin d'éviter une récurrence. Ils sont également utilisés dans le traitement d'ulcères gastriques, d'ulcères duodénaux, de dyspepsie ainsi qu'en prévention d'ulcères dans le cadre de traitement prolongé par des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

On retrouve dans cette famille, de nombreuses molécules : l'oméprazole, le pantoprazole, le lansoprazole, le rabéprazole, et l'ésoméprazole. (Talbert *et al.* 2015)

3.1.2. Mécanisme d'action

Ces pathologies sont très répandues, et reposent sur une acidification anormale de l'estomac. Physiologiquement, l'estomac par l'intermédiaire des cellules pariétales situées dans la partie haute sécrète des ions H⁺, permettant d'acidifier le milieu et ainsi d'activer des enzymes protéolytiques nécessaires à la digestion. Cette production est médiée par le contrôle nerveux du nerf vague ainsi que localement par des médiateurs comme l'histamine et la gastrine.

Les inhibiteurs de la pompe à protons sont donc prescrits afin de contrôler cette hypersécrétion d'acide pathologique. Ils agissent en se fixant directement sur la pompe à protons, élément permettant le transport des ions H⁺ vers la cavité stomacale. Cette pompe à proton est un canal ionique permettant les échanges H⁺ et K⁺ par l'intermédiaire d'une ATPase. Cette ATPase, comprend 2 sous-unités α et β . C'est sur

cette sous unité α que les IPPs se fixent par l'intermédiaire d'une liaison covalente, induisant une inhibition totale et irréversible de l'activité de l'ATPase. (Talbert *et al.* 2015)

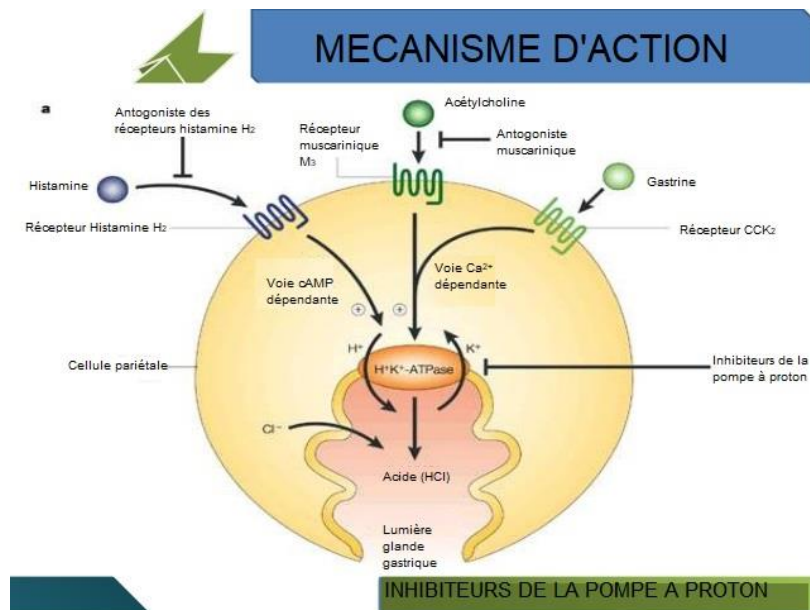


Figure 22 : Mécanisme d'action des inhibiteurs de la pompe à proton

Source : <https://www.slideshare.net/asiful1990/proton-pump-inhibitor>

3.1.3. Impact au niveau osseux

Il a été montré que les inhibiteurs de la pompe à protons agissent au niveau de pompes à proton ou ATPase H^+ / K^+ . Or au niveau du tissu osseux, les cellules ostéoblastiques disposent de cette pompe afin d'acidifier le milieu et de dégrader le tissu.

Ainsi dans leur étude, Prause *et al.* 2015, concernant l'impact du pantoprazole, les auteurs ont démontré que l'action résorbante des ostéoclastes était diminuée en présence d'inhibiteurs de la pompe à protons. Ils ont également observé une hausse

de l'activité productrice des ostéoblastes. L'étude conclue ainsi que le risque de fracture est augmenté lors de l'utilisation de pantoprazole car il induit une réduction du turnover osseux, aboutissant ainsi à un os de moindre qualité, moins apte à s'adapter aux variations de force qui lui sont appliquées. Par ailleurs, elle précise que pour prouver un lien direct de causalité entre les IPPs et le risque accru de fracture, d'autres études devraient être réalisées.

Des études suggèrent également que l'oméprazole entraine également une diminution de l'absorption du calcium notamment au niveau duodénal. Des études *in vivo* ont permis de démontrer que l'oméprazole était aussi responsable de la diminution de la densité osseuse, de la masse osseuse, de l'épaisseur cortical, des propriétés biomécaniques, de l'accumulation osseuse, et de l'expression des facteurs de croissance osseuse tels que BMP-2 et BMP-4. (Prause *et al.* 2015)

3.1.4. Impact sur l'ostéointégration

Dans l'étude de Al Subaie *et al.* 2016, les auteurs se sont intéressés à l'impact de l'oméprazole sur la cicatrisation osseuse et sur l'ostéointégration implantaire.

Pour ce faire, des implants ont été placés dans le tibia gauche de modèles murins et un défaut osseux fut réalisé dans leur tibia droit. Les rats ont ensuite été séparés en 2 groupes, l'un d'eux recevait quotidiennement une solution saline, l'autre groupe était traité avec de l'oméprazole. Au bout de 2 semaines, après euthanasie, les auteurs ont évalué par tomographie le volume du dommage osseux ainsi que le pourcentage d'os nouvellement formé. Une analyse histomorphométrique fut réalisée afin d'observer le ratio volume osseux péri-implantaire / volume tissulaire et le pourcentage de contact os-implant.

L'étude tomographique a révélé que le pourcentage d'os nouvellement formé était inférieur chez les rats sous oméprazole ($28,62 \pm 13,12\%$ contre $45,89 \pm 9,73\%$). Le

défaut osseux cortical était lui aussi plus large chez les rats sous traitement ($2,75 \pm 0,59 \text{ mm}^3$ contre $2,11 \pm 0,36 \text{ mm}^3$) et l'épaisseur cortical autour du défaut était plus fine ($0,57 \pm 0,10 \text{ mm}$ contre $0,72 \pm 0,11 \text{ mm}$). Ceci montre que l'oméprazole est responsable du retard de cicatrisation.

L'étude histologique et histomorphométrique a montré que le nombre d'ostéoclastes était réduit dans le groupe traité par oméprazole ($20,1 \pm 5,99/\text{mm}^2$ contre $32,16 \pm 16,7/\text{mm}^2$), tout comme le contact os-implant ($23,3 \pm 10,8\%$ contre $41,8 \pm 12,4\%$) et le ratio volume os péri-implantaire / volume tissulaire ($14,3 \pm 7,3\%$ contre $30,85 \pm 11\%$).

L'étude conclut que les inhibiteurs de la pompe à protons réduisent le nombre d'ostéoclastes par réduction de la résorption et réduction de l'expression de facteurs pro-ostéoclastiques tels que c-myc et c-src. De plus elle admet que les iPPs sont connus pour induire une augmentation de l'ostéocalcine et son récepteur amenant à une diminution du nombre d'ostéoblastes. Elle rapporte également une diminution de près de 50% de l'ostéointégration suite à la prise d'IPP. (Al Subaie *et al.* 2016)

3.1.5. Conclusion

Les inhibiteurs de la pompe à proton ont un rôle négatif sur l'ostéointégration. En effet, par leur action directe ou via un médiateur, ils induisent une diminution de la résorption par les ostéoclastes, aboutissant à un remodelage osseux plus lent et moins fréquent.

3.2. Les BétaBloquants

3.2.1. Définition

Les bêtabloquants sont une classe de médicaments qui agissent sur les récepteurs bêta adrénergiques et les inhibent.

Les β -bloquants font partis de la grande famille des antihypertenseurs.

Ils se différencient entre eux selon quatre propriétés qu'ils possèdent ou non :

- existence d'une cardiosélectivité (β 1 sélective)
- existence d'une action sympathomimétique intrinsèque (ASI)
- voie d'élimination hépatique ou rénale
- existence d'un effet stabilisant de membrane

Tableau 1 : Classifications des bêtabloquants suivant leur cardiosélectivité et leur éventuelle action sympathomimétique intrinsèque

Source : <https://www.healio.com/cardiology/learn-the-heart/cardiology-review/topic-reviews/beta-blockers>

	Cardiosélectif	Non Cardiosélectif	
Avec ASI	Acébutolol	Cartéolol Penbutolol Pindolol	
Sans ASI	Aténolol Bétaxolol Bisoprolol Métoprolol	Carvédilol Labétalol Nadolol Propanolol	Sotalol Timolol

Les indications des bêtabloquants sont les suivantes : prophylaxie des crises d'angor, insuffisance cardiaque, arythmies ventriculaires, hypertension artérielle, traitement de fond des migraines. (Talbert *et al.* 2015)

3.2.2. Mécanisme d'action

Les bêtabloquants agissent par antagonisme sur les récepteurs bêta adrénergiques qui se divisent en deux sous-groupes : les récepteurs β_1 et β_2 .

On les retrouve au niveau de multiples tissus dans le corps humains :

- cœur et rein : β_1
- vaisseaux, bronches, yeux, muscles squelettiques : β_2

Selon la localisation, le blocage des récepteurs par un β -bloquant entraîne les effets suivants :

- cœur (β_1) : effet Inotrope négatif : diminution de la force de contraction cardiaque + effet chronotrope négatif : diminution de la fréquence cardiaque = la pression artérielle diminue
- rein (β_1) : diminution de la sécrétion de rénine + formation d'angiotensine II = diminution de la pression artérielle
- vaisseaux (β_2) : vasoconstriction périphérique
- bronches (β_2) : bronchoconstriction (apparition possible de troubles respiratoires comme de l'asthme)
- yeux (β_2) : diminution de la sécrétion de l'humeur aqueuse = diminution de la pression intra-oculaire
- muscle squelettique (β_2) : diminution des tremblements

Les propriétés :

- La cardiosélectivité : elle permet de limiter les effets liés au blocage des récepteurs β_1 . Les médicaments ayant cette propriété sont notamment utilisés chez les patients avec des troubles respiratoires.
- L'action sympathomimétique intrinsèque est une action agoniste partielle qui vient s'ajouter à l'effet antagoniste. Elle permet de diminuer l'importance de la bradycardie ou le risque d'un syndrome de Raynaud.

- L'élimination rénale ou hépatique : certains bêtabloquants hydrosolubles ont une élimination surtout rénale, ce qui empêche leur utilisation en cas de défaillance de cet organe.
- L'effet stabilisant de membrane : par réduction de la conduction cardiaque, le propranolol est un bêtabloquant qui permet une action antiarythmique et une action inotrope négative importante. Il est notamment utilisé pour réduire les tremblements. (Talbert *et al.* 2015)

3.2.3. Impact au niveau osseux.

L'étude de Sadr *et al.* 2017, tente de déterminer les effets des bêtabloquants sur le nombre d'ostéoblastes et d'ostéoclastes au sein d'une alvéole dentaire après avulsion.

Les auteurs ont réparti les 40 rats en 2 groupes distincts : un groupe test et un groupe contrôle. Afin de garantir l'aveugle de l'étude un code couleur fut utilisé pour identifier les 2 groupes. Ils ont ensuite réalisé l'avulsion de la première molaire maxillaire de chaque rat. Les rats du groupe test ont reçu une injection de propranolol diluée dans une solution saline à une concentration de 0,1mg/kg/j. Le groupe contrôle a reçu uniquement une solution saline. Tous les 7 jours, 5 rats de chaque groupe furent sélectionnés et euthanasiés. L'os maxillaire a ensuite été réséqué.

Les résultats montrent une augmentation du nombre d'ostéoblastes lors des premières semaines avec un pic à la deuxième pour le groupe contrôle et à la 3e semaine pour le groupe test. Le nombre d'ostéoblastes est significativement plus élevé dans le groupe test par rapport au groupe contrôle. Le nombre d'ostéoclastes est quant à lui maximal à la première semaine, et il est plus faible dans le groupe test comparé au contrôle.

Tableau 2 : Evolution du nombre d'ostéoblastes et d'ostéoclastes(Sadr et al. 2017)

	Semaine 1	Semaine 2	Semaine 3	Semaine 4
Contrôle Ob	6,35	18,80	16,80	13,50
Test Ob	10,55	23,80	30,00	20,50
Contrôle Oc	12,95	1,00	2,30	1,35
Test Oc	4,85	0,00	0,00	0,40

L'étude conclue que les bêtabloquants non spécifiques comme le propranolol entraîne une diminution de nombre d'ostéoclastes et une augmentation des ostéoblastes. Elle stipule également que le mécanisme d'action des bêtabloquants au niveau du métabolisme osseux se fait par inhibition de la différenciation des ostéoclastes par le système RANK/RANKL. (Sadr *et al.* 2017)

3.2.4. Impact sur l'ostéointégration

L'étude de Al-Subaie *et al.* 2016, s'est intéressée à l'effet du propranolol sur la cicatrisation osseuse et l'ostéointégration.

Pour ce faire les auteurs ont placé sur les 24 rats de l'étude un implant en titane dans le tibia gauche des sujets, et créé un défaut osseux dans le tibia droit. Après la procédure chirurgical les rats furent repartis en 2 groupes, l'un traité avec du propranolol à 5mg/kg/j l'autre avec une solution saline. Après 2 semaines les rats furent euthanasiés, et les tibias analysés par micro tomodensitométrie et étude histologique.

Les résultats montrent un ratio volume osseux / volume tissulaire supérieur et un défaut cortical plus petit dans le groupe test par rapport au groupe contrôle. Le nombre d'ostéoclastes au niveau du défaut osseux est inférieur dans le groupe test par rapport au groupe contrôle. Le pourcentage de tissu minéralisé et de collagène est plus important dans le groupe test.

Tableau 3 : Synthèse des résultats de l'étude Al-Subaie et al. 2016

	Groupe Test	Groupe Contrôle
V_{Os} / V_{total} (%)	60,6 ± 7,9	41,1 ± 10,2
Défaut cortical (mm³)	1,67 ± 0,35	2,04 ± 0,29
N_{oc} (OC/mm²)	9,44 ± 3,75	17,31 ± 4,01
Tissu minéralisé (%)	61,2 ± 5,4	47,8 ± 9,5
Collagène (%)	49,6 ± 4,4	39,4 ± 4,6

Enfin, le ratio volume osseux per implantaire / volume tissulaire est plus important dans le groupe traité par propranolol tout comme le contact os implant.

L'étude conclue que l'administration post opératoire de propranolol à faible dose favorise la cicatrisation osseuse et l'ostéointégration implantaire par diminution des ostéoclastes (Système RANK/RANKL), stimulation de la production de collagène (voie du signalisation cAMP) et stimulation de la minéralisation (augmentation de l'absorption intestinale et diminution de l'excrétion urinaire du calcium).

Enfin cette étude montre que l'ostéointégration, au sein de cette expérience, était augmentée de 50% grâce au propranolol et elle montre que la cicatrisation osseuse était augmentée de 40%. Enfin, elle compare ces résultats avec les résultats obtenus à l'aide d'hormone parathyroïdiennes et des BMP2. Ces dernières montrent des résultats identiques ou inférieurs mais possèdent surtout de nombreuses contraintes et limitations dans leur utilisation. Or, les bêtabloquants à faible dose ne possèdent pas d'effets adverses notamment sur la fonction cardiovasculaire. (Al-Subaie et al. 2016)

3.2.5. Conclusion

Les bêtabloquants ont donc un effet positif que ce soit sur la cicatrisation ou sur l'ostéointégration. En effet, de par leur action négative sur les ostéoclastes, mais positive sur le nombre d'ostéoblaste, la production de collagène et la minéralisation, les bêtabloquants permettent une meilleure cicatrisation osseuse (+40%).

3.3. Les Anti-inflammatoires non stéroïdiens

3.3.1. Définition

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont des médicaments utilisés pour leurs propriétés analgésiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires.

Les médicaments appartenant à cette vaste classe sont classifiés en 3 groupes, en fonction de la sélectivité d'action.

Ainsi on retrouve les inhibiteurs non sélectifs, les inhibiteurs sélectifs et les inhibiteurs préférentiels (ou semi-sélectifs). (Talbert *et al.* 2015)

Tableau 4 : Classification des AINS en fonction de leur sélectivité

(Source <https://www.revmed.ch/RMS/2010/RMS-255/Reactions-d-hypersensibilite-immediates-aux-anti-inflammatoires-non-steroidiens-allergie-ou-pseudo-allergie>)

Types d'anti-inflammatoires non stéroïdiens	DCI
Inhibiteurs Non sélectifs COX-1 et COX-2	Acide méfénamique
	Ibuprofène, dexiprofène, fluniprofène, dexkétoprofène
	Naproxène, diclofénac, kétorolac
	Piroxicam, ténoxiam
	Indométacine, étodolac, nabumétone
Inhibiteurs semi-sélectifs COX-1 et COX-2	Mélocixam, nimésulide
Inhibiteurs sélectifs COX-2	Célécoxib
	Etoricoxibe

3.3.2. Mécanisme d'action

Leur effet anti-inflammatoire s'exerce en inhibant la transformation de l'acide arachidonique en prostaglandine. Cette transformation nécessite une enzyme appelée cyclo-oxygénase (COX). Il en existe 2 isoformes : COX-1 et COX-2. COX-1 est présente de façon ubiquitaire à l'état de base, et COX-2 est inductible, présente au niveau des foyers inflammatoires. C'est COX-2 qui est responsable de la formation des prostaglandines nécessaires à l'inflammation.

Les AINS, suivant leur spécificité, vont donc soit avoir une action inhibitrice soit uniquement sur COX-1 (Aspirine a faible dose), soit uniquement sur COX-2 (Célécoxibe et Etoricoxibe), ou sur COX-1- et COX-2 pour la majeure partie des AINS.

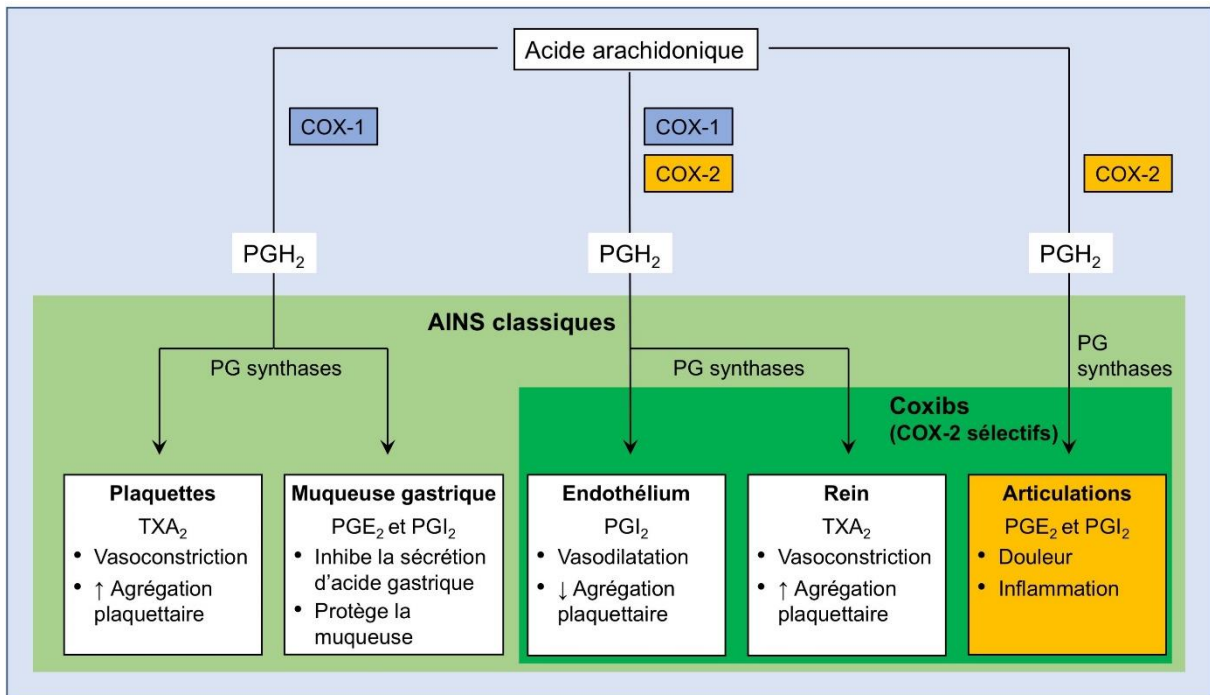


Figure 23 : Action des AINS

(Source : <http://observatoireprevention.org/2017/05/29/anti-inflammatoires-non-steroidiens-risque-cardiovasculaire/>)

Les AINS sont indiqués dans le traitement des douleurs aiguës, de courte durée, dans le traitement de douleurs articulaires au long cours, de douleurs postopératoires, traumatiques ou encore dentaires.

Ils sont contre indiqués en cas d'allergie, d'ulcère gastroduodéal, d'insuffisance hépatique ou rénale, de lupus érythémateux, de grossesse et d'allaitement, ainsi qu'en cas d'antécédant de rectites. (Talbert *et al.* 2015)

3.3.3. Impact au niveau osseux

L'étude de Simon *et al.* 2002, évalue l'impact de la prise d'AINS tels que le célécoxib, le rofécoxib et l'indométacine, sur la cicatrisation osseuse. Pour ce faire les auteurs ont utilisé 253 rats qu'ils ont réparti en 4 groupes. Les traitements ont commencé à être administré 2 jours avant la fracture. Ils ont ainsi reçu respectivement, 1mg/kg d'indométacine, 4mg/kg de célécoxib et 3mg/kg de rofecoxib. Le groupe contrôle a reçu uniquement de l'eau.

1 à 2 semaines après la fracture, un cal dur fut observé chez les rats témoins, et l'espace entre les 2 fragments était comblé par une nouvelle formation après 4 semaines. Le remodelage est intervenu à la 6^{ème} semaine et le cal osseux fut remodelé à la 8^{ème} semaine. Dans le groupe traité par indométacine, la cicatrisation fut retardée, et le comblement de la fracture n'a eu lieu qu'entre la 5^{ème} et la 6^{ème} semaine. A 8 semaines, chez les rats traités par rofecoxib et célécoxib la fracture était toujours visible. Chez les sujets traités par rofecoxib la formation du cal dur était anormale. Chez les sujets traités par célécoxib plusieurs cas de non-union, ou d'union incomplète furent observés.

Des analyses mécaniques de résistance à la torsion ont également été réalisées.

L'indométacine à quelque peu réduit la résistance mécanique des fémurs dans les 8 premières semaines. Passé ces 8 semaines, la résistance mécanique des fémurs était identique dans les 2 groupes. La résistance mécanique des rats traités par célécoxib n'a pas montré de différence significative avec le groupe test. Enfin, dans le groupe traité par rofecoxib, les valeurs de résistance étaient toutes inférieures au groupe contrôle.

Parallèlement, les auteurs ont réalisé des tests sur des souris où l'expression de COX1 ou COX2 ont été supprimé. Ainsi, après avoir réalisé une fracture chez ces souris, ils ont observé une cicatrisation osseuse chez les souris dont l'expression de COX1 était inhibé, mais pas chez les souris où COX2 était inhibé.

Les auteurs ont donc conclu que l'expression de COX2 était un facteur essentiel pour la cicatrisation et que la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens spécifiques COX2 peut arrêter le processus de guérison d'une fracture osseuse, aboutissant ainsi à une non union ou à une union incomplète. (Simon *et al.* 2002)

La revue de littérature de Pountos *et al.* 2012, compare les résultats de diverses études sur plusieurs anti-inflammatoires non stéroïdiens. Dans cette revue, 90 études sont répertoriées, des études in-vitro, in vivo et des études cliniques.

Les études in-vivo montrent que l'effet négatif des AINS sur la prolifération ostéoblastique n'est visible que lors de l'utilisation de fortes doses. Plus la dose est élevée plus l'effet inhibiteur est présent.

Les études animales montrent des résultats contradictoires. En effet, plusieurs études ont montré un retard de cicatrisation osseuse en présence d'AINS, une diminution de la solidité osseuse et de la résistance mécanique à la torsion. D'autres études ne montrent aucun effet sur la cicatrisation osseuse. Enfin 2 études réalisées sur des

chiens et des chèvres et non sur un modèle murin, montrent une absence d'inhibition de la cicatrisation. . (Pountos *et al.* 2012)

Les études cliniques s'intéressant à la cicatrisation de fractures montrent les mêmes résultats contradictoires. Certaines études révèlent un retard de cicatrisation, un risque supérieur de non union ou d'union incomplète jusqu'à 6 fois supérieur au groupe contrôle quand d'autres études ne révèlent aucuns effets des AINS. . (Pountos *et al.* 2012)

Les auteurs concluent que ces résultats contradictoires pourraient s'expliquer par la diversité inter et intra espèce, la pharmacocinétique différente entre les modèles de laboratoire comparés aux humains ou encore les différences au niveau de la fracture comme la force utilisée, les dommages des tissus mous et la stabilité. . (Pountos *et al.* 2012)

L'étude conclue qu'il n'y a actuellement pas de preuve solide concernant un lien de causalité entre l'utilisation d'AINS et un retard de cicatrisation osseuse, mais que ce lien peut être réel. Ainsi elle recommande de traiter les AINS comme un risque potentiel pour la cicatrisation et que leur administration devrait être évité chez les patients à haut risque. (Pountos *et al.* 2012)

3.3.4. Impact au niveau de l'ostéointégration

Dans l'étude de Chikazu *et al.* 2007, les auteurs ont étudié l'impact de COX2 sur l'ostéointégration. Pour ce faire, ils ont comparé l'ostéointégration d'implant placé au niveau de fémur chez des souris. 2 groupes furent formés, un avec des souris sans altération génétique, et un deuxième où le gène codant pour COX2 fut inactivé.

Pour étudier l'impact sur l'ostéointégration, les auteurs ont réalisé des examens histologiques, histomorphométriques et une analyse ARN.

L'analyse ARN a révélé une expression de l'ARNm COX-2 ainsi qu'une augmentation de l'expression de l'ARNm de l'ostéocalcine notamment après 8 semaines chez les souris COX2+/+. Chez les souris avec COX2 inactivé, aucune augmentation de l'expression de l'ARNm de l'ostéocalcine ne fut observée tout comme l'expression de l'ARNm de COX2.

L'étude histologique a montré que chez les souris COX2+/+, à 4 semaines, la moitié de la surface implantaire était en contact avec un os nouvellement formé de type lamellaire. A 8 semaines chez ces mêmes sujets, l'implant était totalement entouré d'un os épais, dense, compact et de structure similaire à l'os cortical adjacent.

A l'inverse chez les souris COX2-/-, il n'y avait pas d'apposition osseuse à 4 semaines, et à 8 semaines, la néoformation osseuse était minimale.

Enfin, l'étude histomorphométrique montre une augmentation progressive du degré de contact entre l'implant et l'os nouvellement formé chez les souris COX2+/+ et un degré minime de contact sans augmentation chez les souris COX2-/-. (Chikazu *et al.* 2007)

3.3.5. Conclusion

Bien que de nombreuses études divergent quant au potentiel rôle négatif des AINS sur la cicatrisation osseuse, les auteurs recommandent des études plus poussées sur un lien éventuel. Ils recommandent également de prendre en compte que les AINS peuvent constituer un risque pour la cicatrisation osseuse et l'ostéointégration implantaire.

3.4. Les statines

3.4.1. Définition

Les statines sont des médicaments hypolipémiants couramment prescrits dans les désordres métaboliques. Ils sont toujours prescrits en association avec un régime alimentaire adapté et assidu.

Le traitement par statine est indiqué en cas de :

- Hypercholestérolémie essentielle (type IIa), hyperlipidémie mixte (types IIb et III), hypercholestérolémie familiale homozygote
- Prévention de l'Infarctus du Myocarde (IDM)
- Prévention des décès de cause coronaire et des récurrences d'IDM chez les patients en post-infarctus ayant un cholestérol normal ou chez les diabétiques de type II
- Hyperlipidémie après transplantation d'organe chez les patients recevant un traitement immunosuppresseur

Le traitement par statine est contre indiqué dans les cas suivants :

- Grossesse (effet tératogène non exclu), allaitement, hypersensibilité à l'un des produits, enfant.
- Affection hépatique évolutive, élévation des transaminases, myopathies, polyneuropathies, certaines associations médicamenteuses.
- Insuffisance rénale sévère (pour pravastatine, fluvastatine, rosuvastatine). (Talbert *et al.* 2015)

3.4.2. Mécanisme d'action

Les statines agissent sur les hépatocytes, plus précisément en inhibant une enzyme appelée HMG-CoA réductase. Cette enzyme est responsable de la transformation du HMG-CoA en acide mévalonique, précurseur du cholestérol. (Talbert *et al.* 2015)

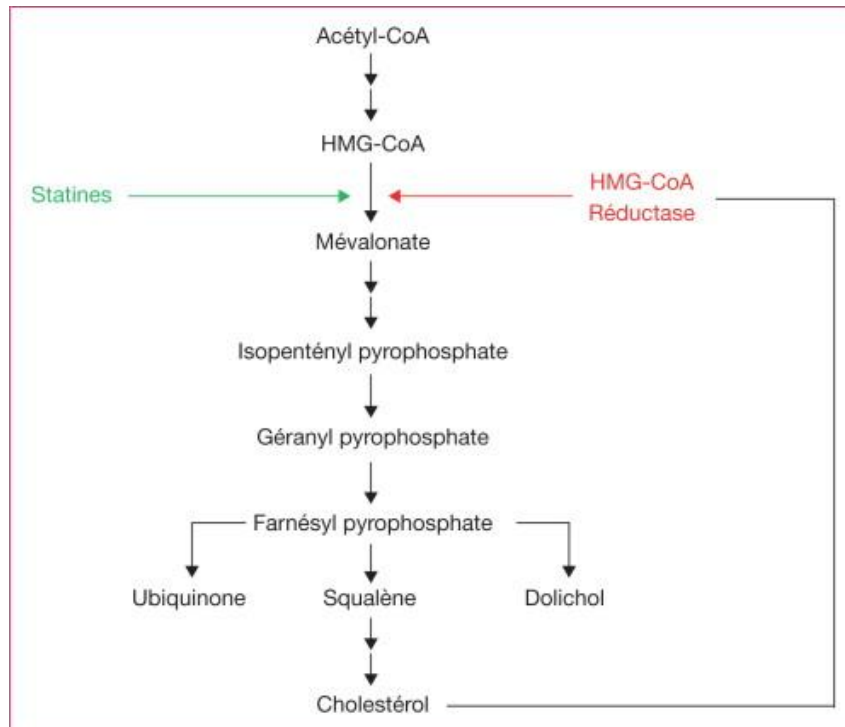


Figure 24 : Action des statines sur la synthèse du cholestérol (Farnier 2013)

3.4.3. Impact au niveau osseux

Les statines selon l'étude de Mundy 1999 auraient un rôle promoteur de l'expression de BMP-2 un facteur de croissance impliqué dans la prolifération et la maturation ostéoblastique. Des études *in vivo* chez des souris soumises à des injections sous-cutanées de lovastatine et de simvastatine montrent un cal osseux plus important chez les sujets ayant reçu le traitement, ainsi qu'une meilleure résistance à la fracture. La prise orale de simvastatine est également responsable d'une augmentation de la masse osseuse trabéculaire et de sa résistance à la compression. (Mundy 1999)

Dans l'étude de Patil *et al.* 2009, les auteurs ont réalisé une étude randomisée en double aveugle de l'impact de la simvastatine sur la cicatrisation osseuse d'une fracture du radius distal chez l'homme.

L'étude conclue qu'une dose quotidienne de 20mg de simvastatine par voie orale n'a pas d'effet significatif sur la cicatrisation osseuse. Elle explique que cette absence d'effet serait due à l'absence de diffusion en quantité suffisante de simvastatine au niveau osseux lors d'une prise orale. (Patil *et al.* 2009)

Ces résultats sont appuyés par l'étude de Jansen *et al.* 2013, qui conclue également que la prise quotidienne orale de simvastatine à la dose de 20mg en post-opératoire n'améliore pas la cicatrisation osseuse. (Jansen *et al.* 2013)

Dans la méta-analyse de Wang *et al.* 2016, les auteurs concluent que les statines permettent une augmentation de la densité minérale osseuse. (Wang *et al.* 2016)

3.4.4. Impact sur l'ostéointégration

Une revue de la littérature faite par Kellesarian *et al.* 2017, a été réalisée comparant les résultats de l'utilisation de statines de façon locale, systémique et sur la surface implantaire, sur des modèles animaux.

Les auteurs ont montré que lors d'une administration systémique de statines, La formation osseuse est significativement augmentée, et le contact os-implant est plus important dans le groupe traité par simvastatine et fluvastatine.

L'administration topique de statines au sein de la cavité osseuse montre également une augmentation de la formation osseuse et un meilleur contact os-implant sous statines.

Enfin, les implants dont la surface est traitée par statines montre également une formation osseuse amplifiée, un contact os-implant plus important et des propriétés mécaniques plus élevées. (Kellesarian *et al.* 2017)

3.4.5. Conclusion

Bien que les études divergent, une action des statines favorisant l'apposition osseuse et la cicatrisation est suspectée ainsi qu'un rôle positif sur l'ostéointégration implantaire.

3.5. Les glucocorticoïdes

3.5.1. Définition

Les glucocorticoïdes sont des anti-inflammatoires stéroïdiens. Ces anti-inflammatoires sont dérivés du cortisol, un glucocorticoïde d'origine surrénalienne. Les glucocorticoïdes sont dérivés du cholestérol.

Les effets des glucocorticoïdes sont les suivants:

- Action anti-inflammatoire

Ils inhibent les différentes phases de la réaction inflammatoire qui comprend 3 principales étapes : la phase vasculaire, la phase cellulaire et la phase de régénération

- Action antiallergique

Leur action antiallergique s'explique par leur action inhibitrice de la dégranulation des mastocytes et des polynucléaires ainsi que par la libération d'histamine, des prostaglandines et leucotriènes par inhibition de la cyclo-oxygénase.

- Action métabolique

Ils entraînent une hyperglycémie par augmentation de la glycogénogénèse, un hypercatabolisme protéique entraînant une fonte musculaire, une atrophie du tissu conjonctif, et une diminution de la matrice osseuse. Les glucocorticoïdes provoquent également un anabolisme lipidique aboutissant à une redistribution des graisses au niveau du cou, des joues et de la région supra claviculaire ainsi qu'une hyperlipidémie par augmentation des triglycérides circulants. Enfin, ils exercent une action de rétention hydrosodée, une hypokaliémie, une diminution de l'absorption intestinale du calcium et une augmentation de l'excrétion urinaire du calcium aboutissant à une perte osseuse.

- Action immunosuppressive

Cette action est souvent recherchée lors du traitement de maladies allergiques ou dans le cadre de traitement des greffes hétérologues. Ils agissent en inhibant la réponse immunitaire des lymphocytes de type T en inhibant la production des interleukines 1 et 2, ces molécules étant nécessaires à la prolifération des lymphocytes T activés. Ils inhibent également la production de l'interféron γ diminuant ainsi l'activité des lymphocytes T8 et des cellules NK. (Talbert *et al.* 2015)

3.5.2. Mécanisme d'action

Les glucocorticoïdes se fixent dans les tissus cibles sur les récepteurs intracellulaires et les activent, ce qui aboutit à la régulation de certains gènes. Les récepteurs présents dans le cytoplasme migrent dans le noyau une fois fixés à un glucocorticoïde.

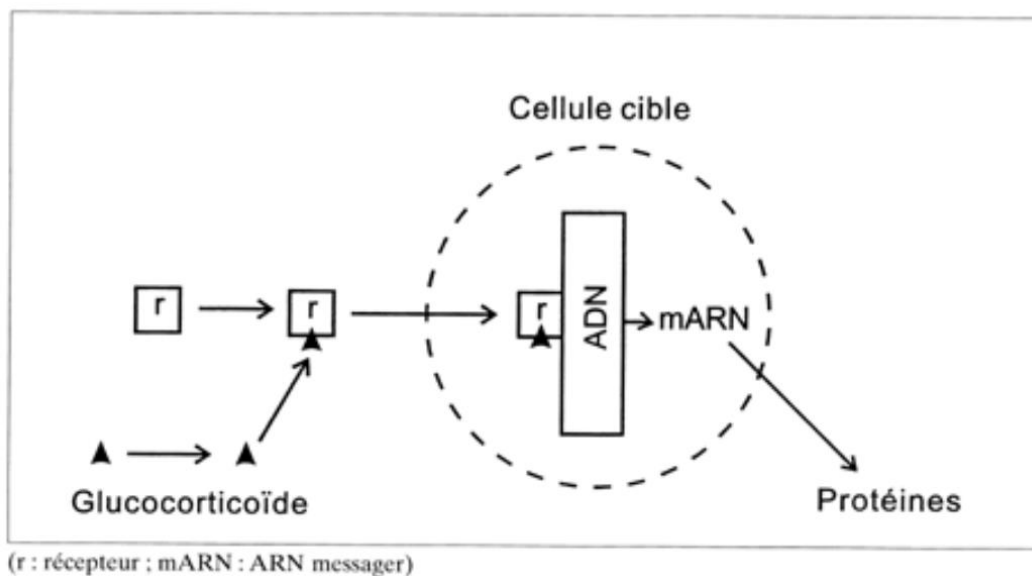


Figure 25 : Mécanisme général d'action des corticoïdes

(Source : http://jpmis2.free.fr/Divers/SFAR_2008/ca96/html/ca96_028/96_28.htm)

3.5.3. Action sur le tissu osseux

Les glucocorticoïdes ont un effet stimulant sur la résorption osseuse. Il a été montré que des récepteurs aux glucocorticoïdes étaient présents au niveau des ostéoblastes et des ostéoclastes. Les glucocorticoïdes induisent une stimulation de la résorption osseuse et une diminution de la formation osseuse.

Les glucocorticoïdes agissent premièrement sur les précurseurs des ostéoblastes.

Ces cellules souches, sous l'influence des glucocorticoïdes, se différencient majoritairement vers la lignée adipocytaire et non en ostéoblaste. Ces molécules agissent également sur les ostéoblastes directement en diminuant la production de l'IGF-1 entraînant une diminution de la prolifération des ostéoblastes ainsi que de leur activité productrice de la matrice osseuse.

Les glucocorticoïdes agissent également sur les ostéoclastes par l'intermédiaire des ostéoblastes. En effet, ces molécules entraînent une surproduction de RANK-L par les ostéoblastes favorisant ainsi l'activation des ostéoclastes. De plus cette activation du récepteur de RANK-L sous influence de glucocorticoïdes prolonge la durée de vie des ostéoclastes.

Les glucocorticoïdes ont aussi une action sur le système endocrinien. En affectant l'axe hypothalamus - glande pituitaire et surrénales, ils entraînent une diminution de la production des hormones surrénaliennes et gonadique telles que les œstrogènes et la testostérone. Or l'ostéoprotégérine et les ostéogènes sont des inhibiteurs de l'activité résorbante des ostéoclastes.

Une action métabolique des glucocorticoïdes affecte également le métabolisme du calcium. La recapture du calcium au niveau rénal ainsi que l'absorption intestinale du calcium est fortement réduite sous l'effet des glucocorticoïdes. De plus, cette diminution de la recapture rénale du calcium provoque une augmentation de la production d'hormone parathyroïdienne responsable d'une stimulation de la production d'ostéoclaste augmentant ainsi la résorption osseuse.

Enfin, les glucocorticoïdes sont aussi responsables d'une accumulation de lipides au sein de la moelle osseuse. Cette accumulation lipidienne entraîne une augmentation de la pression intra-osseuse, ralentissant le flux sanguin et causant éventuellement une nécrose osseuse. (Mitra 2011)

3.5.4. Impact sur l'ostéointégration

En effet dans leur étude, Jaber Yaghini *et al.* 2017, se sont penchés sur la possible interaction de la prednisolone dans l'ostéointégration sur des chiens. Dans cette étude les 1ères, 2èmes et 3èmes prémolaires mandibulaires de 8 chiens ont été extraites. Après 3 mois de cicatrisation, les chiens ont été répartis dans 2 groupes, un recevant 4mg par jour de prednisolone pendant 4 semaines puis 2mg/j pendant encore 4 semaines, l'autre groupe étant témoin. 6 implants par chien ont alors été posés à la mandibule de chaque chien. Au bout d'une semaine, le contact os-implant et le couple inverse furent évalués sur 4 chiens (2 de chaque groupe). La même procédure fut réalisée chez les autres sujets au bout de la 4ème semaine. Au bout de la première semaine le contact os-implant moyen était inférieur chez les sujets traités par prednisolone (69,75 contre 82,33). A la 4ème semaine le constat reste identique avec des valeurs plus faibles pour les sujets traités (84,58 contre 92,08). L'étude conclue que la prednisolone exerce un rôle négatif dans le processus d'ostéointégration. (Jaber Yaghini *et al.* 2017)

L'étude de Fujimoto *et al.* 1998, a permis de mettre en évidence une action plus réduite des glucocorticoïdes sur les implants lorsque ces derniers étaient placés au niveau de la mandibule qu'au niveau des os longs. En effet les auteurs ont placé 2 implants au sein de la mandibule et 2 au sein du tibia de 12 lapins, puis ont réparti les sujets en 2 groupes (groupe P traité à la prednisolone 10mg/j et groupe C contrôle). Le groupe traité a reçu 3 cures de prednisolone pendant 4 jours, la première cure avant le placement de l'implant, la deuxième à 1 mois et la 3ème à 2 mois. Au bout de 3 mois, ils observèrent que le couple inverse des implants placé dans le fémur ainsi que la

densité osseuse étaient inférieurs chez les sujets sous traitement ($45,8 \pm 15,2$ N.cm contre $62,7 \pm 14,9$ N.cm). Cependant les résultats concernant les implants placés au niveau de la mandibule des sujets ne montrent pas de différence significative ($29,8 \pm 7,4$ N.cm contre $35,2 \pm 10,2$ N.cm).

L'essai clinique montre que le taux de survie des implants chez des patients traités par des glucocorticoïdes est important, et comparable à celui de patient sain. (Fujimoto *et al.* 1998)

3.5.5. Conclusion

Les glucocorticoïdes ont donc un effet délétère sur le tissu osseux, cependant cet effet ne s'observe pas sur l'ostéointégration implantaire au sein des maxillaires.

3.6. Les antidépresseurs

3.6.1. Définition

Les antidépresseurs sont des médicaments utilisés dans les affections psychiatriques des troubles dépressifs. Ils sont à distinguer des autres médicaments généralement utilisés lors de dépression tels que les tranquillisants et les anxiolytiques. Les antidépresseurs sont des médicaments permettant de corriger l'humeur des patients et leur action peut être excessive et causer une inversion euphorique.

Les antidépresseurs ont 3 actions :

- Action désinhibitrice
- Action sédatrice
- Action thymoanaleptique (agit sur l'humeur triste).

Les antidépresseurs sont généralement classés en 3 familles en fonction de leur activité thérapeutique. (Talbert *et al.* 2015)

Tableau 5 : Classification des antidépresseurs (Talbert et al. 2015)

Action	Type	DCI
Antidépresseurs psychotonique	Inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO)	Moclobémide / Iproniazide
Antidépresseurs mixtes	Antidépresseurs imipraminiques	Clomipramine / Imipramine / Dosulépine
	Inhibiteur sélectifs de la recapture de la sérotonine	Tianeptine / Paroxétine / Fluvoxatine / Fluoxétine / Citalopram / Escitalopram / Sertraline
	Inhibiteur de la recapture de la sérotonine et la noradrénaline	Venlafaxine / Milnacipran
	Antidépresseurs noradrénergiques et sérotoninergiques spécifiques	Mirtazapine
Antidépresseurs sédatifs	Antidépresseurs imipraminiques	Amitriptyline / Doxépine / Amoxapine / Trimipramine / Maprotiline

3.6.2. Mode d'action

La dépression est due à une altération de la concentration en neurotransmetteurs au niveau cérébral. Les antidépresseurs ont comme objectif de permettre une augmentation de la concentration cérébrale en monoamines. Pour y parvenir certaines molécules vont soit inhiber la dégradation enzymatique des monoamines (IMAO), soit inhiber le transporteur responsable de la recapture des monoamines, de la sérotonine ou de la noradrénaline, soit bloquer directement les récepteurs des monoamines.

Les antidépresseurs tricycliques (ou imipraminique) entraînent une diminution de la recapture présynaptique de la sérotonine, de la dopamine et de la noradrénaline. Ils

induisent également un blocage des récepteurs de l'histamine et ont un effet anticholinergique et adrénolytique.

Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine agissent par inhibition sélective de la recapture de la sérotonine au niveau présynaptique.

Les antidépresseurs inhibiteurs de la monoamine oxydase, en fonction de leur sélectivité, agissent soit en inhibant la monoamine oxydase A de façon réversible ou en inhibant la monoamine oxydase A et B de façon permanente.

Les antidépresseurs noradrénergiques et sérotoninergiques spécifiques facilitent la transmission noradrénergique et sérotoninergique en bloquant les récepteurs α_2 -présynaptique et les récepteurs 5HT₂ et 5HT₃ post-synaptique. (Talbert *et al.* 2015)

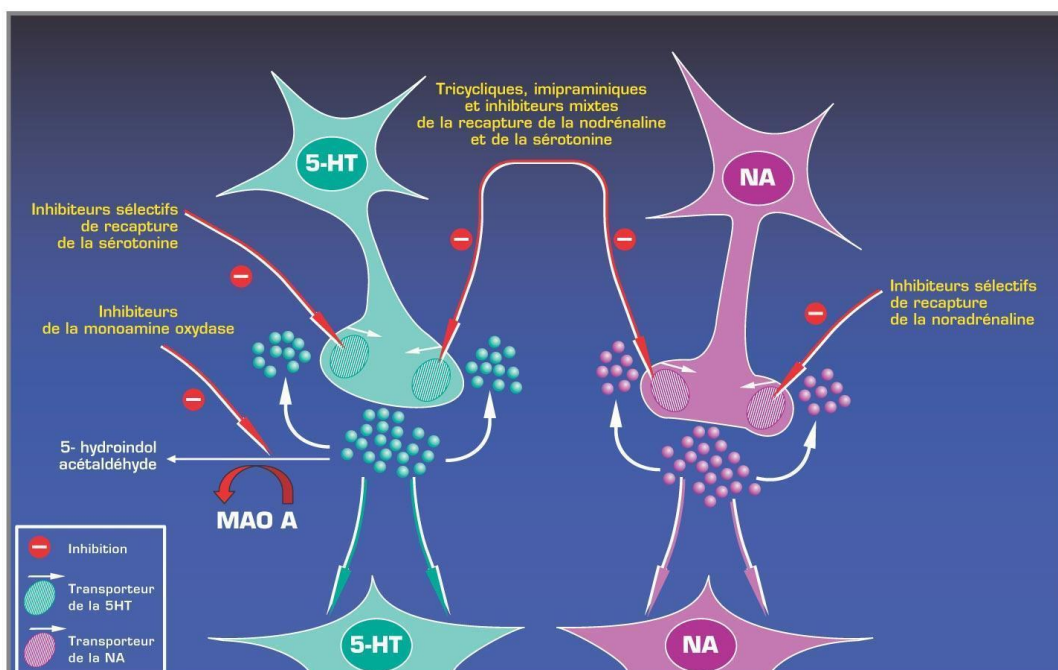


Figure 26 : Mécanisme d'action des principaux antidépresseurs

(Source : <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/antidepresseurs-les-points-essentiels>)

3.6.3. Impact au niveau osseux

Cette étude cas témoins de Vestergaard *et al.* 2018, permet de mesurer les éventuels effets des antidépresseurs sur le tissu osseux, notamment le risque de fracture.

L'étude révèle que parmi les antidépresseurs tricycliques (ou imipraminiques) l'amitriptyline et la clomipramine augmentent le risque de fracture proportionnellement à la dose reçue. Par ailleurs l'imipramine et la nortriptyline n'augmentent pas ce risque.

L'amitriptyline est le seul antidépresseur tricyclique à avoir un effet délétère dès les faibles doses.

Les antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine comme le citalopram, fluoxétine et la sertraline augmentent également le risque de fracture proportionnellement à leur dose contrairement à la paroxétine.

Les auteurs concluent que le risque de fracture est significativement lié à l'effet pharmacologique sur le système de transport de la sérotonine. (Vestergaard *et al.* 2008)

L'étude de Hodge *et al.* 2013, explore le mécanisme d'action des antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) sur le tissu osseux. L'étude révèle que tous les ISRS (sauf le citalopram) exercent une inhibition dose-dépendante de la formation des ostéoclastes et de la résorption. A haute dose ces mêmes antidépresseurs inhibent la production de phosphatase alcaline par les ostéoblastes ainsi que la minéralisation osseuse. La viabilité de ces cellules osseuses est elle aussi impactée par ces molécules. Ainsi l'apoptose chez les ostéoblastes et les ostéoclastes est dose dépendante sauf pour le citalopram.

L'étude conclue que les ISRS ont donc un rôle direct sur les cellules fonctionnelles du tissu osseux. (Hodge *et al.* 2013)

3.6.4. Impact sur l'ostéointégration

L'étude de Wu *et al.* 2014, porte sur l'impact des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine sur des implants ostéointégrés. Cette étude de cohorte comporte 916 implants posés chez 490 patients dont 94 implants posés chez 52 patients traités par ces antidépresseurs.

Entre 3 et 67 mois après la pose, le nombre d'échec implantaire chez les patients sous antidépresseurs était de 10 contre 38 chez les patients sains. Ainsi le pourcentage d'échec implantaire chez les patients sains dans cette étude était de 4,6% contre 10,6% pour les patients sous antidépresseurs. Enfin, le risque relatif ajusté chez ces patients était de 6,28.

L'étude conclue à un risque bien plus important d'échec en cas de patient traité par des antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine. La précaution est de rigueur lorsqu'une solution implantaire est nécessaire. (Wu *et al.* 2014)

3.6.5. Conclusion

De nombreuses études portent sur les effets des antidépresseurs sur le tissu osseux. Au vu des résultats les ISRS sont les molécules interférant le plus avec ce tissu, en agissant directement sur les populations cellulaires. Les études portant sur des implants dentaires montrent des risques d'échec bien supérieur lorsque les patient sont traités par ce type d'antidépresseur. Il est ainsi opportun de considérer la prise d'antidépresseurs comme facteur de risque lorsque d'éventuels traitements implantaires sont envisagés.

3.7. Les antiépileptiques

3.7.1. Définition

Les antiépileptiques sont des médicaments permettant au patient souffrant d'épilepsie de modifier l'allure de la crise, de supprimer ou de diminuer la fréquence des crises ainsi que leur sévérité.

La crise épileptique résulte d'une altération de l'activité neuronale normale. A l'état basal, l'activité neuronale est contrôlée par des neurotransmetteurs, inhibiteur (GABA) et excitateurs (glutamate et aspartate). Lors d'un influx nerveux, une ouverture des canaux sodiques se produit puis une dépolarisation brève. Lors d'une crise épileptique cette dépolarisation est prolongée et excessive.

Les antiépileptiques sont classés en 2 groupes : les antiépileptiques barbituriques (phénobarbital, primidone...) et les antiépileptiques non barbituriques (acide valproïque, carbamazépine...). (Talbert *et al.* 2015)

3.7.2. Mode d'action

Les antiépileptiques ont donc pour but de réduire la dépolarisation prolongée en agissant par divers moyens.

Ils peuvent renforcer de manière sélective l'inhibition physiologique en agissant sur le métabolisme GABAergique, inhiber l'excitation excessive en stabilisant les membranes cellulaires (blocage des canaux ioniques voltage dépendant), et réduire l'hyperexcitabilité neuronale par antagonisme sélectif des récepteurs au glutamate sur les neurone post-synaptique. (Talbert *et al.* 2015)

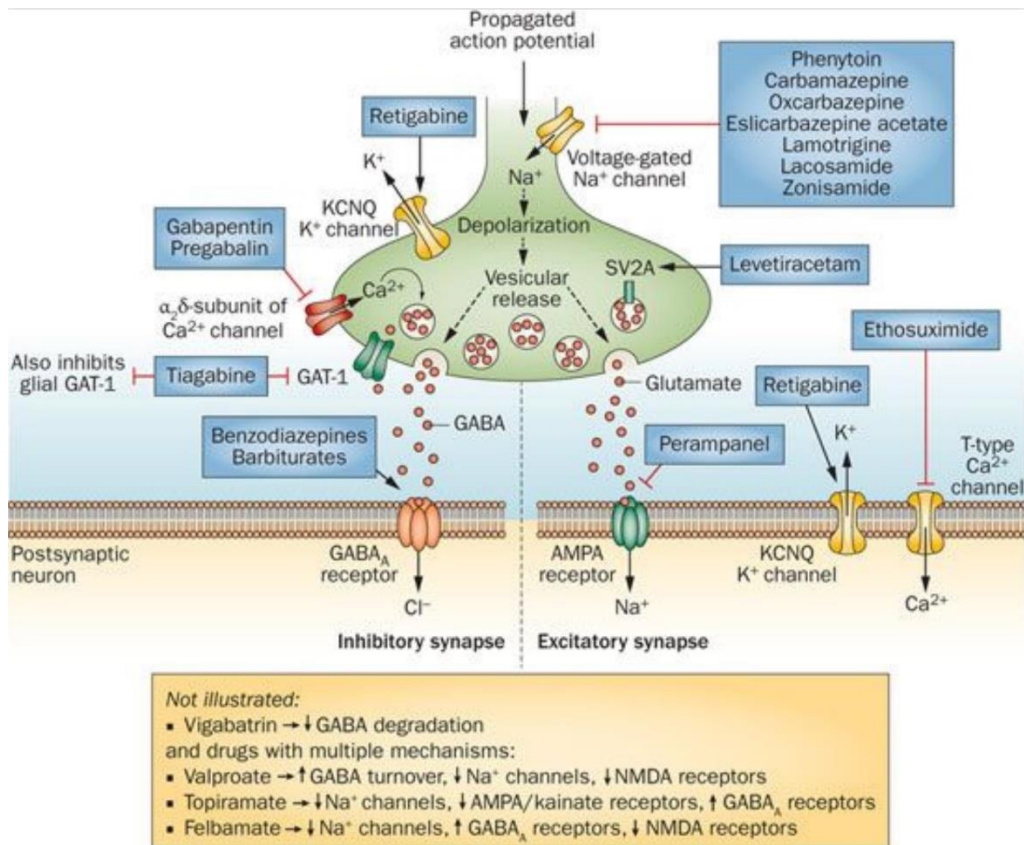


Figure 25 ; Mécanisme d'action des principaux antiépileptiques

(Source : http://www.mjmsr.net/viewimage.asp?img=MullerJMedSciRes_2014_5_2_195_135796_f2.jpg)

3.7.3. Impact sur le tissu osseux

L'article de A. Verrotti *et al.* 2010, passe en revue les différents médicaments antiépileptiques et leurs éventuels effets sur le tissu osseux. Pour évaluer leur impact sur ce dernier les auteurs se basent sur la densité minérale osseuse, la concentration en 25-hydroxyvitamineD (25OHD - forme métabolisée de la vitamine D), la balance calcium/phosphate, la production de parathormone, l'évolution des marqueurs du remodelage. Parmi ces marqueurs certains reflètent la production osseuse tels que l'alcaline phosphatase (bALP) et l'ostéocalcine (OC), d'autres reflètent la résorption osseuse comme le tellopeptide carboxy-terminal du collagène de type 1 (ICTP) et le tellopeptide N du collagène de type 1 (NTx).

Un total 11 antiépileptiques ont été étudiés, dont la liste est la suivant : Benzodiazépine, carbamazépine, phényytoïne, phénobarbital, primidone, acide valproïque, gabapentine, lamotrigine, levetiracetam, oxcarbazépine, et le zonisamide.

Les résultats montrent que la quasi-totalité des antiépileptiques entraînent une diminution de la densité minérale osseuse (excepté le lamotrigine et le levetiracetam).

La 25-OHD est diminuée par 6 antiépileptiques, 3 n'ont pas d'effets (acide valproïque, lamotrigine, levetiracetam) et 2 n'ont pas de données concluantes (gabapentine et zonisamide).

La parathormone est augmentée chez les patients traités par carbamazépine, phényytoïne, et oxcarbazépine). Elle n'évolue pas sous l'action des benzodiazépines, et de l'acide valproïque.

Le remodelage osseux est augmenté par les benzodiazépines, la carbamazépine, la phényytoïne, le phénobarbital, l'acide valproïque l'oxcarbazépine et le zonisamide. (Verrotti *et al.* 2010)

3.7.4. Impact sur l'ostéointégration

Actuellement nous ne disposons pas d'étude spécifique quant à la possible interaction entre les antiépileptiques et le phénomène d'ostéointégration.

3.7.5. Conclusion

Au vu de leur action délétère sur le tissu osseux on ne peut que supposer une augmentation du risque d'échec implantaire. Des études spécifiques sur l'ostéointégration seront nécessaires pour valider cette hypothèse.

3.8. Les diurétiques

3.8.1. Définition et indications

On peut classer les diurétiques en fonction de leurs différents sites d'action, en trois grandes classes. (Talbert *et al.* 2015)

Tableau 6 : Classification des diurétiques (Talbert *et al.* 2015)

Classes	DCI
Diurétique de l'anse	Furosémide / Bumétanide / Pirétanide
Diurétique thiazidiques	Hydrochlorothiazide / Chlortalidone / Xipamide / Dudapamide / Ciclitamine
Diurétiques hyperkaliémiant	Spironolactone / Amiloride / Triamtérène / Canréboate de potassium (IV)

3.8.2. Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action va dépendre du site d'action spécifique de la molécule.

Ainsi les diurétiques de l'anse ont une action inhibant la résorption de sodium et de chlore au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henlé. Ceci entraîne une augmentation de la concentration en sodium. Grâce à l'action de l'aldostérone, une partie de ce sodium est réabsorbé et du potassium est éliminé (action hypokaliémiant).

Les diurétiques thiazidiques agissent en suivant un mode d'action presque similaire. Ils entraînent une inhibition de la réabsorption du chlore et du sodium au niveau du

segment proximal du tube contourné distal. Ceci aboutit également à une augmentation de la concentration de sodium, une production d'aldostérone et une excrétion de potassium. Cependant l'effet produit est plus faible comparé aux diurétiques de l'anse.

Enfin les diurétiques hyperkaliémisants agissent sur le niveau terminal du tube contourné distal et du tube collecteur en inhibant les ions chlore et sodium. Ceci entraîne une diminution de l'excrétion de potassium (hyperkaliémie). (Talbert *et al.* 2015)

3.8.3. Impact sur le tissu osseux

L'étude clinique randomisée, en double aveugle de Reid *et al.* 2000, comportait 138 sujets suivis pendant 2 ans. Les sujets étaient des femmes postménopausées de moins de 75 ans, sans densité minérale osseuse basse ni hypertension. Les sujets repartis en 2 groupes ont reçu soit des placebos soit 50mg de hydrochlorothiazide.

L'étude de la densité osseuse a montré un effet bénéfique du thiazide. En effet la densité osseuse était plus importante chez les patientes sous thiazide [+0,5% (0,1 à 1,0)] que chez les patientes sous placebo [-0,2% (-0,5 à 0,10)]. Cependant la réponse au traitement était différente suivant la zone étudiée. Ainsi au niveau de la région vertébrale (constituée essentiellement d'os trabéculaire) la différence n'était pas significative contrairement aux os des membres inférieurs (composés essentiellement d'os cortical).

Les marqueurs sériques des patientes au cours de cette étude ne montrent pas de différence entre les 2 groupes concernant la concentration en calcium sérique, en hormone parathyroïdienne et en 1,25 dihydroxyvitamine D. Cependant, la concentration en phosphatase alcaline était plus faible chez les patients sous thiazide.

L'étude conclue que l'hydrochlorothiazide à une dose de 50mg/j diminue la perte osseuse chez les femmes ménopausées en agissant directement sur l'os ainsi que sur l'excrétion rénale. Enfin, puisque cet effet est faible, elle recommande de ne concevoir

le thiazide que comme un traitement de prévention de l'ostéoporose et non comme un traitement curatif. (Reid *et al.* 2000)

3.8.4. Impact sur l'ostéointégration

L'étude de Thillemann *et al.* 2009, tente d'évaluer le risque d'échec d'implant de prothèse total de hanche. Elle révèle que si les diurétiques thiazidiques et les diurétiques de l'anse entraînent une diminution de la densité minérale osseuse (DMO) et augmentent le risque de fracture, d'autres études devront être réalisées afin d'objectiver un éventuel impact sur l'intégration de l'implant. (Thillemann *et al.* 2009)

3.8.5. Conclusion

En l'absence d'études spécifiques sur l'ostéointégration des implants dentaires chez des patients traités par diurétiques, on ne peut que supposer un éventuel rôle bénéfique de ces molécules.

3.9. Les bisphosphonates

3.9.1. Définition et indications

Les bisphosphonates sont des médicaments agissant directement sur le tissu osseux en ralentissant le remodelage osseux. Ils sont souvent prescrits en per os dans le cas de traitement de l'ostéoporose masculine, de l'ostéoporose post ménopausique chez la femme à haut risque de fracture, et dans le traitement de l'ostéoporose cortico-induite.

Les bisphosphonates peuvent également être administrés en IV lors du traitement de myélomes, de tumeurs multiples avancées et des hypercalcémies malignes. (Talbert *et al.* 2015)

Tableau 7 : Classification des bisphosphonates (Talbert *et al.* 2015)

DCI	Spécialité	Voie d'aministration
Alendronate	Fosamax	Per os
Etidronate	Didronel	Cp
Clodronate	Clastoban	Cp
Tiludronate	Skelid	cp
Pamidronate	Aredia	cp
Risédrionate	Actonel	Cp
Ibandronate	Bonviva	Cp ou IV
Zolédronate	Aclasta	IV

3.9.2. Mécanisme d'action

Les bisphosphonates, de par leur structure, possèdent une affinité très forte pour le tissu osseux. Ces médicaments se lient fortement avec les cristaux d'hydroxyapatite.

Leur fixation sur le squelette est d'autant plus marquée que le nombre de site abritant des cristaux d'hydroxyapatite libre est élevé. Leur capacité à se fixer au tissu osseu s'exerce par leur groupement phosphate, tandis que leur groupement hydroxyle leur permet de fixer le calcium. Cependant, bien que ces groupements expliquent la forte affinité des bisphosphonates pour le tissu osseu, c'est leur groupement azote qui permet aux bisphosphonates de dernière génération d'exercer leur forte activité résorbante.

Les bisphosphonates ne contenant pas de groupement azote sont généralement appelés bisphosphonates de première génération (Clodronate, etidronate, et tiludronate). Ces molécules, une fois fixées au tissu osseux vont être incorporées sous forme d'adénosine triphosphate (ATP) dans les ostéoclastes lorsque ces derniers résorbent la matrice osseuse. Leur accumulation intracellulaire est cytotoxique ce qui induit l'apoptose des ostéoclastes.

Les bisphosphonates de deuxième et troisième génération contiennent un groupement azote. Ce type de bisphosphate a la propriété de se lier et d'inhiber l'activité de la farnésyl pyrophosphate synthase, une enzyme essentielle à la survie des ostéoclastes. Ainsi son inhibition entraîne l'apoptose de ces cellules. (Talbert *et al.* 2015)

3.9.3. Impact sur le tissu osseux

Le mode d'action des bisphosphonates sur le tissu osseux étant un phénomène connu et déjà très décrit dans la littérature le choix a été fait de ne pas en effectuer un rappel exhaustif dans ce travail.

3.9.4. Impact sur l'ostéointégration

L'étude de Wang *et al.* 2007, porte sur la cicatrisation et l'ostéointégration d'un implant chez un sujet traité par bisphosphonates depuis plus de 10 ans. Les auteurs ont noté des signes cliniques d'ostéonécrose après le placement de l'implant. Ils concluent que la prise de bisphosphonates au long court serait un facteur de risque pour l'ostéointégration implantaire. (Wang *et al.* 2007)

La Société Française de Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale a établi des recommandations de bonnes pratiques en 2012 concernant la pose d'implants chez des patients traités par bisphosphonates. Bien que s'appuyant sur des études avec suivi court, le taux de survie des implants chez les patients sous bisphosphonates était similaire à celui du groupe contrôle. Ainsi dans la majorité des études le taux de survie des implants était de 100% ou très proche. Une seule étude à leur connaissance montre des résultats significatifs dans le taux d'échec des patients sous bisphosphonates comparé au groupe contrôle. (SFSCMF 2012)

3.9.5. Conclusion

Au vu des recommandations de la société française de stomatologie et de chirurgie maxillo-faciale, les bisphosphates ne sont pas un facteur de risque pour l'ostéointégration. Néanmoins, leur incidence sur la survenue d'ostéonécrose des mâchoires doit impérativement être prise en compte notamment lors du temps chirurgical pour la mise en place d'un implant.

3.10. Les inhibiteurs de l'aromatase

3.10.1. Définition

Les inhibiteurs de l'aromatase sont des médicaments hormono-modulateurs. Ces médicaments sont généralement prescrits dans le traitement du cancer du sein hormono dépendant.

On distingue 2 catégories d'inhibiteurs de l'aromatase : les inhibiteurs non stéroïdiens et les stéroïdiennes. (Talbert *et al.* 2015)

Tableau 8 : Classification des inhibiteurs de l'aromatase (Talbert *et al.* 2015)

DCI (Princeps)	
Inhibiteurs de l'aromatase stéroïdiens	Exemestane (Aromasine®)
Inhibiteurs de l'aromatase non stéroïdiens	Anastrozole (Arimidex®) / Létrozole (Fémara®)

3.10.2. Mécanisme d'action

Les inhibiteurs de l'aromatase ont pour objectif de bloquer l'aromatase, une enzyme permettant la transformation des androgènes en œstrogènes. Par cette inhibition, la cellule tumorale est donc privée d'œstrogènes et sa croissance est donc arrêtée.

En fonction de leur catégorie, le mécanisme d'action varie légèrement.

Les inhibiteurs stéroïdiens ont une structure analogue aux androgènes et se lient de façon covalente à l'aromatase. Une fois liés, ils seront ensuite convertis en substrats intermédiaires qui se lient également au site actif de l'enzyme. Ainsi ils entrent en compétition avec le substrat naturel de l'aromatase, les androgènes.

Les inhibiteurs non stéroïdiens occupent également le site actif de l'enzyme mais leur liaison réversible n'est pas covalente. (Talbert *et al.* 2015)

3.10.3. Impact au niveau osseux

De par leur mécanisme d'action inhibant la transformation des androgènes en œstrogènes, les inhibiteurs de l'aromatase ont un rôle direct sur le tissu osseux.

En effet il a été démontré que les inhibiteurs de l'aromatase agissent, en plus des cellules ciblées, au niveau osseux. En inhibant la formation des œstrogènes, les inhibiteurs de l'aromatase empêchent l'expression de l'ostéoprotégérine qui inhibe la différenciation ostéoclastique. Ce manque d'œstrogènes induit également l'expression de cytokines (IL-6, IL-1 et TNF) entraînant une différenciation ostéoclastique.

Dans l'étude de Guillot *et al.* 2008, il a été observé que le traitement par inhibiteurs de l'aromatase entraîne une diminution de la masse osseuse. Chez des sujets ayant une densité minérale osseuse (DMO) saine, l'introduction de ce traitement a entraîné une ostéopénie, et chez les patientes ayant déjà une ostéopénie au début de l'étude, le traitement entraîna une ostéoporose. Elle conclue que ces effets secondaires peuvent être diminués par la prise de bisphosphonates et de vitamine D. (Guillot *et al.* 2008)

3.10.4. Impact sur l'ostéointégration

Aujourd'hui, il n'existe pas d'étude portant sur l'influence éventuelle des inhibiteurs de l'aromatase sur l'ostéointégration.

3.10.5. Conclusion

Malgré le manque d'études sur l'impact de ces molécules sur l'ostéointégration implantaire, un catabolisme osseux a été démontré. Dès lors il convient de considérer ces molécules comme facteurs de risque lorsqu'un traitement implantaire est envisagé.

3.11. La ciclosporine

3.11.1. Définition

La ciclosporine (Neoral / Sandimmun) est un médicament appartenant à la famille des immunosuppresseurs. Elle est classée dans la catégorie des inhibiteurs de la calcineurine.

La principale indication de la ciclosporine est, lors de greffes allogènes, d'empêcher un éventuel rejet du greffon. D'autres utilisations de cette molécule existent, notamment dans le traitement de maladies auto-immunes comme la polyarthrite rhumatoïde ainsi qu'en dermatologie dans des formes sévères de psoriasis, et de dermatite atopique. (Talbert *et al.* 2015)

3.11.2. Mécanisme d'action

La ciclosporine exerce son action immunosuppressive en diminuant l'activité des lymphocytes T. Pour ce faire, la ciclosporine se lie à une protéine, la cyclophiline. Le complexe ainsi établi ne permet plus l'activation de la calcineurine, et empêche la déphosphorylation du NFAT (facteur nucléaire des cellules T activées), bloquant donc la transcription de l'interleukine 2 par les lymphocytes T. (Talbert *et al.* 2015)

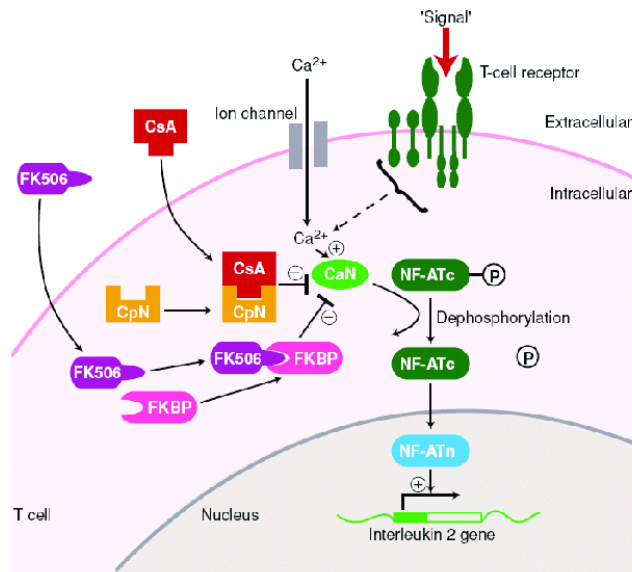


Figure 26 : Mécanisme d'action de la ciclosporine (Bertocchio 2015)

3.11.3. Impact au niveau osseux

Dans l'étude de Mazzantini *et al.* 2007, les auteurs ont étudié l'impact que pouvait avoir la ciclosporine chez 558 femmes atteintes de polyarthrite rhumatoïde sur leur densité osseuse.

Pour ce faire ils ont reparti les patientes en 2 groupes :

- Le 1^{er} comprenant les patientes qui ont reçues un traitement par ciclosporine (n=91)
- Le 2^{ème} comprenant les patientes ayant reçu d'autres traitement que la ciclosporine (n=467)

Bien que les patientes incluses dans le 1^{er} groupe étaient en moyenne plus jeunes et la proportion de patientes ménopausées plus faible, les résultats montrent une densité minérale osseuse plus faible dans ce dernier groupe.

Ainsi au niveau lombaire la densité minérale osseuse était normale pour 29,1% des patientes, 42,7% montrent une ostéopénie et 28,2% une ostéoporose. Pour les sujets du groupe 2 les résultats étaient respectivement de 31,8%, 34,9% et 33,3%.

Au niveau fémoral, les résultats montrent les mêmes différences, à savoir, pour le groupe traité par ciclosporine, une densité minérale osseuse normale pour 19,4% des patientes, 46,6% une ostéopénie et 34,2% une ostéoporose. Le groupe sans ciclosporine avaient des résultats respectifs de 15,6%, 53,1% et 31,3%.

L'étude conclue donc que le risque de déminéralisation osseuse est bien plus élevé chez les patients traités par ciclosporine. (Mazzantini *et al.* 2007)

3.11.4. Impact sur l'ostéointégration

L'étude de de Molon *et al.* 2017, a été réalisée afin d'observer un effet éventuel de la prise de ciclosporine sur l'ostéointégration implantaire. Dans cette étude 36 implants ont été posés sur le tibia de 18 lapins. Une fois la pose effectuée, un délai de cicatrisation de 3 mois fut laissé sans perturbation de la cicatrisation.

Les sujets ont ensuite été divisés en 3 groupes de 6.

- Groupe A : euthanasie directement après les 3 mois de cicatrisation.
- Groupe T : injection de ciclosporine en sous cutané à raison de 10mg /kg/jour pendant 3 mois
- Groupe B : Groupe contrôle, sans injection de ciclosporine, pendant 3 mois avant euthanasie.

Les tibias des sujets des différents groupes ont ensuite été analysés par radiographie.

Les auteurs ont ainsi observé :

- Pas de différence significative entre le groupe A et B.
- Une nette diminution de la qualité osseuse, passant d'un os cortical dense à un os trabéculaire peu dense dans le groupe T.

L'analyse qualitative par soustraction a révélé une réduction significative des densités osseuses autour des implants, lieu de la nouvelle formation osseuse.

L'étude conclue que la ciclosporine altère le processus d'ostéointégration implantaire.
(de Molon *et al.* 2017)

3.11.5. Conclusion

La ciclosporine a un effet délétère sur le tissu osseux, en favorisant une diminution de la densité minérale osseuse et altère le processus d'ostéointégration implantaire.

3.12. Les héparines

3.12.1. Définition

Les héparines sont des médicaments appartenant à la famille des anticoagulants.

Ce sont des polysaccharides sulfatés. Elles diffèrent entre elles en fonction de la longueur de leur chaîne polysaccharidique et de leur affinité à se lier à l'antithrombine III (un anticoagulant naturel). Ainsi on retrouve les héparines non fractionnées et les héparines de bas poids moléculaire.

Ces médicaments sont prescrits dans le cadre de la prévention des thromboses notamment en chirurgie, dans le traitement d'une thrombose veineuse et dans le traitement par hémodialyse.

Les héparines sont administrées soit en intraveineuse, soit en sous cutané. (Talbert *et al.* 2015)

Tableau 9 : Classification des héparines (Talbert *et al.* 2015)

	DCI	Spécialité
Héparines non fractionnées (HNF)	Héparinate de sodium (IV)	Héparine Sodique
	Héparinate de calcium (SC)	Calciparine
Héparines de bas poids moléculaire (HBPM)	Daltéparine	Fragmine
	Enoxaparine	Lovenox
	Tinzaparine	Innohep
	Nadroparine	Fraxiparine / Fraxodi
	Danaparoïde	Orgaran

3.12.2. Mécanisme d'action

L'action anticoagulante des héparines s'exerce par la voie de l'antithrombine qui est un inhibiteur de la coagulation. L'héparine potentialise l'antithrombine et augmente l'inhibition des facteurs de coagulations IIa, IXa, Xa, XIa et XIIa.

Les héparines non fractionnées agissent de manière équilibrée sur les facteurs IIa et Xa.

Les héparines de bas poids moléculaires agissent préférentiellement sur le facteur Xa. (Talbert *et al.* 2015)

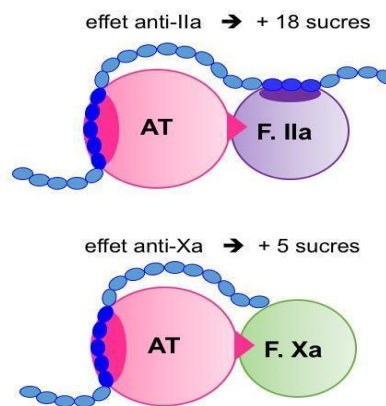


Figure 27 : Mécanisme d'action des héparines

(Source : <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anticoagulants-par-voie-injectable-heparines-et-derives>)

3.12.3. Impact au niveau osseux

L'étude de Gajic-Veljanoski *et al.* 2016, portant sur l'utilisation d'héparine de bas poids moléculaire, montre que l'administration sur 3 à 6 mois n'augmente pas le risque de

fracture mais un traitement supérieur à 24 mois peut diminuer la densité osseuse minérale. L'étude conclue que l'utilisation a long terme d'héparine de bas poids moléculaire est un facteur de risque de fracture et de fonte osseuse. (Gajic-Veljanoski *et al.* 2016)

L'étude in vitro de Irie *et al.* 2007, porte des cultures cellulaires d'ostéoclastes de souris traitée avec 1,25 dihydroxyvitamine D et prostaglandine E2.. L'étude révèle que l'adjonction d'héparine augmente l'activité des ostéoclastes et que l'héparine ne se lie pas directement a RANK ou RANKL mais se lie à OPG. Ce lien empêche l'activité inhibitrice d'OPG. (Irie *et al.* 2007)

Ces études démontrent que l'héparine impacte le tissu osseux en favorisant la résorption.

3.12.4. Impact sur l'ostéointégration

Actuellement de nombreuses études cherchent à démontrer une amélioration de l'ostéointégration implantaire grâce à un traitement de surface appliqué sur les implants en titane, utilisant l'héparine associée à BMP-2. Cette association augmenterait l'activité des ostéoblastes et améliorerait la nouvelle formation osseuse autour de l'implant en titane. (Kim *et al.* 2014)

Cependant aucune étude à ce jour, ne traite de l'ostéointégration chez des patients traités par héparine et son éventuel effet bénéfique ou délétère.

3.12.5. Conclusion

Bien qu'il n'existe pas encore d'étude évaluant l'impact d'un traitement par héparine sur l'ostéointégration implantaire, les résultats montrent que la prise de ce traitement induit une perte osseuse et favorise l'activité ostéoclastique. Dès lors, on peut supposer que le traitement par héparine au long court chez un patient où le traitement implantaire est envisagé doit être considéré comme un facteur de risque.

Tableau récapitulatif

Tableau 10 : Tableau récapitulatif des différents médicaments

Médicaments	Action sur le tissu osseux	Action sur l'ostéointégration
Inhibiteur de la pompe à proton	<input type="checkbox"/> DMO <input checked="" type="checkbox"/> Risque fracture <input type="checkbox"/> Turnover <input type="checkbox"/> Activité ostéoclastes	<input type="checkbox"/> Nombre ostéoclaste <input type="checkbox"/> Formation osseuse <input type="checkbox"/> Épaisseur corticale
Bétabloquant	<input type="checkbox"/> Nombre ostéoclaste <input checked="" type="checkbox"/> Nombre ostéoblastes	<input checked="" type="checkbox"/> Cicatrisation osseuse <input checked="" type="checkbox"/> Volume osseux <input type="checkbox"/> Défaut cortical <input checked="" type="checkbox"/> Production collagène <input checked="" type="checkbox"/> Minéralisation
AINS	Spécifique COX2 <input type="checkbox"/> Cicatrisation osseuse <input type="checkbox"/> Nombre ostéoblastes	<input type="checkbox"/> Formation osseuse
Glucocorticoïdes	<input checked="" type="checkbox"/> Résorption osseuse <input type="checkbox"/> Formation osseuse <input type="checkbox"/> Nombre ostéoblastes <input type="checkbox"/> Production de la matrice osseuse <input type="checkbox"/> Production œstrogènes et testostérone <input checked="" type="checkbox"/> Nombre ostéoclastes <input checked="" type="checkbox"/> Activité des ostéoclastes	<input type="checkbox"/> Contact os-implant <input type="checkbox"/> DMO Études contradictoires
Statines	<input checked="" type="checkbox"/> Formation osseuse <input checked="" type="checkbox"/> Résistance mécanique osseuse	<input checked="" type="checkbox"/> Formation osseuse <input checked="" type="checkbox"/> Propriétés mécaniques

	<input checked="" type="checkbox"/> DMO	
Antidépresseurs	<input checked="" type="checkbox"/> risque de fracture <input type="checkbox"/> Nombre ostéoclastes et ostéoblastes	<input type="checkbox"/> Contact os – implant <input type="checkbox"/> DMO
Antiépileptiques	<input type="checkbox"/> DMO <input checked="" type="checkbox"/> Remodelage	Pas d'étude
Diurétiques	<input checked="" type="checkbox"/> DMO	Pas d'étude
Bisphosphonates	<input type="checkbox"/> Remodelage <input type="checkbox"/> Nombre d'ostéoclastes	Pas de diminution de l'ostéointégration mais risque d'ostéonécrose important.
Inhibiteurs de l'aromatase	<input checked="" type="checkbox"/> Nombre ostéoclastes <input type="checkbox"/> DMO	Pas d'étude
Ciclosporine	<input type="checkbox"/> DMO	<input type="checkbox"/> Densité des corticales
Héparines	<input checked="" type="checkbox"/> Nombre ostéoclastes <input type="checkbox"/> DMO (prise au long cours)	Pas d'étude (Etudes sur association avec BNP2 sur la surface implantaire positive)

Effet délétère sur l'ostéointégration

Effet positif sur l'ostéointégration

En blanc, sans effet prouvé

Conclusion

En implantologie, la réussite du traitement dépend surtout de la qualité du tissu osseux. C'est un tissu qui sert avant tout de support à tous les autres. Sa fonction première est d'ordre mécanique, mais il intervient également dans le mécanisme phosphocalcique et dans l'hématopoïèse (production des cellules sanguines).

Comme nous avons pu le voir, il s'agit d'un tissu très complexe possédant des cellules spécifiques, à savoir majoritairement des ostéoblastes, ostéoclastes et ostéocytes. Il présente deux types d'organisations qui sont la structure réticulaire (désordonnée) et la structure lamellaire (ordonnée). Cette organisation lui permet notamment de s'adapter aux diverses contraintes qui lui sont appliquées.

Le tissu osseux est en perpétuel remaniement, ce qui va lui permettre d'assurer pleinement sa fonction de manière pérenne. Le processus de renouvellement repose sur un équilibre fragile qui met en jeu des phénomènes de résorption et d'apposition osseuse. Ces mécanismes impliquent de nombreux contrôles par des facteurs locaux ou généraux.

La pose d'un implant implique la formation d'un défaut au sein de la matrice osseuse. Dès lors, elle déclenche un processus inflammatoire puis éventuellement, si les conditions le permettent, une cicatrisation et donc une ostéointégration de l'implant en place.

On observe ainsi que l'implant doit être « biocompatible » pour être correctement ostéointégré. Cette biocompatibilité est primordiale afin d'éviter une réaction du système immunitaire et un rejet de l'implant.

Ce phénomène d'ostéointégration dépend de multiples facteurs. Il s'agit aussi bien de facteurs directement liés à l'implant, à savoir, sa composition, sa forme, sa taille ou encore son état de surface, mais aussi de facteurs externes comme la procédure opératoire, le patient et ses antécédents médicaux, ses traitements, ses habitudes de vie ou encore son hygiène. Il faut également considérer les éléments spécifiques à la procédure opératoire comme l'asepsie.

On observe néanmoins que les facteurs directement liés au patient sont à privilégier pour obtenir une bonne ostéointégration de l'implant. Ainsi l'état de santé du candidat à la pose d'implant, ses habitudes de vie, son hygiène orale et ses médications sont des éléments capitaux qui doivent être pris en compte lors de la décision du traitement par le chirurgien-dentiste.

La troisième partie de cette thèse nous révèle que la prise de médicaments peut avoir un impact non négligeable sur la réussite du traitement implantaire. En effet, l'administration par voie systémique de médicaments peut provoquer des effets indésirables notamment sur le tissu osseux. On constate ainsi deux voies d'action possible.

Certaines molécules interfèrent directement sur les cellules osseuses et vont ainsi inhiber une différenciation cellulaire ou induire une apoptose. D'autres vont agir à distance du tissu osseux en perturbant le mécanisme phosphocalcique. On peut prendre l'exemple des médicaments qui induisent une augmentation de l'excrétion calcique au niveau rénal entraînant dès lors une baisse du calcium circulant, puis une augmentation de la concentration en hormone parathyroïdienne, aboutissant au phénomène de catabolisme osseux.

Si un traitement médicamenteux n'est que rarement une contre-indication à lui seul en implantologie, il est nécessaire de prendre en compte les différents traitements du patient surtout dans les situations où il ne présente pas les conditions optimales pour une pose d'implant.

L'ensemble des études utilisées dans ce travail mettent en évidence un lien entre certains principes actifs et la stabilité du tissu osseux. Elles démontrent une relation entre la prise de certains médicaments avec la réussite de l'ostéointégration de l'implant. Aujourd'hui, même si la relation de cause à effet est établie, le mécanisme d'action n'a pas encore pu être appréhendé dans son ensemble. D'autres études seront nécessaires pour déterminer avec précision le mécanisme de ces médicaments sur l'ostéointégration implantaire.

En France, en 2012, ce n'est pas moins de 400 000 implants (*Millenium Research Group, 2012*) qui ont été posés, et ce chiffre est en augmentation ces dernières années. Par ailleurs le succès des traitements implantaires est au rendez-vous car le taux de réussite moyen est de 95% (*Davarpanah et al. 2010*).

Dans les 5% d'échec, la cause n'est pas identifiée. Au regard des recherches présentées ici, on peut raisonnablement penser qu'une partie de ces échecs pourrait être imputée à la prise de médicament.

Dès lors, il serait intéressant de calculer le risque relatif de chaque molécule et d'apprécier une éventuelle synergie entre ces dernières. Tout ceci dans le but d'orienter, si besoin, le patient vers une autre forme de restauration prothétique.

Bibliographie

Ouvrages

Al Subaie A, Emami E, Tamimi I, Laurenti M, Eimar H, Abdallah M-N, *et al.* Systemic administration of omeprazole interferes with bone healing and implant osseointegration: an in vivo study on rat tibiae. *J Clin Periodontol.* 2016; 43(2): 193-203.

Al-Subaie AE, Laurenti M, Abdallah M-N, Tamimi I, Yaghoubi F, Eimar H, *et al.* Propranolol enhances bone healing and implant osseointegration in rats tibiae. *J Clin Periodontol.* 2016; 43(12): 1160-70.

Amler MH. The time sequence of tissue regeneration in human extraction wounds. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology.* 1969; 27(3): 309-18.

Atsumi M, Park S-H, Wang H-L. Methods used to assess implant stability: current status. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2007; 22(5): 743-54.

Baron R. L'ostéoclaste et les mécanismes moléculaires de la résorption osseuse. *médecine/sciences.* 2001 ; 17(12) : 1260-9.

Bertocchio J-P. Mineralocorticoid Receptor activation and cyclosporine A-induced nephrotoxicity. 2015

Biguetti CC, Cavalla F, Silveira EM, Fonseca AC, Vieira AE, Tabanez AP, *et al.* Oral implant osseointegration model in C57Bl/6 mice: microtomographic, histological, histomorphometric and molecular characterization. *Journal of Applied Oral Science.* 2018; 26(0).

Chikazu D, Tomizuka K, Ogasawara T, Saijo H, Koizumi T, Mori Y, *et al.* Cyclooxygenase-2 activity is essential for the osseointegration of dental implants. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2007; 36(5): 441-6.

Cohen-Solal M, de Vernejoul M-C. Remodelage osseux. *Thérapies.* 2003 ; 58(5) : 391-3.

Constantin A. Physiologie du tissu osseux [Internet]. Faculté de médecine de Toulouse; 2013. Disponible sur: http://www.medecine.ups-tlse.fr/pcem2/semiologie/doc/Physiologie_Tissu_Osseux_2013.pdf

Davarpanah M, Szmukler-Moncler S, Agachi A, Caraman M, M. Khoury P. Échecs et complications en implantologie [Internet]. Le Fil Dentaire. 2010 [cité 21 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.lefildentaire.com/articles/clinique/implantologie/echecs-et-complications-en-implantologie/>

Dresing K, Lumpp B. Bone anatomy and healing. AOTrauma ORP. 2015;

Farnier M. Histoire des statines. Médecine des Maladies Métaboliques. 2013; 7(5): 407-12.

Gajic-Veljanoski O, Phua CW, Shah PS, Cheung AM. Effects of Long-Term Low-Molecular-Weight Heparin on Fractures and Bone Density in Non-Pregnant Adults: A Systematic Review With Meta-Analysis. J Gen Intern Med. 2016; 31(8): 947-57.

Guillot X, Ingrand P, Daban A, Debiais F. Evolution de la densité minérale osseuse chez les patientes ayant un cancer du sein et recevant un inhibiteur de l'aromatase. Société Française de Rhumatologie; 2008.

Florencio-Silva R, Sasso GR da S, Sasso-Cerri E, Simões MJ, Cerri PS. Biology of Bone Tissue: Structure, Function, and Factors That Influence Bone Cells. BioMed Research International. 2015; 2015: 1-17.

Fujimoto T, Atsushi N, Tohru S, Megumi U. Effects of steroid-induced osteoporosis on osseointegration of titanium implants. The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants. 1998; 13(2): 183-9.

Hodge JM, Wang Y, Berk M, Collier FM, Fernandes TJ, Constable MJ, *et al.* Selective serotonin reuptake inhibitors inhibit human osteoclast and osteoblast formation and function. Biol Psychiatry. 2013; 74(1): 32-9.

Irie A, Takami M, Kubo H, Sekino-Suzuki N, Kasahara K, Sanai Y. Heparin enhances osteoclastic bone resorption by inhibiting osteoprotegerin activity. Bone. 2007; 41(2): 165-74.

Jaber Yaghini, Ahmmad Moghareh Abed, Mozghan Izadi, Reza Birang, Nakisa Torabinia, Mohammad Tavakoli. Effect of Short-term Steroid Use (Prednisolone) on Bone Healing around Implants: An Experimental Study on Dogs. Oral Health and Dental Management. 2017; 16(2).

Jansen JO, Lord JM, Thickett DR, Midwinter MJ, McAuley DF, Gao F. Clinical review: Statins and trauma - a systematic review. *Critical Care*. 2013; 17(3): 227.

Kellesarian SV, Al Amri MD, Al-Kheraif AA, Ghanem A, Malmstrom H, Javed F. Efficacy of Local and Systemic Statin Delivery on the Osseointegration of Implants: A Systematic Review. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2017; 32(3): 497-506.

Kim SE, Kim C-S, Yun Y-P, Yang DH, Park K, Kim SE, *et al*. Improving osteoblast functions and bone formation upon BMP-2 immobilization on titanium modified with heparin. *Carbohydr Polym*. 2014; 114: 123-32.

Koyama S, Sasaki H, Yokoyama M, Yamamoto M, Sato N, Reisberg D, *et al*. Changes in Bone Metabolism Around Osseointegrated Implants Under Loading. In: Turkyilmaz I, éditeur. *Implant Dentistry - The Most Promising Discipline of Dentistry* ; 2011

Lim LS, Fink HA, Kuskowski MA, Cauley JA, Ensrud KE. Diuretic use and bone mineral density in older USA men: the osteoporotic fractures in men (MrOS) study. *Age Ageing*. 2005; 34(5): 504-7.

Marie P. Différenciation, fonction et contrôle de l'ostéoblaste. *médecine/sciences*. 2001;17(12) : 1252 - 1259

Marny Mohamed A. An overview of bone cells and their regulating factors of differentiation. *Malaysian Journal of Medical Sciences*. 2008; 15(1): 4-12.

Marquis M-E. Bone cells-biomaterials interactions. *Frontiers in Bioscience*. 2009; 14 : 1023-1067

Marsell R, Einhorn TA. The biology of fracture healing. *Injury*. juin 2011;42(6):551-5.

Mavrogenis AF, Dimitriou R, Parvizi J, Babis GC. Biology of implant osseointegration. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. juin 2009;9(2):61-71.

Mazzantini M, Di Munno O, Sinigaglia L, Bianchi G, Rossini M, Mela Q, *et al*. Effect of cyclosporine A on bone density in female rheumatoid arthritis patients: results from a multicenter, cross-sectional study. *Clin Exp Rheumatol*. oct 2007;25(5):709-15.

Mitra R. Adverse effects of corticosteroids on bone metabolism: a review. *PM R.* 2011; 3(5):466-71;

de Molon RS, Sakakura CE, Faeda RS, Sartori R, Palhares D, Margonar R, *et al.* Effect of the long-term administration of Cyclosporine A on bone healing around osseointegrated titanium implants: A histomorphometric study in the rabbit tibia. *Microsc Res Tech.* sept 2017;80(9):1000-8.

Mundy G. Stimulation of Bone Formation in Vitro and in Rodents by Statins. *Science.* 1999; 286(5446): 1946-9.

Patil S, Holt G, Raby N, McLellan AR, Smith K, O’Kane S, *et al.* Prospective, double blind, randomized, controlled trial of simvastatin in human fracture healing. *J Orthop Res.* mars 2009;27(3):281-5.

Petsinis V, Kamperos G, Alexandridi F, Alexandridis K. The impact of glucocorticosteroids administered for systemic diseases on the osseointegration and survival of dental implants placed without bone grafting-A retrospective study in 31 patients. *J Craniomaxillofac Surg.* août 2017;45(8):1197-200.

Pountos I, Georgouli T, Calori GM, Giannoudis PV. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect bone healing? A critical analysis. *ScientificWorldJournal.* 2012;2012:606404.

Prause M, Seeliger C, Unger M, Rosado Balmayor E, van Griensven M, Haug AT. Pantoprazole decreases cell viability and function of human osteoclasts in vitro. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:413097.

Raggatt LJ, Partridge NC. Cellular and Molecular Mechanisms of Bone Remodeling. *Journal of Biological Chemistry.* 2010; 285(33): 25103-8.

Reid IR, Ames RW, Orr-Walker BJ, Clearwater JM, Horne AM, Evans MC, *et al.* Hydrochlorothiazide reduces loss of cortical bone in normal postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Am J Med.* 2000; 109(5): 362-70.

Rouach T, Miara A. Actualisation du concept d’ostéointégration. *Le Fil Dentaire.* mars 2010;(51):68-70.

Sadr K, Aghbali A, Sadr M, Abachizadeh H, Azizi M, Mesgari Abbasi M. Effect of Beta-Blockers on Number of Osteoblasts and Osteoclasts in Alveolar Socket Following Tooth Extraction in Wistar Rats. *J Dent (Shiraz).* 2017; 18(1): 37-42.

Saurabh G, Rubina K. Implant Stability Measure: Critical Review of Various Methods. *Dent Implants Dentures*. 2016; 1(1).

SFSCMF. Implantologie et Bisphosphonates - Recommandations de Bonne Pratique. 2012. (Société Française de Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale).

Siddiqui JA, Partridge NC. Physiological Bone Remodeling: Systemic Regulation and Growth Factor Involvement. *Physiology*. 2016; 31(3): 233-45.

Sikkou K, Abdelkoui A, Merzouk N, Berrada S. Prévenir la résorption osseuse pour une meilleure intégration des réhabilitations prothétiques amovibles complètes. *Actualités Odonto-Stomatologiques*. 2016 ; (280):2.

Simon AM, Manigrasso MB, O'Connor JP. Cyclo-Oxygenase 2 Function Is Essential for Bone Fracture Healing. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2002; 17(6): 963-76.

Talbert M, Willoquet G, Gervais R, Calop J. Guide pharmaco clinique: GPC 2015. 2015.

Thillemann TM, Pedersen AB, Mehnert F, Johnsen SP, Søballe K. Use of diuretics and risk of implant failure after primary total hip arthroplasty: A nationwide population-based study. *Bone*. 2009; 45(3): 499-504.

Verrotti A, Coppola G, Parisi P, Mohn A, Chiarelli F. Bone and calcium metabolism and antiepileptic drugs. *Clin Neurol Neurosurg*. 2010; 112(1): 1-10.

Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Selective serotonin reuptake inhibitors and other antidepressants and risk of fracture. *Calcif Tissue Int*. 2008; 82(2): 92-101.

Wang H-L, Weber D, McCauley LK. Effect of long-term oral bisphosphonates on implant wound healing: literature review and a case report. *J Periodontol*. 2007; 78(3): 584-94.

Wang Z, Li Y, Zhou F, Piao Z, Hao J. Effects of Statins on Bone Mineral Density and Fracture Risk: A PRISMA-compliant Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine*. 2016;95(22)

Wu X, Al-Abedalla K, Rastikerdar E, Abi Nader S, Daniel NG, Nicolau B, *et al.* Selective serotonin reuptake inhibitors and the risk of osseointegrated implant failure: a cohort study. *J Dent Res.* 2014;93(11):1054-61.

Yaghini J, Abed AM, Izadi M, Birang R, Torabinia N, Tavakoli M. Effect of Short-term Steroid Use (Prednisolone) on Bone Healing around Implants: An Experimental Study on Dogs. *OHDM.* 2017;16(4).

Internet

André J-M, Catala M, Morère JJ, Escudier E, Katsanis G, Poirier J. Histologie : les tissus [Internet]. Université Pierre et Marie Curie; 2008. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/histo/histoP1/POLY.Chp.5.2.html>

Anticoagulants par voie injectable : héparines et dérivés [Internet]. [cité 29 mai 2019]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/specialites/item/anticoagulants-par-voie-injectable-heparines-et-derivees>

Favereau E. Médicaments, la vieillesse en pleine overdose. *Libération.fr* [Internet]. 16 sept 2013 [cité 12 avr 2019]; Disponible sur: https://www.liberation.fr/societe/2013/09/16/medicaments-la-vieillesse-en-pleine-overdose_932331

Meriam Webster. Definition of BETA-BLOCKER [Internet]. [cité 24 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.merriam-webster.com/dictionary/beta-blocker>

[Nataf S. Le tissu osseux \[Internet\]. 2019 \[cité 15 oct 2019\]. Disponible sur: http://histoblog.viabloga.com/texts/tissu-osseux](http://histoblog.viabloga.com/texts/tissu-osseux)

OMS. Santé bucco dentaire [Internet]. [cité 12 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/oral-health>

SFR. Evolution de la densité minérale osseuse chez les patientes ayant un cancer du sein et recevant un inhibiteur de l'aromatase [Internet]. [cité 13 avr 2019]. Disponible sur: <http://www.rhumatologie.asso.fr/data/ModuleProgramme/PageSite/2008-1/Resume/3527.asp>

Université de Fribourg. Tissu osseux : os lamellaire [Internet]. [cité 16 mars 2019].
Disponible sur: <https://www3.unifr.ch/apps/med/elearning/fr/stuetzgewebe/knochen/aufbau/f-aufbau.php>

Table des matières

Introduction.....	10
1. Le tissu osseux.....	13
1.1. Fonction.....	13
1.2. Composition	14
1.2.1. Les Cellules	14
1.2.2. La matrice extracellulaire	19
1.3. Organisation	20
1.3.1. Le tissu osseux réticulaire.....	20
1.3.2. Le tissu osseux lamellaire	21
1.4. Edification et remodelage osseux.....	23
1.4.1. Chronologie du remodelage.....	24
1.4.2. Régulation hormonale du remodelage	30
1.4.3. Régulation locale du remodelage.....	35
1.5. La cicatrisation osseuse	39
1.5.1. La régénération osseuse de première intention	40
1.5.2. La régénération osseuse de seconde intention.....	41
1.6. Facteurs influençant la cicatrisation osseuse	45
2. L'ostéointégration	46
2.1. Chronologie de l'ostéointégration	46
2.2. Facteurs influençant l'ostéointégration.	47
2.2.1. La biocompatibilité implantaire.....	47
2.2.2. La taille et forme de l'implant	47
2.2.3. Le traitement de surface	48
2.2.4. Le site implantaire.....	49
2.2.5. La technique chirurgicale	50

2.2.6.	L'asepsie.....	50
2.3.	Mesure de l'ostéointégration	51
2.3.1.	La stabilité implantaire	51
2.3.2.	Analyse radiographique	52
2.3.3.	Analyse de résistance au « couple de coupe » (cutting torque).....	53
2.3.4.	Test du couple inverse.....	53
2.3.5.	Test de percussion.....	53
2.3.6.	Periotest.....	54
2.3.7.	Analyse de la fréquence de résonance	56
3.	Médicaments agissant sur l'ostéointégration	57
3.1.	Les inhibiteurs de la pompe à proton.....	57
3.1.1.	Définition.....	57
3.1.2.	Mécanisme d'action	57
3.1.3.	Impact au niveau osseux	58
3.1.4.	Impact sur l'ostéointégration	59
3.1.5.	Conclusion	60
3.2.	Les Béta-bloquants.....	61
3.2.1.	Définition.....	61
3.2.2.	Mécanisme d'action	62
3.2.3.	Impact au niveau osseux.	63
3.2.4.	Impact sur l'ostéointégration	64
3.2.5.	Conclusion	65
3.3.	Les Anti-inflammatoires non stéroïdiens.....	67
3.3.1.	Définition.....	67
3.3.2.	Mécanisme d'action	68
3.3.3.	Impact au niveau osseux	69
3.3.4.	Impact au niveau de l'ostéointégration.....	71

3.3.5.	Conclusion	72
3.4.	Les statines	73
3.4.1.	Définition	73
3.4.2.	Mécanisme d'action	73
3.4.3.	Impact au niveau osseux	74
3.4.4.	Impact sur l'ostéointégration	75
3.4.5.	Conclusion	76
3.5.	Les glucocorticoïdes	77
3.5.1.	Définition	77
3.5.2.	Mécanisme d'action	78
3.5.3.	Action sur le tissu osseux	78
3.5.4.	Impact sur l'ostéointégration	80
3.5.5.	Conclusion	81
3.6.	Les antidépresseurs	82
3.6.1.	Définition	82
3.6.2.	Mode d'action.....	83
3.6.3.	Impact au niveau osseux	85
3.6.4.	Impact sur l'ostéointégration	86
3.6.5.	Conclusion	86
3.7.	Les antiépileptiques.....	86
3.7.1.	Définition	87
3.7.2.	Mode d'action.....	87
3.7.3.	Impact sur le tissu osseux.....	88
3.7.4.	Impact sur l'ostéointégration	89
3.7.5.	Conclusion	90
3.8.	Les diurétiques	91
3.8.1.	Définition et indications	91

3.8.2.	Mécanisme d'action	91
3.8.3.	Impact sur le tissu osseux.....	92
3.8.4.	Impact sur l'ostéointégration	93
3.8.5.	Conclusion	93
3.9.	Les bisphosphonates.....	94
3.9.1.	Définition et indications	94
3.9.2.	Mécanisme d'action	94
3.9.3.	Impact sur le tissu osseux.....	95
3.9.4.	Impact sur l'ostéointégration	96
3.9.5.	Conclusion	96
3.10.	Les inhibiteurs de l'aromatase.....	97
3.10.1.	Définition.....	97
3.10.2.	Mécanisme d'action	97
3.10.3.	Impact au niveau osseux	98
3.10.4.	Impact sur l'ostéointégration	98
3.10.5.	Conclusion.....	99
3.11.	La ciclosporine	100
3.11.1.	Définition.....	100
3.11.2.	Mécanisme d'action	100
3.11.3.	Impact au niveau osseux	101
3.11.4.	Impact sur l'ostéointégration	102
3.11.5.	Conclusion.....	103
3.12.	Les héparines.....	104
3.12.1.	Définition.....	104
3.12.2.	Mécanisme d'action	105
3.12.3.	Impact au niveau osseux	105
3.12.4.	Impact sur l'ostéointégration	106

3.12.5. Conclusion.....	106
Tableau récapitulatif	108
Conclusion.....	110
Bibliographie.....	113

Jury : Président : P. AMBROSINI – Professeur des universités
 Juges : K. YASUKAWA – Maître de conférences des universités
 D. JOSEPH – Maître de conférences des universités
 C. EGLOFF-JURAS – Maître de conférences des universités

Thèse pour obtenir le diplôme d'État de docteur en chirurgie dentaire

Présentée par : **Monsieur MEUNIER Justin**

Né à : Nancy (Meurthe et Moselle)

le **14 mai 1992**

et ayant pour titre : «**Influence de la prise de médicaments sur l'ostéointégration en implantologie orale**».

Le président du jury



P. AMBROSINI

Le doyen,
de la faculté d'odontologie de Lorraine



J.M. MARTRETTE

autorise à soutenir et imprimer la thèse **11068**

NANCY, le **6.02.2020**

Le président de l'université de Lorraine


P. MUTZENHARDT

MEUNIER Justin – Influence de la prise de médicaments sur l'ostéointégration en implantologie orale.

Nancy 2020 : 129 pages, 27 figures, 10 tableaux

Th. : Chir.-Dent. : Nancy 2020

Mots-clefs :

- Ostéointégration
- Implant dentaire
- Médicaments
- Tissu osseux
- Implantologie

Résumé :

L'implantologie dentaire est une technique de plus en plus utilisée par le chirurgien-dentiste dans le cadre de la prise en charge des édentations. Le succès de ce type de réhabilitation est indissociable d'une ostéointégration implantaire de qualité. Or, des études révèlent que de nombreux médicaments affectent le tissu osseux et son remaniement. C'est pourquoi l'objectif de cette thèse est d'effectuer une revue de la littérature afin d'informer les praticiens des effets bénéfiques ou délétères de certains médicaments sur l'ostéointégration.

Jury :

Président	Pr Pascal AMBROSINI
Membre :	Dr David JOSEPH
Directeurs de thèse :	Dr Kazutoyo YASUKAWA
	Dr Claire EGLOFF-JURAS

Adresse de l'auteur :

Justin MEUNIER
36 rue Professeur Weill
69006 LYON