

Année 2019

N° 3543

EFFETS DES BISPHOSPHONATES SUR LES IMPLANTS OSTÉOINTÉGRÉS

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR
EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement par

Mathieu MARTIN

Né le 16 Juin 1993



Le 29/05/2019 devant le jury ci-dessous :

Président : Monsieur le Professeur Philippe LESCLOUS

Assesseur : Madame le Docteur Alexandra CLOITRE

Assesseur : Madame le Docteur Pauline BLERY

Directeur de thèse : Madame le Docteur Sarah LEMOINE

UNIVERSITE DE NANTES	
<u>Président</u> Pr LABOUX Olivier	
	
FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE	
<u>Doyen</u> Pr GIUMELLI Bernard	
<u>Assesseurs</u> Dr RENAUDIN Stéphane Pr SOUEIDAN Assem Pr WEISS Pierre	
	
PROFESSEURS DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS DES C.S.E.R.D.	
Mme ALLIOT-LICHT Brigitte	M. LESCLOUS Philippe
M. AMOURIQ Yves	Mme PEREZ Fabienne
M. BADRAN Zahi	M. SOUEIDAN Assem
M. GIUMELLI Bernard	M. WEISS Pierre
M. LE GUEHENNEC Laurent	
PROFESSEURS DES UNIVERSITES	
M. BOULER Jean-Michel	
MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES	
Mme VINATIER Claire	
PROFESSEURS EMERITES	
M. BOHNE Wolf	M. JEAN Alain
PRATICIENS HOSPITALIERS	
Mme DUPAS Cécile (Praticien Hospitalier)	Mme QUINSAT Victoire (Praticien Hospitalier)
Mme HYON Isabelle (Praticien Hospitalier Contractuel)	Mme RICHARD Catherine (Praticien Attaché)
Mme LEROUXEL Emmanuelle (Praticien Hospitalier)	
MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS DES C.S.E.R.D.	ASSISTANTS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES DES C.S.E.R.D.
M. AMADOR DEL VALLE Gilles	M. ALLIOT Charles
M. ARMENGOL Valérie	M. AUBEUX Davy
Mme BLERY Pauline	Mme BARON Charlotte
M. BODIC François	Mme BEURAIN-ASQUIER Mathilde
Mme CLOITRE Alexandra	M. BOUCHET Xavier
Mme DAJEAN-TRUDAUD Sylvie	Mme BRAY Estelle
Mme ENKEL Bénédicte	M. GUIAS Charles
M. GAUDIN Alexis	M. HUGUET Grégoire
M. HOORNAERT Alain	M. KERIBIN Pierre
Mme HOUCHMAND-CUNY Madline	Mme LE LAUSQUE Julie
Mme JORDANA Fabienne	Mme LEMOINE Sarah
M. KIMAKHE Saïd	M. NEMIROVSKY Hervé
M. LE BARS Pierre	M. OUVRARD Pierre
Mme LOPEZ-CAZAUX Serena	M. RETHORE Gildas
M. NIVET Marc-Henri	M. SARKISSIAN Louis-Emmanuel
Mme RENARD Emmanuelle	Mme WOJTIUK Fabienne
M. RENAUDIN Stéphane	
Mme ROY Elisabeth	
M. STRUJILLOU Xavier	
M. VERNER Christian	
ENSEIGNANTS ASSOCIES	
M. GUIHARD Pierre (Professeur Associé)	Mme LOLAH Aoula (Assistant Associé)
Mme MERAMETDJIAN Laure (Maître de Conférences Associé)	

27/03/2011

Par délibération, en date du 6 décembre 1972, le Conseil de la Faculté de Chirurgie Dentaire a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'il n'entend leur donner aucune approbation, ni improbation.

À Monsieur le Professeur Philippe LESCLOUS,

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier des Centres de Soins d'Enseignement et de Recherche Dentaire

Docteur de l'Université de Paris Descartes

Habilité à Diriger les Recherches

Chef du Département de Chirurgie Orale

- NANTES -

*Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury,
Pour m'avoir guidé dans le choix de ce sujet et pour vos précieux
conseils,
Pour la qualité de votre enseignement,*

*Veillez trouver dans ce travail le témoignage de mon estime et de ma
reconnaissance.*

À Madame le Docteur Sarah LEMOINE,

Docteur en Médecine

**Assistante Hospitalier Universitaire des Centres de Soins, d'Enseignement et de
Recherche Dentaires**

Département de Chirurgie Orale

- NANTES -

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de diriger cette thèse,

*Pour votre implication à mes côtés, votre réactivité ainsi que votre aide
à chaque étape de ce travail,*

Pour votre dynamisme et votre enthousiasme,

*Veillez trouver ici le témoignage de ma gratitude et de mon profond
respect.*

À Madame le Docteur Alexandra CLOITRE,

Maître de Conférences des Universités

Praticien Hospitalier des Centres de Soins d'Enseignement et de Recherche Dentaires

Docteur de l'Université de Nantes

Département de Chirurgie Orale

-NANTES-

*Pour m'avoir fait l'honneur de siéger dans ce jury de thèse,
Pour la qualité de votre enseignement et de votre accompagnement lors
des vacations cliniques de chirurgie orale,*

Veillez accepter mes remerciements les plus sincères.

À Madame le Docteur Pauline BLERY,

Maître de Conférences des Universités

Praticien Hospitalier des Centres de Soins d'Enseignement et de Recherche Dentaires

Docteur de l'Université de Nantes

Département de Prothèses

-NANTES-

*Pour m'avoir fait l'honneur de siéger dans ce jury de thèse,
Pour votre disponibilité et l'intérêt que vous avez porté à ce travail,*

Veillez accepter mes remerciements les plus sincères.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	11
I. LES TRAITEMENTS ANTI-RESORPTIFS.....	13
1. RAPPELS SUR LE TISSU OSSEUX.....	13
1.1. Les cellules du tissu osseux	13
1.2. Le remodelage osseux	13
2. BISPHOSPHONATES	14
2.1 Définition.....	14
2.2 Classification.....	14
2.3 Mécanismes d'actions.....	15
2.4 Pharmacocinétique.....	16
3. DÉNOSUMAB.....	17
4. INDICATIONS.....	18
4.1 Pathologies bénignes.....	18
4.2 Pathologies malignes.....	19
5. EFFETS INDÉSIRABLES.....	19
II. L'OSTEOCHIMIONECROSE.....	20
1. HISTORIQUE.....	20
2. DÉFINITION.....	20
3. ÉPIDÉMIOLOGIE.....	21
3.1. Dans le cadre d'une pathologie maligne	21
3.2. Dans le cadre d'une pathologie bénigne.....	21
4. ÉTHIOPATHOGÉNIE	22
4.1. Théorie de l'hypocellularité.....	22
4.2. Théorie de l'hypovascularisation.....	22
4.3. Théorie infectieuse	23
4.4. Théorie de la toxicité propre aux bisphosphonates.....	23
5. FACTEURS DE RISQUE	24
5.1. Extrinsèques.....	24
5.2. Intrinsèques.....	25
6. ASPECTS DE L'OSTÉOCHIMIONÉCROSE.....	26
6.1. Clinique.....	26
6.2. Radiologique.....	27
6.3. Histologique	27

7. CLASSIFICATIONS.....	28
7.1. Selon l'AAOMS.....	28
7.2. Selon Kwon et coll.....	32
III. ANALYSE DE LA LITTÉRATURE	35
1. BIBLIOMÉTRIE.....	35
2. RECOMMANDATIONS ACTUELLES DES SOCIÉTÉS SCIENTIFIQUES	40
3. REVUE SYSTÉMATIQUE	41
4. ÉTUDES RÉTROSPECTIVES	42
5. ÉTUDES DE CAS.....	44
6. ÉTUDE ANIMALE.....	68
7. DISCUSSION.....	70
7.1. <i>Quel est le profil de la population à risque ?</i>	70
7.2. <i>La relation entre implant ostéointégré et OCN est-elle significative ?</i>	73
7.3. <i>Quelles pistes de traitement sont envisageables ?</i>	76
CONCLUSION.....	78
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	80
TABLE DES ILLUSTRATIONS	89
LISTE DES TABLEAUX.....	93
ANNEXES.....	94

Abréviations :

- AAOMS : American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons
- ASBMR : American Society of Bone and Mineral Research
- ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
- ATB : Antibiotique
- ATP : Adénosine Triphosphate
- BPs : Bisphosphonates
- CBCT : Cone Beam Computed Tomography
- CTX : Télopeptide-C terminal
- DMO : Densité Minérale Osseuse
- EMA : European Medicines Agency
- HAS : Haute Autorité de Santé
- HE : Hématoxyline Éosine
- IV : Intraveineuse
- Md : Mandibule
- MEC : Matrice Extra Cellulaire
- Mx : Maxillaire
- OC : Ostéocalcine
- OCN : Ostéochimionécrose
- ONM : Ostéonécrose des Maxillaires
- OTP : Orthopantomogramme
- PTH : Parathyroid Hormone
- SERM : Selective Estrogen Receptor Modulators
- SFSCMFCO : Société Française de Stomatologie Chirurgie Maxillo Faciale & Chirurgie Orale
- VGEF : Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire

INTRODUCTION

Les bisphosphonates, apparus au début des années 1970, sont les agents anti-résorptifs osseux les plus utilisés en France et font partie des 12 médicaments les plus prescrits dans le monde (1). Molécules synthétiques, analogues des pyrophosphates inorganiques, ils sont utilisés dans le traitement des pathologies affectant le métabolisme osseux. Parmi ces dernières, il convient de différencier les pathologies lourdes telles que l'hypercalcémie maligne ou les métastases osseuses associées à certains cancers, notamment ceux du sein ou de la prostate ; et les pathologies bénignes comme la maladie de Paget ou le traitement et la prévention de l'ostéoporose post-ménopausique, affection de plus en plus fréquente avec le vieillissement de la population.

L'allongement constant de la durée de vie conduit le praticien implantologiste et plus généralement le chirurgien dentiste, à rencontrer un nombre croissant de patients concernés par l'implantologie et par un traitement aux bisphosphonates. La complication majeure qui dérive de leur utilisation grandissante est l'ostéonécrose des maxillaires associée aux bisphosphonates ou ostéochimionécrose (OCN), évoquée la première fois par Starck et Eper en 1995 (2) et décrite véritablement en 2003 par Marx et coll. (3). L'ostéonécrose des maxillaires, se présente cliniquement comme une plaie gingivale d'évolution lente, qui ne cicatrise pas, mettant à nue un os d'aspect nécrosé s'accompagnant d'épisodes de surinfections.

L'apparition de différents cas d'ostéochimionécrose dans la littérature et les graves conséquences que ces effets indésirables peuvent avoir sur le patient, ont conduit la communauté scientifique à mettre en place un certain nombre de recommandations pour guider le praticien dans la prise en charge et le traitement des patients, notamment dans le cadre de l'implantologie. À l'heure actuelle, les recommandations de bonne pratique déconseillent la pose d'implant chez le patient traité par BPs par voie intraveineuse dans le cadre d'une pathologie maligne mais l'autorisent chez les patients traités par voie orale, après une évaluation rigoureuse du risque (4).

Cependant les recommandations sont moins claires pour les patients porteurs d'implants dentaires, et candidats à un traitement par bisphosphonates. L'apparition de cas d'échec implantaire, plusieurs années après la pose et concomitant au début d'un traitement par BPs

soulève des questionnements. Dans ce travail, après avoir étudié les propriétés des bisphosphonates et les mécanismes de l'ostéochimionécrose, nous chercherons, par une analyse de la littérature, à comprendre les conséquences potentielles de l'instauration d'un traitement anti-résorptif chez un patient porteur d'implants fonctionnels et ostéointégrés.

I. LES TRAITEMENTS ANTI-RÉSORPTIFS

1. RAPPELS SUR LE TISSU OSSEUX

1.1. Les cellules du tissu osseux

Le tissu osseux est un tissu conjonctif spécialisé, constitué d'une matrice organique minéralisée, appelée matrice extracellulaire (MEC) et de cellules osseuses.

La MEC est composée principalement de fibrilles de collagènes et de cristaux d'hydroxyapatite et est responsable de l'architecture de l'os, lui conférant sa rigidité et sa dureté (5). Les cellules du tissu osseux sont en charge du remodelage osseux, il en existe trois principales : les ostéoblastes qui fabriquent la matrice osseuse, les ostéoclastes qui la démolissent et les ostéocytes qui correspondent à des anciens ostéoblastes emmurés au sein du tissu osseux (6).

1.2. Le remodelage osseux

Le tissu osseux est une structure vivante, dynamique, en perpétuel remaniement suivant des phases de formation et destruction. Au niveau des maxillaires, l'os subit un turnover plus important que dans le reste du squelette puisqu'il est richement vascularisé et soumis à des contraintes mécaniques importantes (6).

Le remodelage osseux, d'une durée d'environ 150 jours, suit le cycle « ARIF » (Activation-Résorption-Inversion-Formation) séparé d'une phase de repos entre chaque cycle (*Figure 1*). Environ 10% du squelette est renouvelé chaque année.

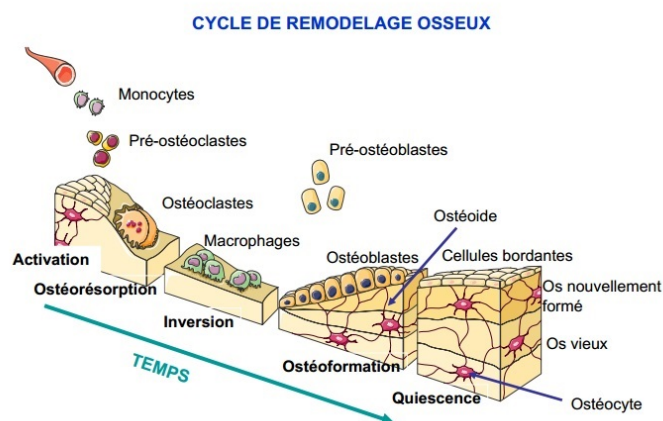


Figure 1 : Cycle du remodelage osseux d'après Servier Medical Art.

2. BISPHOSPHONATES

2.1 Définition

Les bisphosphonates (BPs) sont des analogues structuraux des pyrophosphates inorganiques, des composés chimiques du plasma et de l'urine humaine pouvant prévenir la calcification et régulariser la minéralisation osseuse (7,8).

Contrairement à ces derniers, la liaison centrale (P-C-P) des BPs est résistante à l'hydrolyse et leur confère une forte affinité pour le tissu osseux. Les deux autres chaînes (R1 et R2) participent à la l'adhésion avec l'hydroxyapatite (R1) et déterminent la puissance et l'efficacité de la molécule (R2) (6,9) (*Figure 2*).

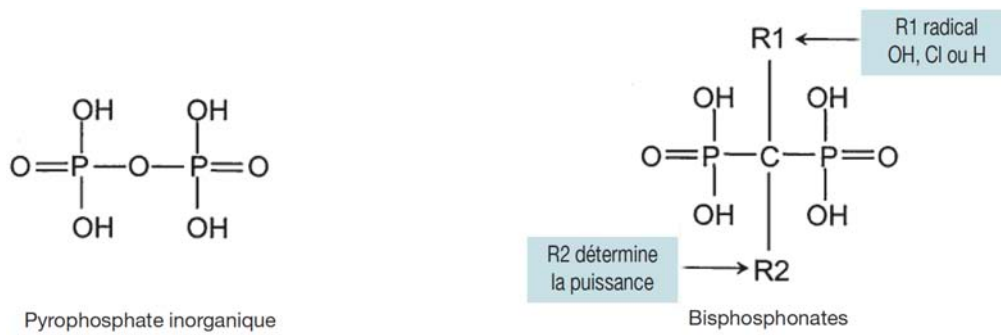


Figure 2 : Analogie structurale entre le pyrophosphate inorganique et les bisphosphonates d'après *Abi Najm et coll. (7)*

2.2 Classification

Les bisphosphonates se distinguent par la présence ou non d'un groupement amine sur leur chaîne latérale (R1) (7,10).

Les BPs de **première génération**, les plus anciens, ne possèdent pas de groupement amine.

Le premier d'entre eux, l'Etidronate (DIDRONEL®) a obtenu son AMM en France en 1981.

Les BPs de **deuxième génération** sont appelés aminobisphosphonates en raison de la présence d'un atome d'azote. Ils ont une activité sur les ostéoclastes 10 à 1 000 fois plus importantes que l'Etidronate.

Les BPs de **troisième génération**, également des aminobisphosphonates, se distinguent par une méthylation de leur groupement amine, les rendant plus puissants que la génération précédente (*Figure 3*).

DCI	Princeps	Puissance relative sur la résorption osseuse	Indications	Voies d'administration	Posologie
Bisphosphonates de 1^{re} génération					
Etidronate	Didronel®	1	Ostéoporose	Orale	400 mg/sem per os
Clodronate	Clastoban® Lytos®	10	Oncologie et hématologie	Orale, IV Orale	2400 à 3200 mg/j per os ou 300 mg/j IV
Tiludronate	Skelid®	10	Maladie de Paget	Orale	
Bisphosphonates de 2^e génération					
Pamidronate	Aredia®	100	Oncologie et hématologie, maladie de Paget	IV	30, 60, 90 mg/mois IV
Alendronate	Fosamax® Fosavance®	1 000	Ostéoporose	Orale	5 ou 10 mg/j ou 35 ou 70 mg/sem per os
Bisphosphonates de 3^e génération					
Risédronate	Actonel®	5 000	Ostéoporose, maladie de Paget	Orale	35 mg/sem per os
Ibandronate	Bonviva® Bondronat®	10 000	Ostéoporose Oncologie et hématologie	Orale, IV IV	50 mg/sem ou 150 mg/mois per os
Zolédronate	Zometa® Aclasta®	20 000	Oncologie et hématologie, ostéoporose, maladie de Paget	IV IV	4 mg/mois IV 5 mg/an IV

Figure 3 : Bisphosphonates commercialisés en France d'après Gunepin et coll. (11)

2.3 Mécanismes d'actions

Les bisphosphonates entraînent deux effets biologiques importants :

- **Une inhibition de la résorption osseuse** : Les BPs adhèrent à l'hydroxyapatite lors du remodelage osseux et sont absorbés par les ostéoclastes dont ils inhibent l'action et induisent leur apoptose (9). Cette activité inhibitrice dépend de la structure chimique de la molécule.

Les BPs de première génération, sans groupement amine, vont se substituer à l'ATP pour former un métabolite cytotoxique pour les cellules. En revanche, les amino-BPs, de 2^{ème} et de 3^{ème} génération, ont un effet direct sur l'ostéoclaste, entraînant son apoptose en inhibant l'enzyme clé de la voie du mévalonate qui joue un rôle essentiel dans les mécanismes de signalisation intracellulaire (6,7).

- **Une inhibition de la calcification des tissus mous** : Les BPs permettent de prévenir les calcifications ectopiques, comme les calcifications extra-osseuses mais également l'accumulation de cholestérol, d'élastine ou de collagène sur les parois artérielles (8). Certaines études ont prouvé leur efficacité pour des pathologies telles que la myosite ossifiante, l'athérosclérose ou plus récemment des calcifications intracérébrales (7).

Les BPs possèdent également des propriétés anti-inflammatoires, anti-tumorales ou encore anti-angiogéniques pour certains BPs de 3^{ème} génération (Zoledronate et Ibandronate) : en inhibant l'angiogenèse ou la néovascularisation, ils permettraient de bloquer les processus nécessaires à la croissance tumorale ou à la prolifération métastatique (12).

2.4 Pharmacocinétique

À l'inverse de la voie intraveineuse, les bisphosphonates administrés per os présentent une très faible biodisponibilité, comprise entre 1 et 5%, en raison de leur faible absorption intestinale.

Leur demi-vie plasmatique est brève, entre 30 minutes et 2 heures, qu'elle que soit la voie d'administration, mais la fixation osseuse est durable et importante : environ la moitié de la dose absorbée est captée par l'os et le reste subit une extraction rénale.

La rémanence au niveau du tissu osseux est très longue, jusqu'à la destruction de ce dernier par les processus de résorption. Par conséquent, la demie vie osseuse est de plusieurs années, celle de l'Alendronate (Fosamax®) est d'environ 10 ans (6,10).

Les BPs IV produisent leurs effets après quelques jours et les BPs oraux après quelques semaines, en relation avec leur différence d'absorption (13).

3. DÉNOSUMAB

Le Dénosumab est un anticorps monoclonal humain, fabriqué en laboratoire, qui neutralise la protéine Rank-ligand, l'empêchant de se fixer à son récepteur RANK, présent à la surface des ostéoclastes et de ses précurseurs. Le Dénosumab induit une puissante inhibition de la maturation des ostéoclastes et de l'activité ostéoclastique, à savoir la destruction du tissu osseux (14).

Administré par voie sous cutanée, il existe sous deux formes :

- PROLIA®, 60mg, une injection tous les 6 mois contre l'ostéoporose.
- XGEVA®, 120mg, une injection tous les mois lors de métastases osseuses.

Le Dénosumab agit donc sur le remodelage osseux mais à la différence des BPs, il n'est pas en contact avec la surface minérale osseuse, et ses effets se dissipent plus rapidement (environ 6 mois) après l'arrêt du traitement (*Figure 4*).

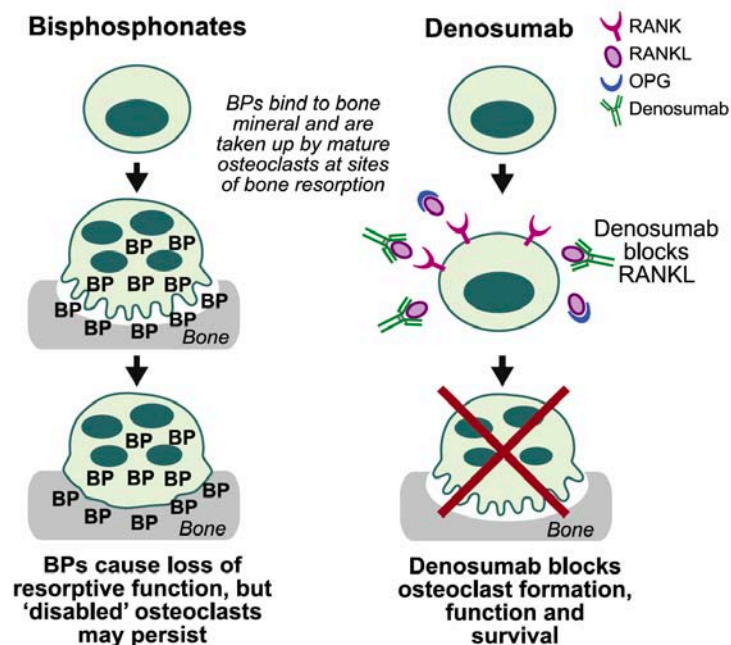


Figure 4 : Inhibition des ostéoclastes, BPs vs Dénosumab, d'après Baron et coll. (15)

4. INDICATIONS

Les bisphosphonates sont prescrits essentiellement pour diminuer la résorption osseuse, prévenir l'ostéopénie, observées dans les affections suivantes :

4.1 Pathologies bénignes

- **L'ostéoporose** est une maladie systémique osseuse, se caractérisant par une diminution de la masse osseuse et une détérioration de la micro architecture de l'os, susceptible de conduire à une fragilité osseuse accrue et un risque de fracture plus élevée. Cette affection constitue un problème mondial de santé publique, elle touche 30% des femmes après 50 ans et 70% à partir de 80 ans (7).

Elle se distingue cliniquement sous 2 formes : post-ménopausique ou secondaire (notamment après un traitement par corticoïdes au long cours).

L'Alendronate et le Risédronate sont les traitements de référence pour l'ostéoporose post-ménopausique. En diminuant le remaniement osseux, ils entraînent une augmentation de la densité minérale et permettent de diminuer le risque de fracture (6).

Bien que l'administration de BPs par voie orale soit la plus courante, la voie IV peut être utilisée chez les patients sous corticothérapie au long cours, chez l'homme à haut risque de fracture ou chez des patients ayant des antécédents de maladie gastro-intestinale ou de malabsorption (16).

Le Dénosumab (PROLIA®) est actuellement considéré comme une solution de 2nde intention.

- **Autres indications** : on retrouve des affections se caractérisant par un remodelage osseux anormal comme la maladie de Paget (17) ou la dysplasie fibreuse des os (18), des pathologies auto-inflammatoires tel que le syndrome SAPHO (19) ou encore l'ostéogénèse imparfaite qui entraîne une fragilité osseuse excessive (20).

4.2 Pathologies malignes

En onco-hématologie, les BPs sont administrés par voie IV et indiqués dans la prise en charge des processus ostéolytiques rencontrés dans certaines affections malignes comme le myélome multiple, les métastases osseuses des tumeurs malignes solides (sein, prostate...) ou le traitement des hypercalcémies malignes (11).

Pour les patients atteints de ces pathologies lourdes, les BPs permettent de réduire le nombre d'évènements osseux et de retarder leur apparition. Leur apport est un gain considérable en terme de qualité de vie. Le Zolédronate est actuellement le traitement le plus couramment prescrit dans la plupart des cancers avec métastases osseuses ou en cas de myélome multiple (21).

Le Dénosumab (XGEVA®) est indiqué en traitement des complications des métastases de tumeur solide mais pas dans le cas d'un myélome multiple (22).

5. EFFETS INDÉSIRABLES

Les bisphosphonates sont généralement bien tolérés lorsque les consignes d'absorption sont respectées. Les effets secondaires sont pour la plupart mineurs, transitoires et les plus retrouvés concernent le tractus gastro-intestinal (nausées, vomissements, ulcères œsophagiens et gastriques).

Un syndrome pseudo grippal est fréquemment rencontré après la première administration mais régresse habituellement en 48h (6,10).

Mais l'un des effets indésirables les plus graves, sur lequel porte une partie de notre travail, est l'ostéonécrose des maxillaires.

II. L'OSTÉOCHIMIONÉCROSE

1. HISTORIQUE

En 2003, Marx (3) et Wang et coll. (23) détaillent les premiers cas d'ostéonécrose induite par la prise de bisphosphonates. Le lien de causalité n'est pas clairement reconnu à l'époque puisque les patients concernés présentent souvent plusieurs facteurs de risque d'ostéonécrose (chimiothérapie, radiothérapie, corticothérapie) (11).

Dès 2005, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (anciennement AFFSSAPS) et l'Agence Européenne du Médicament (EMA) alertent les prescripteurs du risque d'ostéonécrose pour les BPs suivant, pris par voie IV : l'acide Zolédronique (Zometa®) et le Pamidronate de Sodium (Aredia®) (24).

En 2007, ces effets indésirables sont étendus aux bisphosphonates oraux et les premières recommandations à l'usage des professionnels de Santé sont publiées (17).

2. DÉFINITION

L'apparition sur le marché de nouveaux anti-résorptifs osseux a conduit la communauté scientifique à étendre le champ des traitements pouvant être responsable d'une ostéochimionécrose, auparavant attribuée exclusivement aux BPs. Des cas d'OCN ont en effet été recensés en présence de Dénosumab ou de molécules anti-angiogéniques comme le Rituximab ou le Bevacizumab (lorsqu'il est utilisé en association avec les BPs) (25–27).

Les critères diagnostiques de l'ostéochimionécrose font l'objet d'un consensus international. Dans ses dernières recommandations, en 2014, l'AAOMS établit les 3 conditions simultanées selon lesquelles l'ostéochimionécrose peut être diagnostiquée (22) :

- (a) Patient sous traitement ou ayant été traité par un agent anti-résorptif ou antiangiogénique.
- (b) Exposition d'un os nécrosé ou présence d'une fistule qui traduirait cette nécrose au niveau du massif maxillo-facial, persistante depuis au moins 8 semaines.
- (c) Aucun antécédent d'irradiation ou de métastase dans la région des maxillaires.

3. ÉPIDÉMIOLOGIE

3.1. Dans le cadre d'une pathologie maligne

Les données disponibles concernent principalement l'OCN chez les patients traités pour une affection maligne. En effet, en 2007, l'AAOMS note que 90% des cas d'OCN rapportés concernent des patients traités par BPs IV (28). À cette époque, l'ANSM estimait l'incidence de l'OCN chez les patients traités pour des pathologies malignes entre 1 et 10% (17).

Dernièrement, l'association américaine s'est basée sur des études de puissance importante (29,30) pour estimer l'incidence de l'OCN entre 0,7 et 6,7% pour les patients traités par Zolédronate (22).

L'incidence est plus faible pour les patients traités par Dénozumab (entre 0,7 et 1,9%) (31,32) et Bevacizumab (0,2%) (33).

3.2. Dans le cadre d'une pathologie bénigne

3.2.1. *BPs oraux*

L'incidence de survenue de l'OCN chez les patients traités par BPs oraux est très faible, une étude sur 13 000 patients a estimé son taux entre 0,1 et 0,21% en fonction de la durée du traitement antirésorptif (34).

3.2.2. *BPs IV et Dénozumab*

L'administration annuelle de BPs IV peut être une solution dans le traitement des affections bénignes. Les études qui se sont intéressées au taux d'OCN chez les patients traités par BPs IV ou Dénozumab dans un cadre bénin ont montré des résultats inférieurs à 0,05% (35,36).

La prévalence des ostéochimionécroses reste difficile à évaluer, leurs fréquences dépendent de différents paramètres comme la molécule prescrite, sa posologie, la durée du traitement ou encore de certains facteurs de comorbidités comme la corticothérapie, la radiothérapie et la prise de médicaments immunosuppresseurs (7).

4. ÉTHIOPATHOGÉNIE

Malgré de nombreuses publications sur le sujet, l'éthiopathogénie des ostéochimionécroses reste encore méconnue. Plusieurs théories ont été proposées pour tenter d'expliquer leurs mécanismes et leurs localisations quasi-exclusivement maxillo-mandibulaire.

4.1. Théorie de l'hypocellularité

L'ostéonécrose serait due à une diminution du remodelage osseux physiologique induit par les BPs, et plus particulièrement les amino-BPs (soit les BPs de 2^{ème} et 3^{ème} génération).

Les BPs ont la capacité d'inhiber l'activité des ostéoclastes et d'entraîner leur apoptose, diminuant ainsi la résorption osseuse. Les propriétés de réparation et de cicatrisation du tissu osseux se retrouvent par conséquent diminuées, l'os est plus fragile et moins capable de répondre aux microtraumatismes induits par la fonction de mastication (16,23,37,38).

En l'absence de ligament parodontal, qui joue un rôle d'amortisseur, l'os péri-implantaire est plus fortement soumis à ces contraintes mécaniques.

Cette théorie pourrait expliquer pourquoi l'ostéonécrose se produit préférentiellement au niveau des maxillaires, un milieu ouvert exposé aux infections bactériennes et sujet à un fort remodelage osseux, entraînant une importante concentration locale de BPs. La mise en évidence d'OCN chez des patients traités par d'autres traitements antirésorptifs comme le Dénosumab, appuie cette théorie de l'hypocellularité (39).

4.2. Théorie de l'hypovascularisation

L'ostéochimionécrose est souvent assimilée à une nécrose avasculaire. La vascularisation intra-osseuse serait affectée par l'effet antiangiogénique de certaines molécules (Zolédronate et Pamidronate) (7).

Des études in vitro ont montré que le Zolédronate inhibait la prolifération des cellules endothéliales et une diminution du taux de VEGF (facteur de régulation de l'angiogenèse) a été mise en évidence chez les patients traités par Pamidronate (40,41).

Cette hypovascularisation qui diminue le potentiel de défense et de cicatrisation de l'os, rend plus difficile la guérison du site par des thérapeutiques conservatrices (difficulté de diffusion

des antibiotiques) ou chirurgicales ; notamment au niveau de l'os cortical mandibulaire, plus épais et moins vascularisé.

Le Dénosumab et les autres BPs ne semblent pas avoir d'action antiangiogénique, alors que récemment, des cas de nécrose ont été rapportés chez des patients traités par Bevacizumab, confortant ainsi la théorie de l'hypovascularisation (42,43).

4.3. Théorie infectieuse

La théorie infectieuse s'appuie sur les 2 théories précédemment évoquées : le moindre traumatisme sur une muqueuse fine hypovascularisée peut entraîner une exposition de l'os nécrosé sous-jacent dont les propriétés de remodelage sont altérées par l'accumulation de BPs. Le contact de l'os avec le milieu buccal septique peut alors être le siège de douleurs ou d'accidents infectieux (7,22).

L'infection a longtemps été considérée comme une composante importante de l'ostéonécrose, des germes d'*Actinomyces* y sont retrouvés de façon quasi systématique, chez une population souvent immunodéprimée (44,45).

Il est cependant difficile de déterminer si l'infection est un événement primaire ou secondaire dans la physiopathologie de l'ostéochimionécrose.

4.4. Théorie de la toxicité propre aux bisphosphonates

Cette théorie suggère que les BPs auraient un effet toxique sur l'épithélium de la cavité buccale du fait de leur concentration importante dans l'os sous-jacent. Ils entraîneraient l'apparition d'une déhiscence muqueuse propice au développement d'une ostéonécrose et nocive pour la cicatrisation (46).

La toxicité des BPs a été démontrée in vitro sur les tissus mous, mais il est difficile d'estimer leur concentration dans l'épithélium oral après incorporation osseuse in vivo (47,48).

Le processus d'ostéochimionécrose semble être multifactoriel et les différentes hypothèses interagissent probablement entre elles. Différents facteurs de comorbidité (chimiothérapie, corticothérapie, diabète, tabac...) vont de plus influencer l'ampleur de l'atteinte et son traitement.

5. FACTEURS DE RISQUE

5.1. Extrinsèques

Les facteurs de risques extrinsèques concernent le traitement prescrit.

- (a) **Voie d'administration** : Plus de 90% des cas d'OCN rapportées concernent un traitement par voie parentérale (7,49,50). De plus, d'après Marx et coll.(37) la gravité de l'OCN sous BP oraux est moins lourde et répond mieux au traitement.
- (b) **Type de molécule** : Cette complication est décrite exclusivement avec les aminobisphosphonates et serait liée à la puissance ainsi qu'à la « biodisponibilité de la molécule (11,37,49) (**Figure 3**). Le risque d'OCN est plus élevé avec le Zolédronate qu'avec le Pamidronate seul ou en association (51).
- (c) **Dose cumulée** : La dose totale de BPs administrée avant l'ostéonécrose représente la dose cumulée, constituant le facteur prédisposant le plus important. Selon une étude de Bamias et coll. (51), l'incidence de l'ostéonécrose des maxillaires est corrélée à la dose cumulée de BPs (**Figure 5**).

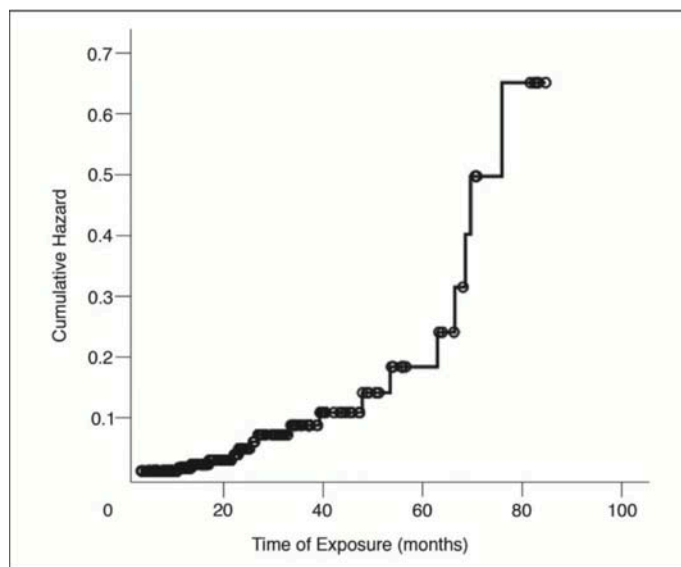


Figure 5 : Augmentation du risque de développement d'une ostéonécrose en fonction de la dose cumulée chez 252 patients (51)

5.2. Intrinsèques

Les facteurs de risques intrinsèques sont propres au patient.

- (a) **Pathologie primaire :** Les cas d'OCN retrouvés dans la littérature concernent majoritairement des patients atteints d'un myélome multiple ou d'un cancer du sein (7,49).
- (b) **Traitement chirurgical :** L'OCN se traduit assez régulièrement par un retard de cicatrisation concernant l'os alvéolaire. Les soins dentaires invasifs comme les extractions constituent le principal élément déclencheur de l'OCN, dans 50 à 80% des cas selon les études (30,49,51), avec un délai moyen d'environ 6 mois entre le geste chirurgical et l'apparition des signes cliniques (11). L'AAOMS considère que les autres gestes impliquant le tissu osseux (chirurgie parodontale, endodontique ou implantaire) sont tout aussi à risque que l'extraction simple (22).
- (c) **Facteurs démographiques, systémiques et liés au traitement :** Les patients âgés de plus de 65 ans semblent être plus à risque en raison d'un remodelage osseux physiologiquement diminué. L'AAOMS ne relève pas de prédisposition en fonction du sexe, malgré une plus forte prévalence chez les femmes s'expliquant par les traitements de l'ostéoporose post-ménopausique et du cancer du sein (22).
Des pathologies comme l'anémie et le diabète de type 2 (52,53) ou des traitements tels que la corticothérapie à long terme ou l'administration d'immunosuppresseurs (54,55) constituent des facteurs de comorbidités. Le rôle de l'addiction tabagique en tant que cofacteur est quant à lui controversé (15 ,41).
- (d) **Facteurs anatomiques :** La mandibule, en raison de sa vascularisation terminale et de l'épaisseur de sa corticale, est le siège préférentiel (à hauteur de 73%) des OCN (54). Les reliefs osseux recouverts d'une fine muqueuse (ligne mylohyoïdienne, exostoses et torus) constituent des zones à risques.
- (e) **Facteurs bucco dentaires :** La parodontite et les infections péri-radicaux constituent des facteurs de risques avérés (55,57). Les patients à l'hygiène bucco-dentaire insuffisante sont également à risque ainsi que les porteurs d'appareils amovibles pouvant développer une ulcération sous prothétique (3,52).

- (f) **Facteurs génétiques :** Des études récentes suggèrent qu'un polymorphisme portant sur un seul nucléotide pourrait être associé à une augmentation du risque de développement de l'OCN chez le patient cancéreux. Cette variation dans la séquence nucléotidique peut accroître la sensibilité d'un individu à une pathologie, notamment dans le cadre de notre recherche, si la mutation a lieu au niveau d'un gène responsable du turn-over osseux ou de la formation du collagène (58,59).
- (g) **Facteurs médicamenteux :** Il est probable que l'association de plusieurs traitements avec les BPs favorise l'apparition de lésions nécrotiques. Le Bévacizumab (AVASTIN®), un antiangiogénique dirigé contre le VEGF, ainsi que Sunitinib (SUTENT®) ont fait l'objet d'une alerte de l'ANSM pour les personnes recevant ou ayant reçu des BPs (43).

6. ASPECTS DE L'OSTÉOCHIMIONÉCROSE

Il est important d'associer aux examens cliniques et radiologiques un interrogatoire rigoureux auprès du patient et de son médecin prescripteur afin de poser un diagnostic fiable d'OCN.

6.1. Clinique

D'un point de vue clinique, l'atteinte se caractérise par une exposition d'os blanc jaunâtre ou blanc grisâtre, de consistance dure, sans saignement et sans tendance à la guérison spontanée (7).

L'atteinte peut au préalable être asymptomatique pendant plusieurs semaines et ce jusqu'à plusieurs années. Lorsque la symptomatologie se déclare, l'OCN peut se caractériser par des douleurs diffuses d'intensités variables, parfois associées à des œdèmes ou des surinfections locales et pouvant aller jusqu'à une perte de sensibilité au niveau de la zone du nerf alvéolaire inférieur.

Des mobilités dentaires peuvent être associées, ainsi que des suppurations, des fistules cutanées ou muqueuses (22).

Ces signes sont toutefois très variables et sont liés aux stades d'évolutions de l'OCN qui seront détaillés par la suite.

6.2. Radiologique

Les signes radiologiques sont souvent absents au début de la pathologie, les premiers signes cliniques peuvent apparaître sans répercussion au niveau du cliché rétro-alvéolaire ou panoramique. Les BPs entraînant une diminution du remodelage osseux, accroissent la densité radiologique de l'os qui persiste plusieurs mois dans les maxillaires (60).

Par la suite, l'OCN se caractérise par une image ostéolytique au contour irrégulier avec parfois la présence d'un séquestre osseux qui se déminéralise lentement (7) (**Figure 6**).

Les acquisitions CBCT permettent de mieux définir l'extension et les limites de l'OCN.



Figure 6 : Cliché rétro-alvéolaire d'une ostéochimionécrose péri-implantaire (61)

6.3. Histologique

Un examen histopathologique est essentiel dans le cadre d'une pathologie maligne pour confirmer le diagnostic et écarter l'hypothèse d'éventuelles métastases. Les caractéristiques histologiques de l'OCN ne sont pas pathognomoniques mais *Abi Najm et coll.* (62) décrivent 3 stades d'évolution de l'ostéonécrose :

- Phase pré-inflammatoire : l'os est encore vivant mais il est le siège d'un infiltrat inflammatoire modéré accompagné d'une fibrose médullaire et d'une vasodilatation
- Phase intermédiaire : présence de zones d'os vivant et de foyers de nécrose avec un infiltrat inflammatoire abondant
- Phase de nécrose : les logettes ostéocytaires sont vides et les zones d'ostéoclasies ne comportent plus d'ostéoclastes, les espaces médullaires sont dépourvus de moelle osseuse et remplis de bactéries saprophytes

7. CLASSIFICATIONS

Les définitions de l'OCN sont évolutives et différentes classifications existent en fonction des stades d'évolution de la pathologie, pour notre étude, nous avons choisi d'en sélectionner deux.

La première, utilisée par l'AAOMS, et à de nombreuses reprises dans la littérature, est complète et fait régulièrement l'objet de mise à jour.

La deuxième, publiée par des auteurs coréens, est centrée sur les aspects cliniques et histologiques. Nous portons un intérêt tout particulier pour cette dernière puisque c'est la seule classification qui s'intéresse exclusivement à l'aspect de l'OCN autour d'implants.

7.1. Selon l'AAOMS

Ruggiero et coll. ont proposé à partir de 2007 une première classification des différents stades d'évolution de l'ostéochimionécrose associée aux options thérapeutiques proposées pour le praticien, cette classification a été adoptée par l'AAOMS (28).

Au fur et à mesure des différentes mises à jour, en 2009 (63) puis en 2014 (22,63), le stade 0 a fait son apparition, correspondant aux patients présentant des symptômes non spécifiques, tel que des douleurs, la formation d'un abcès, une paresthésie ; pouvant être en lien avec la prise d'un traitement anti-résorptif, mais sans preuve clinique d'une nécrose ou d'une exposition osseuse (*Figure 7*).

L'OCN peut rester plusieurs années au stade 0 sans basculer vers les stades 1, 2 ou 3 (64,65).

Stade de l'OCN	Signes cliniques	Traitement proposé
À risque	Pas d'exposition d'os nécrosé chez des patients traités ou ayant été traités par des agents anti-résorptifs ou antiangiogéniques	Pas de traitement indiqué Éducation et information du patient sur le risque d'OCN et les signes précurseurs
Stade 0	Aucune nécrose osseuse apparente mais présence de signes cliniques, radiographiques et de symptômes non spécifiques (<i>Fig. 8</i>)	Prise en charge systémique : Antibiotique et antalgique si nécessaire. Surveillance accrue
Stade 1	Nécrose osseuse apparente chez des patients asymptomatiques sans infection associée (<i>Fig. 9</i>)	Suivi tous les 3 mois Bains de bouches antiseptiques Éducation du patient et réévaluation des indications pour la poursuite des BPs
Stade 2	Nécrose osseuse apparente associée à une infection avec présence de douleurs et d'érythème dans la zone exposée avec ou sans écoulement purulent (<i>Fig. 10</i>)	Prise en charge symptomatique : ATB oraux, BdB antiseptiques et antalgiques Débridement superficiel pour supprimer l'irritation des tissus mous, contrôle de l'infection
Stade 3	Nécrose osseuse apparente associée à un ou plusieurs des signes suivants : nécrose s'étendant au-delà de l'os alvéolaire (bord basilaire et bord postérieur du ramus mandibulaire, sinus maxillaire et zygoma) entraînant fracture, fistule extra-orale, communication bucco-sinusienne ou bucco-nasale, ou ostéolyse s'étendant au bord inférieur mandibulaire ou au plancher sinusien (<i>Fig. 11 et Fig. 12</i>)	Prise en charge symptomatique : ATB oraux, BdB antiseptiques et antalgiques. Débridement chirurgical ou résection pour pallier l'infection et la douleur à long terme

Figure 7 : Stades de l'OCN et options thérapeutiques associées d'après Ruggiero et coll. (22)

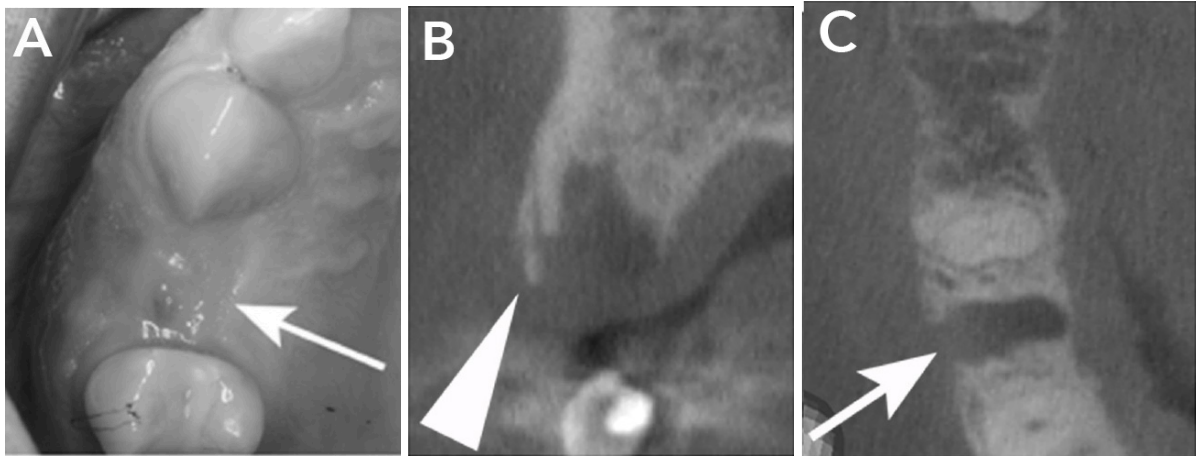


Figure 8 : OCN de stade 0. (A) Vue clinique après extraction de 14, la cicatrisation muqueuse est complète malgré une légère zone érythémateuse distale (B)(C) Coupes CBCT de la zone d'intérêt avec présence d'un séquestre au niveau de la corticale vestibulaire (Shimamoto et coll.) (66)

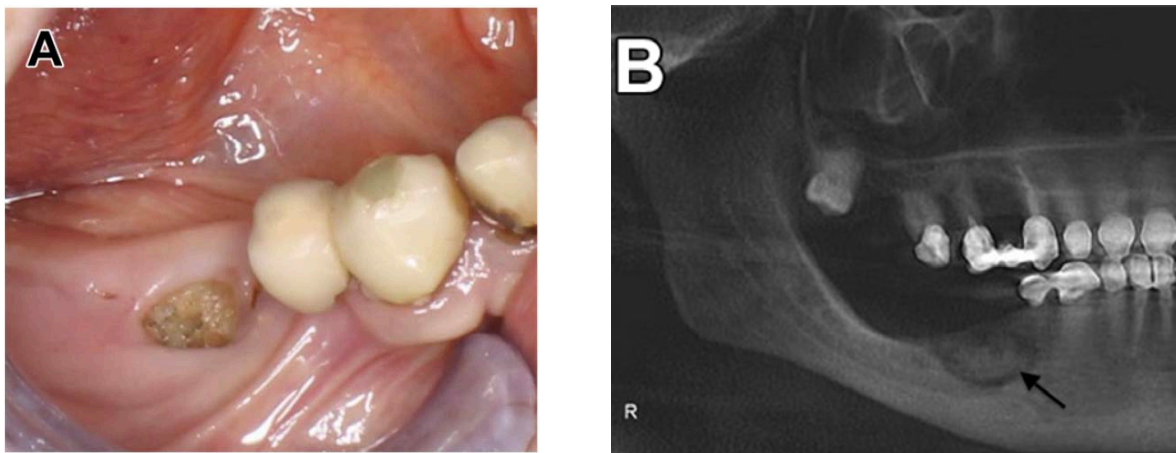


Figure 9 : OCN de stade 1. (A) Vue clinique d'un os exposé secteur 4 chez un patient de 63 ans avec antécédent de cancer de la prostate traité par Dénosumab. (B) Radiographie panoramique permettant d'observer un séquestre osseux au niveau de l'os alvéolaire. (Ruggiero et coll.) (67)



Figure 10 : OCN de stade 2. Vue clinique d'os exposé avec infection des tissus mous environnants et formation d'une fistule (d'après Ruggiero et coll.) (67)

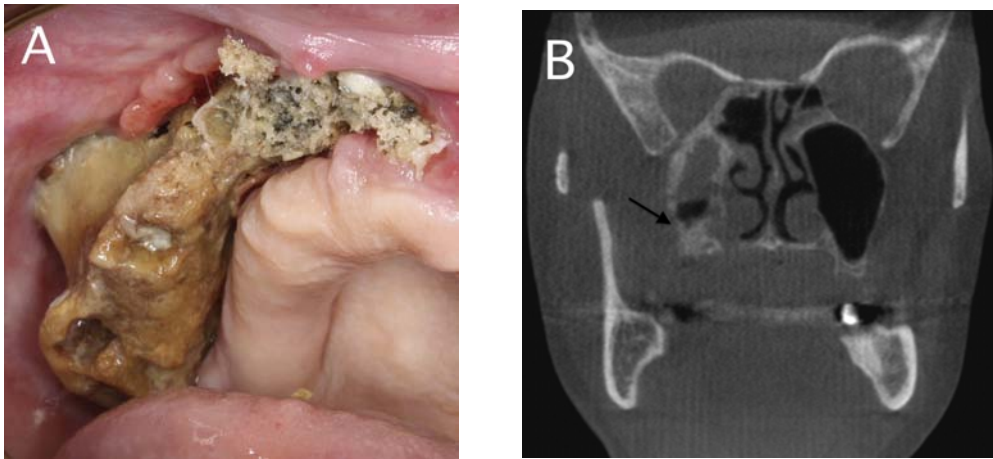


Figure 11 : OCN de stade 3. (A) Vue clinique d'une exposition d'os nécrosé secteur 1. L'atteinte s'étend jusqu'à la tubérosité maxillaire (B) La coupe CBCT correspondante met en évidence une opacification importante du sinus maxillaire avec un séquestre osseux s'étendant jusqu'au plancher sinusien (Ruggiero et coll.) (67)



Figure 12 : OCN de stade 3. OPT montrant une fracture mandibulaire gauche chez un patient de 68 ans sous traitement antirésorptif intraveineux pour un myélome multiple (Ruggiero et coll.) (67)

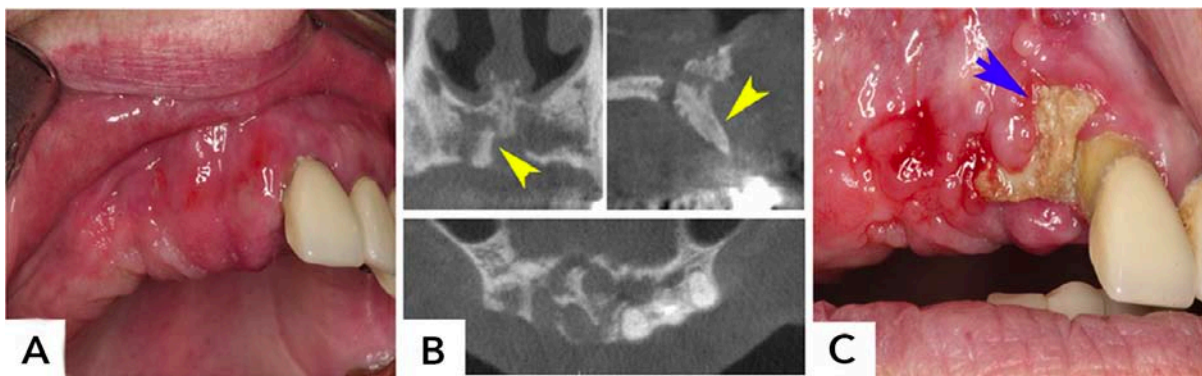


Figure 13 : OCN de stade 0 évoluant vers 3. (A) Vue clinique après extraction, la gencive est érythémateuse (B) Coupe CBCT de la zone d'intérêt montrant la présence de séquestre osseux (C) Vue clinique avec exposition d'os nécrosé (Soundia et coll.) (68)

7.2. Selon Kwon et coll.

À partir de leur propre étude clinique, détaillée par la suite, ainsi que des données disponibles dans la littérature, les auteurs ont tenté d'établir une classification des différents types d'OCN qui pouvaient être cliniquement observés autour des implants (69).

(a) OCN gelée

L'OCN gelée est le type de lésion le plus fréquemment rencontrée lors des OCN associées aux implants dentaires, elle correspond à une nécrose osseuse complète et importante autour et à proximité de l'implant (*Figure 14*).

Histologiquement, les systèmes de Havers sont vides de tout composants cellulaires et un infiltrat inflammatoire est visible au niveau des espaces médullaires (70).



Figure 14 : Vue clinique d'OCN gelée d'après Kwon et coll. (69)

(b) OCN ostéolytique

L'OCN ostéolytique correspond à une ostéolyse diffuse autour de l'implant, pouvant être associée à un séquestre osseux. Une infection prolongée sur une exposition d'os nécrosé peut conduire à ce type d'OCN (*Fig. 15*). Cette forme se rapproche de l'ostéomyélite lorsqu'elle est accompagnée de tuméfaction ou d'écoulement purulent.

Sur une coupe histologique, les fragments d'os nécrotique sont entourés d'un important infiltrat inflammatoire et de colonies bactériennes. Par endroit, des fragments osseux viables avec ostéocytes au niveau des lacunes sont observés.



Figure 15 : Vue clinique d'OCN ostéolytique d'après Kwon et coll. (69)

(c) OCN séquestrée en bloc :

Dans l'OCN séquestrée en bloc, l'implant est inclus dans la lésion et reste accroché au séquestre osseux (**Fig. 16**). Histologiquement, des zones de fibro-intégration et de lyses osseuses peuvent être observées mais un contact fort est maintenu entre l'implant et l'os. Les lacunes osseuses à proximité des implants peuvent contenir des ostéocytes tandis que celles à distance de l'implant sont colonisées par des micro-organismes. Contrairement aux deux types précédents, l'implant ne perd pas directement sa stabilité.



Figure 16 : Vues cliniques préopératoire et post-opératoire d'OCN séquestrée en bloc d'après Kwon et coll. (69)

Ce mécanisme encore flou se distingue du phénomène classique de péri-implantite, les auteurs supposent que l'infection infiltre l'os exposé mais en dehors de l'interface implant-os. La destruction se poursuit jusqu'à former un séquestre comme illustré par le schéma ci dessous (**Fig. 17**).

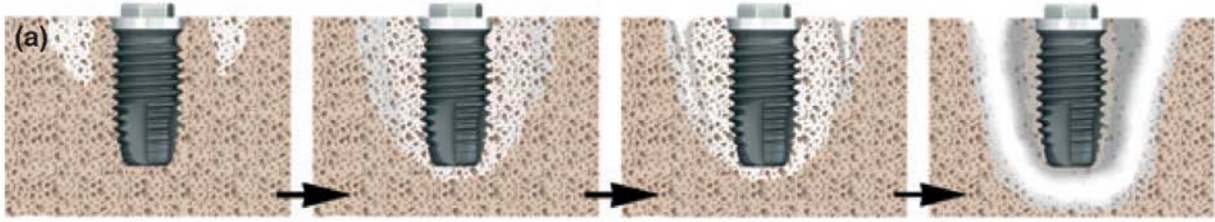


Figure 17 : Mécanisme de l'OCN séquestrée « en bloc » d'après Kwon et coll. (69)

Les auteurs mettent en avant le rôle des micros fissures dans le développement des OCN séquestrées. Physiologiquement, les micros fissures sont fréquentes lors de la mastication et des sollicitations fonctionnelles, elles sont détectées par les ostéocytes et permettent d'enclencher les processus de remodelage.

L'inhibition du remodelage osseux induite par les BPs empêche la réparation de ces micro fissures et peut favoriser les infections bactériennes, entraînant des dommages importants au niveau de l'os sous-jacent.

Ces trois types de lésions peuvent coexister au sein d'une même atteinte en fonction du degré de destruction osseuse et de la sévérité de l'infection. Kwon et coll. suggèrent que l'OCN séquestrée en bloc pourrait être une spécificité de l'OCN liée aux implants dentaires.

III. ANALYSE DE LA LITTÉRATURE

1. BIBLIOMÉTRIE

Notre problématique est la suivante : « L'instauration d'un traitement antirésorptif osseux peut-elle compromettre la réussite à long terme d'implants ostéointégrés ? Les implants déjà en place sont-ils des facteurs de risque de l'ostéochimionécrose ? »

Pour tenter d'y répondre, nous avons effectué une recherche bibliographique à partir des bases de données PubMed (Medline), et Science Direct en combinant les mots-clés suivants : « bisphosphonates », « denosumab », « antiresorptive agent » et « osseointegrated implant », « dental implant », « osteonecrosis ».

La recherche est étendue sur les 10 dernières années (du 01/01/2009 au 31/12/2018), néanmoins des publications antérieures ont été retenues pour leur pertinence. D'autres articles non répertoriés lors de cette recherche sont issus d'un travail d'investigation à partir de la bibliographie des articles retenus dans un premier temps.

Pour rappel, la pose d'un implant est considérée comme un succès si ce dernier répond aux critères édictés en 1986 par Albrektsson et coll. en 1986 (71), disponibles en annexe.

Critères d'inclusion :

Articles dans lesquels les patients :

- sont porteurs d'implants dentaires ostéointégrés et mis en fonction
- débutent un traitement antirésorptif, dans un cadre bénin ou malin (BPs IV/per os, Dénosumab), au minimum 6 mois après la mise en place implantaire
- présentent ou non des signes d'ostéochimionécrose.

Critères d'exclusion :

- études ne s'intéressant pas au lien BPs-implant
- études portant sur des implants posés au niveau des os longs (ex : tibia)
- études pour lesquelles l'instauration du traitement par bisphosphonates précède la pose implantaire.

L'exclusion de ce dernier point, qui regroupe une majeure partie des articles traitant des relations entre les agents antirésorptifs et les implants dentaires, a permis d'épurer une littérature abondante.

Nous avons également exclu les études qui n'apportaient pas assez d'informations sur les antécédents médicaux et chirurgicaux des patients suivis (durée de traitement anti-résorptif ou date de pose implantaire).

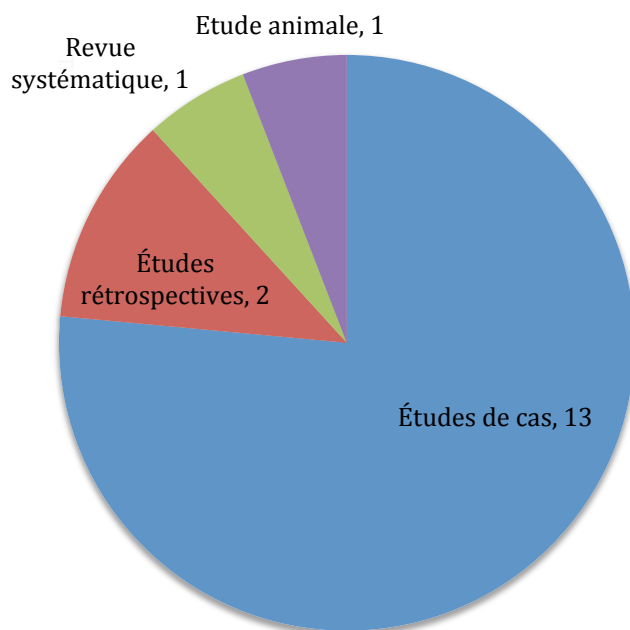
Il convient de rappeler la gradation de la Haute Autorité de Santé pour évaluer le niveau de preuve des études relevées :

Grade des recommandations	Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature
A Preuve scientifique établie	Niveau 1 - essais comparatifs randomisés de forte puissance ; - méta-analyse d'essais comparatifs randomisés ; - analyse de décision fondée sur des études bien menées.
B Présomption scientifique	Niveau 2 - essais comparatifs randomisés de faible puissance ; - études comparatives non randomisées bien menées ; - études de cohortes.
C Faible niveau de preuve scientifique	Niveau 3 - études cas-témoins.
	Niveau 4 - études comparatives comportant des biais importants ; - études rétrospectives ; - séries de cas ; - études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale).

Figure 18 : Grade des recommandations d'après l'HAS (2013)

Au final, notre étude bibliographique rassemble 17 articles d'intérêt répondant à notre problématique, que nous allons détailler selon leur niveau de preuve : revue systématique, études rétrospectives, séries de cas, étude de cas isolé, étude chez l'animal.

La répartition des études retenues est illustrée par le diagramme suivant :



L'analyse de chaque étude de cas, ainsi que de l'une des études rétrospectives (au total 14 études pour 34 patients) nous a permis de compiler les différentes données recueillies dans 2 tableaux disponibles ci-dessous.

Les 3 autres études non retenues n'apportaient pas d'informations supplémentaires par rapport à la lecture de chaque cas ou ne fournissaient pas de données exploitables pour être incluses dans nos tableaux.

Le premier tableau concerne les patients traités dans un cadre bénin, le second concerne les patients traités dans un cadre malin.

Auteur	Age/ Sexe	FDR	Indication	Molécule	Implants perdus/ Implants posés (Localisation)	Temporalité		Stade de l'OCN (selon l'AAOMS)	Niveau de Preuve
						I-BPs	BPs-OCN		
Starck & Eper (1995)	75/F	PF	OP	Eti	5/5 (Md)	28 mois	4 mois	Pas de signe décrit d'OCN	4
Lazarovici (2010)		<i>nr</i>		Ale	<i>nr</i>	22 mois	156 mois	<i>nr</i>	4
Goss (2010)	66/F	Ø	OP	Ale	2/8 (Md)	<i>nr</i>	3 ans	Stade 2	4
	75/F	Ø		Ale puis Ris	1/1 (Md)	20 ans	2,5 mois	<i>nr</i>	
	68/H	D2		Ale	1/1 (Md)	1,5 ans	3 mois	<i>nr</i>	
	70/H	Ø		Ale	2/2 (Md)	<i>nr</i>	10 ans	Pas de signe décrit d'OCN	
Yuan (2012)	69/H	<i>nr</i>	OP	Ris puis Ale	2/2 (Md)	7 ans	3 ans	Stade 2	4
Subramanian (2012)	48/F	Tabac	OP	Ale (50mg/s puis 70)	6/6 (Md)	1 an	6 ans		4
López-Cedrún (2013)	61/F	AIS Tabac	PMR	Ris	1/6 (Mx)	1 an	4 ans	<i>nr</i>	4
Kwon (2014)	73/F	HTA	OP	Ale	1/ ?	108 mois	37 mois	Stade 2	4
	71/F	D2/HTA		Ris	1/ ?	33 mois	13 mois	<i>nr</i>	
	67/F	HypoT		Ale	3 / ?	6 mois	18 mois	Stade 2	
Pogrel (2017)	<i>Nr</i> (11F)		<i>nr</i>	8 : Ale 1 : Zol 2 : Deno	<i>nr</i> (9/11 à la Md)	>1 an	(4,8 ans moyenne)	<i>nr</i>	4

PF : Parafunction - D2 : Diabète de type 2 – AIS : Anti Inflammatoire Stéroïdien – HypoT : Hypothyroïdie - OP : Ostéoporose – PMR : Polymyalgie Rhumatismale

Eti : Etidronate – Ale : Alendronate – Ris : Risendronate – Zol : Zolédronate – Deno : Denosumab

Tableau 1 : Caractéristiques de l'échec implantaire chez les patients traités dans un cadre bénin

Auteur	Age/ Sexe	FDR	Indication	Molécule	Implants perdus/ Implants posés (Localisation)		Temporalité		Stade de l'OCN (selon l'AAOMS)	Niveau de Preuve
							I-BPs	BPs-OCN		
Salvodelli (2008)	75/H	<i>nr</i>	Kp	Zol	<i>nr</i> (Mx)		10 ans	6 mois	Stade 2	4
Lazarovici (2010)		<i>nr</i>		Zol	<i>nr</i>		115 mois	3 mois	<i>nr</i>	4
							125 mois	1 mois	<i>nr</i>	
	65/F	<i>nr</i>	MM	Pam + Zol	?/3 (Md)		58 mois	33 mois	Stade 1	
Junquera (2011)	59/H	AIS	MM	Zol (4mg/m)	1/2 (Md)		1,5 an	17 mois	Stade 2	4
Shirota (2011)	54/F	CRT	Ks	Pam puis Zol	2/2 (Mx)		>6 ans	2 ans	Stade 2	4
Holzinger (2014)		<i>nr</i>		Zol	<i>nr</i>		8 ans	14 mois	<i>nr</i>	4
				(4mg/m)	<i>nr</i>		16 ans	1,5 ans		
					<i>nr</i>		4,5 ans	23 mois		
Matsuo (2015)	66/F	<i>nr</i>	Ks	Zol	3/5 (Md)		2 ans	1,5 an	Stade 2	4
Favia (2015)	61/F	<i>nr</i>	Ks	Zol (4mg/mois)	4/7 (Md)		6 mois	4,5 ans	Stade 2	4

Kp : Cancer de la prostate – Ks : Cancer du sein – MM : Myélome Multiple

CRT : Chimio-radiothérapie – Pam : Pamidronate

Tableau 2 : Caractéristiques de l'échec implantaire chez les patients traités dans un cadre malin

2. RECOMMANDATIONS ACTUELLES DES SOCIÉTÉS SCIENTIFIQUES

Avant la recherche bibliographique, nous nous sommes intéressés aux recommandations les plus récentes établies par différentes sociétés scientifiques.

- American Society of Bone and Mineral Research (2015) & American Association of Oral and Maxillo Surgeons (2014)

L'ASBMR et l'AAOMS sont 2 organismes de référence au niveau international ayant élaboré des consensus scientifiques pour le diagnostic et le traitement des ostéonécroses des maxillaires. Leurs dernières recommandations (22,72) alertent simplement sur le risque d'OCN provoquée par un acte chirurgical, comme la pose d'implant, chez le patient sous traitement anti-résorptif. Elles préconisent notamment chez le patient traité dans un cadre malin de programmer idéalement toute intervention chirurgicale avant le début du traitement.

Ces recommandations n'apportent aucune information sur la prise en charge des patients ayant déjà reçu des implants et commençant un traitement anti-résorptif.

- Société Française de Stomatologie de Chirurgie Maxillo-Faciale & Chirurgie Orale (2012)

Dans ses recommandations de bonne pratique (4), la SFSCMFCO établit les recommandations suivantes pour les patients porteurs d'implants dentaires et candidats à un traitement par BPs :

- 1) Lorsque l'indication du traitement BPs est posée, il est recommandé que le médecin prescripteur informe son patient des risques et des bénéfices associés à la molécule choisie et de la nécessité de consulter un professionnel de la cavité orale pour faire un bilan bucco-dentaire et recevoir les soins appropriés avant l'initiation du traitement par BPs. Il est également recommandé que le médecin prescripteur informe le professionnel de la cavité orale du type de traitement prescrit, de sa durée potentielle, des facteurs de risque d'ONM et de l'évolution prévisible de la pathologie du patient. (AVIS D'EXPERT)

- 2) Afin de réduire le risque de survenue d'ONM, il est recommandé que le professionnel de la cavité orale réalise un bilan bucco-dentaire complet (clinique et radiographique) et tous les soins nécessaires pour obtenir une situation dentaire saine, avant de démarrer le traitement BPs, si l'état de santé du patient le permet.

Le groupe de travail souligne que la dépose du ou des implants ostéointégrés n'a aucune justification, et n'est pas recommandée au seul motif que le patient doit recevoir un traitement par bisphosphonates. (GRADE C)

- 3) Il est recommandé que le professionnel de la cavité orale informe son patient qu'un suivi bucco-dentaire régulier (au minimum 2 fois par an) et des mesures d'hygiène rigoureuses sont indispensables afin de détecter précocement et de traiter toute pathologie péri-implantaire. Le patient doit aussi être informé qu'il doit signaler toute inflammation, douleur, oedème de la muqueuse péri-implantaire à son professionnel de la cavité orale ou à son (ses) médecin(s). (AVIS D'EXPERT)

3. REVUE SYSTÉMATIQUE

Nous avons trouvé une revue systématique qui s'intéresse à l'effet des bisphosphonates sur les implants dentaires et qui a pour objectif secondaire de répondre à notre problématique.

En 2009, Madrid et Sanz (73) publient une courte revue systématique, tirant son essence de 3 études rétrospectives et d'une étude prospective, qui s'intéresse à la pose d'implant chez les patients traités par bisphosphonates et dans un second temps à l'influence que peuvent avoir ces traitements sur des implants ostéointégrés.

Parmi les 4 travaux retenus, seule l'étude rétrospective de Gant et coll. (74) étudie un échantillon de patients porteurs d'implants ayant commencé un traitement par BPs après pose implantaire. Cette étude, qui sera discutée plus bas, ne fait rapport d'aucun échec implantaire, ce qui semble prouver que l'avenir à court terme (1 à 4 ans) des implants n'est pas mis en péril par un traitement par BPs mais l'avenir à long terme est beaucoup plus incertain.

Par conséquent, et en raison du manque d'études cliniques à l'époque sur le sujet, les auteurs ne peuvent répondre clairement à notre problématique. S'appuyant notamment sur une étude de Starck et Eper (2), ils supposent que le traitement par BPs peut influencer le devenir des implants ostéointégrés.

4. ÉTUDES RÉTROSPECTIVES

- En 2014, Holzinger et coll. (75) cherchent à déterminer le temps de développement de l'ostéochimionécrose chez des patients traités par BPs et ayant des implants dentaires.

Le travail des auteurs mêle une analyse de la littérature entre 1978 et 2012 ainsi qu'une étude interne dans leur service de chirurgie orale de Vienne sur 13 patients porteurs d'implants dentaires et traités pour une OCN entre 2004 et 2012.

Les critères d'inclusions sont les suivants :

- traitement par bisphosphonates
- ostéochimionécrose confirmée par une biopsie
- aucun antécédent de radiothérapie au niveau de la sphère oro-facial
- pose d'un implant dentaire avant, pendant ou après le début du traitement par BPs (patients répartis en 3 groupes en fonction du temps implantaire).

Le premier groupe, dans lequel la pose précède le début du traitement, comporte 3 patients pour un total de 8 implants. Les résultats cliniques ont ensuite été ajoutés à ceux de 4 autres études (2,13,76,77), issues de leur propre analyse de la littérature, que nous avons également étudié au cours de notre recherche et que nous détaillerons par la suite.

Les auteurs tirent comme conclusion de leur étude que l'apparition de l'ostéonécrose est significativement retardée lorsque les implants sont posés avant le début du traitement par BPs. Cependant, pour arriver à cet enseignement, les auteurs se basent sur le temps écoulé entre l'implantation et l'apparition de l'OCN (I-OCN). Selon nous, le temps écoulé entre le début du traitement et l'apparition de l'OCN (BPs-OCN) aurait été une donnée de comparaison plus intéressante.

En utilisant cette dernière, nous constatons qu'en moyenne l'apparition de l'OCN est plus rapide chez les patients du 1^{er} groupe, chez qui les implants sont posés avant le début du traitement (18 mois contre 57 et 77 mois pour les deux autres groupes).

Les auteurs concluent également que bien que l'ostéointégration soit un succès, le traitement par bisphosphonates peut porter préjudice aux implants, et ce même après plusieurs années. La péri-implantite pouvant accélérer ce phénomène, l'hygiène bucco-dentaire du patient doit être optimal pour prévenir ces risques d'OCN.

Les principales limites de cette recherche restent la faible taille de l'échantillon et l'absence de considérations pour l'intégration fonctionnelle des implants.

- En 2008, Grant et coll. (74) lancent une grande étude en ligne sur 1 319 femmes âgées de 40 ans ou plus et ayant reçu des implants dentaires. Parmi les patientes ayant répondu à l'enquête, 115 ont déclaré une prise de BPs oraux, dont 26 patientes (22%) chez qui le traitement débutait après la pose des implants.

Après un questionnaire et un examen clinique, les auteurs n'ont pas mis en évidence de cas d'OCN péri-implantaire chez les patientes ayant répondu à l'enquête.

Il faut cependant noter que cette étude présente une limite importante puisque seulement 72 de ces patientes ont été examinées, et nous ne connaissons pas dans ce cas la proportion de patientes ayant débuté leur traitement par BPs après la pose d'un ou plusieurs implants. Ce manque de renseignement ne nous permet pas d'analyser les résultats de Grant et coll. dans le cadre de notre problématique.

Pour les 43 patientes restantes, les auteurs se basent sur leur réponse à la question suivante : « avez-vous déjà eu des douleurs, un gonflement, ou une exposition d'os au niveau de l'un de vos implants ? » pour exclure le diagnostic d'OCN péri implantaire. Nous savons pourtant que le développement de l'ostéonécrose peut être silencieux, sans exposition et dans une zone difficile d'accès.

5. ÉTUDES DE CAS

Les articles de plus faible niveau de preuve, retenus selon le protocole méthodologique détaillé plus haut, sont ceux qui ont permis de mettre en lumière le plus de cas d'échecs sur des implants ostéointégrés après traitement par BPs. Afin d'essayer de comprendre les causes et les mécanismes de ces échecs, nous avons procédé à la description des 13 publications retenues.

Les cas suivants détaillent des complications produites au niveau de dispositif implantaire, au moins 6 mois après la pose de ce dernier. Ils mêlent aussi bien les traitements par voie orale que par voie intraveineuse et sont classés par ordre chronologique.

Starck et Eper (2) (1995)

En 1995, 8 ans avant la description de l'ostéochimionécrose par Marx, Starck et Eper sont les premiers à mettre en évidence une perte d'implants ostéointégrés après traitement par bisphosphonates. Un traitement par Etidronate Disodique (DIDRONEL®) est débuté 28 mois après pose de 5 implants mandibulaires, 4 mois après instauration de ce traitement, la patiente présente des douleurs et au vue de l'importante perte osseuse, les implants sont déposés (**Fig. 19 & 20**). Les auteurs concluent que cet échec est dû aux bisphosphonates et recommandent aux patients porteurs d'implants dentaires de renoncer à un traitement par BPs.

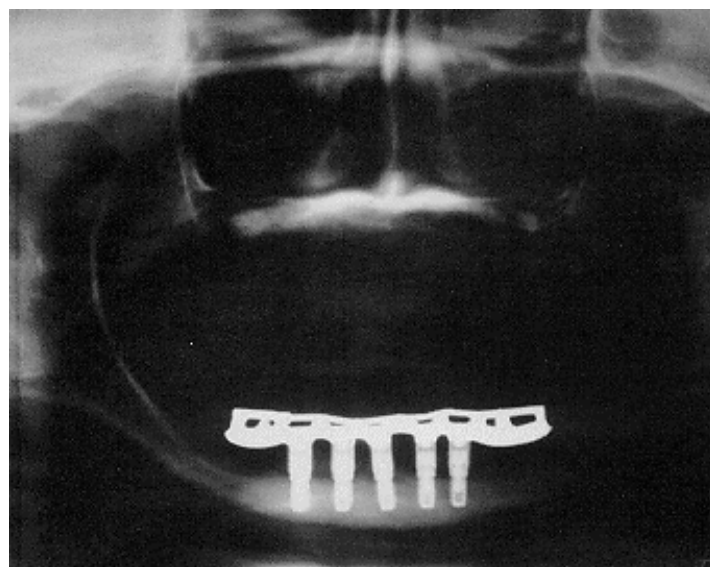


Figure 19 : Radiographie panoramique 1 an après la pose d'implant mandibulaire, d'après Starck et Eper (2)

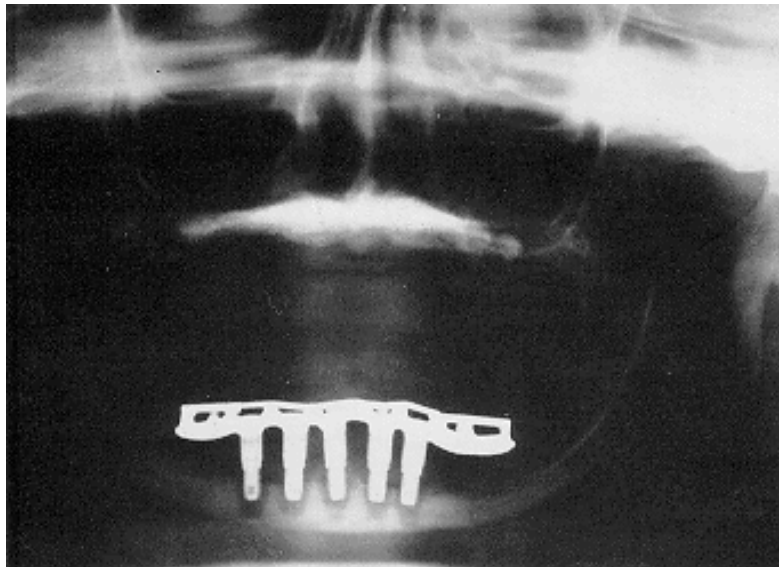


Figure 20 : Radiographie panoramique montrant l'ostéolyse diffuse autour des 5 implants, 4 mois après l'instauration du traitement par BPs, d'après Starck et Eper (2)

Cette étude peut paraître pionnière pour exposer le phénomène d'ostéonécrose lié aux BPs mais l'analyse de cette dernière met en évidence plusieurs biais. Les auteurs ont tout d'abord reporté l'existence chez la patiente d'une parafonction après la mise en charge implantaire qui pourrait être un facteur de cet échec tardif. De plus, les auteurs n'ont pas fait mention d'une cicatrisation incomplète ou retardée après retrait des implants, qui permettrait le diagnostic d'une OCN.

Enfin, le Didronel® est un bisphosphonate de 1^{ère} génération, le moins puissant du marché, qui ne contient pas d'azote. Or dans ses études sur l'OCN, Marx (2007) émet l'hypothèse que les bisphosphonates de 1^{ère} génération ne contenant pas d'azote ne peuvent être responsables d'une ostéonécrose (37).

Savoldelli et coll. présentent un cas de nécrose maxillaire sous bisphosphonates, survenant 10 ans après la mise en place d'implants dentaires chez un patient traité pour des métastases osseuses d'origine prostatique.

Ici, le patient, sans aucun antécédent de radiothérapie, présente une exposition de l'os, siège d'une nécrose surinfectée, et des spires de plusieurs implants après 6 mois de traitement intraveineux d'acide Zolédronique (ZOMETA®, 4mg/ mois) (**Figure 21 & 22**).



Figure 21 : Ulcération gingivale supérieure droite avec exposition des implants, d'après Savoldelli et coll. (78)

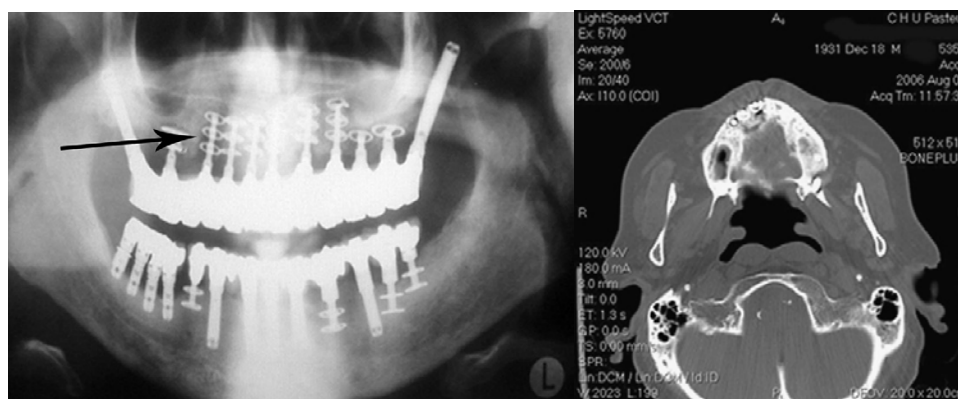


Figure 22 : Examens radiographiques, la zone radioclaire péri-implantaire témoigne de l'ostéonécrose, d'après Savoldelli et coll. (78)

D'après l'analyse histopathologique, les tissus étaient colonisés par des colonies d'*Actinomyces* et un infiltrat leucocytaire. Aucun signe de malignité n'a été retrouvé.

Les auteurs ne donnent pas plus d'informations sur le suivi et le traitement chez ce patient mais ils ne mettent pas en évidence de facteurs déclenchant et appellent à prendre en compte la présence d'implants dentaires dans la balance « bénéfique/risque » avant d'instaurer un traitement par BPs.

En 2010, Lazarovici et coll. reportent 27 cas d'ostéochimionécroses associées à des implants dentaires parmi lesquels 4 concernaient des implants posés avant instauration du traitement par BPs. Seulement un de ces cas est succinctement présenté.

Une patiente de 65 ans a reçu 3 implants dentaires en secteur 4 (**Fig. 23a**). 58 mois plus tard, elle commence un traitement combinant le Zolédronate et le Pamidronate pour le traitement d'un myélome multiple. Une OCN spontanée s'est développée après 33 mois de traitement. Un séquestre osseux se devine en mésial de l'implant le plus antérieur. (**Fig. 23b**)

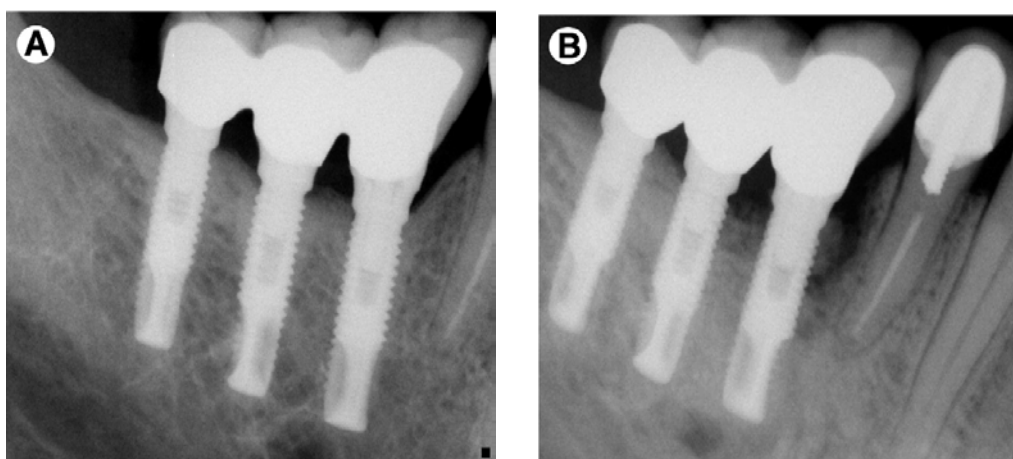


Figure 23 : a) Radiographie secteur droit mandibulaire avant l'instauration des BPs.
b) Radiographie après 33 mois de traitements par BPs IV (d'après Lazarovici et coll.(13))

Les auteurs ont remarqué que l'apparition de l'ostéochimionécrose était plus rapide chez les patients traités par BPs IV, et ce même lorsque la pose implantaire précède le début du traitement anti-résorptif.

Le protocole de traitement spécifique proposé par les auteurs est détaillé plus bas.

En 2010, Goss et coll mettent en place une étude de grande ampleur en Australie visant à déterminer le nombre d'échec implantaire lié aux bisphosphonates. Sur 16 000 patients porteurs d'implants dentaires identifiés, 7 cas d'ostéochimionécroses ont été isolés dont 4 concernant une perte d'ostéointégration après instauration d'un traitement par BPs.

Un cas d'OCN étendue est brièvement illustré dans l'article, mais la qualité des radiographies ne nous permet pas de le retranscrire dans notre travail.

Supposant que 5% de la population est sous bisphosphonates (la proportion réelle n'est pas connue), les auteurs estiment le taux d'échecs à 0,89%.

Cependant, ce taux est un taux global et n'apporte aucune information sur la proportion d'échec chez les patients porteurs d'implants ostéointégrés au moment du traitement.

Les auteurs proposent le cas d'un homme de 59 ans, chez qui l'avulsion de 34, après échec de traitement endodontique, est suivie d'une implantation 1 mois plus tard (**Fig. 24a**).

2 implants sont placés en 2 temps chirurgicaux et restent enfouis pendant 6 mois (**Fig. 24b**).

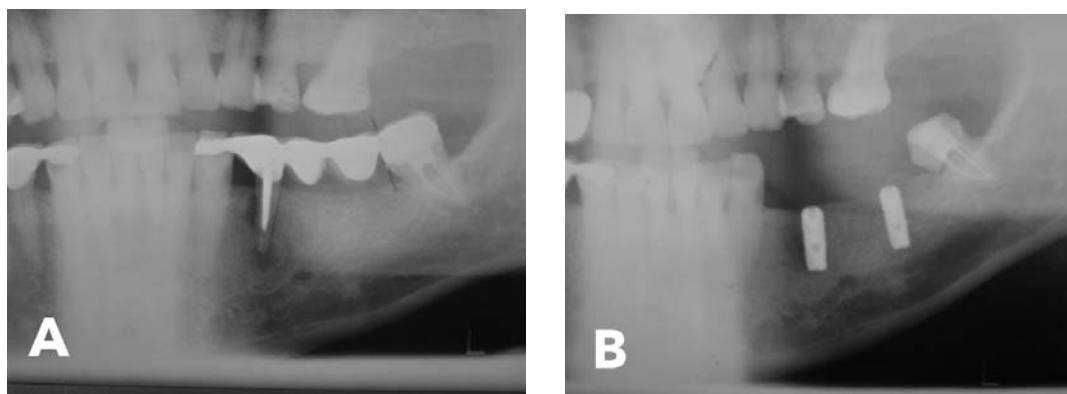


Figure 24 : a) OTP révélant une lésion péri-radicaire de 34
b) OTP, 5 mois après pose des implants, avant leur mise en charge (d'après Junquera et coll. (80))

4 mois après la mise en charge implantaire, un myélome multiple est diagnostiqué.

Le patient est adressé 1 mois plus tard aux auteurs pour douleurs et tuméfactions mandibulaires. L'examen clinique relève un épaissement cortical sans exposition osseuse ni fistule et sans paresthésie labiale. L'examen radiologique révèle une importante zone de radioclarité au niveau de l'implant en position 36 et de la dent 37, le diagnostic posé est celui du myélome multiple avec implication de l'os mandibulaire (**Fig. 25a**).

Le patient reçoit un traitement par chimiothérapie accompagné en complément d'injections mensuelles de Zolédronate (4mg/mois pendant 17 mois). Au bout de 7 mois, la régression de la lésion est quasi complète (**Fig. 25b**).

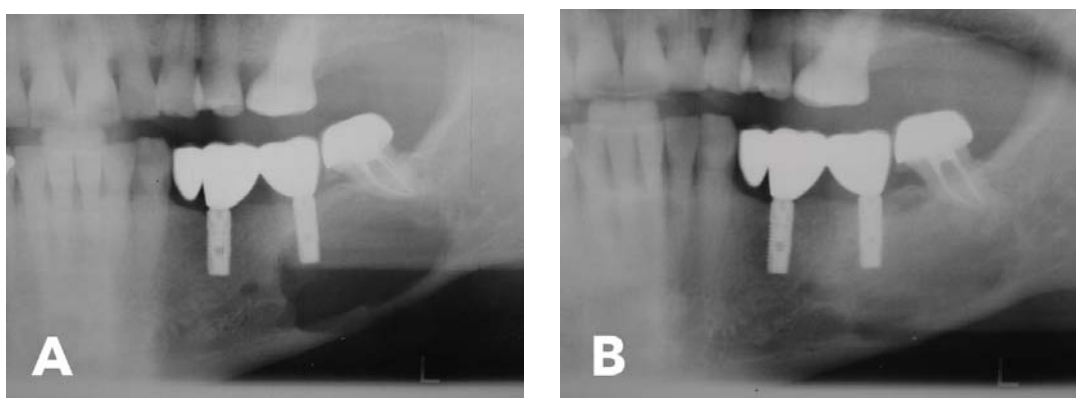


Figure 25 : a) OTP révélant l'ostéolyse associée au myélome multiple
b) OTP révélant la régression de la lésion (d'après Junquera et coll. (80))

L'année suivante, soit 2 ans après la mise en charge implantaire, le patient présente une paresthésie labiale inférieure gauche ainsi qu'une gêne au niveau du site implantaire. L'examen endobuccal révèle une exposition de l'os alvéolaire ainsi qu'un écoulement purulent en regard de l'implant en position 36 (**Fig. 26a**).

L'examen panoramique montre une légère radioclarité. L'examen 3D laisse apparaître quant à lui des zones de densité inégales faisant suspecter une nécrose osseuse (**Fig. 26b**).

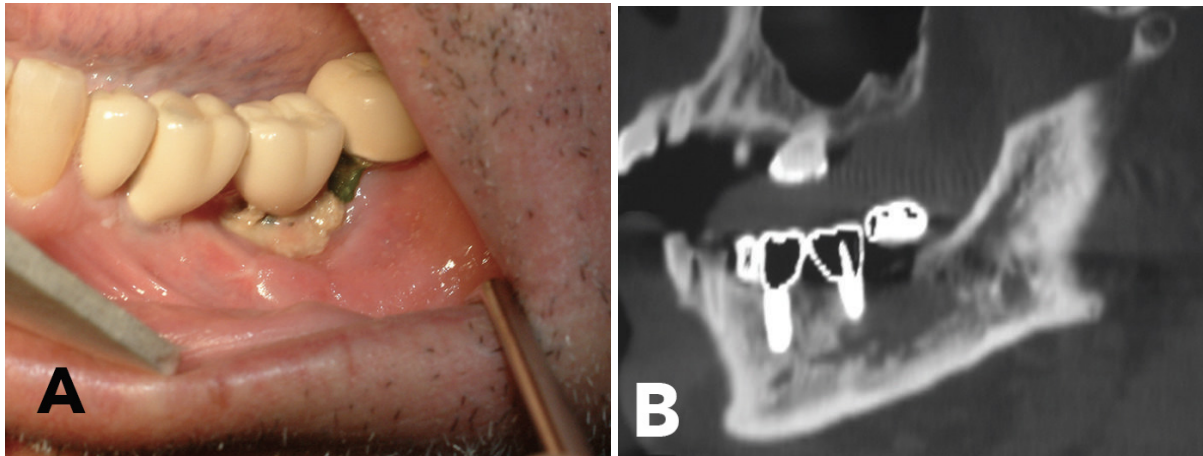


Figure 26 : a) Vue intra-buccale, de l'exposition osseuse en regard de 36
b) Coupe CBCT associée à la zone d'intérêt, avec une zone radioclaire en regard de l'implant
(d'après Junquera et coll. (80))

Un traitement conservateur associant des antibiotiques (Amoxicilline + Ac. Clavulanique) ainsi que des bains de bouche (Chlorhexidine) est prescrit.

La biopsie effectuée révèle une nécrose osseuse avec colonisation superficielle par des micro-organismes. L'électrophorèse est normale, l'hypothèse d'une récurrence du myélome multiple est écartée et les auteurs posent le diagnostic d'une OCN.

Après 3 mois de traitement, il n'y a pas de réductions des symptômes ni de régression de l'exposition osseuse (**Fig. 27a**). La décision est prise de retirer le séquestre osseux devenu mobile et englobant l'implant (**Fig. 27b**).

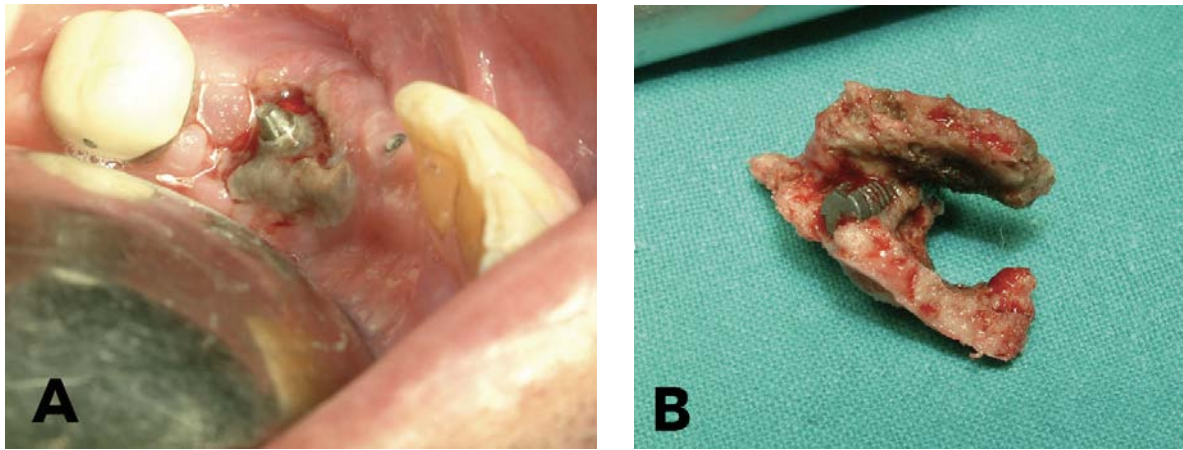


Figure 27 : *a) Zone d'exposition osseuse après 3 mois de traitement conservateur
b) Pièce d'exérèse : séquestre osseux incluant l'implant 36 (d'après Junquera et coll.(80))*

1 mois plus tard, la fermeture muqueuse est complète et le site d'extraction est propre. Les douleurs ont disparues et le traitement par Zolédronate a été stoppé.

Les auteurs ne fournissent pas de vue post-opératoire, mais il n'est pas fait mention d'une dépose de l'implant le plus antérieur. Ce dernier, bien que posé dans le même temps et le même secteur que l'implant en position 36, n'a pas été concerné par l'OCN.

La présence de l'implant en elle-même ne peut donc pas, dans ce cas, être l'unique cause de l'OCN, laissant supposer l'existence de différents facteurs (intégration occlusale, fragilisation du secteur par un myélome multiple...)

Les auteurs s'intéressent au cas d'une femme de 54 ans qui a bénéficié de la pose de 2 implants maxillaires suivi d'une mastectomie dans le cadre d'un cancer du sein.

4 ans plus tard, pour le traitement de métastases osseuses et hépatiques, la patiente subit une chimiothérapie et une radiothérapie. Elle reçoit également 17 injections mensuelles de Pamidronate suivies de 9 injections de Zolédronate.

Après 2 ans de traitement par BPs, la patiente présente des ulcérations gingivales, des douleurs aiguës et spontanées accompagnées d'une exposition osseuse au niveau des implants secteur 2, fonctionnellement intégrés depuis 6 ans (*Fig. 28a*).

À l'examen clinique, les auteurs constatent une exposition osseuse brune au niveau de l'implant 26 et une légère résorption osseuse à la radiographie. Le CBCT révèle un début de séquestration avec une irrégularité des trabécules osseuses (*Fig. 28b*).

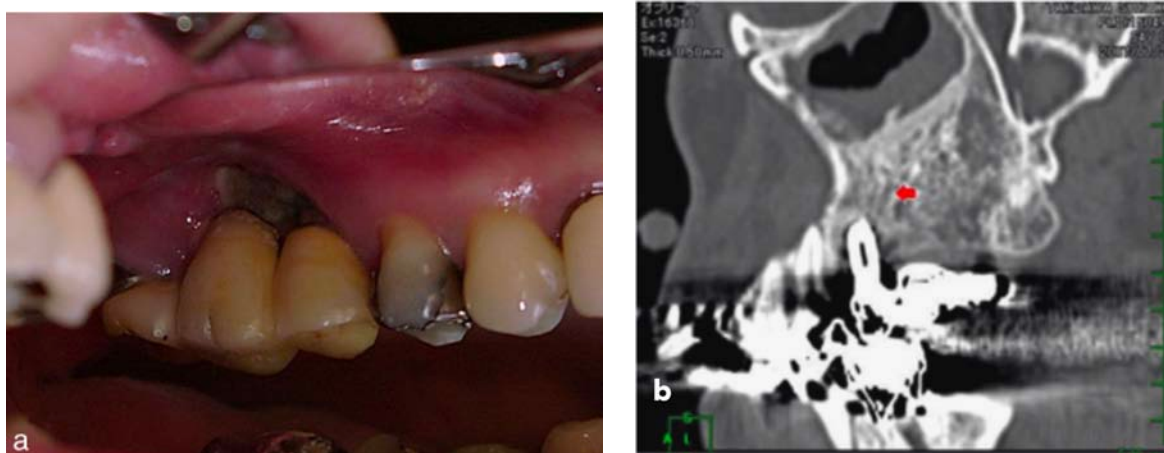


Figure 28 : a) Vue intra-buccale d'une exposition osseuse en vestibulaire en regard de l'implant 26
b) Coupe CBCT axial secteur 2 (d'après Shirota et coll. (81))

Malgré des traitements antibiotiques et antiseptiques, il n'y a aucune disparition des symptômes. Une biopsie est réalisée afin d'écarter l'hypothèse de métastase osseuse. Cette dernière met en évidence la présence de cellules inflammatoires et confirme le diagnostic d'OCN. Il a été choisi de procéder au retrait des implants (bien que non mobiles) et un curetage de l'os nécrosé.

Après dépose des implants, ceux-ci restent fermement ancrés à l'os péri implantaire (*Fig. 29*).

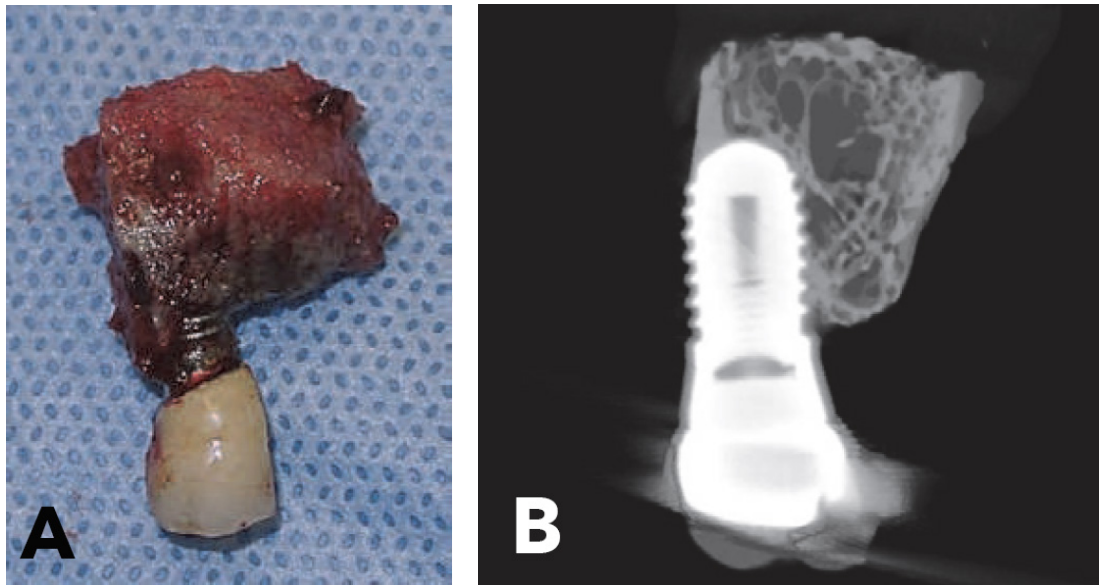


Figure 29 : a & b) Pièce d'extraction avec implant adhérent au séquestre osseux & coupe scanner correspondante (d'après Shirota et coll. (76))

Après une analyse histologique, les auteurs ont émis plusieurs hypothèses sur les causes de l'OCN : (*Fig. 30*)

- inhibition excessive du turn over osseux due au BPs contenant un groupe azoté
- forces occlusales directement transmises à l'os ce qui activerait le métabolisme osseux local libérant les BPs accumulés dans l'os à un niveau élevé
- les BPs contenant un groupe azote entraînent des réactions inflammatoires, induisent l'apoptose des ostéoclastes (82) et inhibent l'activité épithéliale (83)
- augmentation du risque d'infection bactérienne lié à la baisse de l'immunité
- réactions inflammatoires accrues dues aux interactions entre les lipopolysaccharides bactériens à gram négatif et les BPs
- diminution du débit sanguin par inhibition de la vascularisation et obstruction vasculaire.

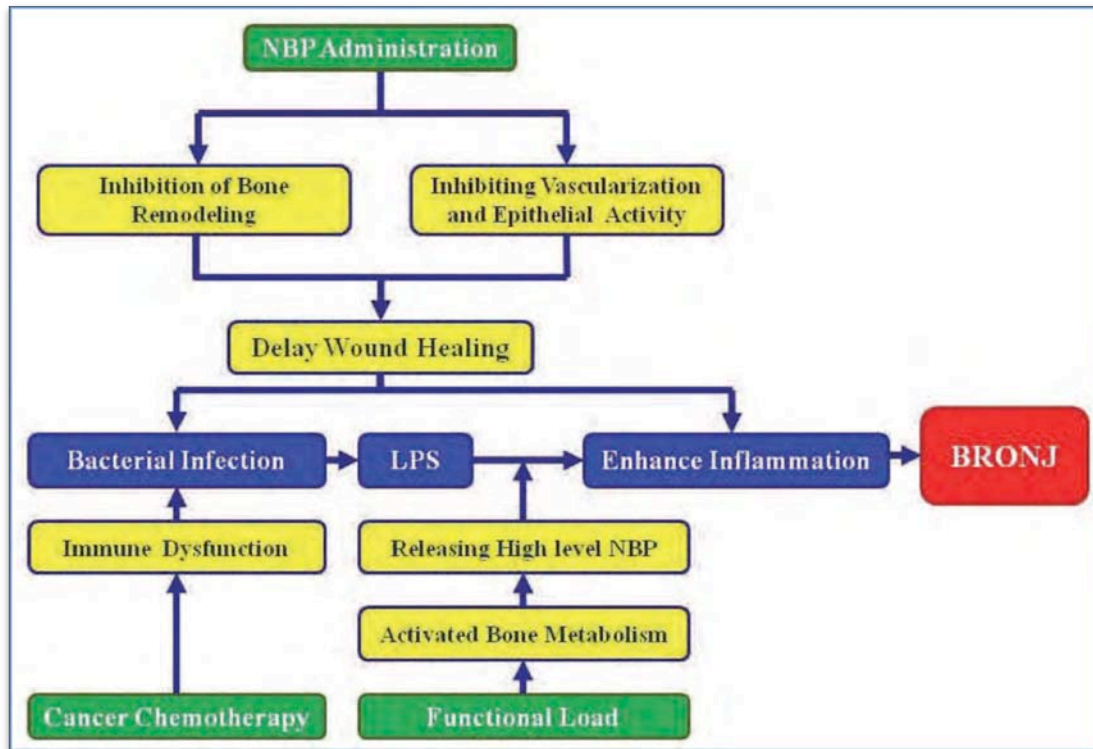


Figure 30 : Hypothèse du mécanisme d'ostéochimionécrose autour des implants (d'après Shiota et coll. (76))

Yuan et coll. (77) (2012)

Yuan et coll. (2012), rapportent le cas d'un homme de 69 ans qui a bénéficié de la pose de 2 implants en position 36 et 37 en 1998. Une ostéoporose a été diagnostiquée 7 ans plus tard, traitée par Risédronate pendant 2 ans puis Alendronate pendant 1 an.

En mai 2008, des douleurs, une tuméfaction et un écoulement purulent apparaissent au niveau de l'implant en position 36. La radiographie rétro-alvéolaire montre une zone de radioclarité entre la dent 35 et l'implant en position 36 (*Fig. 31a*). À l'examen clinique, la dent 35 est vitale alors que le sondage parodontal est profond au niveau de l'implant 36 et associé à un écoulement purulent. Après une phase chirurgicale de débridement, l'implant en position 36 a finalement été déposé. Le site d'extraction n'a pas cicatrisé malgré un débridement et une antibiothérapie, avec notamment la présence d'un séquestre osseux (*Fig. 31b et Fig. 32a*).

Le diagnostic d'OCN a été posé notamment en raison du caractère incontrôlable de la pathologie, différent du phénomène de la péri-implantite.

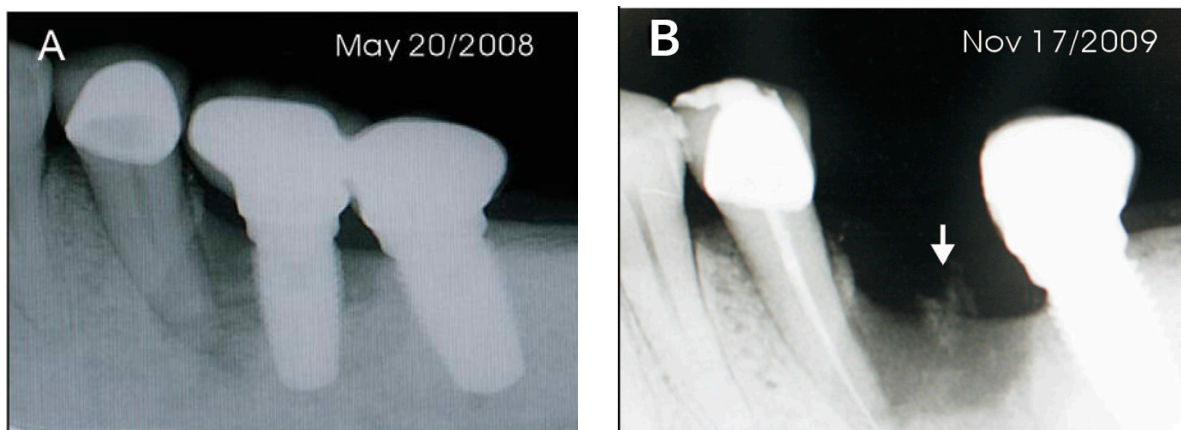


Figure 31 : a) Radiographie rétro-alvéolaire révélant une radioclarité entre la dent 35 et l'implant 36
 b) Radiographie après dépose de l'implant avec séquestre osseux (d'après Yuan et coll. (77))

6 semaines après l'intervention et en l'absence de disparition des symptômes, une seconde intervention est programmée, avec une élimination du tissu de granulation, du séquestre osseux ainsi que la dépose par précaution de l'implant en position 37 qui présentait 4 spires exposées.

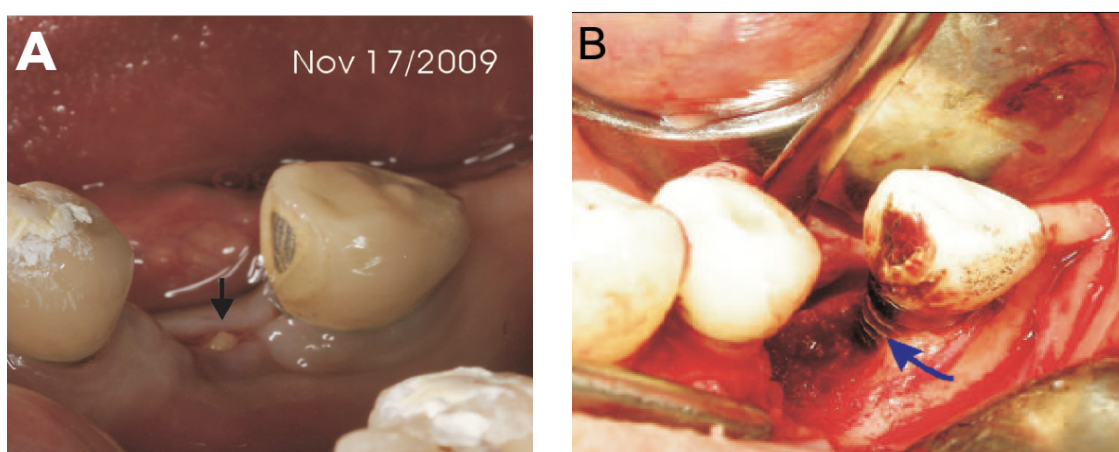


Figure 32 : a) Vue intra-buccale du séquestre osseux après dépose de l'implant 36
 b) Vue intra-buccale montrant les spires exposées de l'implant 37 (d'après Yuan et coll. (77))

Après une analyse au microscope, l'implant est apparu ostéo-intégré mais les espaces médullaires à proximité étaient vides. L'os nécrosé environnant était accompagné d'un tissu de granulation fibreux et d'une importante colonisation bactérienne.

Les auteurs émettent les hypothèses suivantes pour expliquer le phénomène d'OCN :

- après un traitement de longue durée par BPs, l'équilibre dynamique entre les tissus durs et mous pourrait changer. Le processus de remodelage normal peut être perturbé en faveur des tissus durs et acellulaires
- inhibition des macrophages par les BPs, favorisant les risques d'infections

Nous sommes en présence du cas d'une femme de 48 ans, totalement édentée, porteuse depuis 2003 de 6 implants sous une prothèse fixée mandibulaire ; une visite de contrôle est effectuée tous les ans pour s'assurer de leur bonne intégration. (*Fig. 33a*)

- novembre 2004 : diagnostic d'ostéoporose, par réduction significative de la Densité Minérale Osseuse (DMO) ; début d'un traitement par Alendronate (50mg/sem)

- novembre 2009 : posologie augmentée à 70mg/sem

- décembre 2010 : le médecin traitant conseille d'interrompre le traitement BPs car il n'y a pas eu d'augmentation de la DMO

- janvier 2011 : la patiente se plaint d'une perte progressive de sa prothèse mandibulaire depuis 2 mois et de douleurs (EVA 6-7), il n'y a pas de signes cliniques d'ostéochimionécrose et l'examen radiographique met en évidence des lésions osseuses étendues sur chaque implants, qui présentent pour certains une mobilité importante (*Fig 33b*). La dépose des implants est programmée, à laquelle s'ajoute un curetage du tissu de granulation. Une guérison complète est observée à 6 mois.

Les auteurs émettent l'hypothèse que les propriétés biomécaniques de l'os sont compromises après un traitement anti résorptif à long terme de BPs (minéralisation accrue, collagène altéré, morphologie osseuse homogène donc plus favorable à la propagation des fissures liées à l'occlusion).

Les auteurs supposent que cet échec peut être analogue à une fracture atypique du fémur rencontrée avec des bisphosphonates à long terme (mauvaise qualité osseuse liée à l'ostéoporose et au traitement à long terme par BPs).

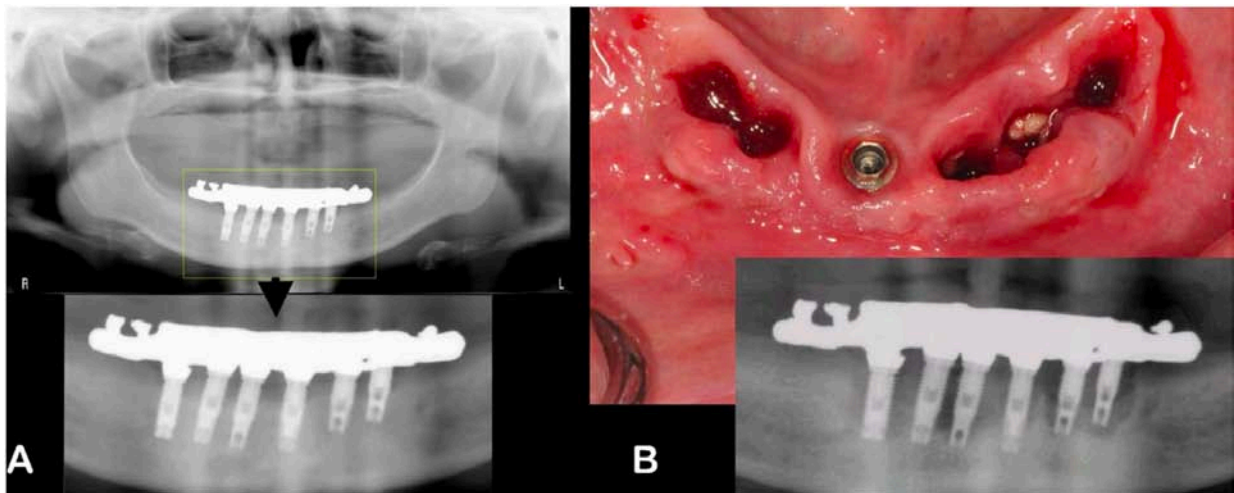


Figure 33 : a) Radiographie panoramique illustrant l'ostéointégration des implants
b) Cliché intrabuccal de l'échec implantaire associé à la radiographie panoramique avant dépose
(d'après Subramanian et coll. (84))

López-Cedrún et coll. (61) (2013)

Au sein d'une étude rétrospective multicentrique, López-Cedrún et coll. cherchent à décrire les caractéristiques de l'ostéochimionécrose chez des patients porteurs d'implants. Pour cela, ils s'appuient sur les dossiers médicaux ainsi que sur les données cliniques et radiologiques de 9 patients sous BP oraux.

Une seule patiente (sur les 9) était porteuse d'implant dentaire avant instauration du traitement. Le cas clinique n'est pas détaillé mais les données disponibles ont été ajoutées au tableau récapitulatif (*Tableau 1* p.38)

Cette étude décrit le cas de 19 patients porteurs d'implants chez qui il a été diagnostiqué une ostéonécrose des maxillaires. Parmi eux, 3 patients ont débuté leur traitement, par voie orale, après mise en place des implants.

- Patient 1: les implants sont en place depuis 108 mois, l'OCN se développe après 27 mois de traitement. Un séquestre osseux est retrouvé autour du site de l'implant déposé.

- Patient 2 : les implants sont en place depuis 33 mois, l'OCN se développe après 13 mois de traitement. Les implants sont déposés, un séquestre osseux reste adhérent à la pièce d'extraction (Séquestre en bloc) (**Fig. 34**).

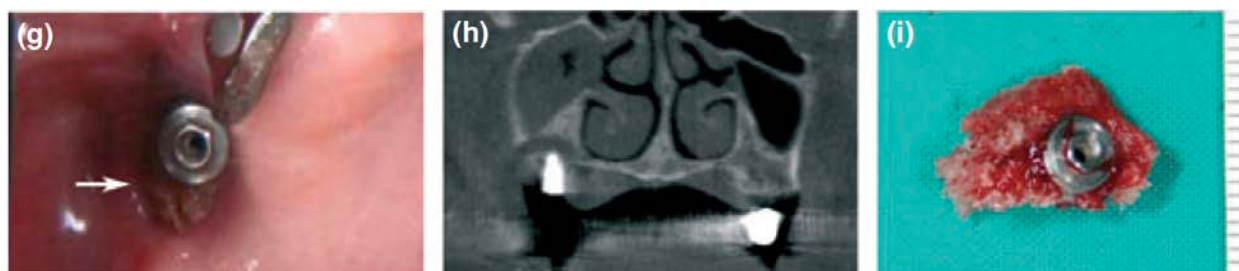


Figure 34 : (d'après Kwon et coll. (69))

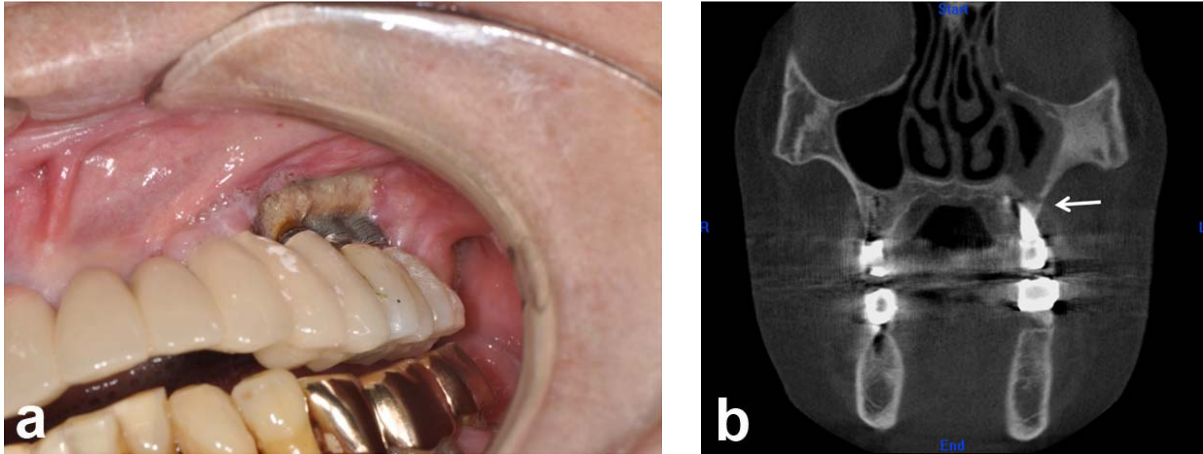
a) Vue intra-buccale d'une exposition osseuse en regard de l'implant en position 36

b) Coupe CBCT frontale associée

c) Pièce d'exérèse présentant l'implant adhérent au tissu osseux

- Patient 3 : Les implants sont en place depuis 6 mois, l'OCN se développe après 18 mois de traitement. Nous observons une exposition d'os nécrosé ainsi qu'une fracture alvéolaire visible en radiographie (CBCT) (*Fig. 35*).

Les limites de l'os nécrosé sont irrégulières et en contact avec un tissu inflammatoire. Le traitement engagé est ici la dépose des 3 implants associée à un curetage de l'os nécrosé.



*Figure 35 : a) Vue intra-buccale d'OCN péri-implantaire secteur 2
b) Coupe CBCT associée montrant une fracture alvéolaire (d'après Kwon et coll. (69))*

Cette étude a pour but de suivre l'état des implants dentaires chez des patientes ayant reçu des bisphosphonates par voie intraveineuse dans le traitement d'un cancer du sein.

Sur 3 ans, les auteurs ont pratiqué un examen endo-buccal chez 44 patientes traitées par BPs IV, dont 6 était porteuses d'implants dentaires. Dans chaque cas, les implants étaient déjà présents au moment de l'administration des BPs.

3 patientes ont développé une OCN : 2 en dehors du site implantaire et 1 au niveau du site implantaire. Le cas de cette dernière est décrit dans l'article.

Une femme de 61 ans reçoit des implants en 2006, sans qu'aucune résorption ne soit observée lors des différents rendez-vous de maintenance jusqu'en février 2008. L'administration de Zolédronate débute en juillet 2008. L'oncologue rapporte des manifestations intra-buccales et interrompt le traitement après 18 mois.

En consultation, les auteurs observent une inflammation de la gencive péri-implantaire sans exposition osseuse (**Fig. 36a**), accompagnée d'une ostéolyse autour des implants mandibulaires à l'examen radiographique (**Fig. 36b**).

Après 4 mois de traitement conservateur, la symptomatologie s'est atténuée mais la nécrose osseuse est apparente avec la présence d'un séquestre associé (Stade 2 de l'AAOMS) (**Fig. 36c et 36d**).

Une résection sera pratiquée sur le site d'OCN ainsi que la dépose des 3 implants mandibulaires, qui restent fermement adhérents à la pièce osseuse (**Fig. 36e et 36f**).

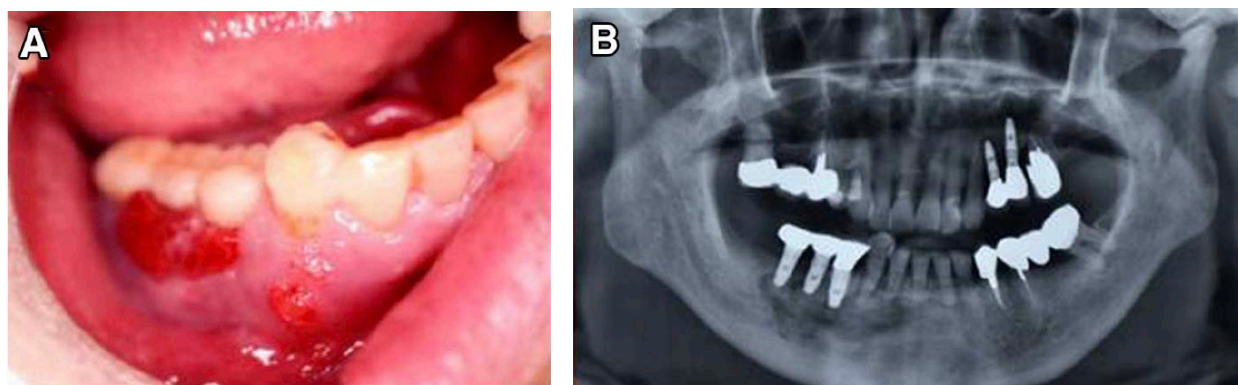


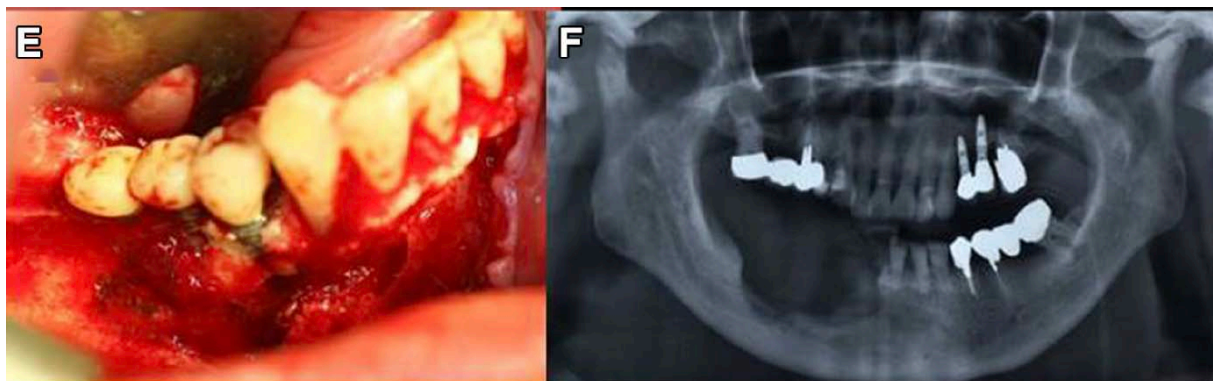
Figure 36 : (d'après Matsuo et coll. (85))

- a) Vue intra-buccale d'une gencive péri-implantaire érythémateuse secteur 4
- b) Radiographie panoramique montrant l'ostéolyse autour des implants 45-46-47



c) Vue intra-buccale après 4 mois de traitement conservateurs, exposition osseuse au niveau de l'implant 46

d) Coupe CBCT associée révélant la présence d'un séquestre osseux



e) Vue clinique secteur 4 lors de la chirurgie de résection

f) Radiographie panoramique post-opératoire

La patiente était également porteuse de 2 implants maxillaires qui n'ont pas été le siège d'une nécrose osseuse.

Malgré ce cas d'OCN péri-implantaire, les auteurs considèrent que l'implant en lui-même ne peut être considéré comme un facteur de risque significatif de l'OCN.

Pour appuyer cette affirmation, nous pouvons noter que chez 2 patientes examinées, une OCN s'est développée, de façon spontanée, sur des dents naturelles sans concerner les implants.

Chez 3 autres patientes, malgré l'administration de Zolédronate et la présence d'implants, aucune symptomatologie d'OCN ne s'est déclarée.

Dans cette étude publiée en 2015, les auteurs décrivent le cas d'une patiente de 66 ans traitée d'un cancer du sein en 2005. En 2008, 7 implants dentaires sont posés, 6 à la mandibule et un au maxillaire. 6 mois plus tard, suite à l'apparition de métastases osseuses, un traitement par Zolédronate (4mg/mois) est administré pendant 33 mois.

En octobre 2013, la patiente présente une nécrose osseuse autour de 4 implants mandibulaires, associée à des douleurs, une suppuration et une paresthésie du nerf alvéolaire inférieur droit (**Fig. 37**).



Figure 37 : Vue intra-orale de l'exposition osseuse autour de 2 implants secteur 4 (Favia et coll. (86))

La radiographie montre une zone radioclaire englobant 4 implants, aux contours flous, qui s'étend du secteur postérieur mandibulaire droit à la région prémolaire gauche (**Fig. 38**).



Figure 38 : Radiographie panoramique montrant une zone radioclaire s'étendant de l'implant en position 46 jusqu'à 31 (Favia et coll. (86))

La coupe CBCT met en évidence des lésions ostéolytiques mandibulaires, en rapport avec 4 implants (31, 41, 44, 46) ainsi que le nerf alvéolaire inférieur (**Fig. 39**).

3 implants (16, 35 et 36), sur les 7 au total, ne présentent pas d'atteintes osseuses et restent correctement ostéointégrés.

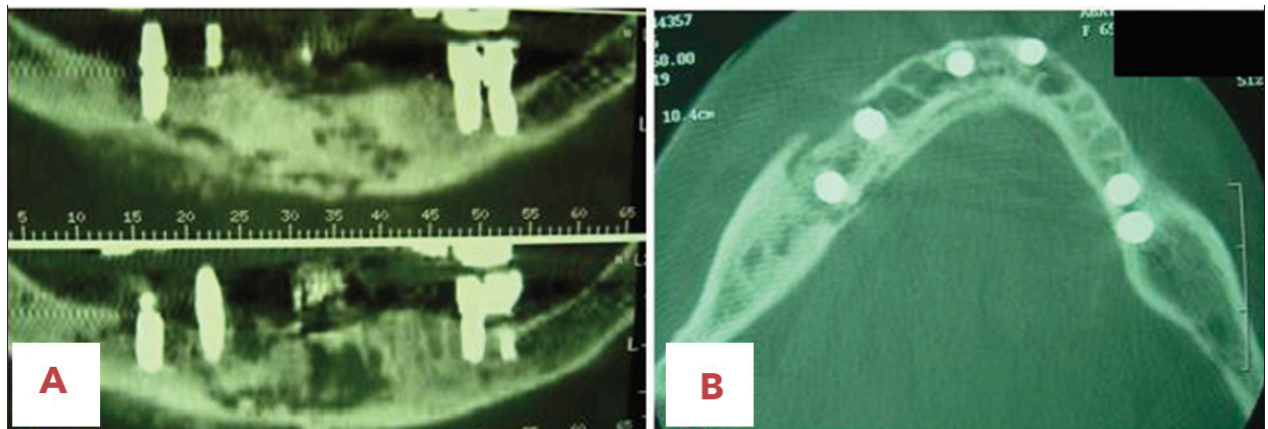


Figure 39 : a) et b): Coupes CBCT au niveau mandibulaire (Favia et coll. (86))

Dans un premier temps, un traitement antibiotique associant le Métronidazole (1g/j) et le Ceftriaxone (1g/j) est prescrit. La patiente subit ensuite une intervention, sous anesthésie générale consistant en une résection osseuse partielle allant du site de 48 à 35, accompagnée de la dépose de 4 implants. La guérison est complète et à un an, aucune récurrence n'est observée au niveau du site opératoire (**Fig. 40**).

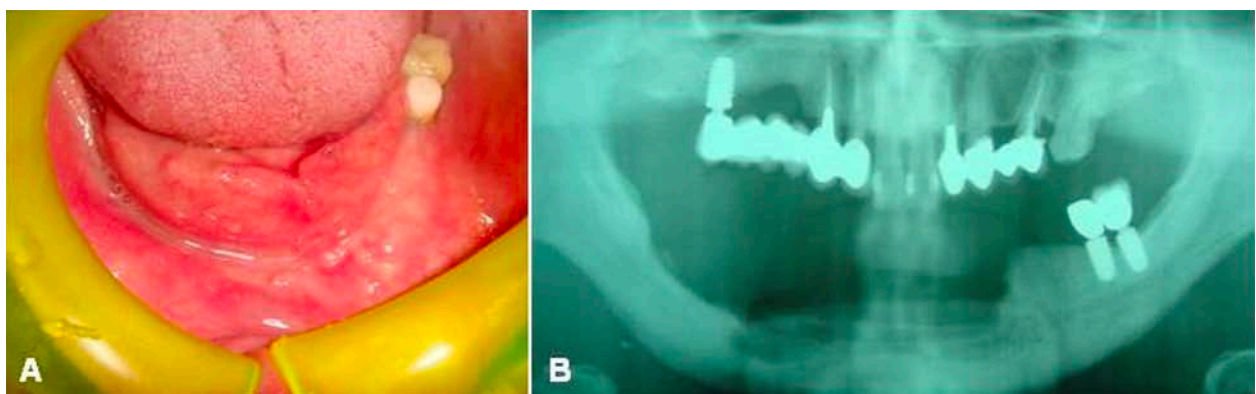


Figure 40 : Vue clinique (a) et radiologique (b) de la plaie chirurgicale, 11 mois après l'intervention. (Favia et coll.(86))

Les auteurs ont effectué une analyse histo-pathologique des pièces d'exérèse. Cet examen a dévoilé qu'environ 5% du tissu analysé était composé de tissu néoplasique, traduisant la présence de métastases sur la pièce osseuse.

L'os autour des deux implants examinés, bien que toujours au contact de la surface implantaire, est nécrosé, de même que l'os alvéolaire périphérique. Les systèmes de Havers sont vides d'éléments cellulaires et accompagnés d'un important infiltrat inflammatoire. (*Fig. 41*)

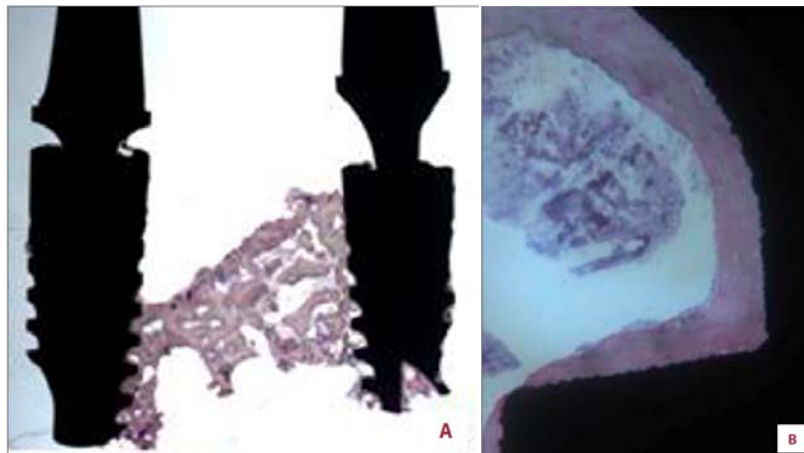


Figure 41 : Echantillon non décalcifié d'une nécrose osseuse étendue autour de l'implant

Les analyses histologiques sont en faveur d'une ostéochimionécrose : l'os péri-implantaire est nécrosé, avec la présence d'un important infiltrat inflammatoire.

D'après les caractéristiques histologiques de la lésion, les auteurs supposent que l'OCN est antérieure à la colonisation des cellules néoplasiques, et que l'inflammation chronique associée à l'OCN liée aux implants a favorisé cette colonisation.

En 2017, Pogrel et coll. relatent le cas de 11 femmes chez qui l'échec implantaire s'est déclaré plusieurs années après la pose. Dans chaque cas, l'échec est apparu après traitement à long terme (en moyenne 4,8 ans) par un anti-résorptif osseux.

Sur les 11 patientes, 2 ne sont pas sous BPs mais sous denosumab. Les auteurs n'ont pas regroupé leurs données sous forme de tableau exhaustif mais ont cependant détaillé les 3 cas cliniques suivants :

- Patient 1 :

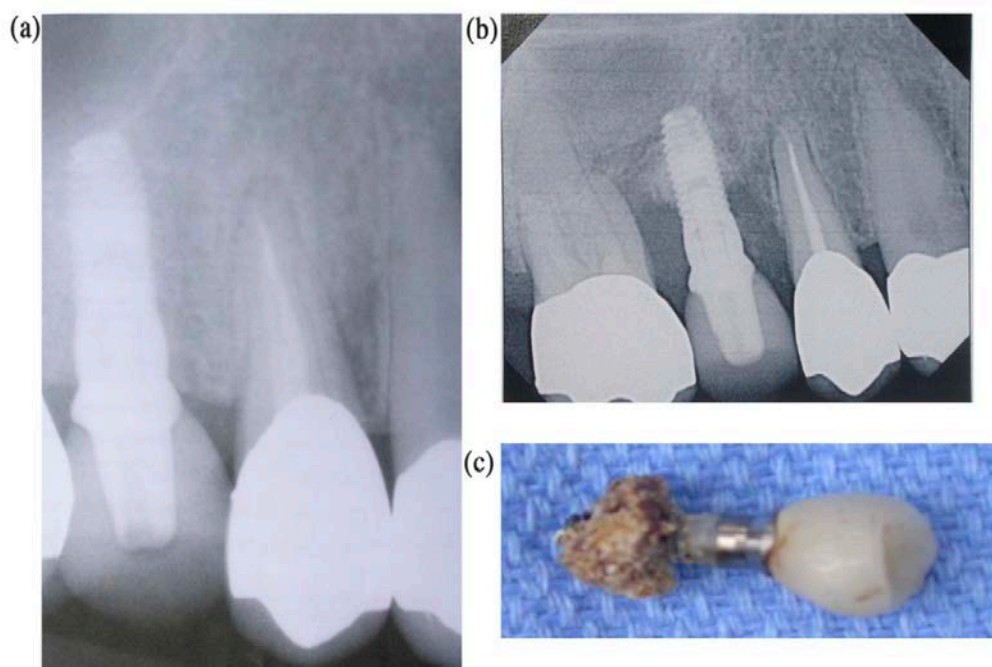


Figure 42 : (d'après Pogrel et coll. (87))

- a) Radiographie rétro alvéolaire après pose de l'implant en position 15
- b) Radiographie du même secteur après 5 ans de traitement sous Alendronate
- c) Photographie de l'implant déposé avec un séquestre osseux adhérent

- Patient 2 :

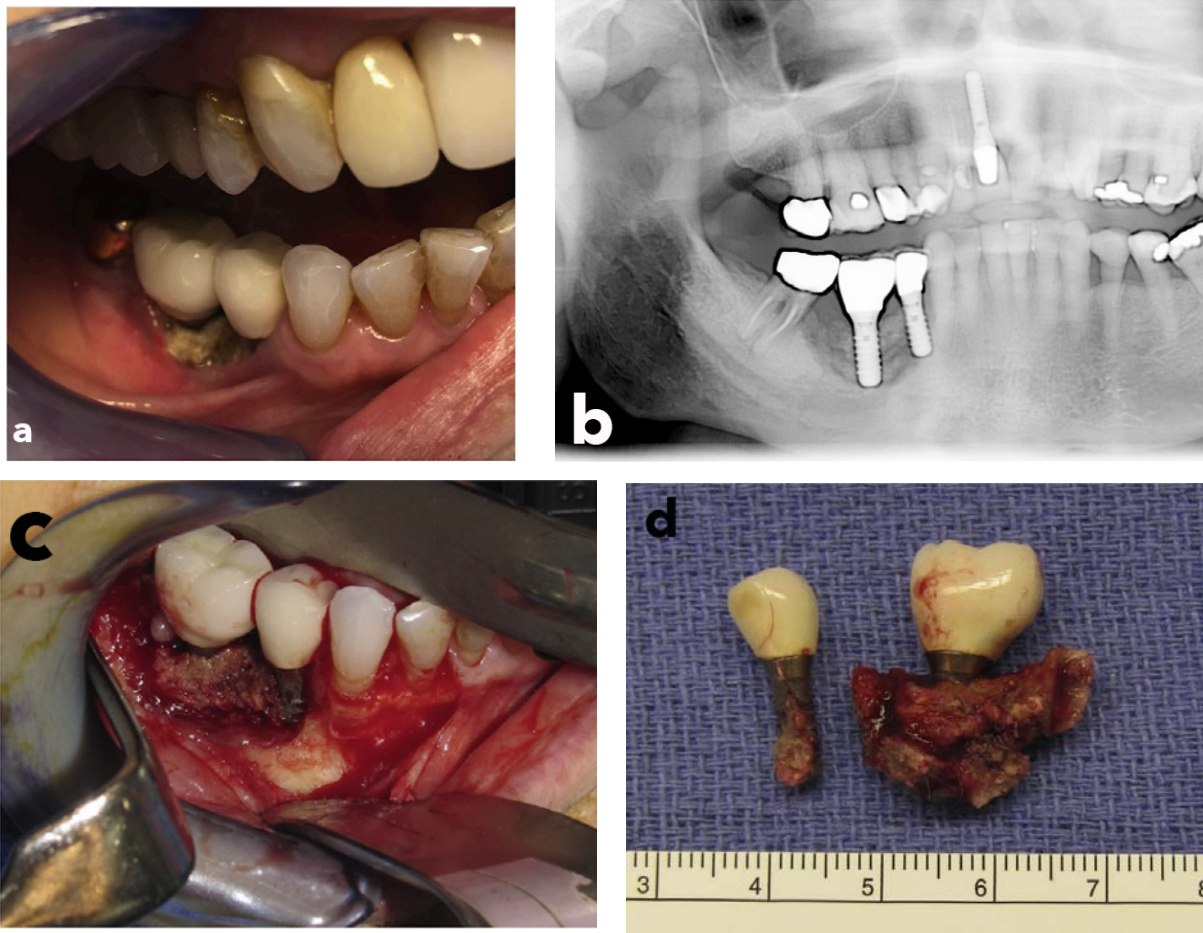


Figure 43 : (d'après Pogrel et coll. (87))

- a) Aspect clinique de l'os exposé en regard des implants 45 et 46
- b) Radiographie panoramique révélant la zone d'ostéonécrose, uniquement localisée au niveau des implants secteur 4
- c) Aspect clinique après réalisation d'un lambeau chirurgical
- d) Séquestre osseux adhérent au niveau de l'implant 46

- Patient 3 :

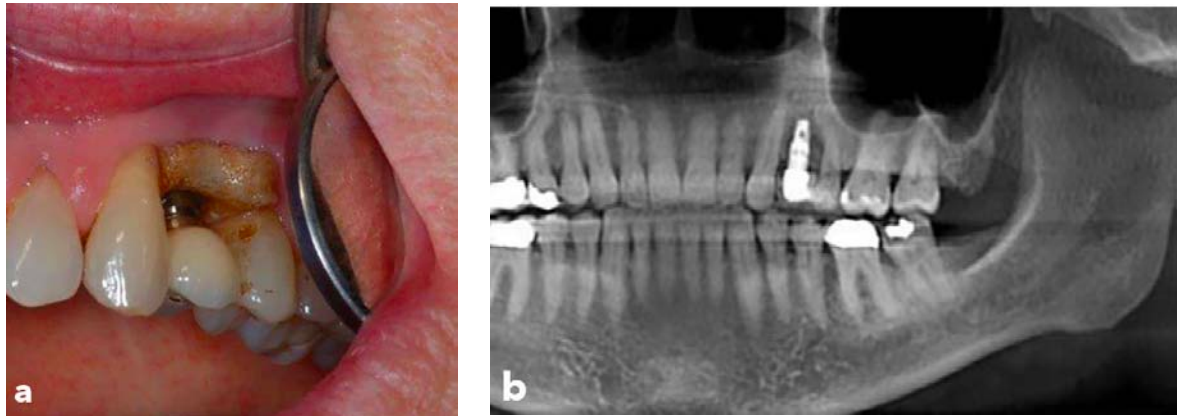


Figure 44 : (d'après Pogrel et coll. (87))

- a) Cliché révélant une exposition osseuse au niveau de l'implant 24
- b) OPT montrant que l'atteinte est uniquement localisée au niveau de l'implant

Dans chaque cas illustré, un séquestre osseux reste adhérent aux implants après extraction, ce phénomène correspond à l'OCN séquestrée en bloc décrite par Kwon et coll. (69) et observée par d'autres auteurs (81).

Il est intéressant de noter également que les dents adjacentes ne sont jamais affectées, les auteurs tentent d'expliquer ce phénomène par l'absence de ligament parodontal autour des implants. En effet, les forces qui s'exercent sur l'os lors de la mastication deviennent trop importantes et peuvent causer localement une nécrose, favorisée par la prise d'un traitement anti-résorptif à long terme qui fragilise la cicatrisation osseuse.

6. ÉTUDE ANIMALE

Bien qu'ils sortent des limites de notre recherche, nous avons choisi de nous intéresser aux travaux d'une équipe de chercheurs coréens, entre 2013 et 2017, car leur problématique correspond à notre sujet (26,88,89).

En effet, dans l'étude la plus récente, ils cherchent à déterminer les effets de l'Alendronate, molécule de choix pour le traitement de l'ostéoporose, sur le remodelage osseux autour d'implants ostéointégrés au niveau de l'os maxillaire de rat (88).

Le protocole de cette étude est le suivant : (*Fig. 45*)

Dans un premier temps, les premières molaires maxillaires d'une trentaine de rats sont extraites, puis à la suite d'une phase de cicatrisation de 4 semaines, des implants en titane sont positionnés. Une période d'ostéointégration de 4 semaines est observée puis la population est divisée en 2 groupes : un groupe expérimental et un groupe contrôle.

Le groupe expérimental reçoit 2 fois par semaine une injection sous-cutanée d'Alendronate (1mg/kg) alors que le groupe contrôle reçoit une injection de solution saline à la même dose et à la même fréquence.

Dans chaque groupe, un tiers des rats sont sacrifiés à 4 semaines, 8 semaines et 12 semaines.

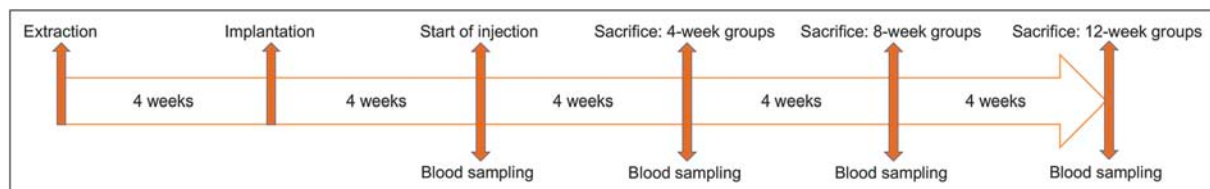


Figure 45 : Schéma expérimental de l'étude de Oh et coll.(88)

Pour l'obtention des résultats, les auteurs utilisent 3 méthodes d'analyses différentes :

- microtomographie (micro CT)
- histologique, par coloration d'hématoxyline et éosine (HE) et une coloration de la phosphatase acide tartrate résistante (TRAP)
- biochimique, avec la mesure de 2 marqueurs spécifiques : le dosage sérique du Télopeptide C-terminal du collagène de type 1 (**s-CTX**), marqueur de la dégradation osseuse, et le dosage sérique d'ostéocalcine (**s-OC**), marqueur de la formation osseuse.

C'est au niveau des marqueurs biochimiques que les auteurs ont obtenu les résultats les plus probants avec s-OC significativement plus bas pour le groupe expérimental par rapport au groupe contrôle à 8 semaines. Le niveau de s-OC est devenu plus faible dans le groupe sous Alendronate par rapport au groupe témoin après le début des injections.

Les auteurs ont également relevé une différence significative au niveau du nombre de lacune vide (révélé grâce aux colorations HE), avec un nombre significativement plus élevé pour le groupe expérimental à 4 semaines.

Les auteurs n'ont cependant pas mis en évidence de cas d'OCN autour des implants. Ceci peut s'expliquer par une durée d'observation courte mais également par l'absence de mise en charge des implants.

7. DISCUSSION

À partir des données recueillies et compilées dans deux tableaux (pages 38 et 39), ainsi que des enseignements principaux retrouvés au cours de notre recherche, nous avons tenté de répondre aux questions suivantes :

- Quel est le profil de la population à risque ?
- La relation entre implant ostéointégré et OCN est-elle significative ?
- Quelles pistes de traitement sont envisageables ?

7.1. Quel est le profil de la population à risque ?

Pour chaque population, les implants sont considérés comme ostéointégrés puisqu'ils sont en place depuis au moins 6 mois au moment de l'instauration du traitement (5 ans en moyenne pour le groupe BPs Oraux et 6,5 ans pour le groupe BPs IV).

- Facteurs démographiques

Que les bisphosphonates soient administrés par voie orale ou IV, les patients sont en majorité des femmes, avec un ratio de 5 hommes pour 23 femmes au sein de notre population d'étude (parmi les patients dont le sexe est renseigné). Cette prédominance s'explique naturellement par les indications des traitements anti-résorptifs, avec certaines pathologies à forte prédominance féminine telles que l'ostéoporose et le cancer du sein.

La population de notre étude est également âgée, en moyenne de 65,5 ans, ce qui correspond chez certains auteurs à un facteur de risque de l'OCN (22,30).

- Facteurs de comorbidité

Les informations délivrées au sein des études retenues ne font pas ressortir de facteur de comorbidité récurrent ou ceux-ci ne sont pas systématiquement renseignés, mais la population d'intérêt est souvent polymédiquée.

- Indication

Le tableau ci-dessous regroupe, en fonction de l'indication, quelques valeurs statistiques pour définir le délai d'apparition de l'OCN péri-implantaire entre l'instauration du traitement par BPs et les premiers signes cliniques (BPs-OCN).

BPs-OCN	Moyenne	Médiane	Intervalle
Groupes			
Pathologies bénignes (23 patients)	51 mois	36 mois	2,5- 156 mois
Pathologies malignes (11 patients)	19 mois	18 mois	1-54 mois

Tableau 3 : Comparaison des valeurs statistiques en fonction de l'indication du traitement anti-résorptif

Malgré une faible taille d'échantillon et des écarts-types importants, l'OCN semble se développer plus rapidement chez les patients recevant un traitement par voie IV, cette conclusion est retrouvée chez certains auteurs comme Lazarovici et coll. en 2010 (13).

Cette différence semble logique au regard de la différence de puissance entre les molécules prescrites (cf. *Figure 3*).

Alors que les recommandations actuelles contre-indiquent la pose d'un implant uniquement chez les patients atteints d'une pathologie maligne et traités par BPs IV (22), nous pouvons constater que dans la littérature, la majorité des OCN se développant à partir d'implant ostéointégré est retrouvée chez les patients traités par voie orale. Cette donnée est à mettre en relation avec le nombre de prescription plus important de BPs oraux (plus de 10 millions de prescriptions d'Alendronate aux USA en 2016 contre moins d'un million pour le Zolédronate seul ou en association).

Il est important de noter que les intervalles retrouvés sont larges et ce quel que soit le traitement prescrit, ce qui laisse penser que l'apparition de l'OCN ne dépend pas uniquement de la molécule utilisée mais pourrait aussi être liée à d'autres facteurs de risques.

- Localisation

Comme pour l'ostéonécrose de façon générale, la mandibule est le siège préférentiel des OCN au cours de notre analyse, elle concentre 80% des cas, et ce pour des raisons anatomiques déjà évoquées précédemment

Le secteur postérieur est le plus touché, ce qui peut s'expliquer par le fait que les implants dentaires sont le plus souvent posés dans cette région.

- Forme clinique de l'OCN

Dans le but d'approfondir l'aspect clinique de nos résultats, nous avons recensé les différentes formes cliniques retrouvées. Plusieurs classifications existent, nous avons choisi d'utiliser celle établie par l'AAOMS en 2014 (22), se déclinant en 4 stades (cf partie II. 7.1). Plusieurs études ne fournissaient pas d'informations suffisantes pour juger de la morphologie de la lésion, au final 9 études présentent une iconographie assez fournie, pour un total de 10 patients (6 sous Bps IV et 4 BPs oraux).

Le **stade 2** est la forme clinique la plus identifiée puisque l'on dénombre 9 patients présentant cette forme d'OCN qui se traduit par une nécrose osseuse apparente associée à une infection avec présence de douleurs et d'érythème. Ce stade correspond au 1^{er} stade cliniquement observable et symptomatologique de l'OCN, il n'est donc pas surprenant de le retrouver au moment où les patients sont reçus en consultation pour des douleurs péri-implantaires.

Nous aurions pu également opter pour la classification de Kwon et coll. (69). Elle est spécifique de l'OCN péri-implantaire mais elle ne fait l'objet d'aucun consensus international et est peu utilisée à l'heure actuelle par les auteurs. Selon cette classification, c'est l'OCN en bloc qui est la forme clinique la plus identifiée puisque nous dénombrons 7 patients, au sein des articles que nous avons retenu, présentant cette forme d'OCN avec un implant adhérent à un séquestre osseux lors de sa dépose.

Toutes ces caractéristiques sont certes statistiquement insuffisantes pour permettre de tirer de véritables conclusions, mais elles traduisent simplement une tendance sur les connaissances actuelles, et permettent de dresser un portrait-robot concernant les OCN péri-implantaires.

7.2. La relation entre implant ostéointégré et OCN est-elle significative ?

Grâce aux différentes recommandations établies ces dernières années, le risque de révéler une OCN liée à un geste chirurgical (extraction, pose d'implant...) est connu et désormais mieux géré par les praticiens pour le traitement des patients sous anti-résorptif. C'est pourquoi les OCN d'origine spontanée tendent à devenir plus fréquentes que celles liées à un geste chirurgical (13).

Le rôle des implants ostéointégrés en tant que facteur déclenchant de l'OCN est encore controversé. En effet, c'est un effet indésirable qui reste rare, mais depuis quelques années, des publications apparaissent régulièrement sur le sujet. La moitié des études retenues pour notre recherche ont été publiées à partir de 2012. L'OCN péri-implantaire, au cours de nos recherches, semble toucher aussi bien les patients traités dans un cadre bénin que dans un cadre malin.

Bon nombre d'auteurs, dont les cas ont été recensés plus haut, mettent en avant l'impact négatif des implants déjà en place. Ces implants doivent être considérés comme des facteurs de risque au moment de l'instauration d'un traitement anti-résorptif, bien qu'il n'y ait pas encore de lien significatif clairement établi (13,69,75,90).

Selon Holzinger et coll. (75), leur étude ne permet pas de conclusion entre l'incidence de l'OCN et les implants dentaires, mais pour eux, la durée du traitement par BPs a une influence sur le développement de l'OCN.

À l'inverse, pour d'autres, cet évènement est anecdotique et rien ne permet d'établir un lien sérieux entre les implants en place avant l'instauration du traitement par BPs et l'OCN péri-implantaire (74,85,91).

Pour Matsuo et coll. (85), d'après les résultats de leur étude, l'implant ostéointégré ne constitue pas un facteur de risque pour le développement d'une OCN chez les patients atteints d'un cancer du sein.

Goss et coll. (79) considèrent que le risque d'OCN est relativement faible, moins risqué qu'un geste chirurgical comme une extraction, même si ses conséquences peuvent être lourdes pour le patient.

Pour Madrid & Sanz, qui ont publié une revue de la littérature en 2009 (73), les données actuellement disponibles ne permettent pas de répondre à cette problématique. Le niveau de preuve des études actuelles est faible (niveau 4 pour les études rétrospectives et les études de cas selon l'HAS, cf page 36) et l'étude idéale n'existe pas. Il est difficile de mettre en place une étude de puissance suffisante pour mettre en évidence un effet indésirable dont la fréquence est rare.

Malgré plusieurs limites (pas de mise en fonction des implants, faibles échantillons, durée d'étude courte...) et des résultats partiellement significatifs, l'étude sur le rat de Oh et coll. (88), détaillée plus haut, tend à démontrer que l'Alendronate peut avoir un effet négatif sur le remodelage osseux autour d'un implant ostéointégré et que le dosage sérique d'ostéocalcine (s-OC) peut être un outil intéressant pour évaluer ce phénomène.

Si l'étude idéale devait voir le jour, cette étude devrait être prospective, à long terme, et comparative, en s'inspirant du schéma de cette étude animale.

Elle permettrait d'évaluer le devenir des implants posés au sein d'une population homogène, qui serait ensuite divisée en 2 groupes, en fonction de l'instauration ou non d'un traitement anti-résorptif. Les taux d'échecs implantaires et d'OCN péri-implantaire pourraient par la suite être analysés.

Nous pouvons envisager, d'une autre manière, le modèle plus simple d'une étude rétrospective suivant plusieurs patients ayant eu des implants puis un traitement anti-résorptif, pour ensuite observer au bout de combien de temps une éventuelle OCN se développe. La taille de la population doit cependant être importante afin d'obtenir une puissance significative.

Les différentes études et recommandations s'accordent sur le fait que le patient doit, avant l'instauration du traitement anti-résorptif, être informé des risques associés au traitement, notamment l'ostéochimionécrose, et avoir un état bucco-dentaire sain. Le médecin prescripteur doit également informer le chirurgien dentiste du type de traitement instauré, de sa durée estimée ainsi que de l'évolution prévisible de la pathologie ayant motivée ce traitement (4,22,75).

Une attention importante doit également être apportée à l'intégration fonctionnelle de l'implant et aux mesures d'hygiène. La surcharge occlusale constitue une situation défavorable qui peut précipiter le développement de l'ostéochimionécrose, au même titre que la péri-implantite.

Une amélioration du suivi et plus particulièrement le suivi radiologique, permettrait d'intercepter la maladie dans ses premiers stades.

Très peu d'études, à l'heure actuelle, s'intéressent à l'intégration prothétique de ces implants, ou au niveau d'attache initial lors de l'instauration du traitement.

En 2009, l'AAOMS a modifié sa classification des ostéochimionécroses en ajoutant le stade 0, pour les patients qui ne présentent pas d'exposition osseuse mais pouvant exprimer des signes cliniques ou radiologiques atypiques. Une perte d'os alvéolaire autour d'un implant sur un terrain parodontal non défavorable et chez un patient suivant un traitement anti-résorptif peut être un premier signe d'alerte pour le praticien.

Aujourd'hui, l'hypothèse étiopathogénique majoritaire est en faveur d'une transmission directe des charges occlusales, en l'absence de ligament parodontal, sur un os dont le potentiel de remaniement est altéré par le traitement antirésorptif. Les capacités d'adaptation de l'os sont diminuées, favorisant ainsi la survenue de microtraumatismes et de nécrose osseuse.

7.3. Quelles pistes de traitement sont envisageables ?

Il est important de signaler que l'OCN aboutit très souvent à une perte de l'implant, dans notre recherche, il n'est jamais fait clairement mention d'un implant sauvé par la thérapeutique conservatrice. Bien que son caractère incurable rende sa prise en charge délicate, le traitement des OCN péri-implantaires peut se calquer sur le traitement général des OCN de l'AAOMS. (*Figure 7*)

Par exemple pour une OCN de stade 2 (nécrose osseuse apparente associée à une infection avec présence de douleurs et d'érythème dans la zone exposée avec ou sans écoulement purulent), la prise en charge, en milieu hospitalier est la suivante (4) :

- prescription d'antiseptiques, de bain de bouche et d'antibiothérapie par voie orale, l'amoxicilline est la molécule de choix à raison de 2g/ jours, ce traitement peut être ajusté après une analyse bactériologique, et il est poursuivi jusqu'à la disparition des signes cliniques

- débridement superficiel pour supprimer l'irritation des tissus mous
- retrait de l'implant en l'absence d'évolution favorable afin d'éliminer toute source future d'inflammation et d'infection

- tout séquestre osseux mobile doit être éliminé sans exposer davantage l'os sain
- suivi rapproché avec le médecin prescripteur quant à la poursuite du traitement.

Lazarovici et coll. (13) proposent une alternative à l'amoxicilline, en prescrivant en 1^{ère} intention la doxycycline (100 à 200mg/j), molécule de choix grâce à sa haute affinité pour le tissu osseux (92).

Le curetage osseux n'est généralement pas pratiqué car il aggrave le processus et entraîne un risque de fracture (79). La chirurgie pratiquée doit rester une chirurgie de propreté selon Savodelli et coll. (78).

L'interruption du traitement par BPs est sujet à controverse au sein des différentes études (37,75). L'arrêt du traitement n'est cependant pas systématique, il doit être fait en accord avec l'oncologue ou le médecin prescripteur. Certains auteurs pensent que la survenue d'une ostéonécrose est liée à une certaine dose cumulée et stipulent alors qu'une meilleure

adaptation des doses et de la durée du traitement permettraient sensiblement d'éviter cette complication (10).

Pour Matsuo et coll., l'utilisation de molécules alternatives, telles que les SERM (Selective Estrogen Receptor Modulator) ou l'hormone parathyroïdienne (PTH), pour traiter l'ostéoporose ne présente pas de risque d'OCN. Ce risque n'est pas évitable dans un cadre malin, puisque le Dénosumab peut également entraîner une OCN (85).

En 2007, Marx et coll. (37), puis suivis par d'autres auteurs (38,79), proposaient l'utilisation du dosage sérique du Télopeptide C Terminal (s-CTX) pour l'évaluation du risque d'OCN. Les ostéoclastes sont impliqués dans le clivage de ce peptide provenant des chaînes collagéniques. Le niveau sanguin de ce peptide est donc proportionnel à l'activité ostéoclastique, et un marqueur spécifique du remodelage osseux et donc de la guérison. Le niveau de s-CTX serait donc plus bas chez les patients sous BPs.

Mais, au même titre que d'autres facteurs prédictifs tels que l'ostéocalcine (s-OC), sa fiabilité est encore controversée car des variations intra et interindividuelles importantes sont rapportées (4,69).

Il n'existe à ce jour aucun facteur de prédictibilité, admis par une large majorité de la communauté scientifique, permettant de prédire avec précision le risque individuel d'ostéochimionécrose.

CONCLUSION

Les échecs en implantologie sont relativement rares et ils surviennent généralement dans les premiers mois de mise en fonction de l'implant. L'OCN péri-implantaire est un échec tardif spontané, qui peut se produire plusieurs années après la pose de l'implant, il est dévastateur pour le patient et ses mécanismes sont à ce jour encore mal connus du clinicien.

Notre travail nous a conduit à nous pencher sur les effets d'un traitement anti-résorptif sur des implants ostéointégrés. La littérature actuelle est composée majoritairement d'articles de faible niveau de preuve : études rétrospectives ou étude de cas. Ces derniers ont permis de mettre en lumière des échecs implantaires, majoritairement des ostéochimionécroses, se développant de façon spontanée des mois voire des années après le début du traitement.

La cause supposée de ces échecs est la simple présence d'implant dentaire, même si l'impact de certains cofacteurs, comme le bruxisme ou la péri-implantite, ne peut être exclu.

Très peu d'études s'intéressent à l'intégration prothétique de ces implants, ou au niveau d'attache initial lors de l'instauration du traitement.

Les données de la littérature ne donnent donc pas de réponses basées sur un fort niveau de preuve (la plupart sont des études rétrospectives ou cas témoin), ne permettent pas non plus d'analyser les cofacteurs de risque qui peuvent être importants chez des patients âgés ou porteurs d'une pathologie lourde.

Il y a cependant des caractéristiques fréquemment retrouvées :

L'OCN en bloc (d'après la classification de Kwon et coll. (69)) semble être une spécificité de l'OCN péri-implantaire et est retrouvée chez plusieurs auteurs. Lors de la dépose de l'implant, ce dernier reste adhérent à un séquestre osseux, cet échec implantaire se distingue de la perte osseuse traditionnelle liée à la péri-implantite.

Lorsqu'elle survient, l'OCN va concerner uniquement un ou plusieurs implants dentaires. Dans les articles retenus pour notre recherche, les dents ou les zones édentées ne sont jamais concernées par ce phénomène.

L'OCN péri implantaire peut toucher aussi bien les patients traités par BPs oraux que par BPs IV. Elle semble cependant se développer plus rapidement dans un contexte de pathologie maligne.

Une meilleure description des OCN péri-implantaires, en utilisant par exemple la classification de Kwon, permettrait une standardisation des résultats, facilitant la réalisation d'études à fort niveau de preuve.

Avec le vieillissement de la population, la prévalence de l'ostéoporose et les risques de cancer, vont être amenés à augmenter, entraînant une augmentation de la prescription de traitement anti-résorptif. À l'avenir, des études prospectives observationnelles avec des échantillons importants suivis sur une longue période permettraient de mieux définir les contours de l'ostéochimionécrose péri-implantaire lorsqu'elle concerne des implants en place avant l'instauration du traitement.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Lowry J. Oral and Intravenous bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: history, etiology, prevention, and treatment. *Ann R Coll Surg Engl.* juill 2009;91(5):446.
2. Starck WJ, Epker BN. Failure of osseointegrated dental implants after diphosphonate therapy for osteoporosis: a case report. *Int J Oral Maxillofac Implants.* févr 1995;10(1):74-8.
3. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* sept 2003;61(9):1115-7.
4. Société Française de Stomatologie Chirurgie Maxillo-Faciale et Chirurgie Orale. *Implantologie et Bisphosphonates : Recommandations de bonne pratique.* 2012. Disponible sur : <http://www.sfscmfco.fr/wp-content/uploads/2012/11/Reco-BPs-et-implantologie-V-12-8-12.pdf>
5. Lüllmann-Rauch Renate SP. *Histologie.* Bruxelles : De Boeck, 2008.
6. Clunie Gavin, Keen Richard. *Ostéoporose.* Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson, 2009.
7. Najm SA, Lesclous P, Lombardi T, Bouzouita I, Carrel J-P, Samson J. Ostéonécrose des maxillaires dues aux bisphosphonates : mise au point. *Méd Buccale Chir Buccale.* 2008;14(1):5-18.
8. Rodan GA, Fleisch HA. Bisphosphonates: mechanisms of action. *J Clin Invest.* juin 1996;97(12):2692-6.
9. Russell RGG, Watts NB, Ebetino FH, Rogers MJ. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. *Osteoporos Int* juin 2008;19(6):733-59.
10. Veyrac, Lebreton, Jolliet. Ostéonécrose de la mandibule et/ou du maxillaire associées à la prise de biphosphonates. *Lett Pharmacol.* 2009;23(2):41-7.
11. Gunepin M, Derache F, Cathelinaud O, Jaureguiberry JP D, Gisserot O, JS B, et al. Les ostéonécroses des maxillaires dues aux bisphosphonates administrées par voie intraveineuse : incidence et facteurs de risque. *J Oral Med Oral Surg.* janv 2013;19:21-31.
12. Brown JE, Neville-Webbe H, Coleman RE. The role of bisphosphonates in breast and prostate cancers. *Endocr Relat Cancer* juin 2004;11(2):207-24.
13. Lazarovici TS, Yahalom R, Taicher S, Schwartz-Arad D, Peleg O, Yarom N. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw associated with dental implants. *J Oral Maxillofac Surg.* avr 2010;68(4):790-6.

14. Lamy O, Gonzalez-Rodriguez E, Stoll D, Aubry-Rozier B. [Denosumab in clinical practice : beware before, during and after]. *Rev Med Suisse*. avr 2017;13(559):863-6.
15. Baron R, Ferrari S, Russell RGG. Denosumab and bisphosphonates: different mechanisms of action and effects. *Bone* avr 2011;48(4):677-92.
16. Haute Autorité de Santé - Les médicaments de l'ostéoporose [Internet]. [cité 30 janv 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1751307/en/les-medicaments-de-l-osteoporose#toc_3_2
17. ANSM: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé - Recommandations sur la prise en charge bucco-dentaire des patients traités par bisphosphonates - [Internet]. 2007 [cité 22 nov 2018]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Recommandations-sur-la-prise-en-charge-bucco-dentaire-des-patients-traites-par-bisphosphonates>
18. Orcel P, Chapurlat R. [Fibrous dysplasia of bone]. *Rev Prat*. oct 2007;57(16):1749-55.
19. Amital H, Applbaum YH, Amar S, Daniel N, Rubinow A. SAPHO syndrome treated with pamidronate: an open-label study of 10 patients. *Rheumatol (Oxford)* mai 2004;43(5):658-61.
20. Aubry-Rozier B, Unger S, Bregou A, Freymond Morisod M, Vaswani A, Scheider P, et al. [News in osteogenesis imperfecta: from research to clinical management]. *Rev Med Suisse*. mars 2015;11(466):657-8, 660-2.
21. Brantus J-F, Roemer-Becuwe C, Cony-Makhoul P, Salino S, Fontana A, Debourdeau P, et al. Guide de recommandations d'utilisation des bisphosphonates dans les lésions osseuses malignes des tumeurs solides et du myélome multiple. *Rev Med Interne* août 2011;32(8):494-505
22. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw—2014 Update. *J Oral Maxillofac Surg*. oct 2014;72(10):1938-56.
23. Wang J, Goodger NM, Pogrel MA. Osteonecrosis of the jaws associated with cancer chemotherapy. *J Oral Maxillofac Surg*. sept 2003;61(9):1104-7.
24. ANSM: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Acide zolédronique / pamidronate de sodium et ostéonécrose de la mâchoire - [Internet]. [cité 22 nov 2018]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Acide-zoledronique-pamidronate-de-sodium-et-osteonecrose-de-la-machoire>

25. Katsarelis H, Shah NP, Dhariwal DK, Pazianas M. Infection and medication-related osteonecrosis of the jaw. *J Dent Res.* avr 2015;94(4):534-9.
26. Oh KC, Moon HS, Lee JH, Park YB, Kim J-H. Effects of alendronate on the peri-implant bone in rats. *Oral Dis.* mars 2015;21(2):248-56.
27. Keribin P, Guerrot D, Jardin F, Moizan H. Osteonecrosis of the jaw in a patient presenting with post-transplantation lymphoproliferative disorder treated with rituximab: A Case Report. *J Oral Maxillofac Surg.* déc 2017;75(12):2599-605.
28. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. Advisory task force on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws, American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg.* mars 2007;65(3):369-76.
29. Coleman R, Woodward E, Brown J, Cameron D, Bell R, Dodwell D, et al. Safety of zoledronic acid and incidence of osteonecrosis of the jaw (ONJ) during adjuvant therapy in a randomised phase III trial (AZURE: BIG 01-04) for women with stage II/III breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* juin 2011;127(2):429-38.
30. Vahtsevanos K, Kyrgidis A, Verrou E, Katodritou E, Triaridis S, Andreadis CG, et al. Longitudinal cohort study of risk factors in cancer patients of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Clin Oncol.* nov 2009;27(32):5356-62.
31. Qi W-X, Tang L-N, He A-N, Yao Y, Shen Z. Risk of osteonecrosis of the jaw in cancer patients receiving denosumab: a meta-analysis of seven randomized controlled trials. *Int J Clin Oncol.* avr 2014;19(2):403-10.
32. Scagliotti GV, Hirsh V, Siena S, Henry DH, Woll PJ, Manegold C, et al. Overall survival improvement in patients with lung cancer and bone metastases treated with denosumab versus zoledronic acid: subgroup analysis from a randomized phase 3 study. *J Thorac Oncol.* déc 2012;7(12):1823-9.
33. Guarneri V, Miles D, Robert N, Diéras V, Glaspy J, Smith I, et al. Bevacizumab and osteonecrosis of the jaw: incidence and association with bisphosphonate therapy in three large prospective trials in advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* juill 2010;122(1):181-8.
34. Lo JC, O’Ryan FS, Gordon NP, Yang J, Hui RL, Martin D, et al. Prevalence of osteonecrosis of the jaw in patients with oral bisphosphonate exposure. *J Oral Maxillofac Surg.* févr 2010;68(2):243-53.

35. Grbic JT, Black DM, Lyles KW, Reid DM, Orwoll E, McClung M, et al. The incidence of osteonecrosis of the jaw in patients receiving 5 milligrams of zoledronic acid: data from the health outcomes and reduced incidence with zoledronic acid once yearly clinical trials program. *J Am Dent Assoc.* nov 2010;141(11):1365-70.
36. Papapoulos S, Chapurlat R, Libanati C, Brandi ML, Brown JP, Czerwiński E, et al. Five years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: results from the first two years of the FREEDOM extension. *J Bone Miner Res.* mars 2012;27(3):694-701.
37. Marx RE, Cillo JE, Ulloa JJ. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg.* déc 2007;65(12):2397-410.
38. Thirunavukarasu A, Pinto HG, Seymour KG. Bisphosphonate and implant dentistry – is it safe? *Prim Dent J.* août 2015;4(3):30-3.
39. Lipton A, Fizazi K, Stopeck AT, Henry DH, Brown JE, Yardley DA, et al. Superiority of denosumab to zoledronic acid for prevention of skeletal-related events: a combined analysis of 3 pivotal, randomised, phase 3 trials. *Eur J Cancer (Oxford)* nov 2012;48(16):3082-92.
40. Bezzi M, Hasmim M, Bieler G, Dormond O, Rüegg C. Zoledronate sensitizes endothelial cells to tumor necrosis factor-induced programmed cell death: evidence for the suppression of sustained activation of focal adhesion kinase and protein kinase B/Akt. *J Biol Chem.* oct 2003;278(44):43603-14.
41. Santini D, Vincenzi B, Avvisati G, Dicuonzo G, Battistoni F, Gavasci M, et al. Pamidronate induces modifications of circulating angiogenetic factors in cancer patients. *Clin Cancer Res.* mai 2002;8(5):1080-4.
42. Antonuzzo L, Lunghi A, Petreni P, Bruglia M, Laffi A, Giommoni E, et al. Osteonecrosis of the jaw and angiogenesis inhibitors: a revival of a rare but serious side effect. *Curr Med Chem.* 2017;24(28):3068-76.
43. ANSM: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Traitement par bevacizumab (Avastin® et Sutent®): ostéonécrose de la mâchoire chez les patients atteints de cancer ayant reçu précédemment ou de façon concomitante des bisphosphonates - [Internet]. [cité 28 nov 2018]. Disponible sur: <https://www.anism.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Traitement-par-bevacizumab-Avastin-R-osteonecrose-de-la-machoire-chez-les-patients-atteints-de-cancer-ayant-recu-precedemment-ou-de-facon-concomitante-des-bisphosphonates>

44. Sedghizadeh PP, Kumar SKS, Gorur A, Schaudinn C, Shuler CF, Costerton JW. Identification of microbial biofilms in osteonecrosis of the jaws secondary to bisphosphonate therapy. *J Oral Maxillofac Surg.* avr 2008;66(4):767-75.
45. Allen MR, Burr DB. The pathogenesis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: so many hypotheses, so few data. *J Oral Maxillofac Surg.* mai 2009;67(5 Suppl):61-70.
46. Reid IR, Bolland MJ, Grey AB. Is bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw caused by soft tissue toxicity? *Bone sept 2007;41(3):318-20.*
47. Ravosa MJ, Ning J, Liu Y, Stack MS. Bisphosphonate effects on the behaviour of oral epithelial cells and oral fibroblasts. *Arch Oral Biol.* mai 2011;56(5):491-8.
48. Landesberg R, Cozin M, Cremers S, Woo V, Kousteni S, Sinha S, et al. Inhibition of oral mucosal cell wound healing by bisphosphonates. *J Oral Maxillofac Surg.* mai 2008;66(5):839-47.
49. Hoff AO, Toth BB, Altundag K, Johnson MM, Warneke CL, Hu M, et al. Frequency and risk factors associated with osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates. *J Bone Miner Res.* juin 2008;23(6):826-36.
50. Migliorati CA, Casiglia J, Epstein J, Jacobsen PL, Siegel MA, Woo S-B. Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis: an American Academy of Oral Medicine position paper. *J Am Dent Assoc.* déc 2005;136(12):1658-68.
51. Bamias A, Kastritis E, Bamia C, Moulopoulos LA, Melakopoulos I, Bozas G, et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol.* déc 2005;23(34):8580-7.
52. Khamaisi M, Regev E, Yarom N, Avni B, Leitersdorf E, Raz I, et al. Possible association between diabetes and bisphosphonate-related jaw osteonecrosis. *J Clin Endocrinol Metab.* mars 2007;92(3):1172-5.
53. Abu-Id MH, Warnke PH, Gottschalk J, Springer I, Wiltfang J, Acil Y, et al. « Bisphossy jaws » - high and low risk factors for bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw. *J Cranio Maxillofac Surg.* mars 2008;36(2):95-103.
54. Saad F, Brown JE, Van Poznak C, Ibrahim T, Stemmer SM, Stopeck AT, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. *Ann Oncol.* mai 2012;23(5):1341-7.
55. Tsao C, Darby I, Ebeling PR, Walsh K, O'Brien-Simpson N, Reynolds E, et al. Oral health risk factors for bisphosphonate-associated jaw osteonecrosis. *J Oral Maxillofac Surg.* août 2013;71(8):1360-6.

56. Kyrgidis A, Vahtsevanos K, Koloutsos G, Andreadis C, Boukovinas I, Teleioudis Z, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a case-control study of risk factors in breast cancer patients. *J Clin Oncol.* oct 2008;26(28):4634-8.
57. Yamazaki T, Yamori M, Ishizaki T, Asai K, Goto K, Takahashi K, et al. Increased incidence of osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in patients treated with bisphosphonates: a cohort study. *Int J Oral Maxillofac Surg.* nov 2012;41(11):1397-403.
58. Nicoletti P, Cartsos VM, Palaska PK, Shen Y, Floratos A, Zavras AI. Genomewide pharmacogenetics of bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: the role of RBMS3. *The Oncologist* 2012;17(2):279-87.
59. Katz J, Gong Y, Salmasinia D, Hou W, Burkley B, Ferreira P, et al. Genetic polymorphisms and other risk factors associated with bisphosphonate induced osteonecrosis of the jaw. *Int J Oral Maxillofac Surg.* juin 2011;40(6):605-11.
60. Nyman JS, Yeh OC, Hazelwood SJ, Martin RB. A theoretical analysis of long-term bisphosphonate effects on trabecular bone volume and microdamage. *Bone* juill 2004;35(1):296-305.
61. López-Cedrún JL, Sanromán JF, García A, Peñarrocha M, Feijoo JF, Limeres J, et al. Oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in dental implant patients: a case series. *Br J Oral Maxillofac Surg.* déc 2013;51(8):874-9.
62. Najm SA, Lesclous P, Tommaso L, Bouzouita I, Carrel JP, Samson J. Ostéonécrose des maxillaires dues aux bisphosphonates (2e partie): expérience genevoise. *Med Buccale Chir Buccale* 2008;14(2):63-84.
63. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws--2009 update. *J Oral Maxillofac Surg.* mai 2009;67(5 Suppl):2-12.
64. Fedele S, Porter SR, D'Aiuto F, Aljohani S, Vescovi P, Manfredi M, et al. Nonexposed variant of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a case series. *Am J Med.* nov 2010;123(11):1060-4.
65. O'Ryan FS, Khoury S, Liao W, Han MM, Hui RL, Baer D, et al. Intravenous bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: bone scintigraphy as an early indicator. *J Oral Maxillofac Surg.* juill 2009;67(7):1363-72.
66. Shimamoto H, Grogan TR, Tsujimoto T, Kakimoto N, Murakami S, Elashoff D, et al. Does CBCT alter the diagnostic thinking efficacy, management and prognosis of patients with suspected Stage 0 medication-related osteonecrosis of the jaws ? *Dento-Maxillofac Radiol.* févr 2018;47(3):20170290.

67. Ruggiero SL. Diagnosis and staging of medication-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* nov 2015;27(4):479-87.
68. Soundia A, Hadaya D, Mallya SM, Aghaloo TL, Tetradis S. Radiographic predictors of bone exposure in patients with stage 0 medication-related osteonecrosis of the jaws. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* dec 2018; 126(6):537-544
69. Kwon T-G, Lee C-O, Park J-W, Choi S-Y, Rijal G, Shin H-I. Osteonecrosis associated with dental implants in patients undergoing bisphosphonate treatment. *Clin Oral Implants Res.* mai 2014;25(5):632-40.
70. Lesclous P, Abi Najm S, Carrel J-P, Baroukh B, Lombardi T, Willi J-P, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a key role of inflammation? *Bone* nov 2009;45(5):843-52.
71. Albrektsson T, Zarb G, Worthington P, Eriksson AR. The long-term efficacy of currently used dental implants: a review and proposed criteria of success. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1986;1(1):11-25.
72. Khan AA, Morrison A, Hanley DA, Felsenberg D, McCauley LK, O’Ryan F, et al. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res.* janv 2015;30(1):3-23.
73. Madrid C, Sanz M. What impact do systemically administrated bisphosphonates have on oral implant therapy? A systematic review. *Clin Oral Implants Res.* sept 2009;20:87-95.
74. Grant B-T, Amenedo C, Freeman K, Kraut RA. Outcomes of placing dental implants in patients taking oral bisphosphonates: a review of 115 cases. *J Oral Maxillofac Surg.* févr 2008;66(2):223-30.
75. Holzinger D, Seemann R, Matoni N, Ewers R, Millesi W, Wutzi A. Effect of dental implants on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg.* oct 2014;72(10):1937.e1-1937.e8.
76. Shirota T, Nakamura A, Matsui Y, Hatori M, Nakamura M, Shintani S. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw around dental implants. *Implant Dent - Rapidly Evol Pract* [Internet]. 29 août 2011 [cité 9 nov 2018]; Disponible sur: <https://www.intechopen.com/books/implant-dentistry-a-rapidly-evolving-practice/bisphosphonate-related-osteonecrosis-of-the-jaw-around-dental-implants>
77. Yuan K, Chen K-C, Chan Y-J, Tsai C-C, Chen H-H, Shih C-C. Dental implant failure associated with bacterial infection and long-term bisphosphonate usage : a case report. *Implant Dent.* févr 2012;21(1):3-7.

78. Savoldelli C, Page FL, Santini J, Scortecci G, Odin G. Ostéonécrose maxillaire sous bisphosphonates et implants dentaires. *Rev Stomatol Chir Maxillofac.* dec 2007;108(6):555-558
79. Goss A, Bartold M, Sambrook P, Hawker P. The nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in dental implant patients: a South Australian case series. *J Oral Maxillofac Surg.* févr 2010;68(2):337-43.
80. Junquera L, Gallego L, Pelaz A. multiple myeloma and bisphosphonate-related osteonecrosis of the mandible associated with dental implants. *Case Rep Dent [Internet].* 2011 Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3335612/>
81. Shirota T, Nakamura A, Matsui Y, Hatori M, Nakamura M, Shintani S. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw around dental implants in the maxilla: report of a case. *Clin Oral Implants Res.* 2009;20(12):1402-8.
82. Roelofs AJ, Thompson K, Gordon S, Rogers MJ. Molecular mechanisms of action of bisphosphonates: current status. *Clin Cancer Res.* oct 2006;12(20 Pt 2):6222s-30s.
83. Landesberg R, Eisig S, Fennoy I, Siris E. Alternative indications for bisphosphonate therapy. *J Oral Maxillofac Surg.* mai 2009;67(5 Suppl):27-34.
84. Subramanian G, Fritton JC, Iyer S, Quek SYP. Atypical dental implant failure with long-term bisphosphonate treatment--akin to atypical fractures? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* déc 2012;114(6):e30-35.
85. Matsuo A, Hamada H, Takahashi H, Okamoto A, Kaise H, Chikazu D. Evaluation of dental implants as a risk factor for the development of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in breast cancer patients. *Odontology* sept 2016;104(3):363-71.
86. Favia G, Tempesta A, Limongelli L, Crincoli V, Piattelli A, Maiorano E. Metastatic breast cancer in medication-related osteonecrosis around mandibular implants. *Am J Case Rep.* sept 2015;16:621-6.
87. Pogrel MA, Ruggiero SL. Previously successful dental implants can fail when patients commence anti-resorptive therapy—a case series. *Int J Oral Maxillofac Surg [Internet].* 10 août 2017 [cité 19 déc 2017] Disponible sur: [http://www.ijoms.com/article/S0901-5027\(17\)31551-5/fulltext](http://www.ijoms.com/article/S0901-5027(17)31551-5/fulltext)
88. Oh KC, Hwang W, Park YB, Lee JH, Moon HS, Kim JH. Effects of alendronate on bone remodeling around osseointegrated implants in rats. *Implant Dent.* févr 2017;26(1):46-53.
89. Park R, Kim J-H, Choi H, Park Y-B, Jung H-S, Moon H-S. Effect of alendronate on bone remodeling around implant in the rat. *J Adv Prosthodont.* nov 2013;5(4):374-81.

90. Jacobsen C, Metzler P, Rössle M, Obwegeser J, Zemann W, Grätz K-W. Osteopathology induced by bisphosphonates and dental implants: clinical observations. *Clin Oral Investig.* janv 2013;17(1):167-75.
91. Al-Sabbagh M, Thomas MV, Bhavsar I, De Leeuw R. Effect of Bisphosphonate and Age on Implant Failure as Determined by Patient-Reported Outcomes. *J Oral Implantol.* déc 2014;41(6):e287-91.
92. Pautke C, Bauer F, Tischer T, Kreutzer K, Weitz J, Kesting M, et al. Fluorescence-guided bone resection in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg.* mars 2009;67(3):471-6.

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Cycle du remodelage osseux d'après Servier Medical Art.....	13
Figure 2 : Analogie structurale entre le pyrophosphate inorganique et les bisphosphonates d'après Abi Najm et coll. (7).....	14
Figure 3 : Bisphosphonates commercialisés en France d'après Gunepin et coll. (11).....	15
Figure 4 : Inhibition des ostéoclastes, BPs vs Dénosumab, d'après Baron et coll. (15).....	17
Figure 5 : Augmentation du risque de développement d'une ostéonécrose en fonction de la dose cumulée chez 252 patients (51).....	24
Figure 6 : Cliché rétro-alvéolaire d'une ostéochimionécrose péri-implantaire (61).....	27
Figure 7 : Stades de l'OCN et options thérapeutiques associées d'après Ruggiero et coll. (22).....	29
Figure 8 : <u>OCN de stade 0</u> . (A) Vue clinique après extraction de 14, la cicatrisation muqueuse est complète malgré une légère zone érythémateuse distale (B)(C) Coupes CBCT de la zone d'intérêt avec présence d'un séquestre au niveau de la corticale vestibulaire (Shimamoto et coll.) (66).....	30
Figure 9 : <u>OCN de stade 1</u> . (A) Vue clinique d'un os exposé secteur 4 chez un patient de 63 ans avec antécédent de cancer de la prostate traité par Dénosumab. (B) Radiographie panoramique permettant d'observer un séquestre osseux au niveau de l'os alvéolaire. (Ruggiero et coll.) (67).....	30
Figure 10 : <u>OCN de stade 2</u> . Vue clinique d'os exposé avec infection des tissus mous environnants et formation d'une fistule (d'après Ruggiero et coll.) (67).....	30
Figure 11 : <u>OCN de stade 3</u> . (A) Vue clinique d'une exposition d'os nécrosé secteur 1. L'atteinte s'étend jusqu'à la tubérosité maxillaire (B) La coupe CBCT correspondante met en évidence une opacification importante du sinus maxillaire avec un séquestre osseux s'étendant jusqu'au plancher sinusien (Ruggiero et coll.) (67).....	31
Figure 12 : <u>OCN de stade 3</u> . OPT montrant une fracture mandibulaire gauche chez un patient de 68 ans sous traitement antirésorptif intraveineux pour un myélome multiple (Ruggiero et coll.) (67).....	31
Figure 13 : <u>OCN de stade 0 évoluant vers 3</u> . (A) Vue clinique après extraction, la gencive est érythémateuse (B) Coupe CBCT de la zone d'intérêt montrant la présence de séquestre osseux (C) Vue clinique avec exposition d'os nécrosé (Soundia et coll.) (68).....	31
Figure 14 : Vue clinique d'OCN gelée d'après Kwon et coll. (69).....	32
Figure 15 : Vue clinique d'OCN ostéolytique d'après Kwon et coll. (69).....	33

Figure 16 : Vues cliniques préopératoire et post-opératoire d'OCN séquestrée en bloc d'après Kwon et coll. (69).....	33
Figure 17 : Mécanisme de l'OCN séquestrée « en bloc » d'après Kwon et coll. (69)	34
Figure 18 : Grade des recommandations d'après l'HAS (2013)	36
Figure 19 : Radiographie panoramique 1 an après la pose d'implant mandibulaire, d'après Starck et Eper (2).....	44
Figure 20 : Radiographie panoramique montrant l'ostéolyse diffuse autour des 5 implants, 4 mois après l'instauration du traitement par BPs, d'après Starck et Eper (2).....	45
Figure 21 : Ulcération gingivale supérieure droite avec exposition des implants, d'après Savoldelli et coll. (78)	46
Figure 22 : Examens radiographiques, la zone radioclaire péri-implantaire témoigne de l'ostéonécrose, d'après Savoldelli et coll. (78)	46
Figure 23 : a) Radiographie secteur droit mandibulaire avant l'instauration des BPs.	47
b) Radiographie après 33 mois de traitements par BPs IV (d'après Lazarovici et coll.(13)) ..	47
Figure 24 : a) OTP révélant une lésion péri-radriculaire de 34.....	49
b) OTP, 5 mois après pose des implants, avant leur mise en charge (d'après Junquera et coll. (80)).....	49
Figure 25 : a) OTP révélant l'ostéolyse associée au myélome multiple	49
b) OTP révélant la régression de la lésion (d'après Junquera et coll. (80)).....	49
Figure 26 : a) Vue intra-buccale, de l'exposition osseuse en regard de 36.....	50
b) Coupe CBCT associée à la zone d'intérêt, avec une zone radioclaire en regard de l'implant (d'après Junquera et coll. (80)).....	50
Figure 27 : a) Zone d'exposition osseuse après 3 mois de traitement conservateur.....	51
b) Pièce d'exérèse : séquestre osseux incluant l'implant 36 (d'après Junquera et coll.(80))...	51
Figure 28 : a) Vue intra-buccale d'une exposition osseuse en vestibulaire en regard de l'implant 26	52
b) Coupe CBCT axial secteur 2 (d'après Shirota et coll. (81)).....	52
Figure 29 : a & b) Pièce d'extraction avec implant adhérent au séquestre osseux & coupe scanner correspondante (d'après Shirota et coll. (76)).....	53
Figure 30 : Hypothèse du mécanisme d'ostéochimionécrose autour des implants.....	54
(d'après Shirota et coll. (76))	54
Figure 31 : a) Radiographie rétro-alvéolaire révélant une radioclarité entre la dent 35 et l'implant 36	55
b) Radiographie après dépose de l'implant avec séquestre osseux (d'après Yuan et coll. (77))	55

Figure 32 : a) Vue intra-buccale du séquestre osseux après dépose de l'implant 36.....	55
b) Vue intra-buccale montrant les spires exposées de l'implant 37 (d'après Yuan et coll. (77))	55
Figure 33 : a) Radiographie panoramique illustrant l'ostéointégration des implants.....	57
b) Cliché intrabuccal de l'échec implantaire associé à la radiographie panoramique avant dépose (d'après Subramanian et coll. (84)).....	57
Figure 34 : (d'après Kwon et coll. (69)).....	58
a) Vue intra-buccale d'une exposition osseuse en regard de l'implant en position 36.....	58
b) Coupe CBCT frontale associée.....	58
c) Pièce d'exérèse présentant l'implant adhérent au tissu osseux.....	58
Figure 35 : a) Vue intra-buccale d'OCN péri-implantaire secteur 2.....	59
b) Coupe CBCT associée montrant une fracture alvéolaire (d'après Kwon et coll. (69)).....	59
Figure 36 : (d'après Matsuo et coll. (85)).....	60
a) Vue intra-buccale d'une gencive péri-implantaire érythémateuse secteur 4.....	60
b) Radiographie panoramique montrant l'ostéolyse autour des implants 45-46-47.....	60
c) Vue intra-buccale après 4 mois de traitement conservateurs, exposition osseuse au niveau de l'implant 46.....	61
d) Coupe CBCT associée révélant la présence d'un séquestre osseux.....	61
e) Vue clinique secteur 4 lors de la chirurgie de résection.....	61
f) Radiographie panoramique post-opératoire.....	61
Figure 37 : Vue intra-orale de l'exposition osseuse autour de 2 implants secteur 4 (Favia et coll. (86)).....	62
Figure 38 : Radiographie panoramique montrant une zone radioclaire s'étendant de l'implant en position 46 jusqu'à 31 (Favia et coll. (86)).....	62
Figure 39 : a) et b): Coupes CBCT au niveau mandibulaire (Favia et coll. (86)).....	63
Figure 40 : Vue clinique (a) et radiologique (b) de la plaie chirurgicale, 11 mois après l'intervention. (Favia et coll.(86)).....	63
Figure 41 : Echantillon non décalcifié d'une nécrose osseuse étendue autour de l'implant ...	64
Figure 42 : (d'après Pogrel et coll. (87)).....	65
a) Radiographie rétro alvéolaire après pose de l'implant en position 15.....	65
b) Radiographie du même secteur après 5 ans de traitement sous Alendronate.....	65
c) Photographie de l'implant déposé avec un séquestre osseux adhérent.....	65

Figure 43 : (d'après Pogrel et coll. (87))	66
a) Aspect clinique de l'os exposé en regard des implants 45 et 46	66
b) Radiographie panoramique révélant la zone d'ostéonécrose, uniquement localisée au niveau des implants secteur 4	66
c) Aspect clinique après réalisation d'un lambeau chirurgical.....	66
d) Séquestre osseux adhérent au niveau de l'implant 46.....	66
Figure 44 : (d'après Pogrel et coll. (87))	67
a) Cliché révélant une exposition osseuse au niveau de l'implant 24	67
b) OPT montrant que l'atteinte est uniquement localisée au niveau de l'implant	67
Figure 45 : Schéma expérimental de l'étude de Oh et coll.(88).....	68

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Caractéristiques de l'échec implantaire chez les patients traités dans un cadre bénin.....	38
Tableau 2 : Caractéristiques de l'échec implantaire chez les patients traités dans un cadre malin.....	39
Tableau 3 : Comparaison des valeurs statistiques en fonction de l'indication du traitement anti-résorptif.....	71

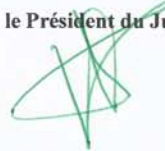
ANNEXES

Critères du succès implantaire par Albrektsson et coll. (71)

- 1) Absence de mobilité clinique
- 2) Absence de radioclarité péri-implantaire
- 3) Perte osseuse inférieure à 0,2 mm après la première année de mise en charge
- 4) Absence de signes et de symptômes cliniques tels que la douleur, l'infection, les neuropathies et les paresthésies
- 5) Taux de survie implantaire supérieur à 85% à 5 ans et supérieur à 80% à 10 ans

UNIVERSITÉ DE NANTES
UNITÉ DE FORMATION ET DE RECHERCHE D'ODONTOLOGIE

Vu le Président du Jury,



Vu et permis d'imprimer

Vu le Doyen,



Pr Bernard GIUMELLI

MARTIN (Mathieu) – Effets des bisphosphonates sur les implants ostéointégrés. – 97 f. ; 45 ill. ; 3 tabl. ; 92 ref. ; 30 cm (Thèse : Chir. Dent. ; Nantes ; 2019)

RESUME

Les bisphosphonates sont aujourd'hui le principal traitement des pathologies bénignes du métabolisme osseux, comme l'ostéoporose, mais aussi de certaines pathologies malignes. L'ostéochimionécrose est l'effet indésirable le plus grave lié à leur utilisation, souvent en étroite relation avec un geste chirurgical. Cependant ce phénomène a pu être observé de façon spontanée, autour d'implants posés avant l'instauration du traitement anti-résorptif. Notre travail a pour but d'analyser les effets des bisphosphonates sur les implants ostéointégrés grâce à une analyse de la littérature recensant des cas d'ostéochimionécrose péri-implantaire.

RUBRIQUE DE CLASSEMENT : Implantologie

MOTS CLES MESH

Diphosphonates - Diphosphonates
Implants dentaires – Dental Implants
Ostéo-intégration - Osseointegration
Interface os-implant – Bone-implant interface
Ostéonécrose de la mâchoire associée aux bisphosphonates – Bisphosphonate-Associated
Osteonecrosis of the Jaw

JURY

Président : Professeur Lesclous P.
Assesseur : Docteur Cloitre A.
Assesseur : Docteur Blery P.
Directrice : Docteur Lemoine S.

ADRESSE DE L'AUTEUR

33 Boulevard Vincent Gâche, Bat. B1 - 44200 Nantes
martin.mathieu1@gmail.com