

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD

**DEPARTEMENT UNIVERSITAIRE D'ANATOMIE
FACULTE DE MEDECINE**

8, avenue Rockefeller – 69373 LYON CEDEX 08

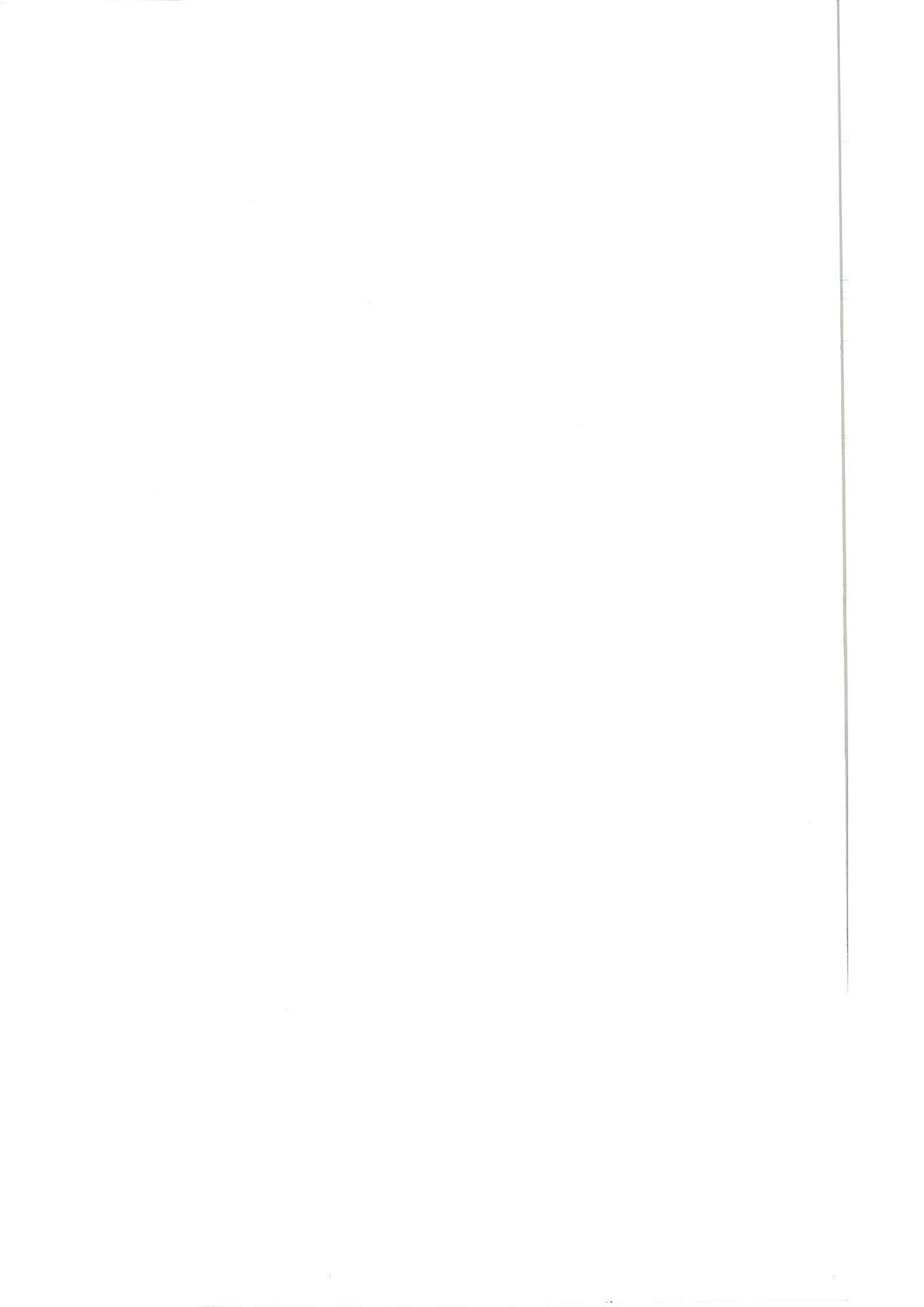
Année 2009

**DIPLOME INTERUNIVERSITAIRE
D'IMPLANTOLOGIE ORALE
Bases anatomo-cliniques et Techniques Implantaires
(D.I.U.)**

**Mémoire
présenté par**

Jean-Paul NIGOGHOSSIAN

BISPHOSPHONATES ET IMPLANTS DENTAIRE



UNIVERSITE CLAUDE BERNARD

**DEPARTEMENT UNIVERSITAIRE D'ANATOMIE
FACULTE DE MEDECINE**

8, avenue Rockefeller – 69373 LYON CEDEX 08

Année 2009

**DIPLOME INTERUNIVERSITAIRE
D'IMPLANTOLOGIE ORALE**

**Bases anatomo-cliniques et Techniques Implantaires
(D.I.U.)**

**Mémoire
présenté par**

Jean-Paul NIGOGHOSSIAN

BISPHOSPHONATES ET IMPLANTS DENTAIRE

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION

I – LES BISPHOSPHONATES

1°) STRUCTURE MOLECULAIRE ET PUISSANCE D'ACTION

2°) MODE D'ACTION

- a – Inhibition de la calcification dans les tissus mous
- b – Inhibition de la résorption osseuse
- c – Action anti-inflammatoire , anti-angiogénique et anti-tumorale

3°) INDICATIONS

- a – Prévention et traitement de l'ostéoporose
- b – Affections malignes :myélome multiple
 - hypercalcémie maligne paranéoplasique
 - lésions osseuses cancéreuses métastatiques
- c – Autres indications

4°) EFFETS SECONDAIRES

II – OSTEONECROSE MAXILLOMANDIBULAIRE ASSOCIEE AUX BISPHOSPHONATES

1°) ETIOPATHOGENIE

2°) ASPECTS CLINIQUES ET PARACLINIQUES

III – OSTEONECROSE MAXILLOMANDIBULAIRE SOUS BISPHOSPHONATES ET IMPLANTS DENTAIRE

1°) IMPLANTS DENTAIRE ET BISPHOSPHONATES PAR VOIE ORALE

2°) IMPLANTS DENTAIRE ET BISPHOSPHONATES PAR VOIE INTRA VEINEUSE

3°) FACTEURS DE RISQUE DES BISPHOSPHONATES EN IMPLANTOLOGIE ORALE

- a – nature du bisphosphonate prescrit
- b – dose cumulée et durée du traitement de bisphosphonate
- c – voie d'administration du bisphosphonate

- d – traitements et pathologies associés – facteurs de comorbidité
- e – facteur déclenchant

IV – CONTRE-INDICATIONS ET NON CONTRE-INDICATIONS D 'UNE CHIRURGIE IMPLANTAIRE SOUS BISPHOSPHONATES

1°) patients candidats à un traitement par BPs

- a) Dans le cadre de pathologies malignes
- b) Dans le cadre d'une ostéoporose/ Maladie de Paget

2°) Patients traités par BPs sans évidence de nécrose

- a) Dans le cadre de pathologies malignes
- b) Dans le cadre d'une ostéoporose / Maladie de Paget

CONCLUSION

INTRODUCTION

Les bisphosphonates (Bps) sont des analogues structuraux des pyrophosphates inorganiques. Connus depuis les années 1960, ils ont d'abord été utilisés comme traceurs des pathologies osseuses, avant qu'on ne découvre leurs actions inhibitrices de la résorption osseuse.

Initialement prescrits dans le traitement de la maladie de Paget, ils sont très largement utilisés pour traiter l'ostéoporose et plus récemment dans le traitement symptomatique du myélome, des métastases osseuses ou des hypercalcémies malignes paranéoplasiques.

Les Bps diminuent les douleurs osseuses, la calcémie et l'incidence des fractures pathologiques, améliorant la qualité de vie des patients souffrant de ces pathologies mais leurs effets sur la survie globale semblent très limités.

Les premiers cas d'ostéonécrose maxillo-mandibulaire chez des patients traités aux Bps ont été publiés en 2003, soit deux ans après la commercialisation des bisphosphonates de dernière génération (les amino-bisphosphonates) et la liste des cas ne cesse de s'allonger.

Après une présentation de cette famille thérapeutique et des principaux aspects de l'ostéonécrose maxillo-mandibulaire sous bisphosphonates, nous décrirons à travers quelques études récentes, l'évolution des implants dentaires de patients sous BPs, en différenciant les traitements par voie orale ou par voie IV et nous tenterons de dégager à la lumière de ces publications, les facteurs de risque d'ostéonécrose maxillaire en cas de chirurgie implantaire selon le type de bisphosphonate prescrit, sa durée d'utilisation, la dose cumulée, les traitements et pathologies associés.

Il en résulte, à l'appui des recommandations de l'AFSSAPS, les contre-indications et les non contre-indications d'une chirurgie implantaire chez un patient sous BPs.

Remarque:

Ces lésions constatées sous bisphosphonates sont probablement à rapprocher des nécroses osseuses des maxillaires observées, chez les ouvriers des fabriques d'allumettes exposés au phosphore blanc au XIX^{ème} siècle, de même que ceux de l'industrie des feux d'artifice et de l'armement. Elles se traduisaient par une exposition osseuse, toujours intra-buccale, souvent douloureuse, s'accompagnant ou non d'une surinfection, dont l'évolution spontanée pouvait aboutir à des délabrements bucco-faciaux importants (8).

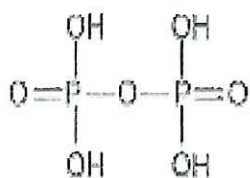
Cette pathologie était due à l'accumulation du phosphore au niveau mandibulaire, ce qui modifiait le remodelage osseux normal (29).

I - LES BISPHOSPHONATES

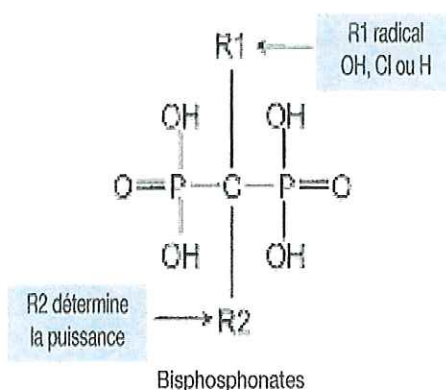
Jadis appelés diphosphonates, les bisphosphonates sont des analogues structuraux des pyrophosphates inorganiques mais à la différence de ceux-ci, ils résistent à l'hydrolyse enzymatique, qui s'exerce dans les différents tissus de l'organisme.

1°) STRUCTURE MOLECULAIRE ET PUISSANCE D'ACTION

L'atome central d'oxygène de la liaison P-O-P du pyrophosphate inorganique est remplacé par un atome de carbone (liaison P-C-P) rendant la molécule de bisphosphonate résistante à l'hydrolyse enzymatique.



Pyrophosphate inorganique

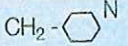
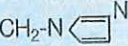


Bisphosphonates

La liaison P-C-P confère aux BPs une grande affinité pour le tissu osseux et on obtient de nombreux produits en modifiant les radicaux R1 et R2 liés à l'atome de carbone central. Le radical R1 est le plus souvent le radical OH car il permet d'obtenir la meilleure adhésion sur le tissu osseux minéral. Le radical R2 détermine la puissance d'action des BPs : il ne comporte pas d'atome d'azote pour les bisphosphonates simples ou de première génération.

Il comporte un atome d'azote pour les bisphosphonates de deuxième et troisième génération ou amino-bisphosphonates (18).

Tableau 1 : Structure moléculaire et puissance des BPs commercialisés ⁽¹⁰⁾.
Molecular structure and potency of commercialized BPs ⁽¹⁰⁾.

DCI	Nom commercial	R1	R2	Puissance
Etidronate	Didronel [®]	OH	CH ₃	1
Clodronate	Clastoban [®]	Cl	Cl	10
Tiludronate	Skéfid [®]	H	S-Cl	10
Pamidronate	Arédia [®]	OH	CH ₂ -CH ₂ -NH ₂	100
Alendronate	Fosamax [®]	OH	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -NH ₂	1 000
Risédrionate	Actonel [®]	OH	CH ₂ - 	5 000
Ibandronate	Bondronat [®] Boniva [®]	OH	CH ₂ -CH ₂ -N-C ₅ H ₁₁	10 000
Zoledronate	Zometa [®]	OH	CH ₂ -N- 	20 000

Les amino-bisphosphonates ont une activité sur les ostéoclastes 10 à 20000 fois plus importante que celle de l'étidronate (DIDRONEL[®]), produit de première génération et molécule de référence.

2°) MODE D'ACTION

a – Inhibition de la calcification dans les tissus mous

Les BPs préviennent les calcifications extra-osseuses , non seulement par leur action sur le tissu osseux minéral mais aussi par leurs effets sur le cholestérol , l'élastine et le collagène des parois artérielles , confirmant leur action inhibitrice dans l'athérosclérose.
 Ils sont ainsi prescrits dans certaines affections calcifiantes telles que la myosite ossifiante et la chondrocalcinose.

b – Inhibition de la résorption osseuse

Les BPs agissent sur le remodelage osseux en inhibant l'activité des ostéoclastes .
 Ils se fixent de façon sélective sur la structure cristalline de l'hydroxyapatite de la phase minérale du tissu osseux . Ils sont absorbés par les ostéoclastes et induisent leur apoptose, entraînant une diminution de l'activité et du nombre des ostéoclastes.

L'activité inhibitrice sur les ostéoclastes dépend de la structure du radical R2 et se fait par deux voies distinctes :

- Les BPs qui ne possèdent pas de groupement amine (BPs de première génération (Etidronate)) se substituent à l'ATP pour former un métabolite cytotoxique.
- Les AminoBPs (pamidronate ,risédronate, ibandronate ,alendronate, zolédronate) interfèrent avec la voie du mévalonate en inhibant la prénylation des GTPases , aboutissant à l'inhibition de l'activité de résorption exercée par les ostéoclastes.

Les BPs ne sont pas métabolisés : la moitié de la dose se fixe sur l'os , l'autre moitié est éliminée par le rein. Ils s'accumulent très rapidement dans la matrice osseuse calcifiée ,exposée au flux sanguin (en particulier les lacunes de Howship) , ce qui explique leur très longue durée de vie tissulaire.

c – Action anti-inflammatoire , anti-angiogénique et anti-tumorale

Les aminoBPs ,surtout les plus puissants d'entre eux , le zolédronate et l'ibandronate, ont également une activité anti angiogénique , en inhibant l'angiogénèse ou la néovascularisation , processus nécessaire à la croissance tumorale et à la dissémination métastatique.

Les bisphosphonates commercialisés en France (Afssaps)

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

3°) INDICATIONS

a – Prévention et traitement de l'ostéoporose

On en distingue deux formes cliniques :

- l'ostéoporose post ménopausique , la plus fréquente.
- les ostéoporoses dites secondaires , notamment celles induites par une corticothérapie au long cours .

Le traitement a pour but de prévenir la perte osseuse donc des fractures (« tassements ») vertébraux, extrémité supérieure du fémur, extrémité distale de l'avant-bras) chez les patient(e)s présentant les facteurs de risques d'ostéoporose.

L'alendronate et le risédronate, administrés per os, sont les bisphosphonates les plus prescrits pour l'ostéoporose, généralement pour une durée d'au moins 4 ans.

b – Affections malignes : myélome multiple
hypercalcémie maligne paranéoplasique
lésions osseuses cancéreuses métastatiques

Pour le myélome multiple où l'ostéolyse joue un rôle déterminant dans la progression de la maladie, il est recommandé de commencer le traitement par les BPs au stade III caractérisé par un des éléments suivants : hémoglobine < 8,5g/dl ; calcémie > 120 mg/l ; lésions osseuses multiples ; taux élevé d'immunoglobulines.

L'hypercalcémie maligne paranéoplasique est le plus souvent observée dans le cancer du sein et le cancer du poumon. Les BPs ont supplanté tous les autres moyens thérapeutiques dans cette indication. Ils normalisent la calcémie chez plus de 90% des patients.

Les métastases ostéolytiques du cancer du sein et de toute tumeur solide (poumons, prostate, ...) sont également traitées par BPs (16).

Ces affections sont traitées par des bisphosphonates administrés par voie intra-veineuse tels que le pamidronate (AREDIA®), l'ibandronate (BONDRONAT®) et surtout le zolédronate (ZOMETA®) dont la puissance d'action anti-ostéoclastes et anti-angiogénique est très élevée.

c – Autres indications : Maladie de Paget.
Dysplasie fibreuse des os.
Ostéogénèse imparfaite.

Ces affections sont caractérisées par des anomalies du remodelage osseux avec une augmentation de la résorption ostéoclastique et du remodelage osseux.

Les BPs prescrits permettent de diminuer les douleurs, une régression des zones ostéolytiques et pour la maladie de Paget, un arrêt de la progression de la maladie.

4°) EFFETS SECONDAIRES

Administrés oralement, les BPs sont généralement tolérés et leurs effets secondaires incluent des ulcères gastriques, oesophagiens, des nécroses tubulaires rénales aiguës avec insuffisance rénale et des complications oculaires (uvéites, conjonctivites, sclérites et inflammation des tissus orbitaires).

En administration intraveineuse, les BPs peuvent provoquer une pyrexie, une asthénie, des arthralgies et une augmentation transitoire des douleurs osseuses.

L'ostéonécrose maxillomandibulaire est une complication redoutable, observée sous BPs, essentiellement les BPs administrés par voie intraveineuse.

II – OSTÉONECROSE MAXILLOMANDIBULAIRE ASSOCIÉE AUX BISPHOSPHONATES

1°) ÉTIOPATHOGENIE

L'incorporation osseuse des BPs est proportionnelle à l'intensité du remodelage osseux au moment de leur utilisation.

Leur concentration est donc plus élevée dans les zones de croissance, les sites osseux en cours de cicatrisation, les sites tumoraux et ceux qui présentent naturellement un taux de remodelage physiologique plus important comme l'os alvéolaire des maxillaires.

C'est probablement la raison pour laquelle les ostéonécroses associées aux BPs concernent presque toujours les maxillaires et exceptionnellement d'autres sites osseux.

Plusieurs hypothèses sont proposées pour expliquer le mécanisme étiopathogénique de l'ostéoporose (18) :

1 – La diminution du remodelage osseux induit par les BPs (théorie de l'hypocellularité). La perte de résorption osseuse induirait des microlésions osseuses, qui seraient le point de départ du processus nécrotique (23).

2 – La vascularisation intra osseuse serait également affectée par l'effet anti-angiogénique de certaines molécules de BPs, notamment le zolédronate et le pamidronate (théorie de l'hypovascularisation).

3 – Un traitement fortement dosé pourrait conduire à un os «gelé» dont le remodelage est trop fortement inhibé. Cela s'observe avec les aminoBPs puissants comme le pamidronate et le zolédronate.

4 – Les maxillaires sont soumis lors de la fonction (mastication) et des para-fonctions (bruxisme), à un stress régulier qui stimulerait l'activité du remodelage entraînant une incorporation importante des BPs.

5 – La colonisation secondaire par la flore buccale de l'os nécrosé exposé est responsable de complications infectieuses souvent révélatrices de l'ostéonécrose.

La fréquence des surinfections peut également s'expliquer par l'immunodépression induite par les traitements associés (chimiothérapie, corticothérapie).

6 – Enfin la théorie toxique suggère que la diminution du turn over osseux par les BPs aurait un effet toxique sur la muqueuse buccale avec l'apparition d'une déhiscence, laquelle entraînerait la contamination bactérienne de l'os et le développement d'une ostéonécrose.

Les propriétés pharmacocinétiques de ces molécules leur permettent de persister dans l'os jusqu'à 12 ans après la fin du traitement. L'arrêt du traitement de bisphosphonate n'aurait donc pas d'impact sur l'évolution de la nécrose (16).

2°) ASPECTS CLINIQUES ET PARACLINIQUES



Inflammation gingivale sans exposition osseuse (19) Exposition osseuse de faible étendue

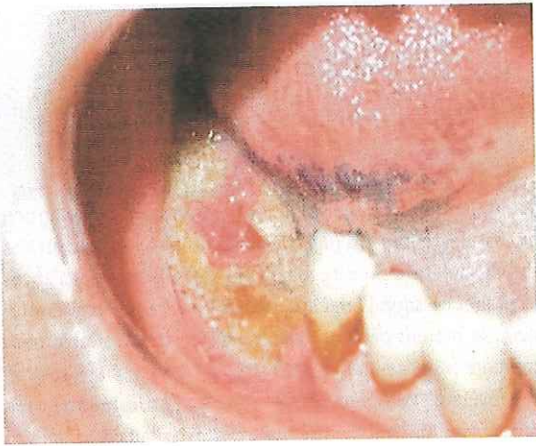


Exposition osseuse étendue, associée à une fistule cutanée (19)

L'ostéonécrose maxillo-mandibulaire induite par les BP se définit cliniquement par l'apparition d'une zone d'exposition osseuse (22):

- Asymptomatique au stade initial de nécrose aseptique de l'os .
- Douleurs , inflammation des parties molles, écoulements purulents , abcès dentaires , mobilités dentaires au stade de l'infection secondaire de l'os nécrotique exposé.
- Évolution vers la formation de séquestres étendus , s'éliminant spontanément et extension de l'infection aux parties molles pérимандibulaire et pérимaxillaire. Ce stade inclut également la formation de fistules cutanées , voire de fistules oroantrales responsables de sinusite maxillaire et parfois d'abcès orbitaire.

Lorsque l'infection atteint le nerf alvéolaire inférieur, le patient peut se plaindre d'hypoesthésie labiomentonnière.



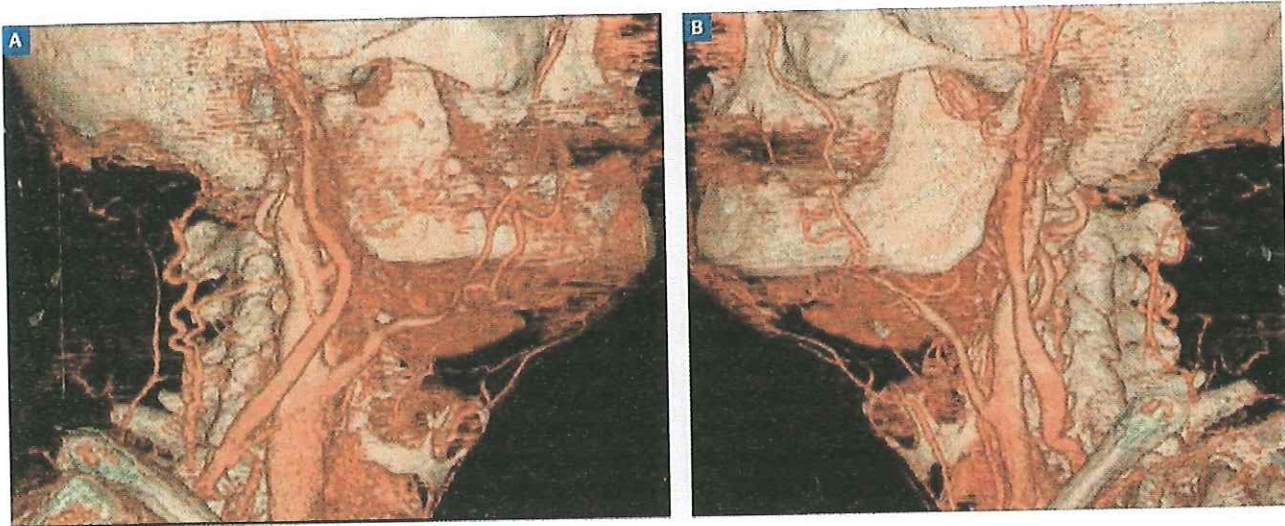
Lésion d'ostéonécrose mandibulaire(22)



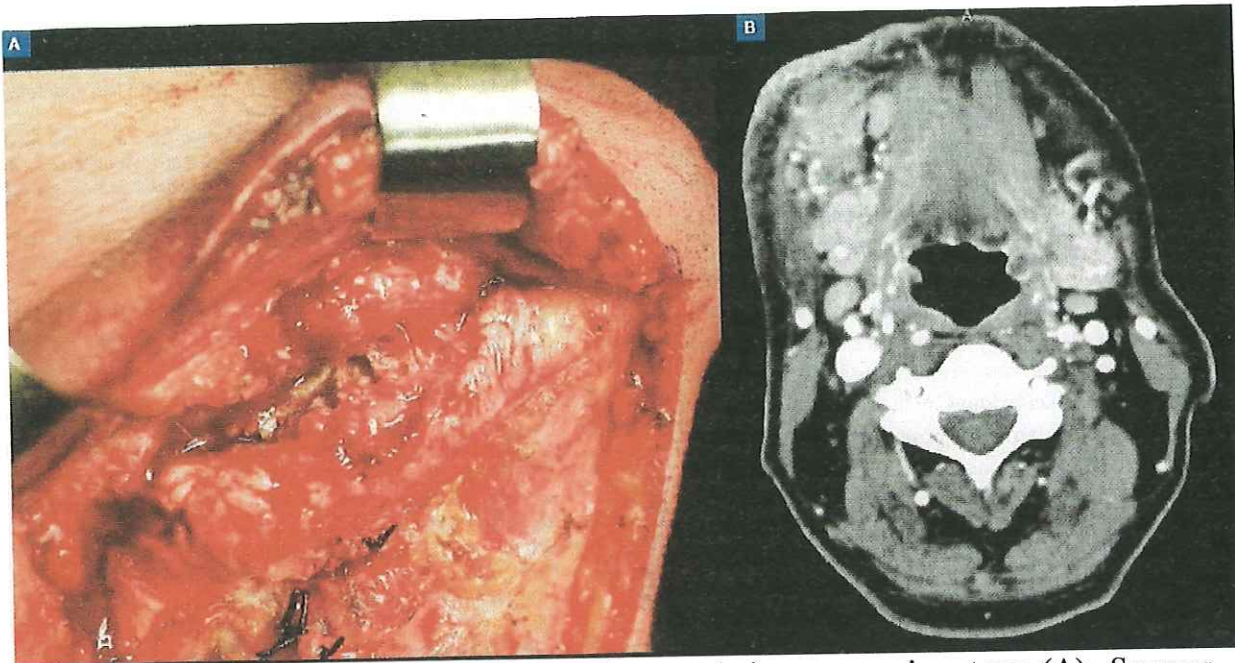
Fistule Buccocervicale (22)

Les signes radiologiques (radiographies conventionnelles) sont souvent absents au début, l'image ostéolytique mal définie de l'ostéonécrose n'apparaissant qu'après un certain temps d'évolution.

L'examen tomodensitométrique peut identifier parfois précocément une image de lyse osseuse, parfois même avant l'exposition clinique (19). Il permet de préciser l'extension des atteintes osseuses. Les anomalies les plus fréquemment observées sont l'altération de la structure trabéculaire de l'os, l'érosion des couches corticales, l'ostéosclérose, les séquestres et la présence d'une réaction périostée (22).



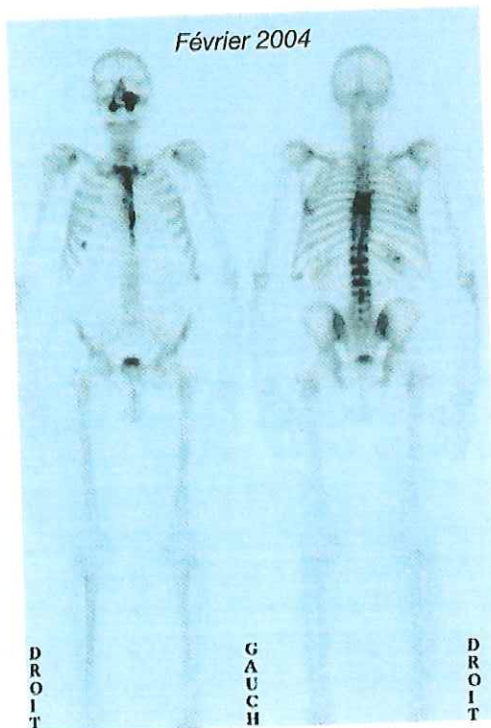
Scanner en reconstruction 3D , avec injection de produits de contraste iodés . On visualise bien (A): l'ostéonécrose mandibulaire droite et la néovascularisation à la périphérie de la lésion ,(B) :la mandibule controlatérale saine (22).



Abcès de la région sous maxillaire droite nécessitant un drainage par voie externe (A) . Scanner cervicofacial confirmant l'abcès de la loge sous-maxillaire (B) (22) .

L'IRM est utile pour préciser l'étendue de l'inflammation dans les os.

La scintigraphie, fréquemment réalisée pour la recherche de métastases osseuses, montre des signes précoces d'hypercaptation dans les maxillaires et ceci bien avant l'apparition clinique d'une ostéonécrose.



Scintigraphie au TC99. Les foyers hypercaptants vertébraux , costaux et sternaux correspondent à des lésions du myélome multiple, les foyers maxillaires à l'ostéonécrose. Noter l'étendue de ces derniers , surtout celui intéressant le maxillaire gauche (19).

La mandibule constitue la localisation préférentielle: 65% des cas. 26% des cas intéressent le maxillaire et 9% des cas présentent une double localisation maxillaire et mandibulaire.

La région symphysaire et parasymphysaire mandibulaire semble moins concernée que le secteur postérieur mandibulaire, peut-être parce qu'il s'agit d'un os dense dont la vascularisation est terminale.

Enfin, dans 60% des cas, l'ostéonécrose est secondaire à un traumatisme, le plus souvent un acte chirurgical intéressant l'os alvéolaire: extraction dentaire, chirurgie parodontale, mise en place d'un implant.

III – OSTEONECROSE MAXILLOMANDIBULAIRE SOUS BISPHOSPHONATES ET IMPLANTS DENTAIRE

La prescription des bisphosphonates est de plus en plus répandue. Il en va de même de la réhabilitation prothétique dentaire implantoportée. Un des facteurs déclenchants d'ostéonécrose maxillaire sous bisphosphonates peut résider en la mise en place d'implants dentaires, le traitement de bisphosphonates étant débuté soit antérieurement soit postérieurement à la chirurgie implantaire. Devant l'hypothèse récente d'une corrélation entre ostéonécrose maxillomandibulaire (OMM) et bisphosphonates (BPs), les publications relatives aux implants dentaires des patients traités aux BPs ne sont pas encore très nombreuses. A la lumière de quelques publications récentes, nous différencierons l'association «implants dentaires et bisphosphonates» par voie orale et par voie intra veineuse et nous tenterons de mettre en évidence les facteurs de risque des BPs pour l'implantologie.

1°) IMPLANTS DENTAIRE ET BISPHOSPHONATES PAR VOIE ORALE

TORRES et coll. (27) rapportent le cas d'un patient de 64 ans traité depuis 7 ans par BPs par voie orale pour une maladie de Paget, lorsque 6 implants dentaires sont mis en place et le suivi médical avec un recul de 4 ans n'a révélé aucune complication.

Selon ALBANDAR (4), un traitement oral de BPs ne compromet pas le succès d'un traitement implantaire.

BELL et coll.(5) examinent 42 patients ayant reçu un total de 101 implants dentaires et ayant tous un traitement de BPs oral, débuté 6 mois à 11 ans avant la chirurgie implantaire et une éventuelle greffe osseuse pré-implantaire.

Il y eut un échec pour 5 implants seulement, soit un succès de 95% comparable au groupe témoin sans traitement de BPs, opéré par le même praticien, dont le résultat est de 96,5%.

Les auteurs concluent que les patients sous BPs oraux ne sont pas plus à risque pour les implants et les greffes osseuses pré-implantaires que les autres patients.

TORRES et coll. (26) rapportent le cas d'une patiente présentant une ostéoporose sévère, traitée au préalable par BPs, ayant ensuite bénéficié avec succès d'une chirurgie implantaire utilisant le PRP (Platelet Rich Plasma).

GRANT et coll. (10) ont étudié l'évolution de 468 implants mis en place entre janvier 1998 et décembre 2006, chez 115 patients ayant un traitement oral de BPs (antérieur ou postérieur au traitement implantaire).

En dehors de 2 implants (sur 468) , aucun échec, aucune complication, aucune nécrose n'ont été observés et le taux de succès était analogue aux patients non traités par BPs.

Cependant, les auteurs affirment que les choses sont bien différentes pour les BPs intraveineux.

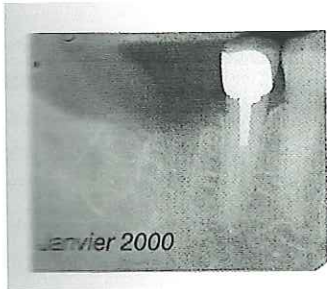
Par ailleurs , même pour les BPs par voie orale, la posologie , la dose cumulée, la durée du traitement avant la chirurgie implantaire doivent être pris en compte et les auteurs considèrent qu'une durée de traitement de BPs supérieure à 3 ans, surtout si une corticothérapie au long cours est associée, doit conduire à entreprendre un traitement autre qu'implantaire.

SERRA et coll. (25) rappellent que toute chirurgie implantaire est contre-indiquée lorsqu'un traitement de BPs IV a été administré ou doit l'être.

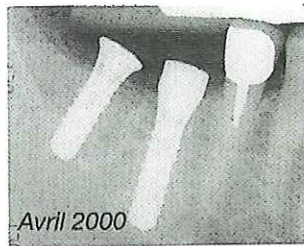
Même en cas de BPs oral, les cliniciens doivent être conscients du risque potentiel de survenue d'une OMM et il serait intéressant de définir un marqueur biologique , susceptible d'indiquer le niveau de risque lorsqu'une chirurgie osseuse buccale est envisagée chez des patients sous BPs.

NAJM et coll. (19) rapportent un cas d'ostéonécrose mandibulaire, survenue dans les 18 mois suivant la mise en place de deux implants 46-47 , chez une patiente de 82 ans, traitée pour ostéoporose par un BPs oral , l'alendronate (FOSAMAX®) , débuté 6 mois avant la pose des implants.

Les implants devenus mobiles ont été déposés. Cependant , malgré une antibiothérapie prolongée , une ostéo-ectomie relativement importante a dû être réalisée 2 ans plus tard , et il a fallu encore 30 mois après l'ostéo-ectomie pour obtenir un remodelage osseux et une cicatrisation osseuse satisfaisante.



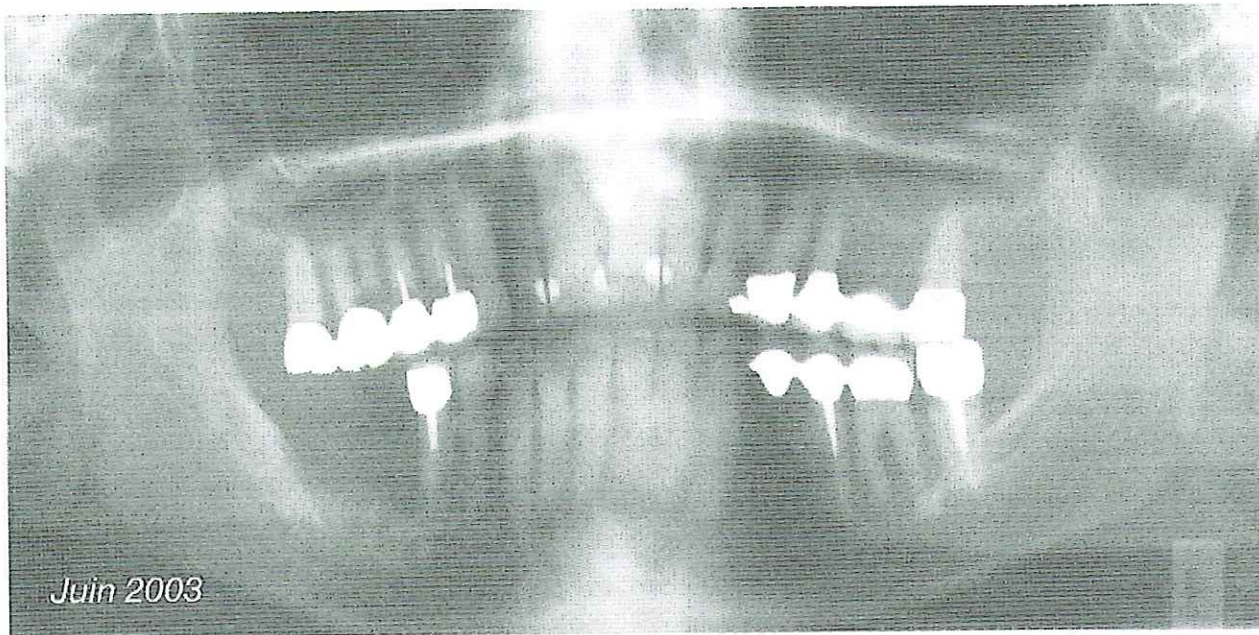
Radiographie avant la pose des deux implants



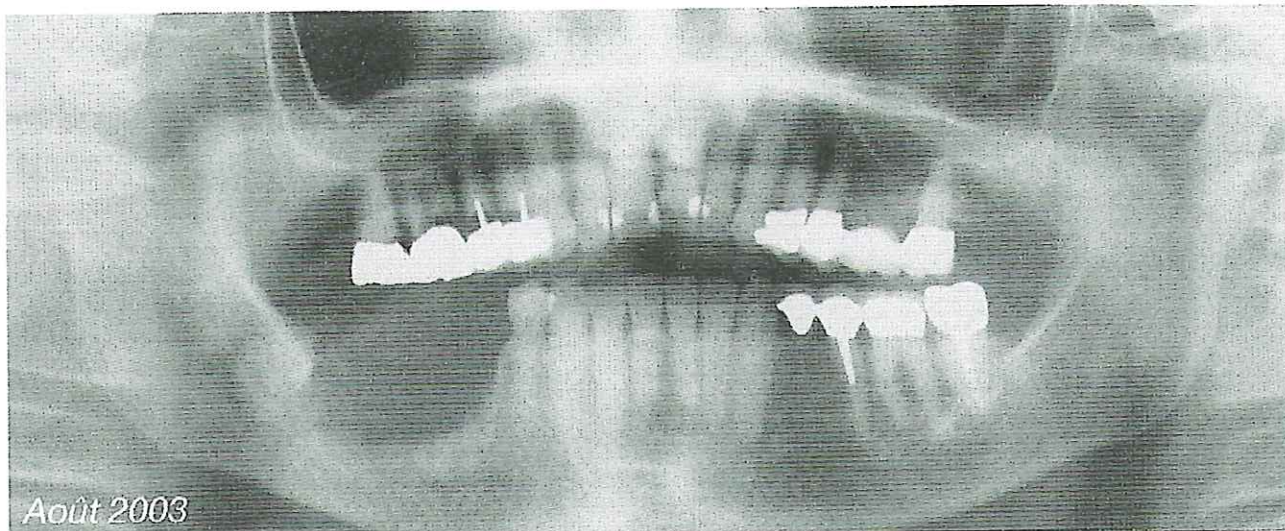
Radiographie post-opératoire



Radiographie après mise en charge



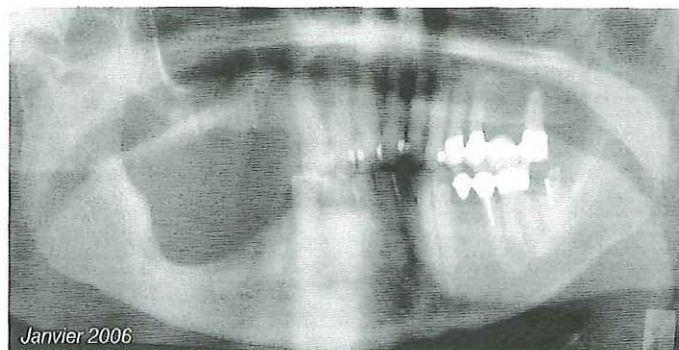
Ostéonécrose dans la région molaire mandibulaire droite , 12 mois après la dépose des implants .



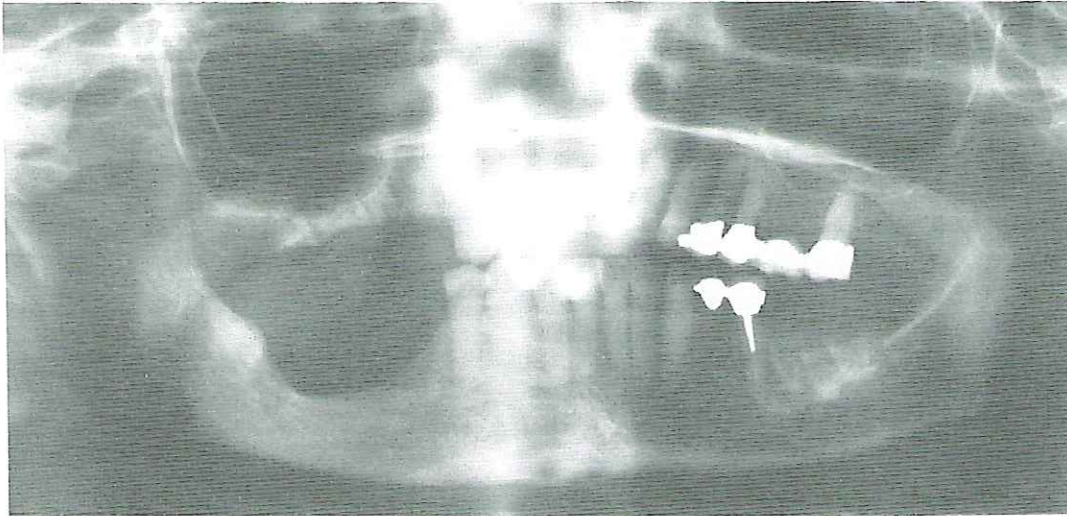
Radiographie après ostéo-ectomie



Aspect de la cicatrice muqueuse
12 mois après l'intervention



Radiographie 30 mois après l'ostéo-ectomie :
la cicatrisation osseuse semble terminée



Noter qu'il y a eu un remodelage osseux et des extractions dentaires (14,15,16,17,36 et 37) sans entraîner l'apparition d'une ostéonécrose.

2°) IMPLANTS DENTAIRES ET BISPHOSPHONATES PAR VOIE INTRAVEINEUSE

Selon SCULLY et coll. (24) , l'usage prolongé des BPs affecte le turn over osseux , à tel point que la fonction de réparation des microlésions physiologiques de l'os est abolie. Un tel mécanisme interfère vraisemblablement avec le processus de guérison, c'est à dire d'ostéo-intégration après mise en place d'un implant .

Le traitement par BPs est par conséquent une contre-indication à la chirurgie implantaire ou alors celle-ci doit être débutée bien avant le début de la prise de BPs .Le patient doit être alors formellement averti des risques.

MAKARY(17) rapporte un cas clinique d'échec implantaire chez une patiente traitée pour métastases osseuses par un BPs IV , le zolédronate (ZOMETA®).

Pour PIESOLD et coll. (20) , chez les patients devant suivre ou suivant un traitement de BPs , l'indication d'implants dentaires doit être aussi rigoureuse que pour les patients ayant reçu une radiothérapie au niveau des maxillaires.

Les patients exposés aux BPs sont classés en fonction du risque d'OMM :

- les patients à haut risque sont ceux traités par BPs IV et des traitements associés de chimiothérapie et/ou de radiothérapie et/ou de corticothérapie. - essentiellement des patients ayant une affection maligne sous-jacente révélée par des métastases osseuses.
- Les patients à bas risque sont ceux traités pour ostéoporose par BPs oral,;sans aucun autre traitement associé – de préférence des patients dont l'ostéoporose n'est pas secondaire à une corticothérapie.

SAVOLDELLI et coll. (23) décrivent le cas d'un patient de 75 ans présentant une réhabilitation dentaire par implantation maxillo-mandibulaire totale par Disk-Implant® depuis une dizaine d'années, lorsqu'il est traité par des cures mensuelles de 4mg d'acide zoledronique en intraveineuse (ZOMETA®), pour des métastases osseuses diffuses d'un cancer de la prostate.



Figure 1. Ulcération gingivale supérieure droite avec exposition des implants.



Figure 2. Muqueuse gingivale colonisée par des grains d'actinomyose.

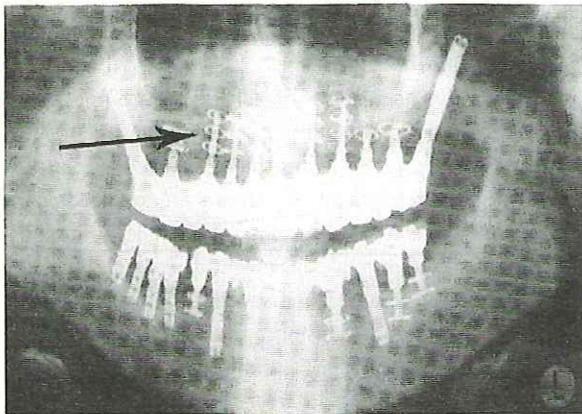


Figure 3. Panoramique dentaire montrant une zone d'hyperclarté péri-implantaire témoignant de l'ostéonécrose.

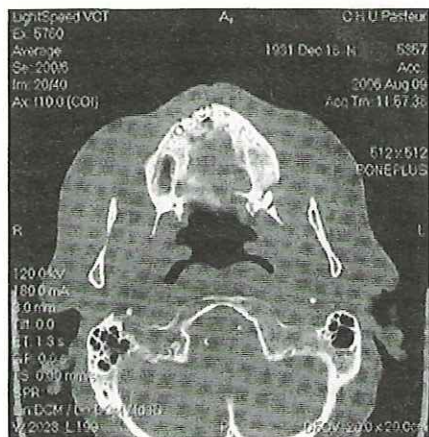


Figure 4. Scanner retrouvant la lyse osseuse maxillaire supérieure gauche.

6 mois après l'introduction des BPs, il a présenté une exposition de l'os et des implants dentaires au maxillaire supérieur droit. L'os exposé était le siège d'une nécrose surinfectée dont l'examen histopathologique révélait une colonisation par des grains d'actinomyose, sans aucun signe de malignité.

Le panoramique dentaire montrait une diminution de la densité osseuse maxillaire supérieure droite et le scanner du massif facial mettait en évidence un aspect hypodense du maxillaire supérieur droit compatible avec une ostéonécrose. (Figures 1, 2, 3 et 4.)

3°) FACTEURS DE RISQUE DES BISPHOSPHONATES EN IMPLANTOLOGIE ORALE

a – nature du bisphosphonate prescrit.

On ne retrouve dans la littérature aucun cas d'ostéonécrose chez des patients traités avec des BPs simples (de 1ère génération).

Cette complication n'est décrite qu'avec les 5 aminoBPs: l'alendronate, le risédronate, l'ibandronate, le pamidronate et le zoledronate.

Le zolédronate (ZOMETA®) représente la molécule la plus puissante actuellement sur le marché, ce qui explique qu'elle soit la plus incriminée.

94% des cas d'ostéonécrose rapportés sont liés à des BPs administrés par voie parentérale, pamidronate et/ou zolédronate, le risque étant plus élevé avec le zolédronate.

Enfin, il semble exister une corrélation entre le BPs prescrit et l'ostéonécrose:

- Aucune cicatrisation muqueuse n'a été observée avec le zolédronate.
- A l'opposé, aucun cas d'extension de l'exposition osseuse et/ou de l'ostéolyse n'a été rapporté avec l'alendronate (FOSAMAX®) (19).

b – dose cumulée et durée du traitement de bisphosphonate

La dose cumulée représente la dose totale de BPs administrée avant l'apparition de l'ostéonécrose. Le risque de développer une ostéonécrose est proportionnel à la dose cumulée(19), c'est à dire le risque de voir apparaître une OMM est dose-dépendant.

Pour chaque aminoBPs, la durée du traitement nécessaire pour développer une OMM est proportionnel à la dose cumulée.

Tableau 1 : Posologie et voies d'administration des BPs associés aux OMM

BPs	Posologie et voie d'administration	BPs	Posologie et voie d'administration
Zoledronate (Zometa®)	4 mg/mois parentérale	Alendronate (Fosamax®)	5 ou 10 mg/j 35 ou 70 mg/sem per os
Pamidronate (Arédia®)	30, 60 ou 90 mg/mois parentérale	Risédroxate (Actonel®)	5 mg/j 35 mg/sem per os
Ibandronate (Boniva®) (Bondronate®)	2 ou 6 mg/mois parentérale	Ibandronate (Bondronate®)	50 mg/sem per os

Ce délai entre la première prise de BPs et l'apparition d'une OMM est plus court pour les BPs IV

que pour les BPs oraux (ce délai varie de 6 à 48 mois).

Les BPs oraux sont pourtant administrés à des doses bien plus élevées que les BPs IV mais ils sont peu absorbés, c'est à dire leur biodisponibilité est beaucoup plus faible (tableaux 1 et 2).

BPs	Biodisponibilité (taux)
Zoledronate Zometa® (IV)	55-77 %
Pamidronate Arédia® (IV)	45-80 %
Ibandronate Bondronate® (IV) Bonviva® (IV- per os)	40 %
Alendronate Fosamax® (per os)	0,64 %
Risédrone Actonel® (per os)	< 1 %
Ibandronate Bondronate® (per os)	0,6 %

Tableau 2 : Biodisponibilité des différentes molécules de BPs

La dose cumulée ne reflète qu'imparfaitement la quantité fixée sur l'os .

On devrait plutôt se référer à la dose absorbée(= dose cumulée corrigée par le taux de biodisponibilité de la molécule).

Enfin , après 3 ans de traitement (10) , le risque de développer une ostéonécrose augmente de façon exponentielle.

c – voie d'administration du bisphosphonate

Il existe une étroite corrélation entre le mode d'administration du BPs et la pathologie traitée.

1 – Ostéoporose : ce sont presque exclusivement des BPs par voie orale :

Alendronate : FOSAMAX®

FOSAVANCE®

Risédrone : ACTONEL®

ACTONEL COMBI®

Ibandronate : BONVIVA®

Dans cette indication et ainsi administrés per os , ce sont les BPs comportant le moins de risques.L'incidence d'OMM serait de 1/100 000 patients / année à 1/20 000 patients/année selon les études (22) (19), en l'absence d'autres facteurs de risque associés et pour une durée de traitement per os inférieure ou égale à 3 ans.

Cependant , dans de rares cas, dans cette indication d'ostéoporose , un BPs IV peut être prescrit :

Ibandronate : BONVIVA® IV : une injection IV/ 3mois

Zolédronate : ACLASTA® IV : une perfusion / an

Indications : - ostéoporose avec mauvaises données absorptiométriques.

- ostéoporose sévère compliquée d'une fracture du col du fémur (ACLASTA® est alors administré 2 à 3 semaines après la fracture).

- 2 – Affections malignes : - Myélome multiple au stade III
- Métastases osseuses de cancer
- Hypercalcémie maligne paraneoplasiques

Les traitements sont exclusivement des BPs par voie intra veineuse :

Ibandronate : BONDRONAT®

Pamidronate : AREDIA®

Zolédronate : ZOMETA®

L'incidence de survenue d'une OMM est estimée à 4/500 patients par année (22) , soit 160 à 800 fois plus élevée que dans l'indication des BPs oraux pour l'ostéoporose !

Il faut cependant considérer qu'en carcinologie où le taux de survie est relativement faible (3 à 5 ans) , l'attitude thérapeutique est davantage à visée palliative et les BPs IV apportent un soulagement considérable aux douleurs osseuses intenses de ces patients.

Contre-indication absolue à la chirurgie implantaire.

d – traitements et pathologies associés – facteurs de comorbidité

1 – Traitements associés :

Certains traitements associés aux BPs ont pu favoriser la survenue d'une OMM (29) :

- la chimiothérapie de même que l'hormonothérapie sont reconnues comme des agents étiologiques des maladies osseuses ischémiques.
- Les corticoïdes induisent également des nécroses osseuses aseptiques (extrémité supérieure du fémur).
- Le Thalidomide et le Bortézomib (VELCADE®) (traitement antinéoplasique prescrit dans le myélome) ont des propriétés antiangiogéniques.
- La Radiothérapie.

2 – Pathologies associées et facteurs de comorbidité :

- L'insuffisance rénale : les BPs sont éliminés par le rein. En cas d'insuffisance rénale, ils s'accumulent de façon plus importante.
- Des complications infectieuses (mycoses et bactéries) peuvent également favoriser les ostéonécroses. Il a été démontré que la colonisation bactérienne augmente la résorption osseuse (à l'inverse de l'action des BPs) et diminue la formation osseuse. Actinomyces est un germe anaérobie qui colonise fréquemment les tissus dévascularisés. Cependant, il est difficile de déterminer si la présence des germes est antérieure à la nécrose ou s'il s'agit d'une surinfection des lésions d'ostéonécrose.
- D'autres pathologies et facteurs prédisposants , de par leur action sur le tissu

osseux ou le désordre immunitaire qu'ils impliquent, peuvent potentialiser le risque de survenue d'une OMM sous BPs : les pathologies cancéreuses, infectieuses virales (HIV , CMV) , métaboliques (diabète,hyperlipémie) ,les hémoglobinopathies (thalassémie , dépranocytose) , le lupus érythémateux disséminé et les affections auto-immunes , les facteurs environnementaux (plongée , tabac , alcool) , la grossesse , l'âge avancé, l'absence d'hygiène bucco-dentaire, le bruxisme.

Autants d'éléments à prendre en considération , si une chirurgie implantaire est évoquée , chez un patient sous BPs oral (un traitement de BPs IV constituant une C-I absolue).

e – facteur déclenchant

La mise en place d'implants dentaires peut constituer le facteur déclenchant d'ostéonécrose sous BPs .

La simple présence d'implants ostéointégrés n'est pas évoquée comme facteur déclenchant, mais le traitement par bisphosphonates intraveineux est décrit par certains auteurs comme une menace à l'ostéointégration d'implants dentaires (9) .

De plus , le cas clinique rapporté par SAVOLDELLI et coll. (23) incite à mettre en cause la présence d'implants , même intégrés , dans la survenue du processus nécrotique.

IV – CONTRE-INDICATIONS ET NON CONTRE-INDICATIONS D 'UNE CHIRURGIE IMPLANTAIRE SOUS BISPHOSPHONATES (recommandations de l'AFSSAPS)

1°) patients candidats à un traitement par BPs

a) Dans le cadre de pathologies malignes

- Contre- indication absolue à la mise en place d'implants dentaires.
- Les implants dentaires déjà présents , bien intégrés dans la structure osseuse , sont bien conservés.
- Cependant , un implant non intégré, mobile , à l'origine de complications infectieuses doit être déposé et il faut attendre la cicatrisation muqueuse et osseuse (120 jours) avant de débiter le BPs IV.

b) Dans le cadre d'une ostéoporose/ Maladie de Paget

Les implants dentaires indispensables peuvent être réalisés , sous réserve d'une bonne hygiène bucco-dentaire, d'un bon état général , sans facteurs de risque associés, en s'assurant de leur bonne ostéointégration (4 à 6 mois) avant de débiter le BPs oral.

2°) Patients traités par BPs sans évidence de nécrose

a) Dans le cadre de pathologies malignes

Contre- indication absolue de l'implantologie. Les implants déjà intégrés doivent être conservés .

b) Dans le cadre d'une ostéoporose / Maladie de Paget

Selon l'AFSSAPS : «les données actuellement disponibles ne permettent pas de considérer que la prise de BPs pour une ostéoporose est une contre-indication à la mise en place d'un implant dentaire». Pas de contre- indication à la chirurgie implantaire. Le praticien doit cependant être vigilant sur les éléments suivants:

- Il convient de préciser la durée du traitement de BPs oral : au delà de 3 ans de traitement , le risque d'OMM augmenterait de façon exponentielle (10) .
- Les facteurs de risque associés , les facteurs de comorbidité doivent être rigoureusement déterminés (insuffisance rénale, diabète , antécédents de chimiothérapie ou de corticothérapie au long cours , terrain immunodéprimé , tabagisme, ...) par l'anamnèse,l'examen clinique,des examens biologiques voire d'autres examens complémentaires si nécessaire.
- Le praticien a l'obligation d'informer le patient du risque d'ostéonécrose maxillaire, de la perte secondaire de l'ostéointégration , y compris pour les implants déjà en place.
- La chirurgie implantaire doit être réalisée sous antibiothérapie (amoxicilline + acide clavulanique ou amoxicilline + metronidazole ou clindamycine en cas d'allergie) commencée une semaine avant l'intervention et poursuivie une à deux semaines en fonction de l'évolution.
- Le bénéfice de l'interruption du traitement du BPs avant la chirurgie implantaire est controversé : les BPs ont une demi-vie terminale supérieure à 10 ans chez l'homme , donc un effet rémanent très prolongé. Néanmoins , pour certains auteurs , une «fenêtre» thérapeutique de 6 à 12 mois , permettrait de réduire les effets antiangiogéniques des BPs (22) , l'idéal étant une durée d'interruption du traitement de 2 ans .

CONCLUSION

L'ostéonécrose des maxillaires constitue aujourd'hui un effet indésirable majeur au traitement par BPs, principalement retrouvé chez les patients traités par BPs intraveineux, presque uniquement prescrits en oncologie, contre-indiquant alors toute chirurgie implantaire.

A contrario, le risque d'ostéonécrose des maxillaires lié à l'administration orale des BPs dans l'ostéoporose est très faible, sans contre-indication pour l'implantologie orale. Malgré cela, le praticien doit faire preuve d'une grande prudence par une «sélection» rigoureuse du patient sous BPs oral, avant de poser l'indication d'implants dentaires.

En alternative des BPs, d'autres molécules sont actuellement proposées pour le traitement de l'ostéoporose :

- les S.E.R.M. = Modulateurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes, représentés par le raloxifène = EVISTA®
Action agoniste des œstrogènes. Prescrit par les gynécologues médicaux.
Il diminue le risque de fracture vertébrale de 50% et du col du fémur de 20%.
- Le Téréparatide = FORSTEO® est un peptide issu de la parathormone qui entraîne une ostéopénie, ce qui implique une augmentation de l'activité des ostéoclastes, à l'origine d'une stimulation des ostéoblastes.
Une injection sous cutanée / jour pendant 18 mois.
Indications : ostéoporose de la femme ménopausée avec 2 fractures.
ostéoporose de l'homme
ostéoporose post-corticothérapie
Une chirurgie implantaire pourra être entreprise à condition d'attendre 6 mois avant de débiter le traitement de Téréparatide.
- Le Ranélate de Strontium = PROTELOS®
Indication : ostéoporose de la femme ménopausée.
Traitement oral journalier prolongé.

Ces traitements de l'ostéoporose n'auraient pas le risque osseux maxillo-mandibulaire des BPs mais des études ultérieures nécessitent qu'ils soient évalués sur ce plan.

BIBLIOGRAPHIE

1 – Abstracts

Bisphosphonate related diseases.

Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery . 2008 ; 36 : 182 – 184

2 – ABU EL-NAAJ I. , TROST O. , TAGGER-GREEB N , TROUILLOUD P. , ROBE N. , MALKA G. , PELED M.

Péri-implantite ou carcinome épidermoïde ?

Rev Stomatol Chir Maxillofac. 2007; 108 (5) : 458-460

3 – AFSSAPS

Recommandations sur la prise en charge bucco-dentaire des patients traités par bisphosphonates
Lettre aux professionnels de Santé. Pharmacovigilance – 18 décembre 2007

4 – ALBANDAR JM

Oral Bisphosphonate therapy may not significantly compromise dental implants success
J Evid Based Dent Pract. 2008; 8 (4) : 229 – 31

5 – BELL BM , BELL RE

Oral bisphosphonates and dental implants : a retrospective study
J oral Maxillofac surg. 2008; 66 (5) : 1022 – 4

6 – BEN SLAMA L. , HASNI W, DE LABROUHE C. , BRADO F. , BERTRAND J-C.

Ostéoradionécrose sur implants dentaires

Rev Stomatol Chir Maxillofac 2008 ; 109 (6) : 387-392

7 – BODARD A-G. , BEMER J., GOURMET R. , LUCAS R. , COROLLER J. , SALINO S. , BRETON P.

Implants dentaires et lambeau de fibula microanastomosé : 23 patients

Rev Stomatol Chir Maxillofac. 2008 ; 109 (6) : 363-366

8-- CARREL JP , ABI NAJM S , LYSITSA S , LESCLOUS PH , LOMBARDI T , SAMSON J.

Phosphore et bisphosphonates: ou quand on oublie les leçons du passé!

Med Bucc Chir Bucc 2006; 12 :7-14

9– GARG AK.

Bisphosphonates and avascular necrosis of alveolar bone : a potential threat to dental implants.

Dent implantol update 2006; 17 :73-8

- 10 – GRANT B.T. , AMENEDO C. , FREEMAN K. , KRAUT R.A
Outcomes of placing dental implants in patients taking oral
bisphosphonates : a review of 115 cases.
J Oral Maxillofac Surg. 2008 ; 66(2) : 223-30
- 11 – HEMAR JM , SAUVIGNE T. , GOURMET R. , BOIVIN G.
L'ostéonécrose des maxillaires induite par le traitement aux bisphosphonates : évaluation de la
qualité osseuse.
Méd Bucc Chir Bucc. 2008 ; 14(2) : 61 -62
- 12 – HESS M.H , JETER J.M , BENHAM – HUTCHINS M. , ALBERTS D.S
Factors Associated with osteonecrosis of the Jaw among Bisphosphonate Users
The American Journal of Medicine. 2008 ; 121(6) : 475 – 483
- 13 – JAKOBSEN T. , KOLD S. , BECHTOLD J.E , ELMENGAARD B. , SOBALLE K.
Effect of topical alendronate treatment on fixation of implants inserted with bone compaction.
Clin. Orthop Relat Res. 2006; 444 : 229-34
- 14 - JENSEN T.B , BECHTOLD JE , CHEN X, SOBALLE K
Systemic alendronate treatment improves fixation of press-fit implants: a canine study using
nonloaded implants.
J orthop Res. 2007 ; 25 (6) : 772-8
- 15 – KASAI T. , POGREL MA , HOSSAINI M.
The prognosis for dental implants placed in patients taking oral bisphosphonates
J Calif Dent Assoc. 2009; 37(1) : 39-42
- 16 – MAGREMANNE M. , VERVAET C. , DUFRASNE L. , DECLERCQ I. , LEGRAND W. ,
DAELEMANS PH
Bisphosphonates et ostéo(chimio)nécrose maxillo-mandibulaire
Revue stomatol chir maxillofac. 2006; 107 : 423-428
- 17 – MAKARY(C.)
Échec implantaire associé à une ostéonécrose chez une patiente traitée par les bisphosphonates
: présentation d'un cas clinique.
Actual.Clin. Scient. 2008; 26 (2) : 96 – 101
- 18 – NAJM Semaan Abi, LESCLOUS Philippe, LOMBARDI Tommaso , BOUZOUITA Imen ,
CARREL Jean-Pierre , SAMSON Jacky
Ostéonécrose des maxillaires due aux bisphosphonates : mise au point.
Méd Bucc Chir Bucc. 2008; 14 (1) : 5-18

- 19 – NAJM Semaan, LESCLOUS Philippe, LOMBARDI Tommaso , BOUZOUITA Imen ,
CARREL Jean-Pierre , SAMSON Jacky
Ostéonécrose des maxillaires due aux bisphosphonates(2e partie): expérience genevoise.
Méd Bucc Chir Bucc. 2008 ; 14 (2) : 63-84
- 20 – PIESOLD JU , AL-NAWAS B, GROTZ KA.
Osteonecrosis of the jaws by long term therapy with bisphosphonates
Mund Kiefer Gesichtschir. 2006 ; 10(5) : 287-300
- 21 – SASAKI H. , KOYAMA S. , YOKOYAMA M. , YAMAGUCHI K. , ITOH M. , SASAKI K.
Bone metabolic activity around dental implants under loading observed using bone
scintigraphy
Int J Oral Maxillofac Implants 2008 ; 23(5) : 827-34
- 22 – SAUSSEZ S , FILLEUL O. , LOEB I.
Bisphosphonates et ostéonécrose maxillo mandibulaire
Rev Stomat Chir Maxillofac . 2008 ; 109(6): 367-373
- 23 – SAVOLDELLI C. , LE PAGE F. , SCOTECCI G., ODIN G.
Ostéonécrose maxillaire sous bisphosphonates , implants dentaires.
Rev Stomatol Chir Maxillofac. 2007 ; 108(6) : 555- 558
- 24 – SCULLY C. , MADRID C. , BAGNAN J.
Dental endosseous emplants in patients on bisphosphonate therapy.
Implant Dent. 2006 ; 15(3) : 212 -8
- 25 – SERRA MP. , LLORCA CS , DONAT FJ
Oral implants in patients receiving bisphosphonates : a review and update
Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2008 ; 13(12) : 755-60
- 26 – TIMOUR Q
Ostéonécrose de la mandibule et du maxillaire.
Faculté de médecine . UCB LYON I – Février 2009
- 27 – TORRES J. , TAMIMI F., GARCIA I. , CEBRIAN JL. , LOPEZ-CABARCOS E., LOPEZ A.
Management of atrophic maxilla in severe osteoporosis treated with bisphosphonates: a case
report.
Oral Surg Oral Med Pathol Oral Radiol Endod.. 2008; 106 (5) : 668 – 72

- 8- TORRES J. , TAMIMI F., GARCIA I. , HERRERO A , RIVERA B , SOBRINO JA ,
HERNANDEZ G;
Dental implants in a patient with Paget disease under bisphosphonates treatment: a case report
Oral Surg Oral Med Pathol Oral Radiol Endod. 2009 ; 107 (3) : 387 – 92
- 9 – WOELLER A. ; GERING A. , BRIX M. ; BETTEGA G., LEBEAU J.
Ostéonécrose des maxillaires sous bisphosphonates : cinq cas
Rev Stomatol Chir Maxillofac. 2006; 107 : 417 – 422
- 0 – YING GAO , SHUJUAN Zou , XIAOGUANG Liu , CHONGY UN BAO , JING HU
The effect of surface immobilized bisphosphonates on the fixation of hydroxyapatite-coated
titanium implants in ovariectomized rats.
Biomaterials. 2009; 30 (9) : 1790 - 1796

