

*Société Française de Stomatologie  
et  
Chirurgie Maxillo-Faciale*

**Implantologie et Bisphosphonates**  
**Recommandations de Bonne Pratique**

*Juillet 2012*

# SOMMAIRE

---

<b>INTRODUCTION</b> .....	3
<b>CONTEXTE</b> .....	5
<b>BISPHOSPHONATES (BPs)</b> .....	5
<b>OSTEONECROSE DES MACHOIRES (ONM)</b> .....	7
<b>L’IMPLANT EST-IL UN FACTEUR DE RISQUE DE SURVENUE DE L’ONM ?</b> .....	11
<b>ONM ET IMPLANTS : DONNEES D’INCIDENCE</b> .....	11
<b>ANALYSE DES FACTEURS DE RISQUE</b> .....	13
<b>PREDICTIBILITE DU RISQUE</b> .....	13
<b>CONCLUSIONS</b> .....	14
<b>LE PRONOSTIC DE L’IMPLANT EST-IL AFFECTE PAR LES BPS ?</b> .....	15
<b>TAUX DE SURVIE/SUCCES DES IMPLANTS</b> .....	15
<b>ANALYSE DES ECHECS</b> .....	16
<b>CONCLUSIONS</b> .....	17
<b>QUELLE CONDUITE A TENIR ET QUELLES MODALITES DE SUIVI ?</b> .....	18
<b>PATIENTS PORTEURS D’IMPLANTS DENTAIRE ET CANDIDATS AU TRAITEMENT PAR BPS</b> .....	19
<b>PATIENTS SOUS BPs ORAUX (OU AYANT EU UN TRAITEMENT ANTERIEUR) ET CANDIDATS A LA POSE D’IMPLANTS DENTAIRE</b> .....	20
<b>QUELLES MESURES THERAPEUTIQUES CHEZ LE PATIENT PORTEUR D’IMPLANT ?</b> .....	21
<b>RECOMMANDATIONS</b> .....	24
<b>ANNEXES</b> .....	30

## INTRODUCTION

---

La survenue d'une ostéonécrose des mâchoires (ONM), chez des patients sous traitement par bisphosphonates (BPs), a conduit les professionnels de santé à s'interroger sur la pertinence et le risque associé à certains actes thérapeutiques bucco-dentaires.

Le nombre de patients traités par BPs et concernés par la pose d'implants dentaires est en augmentation constante du fait de l'allongement de la durée de vie. Les bénéfices et la qualité de vie associés aux implants dentaires sont largement démontrés mais de nombreuses inquiétudes demeurent quant au pronostic et aux risques potentiels liés à leur pose chez un patient traité par BPs.

**L'objectif de ces recommandations est d'apporter une aide à la décision au praticien implantologiste, confronté aux difficultés suscitées par l'état de santé et le traitement par BPs de son patient.**

Ce travail vise à définir des propositions de prise en charge appropriées afin d'améliorer la qualité et la sécurité de deux types de patients : 1. des patients traités par BPs et candidats à la pose d'implants dentaires, 2. des patients porteurs d'implants dentaires et candidats à un traitement par BPs.

En s'appuyant sur les données de la littérature, les recommandations préciseront quels sont les facteurs de risque, les indications ou contre-indications des implants dentaires. Elles proposeront une stratégie de prise en charge pour les différents patients concernés.

**Ces recommandations visent à répondre aux questions suivantes:**

- Quel est le risque de survenue d'une ONM chez un patient sous BPs et candidat à la pose d'un implant dentaire ?
- Le pronostic de l'implant dentaire est-il affecté par la prise de BPs ?
- Quelle est la conduite à tenir avant, pendant et après la pose de l'implant; quelles sont les modalités de suivi ?

Sont exclues du champ des recommandations les questions relatives à l'utilisation d'implants recouverts de BPs.

Ces recommandations s'adressent aux odontologistes, aux stomatologistes et chirurgiens maxillo-faciaux ainsi qu'aux praticiens directement ou indirectement concernés par la prescription de BPs : gériatres, gynécologues, hématologues, médecins généralistes, médecins internistes, oncologues, pédiatres, chirurgiens orthopédistes, pharmaciens, pneumologues, rhumatologues, urologues.

**La méthode de réalisation de ces recommandations (voir annexe II) s'est appuyée sur plusieurs étapes :**

- Cadrage du thème avec le groupe de pilotage ;
- Phase de revue systématique de la littérature et synthèse critique des données identifiées ;
- Rédaction argumentaire / version initiale des recommandations concises et gradées selon les niveaux de preuve identifiés ;
- Soumission à un groupe d'experts pluridisciplinaire (gériatrie, gynécologie, hématologie, odontologie, rhumatologie, stomatologie et chirurgie maxillo-faciale) constitué de 18

professionnels; discussion et validation des recommandations proposées à l'issue d'une réunion de travail qui s'est tenue le 11 mai 2012.

□ Phase de relecture externe sous la forme d'une consultation publique sur le site internet de la SFSCMF (Société Française de Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale) durant le mois de juin 2012.

□ Présentation des recommandations lors du congrès annuel de la SFSCMF le 27 septembre 2012 puis diffusion.

## ABREVIATIONS

En vue de faciliter la lecture du texte, les abréviations utilisées sont explicitées ci-dessous.

AB : Antibiotique

ADA : American Dental Association

AE : Accord d'Experts

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

AAOMS : American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons

AAOM : American Academy of Oral Medicine

ASBMR : American Society for Bone and Mineral Research

BAOMS : British Association of Oral and Maxillofacial Surgeons

BPs : Bisphosphonates

BPs IV: Bisphosphonates administrés par voie intraveineuse

CAOMS : Canadian Association of Oral and Maxillofacial Surgeons

CTX : Télopeptide-C terminal

HAS : Haute Autorité de Santé

ONM : Ostéonécrose des mâchoires

RBP : Recommandations de Bonne Pratique

SFSCM: Société Française de Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

### I. BISPHTHONATES

Les BPs sont des molécules synthétiques, dont la structure est analogue aux pyrophosphates inorganiques. L'atome central d'oxygène de la liaison P-O-P du pyrophosphate inorganique est remplacé par un atome de carbone (liaison P-C-P) rendant la molécule de BPs résistante à l'hydrolyse enzymatique en induisant une forte affinité pour le tissu osseux<sup>1</sup>.

Sur le plan physicochimique, les BPs se distinguent par la présence ou non d'un groupement « amine », ce qui conditionne leur puissance et le choix de la molécule prescrite (tableau 1). Les doses utilisées varient considérablement selon la pathologie traitée ; ainsi les doses de zolédronate utilisées en cancérologie sont 10 fois supérieures à celles utilisées dans les pathologies bénignes.

L'effet principal des BPs est d'inhiber les ostéoclastes et de ce fait, la résorption osseuse et le remodelage osseux. Ils se fixent de manière sélective sur la structure cristalline de l'hydroxyapatite de la matrice minérale du tissu osseux, puis sont phagocytés par les ostéoclastes, induisent leur apoptose et sont libérés *in situ*. Résistants à la dégradation enzymatique, certains composants peuvent rester de nombreuses années dans le tissu osseux<sup>1</sup>.

Leur utilisation, par voie veineuse ou orale, est préconisée pour traiter diverses pathologies causant une résorption osseuse anormale.

#### - ***BPs et pathologies malignes***

Les BPs administrés par voie intraveineuse (ibandronate, clodronate, pamidronate, zolédronate) sont indiqués dans la prise en charge des myélomes, des hypercalcémies malignes et des métastases osseuses (principalement de cancer du sein et de prostate).

Le clodronate, le pamidronate et le zolédronate sont indiqués dans le traitement du myélome multiple avec une hypercalcémie<sup>2</sup>. Le zolédronate est recommandé dans le traitement des lésions osseuses secondaires des tumeurs osseuses malignes primitives<sup>3</sup>. Il peut également être utilisé, à doses faibles, dans la prévention de la perte osseuse induite par les traitements hormonaux des cancers.

L'administration de BPs permet aussi de réduire de manière significative la survenue et la progression de métastases osseuses et des complications associées (fractures pathologiques, compressions médullaires, hypercalcémies, douleurs..). Les BPs apportent donc des bénéfices thérapeutiques significatifs et améliorent la qualité de vie des patients. Des bénéfices en termes de survie ont été également observés chez des patients atteints de myélome et traités par BPs<sup>4</sup>.

#### - ***BPs et pathologies bénignes***

Les BPs administrés par voie orale (alendronate, risédronate et étidronate) mais aussi plus récemment par voie veineuse (zolédronate ou ibandronate), sont indiqués pour traiter des maladies osseuses bénignes dont les plus fréquentes sont les ostéoporoses (post-ménopausique, masculine ou cortico-induite) et la maladie de Paget<sup>5</sup>; ou pour des maladies rares telles que l'ostéogénèse imparfaite<sup>6</sup> et la dysplasie fibreuse.

Le traitement médicamenteux de l'ostéoporose vise à corriger la fragilité osseuse liée à cette maladie, à réduire le risque de fracture et à améliorer la qualité de vie des patients. Il s'envisage différemment selon la cause de l'ostéoporose et est basé sur l'évaluation individuelle du risque de

fracture. L'incidence des fractures ostéoporotiques augmente avec l'âge dans les deux sexes ; après 50 ans, 40% des femmes et 17% des hommes auront une fracture de fragilité. Ces fractures touchent surtout les vertèbres dorsales et lombaires, la hanche (col du fémur), mais aussi le poignet (extrémité distale du radius) et l'épaule (extrémité proximale de l'humérus).

Des recommandations professionnelles<sup>7</sup> sur la prise en charge de l'ostéoporose post-ménopausique ont été actualisées en 2012 (points principaux en annexe I). Elles stipulent qu'aujourd'hui, en France, environ 3 millions de femmes sont atteintes de fragilité osseuse et que l'ostéoporose est à l'origine de plus de 130 000 fractures par an, entraînant ainsi d'importantes répercussions sur la qualité de vie et la mortalité. Ces recommandations insistent sur la balance bénéfique/risque favorable des traitements de l'ostéoporose lorsqu'ils sont administrés chez les patients les plus à risque de fracture, après estimation soigneuse du risque de fracture ou de récurrence fracturaire.

Parmi les autres causes d'ostéoporose, on retrouve certaines pathologies : affections endocriniennes (hyperparathyroïdie, hyperthyroïdie, hypercorticisme, hypogonadisme), ostéogénèse imparfaite et certains traitements, notamment la corticothérapie prolongée par voie générale.

**Tableau 1 : Principaux BP**

Principe actif	Groupe ment Amine	Nom commercial	Voie d'administration	Indications
étidronate	Non	Didronel®	Orale	Ostéoporose
clodronate	Non	Clastoban® Lytos®	Orale / IV Orale	Onco-hématologie
tiludronate	Non	Skélid®	Orale	Maladie de Paget
pamidronate	Oui	Arédia® Ostepam®	IV	Onco-hématologie Maladie de Paget
alendronate	Oui	Fosamax® Fosavance® Adroavance®	Orale	Ostéoporose
risédronate	Oui	Actonel®	Orale	Ostéoporose Maladie de Paget
ibandronate	Oui	Bonviva® Bondronat®	IV Oral	Ostéoporose Onco-hématologie
zolédrionate	Oui	Zometa® Aclasta®	IV 1 injection/mois IV 1 injection/an	Onco-hématologie Ostéoporose Maladie de Paget

Un nouveau médicament antirésorbant a fait son apparition dans le traitement de l'ostéoporose<sup>9</sup>. Le dénosumab, anticorps (fabriqué en laboratoire par génie génétique) neutralise la protéine Rank-ligand médiateur de la principale voie stimulant les différents stades de la vie des ostéoclastes.

En bloquant leur formation, le dénosumab empêche la destruction du tissu osseux. Il agit donc sur le remodelage osseux mais à la différence des BPs, il ne reste pas dans l'os et son action cesse rapidement une fois le traitement éliminé.

## **II. OSTEONECROSE DES MACHOIRES**

### ***II.1. Critères de diagnostic***

Afin de distinguer l'ONM d'autres affections susceptibles de retarder la cicatrisation des tissus, les critères suivants ont été adoptés par les organisations professionnelles pour établir le diagnostic clinique<sup>8,9</sup> :

- patient(e)s traité(e)s ou ayant été traité(e)s par des BPs : la durée de vie intra-osseuse des BPs (de plusieurs années) est donc prise en compte ;
- exposition de l'os maxillaire et/ou mandibulaire depuis au moins huit semaines, après la première constatation par le praticien ;
- absence d'irradiation préalable de la région maxillaire et absence de métastase localisée au niveau de la zone d'ONM.

L'ADA<sup>9</sup> complète toutefois ces critères en 2011, en ne considérant pas uniquement les patients traités par BPs, mais en incluant également les patients potentiellement traités avec d'autres types de médicament « anti-résorption » susceptibles de provoquer une ONM tels que le dénosumab utilisé pour traiter l'ostéoporose.

Les manifestations cliniques de l'ONM peuvent être les suivantes: douleur, œdème localisé, infection des tissus mous, mobilité dentaire, halitose, suppuration et exposition osseuse. Elles sont toutefois très variables et sont liées au stade d'évolution de l'ONM<sup>8,10</sup> :

- Stade 0 : Aucun signe clinique apparent de nécrose osseuse mais présence de signes et symptômes cliniques non spécifiques ;
- Stade 1 : Nécrose osseuse apparente chez des patients asymptomatiques sans infection associée ;
- 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 ;
- Stade 3 : Nécrose osseuse apparente associée à un ou plusieurs des signes suivants : nécrose osseuse apparente 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.

Au départ, les signes cliniques (et radiographiques) ne sont pas apparents et un patient peut rester asymptomatique pendant plusieurs semaines ou mois, avant que l'exposition osseuse intra-orale ne soit détectée lors d'un examen de routine. La présence d'une douleur ou de symptômes non spécifiques, sans infection ou exposition osseuse, peut également conduire le patient à consulter. Les stades initiaux de l'ONM ne sont donc pas toujours faciles à déceler et la prise de BPs doit alerter le praticien.

### ***II.2. Hypothèses physiopathologiques***

Plusieurs hypothèses (remodelage osseux, hypothèse vasculaire, infection, inflammation) sont proposées sans que les mécanismes ne soient à ce jour complètement élucidés.

La structure osseuse des mâchoires, sa vascularisation importante et son remodelage osseux physiologique élevé (principalement lié à la mastication), expliqueraient que la concentration des BPs et donc leurs effets, y soient plus élevés que dans d'autres sites osseux. Les maxillaires sont également vulnérables aux traumatismes et à l'infection car la muqueuse de recouvrement parfois fine et le périoste sous-jacent constituent une fragile barrière contre l'environnement extérieur.

La survenue de l'ONM pourrait donc résulter de plusieurs mécanismes : réduction par les BPs du remodelage osseux physiologique avec inhibition de l'activité ostéoclastique (et ce d'autant plus intensément que la molécule est puissante ou la dose élevée) et activité anti-angiogénique de certaines molécules, comme le zolédronate et le pamidronate, conduisant à une hypovascularisation des mâchoires<sup>11</sup>.

En inhibant le remodelage osseux, les BPs réduiraient également la capacité de réparation lorsque des microfractures physiologiques surviennent avec la fonction et des contraintes mécaniques. La suppression du remodelage favoriserait ainsi la survenue d'une nécrose. Le moindre traumatisme muqueux provoquerait quant à lui une exposition de l'os nécrosé ; la colonisation secondaire par la flore buccale serait responsable de douleurs et d'infections qui révèlent alors l'ostéonécrose.<sup>12</sup>

### ***II.3. Incidence***

Plusieurs analyses basées sur des séries rétrospectives de cas, des séries cas-témoins, des études de cohortes ou enquêtes, ont permis de mieux préciser l'incidence de l'ONM et les facteurs de risque associés à sa survenue.

#### ***- BPs et pathologies malignes***

Les données publiées concernent principalement l'ONM survenue chez des patients recevant des BPs IV dans le cadre du traitement de pathologies malignes. Dans cette population de patients, l'incidence rapportée varie considérablement selon les études. En distinguant les différentes pathologies cancéreuses, l'incidence a été estimée<sup>13 14 15 16 17</sup> :

- entre 1,2% et 3,1% pour le cancer du sein ;
- entre 2,4% et 9,9% pour le myélome ;
- et entre 4,9% et 6,5% pour le cancer de la prostate.

Toutes ces données soulignent les disparités dans la prévalence ; elle est attribuable au type et à la qualité des études. Une revue systématique de la littérature<sup>18</sup> en distinguant les études cliniques avec suivi documenté (927 patients) des études sans suivi documenté (8 829 revues de dossiers) puis des études épidémiologiques (29 368 fiches individuelles), a montré des différences significatives dans la prévalence globale pondérée qui était respectivement de 13,3%, 0,7% et 1,2%.

#### ***- BPs oraux et pathologies bénignes***

L'incidence de survenue de l'ONM chez des patients traités par BPs oraux pour des affections osseuses bénignes (ostéoporose) est faible et a été estimée selon les études<sup>19, 20, 21</sup> entre 0,001% et 0,10%, avec des valeurs extrêmes estimées à 0,00038% dans une étude allemande<sup>22</sup> et à 4% dans une enquête américaine de faible puissance<sup>23</sup>.

#### ***- BPs IV et pathologies bénignes***

L'administration annuelle de BPs IV, qui peut être proposée désormais pour le traitement des affections bénignes, semble être très faiblement associée à la survenue d'ONM. Une étude



contrôlée randomisée<sup>24</sup>, a mis en évidence 1 cas d'ONM dans un groupe de 3889 patientes ménopausées atteintes d'ostéoporose et traitées par injection annuelle IV de zolédronate et 1 cas dans le groupe contrôle de 3876 patientes recevant un placebo.

Les auteurs concluaient que le risque était faible en regard des bénéfices liés au traitement. Les résultats d'une étude ultérieure<sup>25</sup> ont confirmé ces premières données.

### **Conclusion**

L'incidence de l'ONM chez les patients traités par des BPs pour des affections malignes est estimée entre 1% et 10%.

L'incidence de l'ONM chez les patients traités par BPs pour des affections bénignes reste faible, entre 0,001% et 0,10%.

Il convient toutefois de rester prudent quant à l'estimation de l'incidence, d'une part à cause de l'évolution des traitements et d'autre part, à cause de la disparité dans les données actuelles : disparité attribuée à la qualité des études et à la prise en compte ou non, de facteurs de risque.

### *II.4. Facteurs de risque*

En considérant les facteurs de risque, plusieurs points consensuels se dégagent quant aux rôles significatifs du **type de molécule, de sa durée d'utilisation** et des **facteurs locaux bucco-dentaires** pouvant aussi être impliqués.

#### **Le risque de développer une ONM est significativement plus élevé, chez les patients atteints d'affections malignes et traités par BPs IV.**

Dans toutes les séries rapportées, plus de 90% des cas d'ONM concernent les patients avec un cancer et traités par BPs IV<sup>26, 27, 28</sup>. Toutes les études mettent en évidence que le risque est significativement plus élevé et survient plus rapidement avec le zolédronate comparativement à l'administration de pamidronate ou à la prise séquentielle de zolédronate et pamidronate<sup>29, 14, 13</sup>.

Bien que le risque reste faible avec les BPs oraux, des études ont rapporté la survenue d'une ONM avec la prise de BPs oraux<sup>28, 30-33</sup>. La plupart des cas surviennent avec l'alendronate, (probablement parce qu'il est le plus prescrit) cependant des cas ont été également décrits avec le risédronate et l'ibandronate per os<sup>28, 30-32</sup>.

**Le risque augmente de manière significative avec la durée de traitement et la dose cumulée**<sup>13 34</sup>. Des données prospectives montrent que l'incidence d'ONM est estimée à 1,5% chez des patients traités pour des affections malignes durant 4 à 12 mois, alors qu'elle atteint 7,7% lorsque la durée de traitement est de 37 à 48 mois<sup>14</sup>.

Le délai d'apparition de l'ONM varie donc avec les molécules et la dose cumulée. Il apparaît dès les premiers mois de traitement avec les BPs IV prescrits pour une pathologie osseuse maligne : 9,4 à 24 mois pour les patients sous zolédronate, et 39 à 72 mois pour les patients sous pamidronate<sup>27, 14, 13</sup>.

Pour les BPs oraux, le délai d'apparition est plus long. La prévalence a été estimée à 0,21% chez des patients traités depuis plus de 4 ans et à 0,04% chez des patients traités depuis moins de 4

ans<sup>19</sup>. Des études ont toutefois montré que le risque de l'ONM pouvait apparaître dans les 2 ans suivant l'initiation du traitement<sup>34, 21</sup> et était multiplié par 2 au-delà de 2 ans et par 5 au-delà de 5 ans<sup>34</sup>.

**Parmi les facteurs bucco-dentaires, un geste chirurgical invasif tel que l'extraction constitue un facteur de risque significatif et des facteurs tels que la maladie parodontale, une mauvaise hygiène, une prothèse mal ajustée, sont considérés comme des facteurs aggravants.**

L'analyse des cas d'ONM montre que cette dernière est survenue après une avulsion dentaire ou un geste chirurgical, dans plus de 68% des cas<sup>14, 21, 26, 27, 30, 35</sup>. L'avulsion dentaire est considérée comme un facteur de risque significatif d'ONM chez des populations de patients cancéreux traitées par BPs IV<sup>13, 34</sup>. La présence initiale d'une ostéomyélite contribue à augmenter ce risque<sup>36</sup>.

De même, la prévalence de l'ONM avec les BPs oraux augmente significativement<sup>21</sup> après une avulsion dentaire, passant pour la prévalence minimum retenue de 0,01% à 0,09% et pour la prévalence maximum retenue de 0,04% à 0,34%.

D'autres facteurs bucco-dentaires tels que la maladie parodontale, une mauvaise hygiène dentaire, des traumatismes liés à une prothèse mal ajustée et des exostoses, sont considérés comme des facteurs aggravants<sup>13, 14, 15, 27, 30</sup>.

Enfin, dans plusieurs études, la fréquence d'apparition de l'ONM est plus élevée à la mandibule qu'au maxillaire<sup>14, 27, 28</sup>.

**D'autres facteurs (âge supérieur à 65 ans<sup>16, 30</sup>, sexe féminin<sup>16, 30</sup>, traitements médicamenteux concomitants par chimiothérapie, anti-angiogéniques<sup>37</sup>, corticoïdes<sup>16, 14, 30</sup>) et comorbidités (diabète<sup>38</sup>, obésité<sup>29</sup>, tabac<sup>15, 29</sup>) ont été évoqués comme possibles facteurs de risque.**

Toutefois, des associations significatives entre les paramètres âge, sexe, corticoïdes, chimiothérapie et la survenue de l'ONM ne sont pas toujours retrouvées<sup>13, 14</sup>.

## **Conclusion**

Le risque de développer une ONM est significativement plus élevé chez les patients atteints d'affections malignes traitées par BPs IV et le risque augmente avec la durée d'administration. Le risque d'ONM reste faible chez les patients atteints de pathologies osseuses bénignes traitées par les BPs.

Un geste chirurgical bucco-dentaire invasif (tel qu'une avulsion dentaire ou une chirurgie orale) constitue un facteur de risque significatif et des facteurs tels que la maladie parodontale, une mauvaise hygiène, une prothèse mal ajustée, sont considérés comme des facteurs aggravants.

D'autres facteurs, âge supérieur à 65 ans, sexe féminin, traitements médicamenteux (chimiothérapie, corticothérapie) et certaines comorbidités (diabète, obésité), tabac ont été évoqués comme possibles facteurs de risque mais des associations significatives entre certains paramètres (âge, corticoïdes, chimiothérapie) et la survenue d'ONM ne sont pas toujours retrouvées.

# L'IMPLANT EST-IL UN FACTEUR DE RISQUE DE SURVENUE DE L'OSTEONECROSE ?

---

## I. ONM ET IMPLANTS : INCIDENCE

Des cas d'ONM (environ 57) associés à des implants ont été rapportés dans la littérature (tableau 2).

Des analyses rétrospectives concernant des séries de patients ayant développé une ONM ont mis en évidence, parmi les facteurs de risque identifiés, une association entre la survenue d'ONM et la pose d'implants<sup>13, 27, 39, 40</sup>.

Des cas ont été également identifiés au cours d'une enquête australienne destinée à déterminer la fréquence des échecs implantaire associée à la prise de BPs oraux<sup>42</sup>.

Des cas isolés ont été décrits après la pose d'implants chez des patients cancéreux traités par BPs IV<sup>43-45</sup> et chez des patients traités par BPs oraux pour des pathologies non malignes<sup>46-49</sup>.

Le délai d'apparition de l'ONM après la pose de l'implant était variable et cette complication pouvait être précoce dans certains cas (moins de 6 mois) ou tardive dans d'autres cas (au-delà de 12 mois voire jusqu'à 53 mois et plus).

Deux études<sup>50, 51</sup> ont mentionné la survenue d'une complication osseuse, différente d'une ONM, chez des patientes traitées par BPs oraux :

- déhiscence mandibulaire à proximité d'un torus survenue une semaine après la pose implantaire (immédiate après l'avulsion dentaire); la cicatrisation était spontanée sans séquelles osseuses<sup>50</sup>;
- ostéomyélite avec nécrose péri-implantaire, 4 ans après la pose de 4 implants mandibulaires antérieurs ostéointégrés avec succès mais devant être, de ce fait, retirés<sup>51</sup>.

Deux autres cas d'ostéonécrose mandibulaire ne répondant pas totalement aux critères de diagnostic d'ONM ont été rapportés : un cas identifié dans une enquête de prévalence, 4,6 ans après la pose d'implants<sup>19</sup> et un autre cas de nécrose péri-implantaire survenue 6 semaines après la pose d'implants chez une patiente ménopausée sous alendronate et répondant favorablement à un traitement antibiotique et chirurgical<sup>52</sup>.

**Tableau 2 : ONM et implants**

Auteur Année	Type D'étude	BPs / Pathologies traitées Durée	ONM	Délai d'apparition
<b>Jacobsen<sup>40</sup> 2012</b>	ER	alendronate, ibandronate IV, pamidronate (3 mois) / Ostéoporose 50 mois	5	25,6 mois
		zolédronate /1 myélome, 4 cancers du sein, 1 cancer de la prostate, 1 cancer du poumon 38 mois	7	17 mois
<b>Lazarovici<sup>39</sup> 2010</b>	ER	alendronate (70 mg par semaine ou 10mg par jour) / Ostéoporose 68 mois	11	< 6 mois : 6 cas 6-20 mois : 18 cas > 30 mois : 3 cas
		zolédronate (4mg toutes les 3-4 semaines) ; pamidronate (90mg toutes les 3-4 semaines) ;	7	
		zolédronate (4mg toutes les 3-4 semaines) et pamidronate IV (90mg toutes les 3-4 semaines)	5	
		concomitant / 7 myélomes, 7 cancers du sein, 2 de la prostate 16,4 ; 50,2; 53 mois	4	
<b>Goss<sup>42</sup> 2010</b>	ER	alendronate, risédronate / Ostéoporose 1 à 6 ans	5	NC
<b>Dimopoulos<sup>41</sup> 2009</b>	ER	zolédronate / Myélome 5 mois	1	1 an
<b>Hoff<sup>13</sup> 2008</b>	ER	BPs IV / Myélome NC	1 (2.9%)	NC
<b>Marx<sup>27</sup> 2005</b>	ER	NC	4 (3.4%)	NC
<b>Bedogni<sup>47</sup> 2010</b>	Cas clinique	alendronate / Ostéoporose 6 ans	1	2 ans
<b>Shin<sup>49</sup> 2010</b>	Cas clinique	alendronate / Ostéoporose 1 an	1	1 an
<b>Parks<sup>48</sup> 2009</b>	Cas clinique	alendronate / Ostéoporose 5 ans	1	1 an
<b>Shirota<sup>43</sup> 2009</b>	Cas clinique	pamidronate et zolédronate / Cancer sein 17 mois	1	6 ans
<b>Favia<sup>44</sup> 2009</b>	Cas clinique	clodronate / Myélome 5 ans	1	4 mois
<b>Brooks<sup>46</sup> 2007</b>	Cas clinique	risédronate / Ostéopénie 2.2 ans	1	2 mois
<b>Savoldelli<sup>45</sup> 2007</b>	Cas clinique	zolédronate / Cancer de la prostate 1 an	1	5,6 ans

NC : non communiqué ; ER : étude rétrospective

## II. ANALYSE DES FACTEURS DE RISQUE

Deux séries de cas<sup>39 40</sup>(voir tableau 2), respectivement 27 et 12 cas d'ONM, ont analysé les facteurs de risque associés à la survenue d'une ONM.

### ▪ Molécule utilisée et durée

Dans la première série<sup>39</sup>, 11 patients étaient traités par BPs oraux pour ostéoporose depuis 60 mois en moyenne et 16 patients étaient traités par BPs IV pour une affection maligne : 7 depuis 13 mois en moyenne, 5 depuis 35 mois en moyenne ; 4 depuis 55,5 mois en moyenne.

Dans la seconde série<sup>40</sup>, 5 patients étaient traités par BPs oraux pour ostéoporose, depuis 50 mois en moyenne, et 7 étaient traités par BPs IV pour affection maligne depuis 38 mois en moyenne.

### ▪ Délai d'apparition et pose de l'implant

Dans la première série<sup>39</sup>, 6 patients ont développé une ONM dans les 6 mois suivant la pose de l'implant et, dans ces cas, l'ONM a été corrélée à l'acte chirurgical implantaire. Chez 21 patients, l'ONM a été considérée comme spontanée (survenue 16,2 mois en moyenne après la pose d'implants) et comme une complication tardive non liée à la pose des implants ; 4 de ces cas étaient associés avec des implants placés plusieurs années avant le début des BPs.

Dans la seconde série<sup>40</sup>, les patients atteints d'affection maligne ont développé une ONM, 17 mois en moyenne après la pose d'implants et les patients traités pour ostéoporose, 25,6 mois en moyenne après la pose d'implants.

### ▪ Localisation de l'ONM

Dans la première série<sup>39</sup>, 20 patients avaient des lésions localisées à la mandibule (15 postérieures et 5 antérieures) et 7 patients au maxillaire (4 postérieures et 3 antérieures).

Dans la seconde série<sup>40</sup>, 8 patients avaient des lésions localisées à la mandibule (5 postérieures et 3 antérieures) et 4 patients au maxillaire (4 postérieures).

### ▪ Comorbidités

La première série<sup>39</sup> n'a pas trouvé d'association significative entre ONM et diabète, corticoïdes et tabac : 3 patients avaient un diabète, 2 patients prenaient des corticoïdes, et 2 patients étaient fumeurs.

## III. PREDICTIBILITE DU RISQUE

Le dosage sérique du Téloptide C-Terminal (CTX), marqueur du turn-over osseux peut être utilisé dans le suivi biologique de l'ostéoporose. Le taux sérique de CTX peut être en effet élevé dans l'ostéoporose non traitée du fait du turn-over osseux important et inversement une réduction de ce taux est observée avec les traitements anti-ostéoclastiques de l'ostéoporose. Ce marqueur de résorption osseuse permet de dépister un remodelage osseux important chez des patients à risque, d'évaluer le risque de fracture; il permet ensuite le suivi d'un traitement anti-résorbant avec prédiction de son effet pharmacologique<sup>53</sup>.

Son utilisation a été préconisée par certains auteurs pour quantifier le risque d'ONM<sup>54</sup>. Toutefois, des études n'ont pas permis de valider la valeur prédictive du test. Une absence de corrélation entre la présence de lésions (taille et nombre) et les concentrations du marqueur sérique CTX chez des patients traités par des BPs IV a été observée dans une étude<sup>55</sup>, tandis que dans une autre

étude<sup>56</sup>, la relation entre la dose de BPs administrée et le taux de CTX n'a pas été observée, et l'interruption de traitement n'a pas montré de modification dans les valeurs de CTX.

Une revue de la littérature<sup>53</sup> a mis en évidence un ensemble de variables nuisant à la spécificité et à la sensibilité du test pour prédire l'ONM : variabilité individuelle, variabilité des mesures et du seuil de référence standard du CTX ainsi que la variabilité des techniques de laboratoires. Cette revue concluait que la conduite d'essais basés sur des protocoles et des méthodes standardisées avec des critères bien définis était indispensable pour appuyer l'utilisation clinique du test comme prédicteur d'ONM.

#### **IV. CONCLUSION**

**Le risque associé à la pose d'un implant est plus élevé, et la survenue d'une ONM est plus rapide, chez les patients traités par BPs IV pour une pathologie maligne.**

**Le risque semble faible chez les patients traités par BPs pour une pathologie osseuse bénigne ; cependant il ne peut être totalement écarté.**

**Aucune donnée ne permet d'apprécier le risque lié à la pose d'implant chez un patient sous BPs IV (injection annuelle de zolédronate) dans le cadre du traitement de l'ostéoporose.**

**En l'absence d'études évaluant méthodiquement l'incidence et les co-facteurs de risque, il est difficile de préciser le risque lié à la pose d'implants et impossible de prédire le risque individuel.**

**Le risque peut être directement lié à l'acte chirurgical (l'ONM survient alors rapidement après la pose) mais la survenue d'une ONM peut aussi être une complication tardive spontanée plusieurs années après la pose implantaire.**

**Aucune méthode ne permet de prédire le risque d'ONM. A ce jour, la fiabilité et la valeur prédictive du dosage sérique du Télopeptide C-Terminal ne sont pas validées.**

# LE PRONOSTIC DE L'IMPLANT EST-IL AFFECTÉ PAR LES BPS?

---

## 1. TAUX DE SURVIE / SUCCES DES IMPLANTS

Toutes les études identifiées concernent la pose d'implants chez des patients traités avec des BPs oraux et n'ayant pas d'affection maligne (tableau 3). Ces études montrent des résultats favorables, pour la plupart comparables à ceux obtenus chez des patients non traités par des BPs, à l'exception d'une étude récente<sup>57</sup> qui suggère que le risque d'échec est augmenté du fait de la prise de BPs.

Il est important de souligner d'emblée les limites méthodologiques des études liées à leur caractère rétrospectif et aux biais potentiels associés, plus particulièrement lorsque l'interprétation des résultats est basée sur les réponses subjectives à des questionnaires utilisés lors des enquêtes, sans examen clinique associé.

Des limites sont également liées à la variabilité dans le suivi des implants, et la durée des traitements BPs ainsi qu'à l'absence de précision des critères d'évaluation utilisés pour estimer le taux de survie implantaire ou à leur variabilité, d'une étude à l'autre.

Enfin, il n'est pas possible de mener une analyse en sous-groupe en prenant en compte les différents protocoles implantaires, les différents types d'implants, le recours à une technique d'augmentation osseuse ou non, les profils de risque des patients (état parodontal, niveau d'hygiène, existence de parafonctions).

Une seule étude contrôlée, groupe parallèle a été identifiée : 101 implants groupe BPs versus 108 implants groupe contrôle. Les résultats ont montré un taux de succès de 100 % avec un suivi minimal de 3 ans. Aucune différence significative n'était observée entre les 2 groupes<sup>58</sup>.

Les autres données de survie/succès sont issues d'études rétrospectives.

Les taux de survie, à 2 ans, ont été estimés à 100% chez 61 patients (169 implants) sous BPs oraux depuis 3,3 ans en moyenne<sup>50</sup> ainsi que chez 9 patients (54 implants) traités depuis moins de 3 ans<sup>59</sup>. Ce même taux était retrouvé, avec un suivi moyen de 4,2 ans, chez 21 patientes également traitées pour ostéoporose (46 implants) avec une absence de différence significative dans les paramètres cliniques quels que soit la durée et le moment d'administration des BPs (avant ou après la pose d'implants)<sup>60</sup>.

Des enquêtes avec analyse rétrospective ont également rapporté des taux de succès proches de 100%. Une enquête électronique<sup>61</sup> estimait le taux de succès de 468 implants (115 patients) à 99,17%. La durée moyenne de traitement était de 38 mois ; le traitement par BPs précédait la pose implantaire chez 89 patients et suivait la pose chez 26 patients. Chez 32 patients, les implants avaient été associés à une augmentation du plancher sinusien (sinus lift) et parmi eux, 6 avaient un traitement débuté 3 ans avant la chirurgie. Il faut toutefois souligner que tous les patients n'étaient pas examinés à l'issue de l'enquête (43 patients sur 115 non examinés) ce qui peut constituer un biais supplémentaire potentiel.

Une enquête rétrospective par téléphone<sup>62</sup> auprès de femmes ménopausées ayant eu des implants a montré un taux de survie implantaire chez les patientes sous BPs (55 patientes, 166 implants) comparable à celui des patientes non traitées (82 patientes et 166 implants) soit un taux de réussite de 99,17 % versus 98,19 %, sans interruption du traitement au moment de la pose. Les

durées de traitement s'échelonnaient entre 3 et 5 ans voire plus. Ces résultats, basés sur des réponses subjectives à des questionnaires utilisés sans examen clinique associé, doivent toutefois être interprétés avec prudence.

Dans d'autres études<sup>63, 64</sup>, le taux de succès était estimé à environ 95 %. Dans 1 des 2 études<sup>63</sup>, ce taux (101 implants suivis pendant 3 ans en moyenne) était jugé comparable au taux de réussite habituel de 96,5 % obtenu par le même opérateur pour les patients ne recevant pas de traitement par BPs. Toutefois, dans l'autre étude<sup>64</sup>, une corrélation significative était retrouvée entre la perte marginale osseuse exprimée en nombre de spires exposées (1 à 8) et la prise de BPs.

Des résultats moins favorables avec un suivi de 84,3 mois en moyenne, ont été rapportés dans une autre étude rétrospective<sup>65</sup> : le taux de succès était évalué à 86 % pour des patientes sous BPs (n=11) et à 95% chez les patientes non traitées (n=54).

Enfin, une étude cas-contrôle récente<sup>57</sup> a recherché une association possible entre les échecs implantaires et la prise de BPs. L'analyse rétrospective de dossiers de patientes avec des échecs implantaires (n=114) et sans échecs (n=223), a mis en évidence une différence significative dans le pourcentage de patientes traitées par BPs oraux entre les 2 groupes : 9,65% vs 4,04% soit 2,69 fois plus de patientes traitées dans le groupe échecs. Les auteurs concluaient que les praticiens devaient être conscients de cette augmentation du risque d'échec implantaire avec la prise de BPs.

## II. ANALYSE DES ECHECS

L'analyse rétrospective des séries d'échecs présentent des biais qui limitent la portée scientifique des résultats : données issues pour la plupart de questionnaires et enquêtes potentiellement soumises à des biais, petite taille des séries et absence d'analyse possible des facteurs de risque. Ces résultats suggèrent toutefois que les complications sont peu nombreuses, mais ils soulignent que les échecs peuvent être tardifs et que des études prospectives sur du long terme sont absolument nécessaires afin de mesurer réellement l'impact des BPs sur le pronostic implantaire.

Deux enquêtes, américaine et australienne, ont été conduites afin d'analyser les complications liées à la pose d'implants chez des patients sous BPs oraux traités pour ostéoporose.

Les données issues d'une première enquête<sup>51</sup>, centrée sur 16 patients (parmi 589 patients avec implants) ont été analysées. L'analyse en sous-groupe des 26 échecs implantaires a montré que les échecs pouvaient être précoces, dans les 4 semaines suivant la pose (8 implants chez 8 patients) ou tardifs, jusqu'à 11 ans après la pose (18 implants chez 10 patients). Le taux d'échec était supérieur à la mandibule (14 versus 12 au maxillaire). Parmi les échecs précoces, 1 était survenu 2 mois après la pose immédiate d'un implant après extraction et 7 étaient survenus avant la mise en charge. Parmi les échecs tardifs, 10 implants avaient été placés et ostéointégrés avant d'initier le traitement par BPs.

La durée moyenne de traitement par BPs était de 38 mois ; 7 des échecs parmi les 26 implants déposés survenaient avec des durées de traitement inférieures à 3 ans et 19 avec des durées supérieures à 3 ans. Le dosage quotidien moyen d'alendronate était de 10 mg/j pour 13 patients et de 4 à 6 mg/j pour les autres 3 patients.

L'analyse de 9 échecs implantaires (7 patients) identifiés dans une seconde enquête<sup>42</sup> a montré la survenue de 3 échecs chez des patients traités par des BPs oraux depuis plus de 3 ans, 3 échecs



chez des patients traités depuis plus de 5 ans, et 1 échec chez un patient traité depuis 12 semaines mais avec des comorbidités associées (diabète, corticoïdes). Parmi ces patients, 3 prenaient des BPs au moment de la pose des implants qui ne se sont pas intégrés; 4 avaient déjà des implants intégrés qui ont échoué par la suite avec l'introduction des BPs.

Dans une étude rétrospective<sup>63</sup> analysant 5 échecs implantaires survenus chez des patients traités pour ostéoporose, l'échec était précoce (entre 3 et 20 semaines) et ce quelle que soit la durée du traitement : 6 mois (1 patient), 2 ans (1 patient), 3 ans (2 patients) et 5 ans (1 patient). Dans 4 cas sur 5, une augmentation osseuse avait été réalisée et 1 seul patient était fumeur.

### III. CONCLUSION

**Les données de la littérature ne permettent pas d'apporter des conclusions basées sur un fort niveau de preuve (absence d'études randomisées à ce jour et absence de suivi à long terme). Elles ne permettent pas d'analyser précisément les co-facteurs de risque, l'impact des différentes techniques implantaires et l'impact des techniques d'augmentation osseuse sur le risque d'ONM et le succès implantaire.**

**Toutefois, les études apportent quelques informations préliminaires utiles sur le pronostic implantaire :**

- **Les données analysées montrent, chez les patients traités par BPs oraux, des taux de succès implantaire comparables à ceux obtenus chez des patients non traités, sur de courtes périodes de suivi. Ces résultats favorables sont toutefois à interpréter avec prudence du fait des importantes limites méthodologiques des études et des biais potentiels associés.**
- **Des échecs précoces d'intégration sont attribués à l'acte chirurgical proprement dit, et des échecs tardifs d'implants déjà ostéointégrés, ont été rapportés.**
- **Des données à long terme (au-delà de 4 ans), aujourd'hui manquantes, et des études prospectives contrôlées supplémentaires sont nécessaires pour étayer ces premiers résultats.**

**Tableau 3 : Survie implantaire et BPs**

<b>Auteur Année</b>	<b>N patients test / contrôle</b>	<b>Age (ans)</b>	<b>BPs Durée</b>	<b>N implants</b>	<b>Suivi (ans)</b>	<b>Survie implant test / contrôle</b>
Jeffcoat <sup>58</sup> 2006	25/25	NC	alendronate risédronate 1-4 ans	102/108	3	100% / 99,2%
Fugazzotto et al <sup>50</sup> 2007	61	51-83	alendronate risédronate 35 ou 70mg/sem 3,3 ans	169	2	100%
Bell <sup>63</sup> 2008	42	NC	alendronate risédronate ibandronate 0,6-11 ans	101	0,4-7,5	95% / 96,5%
Grant et al <sup>61</sup> 2008	115	67,4	alendronate risédronate ibandronate 3,6 ans	468	NC	99,5%/ 99%
Kasai <sup>65</sup> 2009	11/40	52-73	alendronate NC	35/161	5-12	86% / 95%
Shabestari et al <sup>60</sup> 2010	21	42-79	alendronate 20,5 mois	46	0,6-8,1	100%
Martin <sup>51</sup> 2010	589	70.2±7, 6	alendronate 3,2 ans	NC	NC	NC (26 échecs implantaires)
Leonida <sup>59</sup> 2010	9	45-68	risédronate alendronate < 3 ans	54	2	100%
Koka <sup>62</sup> 2010	55/82	50-93/ 50-89	NC	121/166	3<3-5>5	99,17%/ 98,19%
Zahid <sup>64</sup> 2011	26	17-87	alendronate 35 ou 70mg/sem ibandronate NC	51	0,2-6,5	94,11%

N : nombre ; NC : non communiqué

## QUELLE CONDUITE A TENIR ET QUELLES MODALITES DE SUIVI ?

---

Plusieurs organismes professionnels (AAOM<sup>10</sup>, AAOMS<sup>8</sup>, CAOMS<sup>66</sup>, ASBMR<sup>67</sup>, ADA<sup>9</sup>, AFSSAPS<sup>5, 74</sup>, BAOMS<sup>68, 69</sup>) ont émis des recommandations sur la prise en charge des patients sous traitement par BPs et sur la prévention et le traitement de l'ONM. Ces recommandations sont fondées sur une revue systématique de la littérature et/ou l'avis d'experts.

Bien qu'elles montrent pour la plupart des limites dans la méthodologie d'élaboration, elles sont dans l'ensemble claires et précises, adaptées à la pratique quotidienne et aux utilisateurs ciblés.

Ces recommandations générales, bien que non spécifiques à l'implantologie, peuvent être extrapolées en termes d'exigences de suivi, de mesures préventives et de prise en charge, aux situations propres à l'implantologie.

### I. PATIENTS PORTEURS D'IMPLANTS DENTAIRE ET CANDIDATS A UN TRAITEMENT PAR BP

Toutes les recommandations professionnelles<sup>9 10 66-69</sup> s'accordent sur le fait que le patient doit être informé des risques associés au traitement par BPs et doit avoir un état dentaire assaini, avant d'initier le traitement, si son état médical le permet.

Selon ces recommandations, lorsque l'indication du traitement par BPs est posée, le médecin prescripteur doit informer son patient des risques et 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, si son état médical le permet.

A l'issue de cette consultation, le patient doit donc être conscient des risques d'ONM et doit contacter le professionnel de la cavité orale.

Le médecin prescripteur doit également informer le professionnel de la cavité orale traitant, du type de traitement prescrit, de sa durée potentielle, des facteurs de risque d'ONM et de l'évolution prévisible de la pathologie ayant motivé le traitement par BPs.

Des études<sup>70, 71</sup> conduites chez des patients cancéreux ont montré que des mesures préventives, basées sur un examen complet suivi des soins nécessaires avant l'initiation du traitement par BPs IV, réduisaient de manière significative le risque de survenue d'ONM.

Certaines recommandations professionnelles<sup>5, 8, 10</sup> ont distingué la conduite à tenir selon que les patients étaient sous BPs IV ou BPs oraux. Désormais, une approche commune est préconisée pour tous les patients<sup>9, 66, 67</sup>; elle vise à obtenir un état dentaire sain.

Ainsi, avant de démarrer un traitement BPs, les recommandations professionnelles préconisent la réalisation d'un bilan bucco-dentaire complet (clinique et radiologique) par le professionnel de la cavité orale; les dents et les tissus mous ainsi que les prothèses (des blessures de la muqueuse pouvant constituer un risque d'ONM) seront examinés attentivement et les soins nécessaires seront apportés au patient.

Dès lors qu'une avulsion dentaire est un facteur de risque d'ONM, il est recommandé de la réaliser et d'attendre la cicatrisation tissulaire avant d'initier le traitement, si l'état médical du patient le permet<sup>67</sup>. Lorsque le traitement ne peut être retardé, les soins les plus invasifs seront réalisés en premier, car le risque d'ONM s'accroît avec la durée de prise des BPs<sup>66, 68</sup>. En ce qui concerne les implants déjà intégrés, leur dépose n'est nullement justifiée<sup>5</sup>.

Le professionnel de la cavité orale devra informer son patient qu'un suivi bucco-dentaire périodique et des mesures d'hygiène rigoureuses, sont indispensables durant tout le traitement par BPs. Le patient sera également informé qu'il doit signaler toute mobilité dentaire ou inflammation de la muqueuse gingivale (douleur, tuméfaction, chaleur, rougeur) au professionnel de la cavité orale ou à son (ses) médecin(s).

## **II. PATIENTS SOUS BPs ORAUX (OU AYANT ETE SOUS BPs) QUI SONT CANDIDATS A LA POSE D'IMPLANTS**

### ***II.1. Information du patient avant la pose d'implant***

Les recommandations professionnelles<sup>8 9 67</sup> s'accordent sur les points suivants :

- Le patient doit être informé des risques associés à la pose d'un implant : le risque de survenue d'une ONM est faible et peut être minimisé par un suivi bucco-dentaire périodique et des mesures d'hygiène rigoureuses ; cependant, il ne peut être complètement écarté et ne peut être prédit par des méthodes de diagnostic validées. Ce risque augmente d'autant plus que la durée du traitement est supérieure à 2 ans<sup>68</sup>; l'arrêt potentiel du traitement et ses conséquences sur la santé (par exemple risque de fracture) doivent être discutés avec le médecin traitant prescripteur des BPs.
- Avant de donner son consentement éclairé, le patient doit être informé des solutions thérapeutiques alternatives et des risques associés. Certaines recommandations suggèrent qu'une fiche de consentement éclairé doit être signée par le patient<sup>9</sup>.

### ***II.2. Une interruption du traitement doit-elle être considérée avant la pose d'implant?***

En 2009, se basant sur l'étude de Marx<sup>54</sup>, l'AAOMS<sup>8</sup> recommandait l'interruption du traitement, 3 mois avant une intervention chirurgicale pour les patients sous BPs oraux depuis moins de 3 ans et avec un traitement corticoïde concomitant ainsi que pour les patients sous BPs oraux depuis plus de 3 ans, avec ou sans corticoïde associé, et ce jusqu'à une cicatrisation tissulaire complète. De même, des recommandations de la CAOMS<sup>66</sup> préconisaient qu'en l'absence d'urgence, un arrêt des BPs, 3 à 6 mois avant l'intervention et durant la période de cicatrisation, était recommandé.

Les positions quant à l'arrêt temporaire des BPs et sa durée, ne font toutefois pas l'objet d'un consensus. En l'absence de données prospectives et du fait que la demi-vie des BPs peut atteindre plusieurs années, certains auteurs estiment qu'il est impossible d'affirmer, d'une part que l'arrêt du traitement élimine ou réduit le risque de survenue d'une ONM et d'autre part, que l'arrêt du traitement a des effets négatifs sur l'état osseux du patient<sup>67</sup>.

Ainsi, faute de données basées sur des niveaux de preuve suffisants, des recommandations professionnelles récentes<sup>9</sup> ne préconisent plus systématiquement une période d'arrêt de traitement afin de réduire le risque de survenue d'ONM ; elles stipulent que, dans tous les cas,

aucun arrêt de traitement ne saurait être envisagé sans une concertation préalable avec le médecin prescripteur, selon l'urgence de l'acte et les conditions médicales du patient.

### ***II.3. Quelles sont les précautions chirurgicales et les modalités de suivi?***

Quand un traitement invasif est programmé, la prescription de bains de bouche à la chlorhexidine, avant l'intervention et pendant les jours suivants, est recommandée.

La prescription d'AB est suggérée quand une extraction ou une chirurgie intéressant l'os est programmée, afin de réduire le risque de survenue d'une ONM<sup>9, 72, 73</sup>. La prescription d'une antibiothérapie prophylactique pour un acte de chirurgie buccale intéressant le tissu osseux doit être motivée, chez les patients traités par BPs oraux, par le risque d'infection et non par le traitement par BPs oraux<sup>74</sup>.

Les recommandations professionnelles s'accordent sur le fait que tout geste bucco-dentaire ou maxillofacial invasif impliquant l'os doit être le moins traumatisant possible, en évitant de lever un ou des lambeaux d'épaisseur totale et en prenant soin de régulariser la crête alvéolaire et d'assurer une fermeture primaire des plaies quand cela est possible<sup>5, 8, 10, 65, 66,69</sup>.

Afin d'évaluer le risque et de ne pas exposer le patient d'emblée à une ONM étendue, des experts recommandent, lorsque les besoins chirurgicaux sont multiples (dans ce cas, plusieurs implants), de recourir à une approche segmentaire<sup>9, 69</sup>. Ainsi, en extrapolant, la pose localisée d'un implant permettra de connaître les réponses tissulaires avant d'envisager une pose extensive sur d'autres secteurs.

Comme pour tout geste chirurgical, la pose d'un implant chez des patients sous BPs doit être réalisée en observant certaines précautions<sup>73</sup>:

- Prophylaxie AB (amoxicilline ou clindamycine) avec prise la veille de l'intervention puis jusqu'à cicatrisation complète (si nécessaire plusieurs jours en postopératoire) ;
- Technique opératoire atraumatique (retrait aussi minime que possible du périoste) ;
- Guérison primaire des plaies de tissu mou et osseux ;
- Régularisation des bords osseux tranchants.

Une surveillance prolongée de la cicatrisation puis un suivi régulier avec maintenance sont nécessaires afin de détecter précocement et traiter, si nécessaire, tout signe d'inflammation péri-implantaire. Si une modification du traitement par BPs et donc une modification du risque associé surviennent, les contrôles doivent être adaptés<sup>73</sup>.

## **III. QUELLES MESURES THERAPEUTIQUES CHEZ LE PATIENT PORTEUR D'IMPLANT DENTAIRE ?**

### ***III.1. Péri-implantite***

La péri-implantite, comme la maladie parodontale, est susceptible d'augmenter le risque d'ONM et doit donc être traitée au plus vite<sup>73</sup>.

Des mesures non chirurgicales basées sur une approche mécanique (le moins traumatique possible) et pharmacologique doivent être privilégiées, avec un suivi toutes les 4-6 semaines. Si ces mesures conservatrices échouent, des mesures chirurgicales de révision des tissus autour de l'implant sont alors recommandées. Comme pour une intervention chirurgicale parodontale, la fermeture primaire des plaies sera privilégiée, en évitant si possible au maximum l'exposition du périoste.

### ***III.2. Echec implantaire***

Les recommandations préconisées pour l'extraction d'une dent peuvent être extrapolées à l'ablation d'un implant.

Bien que le risque d'ONM soit minime, le patient doit être informé du risque potentiel associé à une avulsion dentaire ou à une intervention chirurgicale dento-osseuse.

Si la dépose de l'implant est nécessaire, la technique doit être la moins traumatisante possible ; une fermeture primaire de la plaie sans tension doit être privilégiée si possible, en prenant soin par ailleurs de régulariser la crête alvéolaire<sup>9 66</sup>.

La prescription de bains de bouche à la chlorhexidine (2 fois par jour pendant 4 à 8 semaines) et d'AB est recommandée<sup>9 72 73</sup> et doit être motivée par le risque d'infection qui peut survenir<sup>74</sup>. Dans ce cas, la prescription par voie orale d'amoxicilline, à raison de 2g par jour, en deux prises, pendant 7 jours, est recommandée chez l'adulte<sup>74</sup>. En cas d'allergie aux lactamines, la clindamycine est recommandée, à raison de 1200 mg par jour, en deux prises, pendant 7 jours chez l'adulte<sup>74</sup>.

### ***III.3. ONM péri-implantaire***

En se basant sur les protocoles recommandés<sup>8, 66</sup> pour le stade 2 de l'ONM (nécrose osseuse apparente associée à une infection avec présence de douleurs et d'érythème dans la zone exposée avec ou sans écoulement purulent) ou recommandés en présence d'une ONM localisée<sup>68</sup> (concernant l'os alvéolaire et non l'os basal de la mandibule ou du maxillaire) ainsi que sur des protocoles utilisés dans des séries de cas avec implants<sup>39 40</sup>, des mesures peuvent être préconisées pour traiter une ONM péri-implantaire. Ces mesures réalisées en milieu hospitalier visent à traiter la douleur, l'infection des tissus mous et osseux et à minimiser la progression de la nécrose.

Ces mesures sont les suivantes :

- Rinçage buccal antiseptique (par exemple, 3 fois/jour avec de la chlorhexidine à 0,12 %).
- Traitement analgésique.
- Antibiothérapie<sup>8, 66, 68</sup> : la prescription d'amoxicilline par voie orale est recommandée, à raison de 2g par jour, en deux prises, pendant 7 jours, chez l'adulte<sup>74</sup>. En cas d'allergie aux lactamines, la clindamycine est recommandée, à raison de 1200 mg par jour, en deux prises, pendant 7 jours chez l'adulte<sup>74</sup>. Le traitement AB est poursuivi jusqu'à l'amélioration des symptômes.
- Débridement superficiel pour supprimer les irritations des tissus mous, si nécessaire.
- En l'absence d'évolution favorable, le retrait de l'implant sera envisagé, sans craindre d'exacerber la lésion d'ONM et afin d'éliminer toute source future d'inflammation et d'infection.
- Tout séquestre osseux mobile ainsi que les épines osseuses irritatives seront éliminés sans exposer davantage l'os sain.
- Un suivi rapproché est indispensable et la poursuite du traitement par BPs sera discutée avec le médecin prescripteur.

Quand les mesures thérapeutiques basées sur une approche avec une intervention minimale et localisée auront échoué, un débridement extensif de l'os nécrosé sera réalisé. Pour un petit nombre de patients, quand les autres approches auront échoué ou en présence d'une fracture pathologique, une résection radicale de l'os et une reconstruction seront envisagées.

Dans la littérature, une série de cas<sup>39</sup> (27 ONM péri-implantaires) a rapporté les résultats obtenus après plusieurs mois de traitement AB. La réponse au traitement a été meilleure chez les patients sous BPs oraux : dans ce groupe, la guérison complète était estimée à 63% tandis qu'elle était estimée à 31% dans le groupe BPs IV.

Pour 16 patients, les implants ont dû être retirés du fait de l'échec du traitement AB prescrit pendant plusieurs mois (Doxycycline 100 -200 mg/jour) et le traitement AB a été poursuivi. Le traitement AB était en général prolongé quelques semaines après les premiers signes d'amélioration. Parmi ces patients, 7 ont eu une guérison totale, 7 une guérison partielle (réduction de l'exposition osseuse, disparition significative de la douleur et cessation de l'exsudat purulent) et 2 aucune guérison.

Pour les autres 11 patients, le retrait d'implant n'a pas été nécessaire du fait de l'amélioration des symptômes avec l'antibiothérapie ; 45% des patients ont eu une guérison totale et 55% une guérison partielle.

## RECOMMANDATIONS

---

Les recommandations de bonne pratique (RBP) sont définies dans le champ de la santé comme « des propositions développées méthodiquement pour aider le praticien et le patient à rechercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données ».

Les RBP sont des synthèses rigoureuses de l'état de l'art et des données de la science à un temps donné, décrites dans l'argumentaire scientifique. Elles ne sauraient dispenser le professionnel de santé de faire preuve de discernement dans sa prise en charge du patient, qui doit être celle qu'il estime la plus appropriée, en fonction de ses propres constatations.

Les RBP développées ci-dessous prennent en compte l'analyse de la littérature médicale jusqu'à avril 2012. Elles devront être actualisées ultérieurement, à la lumière de données prospectives complémentaires, aujourd'hui manquantes.

Elles sont gradées ou fondées sur un accord d'experts (AE) conformément à la méthode décrite en annexe II. L'absence de gradation ne signifie pas que les recommandations ne sont pas pertinentes et utiles.

<b>Grade des recommandations</b>	
<b>A</b>	<b>Preuve scientifique établie</b> Fondée sur des études de fort niveau de preuve (niveau de preuve 1) : essais comparatifs randomisés de forte puissance et sans biais majeur ou méta-analyse d'essais comparatifs randomisés, analyse de décision basée sur des études bien menées
<b>B</b>	<b>Présomption scientifique</b> Fondée sur une présomption scientifique fournie par des études de niveau intermédiaire de preuve (niveau de preuve 2), comme des essais comparatifs randomisés de faible puissance, des études comparatives non randomisées bien menées, des études de cohorte
<b>C</b>	<b>Faible niveau de preuve</b> Fondée sur des études de moindre niveau de preuve, comme des études cas témoins (niveau de preuve 3), des études rétrospectives, des séries de cas, des études comparatives comportant des biais importants (niveau de preuve 4).

### I. EVALUATION DU RISQUE

En l'absence d'études évaluant méthodiquement l'incidence et les facteurs de risque, il est difficile de préciser le risque d'ONM associé à la pose d'implants et impossible de prédire le risque individuel.

Toutefois, au regard des premières données d'incidences et des données plus générales concernant l'ONM et les facteurs de risque, il est possible de formuler les recommandations suivantes :



<b>Grade C</b>	<p>Afin de mieux appréhender le risque et avant de poser l'indication d'un implant, il est recommandé de prendre en compte plusieurs facteurs de risque:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Facteurs déterminants : type de molécule, dose et durée du traitement par BPs;</li> <li>▪ Facteurs aggravants : maladie parodontale, mauvaise hygiène bucco-dentaire ;</li> <li>▪ Facteurs « potentiellement » aggravants : sexe (féminin), âge (au-delà de 65 ans), comorbidités (diabète, obésité), tabac, traitement médicamenteux concomitant (corticothérapie, chimiothérapie, traitements immunosuppresseurs), localisation (mandibule), particularités osseuses (exostoses, tori).</li> </ul>
----------------	--

<b>Grade C</b>	<p>Bien que le risque semble faible dans les cas de pathologies bénignes traitées par BPs depuis moins de deux ans, il est recommandé de garder à l'esprit que ce risque ne peut être totalement écarté.</p> <p>Du fait de la variabilité dans le délai d'apparition d'une ONM suite à la pose d'implant, et étant donné que la survenue d'une ONM peut être spontanée, non liée à l'acte proprement dit et tardive, un suivi régulier est indispensable.</p> <p>Dans cette évaluation du risque, le groupe de travail insiste sur la nécessaire collaboration entre prescripteurs de BPs et professionnels de la cavité orale.</p>
----------------	---

<b>Grade C</b>	<p>Aucune méthode ne permet de prédire le risque de survenue d'une ONM. A ce jour, la fiabilité et la valeur prédictive du dosage sérique du Télopeptide C Terminal ne sont pas validées et ce test n'est recommandé ni pour évaluer le risque d'ONM ni pour orienter les décisions thérapeutiques.</p>
----------------	---

## II. INDICATIONS ET RESTRICTIONS D'INDICATIONS

Les données de la littérature ne permettent pas d'apporter des conclusions fondées sur un fort niveau de preuve (absence d'études randomisées à ce jour et absence de suivi à long terme).

Toutefois, les études analysées apportent quelques informations préliminaires sur l'incidence de l'ONM et sur le pronostic implantaire. Ces premières données permettent de formuler des « restrictions d'indications » et des recommandations.

<b>Grade C</b>	La pose d'implants n'est pas recommandée chez les patients traités par BPs IV dans le cadre de pathologies malignes.
----------------	--

<b>Grade C</b>	La pose d'implants est possible chez les patients ayant une ostéoporose traitée par BPs oraux, après une évaluation rigoureuse du risque.
----------------	---

<b>AE</b>	La pose d'implants est possible chez les patients ayant une ostéoporose traitée par BPs IV, après une évaluation rigoureuse du risque. Il est important d'informer le patient de l'absence actuelle de données concernant les risques associés à la pose d'implants dentaires chez les patients traités par BPs IV pour pathologie osseuse bénigne.
-----------	--

<b>AE</b>	En l'absence de données, il est difficile de connaître le risque associé aux techniques chirurgicales pré-implantaires d'augmentation osseuse (greffes osseuses d'apposition, sinus lift...) et d'augmentation des tissus mous. Il est recommandé d'évaluer le rapport bénéfices / risques de cette chirurgie pré-implantaire, et de considérer les alternatives.
-----------	--

### **III. CONDUITE A TENIR ET MODALITES DE SUIVI**

Peu de données sont spécifiques à l'implantologie cependant des recommandations professionnelles précisant les exigences de suivi, les mesures préventives et la prise en charge bucco-dentaire de patients sous BPs, peuvent être extrapolées aux situations propres à l'implantologie.

#### **III.1. Patient porteur d'implant dentaire et candidat à un traitement par BPs (quels que soient la pathologie et le mode d'administration)**

Des études ont montré que des mesures préventives, basées sur un examen complet suivi des soins nécessaires avant le début du traitement par BPs, réduisaient de manière significative le risque de survenue d'ONM.

<b>AE</b>	<p>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.</p> <p>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.</p>
-----------	---

<b>Grade C</b>	<p>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.</p> <p>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 BPs.</p>
----------------	--

<b>AE</b>	<p>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.</p> <p>Le patient doit aussi être informé qu'il doit signaler toute inflammation, douleur, œdème de la muqueuse péri-implantaire à son professionnel de la cavité orale ou à son (ses) médecin(s).</p>
-----------	---

### **III.2. Patients sous BPs pour pathologie osseuse bénigne (ou ayant eu un traitement antérieur par BPs pour pathologie osseuse bénigne) et candidats à la pose d'implant dentaire**

Pour rappel, la pose d'implant dentaire n'est pas recommandée chez les patients avec une affection maligne et traités par des BPs IV.

#### ***III.2.1. Information du patient***

<b>AE</b>	<p>Il est recommandé d'informer le patient des risques associés à la pose d'implants, des restrictions d'indications et des solutions alternatives possibles.</p> <p>L'information éclairée donnée au patient (ou son représentant légal) doit être tracée dans le dossier médical ou dentaire du patient.</p>
-----------	--

### *III.2.2. Interruption temporaire du traitement par BPs*

En l'absence de données basées sur des niveaux de preuve suffisants et du fait que la demi-vie des BPs peut atteindre plusieurs années, il n'est pas possible d'affirmer, d'une part que l'arrêt du traitement élimine ou réduit le risque de survenue d'une ONM et d'autre part, que l'arrêt du traitement a des effets négatifs sur l'état osseux du patient.

<b>AE</b>	<p>Il n'est pas recommandé d'interrompre temporairement de manière systématique le traitement par BPs, avant et/ou après la pose d'un implant.</p> <p>Dans tous les cas, aucune modification de traitement ne doit être envisagée sans une concertation préalable avec le médecin prescripteur.</p>
-----------	---

### *III.2.3. Précautions chirurgicales et modalités de suivi*

Aucune donnée dans la littérature ne précise les indications préférentielles des différents protocoles chirurgicaux requis pour la pose d'un implant chez un patient traité par BPs. Toutefois, des lignes directrices concernant les précautions chirurgicales et les mesures de suivi des patients traités par BPs, sont recommandées par les organisations professionnelles.

<b>AE</b>	<p>Afin de minimiser le risque d'ONM, il est recommandé de recourir à une technique chirurgicale orale la moins traumatisante possible.</p> <p>Considérant que toutes les mesures visant à réduire le risque de survenue d'une ONM doivent être mises en œuvre, le groupe de travail estime qu'en cas de pose d'implant dentaire chez un patient sous BPs, la prescription d'antibiotiques (amoxicilline 2g/j (ou clindamycine 600 mg/j) et de bains de bouche à la chlorhexidine, est recommandée la veille de l'intervention et jusqu'à la cicatrisation muqueuse complète.</p> <p>Une surveillance prolongée de la cicatrisation osseuse est alors recommandée.</p>
-----------	--

<b>AE</b>	Si la pose de plusieurs implants est envisagée, il est recommandé de débiter par un secteur localisé afin de ne pas exposer le patient d'emblée à une ONM étendue, et afin de connaître les réponses tissulaires avant d'envisager une pose plus extensive.
-----------	---

<b>AE</b>	Un suivi régulier avec maintenance est recommandé (deux fois par an) afin de détecter précocement et traiter, si nécessaire, toute pathologie péri-implantaire. Il est recommandé d'adapter les contrôles si le traitement par BPs et le risque associé sont modifiés.
-----------	--

### **III.3. Mesures thérapeutiques chez le patient porteur d'implant**

#### ***III.3.1. Péri-implantite***

La péri-implantite est susceptible d'augmenter le risque d'ONM et doit donc être traitée rapidement.

<b>AE</b>	En présence d'une péri-implantite, il est recommandé de privilégier des mesures non chirurgicales basées sur une approche mécanique (par désinfection de surface, curetage) et pharmacologique avec un suivi régulier mensuel. Si ces mesures conservatrices échouent, des mesures chirurgicales de révision des tissus autour de l'implant seront envisagées en évitant au maximum l'exposition de l'os et en privilégiant, si possible, la fermeture primaire sans tension des plaies.
-----------	---

<b>AE</b>	En cas d'échec des mesures chirurgicales de révision, l'implant sera déposé avec une exposition osseuse minimale, un curetage doux, une régularisation de la crête alvéolaire et une fermeture primaire si possible sans tension. La prescription d'antibiotiques (amoxicilline 2g/j ou clindamycine 600 mg/j) et de bains de bouche à la chlorhexidine la veille de l'intervention puis jusqu'à cicatrisation complète est recommandée.
-----------	---

#### ***III.3.2. ONM péri-implantaire***

En se basant sur les protocoles recommandés en présence d'une ONM localisée (concernant l'os alvéolaire et non l'os basal) ou pour une ONM de stade 2, et sur les protocoles utilisés dans les

études où l'ONM est associée à des implants, plusieurs mesures thérapeutiques peuvent être préconisées.

<b>Grade C</b>	<p>Afin de traiter la douleur, l'infection tissulaire, et afin de minimiser la progression de l'ONM, les mesures suivantes sont recommandées :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Prescription d'antalgiques, d'AB et de bains de bouche antiseptiques jusqu'à la disparition des signes cliniques;</li><li>- Suivi rapproché du patient et concertation avec le médecin prescripteur quant à la poursuite du traitement BPs ;</li><li>- Débridement superficiel pour supprimer les irritations des tissus mous.</li></ul> <p>En l'absence d'évolution favorable, le retrait de l'implant est recommandé. Il est recommandé de retirer tout séquestre osseux mobile ainsi que les épines osseuses irritatives sans exposer davantage l'os sain. Comme dans l'approche conservatrice, bains de bouche et antibioprofylaxie sont recommandés.</p> <p>Dès lors que toutes les mesures précédentes ont échoué, des mesures chirurgicales plus radicales peuvent être envisagées en milieu chirurgical spécialisé.</p>
----------------	--

## ANNEXE I : PRISE EN CHARGE DE L'OSTÉOPOROSE POST-MENOPAUSIQUE. RECOMMANDATIONS 2012. POINTS PRINCIPAUX

---

Le GRIO (*Groupe de Recherche et d'Information sur les Ostéoporoses*) avec le concours de la section os de la SFR (*Société Française de Rhumatologie*), du GEMVI (*Groupe d'Etude sur la Ménopause et le Vieillessement Hormonal*), de la SOFCOT (*Société Française de Chirurgie Orthopédique et Traumatologique*), de la SFE (*Société Française d'Endocrinologie*) et de la SFGG (*Société Française de Gériatrie et Gérontologie*) a conduit un projet de mise à jour des **Recommandations de Prise en Charge de l'Ostéoporose Post-ménopausique**<sup>7</sup>, dont la précédente version datait de 2006.

### LES POINTS PRINCIPAUX DE CES RECOMMANDATIONS SONT LES SUIVANTS\* :

► **La correction de carences vitamino-calciques** éventuelles, la **réduction du risque de chute** ne peuvent être considérées à elles seules comme des indications à un traitement de l'ostéoporose.

□ Il est souhaitable **d'adapter la posologie d'une éventuelle supplémentation en calcium**, en fonction du résultat de l'évaluation des apports alimentaires par auto-questionnaire fréquentiel **pour un apport global à 1200 mg par jour**.

□ **Des posologies fortes de vitamine D** (500 000 ou 600 000 UI, une à deux fois par an), **sont à déconseiller** du fait de résultats négatifs d'études utilisant ces schémas thérapeutiques.

□ Certaines fractures ostéoporotiques sont à considérer comme **sévères** du fait de leurs **conséquences néfastes sur la mortalité des malades** dans les années suivant leur survenue. Il s'agit des fractures de l'extrémité supérieure du fémur, de vertèbre, du bassin, du fémur distal, du tibia proximal, de l'extrémité supérieure de l'humérus ou de 3 côtes simultanées.

□ Compte-tenu de leurs conséquences graves en termes de morbidité et surtout de mortalité, un traitement de l'ostéoporose doit être prescrit **après la survenue de ces fractures sévères** quels que soient l'âge et la valeur de la densité minérale osseuse des patientes.

□ En cas de **fracture vertébrale**, on peut utiliser en respectant les précautions d'usage et les contre-indications

- un bisphosphonate (alendronate 70 mg hebdomadaire ; risédronate 35 mg hebdomadaire ou 75mg 1 comprimé 2 jours de suite/mois ; zolédronate 5 mg 1 perfusion/an),

- le raloxifène (60 mg/j),

- le ranélate de strontium (2 g/j)

- ou le téraparatide (20 □g/j chez les patientes avec au moins 2 fractures vertébrales).

□ En cas de **fracture non-vertébrale** sévère, les mêmes médicaments sauf le raloxifène peuvent être utilisés. Seul le zolédronate a été étudié chez les patients après une fracture de l'extrémité supérieure du fémur et il est donc à considérer en première intention dans cette situation.

□ **Dans les autres cas** avec ou sans fracture non sévère, la décision dépend des facteurs de risque cliniques de fracture et du résultat de la densitométrie. Les choix thérapeutiques sont les mêmes que précédemment. Il faut y ajouter le traitement hormonal de la ménopause chez les patientes entre 50 et 60 ans avec des troubles climatiques et une densitométrie basse <-3 sans fracture prévalente. L'usage du raloxifène est à privilégier si le risque de fracture non-vertébrale est peu élevé, notamment chez les patientes de moins de 70 ans, sans antécédent thrombo-embolique, sans antécédent de fracture non-vertébrale ou sans risque de chutes.

□ **Le rythme d'administration et les conditions de prise** sont à prendre en compte dans le choix thérapeutique car ils influencent l'observance et la persistance au traitement, deux paramètres clés pour obtenir les meilleurs résultats possibles. Si les prises intermittentes favorisent une meilleure persistance thérapeutique, l'idée générale est de proposer aux malades le schéma thérapeutique qui lui convient le mieux.

□ **Le traitement sera prescrit** pour une première séquence thérapeutique de 5 ans puis réévalué pour décider de sa poursuite ou de son interruption elle-même réévaluée régulièrement.

\*([www.grio.org/documents/communiqués-12-1323960008.pdf](http://www.grio.org/documents/communiqués-12-1323960008.pdf))



## ANNEXE II : METHODE

---

La méthode d'élaboration des recommandations repose d'une part, sur l'analyse et la synthèse critique de la littérature médicale disponible, et, d'autre part sur l'avis de professionnels concernés par le thème des recommandations.

La réalisation des recommandations s'est appuyée sur les étapes suivantes :

### - **Recherche documentaire**

La recherche documentaire (2000 à avril 2012) a porté sur tous types d'études et a été limitée aux publications en langue anglaise et française. La stratégie de recherche dans les bases de données bibliographiques (Pubmed, Cochrane) a été construite en utilisant, soit des termes issus de thésaurus ("dental implants", "bisphosphonate", "osteonecrosis", "jaw", "risk factors"), soit des termes libres.

Les sites internet publiant des recommandations, des rapports d'évaluation et les sites internet des sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié, ont été consultés.

Etant donné le manque d'études de haut niveau de preuve, toutes les études concernant l'association BPs et implants ont été retenues : cas-témoins, séries de cas, rétrospectives et prospectives.

### - **Rédaction de l'argumentaire scientifique et des recommandations (selon le guide HAS pour l'élaboration de Recommandations pour la Pratique Clinique, décembre 2010).**

La rédaction de l'argumentaire scientifique et des recommandations est basée sur une synthèse critique, concise et hiérarchisée de la littérature, avec mention des niveaux de preuve.

En l'absence de littérature, les recommandations ne sont pas gradées mais fondées sur un accord professionnel (AE). L'absence de gradation ne signifie pas que les recommandations ne sont pas pertinentes et utiles.

<b>Grade des recommandations</b>	
<b>A</b>	<b>Preuve scientifique établie</b> Fondée sur des études de fort niveau de preuve (niveau de preuve 1) : essais comparatifs randomisés de forte puissance et sans biais majeur ou méta-analyse d'essais comparatifs randomisés, analyse de décision basée sur des études bien menées
<b>B</b>	<b>Présomption scientifique</b> Fondée sur une présomption scientifique fournie par des études de niveau intermédiaire de preuve (niveau de preuve 2), comme des essais comparatifs randomisés de faible puissance, des études comparatives non randomisées bien menées, des études de cohorte
<b>C</b>	<b>Faible niveau de preuve</b> Fondée sur des études de moindre niveau de preuve, comme des études cas témoins (niveau de preuve 3), des études rétrospectives, des séries de cas, des études comparatives comportant des biais importants (niveau de preuve 4).

- **Groupe de travail pluridisciplinaire (gériatrie, gynécologie, hématologie, odontologie, rhumatologie, stomatologie et chirurgie maxillo-faciale) constitué de 18 professionnels (voir annexe III).**

Préalablement à la réunion de travail, chaque professionnel a reçu, par voie électronique, la version initiale de l'argumentaire scientifique et la liste de propositions de recommandations. Les commentaires reçus préalablement à la réunion ont été pris en compte et intégrés dans le document provisoire.

Lors de la réunion, chaque membre a donné son avis sur le caractère approprié ou non de chacune des propositions de recommandations. Les points de vue basés sur l'expérience des participants ont été partagés et après discussion, un accord a été formalisé afin de finaliser les recommandations. Après la réunion de travail, le document finalisé a été envoyé à tous les experts pour approbation avant validation.

- **Consultation publique.**

Afin de permettre une large relecture externe, l'argumentaire et les recommandations ont été mis en ligne sur le site internet de la SFMCF, pour consultation publique durant le mois de juin 2012. L'information concernant la tenue de cette consultation a été diffusée par *e-mailing* direct de professionnels et par une information mise au niveau du bandeau du site internet.

La consultation publique visait à développer l'interactivité avec les professionnels concernés et à favoriser l'appropriation et la mise en œuvre des recommandations. Elle avait également pour objectif de recueillir l'avis de lecteurs en étant une opportunité pour ceux qui le souhaitent d'exprimer leurs opinions.

La consultation publique n'a pas conduit à modifier le contenu des recommandations.

Les opinions recueillies ont été prises en compte et ont fait l'objet d'une réponse individuelle argumentée.

- **Présentation des recommandations lors du congrès annuel de la SFSCMF le 27 septembre 2012 puis diffusion.**

## ANNEXE III : PARTICIPANTS

---

### Promoteurs

Société Française de Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale  
Fédération Française de Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale  
Association Française pour le Développement de la Stomatologie

### Groupe de Pilotage

Docteur Lotfi BENSLAMA, stomatologie et chirurgie maxillo-faciale. Paris  
Professeur Joël FERRI, stomatologie et chirurgie maxillo-faciale. Lille  
Professeur Patrick GOUDOT, stomatologie et chirurgie maxillo-faciale. Paris  
Docteur Blandine RUHIN-PONCET, stomatologie et chirurgie maxillo-faciale. Paris  
Docteur Françoise SAINT-PIERRE, méthodologiste, Paris.

### Sociétés Savantes participantes

Société Française de Gériatrie  
Société Française de Gynécologie  
Société Française d'Hématologie  
Société Francophone de Médecine Buccale et de Chirurgie Buccale  
Société Française de Rhumatologie  
Société Française de Stomatologie et de Chirurgie Maxillo-Faciale

### Groupe de Travail

Docteur Zina BARROU. Gériatrie. Paris  
Docteur Lotfi BENSLAMA. Stomatologie. Paris  
Docteur Jules CECCALDI. Odontologie. Implantologie. Paris  
Docteur Nathalie CHABBERT-BUFFET. Gynécologie. Paris  
Docteur Vianney DESCROIX. Pharmacologie. Odontologie. Paris  
Docteur Julie HEMAR\*. Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale adulte. Lyon  
Docteur Géraldine LESCAILLE. Odontologie. Paris  
Professeur Philippe LESCLOUS\*. Odontologie. Nantes  
Docteur Margaret MACRO. Hématologie. Caen  
Docteur Jean-Michel MAES\*. Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale adulte. Lille.  
Docteur Thierry MAUDELONDE. Gynécologie. Montpellier  
Professeur Guillaume PENEL. Odontologie. Implantologie. Lille  
Docteur Xavier POUYAT. Stomatologie. Tours  
Professeur Christian ROUX. Rhumatologie. Paris  
Docteur Blandine RUHIN-PONCET. Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale adulte. Paris  
Docteur Françoise SAINT-PIERRE. Méthodologiste. Paris  
Professeur Thierry THOMAS. Rhumatologie. Saint Etienne  
Docteur Rafael TOLEDO. Odontologie. Implantologie. Paris

\* N'ont pu être présents à la réunion de travail du 11 mai 2012, mais ont contribué à ce travail par une relecture approfondie et retranscrite du document, avant et après la réunion.

### Déclarations d'intérêts

C. Roux. : interventions ponctuelles : honoraires en tant qu'expert ou orateur de s laboratoires Amgen, Lilly, MSD, Roche, Novartis, Servier. Intérêts indirects : soutien financier à une association de recherche des laboratoires Bongrain, Amgen, Lilly, MSD et Servier.

T. Thomas. : interventions ponctuelles : honoraires en tant qu'expert ou orateur des laboratoires Amgen, Génévrier, GSK, Lilly, Merck, Novartis, Servier. Intérêts indirects : soutien financier pour des programmes de recherche ou investigateur des laboratoires Amgen, Chugaï, Merck, Novartis, Pfizer, Roche, Servier, UCB et Warner-Chilcott.  
M. Macro : Expert auprès des laboratoires Janssen et Novartis. Intervention dans colloques ou ateliers : Janssen Novartis et Celgene. Participation à congrès : Janssen, Novartis, Celgene, Mundipharma.

1. Russell RG, Xia Z, Dunford JE, Oppermann U, Kwaasi A, Hulley PA, Kavanagh KL, Triffitt JT, Lundy MW, Phipps RJ, Barnett BL, Coxon FP, Rogers MJ, Watts NB, Ebetino FH. Bisphosphonates: an update on mechanisms of action and how they relate to clinical efficacy. *Ann N Y Acad Sci.* 2007 Nov;1117:209-57.
2. HAS. Guide ALD « Myélome multiple ». Déc 2010. [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)
3. Aapro M, Abrahamsson PA, JBody JJ, Coleman RE, Colomer R, Costa L, Crinò L, Dirix L, Gnant M, Gralow J, Hadji P, G Hortobagyi N, Jonat W, Lipton A, Monnier A, Paterson AH, Rizzoli R, Saad F, Thürlimann B. Guidance on the use of bisphosphonates in solid tumors : recommendations of an international expert panel. *Journal of the European Society for Medical Oncology ESMO* (2008) Volume: 19, Issue: 3, Pages: 420-432
4. Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM et al. Effects of induction and maintenance plus long-term bisphosphonates on bone disease in patients with multiple myeloma: MRC Myeloma IX trial. *Blood.* 2012 Apr 12.
5. AFSSAPS. Lettres aux professionnels de santé. Recommandations sur la prise en charge bucco-dentaire des patients traités par bisphosphonates. Déc 2007; [www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr).
6. Gandon-Laloum S. Les bisphosphonates dans l'ostéogénèse imparfaite. *Archives de pédiatrie.* 2009. Vol 16 ; 7,1085-1089
7. Briota K, Cortet B, Thomas T, Audran M, Blain H, Breuil V, Chapuis L, Chapurlat R, Fardellone P, Feron JM, Gauvain JB, Guggenbuhl P, Kolta S, Lespessailles E, Letombe B, Marcelli C, Orcel P, Seret P, Trémollières F, Roux C. Actualisation 2012 des recommandations françaises du traitement médicamenteux de l'ostéoporose post-ménopausique. *Revue du rhumatisme* 2012- article in press
8. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: 2009 update. *J Oral Maxillofac Surg* 2009; 67:2-12.
9. Hellstein JW, Adler RA, Edwards B, Jacobsen PL, Kalmar JR, Koka S, Migliorati CA, Ristic H. American Dental Association Council on Scientific Affairs. Managing the care of patients receiving antiresorptive therapy for prevention and treatment of osteoporosis. *J Am Dent Assoc* Nov 1, 2011, vol.142, 11; 1243-1251
10. Migliorati CA, Casiglia J, Epstein J, Jacobsen PL, Siegel MA, Woo SB. Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis: an American Academy of Oral Medicine position paper. *J Am Dent Assoc* 2005;136:1658-68.
11. European Medicines Agency. Bisphosphonates and osteonecrosis. 2009. <http://www.emea.europa.eu>
12. Lesclous P, Abinajm S, Samson J. Bisphosphonates et pratique bucco-dentaire. *Rev Odont Stomat* 2011;40:173-191
13. Hoff A, Toth B, Altundag K, Johnson M, Warneke C, Hu M, Nooka A, Sayegh, Guarner V, Desrouleaux K, Cui J, Andrea Adamus, Gagel R F, and Hortobagyi G N . Frequency and Risk Factors Associated With Osteonecrosis of the Jaw in Cancer Patients Treated With Intravenous Bisphosphonates. *J Bone Miner Res* 2008; 23:826-836.
14. Bamias A, Kastritis C, Moulopoulos LA, Melakopoulos I, Bozas G, Koutsoukou V, Gika D, Anagnostopoulos A, Papadimitriou C, Terpos E, Dimopoulos MA. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol* 2005; 23(34):8580-87.
15. Vahstevanos K, Kyrgidis A, Verrou E, Katodritou E, Triaridis S, Andreadis CG, Boukovinas I, Koloutsos GE, Teleioudis Z, Kitikidou K, Paraskevopoulos P, Zervas K, Antoniadis K. Longitudinal cohort study of risk factors in cancer patients of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Clin Oncol.* 2009 Nov 10; 27(32):5356-62.
16. Dimopoulos MA, Kastritis E, Anagnostopoulos A, Malakopoulos I, Gika D et al. Osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates: evidence of increased risk after treatment with zoledronic acid. *The Hematology Journal* 2006; 91(7):968-71.
17. Walter C, Al-Nawas B, Frickhofen N, Gamm H, Beck J, Reinsch L, Blum C, Grötz K, and Wagner W. Prevalence of Bisphosphonates associated osteonecrosis of the jaws in multiple myeloma patients. *Head and Face Medicine* 2010, 6:11
18. Migliorati CA, Woo SB, Hewson I, et al. Bisphosphonate Osteonecrosis Section, Oral Care Study Group, Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC)/International Society of Oral Oncology (ISOO). A systematic review of bisphosphonate osteonecrosis (BON) in cancer. *Support Care Cancer.* 2010;18(8):1099-1106.
19. Lo JC, O'Ryan FS, Gordon NP, Yang J, Hui RL, Martin D, Hutchinson M, Lathon PV, Sanchez G, Silver P, Chandra M, McCloskey CA, Staffa JA, Willy M, Selby JV, Go AS; Predicting Risk of Osteonecrosis of the Jaw with Oral Bisphosphonate Exposure (PROBE) Investigators. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010 Feb; 68(2):243-53.
20. Khan AA, Rios LP, Sandor GK, Khan N, Peters E, Rahman MO, Clokie CM, Dore E, Dubois S. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in Ontario : a survey of oral and maxillofacial surgeons. *J Rheumatol.* 2011; 38(7): 1396-402
21. Mavrokokki T, Cheng A, Stein B, Goss A. Nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in Australia. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65:415-423.
22. Felsenberg D, Hoffmeister B, Amling M. Bisphosphonattherapie assoziierte Kiefernekrosen *Deutsches Arzteblatt.* 2006;46:A3078-A3080.
23. Sedghizadeh PP, Stanley K, Caligiuri M, Hofkes S, Lowry B, Shuler CF. Oral bisphosphonate use and the prevalence of osteonecrosis of the jaw: an institutional inquiry. *J Am Dent Ass.* 2009;140(1):61-66.
24. Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 356:1809-1822.

25. Grbic JT, Black DM, Lykes KW, Reid DM, Orwoll E, Mc Clung M, Bucci-Rechtweg C, Su G: 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* 2010; 141:1365-70.
26. King AE, Umland EM. Osteonecrosis of the jaw in patients receiving intravenous or oral bisphosphonates. *Pharmacotherapy*. 2008 May; 28(5):667-77.
27. Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2005; 11: 1567-1575.
28. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2004;62:527-34
29. Wessel J, Dodson T, and Zavras A. Zoledronate and other risk factors associated with osteonecrosis of the jaw in cancer patients: a case-control study. *J Oral Maxillofac Surg*. 2008 April ; 66(4): 625–631.
30. Hess L, Jeter J, Benham-Hutchins M and Alberts D. Factors associated with osteonecrosis of the jaw among bisphosphonate users. *Am J Med*. 2008 June ; 121(6): 475–483.
31. Barrier A, Lescaille G, Rigoloet A, Descroix V, Goudot P, Ruhin B. Ostéonécroses des mâchoires induites par les biphosphonates oraux : 12 cas. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 2010 ; 111 : 196-202
32. Yarom N, Yahalom R, Shoshani Y, Hamed W, Regev E, Elad S. Osteonecrosis of the jaw induced by orally administered bisphosphonates: incidence, clinical features, predisposing factors and treatment outcome. *Osteoporos Int*. 2007 Oct; 18(10):1363-70.
33. Lesclous P, Abi Najm S, Carrel JP, Baroukh B, Lombardi T, Willi JP, Rizzoli R, Saffar JL, Samson J: Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: A key role of inflammation? *Bone* 2009; 45:843-52.
34. Barasch A, Cunha-Cruz J, Curro FA, et al. Risk Factors for Osteonecrosis of the Jaws: a Case-Control Study from the CONDOR Dental PBRN. *J Dent Res*. 2011; 90(4):439-444.
35. Vieillard MH, Maes JM, Penel G, Facon T, Magro L, Bonnetterre J, Cortet B: Thirteen cases of jaw osteonecrosis in patients on bisphosphonate therapy. *Joint Bone Spine* 2008; 75:34-40.
36. Saia G, Blandamura S, Bettin G, Tronchet A, Totola A, Giorgio Bedogni G, Ferronato G, Nocini F and Bedogni A. Occurrence of bisphosphonate-related Osteonecrosis of the jaw after surgical tooth extraction. *J Oral Maxillofac Surg* 2010; 68:797-804.
37. Aragon-Ching JB, Ning YM, Chen CC, Latham L, Guadagnini JP, Gulley JL, Arlen PM, Wright JJ, Parnes H, Figg WD, Dahut WL. Higher incidence of osteonecrosis of the jaw in patients with metastatic castration resistant prostate cancer treated with anti-angiogenic agents. *Cancer Invest*. 2009 February ; 27(2): 221–226.
38. Khamaisi M, Regev E, Yarom N, et al. Possible association between diabetes and bisphosphonate related jaw osteonecrosis. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2007;92(3):1172
39. 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* 2010; 4: 790-796.
40. Jacobsen C, Metzler P, Rössle M, Obwegeser J, Zemann W, Grätz KW. Osteopathology induced by bisphosphonates and dental implants: clinical observations. *Clin Oral Investig*. 2012 Mar 15.
41. Dimopoulos MA, Kastritis E, Bamia C, Melakopoulos I, Gika D, Roussou M, et al. Reduction of osteonecrosis of the jaw (ONJ) after implementation of preventive measures in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid. *Ann Oncol*. 2009; 20(1):117-20.
42. Goss A, Bartold M, Sambrook P, Hawker P. The nature and frequency of Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in dental implants patients: a south Australian case series. *J Oral Maxillofac Surg* 2010; 68: 337-343.
43. Shiota 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, 1402-1408
44. Favia G, Piattelli A, Sportelli P, Capodiferro S, Iezzi G: Osteonecrosis of the Posterior Mandible after Implant Insertion: A Clinical and Histological Case Report. *Clin Implant Dent Relat Res* 2011 Mar.13(1):58-63.
45. Savoldelli C, Le Page F, Santini J, Scortecchi G, Odin G. Maxillar osteonecrosis associated with bisphosphonate treatment and dental implants. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 2007; 108: 555-558
46. Brooks JK, Gilson AJ, Sindler AJ, Ashman SG, Schwartz KG, Nikitakis NG. Osteonecrosis of the jaws associated with use of risedronate: report of 2 new cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007; 6: 780-786.
47. Bedogni A, Bettini G, Totola A, Saia G, Nocini PF. Oral bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw after implant surgery: a case report and literature review. *J Oral Maxillofac Surg* 2010; 7: 1662-1666.
48. Park W, Kim NK, Kim MY, Rhee YM, Kim HJ. Osteonecrosis of the jaw induced by oral administration of bisphosphonates in Asian population: five cases. *Osteoporos Int* 2009; 3: 527-533.
49. Shin EY, Kwon Y, Shin SI, Chung JH. Implant failure associated with oral Oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Periodontal Implant Sci* 2010;40,90-95
50. Fugazzotto PA, Lightfoot WS, Jaffin R, Kumar A: Implant placement with or without simultaneous tooth extraction in patients taking oral bisphosphonates: postoperative healing, early follow-up, and the incidence of complications in two private practices. *J Periodontol* 2007;78:1664–1669
51. Martin DC, et al. Characteristics of implant failures in patients with a history of oral bisphosphonate therapy. *J Oral Maxillofac Surg* 2010; 3: 508-514.
52. Wang HL, Weber D, Mc Cauley LK: Effect of long-term oral bisphosphonates on implant wound healing: Literature review and a case report. *J Periodontol* 78:584, 2007

53. Baim S, Miller PD. Assessing the clinical utility of serum CTX in postmenopausal osteoporosis and its use in predicting risk of osteonecrosis of the jaw. *J Bone Miner Res.* 2009;24:561-574.
54. Marx RE, Cillo JE, Jr., Ulloa JJ. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 12: 2397-2410.
55. Bagan JV, Jiménez Y, Gómez D, Sirera R, Poveda R, Scully C. Collagen telopeptide (serum CTX) and its relationship with the size and number of lesions in osteonecrosis of the jaws in cancer patient on intravenous bisphosphonates. *Oral Oncology.* 2008. Volume 44, 11 ;1088-1089,
56. Flichy-Fernández AJ, Alegre-Domingo T, González-Lemonnier S, Balaguer- Martínez J, Peñarrocha-Diago M, Jiménez-Soriano Y, Peñarrocha-Diago D, Bagán-Sebastián JV. Study of serum ctx in 50 oral surgical patients treated with oral bisphosphonates. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal-* 2011 Dec, 6.
57. Yip JK, Borrell LN, Cho SC, Francisco H, Tarnow DP. Association between oral bisphosphonate use and dental implant failure among middle-aged women. *J Clin Periodontol.* 2012 Jan 7.
58. Jeffcoat MK: Safety of oral bisphosphonates: controlled studies on alveolar bone. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2006;21:349–353
59. Leonida A, Vescovi P, Baldoni M, Rossi G, Lauritano D. Immediate loading of dental implants in mandible full-arch: pilot study in patients with osteoporosis in bisphosphonate therapy. *J Oral Implantol.* Vol 38 ; 2012.
60. Shabestari GO, Shayesteh YS, Khojasteh A, Alikhasi M, Moslemi N, Aminian A, et al.: Implant Placement in Patients with Oral Bisphosphonate Therapy: A Case Series. *Clin Implant Dent Relat Res* 2010; 12:3.
61. Grant BT, 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* 2008;66:223–230
62. Koka S, Babu NM, Norell A. Survival of dental implants in post-menopausal bisphosphonate users. *Prosthodont Res.* 2010;54:108-111.
63. Bell BM, Bell RE: Oral bisphosphonates and dental implants: a retrospective study. *J Oral Maxillofac Surg* 2008;66: 1022–1024
64. Zahid TM, Wang BY, Cohen RE. Influence of bisphosphonates on alveolar bone loss around osseointegrated implants. *J Oral Implantol.* 2011 Jun;37(3):335-46.
65. Kasai T, Pogrel MA, Hossaini M: The prognosis for dental implants placed in patients taking oral bisphosphonates. *J Calif Dent Assoc* 2009;37:39–42
66. Khan AA, Sándor GK, Dore E, Morrison AD, Alsahli M, Amin F, Peters E, Hanley DA, Chaudry SR, Dempster DW, Glorieux FH, Neville AJ, Talwar RM, Clokie CM, Al Mardini M, Paul T, Khosla S, Josse RG, Sutherland S, Lam DK, Carmichael RP, Blanas N, Kendler D, Petak S, St-Marie LG, Brown J, Evans AW, Rios L, Compston JE; Canadian Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. Canadian Consensus Practice Guidelines for Bisphosphonate Associated Osteonecrosis of the Jaw. *J Rheumatol* 2008; 35 (7):1391-7.
67. Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster DW, Ebeling PR, Felsenberg D, Gagel RF, Gilsanz V, Guise T, Koka S, McCauley LK, McGowan J, McKee MD, Mohla S, Pendrys DG, Raisz LG, Ruggiero SL, Shafer DM, Shum L, Silverman SL, Van Poznak CH, Watts N, Woo SB, Shane E. Bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res.* 2007; 22(10):1479-91
68. McLeod NM, Patel V, Kusanale A, Rogers SN, Brennan PA. Bisphosphonate osteonecrosis of the jaw: a literature review of UK policies versus international policies on the management of bisphosphonate osteonecrosis of the jaw. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2011 Jul ;49(5):335-42.
69. Patel V, McLeod NM, Rogers SN, Brennan PA. Bisphosphonate osteonecrosis of the jaw--a literature review of UK policies versus international policies on bisphosphonates, risk factors and prevention. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2011 Jun ;49(4):251-7.
70. Dimopoulos MA, Kastritis E, Bamia C, Melakopoulos I, Gika D, Roussou M, et al. Reduction of osteonecrosis of the jaw (ONJ) after implementation of preventive measures in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid. *Ann Oncol.* 2009;20(1):117-20.
71. Ripamonti CI, Maniezzo M, Campa T, Fagnoni E, Brunelli C, Saibene G, et al. Decreased occurrence of osteonecrosis of the jaw after implementation of dental preventive measures in solid tumour patients with bone metastases treated with bisphosphonates: the experience of the National Cancer Institute of Milan. *Ann Oncol* 2009;20:137-
72. McLeod NM, Davies BJ, Brennan PA. Management of patients at risk of bisphosphonate osteonecrosis in maxillofacial surgery units in the UK. *Surgeon.* 2009 Feb;7(1):18-23.
73. Grötz K, Schmidt B, Walter C, Al-Nawas B. In which bisphosphonate patients am I allowed to place implants? A systematic review. *Journal of dental Implantology.* Fev 2010; [www.online-jdi.com/](http://www.online-jdi.com/)
74. AFSSAPS: Reccommandations: Prescription des antibiotiques en pratique bucco-dentaire. 2011.

**L'impression de ce document a été possible grâce aux promoteurs de ces recommandations :**

Société Française de Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale  
Fédération Française de Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale  
Association Française pour le Développement de la Stomatologie