

Biothérapie et médecine bucco-dentaire : quels risques ? Quelle prise en charge ?

Avant tout – c'est quoi une biothérapie ?



médecine/sciences 2014 ; 30 : 567-75

Biothérapies, immunothérapies, thérapies ciblées, biomédicaments... De quoi faut-il parler ?

Hervé Watier

Immunothérapie	Active	Passive/adoptive ¹
Spécifique	<ul style="list-style-type: none">• Vaccins anti-infectieux• Vaccins antitumoraux (ex. sipuleucel T²)• Allergènes	<ul style="list-style-type: none">• Anticorps anti-infectieux (ex. palivizumab³)• Anticorps antitumoraux (ex. trastuzumab⁴)• <i>Lymphocytes T spécifiques de tumeurs</i>⁵
Non spécifique	<ul style="list-style-type: none">• Vaccins anti-infectieux en cancérologie (ex. BCG)• Anticorps immunostimulants (ex. ipilimumab⁶)• Cytokines (ex. tanosermine⁷, aldesleukine⁸)• Ligands de TLR (ex. imiquimod⁹)	/

Avant tout – c'est quoi une biothérapie ?

Différentes définitions et terminologies retrouvées dans la littérature francophone

Différentes terminologies à l'international : biological response modifiers, biologic therapies...

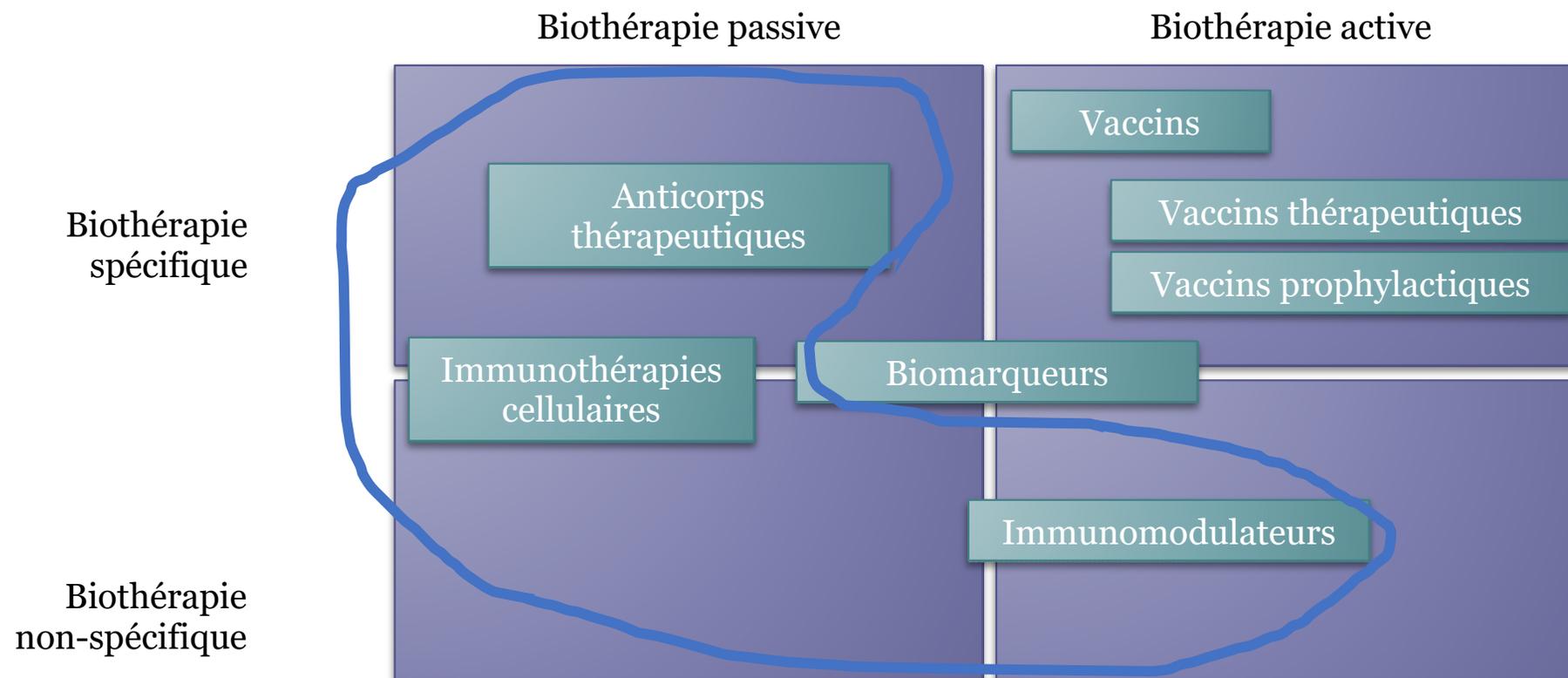
Traitement « fabriqué » à partir de cellules vivantes

thérapie cellulaire, thérapie tissulaire, thérapie génique...

Exemples : hormones, facteurs de croissance, immunomodulateurs

Indiqués dans les maladies inflammatoires chroniques et en oncologie

Avant tout – c'est quoi une biothérapie ?



Pourquoi s'y intéresser ?

Médicaments les + vendus dans le monde en 2019

Produit	Laboratoire	Classe thérapeutique	Part de marché mondiale
HUMIRA	AbbVie	Antirhumatismes	2,4%
ELIQUIS	BMS	Anticoagulant	1,2%
KEYTRUDA	MSD	Anticancéreux	1,0%
XARELTO	Bayer	Antithrombotique	0,9%
LANTUS	Sanofi	Antidiabétique	0,9%
ENBREL	Pfizer	Antirhumatismes	0,9%
STELARA	Janssen-Cilag	Immunosuppresseur	0,8%
OPDIVO	BMS	Anticancéreux	0,7%
JANUVIA	MSD	Antidiabétique	0,7%
TRULICITY	Lilly	Antidiabétique	0,7%
TOTAL			10,1%

- Aujourd'hui, **50%** des médicaments en développement sont des biothérapies
- **50%** des molécules du top 100 des molécules les plus prescrites seront des biomédicaments d'ici 2025
- En 2019, les parts de marchés des biomédicaments dans les produits pharmaceutiques étaient de **24,3%**, soit environ **240Md€**



PLAN FRANCE 2030

10 objectifs pour répondre aux grands défis de notre temps

MIEUX PRODUIRE

Objectif

1 Faire émerger des réacteurs nucléaires de petite taille (SMR)



Objectif

2 Devenir le leader de l'hydrogène vert



Objectif

3 Décarboner notre industrie en réduisant nos émissions de gaz à effet de serre de 35 %



Objectif

4 Produire près de 2 millions de véhicules électriques et hybrides d'ici 2030



Objectif

5 Produire le 1^{er} avion bas carbone



MIEUX VIVRE

Objectif

6 Investir dans une alimentation saine, durable et traçable



Objectif

7 Produire 20 biomédicaments contre les cancers, les maladies chroniques et créer les dispositifs médicaux de demain



Objectif

8 Placer la France en tête de la production des contenus culturels et créatifs



MIEUX COMPRENDRE LE MONDE

Objectif

9 Investir dans la nouvelle aventure spatiale avec notamment la production de mini-lanceurs réutilisables et de micro et minisatellites



Objectif

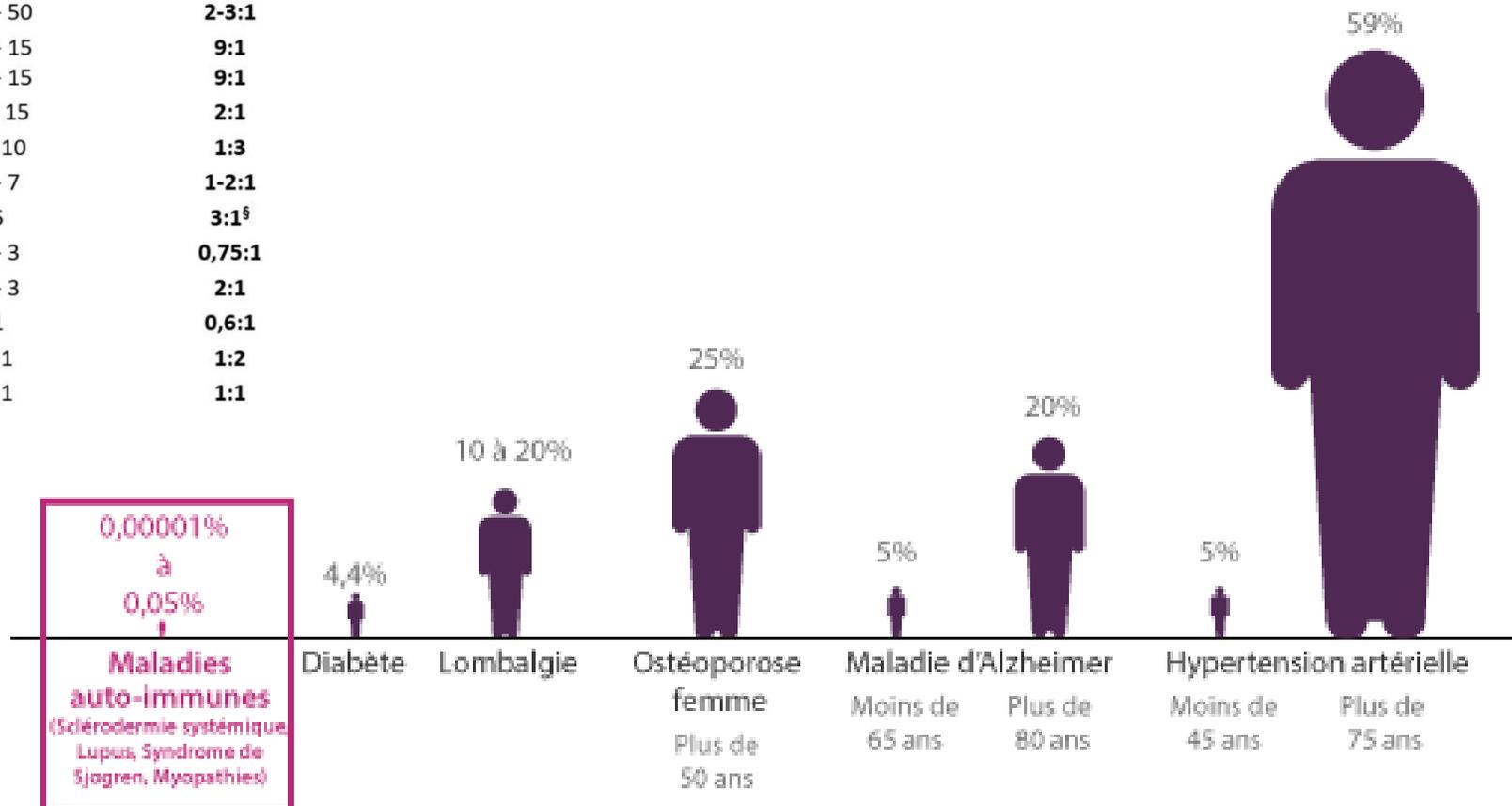
10 Investir dans le champ des fonds marins pour une meilleure compréhension du vivant



Pourquoi s'y intéresser ?

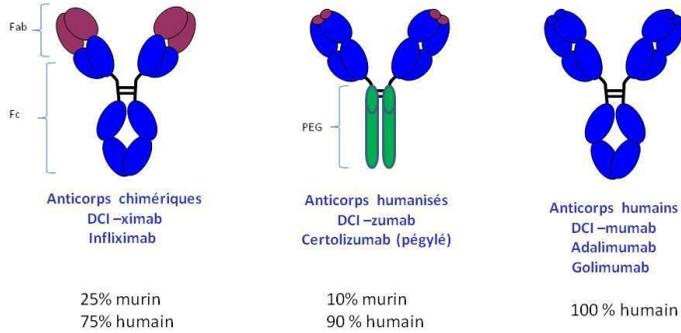
Pathologies	Prévalence (/100 000)	Sex-ratio (F/H)
Thyroïdite de Hashimoto	1000 - 1500	10:1
Maladie de Basedow	500 - 1500	7:1
Maladie cœliaque	500 - 1000	2-3:1
Polyarthrite rhumatoïde	300 - 800	4:1*
Diabète de type 1	200 - 300	1:1
Sclérose en plaque	50 - 120	3:1
Lupus systémique	40 - 50	9:1
Sclérodémie systémique	15 - 25	4:1
Artérite à cellules géantes	10 - 50	2-3:1
Syndrome de Sjögren	10 - 15	9:1
Cirrhose biliaire primitive	10 - 15	9:1
Maladie d'Addison	10- 15	2:1
Maladie de Behçet	5 - 10	1:3
Myopathies inflammatoires	6 - 7	1-2:1
Myasthénie	5	3:1 [§]
Granulomatose avec polyangéite	2 - 3	0,75:1
Polyangéite microscopique	2 - 3	2:1
Granulomatose éosinophilique avec polyangéite	1	0,6:1
Syndrome de Goodpasture	< 1	1:2
Polychondrite atrophiante	< 1	1:1

Data: Pr Laurent ARNAUD (Strasbourg)

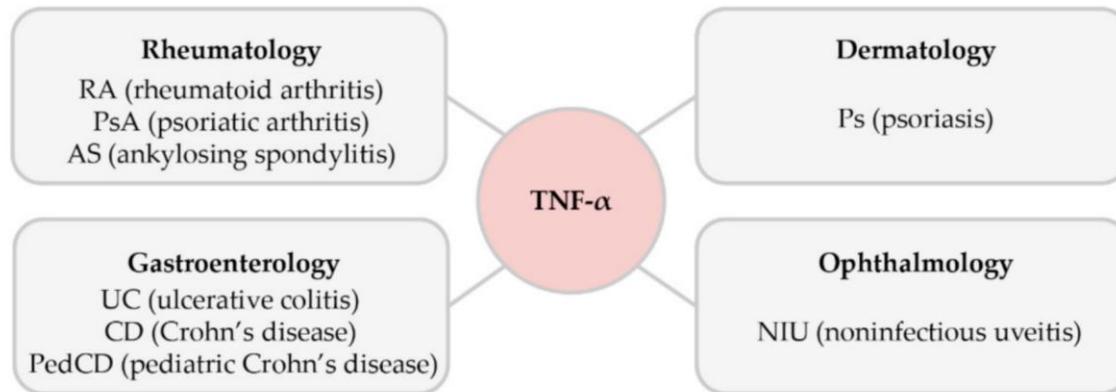
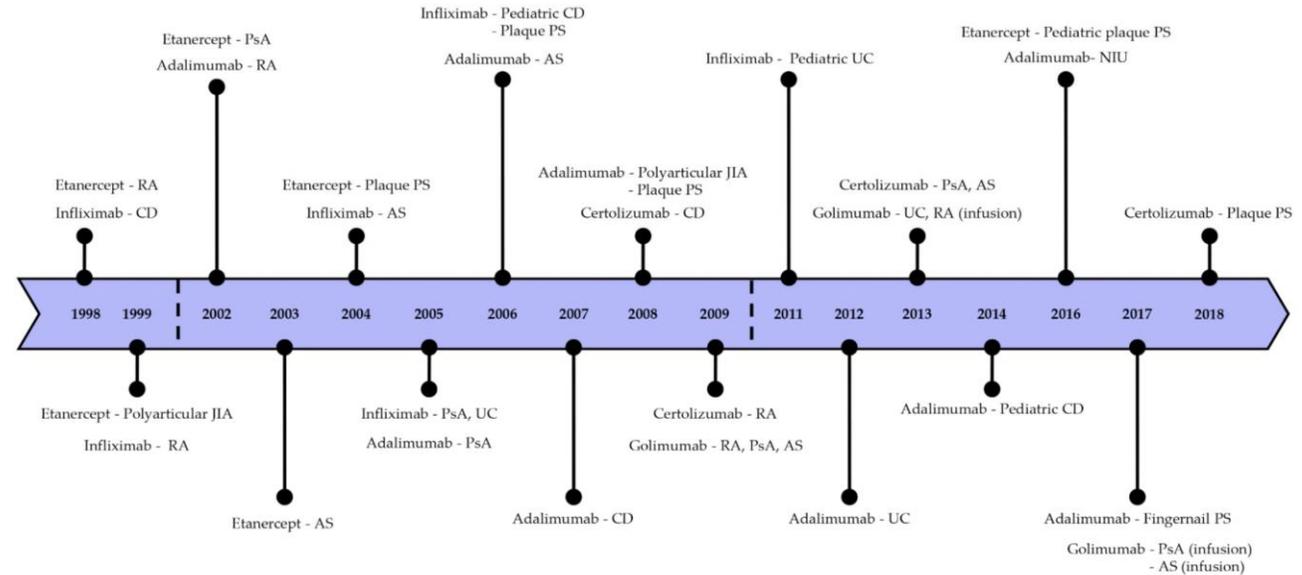


Pourquoi s'y intéresser – risques associés

exemple des anti-TNF α



Humanisation



Pourquoi s'y intéresser – risques associés

exemple des anti-TNF α

Cellules pulmonaires mises en culture

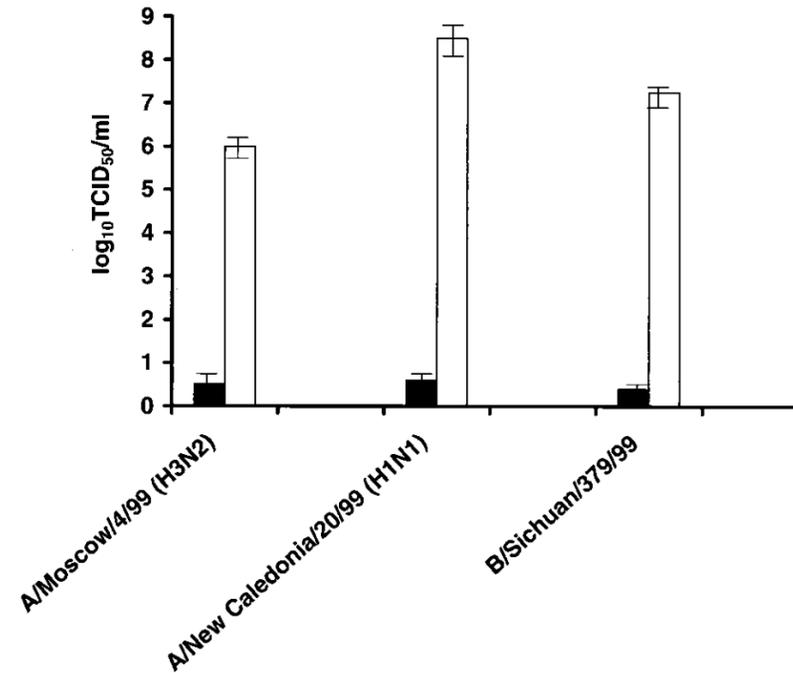
avec (noir)

sans (blanc)

TNF- α

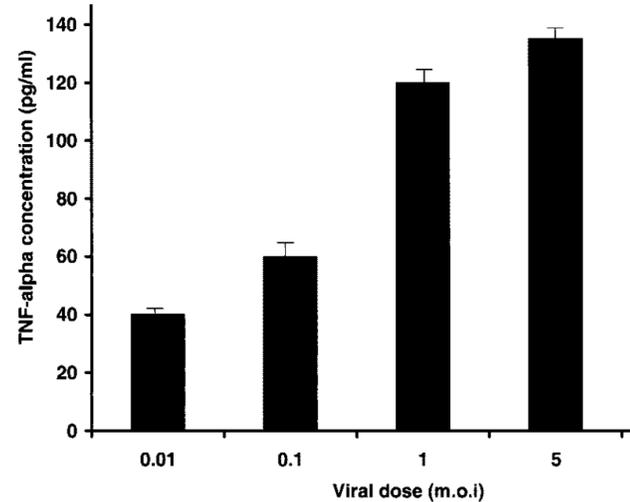
Mises en contact avec des souches de virus

Mesure de la réplication du virus après 48h



Pourquoi s'y intéresser – risques associés

exemple des anti-TNF α

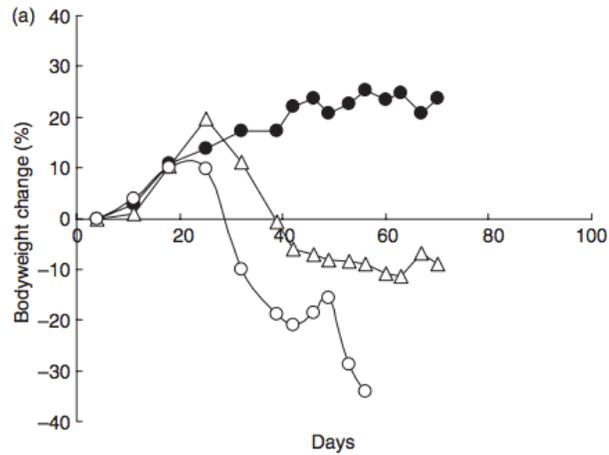


Mesure des concentrations intra-pulmonaires de TNF- α en fonction de la quantité de administrée

↗ quantité de virus, ↗ concentration en TNF- α

Pourquoi s'y intéresser – risques associés

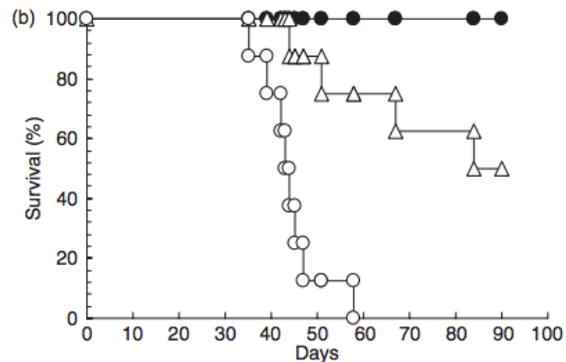
exemple des anti-TNF α



Comparaison souris sauvages *versus* mutées pour le TNF- α
(•) (○ ou △)

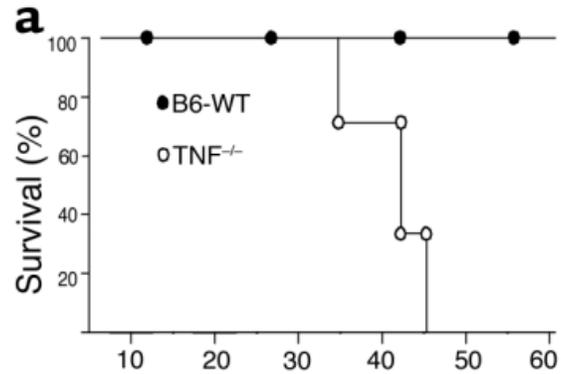
Infection à *Mycobacterium tuberculosis* (tuberculose)

↘ taux de survie
↗ perte de poids



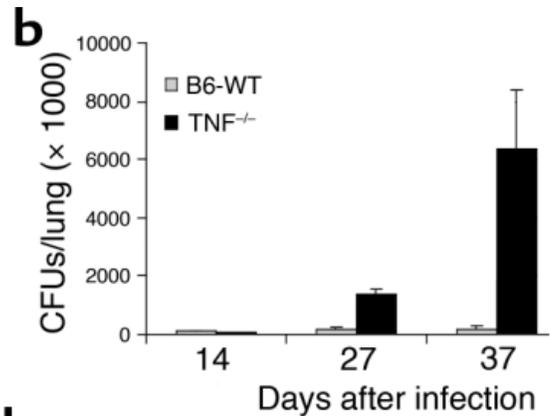
Pourquoi s'y intéresser – risques associés

exemple des anti-TNF α



Comparaison souris sauvages *versus* mutées pour le TNF- α
(•) (○)

Infection à *Mycobacterium tuberculosis* (tuberculose)



- ↘ taux de survie
- ↗ nombre de granulomes pulmonaires

Pourquoi s'y intéresser – risques associés

exemple des anti-TNF α

Risque accru d'infection

Principalement infections bactériennes et virales

Principaux sites touchés

Système respiratoire, tissu cutané, tractus urinaire

Une molécule + risquée qu'une autre?

Facteurs de risque?

Quid en odontologie?

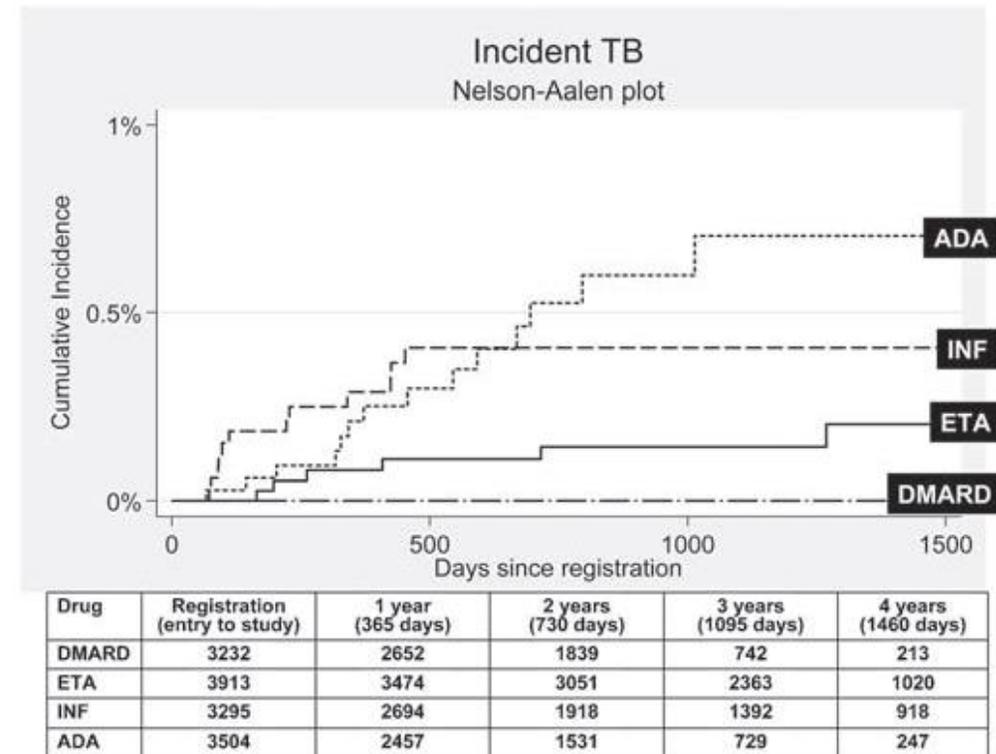
Pourquoi s'y intéresser – risques associés

exemple des anti-TNF α

Table 5 Effects of recommended and high doses of anti-TNF on serious adverse events

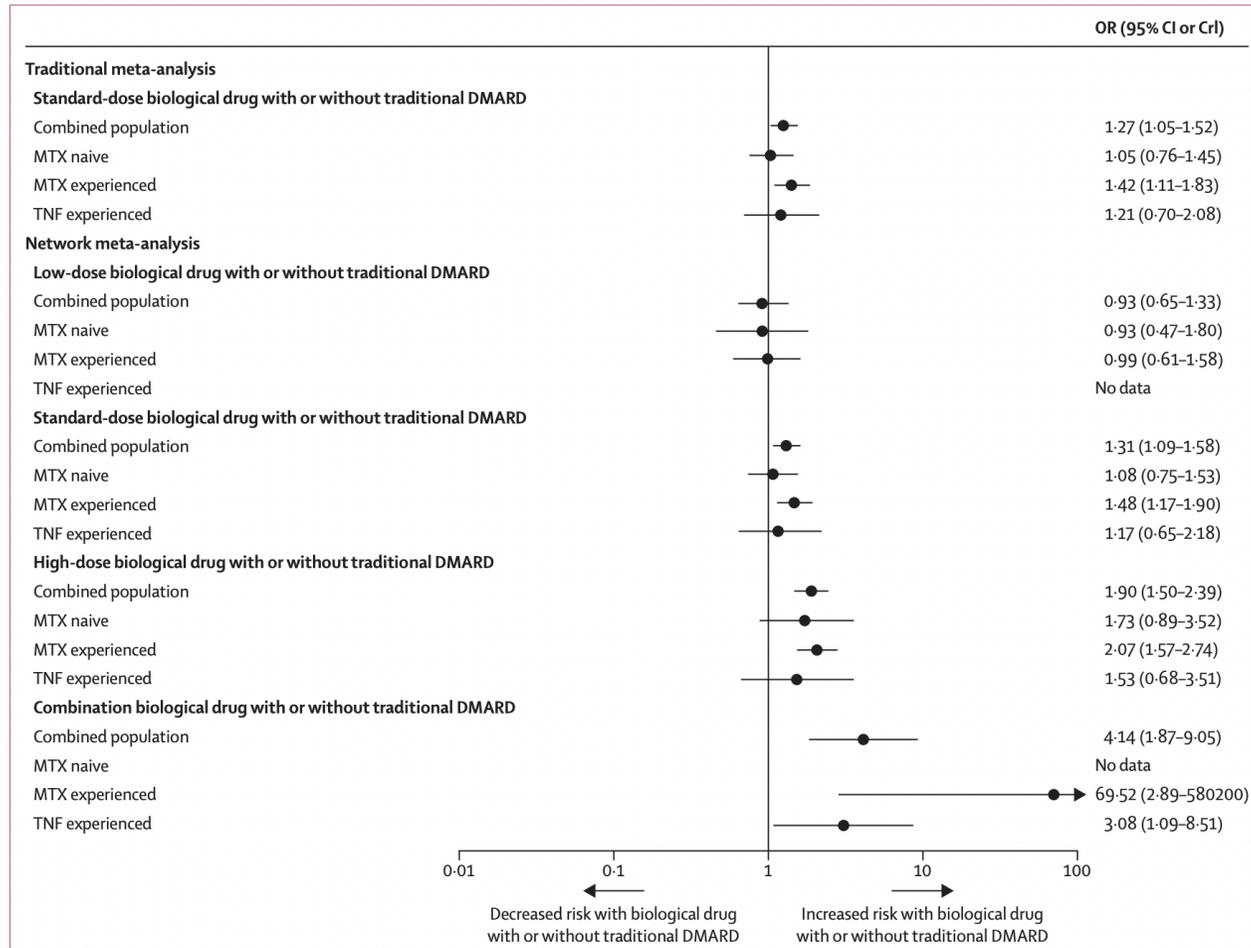
Adverse event	Biological	Recommended dose anti-TNF vs placebo						High-dose anti-TNF vs placebo					
		Studies	N	Patient-years	Meta-analysis (OR)	Exposure-adjusted meta-analysis (RR)	Simple exposure-adjusted pooled (RR)	Studies	N	Patient-years	Meta-analysis (OR)	Exposure-adjusted meta-analysis (RR)	Simple exposure-adjusted pooled (RR)
Death	ADA	6	2660	2406	2.04 (0.64 to 6.51)	1.95 (0.61 to 6.21)	2.86 (0.71 to 11.52)	3	560	184	1.13 (0.18 to 7.30)	1.18 (0.17 to 8.11)	1.32 (0.17 to 10.04)
	ETA	6	2404	2164	2.34 (0.67 to 8.12)	2.22 (0.66 to 7.46)	2.16 (0.53 to 8.85)	0	NA	NA	NA	NA	N/A
	IFX	5	1707	1164	0.62 (0.21 to 1.79)	0.48 (0.17 to 1.40)	0.36 (0.12 to 1.06)	5	1535	1437	0.59 (0.23 to 1.5)	0.64 (0.28 to 1.48)	0.73 (0.29 to 1.82)
	Anti-TNF	17	6771	5734	1.39 (0.74 to 2.62)	1.23 (0.66 to 2.29)	1.13 (0.57 to 2.27)	8	2095	1621	0.68 (0.29 to 1.56)	0.73 (0.34 to 1.56)	0.78 (0.33 to 1.84)
Serious adverse events	ADA	4	1912	1814	1.12 (0.86 to 1.45) ^H	0.75 (0.40 to 1.44) ^H	1.05 (0.84 to 1.3)	2	425	132	Only 2 studies	Only 2 studies	0.71 (0.4 to 1.24)
	ETA	5	1827	980	1.04 (0.73 to 1.47)	0.96 (0.71 to 1.29)	0.85 (0.62 to 1.18)	0	NA	NA	NA	NA	N/A
	IFX	4	1664	1164	1.17 (0.86 to 1.59)	0.98 (0.76 to 1.26)	1.03 (0.80 to 1.33)	4	1840	1427	1.09 (0.82 to 1.47)	0.97 (0.55 to 1.71) ^H	1.00 (0.78 to 1.29)
	Anti-TNF	13	5403	3948	1.11 (0.94 to 1.32)	0.94 (0.77 to 1.15) ^H	1.00 (0.87 to 1.16)	6	2265	1559	1.04 (0.80 to 1.36)	0.84 (0.57 to 1.24) ^H	0.92 (0.73 to 1.16)
Serious infections	ADA	6	2660	2406	1.53 (0.83 to 2.81)	1.47 (0.79 to 2.71)	1.41 (0.77 to 2.59)	3	560	184	5.77 (0.90 to 36.91)	5.16 (0.74 to 36.18)	14.26 (1.18 to 171.8)
	ETA	5	1984	2072	0.89 (0.56 to 1.42)	0.81 (0.52 to 1.27)	0.86 (0.56 to 1.31)	0	NA	NA	NA	NA	NA
	IFX	5	1707	1164	1.46 (0.86 to 2.47)	1.19 (0.73 to 1.94)	1.18 (0.74 to 1.90)	5	1882	1437	1.89 (1.18 to 3.02)	1.76 (0.70 to 4.43) ^H	1.63 (1.04 to 2.55)
	Anti-TNF	16	6351	5642	1.21 (0.89 to 1.63)	1.07 (0.81 to 1.43)	1.08 (0.81 to 1.43)	8	2442	1621	2.07 (1.31 to 3.26)	1.99(0.90 to 4.37) ^H	1.83 (1.18 to 2.85)
Lymphomas	ADA	6	2660	2406	1.07 (0.28 to 4.09)	1.06 (0.29 to 3.97)	1.04 (0.14 to 7.95)	3	560	184	1.00 (0.10 to 10.15)	1.00 (0.10 to 10.42)	1.00 (0.06 to 18.00)
	ETA	6	2407	1850	1.42 (0.27 to 7.61)	1.43 (0.27 to 7.70)	3.86 (0.24 to 62.21)	0	NA	NA	NA	NA	NA
	IFX	5	1707	1164	1.42 (0.27 to 7.62)	1.43 (0.28 to 7.29)	2.50 (0.16 to 39.47)	5	1873	1437	1.22 (0.21 to 7.13)	1.16 (0.19 to 7.18)	2.46 (0.15 to 40.24)
	Anti-TNF	17	6756	5419	1.26 (0.52 to 3.06)	1.26 (0.53 to 3.01)	2.41 (0.37 to 15.59)	8	2433	1621	1.14 (0.28 to 4.61)	1.10 (0.26 to 4.62)	1.54 (0.17 to 13.82)
Non-cutaneous cancers and melanomas	ADA	6	2660	2406	1.37 (0.49 to 3.89)	1.34 (0.47 to 3.82)	1.74 (0.52 to 5.85)	3	560	184	2.38 (0.32 to 17.45)	2.25 (0.29 to 17.31)	4.32 (0.33 to 56.45)
	ETA	6	2405	1827	1.11 (0.42 to 2.96)	0.95 (0.34 to 2.65)	0.86 (0.34 to 2.22)	0	NA	NA	NA	NA	NA
	IFX	5	1707	1164	1.70 (0.39 to 7.32)	1.63 (0.37 to 7.07)	3.48 (0.56 to 21.7)	5	1883	1437	3.19 (0.79 to 12.93)	3.44 (0.84 to 14.14)	4.18 (0.69 to 25.54)
	Anti-TNF	17	6772	5397	1.31 (0.69 to 2.48)	1.21 (0.63 to 2.32)	1.40 (0.69 to 2.83)	8	2443	1621	2.91 (0.93 to 9.15)	3.04 (0.95 to 9.68)	5.31 (0.88 to 31.97)
Non-melanoma skin cancers	ADA	6	2453	2406	1.37 (0.49 to 3.89)	0.66 (0.15 to 2.92)	0.52 (0.05 to 4.99)	3	560	184	0.60 (0.08 to 4.62)	0.56 (0.07 to 4.28)	0.28 (0.03 to 3.13)
	ETA	5	1981	1465	1.03 (0.38 to 2.77)	2.02 (0.43 to 9.31)	2.42 (0.39 to 15.06)	0	NA	NA	NA	NA	NA
	IFX	4	982	867	1.70 (0.39 to 7.32)	0.61 (0.11 to 3.42)	0.34 (0.03 to 4.14)	4	1159	1141	1.20 (0.25 to 5.87)	0.91 (0.19 to 4.40)	2.67 (0.40 to 17.77)
	Anti-TNF	15	5416	4738	1.27 (0.67 to 2.42)	1.01 (0.42 to 2.44)	1.41 (0.41 to 4.91)	7	1719	1325	0.93 (0.27 to 3.15)	0.75 (0.21 to 2.60)	1.33 (0.29 to 6.22)

H, Fixed effect method analysis determined to be heterogeneous using the a-priori definition, random effects method shown. ADA, adalimumab; ETA, etanercept; IFX, infliximab; OR, odds ratio; RR, risk ratio; TNF, tumour necrosis factor.



Pourquoi s'y intéresser – risques associés

exemple des anti-TNF α

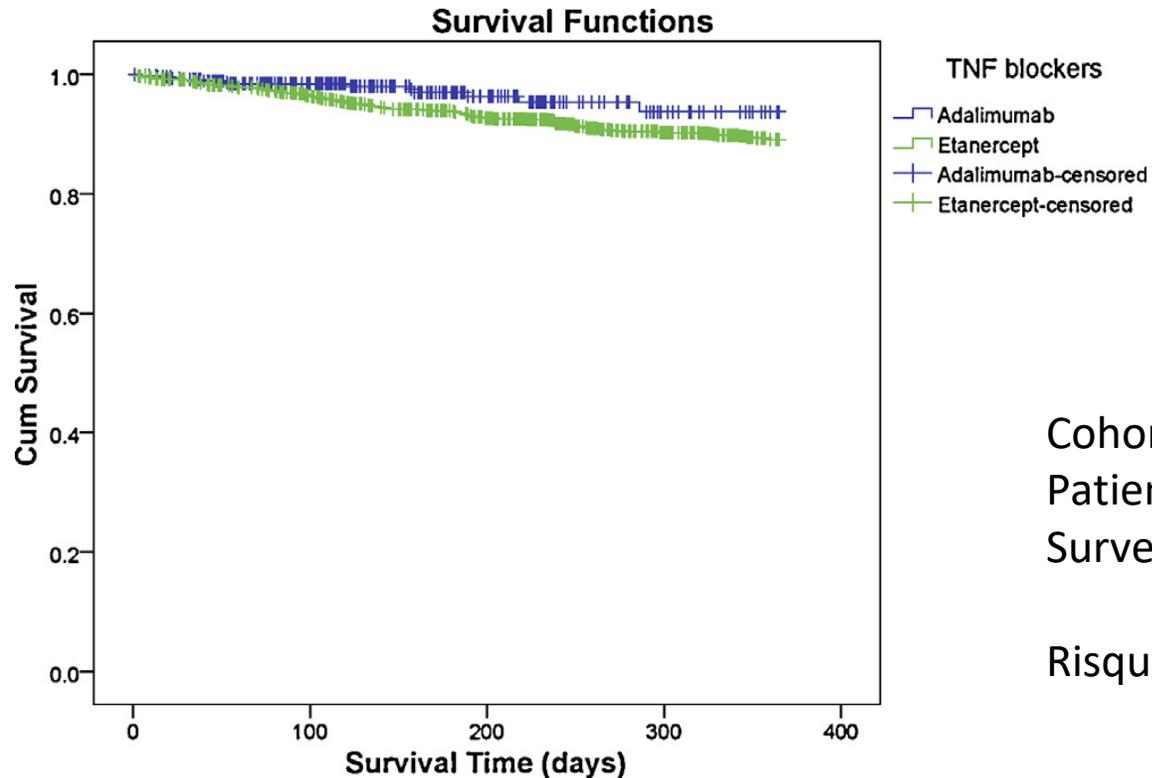


Majoration du risque d'infection sévère chez les patients traités par biothérapie pour leur PAR, +/- autres immunosuppresseurs

Pas de sur-risque identifié ici en cas de biothérapie à faible dose

Pourquoi s'y intéresser – risques associés

exemple des anti-TNF α

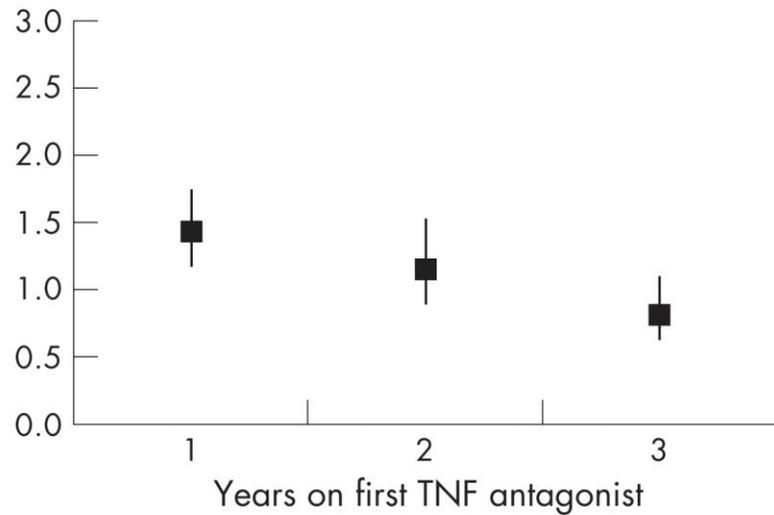


Cohorte rétrospective taiwanaise
Patients atteints de PAR traités par anti-TNF
Survenue d'une infection sévère

Risque sous étanercept > sous adalimumab

Pourquoi s'y intéresser – risques associés

exemple des anti-TNF α



Pourquoi ?

Infection donc arrêt de la thérapie donc moins de données sur le moyen/long terme

Hypothèse physiopathologique d'équilibre après plusieurs semaines de traitement

La stabilisation de la pathologie entraîne une réduction des doses d'anti-TNF et autres médicaments associés (corticoïdes notamment)

Pourquoi s'y intéresser – risques associés

Les auteurs s'accordent à décrire un risque infectieux augmenté

À l'échelle d'une molécule

Risque dose-dépendant

Risque accru sur les premiers mois de traitement

À l'échelle des biothérapies

Principalement infections respiratoires, cutanées et des tissus mous

Risque accru si association de plusieurs biothérapies (non recommandé)

Attention aux facteurs confondants (pathologies, traitements associés, comorbidités...)

Qu'en est-il en médecine bucco-dentaire ?

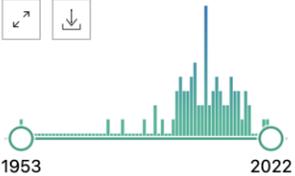
Risque bucco-dentaire prouvé ?

PubMed.gov "dental infection" AND biotherapy [Advanced](#) [Create alert](#) [Create RSS](#) [User Guide](#)

Sorted by: Best match

MY NCBI FILTERS 72 results << < Page of 8 > >>

RESULTS BY YEAR



TEXT AVAILABILITY

- Abstract
- Free full text
- Full text

Screening of dental and sinus infections in rheumatoid arthritis.
1 Descamps E, Gorlier C, Ottaviani S, Palazzo E, Dieudé P, Forien M.
Cite Eur J Clin Invest. 2021 Apr;51(4):e13437. doi: 10.1111/eci.13437. Epub 2020 Nov 4.
PMID: 33089506
Share We included patients with RA and active disease requiring bDMARDs. **Dental infection** and sinusitis were assessed by a stomatologist and otorhinolaryngologist after clinical, panoramic **dental** X-ray and sinus CT evaluation. ...The mean age was 54.4 10.9 years an ...

General medicine and surgery for dental practitioners: part 4. Infections and infection control.
2 Jakubovics N, Greenwood M, Meechan JG.
Cite Br Dent J. 2014 Jul;217(2):73-7. doi: 10.1038/sj.bdj.2014.593.
PMID: 25060453 [Free PMC article.](#) [Review.](#)
Share **Infection** control and knowledge of common infectious agents is a cornerstone of safe **dental**

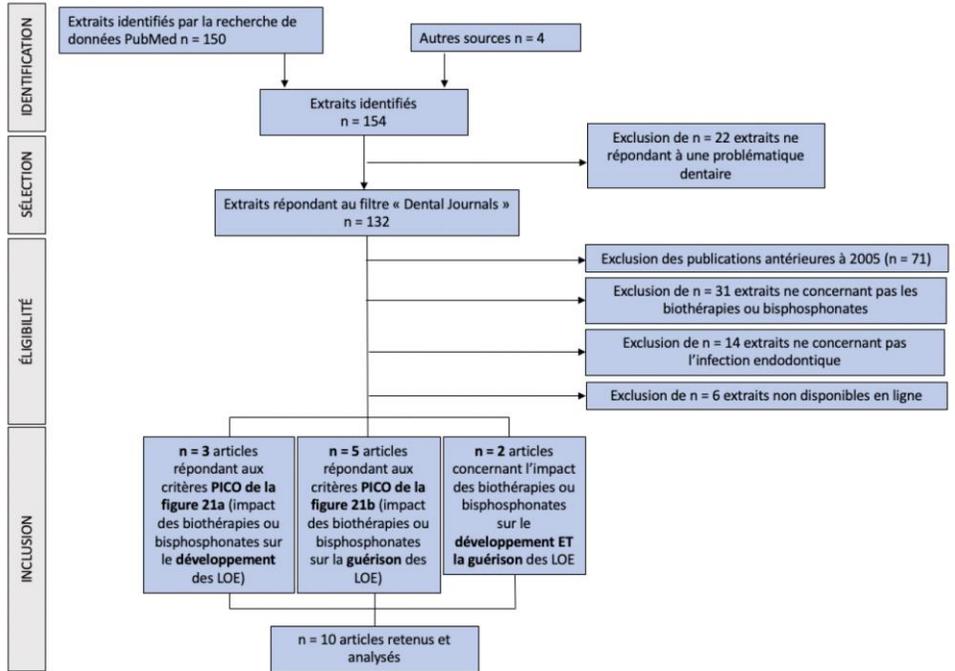
Risque accru de complication ?

Pronostic de nos traitements ?

Risque bucco-dentaire prouvé ?

Très forte virulence	Cellulite périmaxillaire, séreuse ou suppurée	10.00	0.00
	Péricoronarite aiguë, séreuse ou suppurée	10.00	0.00
	Parodontite agressive	10.00	0.00
	Sinusite aiguë d'origine dentaire	9.91	0.20
	Foyers infectieux d'origine endodontique sans cellulite, mais avec manifestations cliniques : par odontite apicale ou latéro-radulaire aiguë, abcès sous-périosté ou sous-muqueux	9.46	0.56
	Dent présentant une lésion radulaire (perforation, faux canal, fracture...) avec manifestations cliniques, mais sans cellulite	8.86	1.10
Virulence élevée	Dent avec pulpe nécrosée, mais sans symptomatologie clinique, avec ou sans obturation canalaire, présentant une image radio-claire apicale ou latéro-radulaire > 5mm	8.18	1.17
	Péricoronarite chronique	8.05	1.06
	Parodontite chronique	7.86	0.84
	Péri-implantite	7.80	1.48
	Dent présentant une lésion radulaire (perforation, faux canal, fracture...) avec manifestations radiographiques mais sans symptomatologie clinique	7.68	1.23
	Apex résiduel, instrument endodontique fracturé, présence d'un dépassement de matériau d'obturation avec radio-clarté périphérique mais sans manifestations cliniques	7.36	1.21
	Dent avec pulpe nécrosée, mais sans symptomatologie clinique, avec ou sans obturation canalaire, présentant une image radio-claire apicale ou latéro-radulaire < 5mm	7.32	1.35
Virulence moyenne	Apex résiduel, instrument endodontique fracturé, présence d'un dépassement de matériau d'obturation dans la lumière du sinus maxillaire, mais sans signe clinique de sinusite aiguë	6.36	1.91
	Dent avec pulpe nécrosée, mais sans symptomatologie clinique, avec ou sans obturation canalaire, présentant un simple épaissement de la radio-clarté correspondant au desmodonte	6.14	1.55
	Dent avec pulpe nécrosée, sans symptomatologie clinique ou radiologique	5.86	1.67
	Gingivite (sans précision)	5.82	1.66
	Dent sans symptomatologie clinique ou radiologique présentant une obturation canalaire radiologiquement incomplète	5.73	1.74
	Dent présentant une lésion radulaire (perforation, faux canal, fracture...) sans manifestations cliniques ou radiologiques	4.91	1.38
	Alvéolite sèche	4.68	2.03
	Dent en désinclusion, sans signes cliniques ou radiologiques	3.82	1.08
	Apex résiduel, instrument endodontique fracturé, présence d'un dépassement de matériau d'obturation sans radio-clarté périphérique ou manifestations cliniques	3.73	1.01
Faible virulence	Dent sans symptomatologie clinique ou radiologique présentant une obturation canalaire radiologiquement complète, sans dépassement de matériau d'obturation	1.59	1.07
	Dent présentant une obturation coronaire non étanche, avec pulpe vitale	1.36	0.95
	Prothèse fixe sur implant sans pathologie particulière	1.27	0.88
	Dent présentant une carie de l'émail et de la dentine, avec pulpe vitale	1.18	0.90
	Dent incluse, sans risque de désinclusion, sans antécédents pathologiques et sans signes cliniques ou radiologiques	0.46	0.46
	Dent présentant une carie de l'émail isolée	0.28	0.46

Risque bucco-dentaire prouvé ? Exemple de l'endodontie



Impact des biothérapies sur la présence et/ou la guérison des LOE ?

Titre	Auteur /année	Molécule étudiée	Taille de l'échantillon (n)	Type d'étude	Niveau de preuve	Variables mesurées	Durée du suivi	Résultats
A Case of SAPHO Syndrome with Endodontic Implications and Treatment with Biologic Drugs	Cotti et al. 2015	Adalimumab	1	Rapport de cas	4	Mesure de la LOE sur retro-avéolaire	5 ans	Guérison de la parodontite apicale refractaire au traitement initial et 1er retraitement dès 6 mois, avec disparition des symptômes cliniques et radiographiques. Cicatrisation confirmée à 5 ans avec contrôle clinique et radiographie retro-alvéolaire
The Influence of Adalimumab on the Healing of Apical Periodontitis in Ferrets	Cotti et al. 2017	Adalimumab	12 furêts --> 48 canines dont n = 12 témoins n = 12 anti TNF systémique n = 12 anti TNF local n = 12 sans traitement	In vivo	5	Mesure de la LOE sur CBCT	90 jours	La diminution de la taille de la lésion était la plus prononcée pour le groupe local, et bien que non significatif, le groupe local a montré la plus grande différence de taille de la lésion entre chaque examen.
Healing of Apical Periodontitis in Patients with Inflammatory Bowel Diseases and under Anti-tumor Necrosis Factor Alpha Therapy	Cotti et al. 2018	Infliximab et Adalimumab	Groupe d'étude n = 22 dents avec PA (19 patients sous anti-TNF) Groupe témoin n = 22 dents avec PA (sans traitement)	Prospective	2b	PAI sur rétro-avéolaire	24 mois	Le traitement canalair conjoint à l'administration d'une biothérapie systémique est associé à une guérison plus rapide de la parodontite apicale, et à une probabilité de guérison plus élevée.
An Overview on Biologic Medications and Their Possible Role in Apical Periodontitis	Cotti et al. 2014	Anti TNF et anti IL1 (non précisé)	/	Revue narrative	5	/	/	les biothérapies immunomodulatrices peuvent jouer un rôle sur le développement, la progression et la guérison de la parodontite apicale

Risque bucco-dentaire prouvé ? Exemple de l'endodontie

Risque accru de développement de plus grandes lésions périapicales et de passage de celles-ci en stade aigu sur des animaux immunodéprimés par des biothérapies (Cotti et al. 2014)

Accélération de la diminution de la taille des LOE sous adalimumab et infliximab (Cotti et al. 2017, 2018)

Guérison initiale appréciable à 3 mois dans le groupe biothérapies *versus* 6 mois dans le groupe témoin ($p = 0,174$) (Cotti et al. 2018)

Risque bucco-dentaire prouvé ? Parodontologie & PAR

Variables	Moderate periodontitis (n = 83)	Severe periodontitis (n = 112)	P-value†
Male*	5 (6%)	19 (17%)	0.021
Age (years)*	49.48 ± 10.23	53.37 ± 9.02	0.006
Household Income < 20 000 Baht/month	75 (90.4%)	103 (92%)	0.695
Primary school	46 (55.4%)	75 (67.0%)	0.101
Former/current smokers*	8 (9.6%)	34 (30.4%)	0.001
Remaining teeth*	26.34 ± 1.82	25.50 ± 2.51	0.044
Plaque index**	1.02 ± 0.47	1.37 ± 0.53	< 0.001
Mean CAL**	2.76 ± 0.45	3.79 ± 0.92	< 0.001
Duration of RA (years)	10.00 ± 7.25	9.31 ± 6.85	0.500
DAS28 >3.2	69 (83.1%)	100 (89.3%)	0.211
Thai HAQ score ≥2	7 (8.4%)	12 (10.7%)	0.595
Upper extremity; HAQ score ≥2	6 (7.2%)	9 (8.0%)	0.834
Mean joint erosion score	32.80 ± 27.90	39.00 ± 32.15	0.161
Mean joint space narrowing score	37.17 ± 23.41	42.09 ± 25.93	0.174
Mean joint erosion and joint space narrowing score	69.96 ± 48.44	81.09 ± 55.59	0.146
Xerostomia	8 (9.6%)	16 (13.9%)	0.329

Table 6. Association of anti-TNF-α medication with levels of inflammatory biomarkers and periodontal inflammation in RA subjects.

Author	Study design	Total	Periodontal status of RA subjects	No. of anti-TNF-α(+)	No. of anti-TNF-α(-)	Source	Biomarker		Periodontal measure		
							IL-1β	TNF-α	PI	GI	BOP
Pers et al. [27] (2008) ^{e)}	Case-control	17	Periodontitis	8	9				NS	↑ ^{b)}	↑ ^{c)}
Mayer et al. [16] (2009)	Case-control	20	Periodontitis ^{a)}	10	10	GCF		↓	NS	↓	↓
Ortiz et al. [26] (2009)	Case-control ^{d)}	20	Periodontitis	10 ^{e)}	10				NS	NS	NS
Mirrielees et al. [25] (2010)	Case-control	35	Periodontitis ^{a)}	18	17	Saliva	↓	↓			↓

Patients avec une PR

99% parodontite

Sévérité liée au sexe, âge, tabac, plaque

Aucune corrélation avec sévérité de la PR

Han JY et al. *J Periodontal Implant Sci*, 2012
 Khantisophon N et al. *Int J Rheum Dis*, 2014

Risque bucco-dentaire prouvé ? Parodontologie & PAR

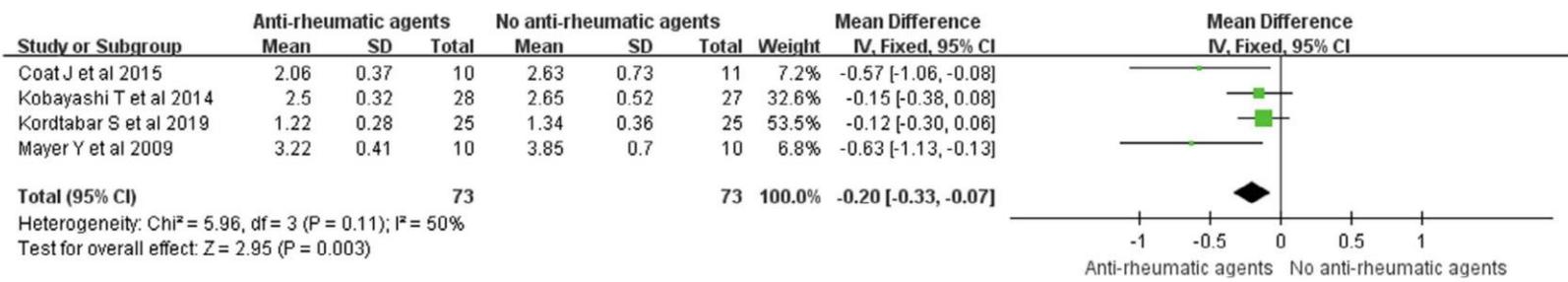


FIGURE 2 Forest plot evaluating the change in probing depth in patients with or without anti-rheumatic agents

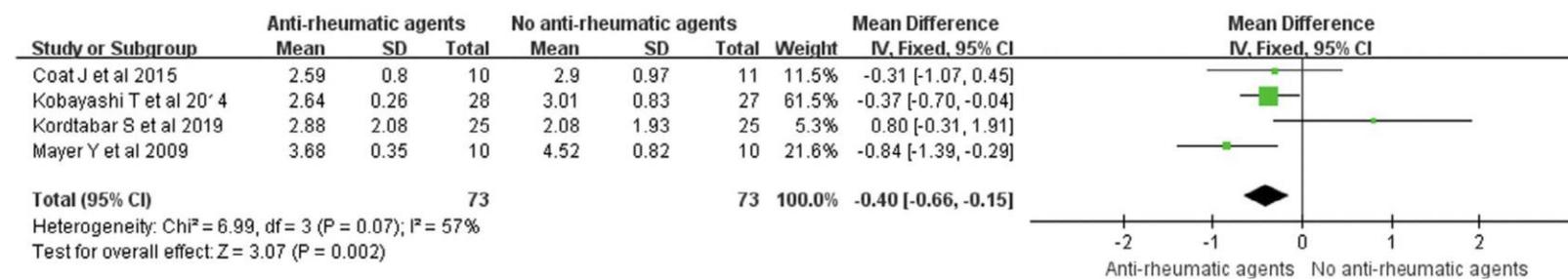


FIGURE 3 Forest plot evaluating the change in clinical attachment loss in patients with or without anti-rheumatic agents

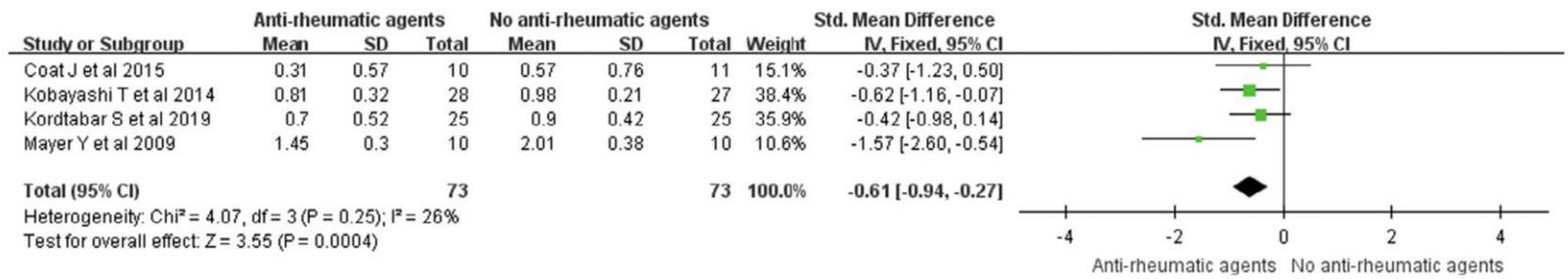


FIGURE 4 Forest plot evaluating the change in gingival index/modified gingival index in patients with or without anti-rheumatic agents

Risque bucco-dentaire prouvé ? Exemple de la chirurgie orale

Rares publications

Archives of Oral Biology 112 (2020) 104680

Contents lists available at ScienceDirect

Archives of Oral Biology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/archoralbio

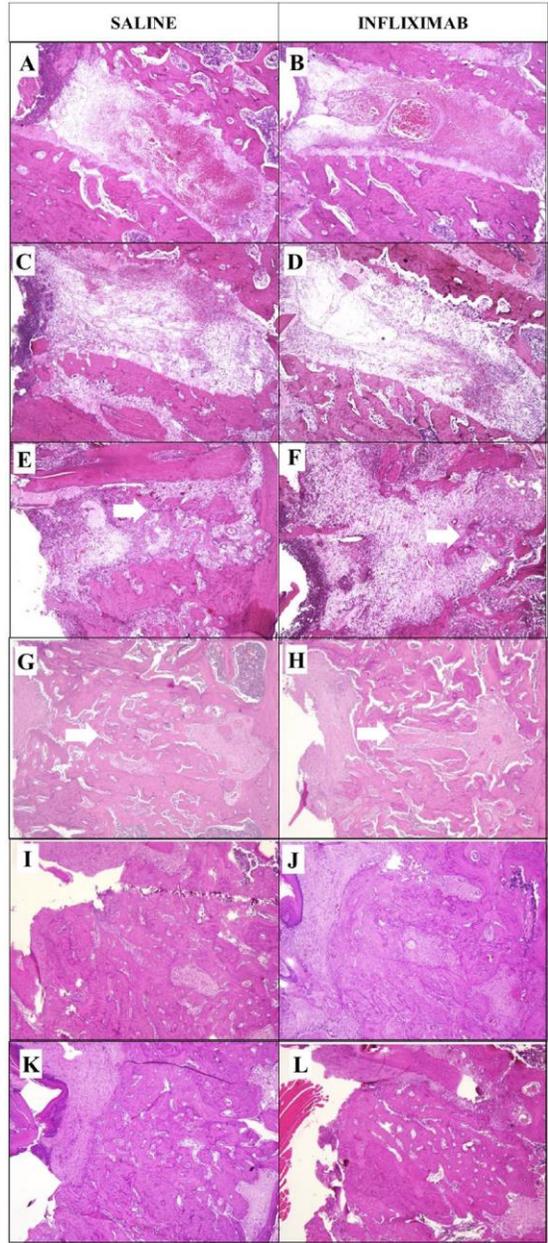
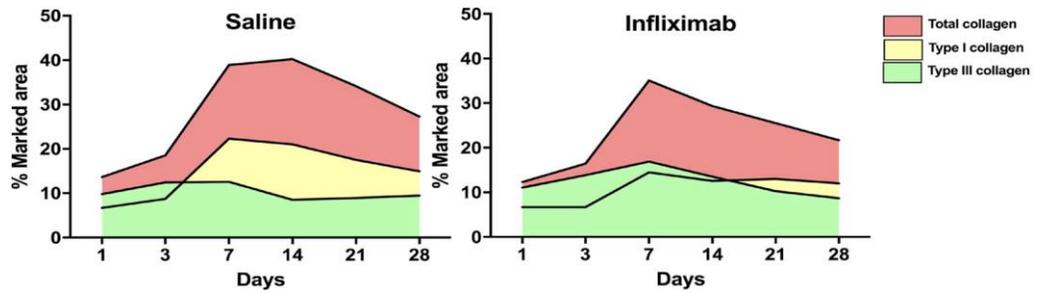


Influence of infliximab therapy on bone healing post-dental extraction in rats

Antonio Ernando Carlos Ferreira-Junior^a, Paulo Goberlânio de Barros-Silva^a,
 Camila Carvalho de Oliveira^a, Maria Elisa Quezado Lima Verde^a, Fabrício Bitu Sousa^a,
 Mário Rogério Lima Mota^{a,*}, Roberto César Pereira Lima-Júnior^b,
 Ana Paula Negreiros Nunes Alves^a



Ralentissement de la cicatrisation osseuse post-extractionnelle avec traitement par infliximab vs placebo



0

28 jours

Risque bucco-dentaire prouvé ? Exemple de la chirurgie orale

Quelques rapports de cas dans la littérature



Ostéomyélite post-DDS sous infliximab



Cellulite post-implantaire sous adalimumab

Risque bucco-dentaire prouvé ? Exemple de la chirurgie orale



Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery 58 (2020) 25–33



BRITISH
Journal of
Oral and
Maxillofacial
Surgery
www.bjoms.com

Review

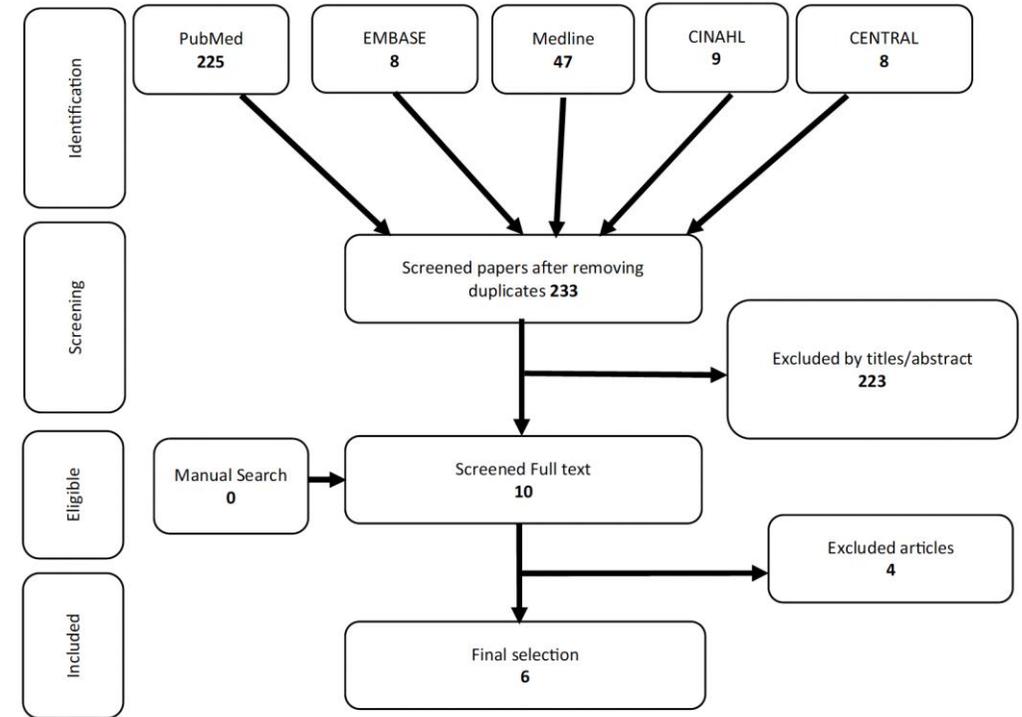
Osteonecrosis and osteomyelitis of the jaw associated with tumour necrosis factor-alpha (TNF- α) inhibitors: a systematic review

R. Sacco^{a,b,c,*}, S. Shah^c, R. Leeson^d, V. Moraschini^{e,f}, C.F. de Almeida Barros Mourão^g, O. Akintola^c, A. Lalli^h

Table 3
Studies included in the systematic review (all level 5 evidence).²⁸

First author, date, and reference	Type of study	No. of patients
Ciantar 2007 ²⁹	Case report	1
Cassoni 2016 ³⁰	Case report	1
Tsuchiya 2016 ³¹	Case report	1
Aghaloo 2017 ³²	Case study	1*
Favia 2017 ³³	Case report	1
Cillo 2019 ³⁴	Case report	1

* 6 patients but only 1 fitted the criteria for this review.



Risque bucco-dentaire prouvé ? Exemple de la chirurgie orale



Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery 58 (2020) 25–33



BRITISH
Journal of
Oral and
Maxillofacial
Surgery
www.bjoms.com

Review

Osteonecrosis and osteomyelitis of the jaw associated with tumour necrosis factor-alpha (TNF- α) inhibitors: a systematic review

R. Sacco^{a,b,c,*}, S. Shah^c, R. Leeson^d, V. Moraschini^{e,f}, C.F. de Almeida Barros Mourão^g, O. Akintola^c, A. Lalli^h

Table 5

Anti TNF- α drugs and concurrent medications used for the management of inflammatory diseases.

First author, date, and reference	TNF- α inhibitor	Indication for drug treatment	Concurrent medications	Time of exposure to drug (months)
Ciantar 2007 ²⁹	Infliximab	Juvenile idiopathic arthritis	Prednisolone Levothyroxine Morphine Diclofenac Fluoxetine	NR
Cassoni 2016 ³⁰	Adalimumab	Idiopathic arthritis	–	36
Tsuchiya 2016 ³¹	Infliximab	Crohn's disease	Flunitrazepam Mirtazapine Lorazepam Pentazocine	NR
Aghaloo 2017 ³²	Etanercept	Rheumatoid arthritis	Prednisolone Trazodone Tramadol Diclofenac Duloxetine	24
Favia 2017 ³³	Infliximab	Crohn's disease	–	130
Cillo 2019 ³⁴	Adalimumab	Ulcerative colitis	Atenolol Atorvastatin Lisinopril Levothyroxine Sucralfate Tramadol	60

Risque bucco-dentaire prouvé ? Exemple de la chirurgie orale



Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery 58 (2020) 25–33



BRITISH
Journal of
Oral and
Maxillofacial
Surgery
www.bjoms.com

Review

Osteonecrosis and osteomyelitis of the jaw associated with tumour necrosis factor-alpha (TNF- α) inhibitors: a systematic review

R. Sacco^{a,b,c,*}, S. Shah^c, R. Leeson^d, V. Moraschini^{e,f}, C.F. de Almeida Barros Mourão^g, O. Akintola^c, A. Lalli^h

Table 6
Reported management strategies and outcomes.

First author, date, and reference	Management of MRONJ/osteomyelitis	Follow-up time (months)	Type of special investigation used during follow up	Complications during the study	MRONJ outcome after treatment/end of follow up
Ciantar 2007 ²⁹	Conservative management (multiple antibiotics)	5	DPT	NR	Complete resolution
Cassoni 2016 ³⁰	Conservative management (antibiotics and pain relief).	8	CT	NR	NR
Tsuchiya 2016 ³¹	Dental extraction	48	CT, MRI	NR	Complete resolution
Aghaloo 2017 ³²	Antibiotics and chlorhexidine for 1 year then debridement of bony sequestrum	18	CBCT	NR	Complete resolution
Favia 2017 ³³	Antibiotics and partial resection	16	CT	–	Complete resolution
Cillo 2019 ³⁴	Debridement of necrotic bone and removal of implant	5	NR	NR	Complete resolution

MRONJ: medication-related osteonecrosis of the jaw; DPT: dental panoramic tomography; CT: computed tomography; MRI: magnetic resonance imaging; CBCT: cone-beam computed tomography; NR: not reported.

Prise en charge en médecine bucco-dentaire

Prise en charge pratique des patients sous anti-IL6R



Que faire avant d'initier un anti-IL6R ?

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

Cette check-list a pour objectif de vous aider à chercher systématiquement les principales contre-indications et précautions d'emploi des anti-IL6R. Elle ne comprend pas le bilan d'activité ni de sévérité de la maladie justifiant ce traitement. En présence de l'un de ces signes, situations et/ou pathologies, se référer aux fiches pratiques correspondantes avant toute instauration d'un traitement par anti-IL6R.

Prise en charge pratique des patients sous anti-TNF



Que faire en cas de Chirurgie, de Soins Dentaires ou de Brûlures ?

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

Une intervention chirurgicale lors d'un traitement par anti-TNF peut, théoriquement, conduire à une complication infectieuse. Toutefois, ce risque n'est pas clairement évalué dans la littérature (aucune recommandation précise dans le Résumé des Caractéristiques Produit pour ces molécules) ce qui justifie des avis d'experts prenant en compte, en particulier, le risque septique du geste chirurgical.

Prise en charge pratique des patients sous anti-IL17



Conduite à tenir en cas d'infections virales ou bactériennes sous anti-IL17 ?

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

Les problématiques de la tuberculose et des hépatites virales sont abordées dans des fiches spécifiques :

- « Conduite à tenir en cas de tuberculose, d'infection opportuniste ou fongique sous anti-IL17 ? »
- « Que faire en cas d'antécédent ou d'apparition d'affections hépatiques et gastro-entérologiques ».

Quels risques d'infections virales ou bactériennes sous anti-IL17 ?

Prise en charge en médecine bucco-dentaire

Recommandations de la Société Française de Chirurgie Orale quant à la prise en charge des patients sous immunosuppresseurs :

« Il est **impératif** d'éliminer les FIBD avant l'instauration d'une thérapie biologique ciblée à visée immunosuppressive (CR) »

« Si des soins invasifs (avulsions dentaires, pose d'implants...) sont envisagés pendant le traitement, une attention particulière doit être portée à la survenue potentielle d'infections post-opératoires : vigilance, information du patient. La décision thérapeutique sera prise au cas par cas en pesant le rapport bénéfice/risque avec le médecin prescripteur, qui proposera éventuellement une mise en condition du patient (**pouvant comprendre la suspension du traitement**) »

Prise en charge en médecine bucco-dentaire

1. Quel est le risque lié à mon acte ?

- L'ANSM a défini la liste des soins dentaires non-invasifs et invasifs ⁽¹⁹⁾ :

- **Soins dentaires invasifs :**

- Soins endodontiques : traitement des dents à pulpe vitale, traitement des dents à pulpe nécrosée, reprise de traitement
- Chirurgie périapicale : avec ou sans comblement à l'aide d'un substitut osseux
- Actes et soins parodontaux : détartrage avec et sans surfaçage radiculaire, sondage parodontal
- Chirurgie parodontale : allongement de couronne clinique, chirurgie de la poche (lambeau d'accès, comblement et greffes osseuses, membrane de régénération parodontale, protéines dérivées de la matrice amélaire...), chirurgie plastique parodontale (lambeau déplacé, greffe gingivale)
- Avulsion dentaire : dent sur arcade, alvéolectomie, séparation de racines, amputation radiculaire, dent de sagesse mandibulaire incluse, dent incluse (hors dent de sagesse mandibulaire), dent en désinclusion, germectomie, chirurgie préorthodontique des dents incluses ou enclavées
- Autotransplantation
- Chirurgie préimplantaire, chirurgie implantaire, chirurgie des péri-implantites.

L'antibiothérapie prophylactique est indiquée pour la réalisation d'actes invasifs en prenant en compte le rapport entre bénéfice de l'intervention et risque infectieux.

Prise en charge en médecine bucco-dentaire

2. Mon acte est-il « autorisé » chez ce patient ?

SOINS DENTAIRES

- Il est recommandé une hygiène bucco-dentaire et des soins réguliers.
- En cas d'état bucco-dentaire défectueux, des soins appropriés devront être effectués avant de débiter un traitement par anti-TNF.

Ces soins devraient concerner surtout le parodonte, et motiver donc l'avis d'un stomatologue autant que d'un dentiste, **d'autant que plusieurs études ont suggéré que le traitement de la maladie parodontale réduit l'activité de la PR ⁽¹⁷⁾.**

Un autre motif pour prévoir au moins une fois l'avis d'un stomatologue est que le seul travail ayant étudié de manière prospective le statut parodontal des patients traités par anti-TNF a conclu que les anti-TNF n'accéléraient pas l'alvéolyse, mais majoraient l'inflammation gingivale ⁽¹⁸⁾.

Prise en charge en médecine bucco-dentaire

3. Doit-on envisager de suspendre le traitement ?

Molécules	Programmation de la chirurgie à partir de la :
Adalimumab	3 ^{ème} semaine après la dernière injection
Certolizumab - 200 mg - 400 mg	3 ^{ème} semaine après la dernière injection 5 ^{ème} semaine après la dernière injection
Etanercept	2 ^{ème} semaine après la dernière injection
Golimumab	5 ^{ème} semaine après la dernière injection
Infliximab IV	9 ^{ème} semaine après la dernière injection
Infliximab SC	3 ^{ème} semaine après la dernière injection

● Soins dentaires

Il est recommandé une hygiène bucco-dentaire et des soins réguliers.

En cas d'état bucco-dentaire défectueux, des soins appropriés devront être effectués avant de débiter un traitement par rituximab.

▷ *Soins usuels (caries, détartrage) :*

On peut proposer une antibioprofylaxie.

▷ *Soins à risque infectieux (extraction, granulome apical, abcès ...) :*

Non réalisation de la 2^{ème} perfusion de rituximab si le soin doit intervenir entre 2 perfusions. Mais le plus souvent, le médicament ne pourra être arrêté car le cycle de deux perfusions aura été réalisé avec des conséquences sur l'immunité pendant au moins 6 mois. Il est alors recommandé de proposer une antibioprofylaxie ⁽⁸⁾.

▷ *Implants :*

Il n'y a **pas de précaution particulière** à prendre tout en restant vigilant sur la survenue potentielle d'infections.

Prise en charge en médecine bucco-dentaire

4. Couverture antibiotique ?

En pratique, pour les patients sous anti-IL17, considérés comme immunodéprimés, on proposera :

- **Pour la réalisation d'actes non invasifs** (ex. : actes de prévention non sanglants, soins conservateurs, soins prothétiques non sanglants, dépose post-opératoire de sutures, pose de prothèses amovibles, pose ou ajustement d'appareils orthodontiques, radiographies dentaires ...), **l'antibiothérapie prophylactique n'est pas indiquée et l'arrêt de l'anti-IL17 n'est pas justifié.**
- **Pour la réalisation d'actes invasifs (susceptibles d'induire une infection locale, à distance ou générale, voir ci-dessus), l'antibiothérapie prophylactique est habituellement recommandée. L'arrêt de l'anti-IL17 doit être effectué dans les mêmes conditions que celles recommandées dans la chirurgie à faible risque infectieux.**
- **Pour le détartrage, nous proposons une antibiothérapie prophylactique sans arrêt de l'anti-IL17.**

En pratique, pour les patients sous anti-TNF, considérés comme immunodéprimés, on proposera :

- **Pour la réalisation d'actes non invasifs** (ex.: actes de prévention non sanglants, soins conservateurs, soins prothétiques non sanglants, dépose post-opératoire de sutures, pose de prothèses amovibles, pose ou ajustement d'appareils orthodontiques, radiographies dentaires...), **l'antibiothérapie prophylactique n'est pas indiquée et l'arrêt de l'anti-TNF n'est pas justifié.**
- **Pour la réalisation d'actes invasifs (susceptibles d'induire une infection locale, à distance ou générale, voir ci-dessus), l'antibiothérapie prophylactique est habituellement recommandée. L'arrêt de l'anti-TNF doit être effectué dans les mêmes conditions que celles recommandées dans la chirurgie à faible risque infectieux.**
- **Pour le détartrage, nous proposons une antibiothérapie prophylactique sans arrêt de l'anti-TNF.**

Conclusion

Conclusion

Grande diversité de pathologies et de traitements

Principal risque = risque infectieux

Possibles autres risques selon les pathologies et traitements en présence

La plupart de ces maladies sont chroniques, les thérapeutiques sont généralement suspensives

Conclusion

Suspendre le traitement au plus vite en cas d'infection

Ne reprendre le traitement qu'après guérison de l'infection (notamment arrêt des antibiotiques)

Pas d'acte contre-indiqué mais prendre en compte que le pronostic peut être influencé par le traitement (mais aussi les traitements concomitants et les comorbidités)

Biothérapie et médecine bucco-dentaire : quels risques ? Quelle prise en charge ?