



HAL
open science

Taux de survie implantaire dans la mandibule reconstruite par lambeau libre osseux de fibula après tumeurs oro-faciales : revue systématique et méta-analyse

Corentin Illand

► To cite this version:

Corentin Illand. Taux de survie implantaire dans la mandibule reconstruite par lambeau libre osseux de fibula après tumeurs oro-faciales : revue systématique et méta-analyse. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03930903

HAL Id: dumas-03930903

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03930903>

Submitted on 9 Jan 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'État de docteur en chirurgie dentaire. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTÉ DE SANTÉ

UFR D'ODONTOLOGIE

Année 2021

N° D005

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement le : 11 octobre 2021

Par

Corentin ILLAND

**Taux de survie implantaire dans la mandibule reconstruite par
lambeau libre osseux de fibula après tumeurs oro-faciales :
revue systématique et méta-analyse**

Dirigée par M. le Professeur Christophe Rignon-Bret

JURY

M. le Professeur Louis Maman

Président

Mme le Professeur Claudine Wulfman

Assesseur

M. le Professeur Christophe Rignon-Bret

Assesseur

Mme le Docteur Isabelle Fouilloux

Assesseur

M. Fabien Valet

Invité



L'auteur s'engage à respecter les droits des tiers, et notamment les droits de propriété intellectuelle. Dans l'hypothèse où la thèse d'exercice comporterait des éléments protégés par un droit quelconque, l'auteur doit solliciter les autorisations nécessaires à leur utilisation, leur reproduction et leur représentation, auprès du ou des titulaires des droits. Le droit de citations doit s'exercer avec rigueur et discernement. Certaines citations peuvent comporter un extrait textuel de la source. Cet extrait textuel doit être relativement court (une quinzaine de lignes tout au plus), mis entre guillemets ou clairement séparé du corps du texte et bien évidemment référencé en citation. En ce qui concerne la citation sans extrait textuel (mention d'idées ou concepts originaux, données chiffrées, figures, etc.), il faut également en citer la source. Toute figure, tableau, graphique reproduit doit également être accompagné de la citation de la source. L'auteur est responsable du contenu de sa thèse d'exercice. Il garantit l'Université contre tout recours. Elle ne pourra en aucun cas être tenue responsable de l'atteinte aux droits d'un tiers.

Corentin ILLAND

Tableau des enseignants de l'UFR d'Odontologie

DÉPARTEMENTS	DISCIPLINES	PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS	MAÎTRES DE CONFÉRENCES
1. DÉVELOPPEMENT, CROISSANCE ET PRÉVENTION	ODONTOLOGIE PÉDIATRIQUE	Mme M. AUJAY DE LA DURE-MOLLA Mme É. DURSUN Mme S. VITAL	Mme A.-L. BONNET M. F. COURSON Mme A. VANDERZWALM
	ORTHOPÉDIE DENTO-FACIALE	Mme E. LE NORCY	Mme M. BENAHMED M. C. DUNGLAS M. P. GARREC Mme A. KAMOUN Mme B. VI-FANE
	PRÉVENTION, ÉPIDÉMIOLOGIE, ÉCONOMIE DE LA SANTÉ ET ODONTOLOGIE LÉGALE	Mme S. AZOGUI-LEVY M. P. PIRNAY	Mme A.-C. BAS Mme A. GERMA Mme V. SMAIL-FAUGERON Mme A. TENENBAUM
2. CHIRURGIE ORALE, PARODONTOLOGIE, BIOLOGIE ORALE	PARODONTOLOGIE	Mme F. ANAGNOSTOU M. M. BIOSSE DUPLAN Mme M.-C. CARRA Mme M.-L. COLOMBIER Mme M. GOSSET Mme H. RANGÉ	M. A. BRUN M. D. GUEZ M. S. KERNER M. F. MORA
	CHIRURGIE ORALE	Mme G. LESCAILLE M. L. MAMAN Mme L. RADOÏ M. Y. ROCHE	Mme V. BAAROUN M. B. COURRIER Mme A.-L. EJEIL M. F. GAULTIER M. A. HADIDA M. N. MOREAU M. T. NGUYEN Mme J. ROCHEFORT Mme I. TAÏHI
	BIOLOGIE ORALE	Mme A. C. AZEVEDO (PU associée) Mme C. BARDET (PR) Mme A. BERDAL Mme C. CHAUSSAIN M. V. DESCROIX M. B. FOURNIER M. B. GOGLY Mme R. KOZYRAKI Mme S. SÉGUIER	Mme C. ANDRIQUE (MCU associée) M. C.-D. ARRETO M. J. BOUCHET (MCF) Mme H. CHARDIN M. P. COLLIN Mme M.-H. COTTET Mme A. COUDERT (MCF) M. F. FERRÉ Mme C. GORIN Mme S. HOUARI-MEJRI Mme J. ISAAC (MCF) M. O. LE MAY M. G. LIGNON (MCU associé) Mme N NOWWAROTE (MCU associé)
3. RÉHABILITATION ORALE (DÉBUT)	DENTISTERIE RESTAURATRICE ENDODONTIE	Mme T. BOUKPESSI Mme F. CHEMLA M. P. COLON Mme C. GAUCHER	Mme F. BERÈS Mme C. BESNAULT M. É. BONTE Mme A.-M. COLLIGNON M. F. DECUP M. P. FRANÇOIS Mme A. HARTMANN M. G. KUHN Mme C. MESGOUÉZ-MENEZ Mme C. MOCQUOT Mme N. PRADELLE PLASSE Mme M. ZANINI

DÉPARTEMENTS	DISCIPLINES	PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS	MAÎTRES DE CONFÉRENCES
3. RÉHABILITATION ORALE (SUITE)	PROTHÈSES	Mme M.-V. BERTERETCHE Mme A. BRAUD M. O. FROMENTIN M. C. RIGNON-BRET M. B. TAVERNIER Mme C. WULFMAN	M. J.-M. CHEYLAN M. M. DAAS M. D. DOT Mme L. FRIEDLANDER M. L. DUPAGNE (MCU associé) M. N. EID M. S. ESCURE Mme I. FOUILLOUX M. P. GATEAU M. D. MAURICE M. P. MOULIN M. P. RENAULT Mme É. SARFATI M. J.-E. SOFFER M. P. TRAMBA
	FONCTION-DYSFONCTION, IMAGERIE, BIOMATÉRIAUX	Mme S. DOUBLIER (PR associée) Mme L. JORDAN M. J.-F. NGUYEN M. B. SALMON	M. J.-P. ATTAL M. C. AZEVEDO Mme R. BENBELAÏD Mme A. BENOÎT A LA GUILLAUME (MCF) Mme J. BOSCO M. D. BOUTER M. J.-L. CHARRIER M. M. CHERRUAU M. R. FELIZARDO M. B. FLEITER Mme H. FRON CHABOUIS Mme F. MANGIONE M. A. PORPORATI (MCU associé) Mme F. TILOTTA
PROFESSEURS ÉMÉRITES		M. C. BÉRENHOLC M. A. LAUTROU M. P. BOUCHARD Mme M.-L. BOY-LEFÈVRE Mme M. FOLLIGUET M. J.-L. SAFFAR	M. R. GARCIA M. G. LEVY M. B. PELLAT Mme A. POLIARD Mme M. WOLIKOW
Liste mise à jour le 01 septembre 2021			

Remerciements

À M. le Professeur Louis Maman ; Docteur en Chirurgie dentaire ; Spécialiste qualifié en Chirurgie orale ; Docteur en Sciences odontologiques ; Habilité à Diriger des Recherches ; Professeur des Universités, UFR d'Odontologie – Université de Paris ; Praticien Hospitalier, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris ;

Pour l'honneur que vous me faites en présidant le jury de cette thèse d'exercice. Merci pour ces belles années passées au sein de votre faculté. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de ma sincère gratitude et mon profond respect.

À Mme le Professeur Claudine Wulfman ; Docteur en Chirurgie dentaire ; Spécialiste qualifiée en Médecine bucco- dentaire ; Ancien Interne des Hôpitaux ; Docteur de l'Université Paris 13 ; Habilitée à Diriger des Recherches ; Professeur des Universités, UFR d'Odontologie – Université de Paris ; Praticien Hospitalier, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris

Pour me faire l'honneur d'être membre de ce jury. Merci pour votre enseignement et pour le temps que m'avez accordé pour m'aider à réaliser ce travail. Je vous adresse mes sincères remerciements et exprime toute ma considération.

À M. le Professeur Christophe Rignon-Bret ; Docteur en Chirurgie dentaire ; Docteur de l'Université Paris-Sud ; Habilité à Diriger des Recherches ; Professeur des Universités, UFR d'Odontologie – Université de Paris ; Praticien Hospitalier, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris ; Lauréat de l'Académie Nationale de Chirurgie dentaire

Pour avoir accepté de diriger cette thèse. Merci pour votre disponibilité, pour votre aide et vos conseils, ainsi que le temps que vous m'avez consacré pour aboutir à ce travail. Travailler à vos côtés en tant qu'attaché est un réel privilège. Merci de me transmettre chaque semaine cette passion pour l'excellence. Voyez en cette thèse, l'expression de mes remerciements les plus sincères, de mon profond respect et de mon amitié.

À Mme le Docteur Isabelle Fouilloux ; Docteur en Chirurgie dentaire ; Docteur de l'Université Paris Descartes ; Maître de Conférences des Universités, UFR d'Odontologie – Université de Paris ; Praticien Hospitalier, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris

Pour me faire l'honneur de siéger dans ce jury. Merci pour votre pédagogie et votre gentillesse. Je suis très reconnaissant d'avoir eu l'opportunité d'apprendre à vos côtés à l'Hôpital Charles-Foix. Je vous prie de recevoir le témoignage de ma profonde gratitude.

À M. Fabien Valet ; Docteur en Biostatistiques ; Docteur de l'Université Pierre et Marie Curie

Pour avoir accepté mon invitation à faire partie du jury de cette thèse d'exercice. Merci pour la qualité de votre travail, votre professionnalisme et votre disponibilité. Merci de votre réactivité à toutes les questions que j'ai pu vous poser pendant l'élaboration de cette thèse. Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance et de ma profonde gratitude.

Résumé et indexation en français et anglais

Résumé :

Depuis leur apparition dans les années 90, les greffes de lambeaux libres osseux de fibula sont couramment utilisées dans les grandes reconstructions de la mandibule, en particulier dans le traitement des tumeurs des voies aérodigestives supérieures. Associées à la pose d'implants et de prothèse dentaires, cela permet d'améliorer significativement la qualité de vie des patients qui retrouvent une fonction masticatoire et une esthétique normale.

Cette thèse, au travers d'une revue systématique de la littérature et d'une méta-analyse, s'intéresse au taux de survie de ces implants et a pour objectif de mettre à jour les données actuelles sur le sujet. Il n'existe en effet aucune revue systématique de littérature spécifiquement dédiée aux reconstructions implantaires dans la fibula à la mandibule.

D'abord, nous ferons un rappel de la technique opératoire du traitement des tumeurs mandibulaires traitées par des greffes libres de fibula, complété par un traitement implantaire. Ensuite nous détaillerons le protocole de recherche documentaire et la méthode employée. Puis, les résultats seront traités dans une troisième partie. Enfin la discussion permettra de réaliser l'analyse des biais.

Discipline ou spécialité :

Implantologie

Mots clés français (fMeSH et Rameau) :

fMeSH : Fibula -- transplantation ; Tumeurs de la tête et du cou

Rameau : Mandibule ; Implants dentaires

Forme ou Genre :

fMeSH : Dissertation universitaire

Rameau : Thèses et écrits académiques

Abstract :

Since their introduction in the 1990s, free fibula flap grafts have been widely used in major mandibular reconstructions, particularly in the treatment of upper airway tumours. Combined with dental implants and prostheses, this significantly improves the quality of life of patients who regain normal masticatory function and aesthetics.

This thesis, through a systematic review of the literature and a meta-analysis, focuses on the survival rate of these implants and aims to update the current data on the subject. Indeed, there is no systematic review of the literature specifically dedicated to implant reconstructions in the fibula of the mandible.

First, we will review the operative technique for the treatment of mandibular tumours treated with free fibula grafts, complemented by implant treatment. Then we will detail the protocol of documentary research and the method used. Then, the results will be treated in a third part. Finally, the discussion will allow us to carry out an analysis of the biases.

Branch or specialty :

Oral Implantology

English keywords (MeSH) :

Fibula -- transplantation ; Head and Neck Neoplasms

Publication type (MeSH) :

Academic Dissertation

Liste des abréviations

- VADS : Voies Aérodigestives Supérieures
- ORL : Oto-Rhino-Laryngologie
- ORN : Ostéoradionécrose
- PRISMA : Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
- AMSTAR : A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews
- ECR : Essai Contrôlé Randomisé
- POM : Perte Osseuse Marginale
- ROBINS-I : Risk Of Bias In Non-randomized Studies - of Interventions
- NR : Non Renseigné
- PF : Prothèse Fixe
- PA : Prothèse Amovible
- MI : Manque d'Information

Table des matières

INTRODUCTION	3
1 : RECONSTRUCTION PAR LAMBEAU LIBRE OSSEUX DE FIBULA : HISTORIQUE ET RAPPELS DE LA TECHNIQUE	5
1.1 HISTORIQUE.....	5
1.2 PROTOCOLE OPERATOIRE.....	5
1.2.1 Montage en « double barre ».....	7
1.2.2 Traitement complémentaire : la radiothérapie.....	7
1.2.3 Délai d'implantation.....	8
2 : MATERIEL ET METHODE	9
2.1 QUESTION PICOT.....	9
2.2 SOURCES D'INFORMATION ET STRATEGIE DE RECHERCHE	9
2.2.1 Mots-clés	9
2.2.2 PubMed	10
2.2.3 Cochrane Library.....	10
2.2.4 Scopus.....	11
2.3 PROCESSUS DE SELECTION.....	11
2.3.1 Critères d'inclusion	12
2.3.2 Critères d'exclusion.....	12
2.3.3 Critères de jugement	13
2.4 EXTRACTION DES DONNEES	14
2.5 RISQUES DE BIAIS	15
2.5.1 Les études randomisées.....	15
2.5.2 Les études non randomisées.....	16
2.6 ANALYSE STATISTIQUE.....	16
3 : RESULTATS	18
3.1 SELECTION DES ETUDES	18
3.2 CARACTERISTIQUES DES ETUDES INCLUSES	21
3.3 RESULTATS STATISTIQUES ET META-ANALYSE	25
3.4 ÉTUDE DES BIAIS	26
3.4.1 Biais dans les études.....	26
3.4.2 Biais de publication.....	28
4 : DISCUSSION	29

4.1 COMPARAISON DU TAUX DE SURVIE IMPLANTAIRE ISSU DE LA MÉTA-ANALYSE A CELUI DE LA POPULATION GENERALE	29
4.2 RQUES DE BIAIS.....	29
4.3 LIMITES.....	32
4.4 ÉTUDES DE SOUS-GROUPE.....	33
4.4.1 Délai d'implantation	34
4.4.2 Types de tumeurs.....	34
4.4.3 Radiothérapie	35
CONCLUSION	37
BIBLIOGRAPHIE	38
TABLE DES FIGURES.....	44
TABLE DES TABLEAUX.....	45
ANNEXES 1 : OUTILS ROBINS-I.....	46

Introduction

Les cancers des voies aérodigestives supérieures (VADS) représentaient 5,3 % de tous les cancers dans le monde en 2017 et ont été responsables de 507 000 décès (1). En France, ces cancers se situaient au 5^e rang en 2008. Ils regroupent différents types de tumeurs dont 20 à 25 % sont des tumeurs de la cavité buccale (2). 4 677 nouveaux cas de cancers de la cavité buccale ont été recensés en 2018 en France. Ce type de cancers concerne majoritairement les hommes (66 %) avec une incidence la plus élevée dans la tranche d'âge 60-64 ans. Cependant, on constate depuis quelques années un rajeunissement et une féminisation de la population atteinte (3). Ces tumeurs sont très agressives et entraînent rapidement des métastases. Leur diagnostic souvent tardif entraîne un mauvais pronostic. Ainsi, le taux survie est actuellement d'environ 77 % à 1 an et 49 % à 5 ans, mais il s'améliore depuis 1990 (4).

Le traitement de ces tumeurs par résection segmentaire ou totale de la mandibule entraîne souvent des altérations maxillo-faciales complexes qui impliquent à la fois les tissus mous, l'os et la denture. Ces altérations ont des conséquences esthétiques et perturbent les fonctions orales des patients. Cela affecte la qualité de vie des patients, pouvant aller jusqu'à l'isolement social.

Décrit pour la première fois par Hidalgo en 1989 (5), les reconstructions mandibulaires par greffe de lambeaux libres osseux de fibula (péroné) sont couramment utilisées dans les grandes reconstructions du complexe maxillo-facial, en particulier dans le traitement de ces tumeurs. Cette chirurgie, par sa reproductibilité fiable, sa faible morbidité du site donneur (6) ainsi que son taux de succès élevé (7) en font aujourd'hui un procédé couramment utilisé.

Ces dernières années, le traitement implantaire a démontré son efficacité à restaurer les capacités masticatoires des patients, mais également les fonctions comme la phonation ou la déglutition, ainsi que l'esthétique. De plus, dans la population cible considérée c'est-à-dire des patients traités pour des pertes de substances mandibulaires à la suite de tumeurs, le traitement implantaire avec greffe de fibula semble devenir le traitement de référence chaque fois que cela est cliniquement possible.

Deux revues systématiques récentes (8) (9) ont rapportées des taux de survie implantaires sur des greffons de fibula placés à la fois au maxillaire et à la mandibule. Cependant, il n'existe aucune revue systématique de littérature spécifiquement dédiée aux reconstructions implantaires dans la fibula à la mandibule. L'objectif de ce travail est de réaliser une revue systématique de la littérature sur le taux de survie implantaire dans la mandibule reconstruite par lambeau libre osseux de fibula, après tumeurs oro-faciales.

D'abord, nous ferons un rappel de la technique opératoire du traitement des tumeurs mandibulaire traitées par des greffes libres de fibula complété par un traitement implantaire. Ensuite nous détaillerons le protocole de recherche documentaire et la méthode employée. Puis, les résultats seront traités dans une troisième partie. Enfin la discussion permettra de réaliser l'analyse des biais.

1 : Reconstruction par lambeau libre osseux de fibula : historique et rappels de la technique

1.1 Historique

Décrit en 1975 par Taylor pour la reconstruction d'os longs (10), le lambeau libre osseux de fibula (ou péroné) est pour la première fois utilisé en 1989 par Hidalgo pour reconstruire des défauts mandibulaires causés par des tumeurs de la cavité buccale (5). La fibula présente en effet plusieurs avantages notamment sa longueur, sa forme uniforme et sa section comparable à la mandibule, sa corticale osseuse de bonne qualité et enfin une faible morbidité du site donneur (11) (12). C'est le site donneur de choix lors de mandibulectomies partielles ou totales et l'os le plus utilisé lors des chirurgies de reconstruction oro-faciales (12) (13). Il permet une fois greffé, de rétablir des défauts esthétiques et fonctionnels importants.

Urken et al. sont les premiers à décrire en 1989 la pose d'implants endo-osseux dans des lambeaux microanastomosés d'os iliaque à la mandibule (14). C'est en 1991 avec Germain et al. (15) puis Zlotolow et al. en 1992 (16) qu'ils sont pour la première fois posés dans des greffons de fibula.

Les prothèses implantaires ont pour avantage par rapport aux prothèses amovibles conventionnelles de permettre une meilleure stabilisation de la prothèse, même dans les cas de fortes irrégularités anatomiques des tissus durs et mous. Le rétablissement de l'esthétique et des différentes fonctions comme la mastication, la déglutition et l'élocution sont également mieux restaurées qu'avec des prothèses amovibles conventionnelles. Enfin, en diminuant la charge sur les tissus mous, les implants permettent de réduire les risques d'ulcérations et d'inconforts provoqués par l'irritation mécanique. Cependant, ces implants nécessitent souvent des opérations chirurgicales supplémentaires et allongent ainsi le temps de la réhabilitation prothétique (17).

1.2 Protocole opératoire

La chirurgie à lieu en conditions stériles, dans un bloc opératoire avec deux équipes chirurgicales expérimentées travaillant simultanément. Une équipe ORL ou maxillo-faciale au niveau de la mandibule et une équipe de chirurgie orthopédique au niveau de la fibula.

La première équipe se charge de l'exérèse de la lésion tumorale par un abord cervical avec, éventuellement, un curage ganglionnaire. Cette exérèse doit être complète et inclure des marges de

sécurité (marges carcinologiques) de plusieurs millimètres voire centimètres dans toutes les directions, afin d'éviter les récurrences. La résection mandibulaire intervient alors à cette étape.

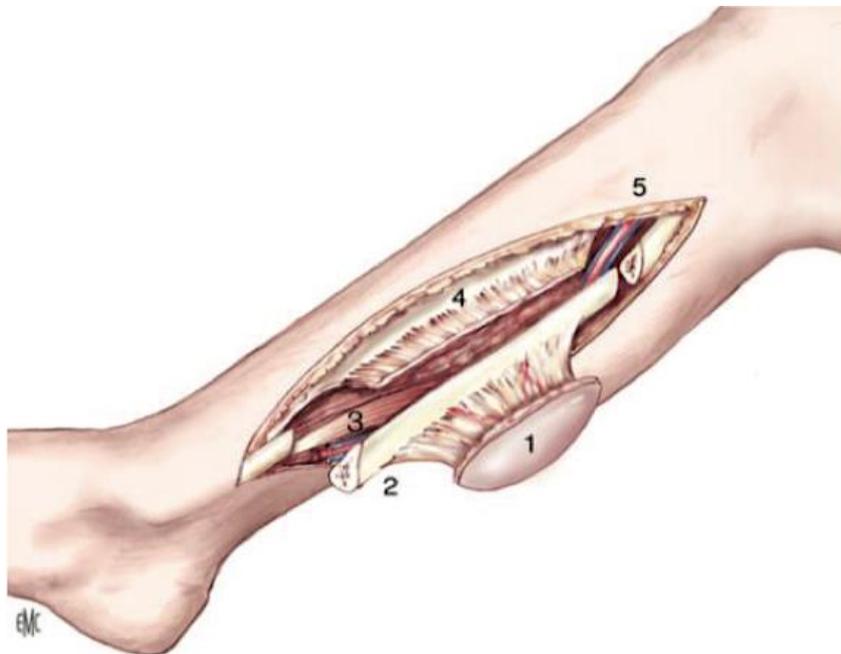
Ces tumeurs peuvent être de nature bénigne, c'est-à-dire évoluant localement et lentement, ou malignes. Ces dernières sont les plus redoutées, car elles progressent rapidement et envahissent les tissus environnant en produisant des métastases.

Le chirurgien prépare également les vaisseaux alentours qui sont ensuite connectés au greffon.

La deuxième équipe prélève le lambeau de fibula, comprenant :

- Une partie **osseuse** [2] avec une partie ou la totalité de la diaphyse.
- Une palette **cutanée** [1] de taille variable qui permet de réparer la perte de substance muqueuse ou cutanée associée à la perte osseuse.
- Une composante **musculaire** [3 et 4] qui peut intéresser le muscle long fléchisseur propre du gros orteil, le chef latéral du soléaire ou le long et court fibulaire (anciennement muscle péronier) en fonction des besoins.
- Un pédicule **vasculaire** [5] comprenant l'artère fibulaire (anciennement artère péronière) et ses deux veines satellites (Figure 1).

Figure 1 : Prélèvement d'un lambeau de fibula



Source : Bozec et al., « Chirurgie reconstructive cervicofaciale par lambeaux libres », 2008.

Par l'intermédiaire d'une planification informatique, un guide de coupe permettant de prélever un greffon de fibula de longueur adaptée au futur site à reconstruire est réalisé. Ce guide est placé sur le lambeau à prélever et permet de réaliser les ostéotomies nécessaires pour conformer la fibula selon l'arc mandibulaire réséqué. Le lambeau est ensuite sevré, c'est-à-dire privé de sa vascularisation artérielle et veineuse, puis sectionné. Il est alors transposé au niveau du site receveur et fixé à l'aide de plaques d'ostéosynthèse. La palette cutanée est suturée et enfin chaque artère et veine est anastomosée sous microscope chirurgical.

1.2.1 Montage en « double barre »

Il peut y avoir une différence de hauteur entre la mandibule native et le greffon de fibula, notamment sur la partie antérieure (18) pouvant compromettre la réhabilitation prothétique et l'esthétique.

Un montage en « double-barre » est alors proposé par plusieurs auteurs pour mieux aligner le greffon avec la mandibule et retrouver des soutiens corrects (19) (20). Cette technique chirurgicale permet aussi de reconstruire les processus alvéolaires et d'améliorer la position et l'angulation des implants. Dans ce protocole les deux fragments de diaphyse sont superposés. En revanche ce protocole est réservé à des pertes de substance inférieures à 14 cm car la quantité d'os est limitée par le site donneur (21) et est difficile à combiner avec une implantation immédiate des implants (22)

1.2.2 Traitement complémentaire : la radiothérapie

Un traitement complémentaire par radiothérapie est souvent associé à cette greffe. Il peut être réalisé avant la chirurgie dans le but par exemple de diminuer la taille de la lésion : on parle alors de radiothérapie néoadjuvante ou préopératoire. Lorsque la radiothérapie est réalisée après la chirurgie, on parle de radiothérapie adjuvante ou postopératoire. Il est recommandé de ne pas dépasser le délai de 7 semaines après la chirurgie pour débiter la radiothérapie postopératoire (2).

Ce traitement consiste en une irradiation de la zone à traiter avec des rayons à haute énergie (rayons X), dans le but de détruire les cellules cancéreuses. La dose est en générale de 50 à 70 Gy, délivrée en 5 à 7 semaines à raison de 5 séances par semaine. Le nombre de séances, ainsi que la dose, est défini à l'avance par l'équipe médicale.

La pose des implants peut être réalisée avant ou après la radiothérapie, en fonction du délai d'implantation choisi (Partie 1.2.3). Il n'existe cependant à ce jour aucun consensus scientifique sur le moment optimal de la pose des implants (23).

Des effets secondaires surviennent très souvent lors du traitement. On peut citer les érythèmes au niveau de la peau, des trismus provoquant des limitations de l'ouverture buccale, des inflammations de la muqueuse orale (mucites) ou encore des xérostomies (24) (25). Ils peuvent parfois se prolonger

sur le long terme. L'effet secondaire le plus redouté est l'ostéoradionécrose (ORN), inflammation de l'os évoluant vers la nécrose, pouvant entraîner dans le pire des cas le décès du patient.

1.2.3 Délai d'implantation

La pose des implants dans le lambeau de fibula peut se faire à deux moments : soit de manière immédiate le jour de la greffe, soit de manière différée c'est-à-dire lors d'une 2ème intervention chirurgicale, une fois que le greffon est cicatrisé.

1.2.3.1 Implantation différée

L'implantation différée intervient après la résection tumorale et la greffe de fibula. Elle se déroule idéalement et généralement un à six mois après la greffe (et parfois la radiothérapie associée), afin d'éviter le phénomène de perte des capillaires qui survient au cours du temps et donc de diminuer les risques d'ORN (26).

La pose des implants avec cette technique pose toutefois quelques problèmes. La grande quantité de tissus mous recouvrant les sites implantaire fournit peu d'informations sur le profil osseux. De plus, l'accès est compliqué en raison de l'ouverture buccale limitée par les brides cicatricielles. Les étapes prothétiques sont par conséquent plus difficiles à réaliser (27).

1.2.3.2 Implantation immédiate

La technique d'implantation immédiate émerge ces dernières années mais la littérature est encore peu abondante sur le sujet. Elle consiste à une mise en place immédiate des implants dans la fibula le jour de la reconstruction de l'arc mandibulaire. Elle présente les avantages d'avoir un meilleur accès à l'os durant la reconstruction, et donc une meilleure évaluation de la crête osseuse évitant ainsi une mauvaise orientation des implants. Elle réduit le nombre d'interventions chirurgicales et permet de réaliser une réhabilitation dentaire plus rapide (28).

En revanche, la pose immédiate des implants dans la fibula interfère sur la vascularisation de l'os et allonge la durée de l'intervention. De plus, lors de greffes à un seul barreau de fibula, des piliers implantaires plus longs sont nécessaires pour rattraper la différence de hauteur entre l'os natif et la partie greffée (29).

À ce jour, aucun consensus n'est établi concernant le moment optimal pour la pose des implants immédiat vs différé.

2 : Matériel et méthode

2.1 Question PICOT

Cette revue systématique de la littérature se base sur la méthode PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) (30) et respecte les critères de l'AMSTAR (A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews) (31). Cette revue systématique a été référencée sur la base de données internationale des revues systématiques PROSPERO sous le numéro CRD42020220727. L'analyse critique des articles a été réalisée indépendamment par 2 lecteurs : Corentin Illand (C.I.) et Christophe Rignon-Bret (C.RB.).

L'élaboration d'une question de recherche est clairement formulée et définie par une question PICOT (Population/Patient, Intervention, Comparaison, Outcome et Time) :

- **Population** : patients ayant subi une mandibulectomie reconstruite par lambeau libre osseux de fibula après tumeurs oro-faciales (population cible de notre étude).
- **Intervention** : pose d'implants dans le greffon de fibula.
- **Comparaison** : taux de survie implantaire à la mandibule dans la population générale
- **Outcome** (« Résultat » en français) : taux de survie implantaire dans la mandibule reconstruite par greffon de fibula.
- **Time** (« Temps » en français) : suivi d'un an minimum après mise en charge prothétique.

La question PICOT de cette étude est la suivante : quel est le taux de survie implantaire dans la mandibule reconstruite par lambeau libre osseux de fibula, chez des patients ayant eu des tumeurs oro-faciales après 1 an de mise en charge prothétique ?

2.2 Sources d'information et stratégie de recherche

2.2.1 Mots-clés

A partir de cette question PICOT, nous pouvons déterminer des mots-clés, qui sont ensuite utilisés dans les moteurs de recherche des bases de données scientifiques. Les 4 mots-clés que nous avons définis, en accord avec Yves Goubatian le responsable de la bibliothèque universitaire d'odontologie de Montrouge (Université de Paris), sont les suivants : **implants dentaires, fibula, mandibule et tumeurs orales.**

2.2.2 PubMed

Une première recherche documentaire a été réalisée le 1er septembre 2020, puis mise à jour régulièrement jusqu'au 1er juin 2021, à l'aide des bases de données PubMed (MEDLINE), Cochrane Library et Embase via la plateforme Scopus.

Une recherche manuelle dans les différentes revues scientifiques spécialisées en chirurgie maxillo-faciale ou en odontologie a été effectuée, afin de trouver les articles pertinents non détectés dans la recherche bibliographique informatique.

Les mots-clés définis précédemment ont été mis en correspondance avec les termes MeSh (MEDLINE) les plus pertinents. Des synonymes ou termes proches à ceux-ci ont été ajoutés à l'équation et recherchés en tant que mots-clés.

Des opérateurs booléens tels que « AND » ou « OR » ont été utilisés pour lier les mots-clés, afin d'obtenir un résultat le plus précis et pertinent possible. Des troncatures, symbolisées par un astérisque, ont également été employées (rechercher « implant* » revient à rechercher « implant », « implants », « implantation », etc.).

L'équation de recherche utilisée sur PubMed est donc la suivante :

(Dental Implants[MeSH Terms] OR Dental Prosthesis[MeSH Terms] OR ((Mouth OR Oral OR Dental) AND (Rehabilitation OR Implant OR Prothes*))) AND (Fibula[MeSH Terms] OR Fibula/transplantation[MeSH Terms] OR Fibula*) AND (Mandible[MeSH Terms] OR Mandib* OR "Lower Jaw") AND (Head and Neck Neoplasms[MeSH Terms] OR oral cancer OR oral tumors)*

2.2.3 Cochrane Library

L'équation utilisée dans PubMed (MEDLINE) a été adaptée pour la base de données de la Cochrane Library :

((mouth OR oral OR dental) AND (rehabilitation OR implant OR prothes*)) AND (fibula*) AND (mandib* OR "lower jaw")*

Volontairement les mots-clés de recherche en rapport avec les tumeurs oro-faciales ont été enlevés, car aucun résultat n'était proposé. Le choix d'une recherche plus large a été fait dans cette base de données, quitte à avoir plus de résultats et à les éliminer par la suite.

2.2.4 Scopus

La troisième plateforme dans laquelle nous avons effectué nos recherches est Scopus, créée par l'éditeur scientifique Elsevier. Elle comprend la base de données Embase.

Ici aussi, l'équation a été adaptée :

TITLE-ABS-KEY (((mouth OR oral OR dental) AND (rehabilitation OR implant OR prosthesis*)) AND (fibula*)) AND (mandib* OR "lower jaw") AND ("Head and Neck Neoplasms" OR "oral cancer" OR "oral tumors")*

Une recherche limitée au titre et résumé a paru la plus pertinente, pour éviter un trop grand nombre de résultats.

2.3 Processus de sélection

Les résultats de la recherche ont été importés dans Zotero, un logiciel de gestion des références bibliographiques.

Les publications publiées dans une langue autre que l'anglais et le français ont été exclues et les publications en double ont été supprimées. Aucune restriction sur les dates de publication n'a été appliquée.

Ensuite, chaque publication a été évaluée en vue de son inclusion dans l'étude selon 2 cycles de sélection.

Lors du premier tour, les deux évaluateurs (C.I. et C.RB.) ont examiné les titres et résumés de chaque référence en fonction des critères d'inclusion. Si un résumé n'était pas disponible, la section matériel et méthode était examinée. Si celle-ci n'était pas disponible, le texte intégral était évalué lors du deuxième tour. Dans le cas où plusieurs publications d'un même auteur avaient la même population étudiée, ces publications ont été considérées comme une seule.

Lors de ce premier tour, les deux évaluateurs ont classé les publications en 3 catégories : « inclus », « exclus » ou « indécis ».

Lors du second tour, l'évaluation du texte intégral des publications classées dans « inclus » et « indécis » a été réalisée selon les critères d'inclusion et d'exclusion définis (Tableau 1).

En cas de manque d'informations, un courriel était envoyé aux auteurs. Si aucune réponse n'était reçue dans les 15 jours suivants, une relance était effectuée. Sans réponse de leur part, la publication était exclue.

Après chaque tour de sélection, les divergences entre les deux évaluateurs ont été résolues lors d'une réunion de consensus. Si aucun accord n'avait été trouvé, un 3ème auteur serait alors intervenu (Florent Destruhaut) et aurait tranché.

2.3.1 Critères d'inclusion

Les essais contrôlés randomisés (ECR) constituent le plus haut niveau de preuve. Cependant, même s'il est souhaitable d'élaborer des recommandations à partir d'essais cliniques d'un niveau de preuve élevé, un nombre adéquat d'ECR n'est pas toujours disponible. Par conséquent, nous avons inclus quelques études cliniques prospectives de suivi de cohorte.

Nos critères d'inclusion consistent donc en des études prospectives de suivi de cohorte ou ECR. Celles-ci doivent comprendre au minimum 5 patients ayant eu une résection segmentaire de la mandibule causée par une tumeur oro-faciale. Le tout suivi d'une reconstruction par lambeau libre osseux de fibula avec pose d'implants, dans le but de réaliser une prothèse, fixe ou amovible.

2.3.2 Critères d'exclusion

Les revues systématiques, les méta-analyses, les études rétrospectives, les études chez l'animal ou sur le cadavre, les études *in vitro* et les rapports de cas ont été exclues. De plus, ont été exclues : les études ne précisant pas les taux de survie implantaire, et celles avec des informations incomplètes sur le nombre d'implants perdus ou sur la population cible.

Les patients avec un échec de greffe, une morbidité ou une mortalité causée par une malignité récurrente, ont également été exclus de l'analyse. Enfin, les études ayant un suivi implantaire après mise en charge inférieur à 1 an (12 mois) n'ont pas été retenues.

Tableau 1 : Critères d'inclusion et d'exclusion

Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
<ul style="list-style-type: none"> • Étude prospective • Étude contrôlée randomisée • N ≥ 5 patients humains • Mandibulectomie à la suite d'une tumeur oro-faciale • Reconstruction avec lambeau libre osseux de fibula • Pose d'implants dans ce greffon pour support d'une prothèse fixe ou amovible implanto-portée 	<ul style="list-style-type: none"> • Études en langage autre que anglais ou français • Études sur des cas isolés • Revues systématiques ou méta-analyses • Études rétrospectives • Échec du greffon de fibula • Suivi implantaire après mise en charge < 1 an (12 mois) • Informations incomplètes sur les implants dans la fibula • Études cadavériques • Études animales • Études <i>in vitro</i>

Source : Auteur, 2021.

2.3.3 Critères de jugement

Les critères de succès implantaire ont été définis en 1986 par Albrektsson (32) puis complétés par différents auteurs (33) (34) (35) (36) (37). Ils font références à des critères cliniques et radiologiques comme l'absence de mobilité, de zone radioclaire, de signes et symptômes persistants, de douleur, d'infection et une perte osseuse marginale (POM) limitée.

L'échec clinique est effectif si l'implant est mobile et déposé. Il faut aussi considérer la possibilité pour des implants d'être toujours en place sans remplir tous les critères de succès. Il est donc nécessaire d'introduire la notion de survie qui doit être appliquée aux implants toujours en place, stables et supportant une prothèse, mais ne remplissant pas tous les critères de succès.

Concernant la POM, au cours de la première année après la mise en charge, une perte de 2 mm d'os autour du col implantaire a longtemps été considérée comme normale par la communauté dentaire scientifique. Elle a même été considérée comme un résultat positif dans certaines classifications et déclarations de consensus (32) (36) (37). Cependant, la stabilité de la prothèse est attendue un an après la pose, et une perte de plus de 0,2 mm par an après la première année est considérée comme

indésirable (32). D'autres auteurs ont affirmé qu'une perte osseuse marginale au cours de la première année de 1,5 mm (34) (38), 1,8 mm (39), ou 1,5-2 mm (40) représente un bon résultat.

Cependant, il existe une controverse dans la littérature concernant la définition du succès versus survie implantaire en particulier pour les implants chez les patients atteints de cancers des voies aériennes supérieures (41).

Les critères de succès ou de survie implantaires ont été définis ainsi :

- Survie implantaire : l'implant est *in situ* et en charge au moment de l'évaluation
- Succès implantaire :
 - o L'implant *in situ* et en charge sans douleur, sans lésion nerveuse, absence d'infection péri-implantaire avec suppuration, absence de mobilité, absence de radio-translucidité implantaire.
 - o Sondage inférieur à 5 mm associé à indice de saignement inférieur à 3.
 - o Perte osseuse marginale péri-implantaire inférieure ou égale à 1,5 mm la première année de mise en fonction, et inférieure à 0,2 mm durant les années suivantes.

Un implant est considéré comme un succès si tous ces critères sont atteints, et un échec si au moins l'un de ces critères fait défaut.

2.4 Extraction des données

Les données ont été extraites, puis compilées dans le logiciel tableur Excel, de la suite bureautique Microsoft Office (Microsoft Excel ; Microsoft Corp., Redmond, WA, USA).

Dans les études incluses dans l'analyse finale, les données suivantes ont été extraites (lorsqu'elles étaient disponibles) : année de publication, type de l'étude, le nombre total de patients, le nombre de patients appartenant à notre population cible, le sexe et l'âge des patients (moyenne et intervalle), le type de tumeur, le nombre d'implants posés, le nombre d'échec implantaire, la marque et dimension implantaire, le délai d'implantation, le taux de survie à 1 an et celui à la fin de l'étude, la durée de suivi après pose et mise en charge des implants, la POM à 1 an, le type de réhabilitation prothétique et la présence ou non de radiothérapie.

2.5 Risques de biais

2.5.1 Les études randomisées

La Cochrane Collaboration a créé en 2008 un outil permettant de détecter dans chaque ECR les éventuelles sources de biais. Mis à jour en 2011, la dernière version (RoB 2) comporte 7 domaines de biais qui sont mesurés lors de l'inclusion d'une ECR dans une synthèse méthodique (42) :

- 1 - La **génération d'une séquence de randomisation** (sequence generation) peut être à l'origine d'une forme de biais de sélection lorsque l'affectation des sujets à un bras de l'étude n'est pas effectuée correctement d'un point de vue méthodologique. Une méthode prévisible (par exemple un numéro d'inclusion pair pour le bras intervention et un numéro impair pour le bras contrôle) peut conduire à une affectation sélective (par exemple des patients plus atteints sont affectés à un certain bras) ou même à ce que des patients ne soient pas inclus.
- 2 - Le **secret d'attribution** (allocation concealment) peut provoquer une forme de biais de sélection lorsque la randomisation des sujets n'est pas dissimulée (le risque est par exemple plus élevé avec des enveloppes scellées qu'avec un système de randomisation central ou une randomisation par blocs).
- 3 - Un **biais de performance** (performance bias) se rencontre lorsque l'insu des participants et des soignants n'est pas respecté ou lorsque des éléments entraînent une différence entre le groupe intervention et le groupe contrôle. Dans ce cas, on retombe sur les risques liés à une étude menée en ouvert.
- 4 - Un **biais de détection** (detection bias) se rencontre lorsque l'insu n'est pas mis en place pour les évaluateurs, donc lorsque l'étude n'est pas en triple aveugle et que les personnes qui analysent les résultats risquent d'être influencées.
- 5 - Un **biais de migration** (attrition bias) survient lorsque les données des critères de jugement sont incomplètes (comme en cas de sorties d'étude ou de perdus de vue, et cetera).
- 6 - Le **biais de notification** (reporting bias) est le rapport sélectif des critères de jugement.
- 7 - Les formes de biais qui ne sont pas mentionnées dans les domaines 1 à 6 font partie du domaine « **autres** » (43).

Pour chaque domaine, le risque de biais est évalué comme étant faible, élevé ou indéterminé. Le compte rendu de l'analyse de biais doit donner au lecteur une bonne évaluation de la validité interne des conclusions de la synthèse méthodique.

2.5.2 Les études non randomisées

Pour les essais non randomisés, c'est l'outil ROBINS-I (Risk Of Bias In Non-randomized Studies - of Interventions), basé sur l'outil de la Cochrane pour les essais contrôlés randomisés (Rob), qui est utilisé (44).

Son évaluation porte sur le risque de biais dans sept domaines :

- 1 - Les facteurs de confusion ;
- 2 - La sélection des participants à l'étude ;
- 3 - La classification des interventions ;
- 4 - Les déviations par rapport aux interventions prévues ;
- 5 - Les données manquantes ;
- 6 - La mesure des résultats ;
- 7 - Le biais dans la sélection du résultat rapporté.

Les jugements sur le risque de biais au niveau de l'étude sont finalement interprétés comme suit :

- Risque de biais **faible** : l'étude est jugée à faible risque de biais pour tous les domaines.
- Risque **modéré** de biais : l'étude est jugée comme présentant un risque faible ou modéré de biais pour tous les domaines.
- Risque **sérieux** de biais : l'étude est jugée comme présentant un risque sérieux de biais dans au moins un domaine, mais pas un risque critique de biais dans aucun domaine.
- Risque **critique** de partialité : l'étude est jugée comme présentant un risque critique de partialité dans au moins un domaine.
- **Aucune information** : il n'y a pas d'indication claire que l'étude présente un risque sérieux ou critique de partialité, et il y a un manque d'information dans un ou plusieurs domaines clés de partialité.

2.6 Analyse statistique

Pour chaque étude, le nombre total d'implants, le nombre d'implants en survie et le délai d'implantation (différé ou immédiat) ont été considérés. La survie de l'implant était la mesure de résultat dichotomique évaluée définie par la proportion de survie par rapport au nombre total d'implants.

Un biostatisticien, Fabien Valet, a réalisé la méthodologie et l'analyse statistique.

La statistique I^2 a été utilisée pour exprimer le pourcentage de la variation totale entre les études due à l'hétérogénéité, 25 % correspondant à une faible hétérogénéité, 50 % à une hétérogénéité modérée

et 75 % à une hétérogénéité élevée. Lorsque l'hétérogénéité était statistiquement significative ($P < 0,10$), un modèle à effets aléatoires a été utilisé. Lorsqu'aucune hétérogénéité statistiquement significative n'a été détectée, l'analyse a été effectuée à l'aide d'un modèle à effets fixes.

Les estimations des taux de survie ont été exprimées sous forme de proportion et d'intervalles de confiance à 95 %. Une analyse de sensibilité a été réalisée afin d'identifier si les résultats étaient sensibles aux restrictions sur les données incluses (implants différés ou immédiats).

En outre, un diagramme en entonnoir (45) (46) (47) (48) (diagramme du taux de survie en fonction de la taille de l'échantillon) a été dessiné pour détecter les biais ou l'hétérogénéité systématique.

Les données ont été analysées à l'aide du logiciel statistique R software (49) (50).

3 : Résultats

3.1 Sélection des études

Le processus de sélection est résumé sur la figure 2.

La recherche dans la base de données PubMed a fourni 269 résultats. Après élimination des références publiées dans d'autres langues que le français et l'anglais, nous en avons obtenu 260.

Sur les deux autres bases de données et après application du filtre français/anglais, le nombre de résultats est plus faible avec respectivement 20 publications pour la Cochrane Library et 39 publications pour Scopus.

Le total de la recherche sur les bases de données est donc de 319 références, auxquelles sont rajoutées les 25 publications identifiées dans les revues scientifiques, correspondant à notre recherche manuelle.

En supprimant les 38 publications en double et en regroupant les publications de même auteur avec une population étudiée identique, nous obtenons un total de 305 publications uniques.

109 publications ont été sélectionnées après lecture du titre et du résumé au premier tour.

Lors du deuxième tour de sélection, 101 publications ont été exclues, dont 97 ne correspondaient ni à des études prospectives, ni à des études contrôlées randomisées. Pour les 4 autres les raisons de l'exclusion sont décrites dans le tableau 2. Ainsi, une étude avait un nombre insuffisant de patients (51), tandis qu'une autre avait un suivi implantaire après mise en charge inférieur à 12 mois (52). Deux autres (53) (54) ont été exclues à cause du manque d'informations. Le nombre d'implants situés à la mandibule dans l'étude de Dholam et al. est impossible à déterminer car la mandibule et le maxillaire sont confondus. Dans celle de Fenlon et al., il nous a été impossible de déterminer le nombre de patients avec un greffon de fibula à la mandibule, ni même de connaître le nombre d'implants. On ne peut donc pas en déduire de taux de succès ou survie.

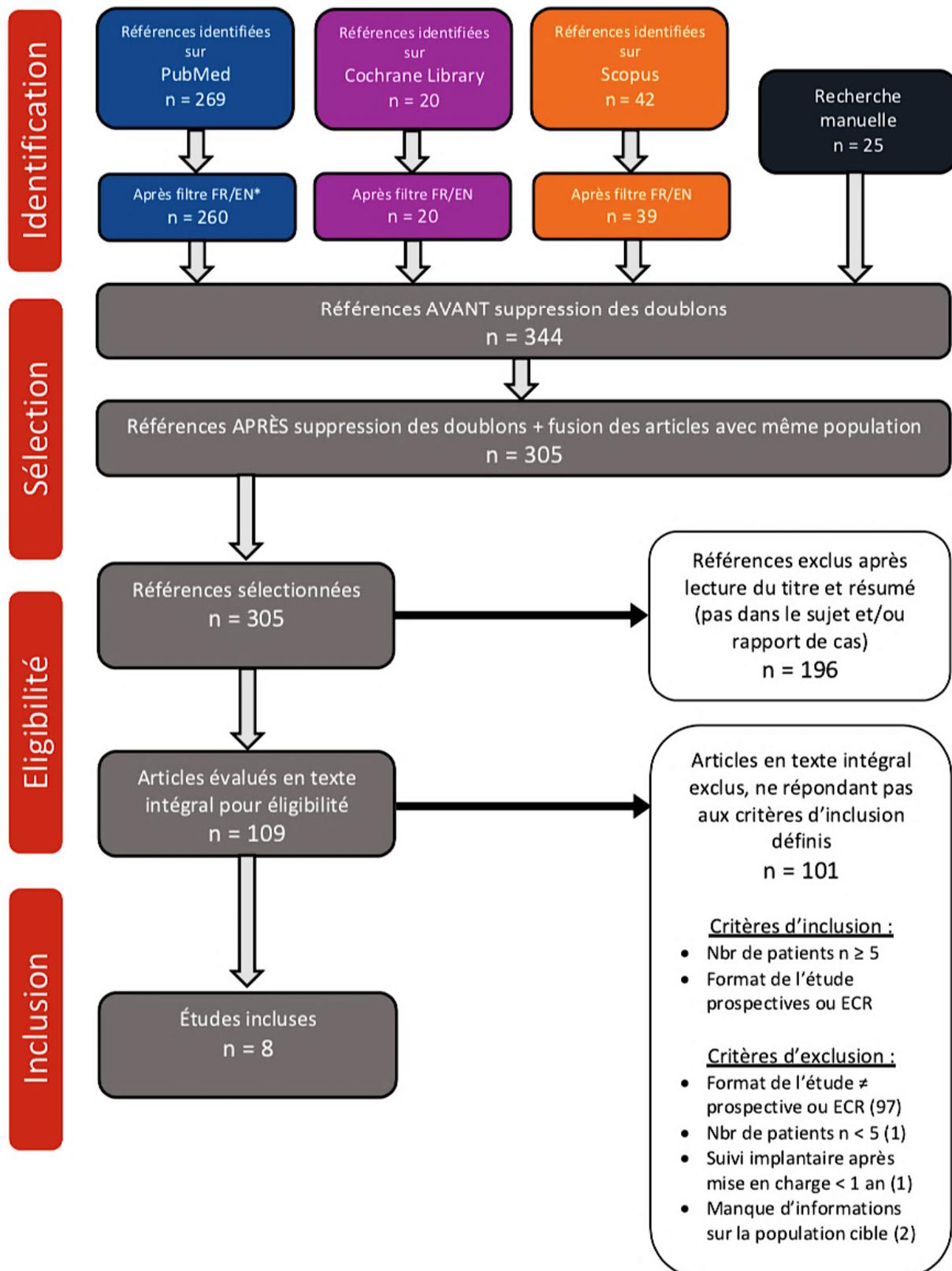
Tableau 2 : Raisons d'exclusion des articles prospectifs

Articles	Raison de l'exclusion
Jaquiéry et al. 2004	N < 5 patients
Garrett et al. 2006	Suivi implantaire après mise en charge < 1 an
Dholam et al. 2011	Impossible de savoir le nombre exact d'implants dans la fibula à la mandibule (maxillaire et mandibule confondues)
Fenlon et al. 2012	Impossible de savoir le nombre de patients avec une greffe de fibula à la mandibule, ni même le nombre exact d'implants

Source : Auteur, 2021.

Ainsi, sur les 344 références initialement identifiées dans la recherche bibliographique, seules 8 études ont été finalement incluses dans cette revue systématique.

Figure 2 : Diagramme de flux, illustrant la stratégie de recherche et le processus de sélection



*FR/EN : filtre Français/Anglais. Source : Auteur, 2021.

3.2 Caractéristiques des études incluses

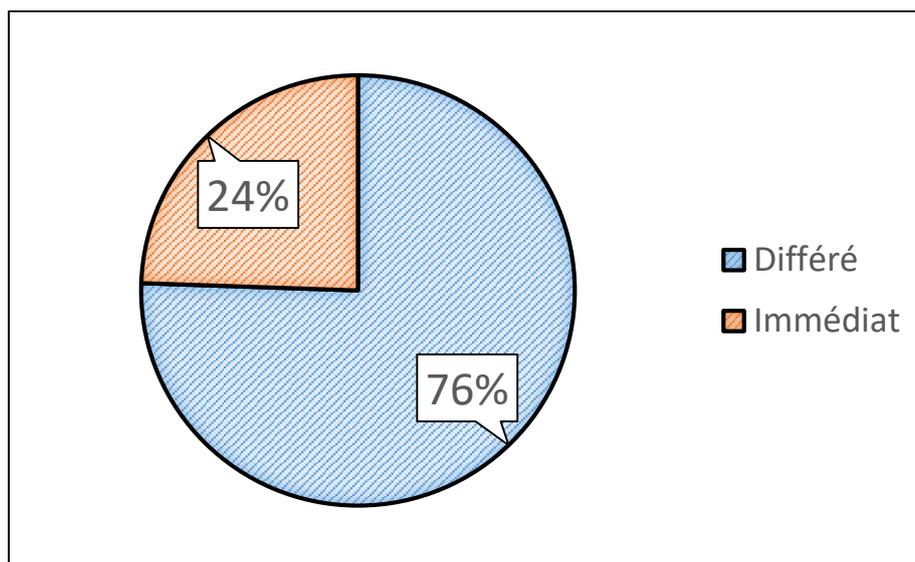
Parmi les 8 études sélectionnées (Tableau 3), six sont des études prospectives (55) (29) (56) (17) (27) (57) et 2 sont des études contrôlées randomisées (58) (59). La plus ancienne a été publiée en 2005 (17), tandis que la plus récente date de 2020 (29). On dénombre 185 patients au total, dont 140 patients avec des implants dans la mandibule reconstruite par greffon de fibula après tumeur (population cible de notre étude). Parmi les études indiquant le sexe des patients, 56 % sont des hommes (n= 45) et 44 % des femmes (n= 36), allant de 15 à 70 ans. Deux études manquent d'informations sur ces caractéristiques de population (17) (59).

507 implants ont été posés dans la population cible : 16 implants considérés comme échec, 491 en survie.

Dans 5 études (58) (56) (17) (59) (27) la pose des implants a été différée (376 implants), tandis que dans 2 autres (55) (29) elle s'est faite de façon immédiate (99 implants). Une étude regroupe les deux techniques, avec 7 implants posés de manière différée et 25 implants en technique immédiate, mais sans les comparer (57). Il n'est d'ailleurs pas précisé le nombre de patients ayant bénéficié de chaque technique. Pour celle-ci, seules les données relatives aux implants posés de façon immédiate (n=25 événements) ont été considérées dans l'analyse statistique en sous-groupe (Figure 6).

Au total, 124 implants ont été posés de façon immédiate et 383 en différé (Figure 3).

Figure 3 : Proportion (en pourcentage) des implants posés en fonction du délai d'implantation



Source : Auteur, 2021.

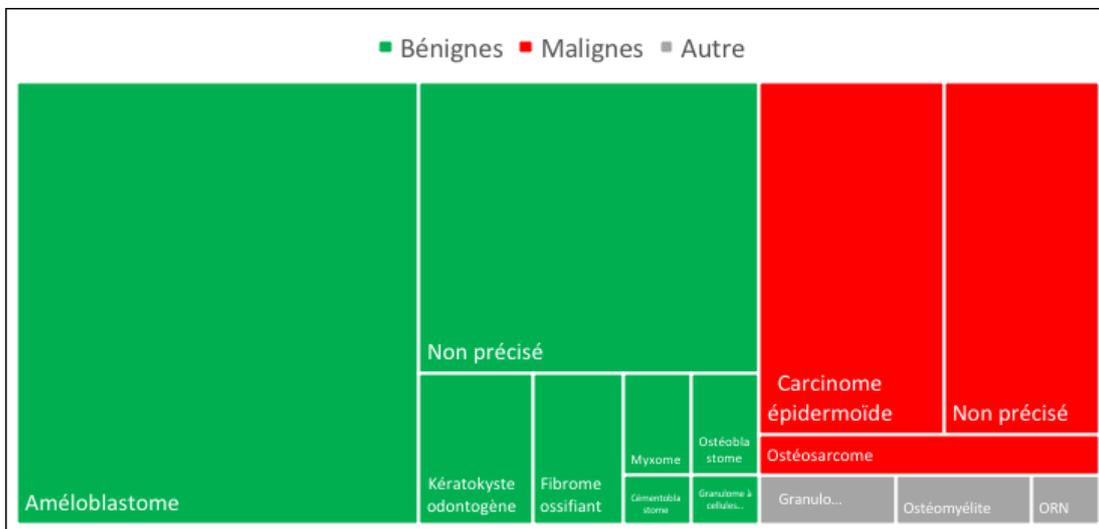
3 études mentionnent la radiothérapie (58) (59) (27). 22 patients ont subi ce traitement complémentaire sur les 140 patients totaux de la population cible, soit un peu moins de 16 % de l'effectif total. Dans chacune de ces 3 études, les patients ayant reçu ce traitement ne dépassent pas les 50 % de l'effectif. 79 implants ont été posés chez ces patients.

Concernant la dose reçue par les patients, seul Brandao et al. la précise, avec 60 Gy reçu par les 4 patients. C'est dans cette étude que l'on rapporte le seul échec implantaire chez un patient ayant reçu le traitement de radiothérapie.

Dans cette revue systématique, les tumeurs retrouvées le plus souvent chez les patients sont des tumeurs bénignes, observées chez 96 patients (69 %). L'améloblastome est celle que l'on retrouve en très grande majorité, au nombre de 52. Les tumeurs malignes sont moins nombreuses, au nombre de 39, correspondant à un peu moins de 28 % des tumeurs opérées. Le carcinome épidermoïde est la tumeur maligne la plus retrouvée devant l'ostéosarcome dans ce groupe (Figure 4).

Le reste est considéré ni comme bénin, ni comme malin. On y trouve le granulome éosinophile, l'ostéomyélite et l'ORN.

Figure 4 : Proportion et type des tumeurs retrouvées dans la revue systématique



Source : Auteur, 2021.

Tableau 3 : Aperçu général des caractéristiques de chaque étude incluse dans la revue systématique

Études	Format de l'étude	Nombre de patients (totaux/pop. cible)	Sexe (H/F) Âge moyen et intervalle	Type de tumeurs (nombre)	Nombre d'implants dans la fibula (échec)	Marques - Dimensions implantaires	Délai d'implantation (nombre d'implants)	Taux de survie à 12 mois	Taux de survie à la fin de l'étude	Suivi après pose des implants	Suivi après mise en charge	POM à 1 an (pop. cible)	Type de prothèse (nombre)	Radiothérapie
Brandao et al. 2016	ECR	40/8	2/6 45,25 (15-68)	Carcinome épidermoïde (4) Améloblastome (2) Ostéosarcome (1) Fibrome ossifiant (1)	37 (7)	NR ⁱ 4 x 8 à 10mm	Différé	81,08 %	81,08 %	38-49 mois	34-45 mois	NR	PF ⁱⁱ implanto-portées : 4 complets métal-résine 2 partiels métal-résine 2 partiels céramo-métal	Oui, 4 patients sur 8 (60 Gy)
Chen et al. 2019	Prospective	26/26	17/9 34,7 (16-49)	Améloblastome (16) Carcinome épidermoïde (3) Fibrome ossifiant (3) Ostéosarcome (2) Myxome (2)	73 (1)	NR	Immédiat	98,6 %	98,6 %	31-45 mois	25-36 mois	0,48 ± 0,55 mm à 0,53 ± 0,40 mm	Prothèse implanto-portée	Non
Datarkar et al. 2020	Prospective	10/10	6/4 40,2 (18-68)	Améloblastome (9) Cémentoblastome (1)	26 (1)	NR	Immédiat	96,1 %	96,1 %	36 mois	30-32 mois	NR	PF implanto-portée	Non
Khachatryan et al. 2018	Prospective	21/21	12/9 MI (28-63)	Améloblastome (13) Kératokyste odontogène (5) Granulome éosinophile (2) Ostéosarcome (1)	134 (4)	NR 3,75 ou 4,42 x 10 à 13mm	Différé	97 %	97 %	30-31 mois	26-28 mois	0,53 mm (en moyenne à 6 mois)	PF implanto-portée (16) PA ⁱⁱⁱ complète supra-implantaire (5)	Non
Kramer et al. 2005	Prospective	16/12	MI ^{iv}	Carcinome épidermoïde (12) Améloblastome (2) Ostéomyélite (1) Granulome à cellules géantes (1)	37 (1)	Brånemark 3,75 x 10 / 11,5 / 13 / 15mm	Différé	97,3 %	97,3 %	24 mois (en moyenne)	18 mois (en moyenne)	< 1 mm	NR	Non

ⁱ Non Renseigné

ⁱⁱ Prothèse Fixe

ⁱⁱⁱ Prothèse Amovible

^{iv} Manque d'Informations sur la pop. cible

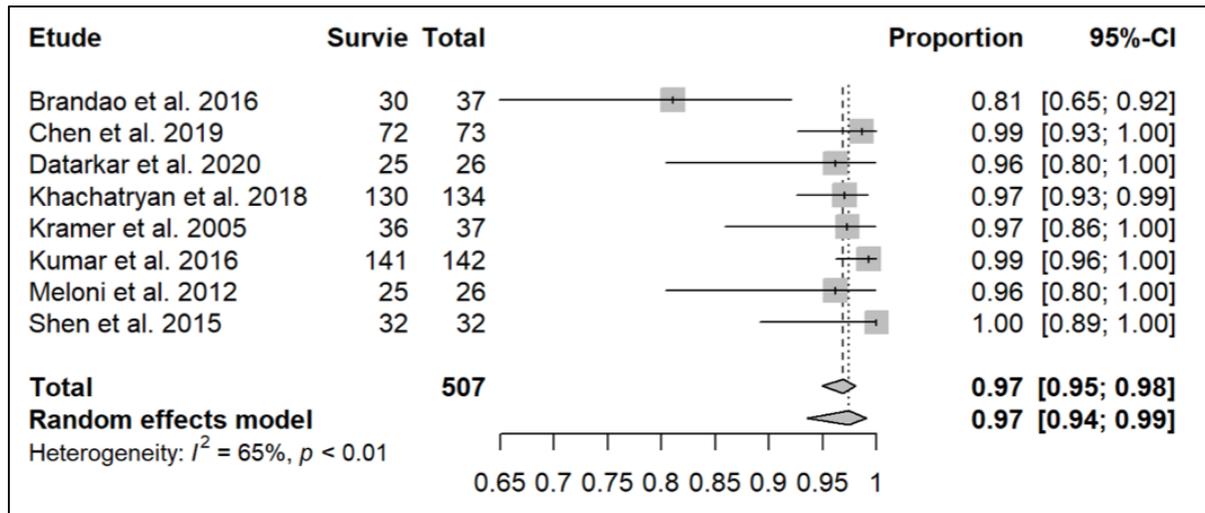
Kumar et al. 2016	ECR	52/47	MI	Tumeurs bénignes (29) Tumeurs malignes (16) Ostéomyélite (1)	142 (1)	Straumann 4,1 x 10mm	Différé	99,3 %	99,3 %	18 mois	12 mois	0,2 à 0,5 mm	PA implanto- portée	Oui, 15 patients sur 34
Meloni et al. 2012	Prospective	10/6	3/3 55,6 (36-70)	Cancer oral (3) Ostéoblastome (2) ORN (1)	26 (1)	Replace Tapered Groovy (Nobel Biocare) 3,5 / 4,5 / 5mm x 8 à 16mm	Différé	96,1 %	96,1 %	12 mois	12 mois	MI	Réhabilitation prothétique provisoire	Oui, 3 patients sur 6
Shen et al. 2015	Prospective	10/10	5/5 31,6 (15-50)	Améloblastome	32 (0)	NR	Immédiat (25) Différé (7)	100 %	100 %	68-98 mois	59-83 mois (71,7 en moyenne)	0,27 ± 0,26 mm à 0,33 ± 0,25 mm	PF implanto- portée	Non

Source : Auteur, 2021.

3.3 Résultats statistiques et méta-analyse

Dans cette étude, un modèle à effets aléatoires a été utilisé pour évaluer le taux de survie des implants, car une hétérogénéité statistique a été constatée ($P < 0,01$; $I^2 = 65\%$). Le taux de réussite global était de 97 % (IC 95 % : 0,94-0,99) (Figure 5).

Figure 5 : Graphique en forêt (forest plot*) du taux de survie implantaire de chaque étude incluse

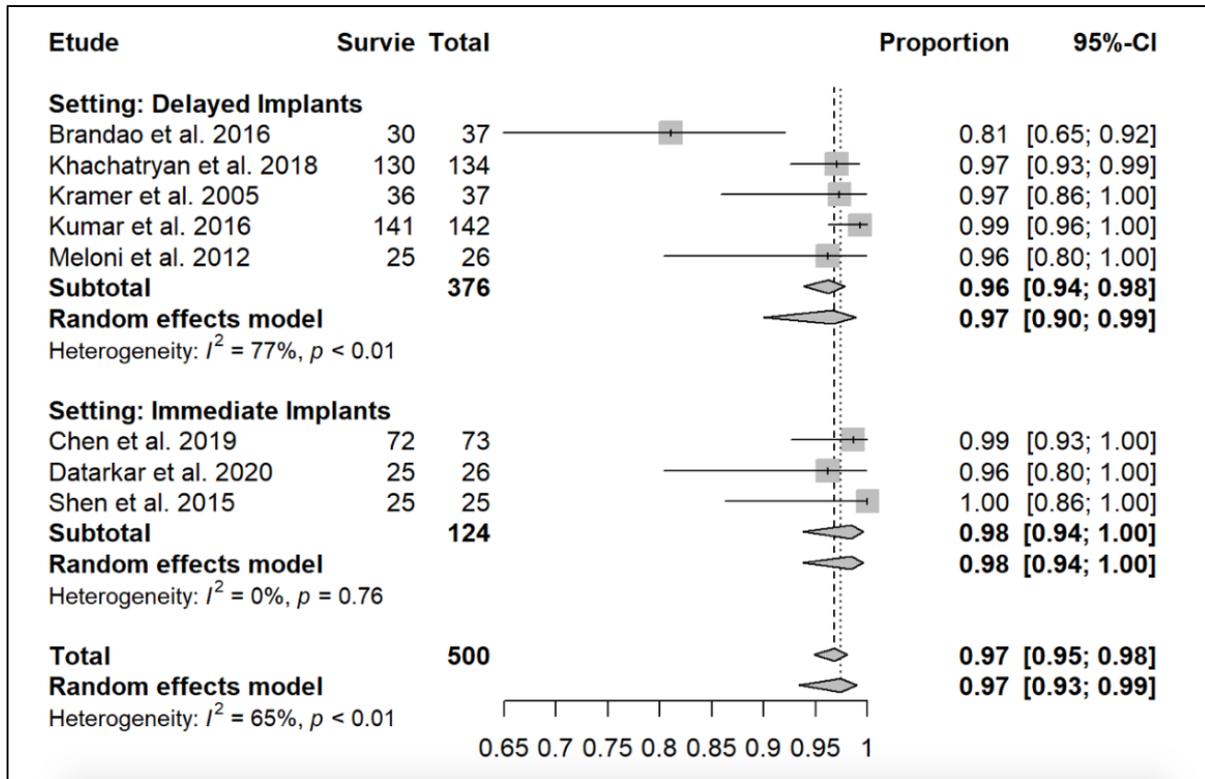


Source : Fabien Valet et auteur, 2021.

Comme les taux de réussite pouvaient varier en fonction du délai d'implantation (immédiat ou différé), une analyse de sensibilité a été réalisée (Figure 6).

* Le forest plot (graphique en forêt) est un graphique représentant les diverses études incluses dans une méta-analyse. Les résultats de chaque étude sont représentés sous la forme d'un carré ou d'un point, avec l'intervalle de confiance, et placés les uns en regard des autres. Les résultats sont également sommés, regroupés, sous la forme d'un losange donnant une évaluation de l'effet global.

Figure 6 : Graphique en forêt du taux de survie implantaire en fonction de délai d'implantation
(analyse en sous-groupe)



Source : Fabien Valet et auteur, 2021.

Lorsque seules les études portant sur la pose d'implants **immédiats** ont été regroupées, **aucune hétérogénéité** n'a été mise en évidence ($I^2=0\%$, $P=0,76$) et le taux de survie a été estimé égal à 98 % (IC 95 % 0,94-1,00).

Lorsque seules les études sur la pose d'implants **différés** ont été regroupées, une **forte hétérogénéité** a été mise en évidence ($I^2=77\%$, $P<0,01$), avec un taux de survie estimé plus faible de 97 % (IC 95 % 0,90-0,99).

3.4 Étude des biais

3.4.1 Biais dans les études

Une évaluation du risque de biais pour les ECR à l'aide du RoB 2 a été effectuée (Tableau 4). Elle a été réalisée indépendamment par les deux auteurs C.I. et C.R.B. dans le cadre du processus d'extraction des données.

Tableau 4 : Analyse des biais (selon le RoB 2) pour les études contrôlées randomisées

Étude	Génération d'une séquence de randomisation	Secret d'attribution	Biais de performance	Biais de détection	Biais de migration	Biais de notification	Autres biais
Brandao et al. 2016	Faible	Faible	Élevé	Élevé	Faible	Faible	Indéterminé
Kumar et al. 2016	Faible	Faible	Élevé	Élevé	Faible	Faible	Indéterminé

Source : Auteur, 2021.

Pour les études non randomisées, l'évaluation du risque de biais à l'aide de l'outil ROBINS-I (Annexe 1) est résumée dans le tableau 5.

Tableau 5 : Analyse des biais (selon le ROBINS-I) pour les études de suivi de cohorte

Étude	Facteurs de confusion	Biais de sélection des participants	Biais dans la classification des interventions	Déviations par rapport aux interventions	Biais due aux données manquantes	Biais de mesure des résultats	Biais de sélection des résultats
Chen et al. 2019	Moderé	Faible	Faible	Moderé	Faible	Moderé	Moderé
Datarkar et al. 2020	Moderé	Faible	Faible	Faible	Sérieux	Moderé	Moderé
Khachatryan et al. 2018	Moderé	Faible	Faible	Faible	Faible	Moderé	Moderé
Kramer et al. 2005	Moderé	Faible	Faible	Moderé	Moderé	Moderé	Moderé
Meloni et al. 2012	Moderé	Faible	Faible	Moderé	Faible	Moderé	Moderé
Shen et al. 2015	Moderé	Faible	Faible	Moderé	Faible	Moderé	Moderé

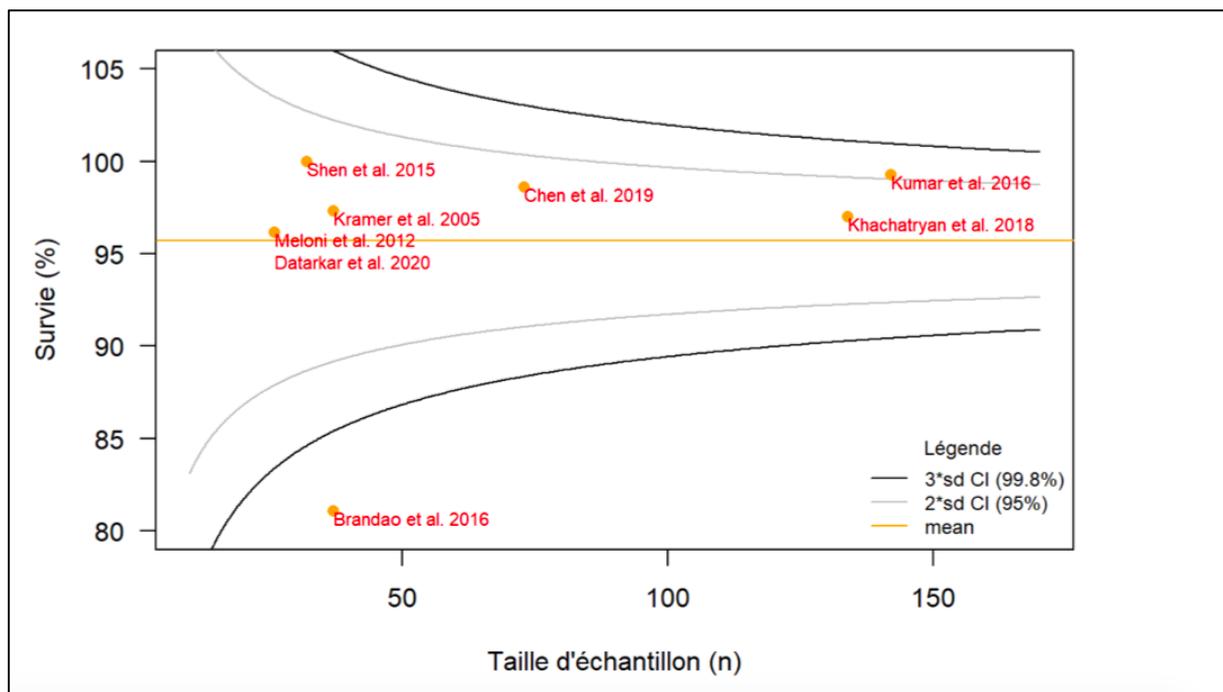
Source : Auteur, 2021.

3.4.2 Biais de publication

Les analyses de biais ont encouragé le rejet de l'étude de Brandao et al. (Figure 7).

Cependant, l'objectif principal des méta-analyses est de mettre en commun et de prendre en compte l'hétérogénéité au sein des études, c'est pourquoi, en accord avec le biostatisticien, cette étude a été conservée.

Figure 7 : Graphique en entonnoir (funnel plot[†]) des différentes études



Source : Auteur, 2021.

[†] Le funnel plot est une représentation visuelle en nuage de point, représentant pour chaque étude la valeur estimée du traitement en fonction de la taille de l'échantillon. Il permet de vérifier l'existence d'un biais de publication dans une revue systématique ou une méta-analyse étudiant la même population. Plus un point est éloigné de la valeur moyenne (représentée par la ligne orange), plus il y a un risque de biais.

4 : Discussion

4.1 Comparaison du taux de survie implantaire issu de la méta-analyse à celui de la population générale

L'objectif de cette méta-analyse est d'estimer le taux de survie implantaire après 1 an de mise en charge prothétique dans la mandibule reconstruite par lambeau vascularisé de fibula.

Les résultats montrent un taux de survie implantaire de 97 % après 1 an de mise en charge avec un intervalle de confiance à 95 %. Ce taux est légèrement inférieur à celui que l'on retrouve dans la population générale à 1 an. En fonction du nombre, du type d'implants utilisés et la nature amovible ou fixe de la prothèse, celui-ci se situe entre 98 et 100 % (60) (61).

Néanmoins, 97 % de taux de survie à 1 an reste un très bon résultat. Ainsi, la pose d'implants dans la fibula à la mandibule associée à des prothèses implanto-portées, est un traitement recommandé pour restaurer la continuité de l'arcade dentaire et rétablir la fonction masticatoire, l'esthétique et la qualité de vie chez les patients atteints de tumeurs mandibulaires.

4.2 Risques de biais

Le premier risque de biais à considérer dans une méta-analyse est l'exhaustivité. Dans cette étude, un effort a été réalisé pour garantir l'exhaustivité de la recherche des essais à considérer et limiter les biais (62) (63) (64).

En effet, nous avons effectué une recherche sur de multiples bases bibliographiques informatisées (PubMed, Cochrane Library, Scopus) associée à une recherche manuelle et une recherche ascendante à partir des articles. Cependant dans cette méta-analyse, comme dans toute synthèse, même avec une recherche bibliographique poussée, nous n'avons pas accès aux essais non publiés. Il existe donc un risque de ne travailler que sur des essais positifs, ce qui conduit à une surestimation du traitement. C'est donc un premier biais de cette méta-analyse.

Le second biais est lié aux essais eux-mêmes. Si les informations sources sont potentiellement biaisées, le résultat de la méta-analyse l'est aussi. Seule une sélection adéquate des essais garantit une bonne qualité méthodologique du résultat (65). Une méthode stricte de sélection des articles avec des critères d'inclusion et d'exclusion bien définis, et une analyse des risques de biais ont permis de limiter ces risques. En effet, seul un petit nombre d'articles a été sélectionné pour cette revue systématique

car seuls les essais cliniques prospectifs, études de suivi de cohorte ou ECR, ont été considérés comme ayant un niveau de preuve scientifique suffisant. Les biais potentiels sont susceptibles d'être plus importants pour les études non randomisées que pour les ECR, de sorte que les résultats doivent toujours être interprétés avec prudence lorsqu'ils sont inclus dans des examens et des méta-analyses.

Le troisième risque de biais est lié à une analyse statistique rigoureuse, notamment eu égard à l'homogénéité des résultats. Dans une méta-analyse, l'homogénéité implique une compatibilité mathématique entre les résultats de chaque essai individuel (66).

En effet, la méta-analyse cherche à estimer une valeur qui, par hypothèse, est considérée comme commune à tous les essais. Dans cette méta-analyse, une hétérogénéité modérée a été calculée statistiquement ($P < 0,01$; $I^2 = 65\%$). Cette hétérogénéité statistique est observée sur le graphique en entonnoir (Figure 7). On remarque que l'étude de Brandao et al. est une valeur « aberrante » sur le graphique. À noter que l'exclusion de cette étude ferait chuter l'hétérogénéité à 0 %. Le choix a été assumé de cependant la conserver, en identifiant la composante qui induit l'hétérogénéité. Celle-ci est due à la perte de 6 implants chez un même patient, dans une étude sélectionnée qui comporte uniquement 8 patients (effectif faible), pour un total de 37 implants. Nous avons adopté un modèle à effets mixtes dans les graphiques en forêt pour en tenir compte (Figure 5 et 6).

D'autres paramètres sont à prendre en compte en cas d'hétérogénéité statistique : les données individuelles des patients inclus dans les études et la standardisation des critères de jugement (taux de survie versus taux de succès). D'une part, les données individuelles comme l'âge et le sexe des patients étaient absentes ou incomplètes dans 3 études (56) (17) (59). D'autre part, la majorité des auteurs mentionnent dans leurs articles un taux de succès (55) (29) (56) (17) (59), alors que d'autres évoquent un taux de survie (58) (27) (57). Certains auteurs (55) (56) évoquent un taux de succès, sans définir de critères. Cependant, un taux de succès est corrélé à la validation d'un certain nombre de critères comme l'absence de douleurs, mobilités et suppurations, un sondage inférieur à 5 mm, une POM implantaire inférieure ou égale à 1,5 mm la première année (Partie 2.3.3). Par conséquent, ces auteurs indiquent donc en réalité un taux de survie.

Shen et al. associent critères de succès et critères de survie de manière confuse, en ne citant que les critères de succès d'Albrektsson de 1986. Dans cet article, Albrektsson et al. définissent des critères de succès (Figure 8) complétés par une POM qui doit être inférieure à 1,5 mm à 1 an par d'autres auteurs (33) (34). Dans ce contexte, nous avons considéré, comme l'auteur, que nous étions face à un taux de survie implantaire pour cette étude.

Figure 8 : Critères de succès selon Albrektsson et al. 1986

NIH-Proposal, Schnitman and Shulman, ¹⁸ 1979	Proposal by Albrektsson, Zarb, Worthington, and Eriksson, 1986
1. Mobility of less than 1 mm in any direction.	1. That an individual, unattached implant is immobile when tested clinically.
2. Radiologically observed radiolucency graded but no success criterion defined.	2. That a radiograph does not demonstrate any evidence of peri-implant radiolucency.
3. Bone loss no greater than a third of the vertical height of the implant.	3. That vertical bone loss be less than 0.2 mm annually following the implant's first year of service.
4. Gingival inflammation amenable to treatment. Absence of symptoms and infection, absence of damage to adjacent teeth, absence of paresthesia and anesthesia or violation of the mandibular canal, maxillary sinus, or floor of the nasal passage.	4. That individual implant performance be characterized by an absence of persistent and/or irreversible signs and symptoms such as pain, infections, neuropathies, paresthesia, or violation of the mandibular canal.
5. To be considered successful, the dental implant should provide functional service for five years in 75% of the cases.	5. That, in the context of the above, a successful rate of 85% at the end of a five-year observation period and 80% at the end of a ten-year period be a minimum criterion for success.

Source : Albrektsson et al., « The long-term efficacy of currently used dental implants: a review and proposed criteria of success », 1986.

Meloni et al. définissent leurs propres critères de succès à 1 an, qui ne rejoignent que partiellement les critères de succès implantaires défini par la communauté scientifique. Là encore, une confusion apparaît entre critères de succès et critères de survie, car dans la suite de l'article, Meloni ne rapporte que des taux de survie. En conséquence, afin d'harmoniser la terminologie dans cette méta-analyse, nous considérons les implants de cet article comme des taux de survie implantaire.

Datarkar et al. quant à eux, évoquent dans la partie matériel et méthode de leur article les critères d'Albrektsson en tant que critères de survie, alors qu'il s'agit de critères de succès. De plus, dans la bibliographie, ils ne citent pas le bon article. Là encore, nous considérons les implants de cet article comme des taux de survie implantaire.

Kumar et al. évoquent les critères de succès définis par Buser et al. en 1990 (67). Or, ces critères de succès ne sont pas clairement identifiables dans la référence bibliographique que l'auteur indique dans son article. Le succès d'un implant ne pouvant pas être distinctement défini, nous avons considéré les taux indiqués dans leur article comme étant des taux de survie.

Kramer et al. font en revanche référence dans leur étude à des critères de succès définis par Naert et al. en 1992 (68) qui sont l'absence de douleurs ou d'infection, l'absence de mobilité et l'absence de radioclarité péri-implantaire. Ce ne sont pas les critères de succès habituellement utilisés par la communauté scientifique, mais cela reste le seul article évoquant réellement un taux de succès parmi les 8 de cette méta-analyse.

Finalement, afin d'homogénéiser les données et de pouvoir les comparer plus facilement, nous n'avons évoqué dans cette méta-analyse que des taux de survie, car un seul article défini correctement des taux de succès, même si ce ne sont pas ceux couramment admis par la communauté scientifique.

4.3 Limites

Une méta-analyse permet de combiner le résultat de plusieurs études pour faire une synthèse objective selon un protocole précis et reproductible. Dans ce contexte, la qualité des études et des informations pertinentes récoltée est primordiale. Ainsi, les limites et imprécisions des articles qui y sont inclus, doivent être explorées.

Quelles étaient les limites et imprécisions des articles dans cette méta-analyse ?

D'abord, il nous a été par exemple difficile de déterminer la nature prospective ou rétrospective de 3 articles (56) (29) (69). Un courriel a été envoyé à chaque auteur pour obtenir plus de précisions. Malgré plusieurs relances, nous sommes restés sans réponses pour l'étude de Brauner, qui a donc été exclue de cette revue systématique.

Ensuite, pour 2 auteurs, les échecs implantaires ne sont pas précisés. Dholam et al. (53) ne donnent pas le nombre exact d'implants à la mandibule, ni la localisation des 3 implants en échec. Cet article a donc été exclus. Kramer et al. ne précisent pas la localisation du seul implant non ostéointégré de leur article (17). Nous avons toutefois décidé de garder cet article pour l'analyse en considérant ce seul échec comme étant à la mandibule. En effet, dans cette étude les patients présentent très majoritairement (75 %) une reconstruction mandibulaire et le nombre exact d'implants à la mandibule est connu. À noter que la conservation de cet article diminue le taux de survie implantaire de cette méta-analyse. Datarkar et al. (29) indiquent un taux de survie de 97,1 % dans leur étude sans donner le nombre d'échecs. Après demande par courriel, l'auteur nous confirme qu'il n'y a eu qu'un seul échec implantaire. Il y a donc une erreur dans l'article sur le calcul du taux de survie qui est de 96,1 % une fois recalculé (25 implants en survie sur 26).

De plus, les dimensions et marques implantaires sont souvent incomplètes voire absentes (58) (55) (29) (56) (57). Ces paramètres peuvent influencer sur le taux de survie implantaire.

En outre, les mesures de la POM autour des implants est réalisée sur des clichés radiographiques. Idéalement, les mesures doivent être réalisées sur le même type d'images (70). Dans cette méta-analyse, la POM a été mesurée sur des clichés radiographiques de nature différentes : radiographies

panoramiques (29) (59), radiographies rétro-alvéolaires standardisées (56) (57), tomographies informatisées et les tomographies informatisées à faisceau conique (CBCT) (55) (27). Dans la littérature scientifique (70) (71), diverses techniques d'imagerie ont été utilisées pour mesurer la POM dont la précision a été évaluée sur des mâchoires provenant d'animaux ou de cadavres humains. Celles-ci ont montré à plusieurs reprises que les radiographies panoramiques manquent de reproductibilité et de résolution en raison des distorsions de structure et des superpositions. Les tomographies sont affectées par des artefacts métalliques combinés à une dose d'exposition excessive. Ainsi, la précision de la mesure de la POM autour des implants est dépendante du protocole radiographique utilisé, moins précis avec une radiographie panoramique dentaire qu'avec un CBCT ou une radiographie rétro-alvéolaire standardisée (71).

Dans cette méta-analyse, 4 études rapportent la POM à 1 an (55) (17) (59) (57) et une à 6 mois (56) sur des radiographies. Compte tenu des supports radiographiques différents utilisés pour les mesures, il n'a pas été envisagé une étude de sous-groupe de la POM qui auraient été considérée comme non pertinente.

Enfin, les résultats de taux de survie présentés dans cette méta-analyse sont à 1 an de suivi après mise en charge. Le suivi des études est majoritairement compris entre 12 et 36 mois, avec une seule à 5 ans (57). Une étude à 1 an est suffisante pour établir l'ostéointégration des implants, les études de plus longue durée permettent d'évaluer la conservation ou la perte de cette ostéointégration. Cependant, des études avec des durées de suivi plus longues sont nécessaires pour établir la pérennité des taux de succès implantaires à moyen et long terme. Ainsi, les futures recherches devront se concentrer sur les résultats à moyen et long terme des implants, avec des échantillons de plus grande taille afin d'évaluer la performance clinique des prothèses implantaires dans cette population cible.

4.4 Études de sous-groupe

Différents paramètres pertinents ont été identifiés dans cette méta-analyse. Il s'agit du délai de l'implantation, le type des tumeurs et la réalisation d'une radiothérapie complémentaire.

Parmi ces paramètres, le délai de l'implantation a fait l'objet d'un sous-groupe d'analyse statistique. En revanche, le type des tumeurs et la radiothérapie complémentaire n'ont pas pu faire l'objet d'une analyse statistique de sous-groupe.

4.4.1 Délai d'implantation

Pour rappel la mise en place immédiate des implants dans la fibula est réalisée au moment de l'exérèse de la tumeur et la reconstruction de l'arc mandibulaire. Le taux de survie semble meilleur avec un placement immédiat des implants (98 %) par rapport à un placement différé (97 %). De plus, aucune hétérogénéité (I2 = 0 %) n'a été détectée dans notre sous-groupe avec implantation immédiate, montrant ainsi un taux de survie fiable. Il faut cependant nuancer ce résultat. Il a été réalisé avec seulement 3 études, incluant les 2 plus récentes de cette méta-analyse, et comparé avec un sous-groupe caractérisé par une forte hétérogénéité. Cette estimation du taux de survie est par conséquent moins fiable, du fait du plus grand nombre d'études dans le sous-groupe en implantation différée qui comporte des protocoles opératoires variés. Il semble nécessaire de réaliser à l'avenir des essais cliniques bien construits afin de vérifier la pertinence de la technique d'implantation immédiate dans ce type de reconstruction mandibulaire. Elle est étroitement associée au développement de l'outil numérique et des nouvelles technologies, et permettrait d'améliorer la qualité de vie dans la prise en charge des patients en évitant une chirurgie supplémentaire, mais également un gain de temps dans la réalisation de la réhabilitation prothétique.

Ce résultat corrobore ceux rapportés dans la revue systématique de Panchal et al. (9), bien qu'elle soit réalisée avec une population cible différente de celle étudiée dans notre méta-analyse. Les patients inclus dans leur étude ont des greffes de fibula à la mandibule ou au maxillaire. De plus, l'auteur ne distingue pas les résections faisant suite à des tumeurs ou à des traumatismes. Cependant, cette revue systématique souligne également le manque d'études et d'essais cliniques bien construits et l'insuffisance de données sur cette technique. Il n'existe par exemple à ce jour aucune publication comparant les deux techniques. Une ou plusieurs études comme des ECR répondants aux critères CONSORT (72), semblent nécessaires pour connaître l'influence du délai d'implantation sur le taux de survie.

4.4.2 Types de tumeurs

Le type de tumeurs a pu être identifié dans la plupart des études. Cependant certaines manquent de précision à ce sujet comme celles de Kumar et al., Meloni et al. ou encore Kramer et al. (59) (27) (17). Kumar et al. regroupent toutes les tumeurs bénignes et toutes les tumeurs malignes ensemble, tandis que Meloni et al. évoquent des cancers oraux, sans donner plus de détails.

Dans l'étude de Kramer et al., il n'est pas possible d'identifier la localisation précise du type de tumeurs maxillaire ou mandibule.

Dans leur revue systématique (9), Panchal et al. rapportent un tableau de résultat identifiant la nature bénigne ou maligne des tumeurs. Cependant ce tableau est peu pertinent car il classe et répartit les études totalement malignes, majoritairement malignes, mixtes ou sans tumeurs malignes. Ce classement n'est pas bien défini car il est impossible d'avoir une définition précise du terme « mixte » dans ce classement. S'agit-il de la mixité entre tumeurs bénignes et malignes ou de la mixité entre tumeurs malignes avec d'autres pertes de substance comme les traumatismes ou les tentatives de suicides ? Par exemple l'article de Meloni et al. (27) indexé comme « mixte », comporte des patients atteints de cancer oraux mais aussi des patients ayant subi des traumatismes par armes à feu...

L'autre revue systématique de Wijbenga et al. (8), traitant de la qualité de vie des patients après reconstruction maxillo-faciale par lambeaux de fibula et réhabilitation dentaire, ne fournit aucune indication sur le type de tumeurs.

La population ciblée dans cette méta-analyse correspond à des patients ayant eu une résection segmentaire de la mandibule à la suite de tumeurs de la tête et du cou. Ainsi les patients ayant eu des traumatismes ou des atrophies ont été exclus de notre analyse.

4.4.3 Radiothérapie

Parmi les 8 études sélectionnées, seulement 3 mentionnent le traitement complémentaire de radiothérapie (58) (59) (27). Ce faible nombre d'études est surprenant, car la radiothérapie est un traitement complémentaire utilisé en routine dans notre population cible. Cependant, il peut s'expliquer par la prédominance de tumeurs bénignes dans cette méta-analyse (Figure 4), nécessitant moins fréquemment ce traitement complémentaire.

Par ailleurs, l'insuffisance d'études et de patients avec traitement complémentaire par radiothérapie rend impossible une analyse statistique par sous-groupe. Même au sein des 3 études qui font référence à ce traitement complémentaire, la proportion de patients concernés ne dépasse pas 50 % des effectifs. Nous ne pouvons donc pas conclure sur l'influence de ce traitement.

Le traitement de radiothérapie complémentaire est toutefois évoqué dans la revue systématique de Wijbenga et al. (8) et Panchal et al. (9), où le taux de survie implantaire est plus faible chez le groupe irradié. Le taux de survie serait meilleur lorsque la radiothérapie est effectuée après la pose d'implants plutôt que lorsqu'elle est effectuée avant.

A noter que certains auteurs comme Larsen (73), Granström (74) ou Sclaroff (75) suggèrent l'utilisation d'oxygénothérapie hyperbare (OHB) avant la pose d'implants, lorsque l'os a été exposé lors d'une

radiothérapie. Dans leur étude de 1995, Barber et al. (76) n'observent aucun échec implantaire après 6 mois de mise en charge avec l'utilisation de cette technique.

Conclusion

La pose d'implants dans des lambeaux vascularisés de fibula à la mandibule est une technique éprouvée cliniquement depuis plus de 20 ans. Elle améliore les différentes fonctions orales, l'esthétique et la qualité de vie des patients atteints de tumeurs mandibulaire. Les résultats de cette méta-analyse montrent un taux de survie implantaire de 97 % après mise en charge à un an. Cette technique est donc recommandée chez des patients candidat à une reconstruction mandibulaire segmentaire après résection tumorale.

L'implantation peut se faire le jour de la greffe de manière immédiate ou de manière différée lors d'un second temps chirurgical. Une tendance se dégage ces dernières années en faveur d'un taux de survie meilleur avec une pose d'implants immédiate. Celle-ci est aidée par le développement de l'outil numérique et des nouvelles technologies, qui permettent des planifications chirurgicales virtuelles et ainsi un placement précis des implants, accélérant la mise en place de futures restaurations prothétiques. Cependant, il n'est pas encore possible de privilégier l'une des deux techniques, compte tenu à l'heure actuelle de l'absence d'études comparatives bien construites.

La radiothérapie, traitement complémentaire de l'exérèse des tumeurs malignes mandibulaire, est retrouvée dans très peu d'études incluses dans cette méta-analyse. Il nous est par conséquent difficile de conclure sur une influence quelconque sur le taux de survie implantaire dans la fibula à la mandibule. Néanmoins, les deux revues systématiques précédemment réalisées qui étudient des populations cibles avec des critères d'inclusion plus larges, montrent un taux de survie implantaire plus faible chez les patients ayant subi ce traitement. De plus, il semble meilleur lorsque la radiothérapie a été réalisée après la pose d'implants et dans le cas d'oxygénothérapie hyperbare.

Enfin, l'analyse des articles sur le sujet met en évidence certaines limites. Toutes les données cliniques devront être détaillées et accessibles, afin qu'elles puissent être exploitées pour de futures méta-analyses. Pour limiter les biais, les futures études devront suivre des protocoles standardisés, être prospective et si possible contrôlées et randomisées. De plus, pour évaluer la pérennité du traitement sur le moyen et long terme, la durée de suivi devra être plus longue. C'est dans ce cadre qu'il sera alors possible de tester l'hypothèse d'un bénéfice du traitement implantaire immédiat dans la greffe pédiculé de fibula à la mandibule par rapport à une implantation différée.

Bibliographie

1. Aupérin A. Epidemiology of head and neck cancers: an update. *Curr Opin Oncol.* 2020;32(3):178-86.
2. Haute Autorité de Santé. ALD n°30 - Cancer des voies aéro-digestives supérieures [Internet]. Saint-Denis La Plaine : HAS ; 2012. Disponible sur: <https://www.has-sante.fr/> et <https://www.e-cancer.fr/>
3. Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Colonna M, Dantony E, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 1 - Tumeurs solides [Internet]. Saint-Maurice (Fra) : Santé publique France; 2019 p. 372. Disponible sur: <http://www.santepubliquefrance.fr/> ; <https://geodes.santepubliquefrance.fr> ; <http://lesdonnees.e-cancer.fr/> ; <https://www.e-cancer.fr/>
4. Guizard A-V, Hammam K, Lecoffre C, De Brauer C, Coureau G, Trétarre B, et al. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018 - Cavité buccale [Internet]. Boulogne-Billancourt : Institut national du cancer; 2020 p. 12. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/> et <https://www.santepubliquefrance.fr>
5. Hidalgo DA. Fibula free flap : a new method of mandible reconstruction. *Plast Reconstr Surg.* 1989;84(1):71-9.
6. Braga-Silva J, Jaeger MRO, Favalli PPS. Reconstruction mandibulaire : les lambeaux microchirurgicaux de crête iliaque et péroné. *Ann Chir Plast Esthet.* 2005;50(1):49-55.
7. Awad ME, Altman A, Elrefai R, Shipman P, Looney S, Elsalanty M. The use of vascularized fibula flap in mandibular reconstruction : a comprehensive systematic review and meta-analysis of the observational studies. *J Craniomaxillofac Surg.* 2019;47(4):629-41.
8. Wijbenga JG, Schepers RH, Werker PMN, Witjes MJH, Dijkstra PU. A systematic review of functional outcome and quality of life following reconstruction of maxillofacial defects using vascularized free fibula flaps and dental rehabilitation reveals poor data quality. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2016;69(8):1024-36.
9. Panchal H, Shamsunder MG, Petrovic I, Rosen EB, Allen RJ, Hernandez M, et al. Dental implant survival in vascularized bone flaps : a systematic review and meta-analysis. *Plast Reconstr Surg.* 2020;146(3):637-48.
10. Taylor GI, Miller GD, Ham FJ. The free vascularized bone graft. A clinical extension of microvascular techniques. *Plast Reconstr Surg.* 1975;55(5):533-44.
11. Chiapasco M, Zaniboni M, Boisco M. Augmentation procedures for the rehabilitation of deficient edentulous ridges with oral implants. *Clin Oral Implants Res.* 2006;17 Suppl 2:136-59.
12. Cordeiro PG, Disa JJ, Hidalgo DA, Hu QY. Reconstruction of the mandible with osseous free flaps : a 10-year experience with 150 consecutive patients. *Plast Reconstr Surg.* 1999;104(5):1314-20.

13. Lonie S, Herle P, Paddle A, Pradhan N, Birch T, Shayan R. Mandibular reconstruction : meta-analysis of iliac- versus fibula-free flaps. *ANZ J Surg.* 2016;86(5):337-42.
14. Urken ML, Buchbinder D, Weinberg H, Vickery C, Sheiner A, Biller HF. Primary placement of osseointegrated implants in microvascular mandibular reconstruction. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1989;101(1):56-73.
15. Germain MA, Menard P, Bertrand JC, Luboinski B, Schwaab G, Marandas P, et al. La reconstruction de la mandibule par transplante libre composé de péroné vascularisé. *Chir Memoires Acad Chir.* 1991;117(5-6):445-53.
16. Zlotolow IM, Huryh JM, Piro JD, Lenchewski E, Hidalgo DA. Osseointegrated implants and functional prosthetic rehabilitation in microvascular fibula free flap reconstructed mandibles. *Am J Surg.* 1992;164(6):677-81.
17. Kramer F-J, Dempf R, Bremer B. Efficacy of dental implants placed into fibula-free flaps for orofacial reconstruction. *Clin Oral Implants Res.* 2005;16(1):80-8.
18. Ulkur E, Karagoz H, Kulahci Y, Suer BT, Oksuz S, Kocyigit ID, et al. One-and-a-half-barrel vascularized free fibular flap for the reconstruction of segmental mandibular defect. *J Craniofac Surg.* 2013;24(2):e167-169.
19. Horiuchi K, Hattori A, Inada I, Kamibayashi T, Sugimura M, Yajima H, et al. Mandibular reconstruction using the double barrel fibular graft. *Microsurgery.* 1995;16(7):450-4.
20. Bähr W, Stoll P, Wächter R. Use of the « double barrel » free vascularized fibula in mandibular reconstruction. *J Oral Maxillofac Surg.* 1998;56(1):38-44.
21. He Y, Zhang ZY, Zhu HG, Wu YQ, Fu HH. Double-barrel fibula vascularized free flap with dental rehabilitation for mandibular reconstruction. *J Oral Maxillofac Surg.* 2011;69(10):2663-9.
22. Chang Y-M, Tsai C-Y, Wei F-C. One-stage, double-barrel fibula osteoseptocutaneous flap and immediate dental implants for functional and aesthetic reconstruction of segmental mandibular defects. *Plast Reconstr Surg.* 2008;122(1):143-5.
23. Shugaa-Addin B, Al-Shamiri H-M, Al-Maweri S, Tarakji B. The effect of radiotherapy on survival of dental implants in head and neck cancer patients. *J Clin Exp Dent.* 2016;8(2):e194-200.
24. Deasy JO, Moiseenko V, Marks L, Chao KSC, Nam J, Eisbruch A. Radiotherapy dose-volume effects on salivary gland function. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76(3 Suppl):S58-63.
25. Lalla RV, Sonis ST, Peterson DE. Management of oral mucositis in patients who have cancer. *Dent Clin North Am.* 2008;52(1):61-77, VIII.
26. Marx RE, Johnson RP. Studies in the radiobiology of osteoradionecrosis and their clinical significance. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1987;64(4):379-90.
27. Meloni SM, De Riu G, Pisano M, Massarelli O, Tullio A. Computer assisted dental rehabilitation in free flaps reconstructed jaws : one year follow-up of a prospective clinical study. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2012;50(8):726-31.

28. Chang YM, Santamaria E, Wei FC, Chen HC, Chan CP, Shen YF, et al. Primary insertion of osseointegrated dental implants into fibula osteoseptocutaneous free flap for mandible reconstruction. *Plast Reconstr Surg.* 1998;102(3):680-8.
29. Datarkar AN, Daware S, Kothe S, Oren P, Eitan M. Simultaneous placement of endosseous implants in free fibula flap for reconstruction of mandibular resection defects. *J Craniofac Surg.* 2020;31(5):e483-5.
30. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *J Clin Epidemiol.* 2009;62(10):1006-12.
31. Shea BJ, Hamel C, Wells GA, Bouter LM, Kristjansson E, Grimshaw J, et al. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *J Clin Epidemiol.* 2009;62(10):1013-20.
32. Albrektsson T, Zarb G, Worthington P, Eriksson AR. The long-term efficacy of currently used dental implants: a review and proposed criteria of success. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1986;1(1):11-25.
33. Adell R, Lekholm U, Rockler B, Brånemark PI. A 15-year study of osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. *Int J Oral Surg.* 1981;10(6):387-416.
34. Smith DE, Zarb GA. Criteria for success of osseointegrated endosseous implants. *J Prosthet Dent.* 1989;62(5):567-72.
35. Albrektsson T, Zarb GA. Current interpretations of the osseointegrated response: clinical significance. *Int J Prosthodont.* 1993;6(2):95-105.
36. Misch CE, Perel ML, Wang H-L, Sammartino G, Galindo-Moreno P, Trisi P, et al. Implant success, survival, and failure: the international congress of oral implantologists (ICOI) pisa consensus conference. *Implant Dent.* 2008;17(1):5-15.
37. Galindo-Moreno P, León-Cano A, Ortega-Oller I, Monje A, O Valle F, Catena A. Marginal bone loss as success criterion in implant dentistry: beyond 2 mm. *Clin Oral Implants Res.* 2015;26(4):e28-34.
38. Papaspyridakos P, Chen C-J, Singh M, Weber H-P, Gallucci GO. Success criteria in implant dentistry: a systematic review. *J Dent Res.* 2012;91(3):242-8.
39. Roos-Jansåker A-M, Lindahl C, Renvert H, Renvert S. Nine- to fourteen-year follow-up of implant treatment. Part II: presence of peri-implant lesions. *J Clin Periodontol.* 2006;33(4):290-5.
40. Tarnow DP, Cho SC, Wallace SS. The effect of inter-implant distance on the height of inter-implant bone crest. *J Periodontol.* 2000;71(4):546-9.
41. Ettl T, Junold N, Zeman F, Hautmann M, Hahnel S, Kolbeck C, et al. Implant survival or implant success? Evaluation of implant-based prosthetic rehabilitation in head and neck cancer patients-a prospective observational study. *Clin Oral Investig.* 2020;24(9):3039-47.
42. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2011;343:d5928.

43. Claus B, Michiels B. La valeur de l'outil « Risque de biais » de la Cochrane Collaboration dans les synthèses méthodiques. *Minerva*. 2017;16(4):104-6.
44. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I : a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016;355:i4919.
45. Peters JL, Sutton AJ, Jones DR, Abrams KR, Rushton L. Contour-enhanced meta-analysis funnel plots help distinguish publication bias from other causes of asymmetry. *J Clin Epidemiol*. 2008;61(10):991-6.
46. Light R, Pillemer D. *Summing up : The science of reviewing research*. [Internet]. Harvard University Press. Harvard University Press; 1984. 212 p. Disponible sur: https://scholars.unh.edu/psych_facpub/194
47. Sterne JA, Egger M. Funnel plots for detecting bias in meta-analysis : guidelines on choice of axis. *J Clin Epidemiol*. 2001;54(10):1046-55.
48. Hunter JP, Saratzis A, Sutton AJ, Boucher RH, Sayers RD, Bown MJ. In meta-analyses of proportion studies, funnel plots were found to be an inaccurate method of assessing publication bias. *J Clin Epidemiol*. 2014;67(8):897-903.
49. Zhou B, Chen X, Shi J-P, Fu L-Y, Wang H-L, Wu X-M. Meta-analysis of rates and software implementation. *Chin J Evid-Based Med*. 2014;14(8):1009-16.
50. Luo M-L, Tan H-Z, Zhou Q, Wang S-Y, Cai C, Guo Y-W, et al. Realizing the meta-analysis of single rate in R software. *J Evid-Based Med*. 2013;13(3):181-4.
51. Jaquiéry C, Rohner D, Kunz C, Bucher P, Peters F, Schenk RK, et al. Reconstruction of maxillary and mandibular defects using prefabricated microvascular fibular grafts and osseointegrated dental implants - a prospective study. *Clin Oral Implants Res*. 2004;15(5):598-606.
52. Garrett N, Roumanas ED, Blackwell KE, Freymiller E, Abemayor E, Wong WK, et al. Efficacy of conventional and implant-supported mandibular resection prostheses : study overview and treatment outcomes. *J Prosthet Dent*. 2006;96(1):13-24.
53. Dholam KP, Bachher GK, Yadav PS, Quazi GA, Pusalkar HA. Assessment of quality of life after implant-retained prosthetically reconstructed maxillae and mandibles postcancer treatments. *Implant Dent*. 2011;20(1):85-94.
54. Fenlon MR, Lyons A, Farrell S, Bavisha K, Banerjee A, Palmer RM. Factors affecting survival and usefulness of implants placed in vascularized free composite grafts used in post-head and neck cancer reconstruction. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2012;14(2):266-72.
55. Chen J, Yin P, Li N, Wu L, Jian X, Jiang C. Functional mandibular reconstruction with double-barrel fibular flap and primary osseointegrated dental implants improve facial esthetic outcome. *J Oral Maxillofac Surg*. 2019;77(1):218-25.
56. Khachatryan L, Khachatryan G, Hakobyan G. The treatment of lower jaw defects using vascularized fibula graft and dental implants. *J Craniofac Surg*. 2018;29(8):2214-7.
57. Shen Y-F, Rodriguez ED, Wei F-C, Tsai C-Y, Chang Y-M. Aesthetic and functional mandibular reconstruction with immediate dental implants in a free fibular flap and a low-profile reconstruction plate : five-year follow-up. *Ann Plast Surg*. 2015;74(4):442-6.

58. Brandão TB, Vechiato Filho AJ, Prado Ribeiro AC, Gebrim EMMS, Bodard A-G, da Silva DP, et al. Evaluation of use of acrylic resin-based surgical guide in the function and quality of life provided by mandibular prostheses with microvascular free fibula flap : a four-year, randomized, controlled trial. *J Prosthet Dent.* 2016;116(3):457-463.e2.
59. Kumar VV, Ebenezer S, Kämmerer PW, Jacob PC, Kuriakose MA, Hedne N, et al. Implants in free fibula flap supporting dental rehabilitation - Implant and peri-implant related outcomes of a randomized clinical trial. *J Craniomaxillofac Surg.* 2016;44(11):1849-58.
60. Papaspyridakos P, Mokti M, Chen C-J, Benic GI, Gallucci GO, Chronopoulos V. Implant and prosthodontic survival rates with implant fixed complete dental prostheses in the edentulous mandible after at least 5 years : a systematic review. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2014;16(5):705-17.
61. Tsigarida A, Chochlidakis K. A comparison between fixed and removable mandibular implant-supported full-arch prostheses : an overview of systematic reviews. *Int J Prosthodont.* 2021;34:s85-92.
62. Dickersin K, Hewitt P, Mutch L, Chalmers I, Chalmers TC. Perusing the literature : comparison of Medline searching with a perinatal trials database. *Control Clin Trials.* 1985;6(4):306-17.
63. Dickersin K, Scherer R, Lefebvre C. Identifying relevant studies for systematic reviews. *BMJ.* 1994;309(6964):1286-91.
64. Poynard T, Conn HO. The retrieval of randomized clinical trials in liver disease from the medical literature. A comparison of MEDLARS and manual methods. *Control Clin Trials.* 1985;6(4):271-9.
65. Cucherat M. La méta-analyse des essais thérapeutiques. *Courr L'Arcol SFA.* 2000;2(4).
66. Higgins JPT, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions : Cochrane book series.* Wiley–Blackwell. 2008. 672 p.
67. Buser D, Weber HP, Lang NP. Tissue integration of non-submerged implants. 1-year results of a prospective study with 100 ITI hollow-cylinder and hollow-screw implants. *Clin Oral Implants Res.* 1990;1(1):33-40.
68. Naert I, Quirynen M, van Steenberghe D, Darius P. A six-year prosthodontic study of 509 consecutively inserted implants for the treatment of partial edentulism. *J Prosthet Dent.* 1992;67(2):236-45.
69. Brauner E, Di Carlo S, Ciolfi A, Pompa G, Jamshir S, De Angelis F, et al. Use of porous implants for the prosthetic rehabilitation of fibula free flap reconstructed patients. *J Craniofac Surg.* 2019;30(4):1163-9.
70. Naveau A, Shinmyozu K, Moore C, Avivi-Arber L, Jokerst J, Koka S. Etiology and measurement of peri-implant crestal bone loss (CBL). *J Clin Med.* 2019;8(2):E166.
71. Bohner LOL, Mukai E, Oderich E, Porporatti AL, Pacheco-Pereira C, Tortamano P, et al. Comparative analysis of imaging techniques for diagnostic accuracy of peri-implant bone defects : a meta-analysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2017;124(4):432-440.e5.

72. Altman DG, Schulz KF, Moher D, Egger M, Davidoff F, Elbourne D, et al. The revised CONSORT statement for reporting randomized trials : explanation and elaboration. *Ann Intern Med.* 2001;134(8):663-94.
73. Larsen PE, Stronczek MJ, Beck FM, Rohrer M. Osteointegration of implants in radiated bone with and without adjunctive hyperbaric oxygen. *J Oral Maxillofac Surg.* 1993;51(3):280-7.
74. Granström G, Jacobsson M, Tjellström A. Titanium implants in irradiated tissue : benefits from hyperbaric oxygen. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1992;7(1):15-25.
75. Sclaroff A, Haughey B, Gay WD, Paniello R. Immediate mandibular reconstruction and placement of dental implants. At the time of ablative surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1994;78(6):711-7.
76. Barber HD, Seckinger RJ, Hayden RE, Weinstein GS. Evaluation of osseointegration of endosseous implants in radiated, vascularized fibula flaps to the mandible : a pilot study. *J Oral Maxillofac Surg.* 1995;53(6):640-4; discussion 644-645.

Table des figures

Figure 1 : Prélèvement d'un lambeau de fibula	6
Figure 2 : Diagramme de flux, illustrant la stratégie de recherche et le processus de sélection	20
Figure 3 : Proportion (en pourcentage) des implants posés en fonction du délai d'implantation	21
Figure 4 : Proportion et type des tumeurs retrouvées dans la revue systématique	22
Figure 5 : Graphique en forêt (forest plot) du taux de survie implantaire de chaque étude incluse ...	25
Figure 6 : Graphique en forêt du taux de survie implantaire en fonction de délai d'implantation (analyse en sous-groupe).....	26
Figure 7 : Graphique en entonnoir (funnel plot) des différentes études.....	28
Figure 8 : Critères de succès selon Albrektsson et al. 1986	31

Table des tableaux

Tableau 1 : Critères d'inclusion et d'exclusion	13
Tableau 2 : Raisons d'exclusion des articles prospectifs.....	19
Tableau 3 : Aperçu général des caractéristiques de chaque étude incluse dans la revue systématique	23
Tableau 4 : Analyse des biais (selon le RoB 2) pour les études contrôlées randomisées	27
Tableau 5 : Analyse des biais (selon le ROBINS-I) pour les études de suivi de cohorte	27

Annexes 1 : outils ROBINS-I

The Risk Of Bias In Non-randomized Studies – of Interventions (ROBINS-I) assessment tool

(version for cohort-type studies)

Developed by: Jonathan AC Sterne, Miguel A Hernán, Barnaby C Reeves, Jelena Savović, Nancy D Berkman, Meera Viswanathan, David Henry, Douglas G Altman, Mohammed T Ansari, Isabelle Boutron, James Carpenter, An-Wen Chan, Rachel Churchill, Asbjørn Hróbjartsson, Jamie Kirkham, Peter Jüni, Yoon Loke, Terri Pigott, Craig Ramsay, Deborah Regidor, Hannah Rothstein, Lakhbir Sandhu, Pasqualina Santaguida, Holger J Schünemann, Beverly Shea, Ian Shrier, Peter Tugwell, Lucy Turner, Jeffrey C Valentine, Hugh Waddington, Elizabeth Waters, Penny Whiting and Julian PT Higgins

Version 1 August 2016



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

ROBINS-I tool (Stage I): At protocol stage

Specify the review question

Participants	
Experimental intervention	
Comparator	
Outcomes	

List the confounding domains relevant to all or most studies

--

List co-interventions that could be different between intervention groups and that could impact on outcomes

--

1

ROBINS-I tool (Stage II): For each study

Specify a target randomized trial specific to the study

Design	Individually randomized / Cluster randomized / Matched (e.g. cross-over)
Participants	
Experimental intervention	
Comparator	

Is your aim for this study...?

- to assess the effect of *assignment* to intervention
- to assess the effect of *starting and adhering* to intervention

Specify the outcome

Specify which outcome is being assessed for risk of bias (typically from among those earmarked for the Summary of Findings table). Specify whether this is a proposed benefit or harm of intervention.

--

Specify the numerical result being assessed

In case of multiple alternative analyses being presented, specify the numeric result (e.g. RR = 1.52 (95% CI 0.83 to 2.77)) and/or a reference (e.g. to a table, figure or paragraph) that uniquely defines the result being assessed.

--

2

Preliminary consideration of confounders

Complete a row for each important confounding domain (i) listed in the review protocol; and (ii) relevant to the setting of this particular study, or which the study authors identified as potentially important.

"Important" confounding domains are those for which, in the context of this study, adjustment is expected to lead to a clinically important change in the estimated effect of the intervention. "Validity" refers to whether the confounding variable or variables fully measure the domain, while "reliability" refers to the precision of the measurement (more measurement error means less reliability).

(i) Confounding domains listed in the review protocol				
Confounding domain	Measured variable(s)	Is there evidence that controlling for this variable was unnecessary?*	Is the confounding domain measured validly and reliably by this variable (or these variables)?	OPTIONAL: Is failure to adjust for this variable (alone) expected to favour the experimental intervention or the comparator?
			Yes / No / No information	Favour experimental / Favour comparator / No information

(ii) Additional confounding domains relevant to the setting of this particular study, or which the study authors identified as important				
Confounding domain	Measured variable(s)	Is there evidence that controlling for this variable was unnecessary?*	Is the confounding domain measured validly and reliably by this variable (or these variables)?	OPTIONAL: Is failure to adjust for this variable (alone) expected to favour the experimental intervention or the comparator?
			Yes / No / No information	Favour experimental / Favour comparator / No information

* In the context of a particular study, variables can be demonstrated not to be confounders and so not included in the analysis: (a) if they are not predictive of the outcome; (b) if they are not predictive of intervention; or (c) because adjustment makes no or minimal difference to the estimated effect of the primary parameter. Note that "no statistically significant association" is not the same as "not predictive".

Preliminary consideration of co-interventions

Complete a row for each important co-intervention (i) listed in the review protocol; and (ii) relevant to the setting of this particular study, or which the study authors identified as important.

"Important" co-interventions are those for which, in the context of this study, adjustment is expected to lead to a clinically important change in the estimated effect of the intervention.

(i) Co-interventions listed in the review protocol		
Co-intervention	Is there evidence that controlling for this co-intervention was unnecessary (e.g. because it was not administered)?	Is presence of this co-intervention likely to favour outcomes in the experimental intervention or the comparator
		Favour experimental / Favour comparator / No information
		Favour experimental / Favour comparator / No information
		Favour experimental / Favour comparator / No information

(ii) Additional co-interventions relevant to the setting of this particular study, or which the study authors identified as important		
Co-intervention	Is there evidence that controlling for this co-intervention was unnecessary (e.g. because it was not administered)?	Is presence of this co-intervention likely to favour outcomes in the experimental intervention or the comparator
		Favour experimental / Favour comparator / No information
		Favour experimental / Favour comparator / No information
		Favour experimental / Favour comparator / No information

Risk of bias assessment (cohort-type studies)

Responses underlined in green are potential markers for low risk of bias, and responses in **red** are potential markers for a risk of bias. Where questions relate only to sign posts to other questions, no formatting is used.

Bias domain	Signalling questions	Elaboration	Response options
Bias due to confounding	1.1 Is there potential for confounding of the effect of intervention in this study? If N/PN to 1.1: the study can be considered to be at low risk of bias due to confounding and no further signalling questions need be considered	In rare situations, such as when studying harms that are very unlikely to be related to factors that influence treatment decisions, no confounding is expected and the study can be considered to be at low risk of bias due to confounding, equivalent to a fully randomized trial. There is no NI (No information) option for this signalling question.	<u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>PN</u> / <u>N</u>
	If Y/PY to 1.1: determine whether there is a need to assess time-varying confounding:		
	1.2. Was the analysis based on splitting participants' follow up time according to intervention received? If N/PN, answer questions relating to baseline confounding (1.4 to 1.6) If Y/PY, proceed to question 1.3.	If participants could switch between intervention groups then associations between intervention and outcome may be biased by time-varying confounding. This occurs when prognostic factors influence switches between intended interventions.	NA / <u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
	1.3. Were intervention discontinuations or switches likely to be related to factors that are prognostic for the outcome? If N/PN, answer questions relating to baseline confounding (1.4 to 1.6) If Y/PY, answer questions relating to both baseline and time-varying confounding (1.7 and 1.8)	If intervention switches are unrelated to the outcome, for example when the outcome is an unexpected harm, then time-varying confounding will not be present and only control for baseline confounding is required.	NA / <u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
Questions relating to baseline confounding only			
	1.4. Did the authors use an appropriate analysis method that controlled for all the important confounding domains?	Appropriate methods to control for measured confounders include stratification, regression, matching, standardization, and inverse probability weighting. They may control for individual variables or for the estimated propensity score. Inverse probability weighting is based on a function of the propensity score. Each method depends on the assumption that there is no unmeasured or residual confounding.	NA / <u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI

5

	1.5. If Y/PY to 1.4: Were confounding domains that were controlled for measured validly and reliably by the variables available in this study?	Appropriate control of confounding requires that the variables adjusted for are valid and reliable measures of the confounding domains. For some topics, a list of valid and reliable measures of confounding domains will be specified in the review protocol but for others such a list may not be available. Study authors may cite references to support the use of a particular measure. If authors control for confounding variables with no indication of their validity or reliability pay attention to the subjectivity of the measure. Subjective measures (e.g. based on self-report) may have lower validity and reliability than objective measures such as lab findings.	NA / <u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
	1.6. Did the authors control for any post-intervention variables that could have been affected by the intervention?	Controlling for post-intervention variables that are affected by intervention is not appropriate. Controlling for mediating variables estimates the direct effect of intervention and may introduce bias. Controlling for common effects of intervention and outcome introduces bias.	NA / <u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
	Questions relating to baseline and time-varying confounding 1.7. Did the authors use an appropriate analysis method that adjusted for all the important confounding domains and for time-varying confounding?	Adjustment for time-varying confounding is necessary to estimate the effect of starting and adhering to intervention, in both randomized trials and NRSI. Appropriate methods include those based on inverse probability weighting. Standard regression models that include time-updated confounders may be problematic if time-varying confounding is present.	NA / <u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
	1.8. If Y/PY to 1.7: Were confounding domains that were adjusted for measured validly and reliably by the variables available in this study?	See 1.5 above.	NA / <u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
	Risk of bias judgement	See Table 1.	Low / Moderate / Serious / Critical / NI
	Optional: What is the predicted direction of bias due to confounding?	Can the true effect estimate be predicted to be greater or less than the estimated effect in the study because one or more of the important confounding domains was not controlled for? Answering this question will be based on expert knowledge and results in other studies and therefore can only be completed after all of the studies in the body of evidence have been reviewed. Consider the potential effect of each of the unmeasured domains and whether all important confounding domains not controlled for in the analysis would be likely to change the estimate in the same direction, or if one important confounding domain that was not controlled for in the analysis is likely to have a dominant impact.	Favours experimental / Favours comparator / Unpredictable

6

Bias in selection of participants into the study	2.1. Was selection of participants into the study (or into the analysis) based on participant characteristics observed after the start of intervention? If N/PN to 2.1: go to 2.4	This domain is concerned only with selection into the study based on participant characteristics observed <i>after</i> the start of intervention. Selection based on characteristics observed <i>before</i> the start of intervention can be addressed by controlling for imbalances between experimental intervention and comparator groups in baseline characteristics that are prognostic for the outcome (baseline confounding).	Y / PY / PN / N / NI
	2.2. If Y/PY to 2.1: Were the post-intervention variables that influenced selection likely to be associated with intervention? 2.3 If Y/PY to 2.2: Were the post-intervention variables that influenced selection likely to be influenced by the outcome or a cause of the outcome?	Selection bias occurs when selection is related to an effect of either intervention or a cause of intervention and an effect of either the outcome or a cause of the outcome. Therefore, the result is at risk of selection bias if selection into the study is related to both the intervention and the outcome.	NA / Y / PY / PN / N / NI NA / Y / PY / PN / N / NI
	2.4. Do start of follow-up and start of intervention coincide for most participants?	If participants are not followed from the start of the intervention then a period of follow up has been excluded, and individuals who experienced the outcome soon after intervention will be missing from analyses. This problem may occur when prevalent, rather than new (incident), users of the intervention are included in analyses.	Y / PY / PN / N / NI
	2.5. If Y/PY to 2.2 and 2.3, or N/PN to 2.4: Were adjustment techniques used that are likely to correct for the presence of selection biases?	It is in principle possible to correct for selection biases, for example by using inverse probability weights to create a pseudo-population in which the selection bias has been removed, or by modelling the distributions of the missing participants or follow up times and outcome events and including them using missing data methodology. However such methods are rarely used and the answer to this question will usually be "No".	NA / Y / PY / PN / N / NI
	Risk of bias judgement	See Table 1.	Low / Moderate / Serious / Critical / NI
Optional: What is the predicted direction of bias due to selection of participants into the study?	If the likely direction of bias can be predicted, it is helpful to state this. The direction might be characterized either as being towards (or away from) the null, or as being in favour of one of the interventions.	Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable	

7

Bias in classification of interventions	3.1. Were intervention groups clearly defined?	A pre-requisite for an appropriate comparison of interventions is that the interventions are well defined. Ambiguity in the definition may lead to bias in the classification of participants. For individual-level interventions, criteria for considering individuals to have received each intervention should be clear and explicit, covering issues such as type, setting, dose, frequency, intensity and/or timing of intervention. For population-level interventions (e.g. measures to control air pollution), the question relates to whether the population is clearly defined, and the answer is likely to be 'Yes'.	Y / PY / PN / N / NI
	3.2. Was the information used to define intervention groups recorded at the start of the intervention?	In general, if information about interventions received is available from sources that could not have been affected by subsequent outcomes, then differential misclassification of intervention status is unlikely. Collection of the information at the time of the intervention makes it easier to avoid such misclassification. For population-level interventions (e.g. measures to control air pollution), the answer to this question is likely to be 'Yes'.	Y / PY / PN / N / NI
	3.3. Could classification of intervention status have been affected by knowledge of the outcome or risk of the outcome?	Collection of the information at the time of the intervention may not be sufficient to avoid bias. The way in which the data are collected for the purposes of the NRSI should also avoid misclassification.	Y / PY / PN / N / NI
	Risk of bias judgement	See Table 1.	Low / Moderate / Serious / Critical / NI
	Optional: What is the predicted direction of bias due to measurement of outcomes or interventions?	If the likely direction of bias can be predicted, it is helpful to state this. The direction might be characterized either as being towards (or away from) the null, or as being in favour of one of the interventions.	Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

8

Bias due to deviations from intended interventions	If your aim for this study is to assess the effect of assignment to intervention, answer questions 4.1 and 4.2		
	4.1. Were there deviations from the intended intervention beyond what would be expected in usual practice?	Deviations that happen in usual practice following the intervention (for example, cessation of a drug intervention because of acute toxicity) are part of the intended intervention and therefore do not lead to bias in the effect of assignment to intervention. Deviations may arise due to expectations of a difference between intervention and comparator (for example because participants feel unlucky to have been assigned to the comparator group and therefore seek the active intervention, or components of it, or other interventions). Such deviations are not part of usual practice, so may lead to biased effect estimates. However these are not expected in observational studies of individuals in routine care.	Y / PY / PN / N / NI
	4.2. If Y/PY to 4.1: Were these deviations from intended intervention unbalanced between groups and likely to have affected the outcome?	Deviations from intended interventions that do not reflect usual practice will be important if they affect the outcome, but not otherwise. Furthermore, bias will arise only if there is imbalance in the deviations across the two groups.	NA / Y / PY / PN / N / NI
	If your aim for this study is to assess the effect of starting and adhering to intervention, answer questions 4.3 to 4.6		
	4.3. Were important co-interventions balanced across intervention groups?	Risk of bias will be higher if unplanned co-interventions were implemented in a way that would bias the estimated effect of intervention. Co-interventions will be important if they affect the outcome, but not otherwise. Bias will arise only if there is imbalance in such co-interventions between the intervention groups. Consider the co-interventions, including any pre-specified co-interventions, that are likely to affect the outcome and to have been administered in this study. Consider whether these co-interventions are balanced between intervention groups.	Y / PY / PN / N / NI
4.4. Was the intervention implemented successfully for most participants?	Risk of bias will be higher if the intervention was not implemented as intended by, for example, the health care professionals delivering care during the trial. Consider whether implementation of the intervention was successful for most participants.	Y / PY / PN / N / NI	
4.5. Did study participants adhere to the assigned intervention regimen?	Risk of bias will be higher if participants did not adhere to the intervention as intended. Lack of adherence includes imperfect compliance, cessation of intervention, crossovers to the comparator intervention and switches to another active intervention. Consider available information on the proportion of study participants who continued with their assigned	Y / PY / PN / N / NI	

9

		intervention throughout follow up, and answer 'No' or 'Probably No' if this proportion is high enough to raise concerns. Answer 'Yes' for studies of interventions that are administered once, so that imperfect adherence is not possible. We distinguish between analyses where follow-up time after interventions switches (including cessation of intervention) is assigned to (1) the new intervention or (2) the original intervention. (1) is addressed under time-varying confounding, and should not be considered further here.	
4.6. If N/PN to 4.3, 4.4 or 4.5: Was an appropriate analysis used to estimate the effect of starting and adhering to the intervention?	It is possible to conduct an analysis that corrects for some types of deviation from the intended intervention. Examples of appropriate analysis strategies include inverse probability weighting or instrumental variable estimation. It is possible that a paper reports such an analysis without reporting information on the deviations from intended intervention, but it would be hard to judge such an analysis to be appropriate in the absence of such information. Specialist advice may be needed to assess studies that used these approaches. If everyone in one group received a co-intervention, adjustments cannot be made to overcome this. See Table 2	NA / Y / PY / PN / N / NI	
Risk of bias judgement Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from the intended interventions?	If the likely direction of bias can be predicted, it is helpful to state this. The direction might be characterized either as being towards (or away from) the null, or as being in favour of one of the interventions.		

10

Bias due to missing data	5.1 Were outcome data available for all, or nearly all, participants?	"Nearly all" should be interpreted as "enough to be confident of the findings", and a suitable proportion depends on the context. In some situations, availability of data from 95% (or possibly 90%) of the participants may be sufficient, providing that events of interest are reasonably common in both intervention groups. One aspect of this is that review authors would ideally try and locate an analysis plan for the study.	Y / PY / PN / N / NI
	5.2 Were participants excluded due to missing data on intervention status?	Missing intervention status may be a problem. This requires that the <i>intended</i> study sample is clear, which it may not be in practice.	Y / PY / PN / N / NI
	5.3 Were participants excluded due to missing data on other variables needed for the analysis?	This question relates particularly to participants excluded from the analysis because of missing information on confounders that were controlled for in the analysis.	Y / PY / PN / N / NI
	5.4 If PN/N to 5.1, or Y/PY to 5.2 or 5.3: Are the proportion of participants and reasons for missing data similar across interventions?	This aims to elicit whether either (i) differential proportion of missing observations or (ii) differences in reasons for missing observations could substantially impact on our ability to answer the question being addressed. "Similar" includes some minor degree of discrepancy across intervention groups as expected by chance.	NA / Y / PY / PN / N / NI
	5.5 If PN/N to 5.1, or Y/PY to 5.2 or 5.3: Is there evidence that results were robust to the presence of missing data?	Evidence for robustness may come from how missing data were handled in the analysis and whether sensitivity analyses were performed by the investigators, or occasionally from additional analyses performed by the systematic reviewers. It is important to assess whether assumptions employed in analyses are clear and plausible. Both content knowledge and statistical expertise will often be required for this. For instance, use of a statistical method such as multiple imputation does not guarantee an appropriate answer. Review authors should seek naïve (complete-case) analyses for comparison, and clear differences between complete-case and multiple imputation-based findings should lead to careful assessment of the validity of the methods used.	NA / Y / PY / PN / N / NI
	Risk of bias judgement	See Table 2	Low / Moderate / Serious / Critical / NI
Optional: What is the predicted direction of bias due to missing data?	If the likely direction of bias can be predicted, it is helpful to state this. The direction might be characterized either as being towards (or away from) the null, or as being in favour of one of the interventions.	Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable	

11

Bias in measurement of outcomes	6.1 Could the outcome measure have been influenced by knowledge of the intervention received?	Some outcome measures involve negligible assessor judgment, e.g. all-cause mortality or non-repeatable automated laboratory assessments. Risk of bias due to measurement of these outcomes would be expected to be low.	Y / PY / PN / N / NI
	6.2 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	If outcome assessors were blinded to intervention status, the answer to this question would be 'No'. In other situations, outcome assessors may be unaware of the interventions being received by participants despite there being no active blinding by the study investigators; the answer to this question would then also be 'No'. In studies where participants report their outcomes themselves, for example in a questionnaire, the outcome assessor is the study participant. In an observational study, the answer to this question will usually be 'Yes' when the participants report their outcomes themselves.	Y / PY / PN / N / NI
	6.3 Were the methods of outcome assessment comparable across intervention groups?	Comparable assessment methods (i.e. data collection) would involve the same outcome detection methods and thresholds, same time point, same definition, and same measurements.	Y / PY / PN / N / NI
	6.4 Were any systematic errors in measurement of the outcome related to intervention received?	This question refers to differential misclassification of outcomes. Systematic errors in measuring the outcome, if present, could cause bias if they are related to intervention or to a confounder of the intervention-outcome relationship. This will usually be due either to outcome assessors being aware of the intervention received or to non-comparability of outcome assessment methods, but there are examples of differential misclassification arising despite these controls being in place.	Y / PY / PN / N / NI
	Risk of bias judgement	See Table 2	Low / Moderate / Serious / Critical / NI
Optional: What is the predicted direction of bias due to measurement of outcomes?	If the likely direction of bias can be predicted, it is helpful to state this. The direction might be characterized either as being towards (or away from) the null, or as being in favour of one of the interventions.	Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable	

12

Bias in selection of the reported result	Is the reported effect estimate likely to be selected, on the basis of the results, from...		
	7.1. ... multiple outcome <i>measurements</i> within the outcome domain?	For a specified outcome domain, it is possible to generate multiple effect estimates for different measurements. If multiple measurements were made, but only one or a subset is reported, there is a risk of selective reporting on the basis of results.	Y / PY / PN / N / NI
	7.2 ... multiple <i>analyses</i> of the intervention-outcome relationship?	Because of the limitations of using data from non-randomized studies for analyses of effectiveness (need to control confounding, substantial missing data, etc), analysts may implement different analytic methods to address these limitations. Examples include unadjusted and adjusted models; use of final value vs change from baseline vs analysis of covariance; different transformations of variables; a continuously scaled outcome converted to categorical data with different cut-points; different sets of covariates used for adjustment; and different analytic strategies for dealing with missing data. Application of such methods generates multiple estimates of the effect of the intervention versus the comparator on the outcome. If the analyst does not pre-specify the methods to be applied, and multiple estimates are generated but only one or a subset is reported, there is a risk of selective reporting on the basis of results.	Y / PY / PN / N / NI
	7.3 ... different <i>subgroups</i> ?	Particularly with large cohorts often available from routine data sources, it is possible to generate multiple effect estimates for different subgroups or simply to omit varying proportions of the original cohort. If multiple estimates are generated but only one or a subset is reported, there is a risk of selective reporting on the basis of results.	Y / PY / PN / N / NI
	Risk of bias judgement	See Table 2	Low / Moderate / Serious / Critical / NI
Optional: What is the predicted direction of bias due to selection of the reported result?	If the likely direction of bias can be predicted, it is helpful to state this. The direction might be characterized either as being towards (or away from) the null, or as being in favour of one of the interventions.	Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable	

13

Overall bias	Risk of bias judgement	See Table 3.	Low / Moderate / Serious / Critical / NI
	Optional: What is the overall predicted direction of bias for this outcome?		Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

14

Table 1. Reaching risk of bias judgements in ROBINS-I: pre-intervention and at-intervention domains

Judgement	Bias due to confounding	Bias in selection of participants into the study	Bias in classification of interventions
<u>Low risk of bias</u> (the study is comparable to a well-performed randomized trial with regard to this domain)	No confounding expected.	(i) All participants who would have been eligible for the target trial were included in the study; <i>and</i> (ii) For each participant, start of follow up and start of intervention coincided.	(i) Intervention status is well defined; <i>and</i> (ii) Intervention definition is based solely on information collected at the time of intervention.
<u>Moderate risk of bias</u> (the study is sound for a non-randomized study with regard to this domain but cannot be considered comparable to a well-performed randomized trial):	(i) Confounding expected, all known important confounding domains appropriately measured and controlled for; <i>and</i> (ii) Reliability and validity of measurement of important domains were sufficient, such that we do not expect serious residual confounding.	(i) Selection into the study may have been related to intervention and outcome; <i>and</i> The authors used appropriate methods to adjust for the selection bias; <i>or</i> (ii) Start of follow up and start of intervention do not coincide for all participants; <i>and</i> (a) the proportion of participants for which this was the case was too low to induce important bias; <i>or</i> (b) the authors used appropriate methods to adjust for the selection bias; <i>or</i> (c) the review authors are confident that the rate (hazard) ratio for the effect of intervention remains constant over time.	(i) Intervention status is well defined; <i>and</i> (ii) Some aspects of the assignments of intervention status were determined retrospectively.
<u>Serious risk of bias</u> (the study has some important problems);	(i) At least one known important domain was not appropriately measured, or not controlled for; <i>or</i> (ii) Reliability or validity of measurement of an important domain was low enough that we expect serious residual confounding.	(i) Selection into the study was related (but not very strongly) to intervention and outcome; <i>and</i> This could not be adjusted for in analyses; <i>or</i> (ii) Start of follow up and start of intervention do not coincide; <i>and</i> A potentially important amount of follow-up time is missing from analyses; <i>and</i> The rate ratio is not constant over time.	(i) Intervention status is not well defined; <i>or</i> (ii) Major aspects of the assignments of intervention status were determined in a way that could have been affected by knowledge of the outcome.
<u>Critical risk of bias</u> (the study is too problematic to provide any useful evidence on the effects of intervention);	(i) Confounding inherently not controllable <i>or</i> (ii) The use of negative controls strongly suggests unmeasured confounding.	(i) Selection into the study was very strongly related to intervention and outcome; <i>and</i> This could not be adjusted for in analyses; <i>or</i> (ii) A substantial amount of follow-up time is likely to be missing from analyses; <i>and</i> The rate ratio is not constant over time.	(Unusual) An extremely high amount of misclassification of intervention status, e.g. because of unusually strong recall biases.
<u>No information</u> on which to base a judgement about risk of bias for this domain.	No information on whether confounding might be present.	No information is reported about selection of participants into the study or whether start of follow up and start of intervention coincide.	No definition of the intervention or no explanation of the source of information about intervention status is reported.

15



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

16

Table 2. Reaching risk of bias judgements in ROBINS-I: post-intervention domains

Judgement	Bias due to deviations from intended intervention	Bias due to missing data	Bias in measurement of outcomes	Bias in selection of the reported result
<u>Low risk of bias</u> (the study is comparable to a well-performed randomized trial with regard to this domain)	<p>Effect of assignment to intervention: (i) Any deviations from intended intervention reflected usual practice; or (ii) Any deviations from usual practice were unlikely to impact on the outcome.</p> <p>Effect of starting and adhering to intervention: The important co-interventions were balanced across intervention groups, and there were no deviations from the intended interventions (in terms of implementation or adherence) that were likely to impact on the outcome.</p>	<p>(i) Data were reasonably complete; or (ii) Proportions of and reasons for missing participants were similar across intervention groups; or (iii) The analysis addressed missing data and is likely to have removed any risk of bias.</p>	<p>(i) The methods of outcome assessment were comparable across intervention groups; and (ii) The outcome measure was unlikely to be influenced by knowledge of the intervention received by study participants (i.e. is objective) or the outcome assessors were unaware of the intervention received by study participants; and (iii) Any error in measuring the outcome is unrelated to intervention status.</p>	<p>There is clear evidence (usually through examination of a pre-registered protocol or statistical analysis plan) that all reported results correspond to all intended outcomes, analyses and sub-cohorts.</p>

17

<u>Moderate risk of bias</u> (the study is sound for a non-randomized study with regard to this domain but cannot be considered comparable to a well-performed randomized trial):	<p>Effect of assignment to intervention: There were deviations from usual practice, but their impact on the outcome is expected to be slight.</p> <p>Effect of starting and adhering to intervention: (i) There were deviations from intended intervention, but their impact on the outcome is expected to be slight. or (ii) The important co-interventions were not balanced across intervention groups, or there were deviations from the intended interventions (in terms of implementation and/or adherence) that were likely to impact on the outcome; and The analysis was appropriate to estimate the effect of starting and adhering to intervention, allowing for deviations (in terms of implementation, adherence and co-intervention) that were likely to impact on the outcome.</p>	<p>(i) Proportions of and reasons for missing participants differ slightly across intervention groups; and (ii) The analysis is unlikely to have removed the risk of bias arising from the missing data.</p>	<p>(i) The methods of outcome assessment were comparable across intervention groups; and (ii) The outcome measure is only minimally influenced by knowledge of the intervention received by study participants; and (iii) Any error in measuring the outcome is only minimally related to intervention status.</p>	<p>(i) The outcome measurements and analyses are consistent with an <i>a priori</i> plan; or are clearly defined and both internally and externally consistent; and (ii) There is no indication of selection of the reported analysis from among multiple analyses; and (iii) There is no indication of selection of the cohort or subgroups for analysis and reporting on the basis of the results.</p>
---	---	--	--	--

18

<p><u>Serious risk of bias</u> (the study has some important problems);</p>	<p>Effect of assignment to intervention: There were deviations from usual practice that were unbalanced between the intervention groups and likely to have affected the outcome.</p> <p>Effect of starting and adhering to intervention: (i) The important co-interventions were not balanced across intervention groups, or there were deviations from the intended interventions (in terms of implementation and/or adherence) that were likely to impact on the outcome; <i>and</i> (ii) The analysis was not appropriate to estimate the effect of starting and adhering to intervention, allowing for deviations (in terms of implementation, adherence and co-intervention) that were likely to impact on the outcome.</p>	<p>(i) Proportions of missing participants differ substantially across interventions; <i>or</i> Reasons for missingness differ substantially across interventions; <i>and</i> (ii) The analysis is unlikely to have removed the risk of bias arising from the missing data; <i>or</i> Missing data were addressed inappropriately in the analysis; <i>or</i> The nature of the missing data means that the risk of bias cannot be removed through appropriate analysis.</p>	<p>(i) The methods of outcome assessment were not comparable across intervention groups; <i>or</i> (ii) The outcome measure was subjective (i.e. vulnerable to influence by knowledge of the intervention received by study participants); <i>and</i> The outcome was assessed by assessors aware of the intervention received by study participants; <i>or</i> (iii) Error in measuring the outcome was related to intervention status.</p>	<p>(i) Outcomes are defined in different ways in the methods and results sections, or in different publications of the study; <i>or</i> (ii) There is a high risk of selective reporting from among multiple analyses; <i>or</i> (iii) The cohort or subgroup is selected from a larger study for analysis and appears to be reported on the basis of the results.</p>
---	--	---	--	--

<p><u>Critical risk of bias</u> (the study is too problematic to provide any useful evidence on the effects of intervention);</p>	<p>Effect of assignment to intervention: There were substantial deviations from usual practice that were unbalanced between the intervention groups and likely to have affected the outcome.</p> <p>Effect of starting and adhering to intervention: (i) There were substantial imbalances in important co-interventions across intervention groups, or there were substantial deviations from the intended interventions (in terms of implementation and/or adherence) that were likely to impact on the outcome; <i>and</i> (ii) The analysis was not appropriate to estimate the effect of starting and adhering to intervention, allowing for deviations (in terms of implementation, adherence and co-intervention) that were likely to impact on the outcome.</p>	<p>(i) (Unusual) There were critical differences between interventions in participants with missing data; <i>and</i> (ii) Missing data were not, or could not, be addressed through appropriate analysis.</p>	<p>The methods of outcome assessment were so different that they cannot reasonably be compared across intervention groups.</p>	<p>(i) There is evidence or strong suspicion of selective reporting of results; <i>and</i> (ii) The unreported results are likely to be substantially different from the reported results.</p>
---	---	---	--	--

<u>No information</u> on which to base a judgement about risk of bias for this domain.	No information is reported on whether there is deviation from the intended intervention.	No information is reported about missing data or the potential for data to be missing.	No information is reported about the methods of outcome assessment.	There is too little information to make a judgement (for example, if only an abstract is available for the study).
--	--	--	---	--



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Table 3. Interpretation of domain-level and overall risk of bias judgements in ROBINS-I

Judgement	Within each domain	Across domains	Criterion
Low risk of bias	The study is comparable to a well-performed randomized trial with regard to this domain	The study is comparable to a well-performed randomized trial	The study is judged to be at low risk of bias for all domains .
Moderate risk of bias	The study is sound for a non-randomized study with regard to this domain but cannot be considered comparable to a well-performed randomized trial	The study provides sound evidence for a non-randomized study but cannot be considered comparable to a well-performed randomized trial	The study is judged to be at low or moderate risk of bias for all domains .
Serious risk of bias	the study has some important problems in this domain	The study has some important problems	The study is judged to be at serious risk of bias in at least one domain, but not at critical risk of bias in any domain.
Critical risk of bias	the study is too problematic in this domain to provide any useful evidence on the effects of intervention	The study is too problematic to provide any useful evidence and should not be included in any synthesis	The study is judged to be at critical risk of bias in at least one domain .
No information	No information on which to base a judgement about risk of bias for this domain	No information on which to base a judgement about risk of bias	There is no clear indication that the study is at serious or critical risk of bias <i>and</i> there is a lack of information in one or more key domains of bias (<i>a judgement is required for this</i>).



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Vu, le Directeur de thèse

Vu, l'Administrateur provisoire de l'UFR d'Odontologie

Professeur Christophe RIGNON-BRET

Professeur Vianney DESCROIX

Vu, le Président d'Université de Paris

Professeur Christine CLERICI

Pour le Président et par délégation,

L'Administrateur provisoire Vianney DESCROIX

**Taux de survie implantaire dans la mandibule reconstruite par
lambeau libre osseux de fibula après tumeurs oro-faciales :
revue systématique et méta-analyse**

Corentin Illand. Taux de survie implantaire dans la mandibule reconstruite par lambeau libre osseux de fibula après tumeurs oro-faciales : revue systématique et méta-analyse. 2021. 56 p. ill., graph., tabl. Réf. bibliographiques p. 38-43

Sous la direction de M. le Professeur Christophe Rignon-Bret

Université de Paris
UFR d'Odontologie
1, rue Maurice Arnoux - 92120 Montrouge