

MARS 2017 FORUM FERRANDE
Vendredi 17 - Samedi 18 Place du Lac 12, 1103 Granges-Piscot

Ostéonécrose des maxillaires associée aux antirésorbants osseux: Quoi de neuf ?

Philippe Lesclous



Un peu d'histoire

Pamidronate (Aredia) and Zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic.
Marx RE [J Oral Maxillofac Surg 2003;61:1115-7](#)

Failure of osseointegrated dental implants after diphosphonate therapy for osteoporosis: a case report
Starck WJ and Epker BN
[Int J Oral Maxillofac Implants 1995;10:74-8](#)

Aujourd'hui, plus de 2000 publications !





De l'ONMBP à l'ONMOM

Drugs

Mode of Action

Indications

Biphosphonate :
SBPs

NBPs

Non-hydrolysable cytotoxic analogs of
ATP

Farnesyl-diphosphate (FPP) synthase
inhibition

Osteoporosis
Paget's disease
Hypercalcemia of malignancy
Tumor-associated osteolysis

Denosumab[®]

Monoclonal antibody that inactivates
RANKL

Osteoporosis
Tumor-associated osteolysis

Bevacizumab[®]

Monoclonal antibody that inactivates
VEGF

Glioblastoma
Metastatic cancers :
breast, renal, lung, colorectal

Sunitinib[®], Sorafenib[®],
Cabozatinib[®]

Tyrosine kinase inhibitors that block
VEGF receptor

Metastatic cancers :
breast, renal, lung, colorectal

Everolimus[®],
Temsirrolimus[®]

mTor inhibitors

Metastatic renal cell carcinoma



Prévalence

Maladies malignes

BPs IV: 0.9-2.7%

Dénosumab: 0.7-2,1%

Maladies bénignes (ostéoporose)

BPs PO: 0-0.04% (majorité<0.001%)

BPs IV: 0-0.348% (majorité<0.005%)

Dénosumab: 0-30.2/100 000 patients/an

93-97 % Oncopathies

3-7% Maladies bénignes



Prévalence BPs vs Dmab

Tableau 1: Etudes contrôlées randomisées denosumab versus zolédronate

Auteur, année	n denosumab	n Zolédronate	ONM (denosumab)	ONM (zolédronate)	Pathologies traitées
Fizazi ¹⁶ 2011	950	951	2%	1%	Cancer de la prostate
Stopeck ¹⁷ 2010	1026	1020	2%	1.4%	Adénocarcinome du sein
Henry ¹⁸ 2011	886	890	1.1%	1.3%	Cancer du poulmon, myélome et autres

n: nombre de patients traités

Recommandations de bonne pratique: Ostéonécrose des mâchoires en chirurgie oromaxillofaciale et traitements médicamenteux à risque SFSCMFCO juillet 2013

Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases

F. Saad^{1*}, J. E. Brown², C. Van Poznak³, T. Ibrahim⁴, S. M. Stemmer⁵, A. T. Stopeck⁶, I. J. Diel⁷, S. Takahashi⁸, N. Shore⁹, D. H. Henry¹⁰, C. H. Barrios¹¹, T. Facon¹², F. Senecal¹³, K. Fizazi¹⁴, L. Zhou¹⁵, A. Daniels¹⁶, P. Carrière¹⁶ & R. Dansey¹⁷

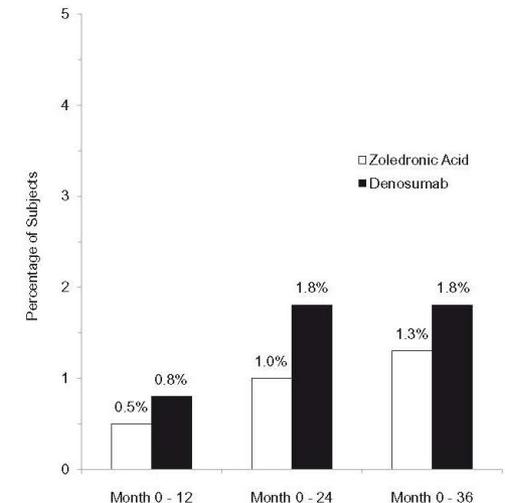


Figure 2. Cumulative incidence of ONJ. The crude incidence of ONJ reported for month 0-12, 0-24, and 0-36. ONJ, osteonecrosis of the jaw.



Quels sont les facteurs de risque ?

Concernant le traitement antirésorbant

- **Indication du traitement:** La très grande majorité des ONMOMs se rencontre chez les patients traités dans un cadre oncologique.
- **Association de traitements:** L'association antirésorbants osseux + Anti-VEGFs a une action synergique sur l'incidence des ONMOMs (jusqu'à x 16).
- **Nature de la molécule:** Les aminoBPs et les anti-RANKL sont les seules incriminées dans le cadre des pathologies bénignes.



Quels sont les facteurs de risque ?

Concernant le traitement antirésorbant

- Puissance de la molécule: Zolédronate = Dénozumab > Alendronate.
- Dose cumulée (durée de prescription): En ce qui concerne les BPs, plus la dose incorporée est importante, plus le risque d'ONMBP est élevé [Zolédronate (16 mois), Alendronate (54 mois)].
- Dénozumab : demi-vie courte. “Drug holiday”?



Quels sont les facteurs de risque ?

Durée de prescription

Time to onset

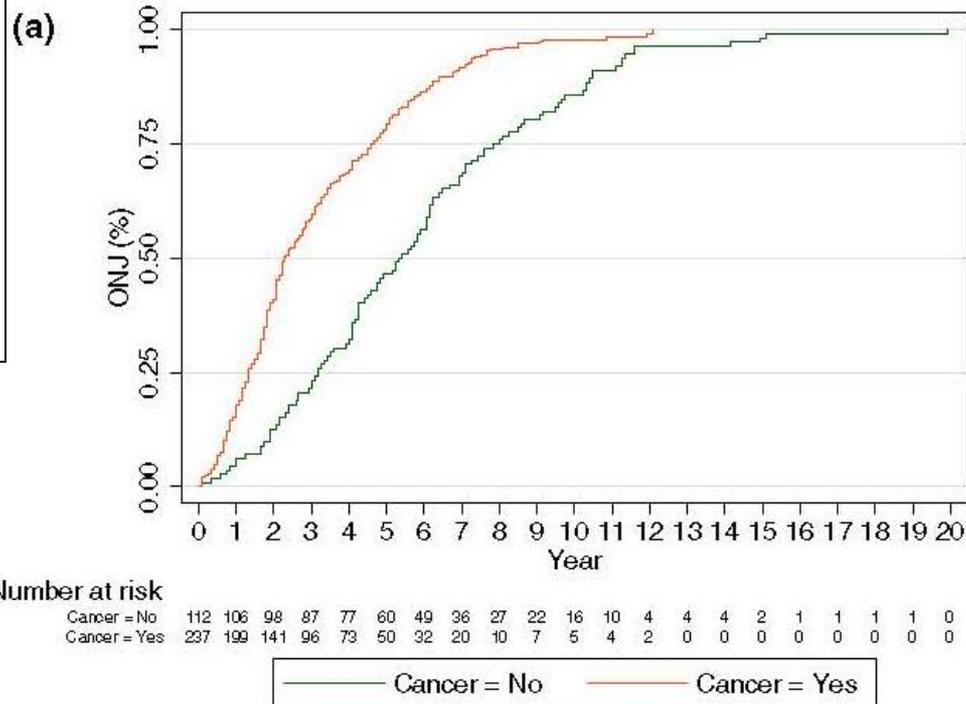
6.0 (5.3-6.4) years for Alendronate
2.2 (2.1-2.6) years for Zoledronate

5.3 (4.4-6.1) years for osteoporosis
2.2 (2.1-2.8) years for cancer

Conclusion

Cumulative dosage and duration of anti-resorptive therapy are two of the most consistently reported risk factors for ONJ development.

ONJ is a time-and dose related adverse effect.



Oral Diseases (2016) doi:10.1111/iodi.12632
© 2016 John Wiley & Sons A/S. Published by John Wiley & Sons Ltd
All rights reserved
www.wiley.com

ORIGINAL ARTICLE

Time to onset of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a multicentre retrospective cohort study

PPL Fung¹, G Bedogni², A Bedogni^{3,4}, A Petrie¹, S Porter¹, G Campisi⁵, J Bagan⁶, V Fusco⁷, G Saia⁴, S Acham⁸, P Musto⁹, MT Petrucci¹⁰, P Diz¹¹, G Colella¹², MD Mignogna¹³, M Pentenero¹⁴, P Arduino¹⁵, G Lodi¹⁶, C Maiorana¹⁷, M Manfredi¹⁸, P Hallberg¹⁹, M Wadelius¹⁹, K Takaoka²⁰, YY Leung²¹, R Bonacina²², M Schiödt²³, P Lakatos²⁴, T Taylor²⁵, G De Riu²⁶, G Favini²⁷, SN Rogers²⁸, M Pirmohamed²⁹, P Nicoletti³⁰, GENVABO Consortium^{*}, S Fedele^{1,2,11}

Durée du traitement anti-ostéoporotique

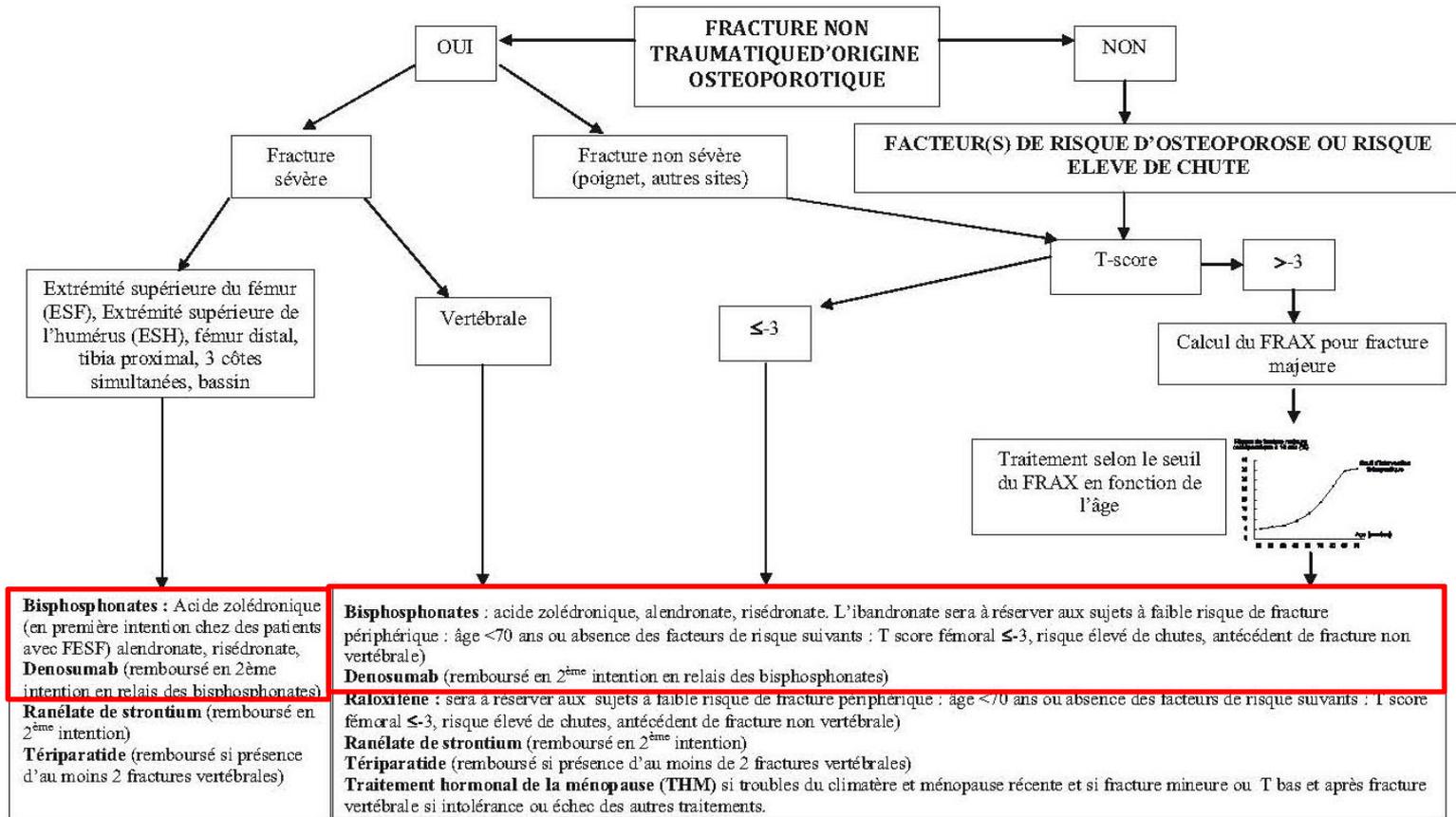


Fig. 2. Stratégies thérapeutiques dans l'ostéoporose post-ménopausique.

Recommandation

L'indication de la poursuite d'un traitement anti-ostéoporotique au-delà de cinq ans doit être évaluée. Cette réévaluation ne signifie pas obligatoirement l'interruption du traitement (accord professionnel).



Quels sont les facteurs de risque ?

Concernant le patient

- Pathologie primaire: Chez les patients traités par NBPs IV ou Dmab dans un cadre oncologique, la prévalence de l'ONMOM est d'environ 2% (estimée à 1/100 000 chez les patients traités pour ostéoporose).
- Génotype: Des polymorphismes géniques sont identifiés chez certains patients (cytochrome P450-2C; MMP2, facteurs de transcription nucléaires dans les voies de signalisation des cellules osseuse...).



Quels sont les facteurs de risque ?

Concernant le patient

- **Facteurs de comorbidités**: Certains facteurs actifs sur le métabolisme osseux, traitements médicamenteux (corticothérapie), maladies (diabète mal contrôlé), addiction tabagique, hygiène bucco-dentaire peuvent précipiter l'apparition d'une ONMOM.



Quels sont les facteurs de risque ?

Concernant le geste bucco-dentaire

- Circonstances de découverte: La très grande majorité des ONMOMs (60-70%) sont diagnostiquées après un geste bucco-dentaire ayant une incidence osseuse (avulsions dentaires).
- Circonstances de découverte: MAIS les ONMOMs dites « spontanées » sont de plus en plus rapportées (30-40%).



Les gestes bucco-dentaires facteurs de risque ?



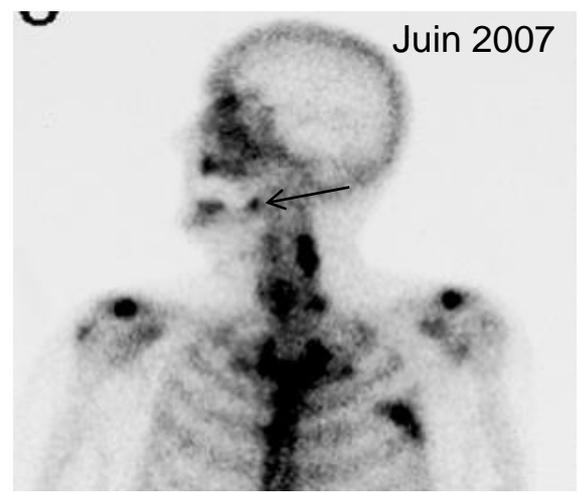
2005



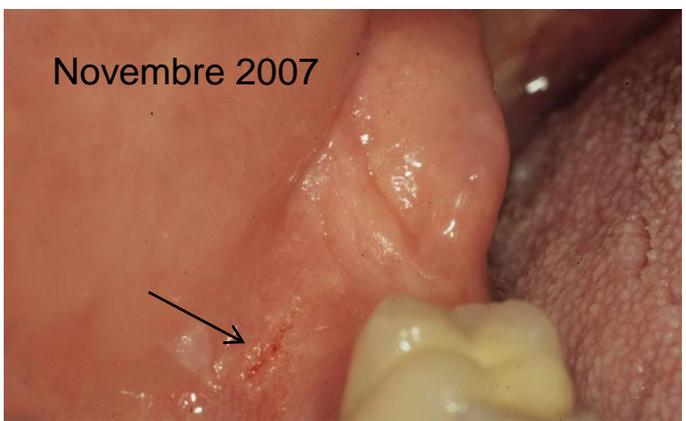
2007



2005



Juin 2007



Novembre 2007

Les gestes bucco-dentaires facteurs de risque ?

original article

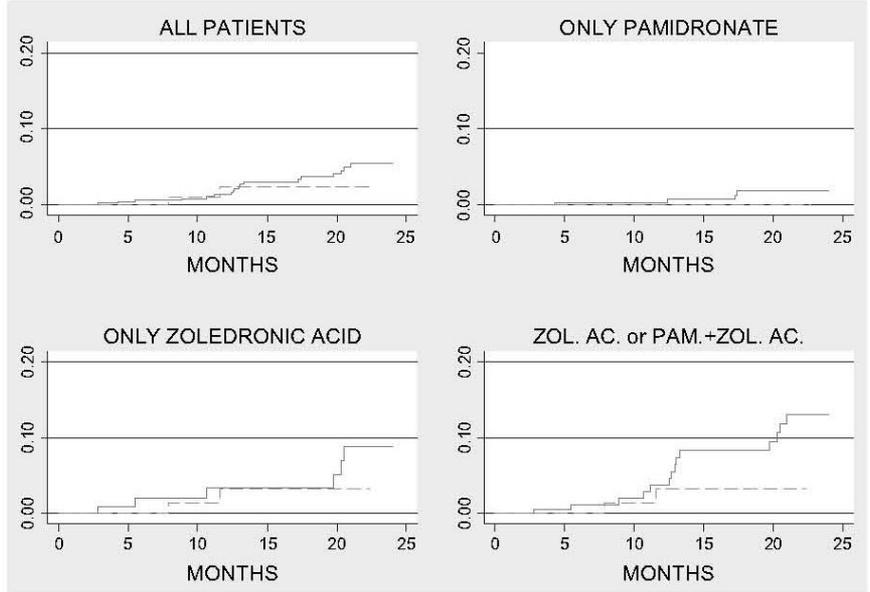
Annals of Oncology 20: 137–145, 2009
doi:10.1093/annonc/mdn526
Published online 22 July 2008



Decreased occurrence of osteonecrosis of the jaw after implementation of dental preventive measures in solid tumour patients with bone metastases treated with bisphosphonates. The experience of the National Cancer Institute of Milan

C. I. Ripamonti^{1*}, M. Maniezzo², T. Campa¹, E. Fagnoni¹, C. Brunelli¹, G. Saibene³, C. Bareggi¹, L. Ascani³ & E. Cislighi²

¹Palliative Care Unit (Pain Therapy and Rehabilitation); ²Consultant Dental Team; ³Hospital Pharmacy, IRCCS Foundation, National Cancer Institute of Milan, Milan, Italy
Received 15 February 2008; revised 17 June 2008; accepted 23 June 2008



3.2%



1.6%

Diminution par 2 de l'incidence des ONMBPs !

Figure 2. Time to onset of osteonecrosis of the jaw by prevention programme implementation and bisphosphonate administered. Data are censored at 24 months. Intention-to-treat analysis. Solid lines: patients before prevention programme; dashed line: patients after prevention programme.



Les gestes bucco-dentaires facteurs de risque ?

[J Clin Endocrinol Metab.](#) 2015 Oct;100(10):3887-93. doi: 10.1210/jc.

Declining Incidence of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw in Patients With Cancer.

[Sim IeW¹](#), [Sanders KM¹](#), [Borromeo GL¹](#), [Seymour JF¹](#), [Ebeling PR¹](#).

Address all correspondence and requests for reprints to: Dr Ie-Wen Sim, Western Campus, Melbourne Medical School, University of Melbourne, Furlong Road, St Albans, VIC 3021, Australia. E-mail: simi@unimelb.edu.au.

RESULTS: A total of 1243 patients received antiresorptive drug therapy, with 34 confirmed cases of MRONJ (crude overall incidence, 2.7%). The incidence of MRONJ was significantly lower in patients who received antiresorptive therapy after the implementation of guidelines that emphasized active dental input (0.8 vs 4.6%; $\chi(2) = 16.2$; $P = .00006$). Using a binomial logistic regression model that adjusted for the number of doses of antiresorptive drug received, patients who received active dental input had an odds ratio of developing MRONJ of 0.24 (95% confidence interval, 0.09, 0.61; $P = .004$).

Les ONMOMs: une pathologie inflammatoire?



Contents lists available at ScienceDirect

Bone

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



Biphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: A key role of inflammation? ☆

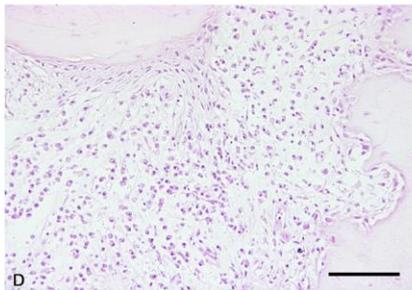
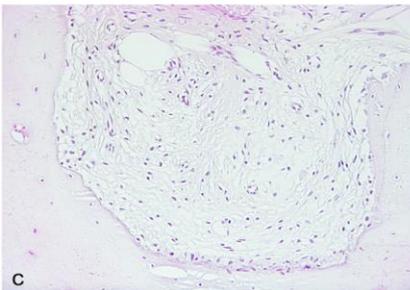
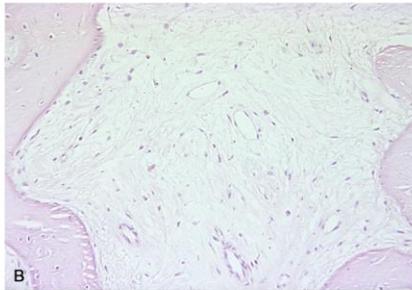
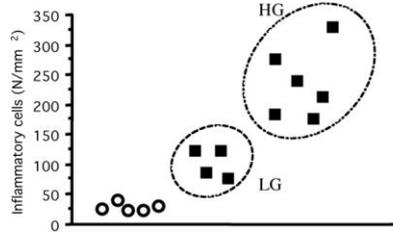
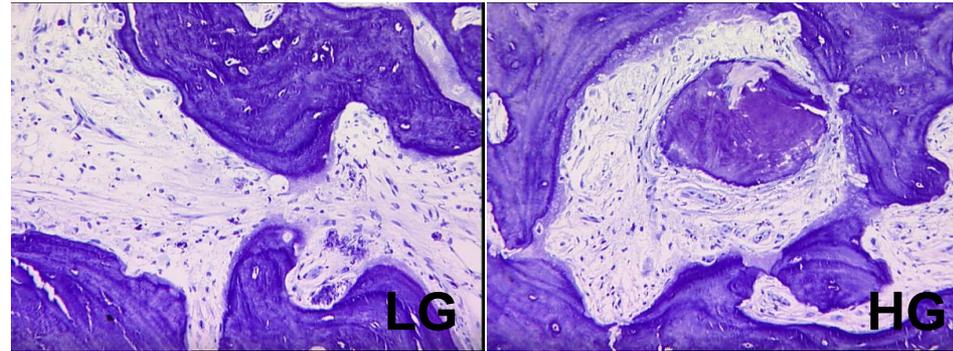
Philippe Lesclous ^{a,b,*}, Semaan Abi Najm ^b, Jean-Pierre Carrel ^b, Brigitte Baroukh ^a, Tommaso Lombardi ^b, Jean-Pierre Willi ^c, René Rizzoli ^d, Jean-Louis Saffar ^a, Jacky Samson ^b

^a Laboratoire Réparation et Remodelages Oro-Faciaux, EA2496, Université Paris Descartes, Faculté de Chirurgie Dentaire, France

^b Division of Stomatology and Oral Surgery, Faculty of Medicine, University of Geneva, Geneva, Switzerland

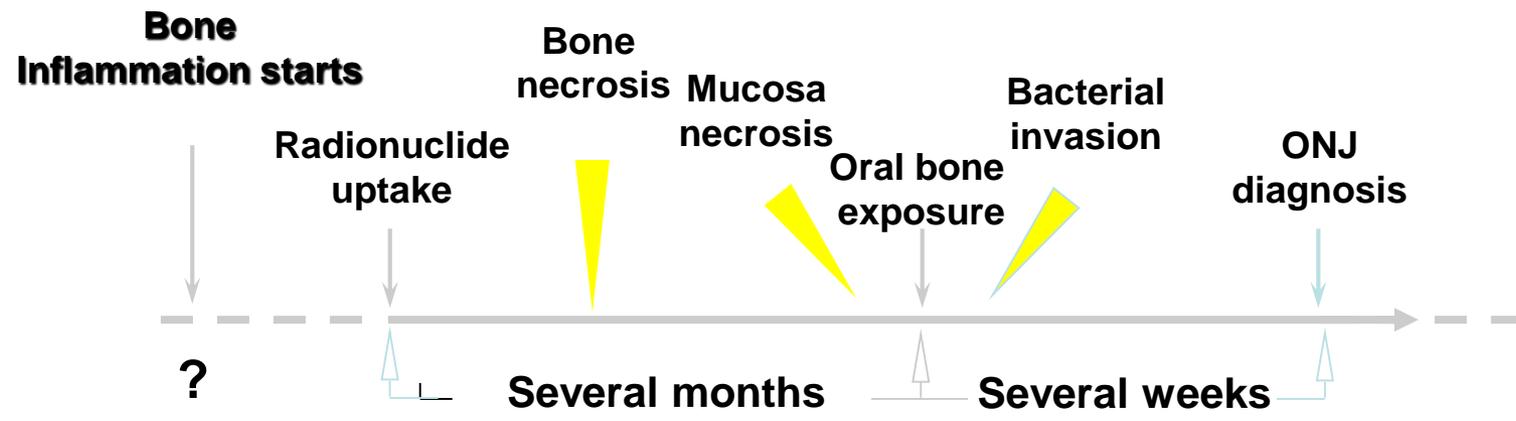
^c Division of Nuclear Medicine, University Hospitals of Geneva, Geneva, Switzerland

^d Division of Bone Diseases, World Health Organization Collaborating Center for Osteoporosis Prevention, Department of Rehabilitation and Geriatrics, University Hospitals of Geneva, Geneva, Switzerland



Les ONMOMs: une pathologie inflammatoire?

Inflammation, a key role for ONJ onset ?



Hypothetic chronological sequence of events underlying ONJ-BPs



Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: A key role of inflammation?[☆]

Philippe Lesclous^{a,b,*}, Semaan Abi Najm^b, Jean-Pierre Carrel^b, Brigitte Baroukh^a, Tommaso Lombardi^b, Jean-Pierre Willi^c, René Rizzoli^d, Jean-Louis Saffar^a, Jacky Samson^b

^a Laboratoire Réparation et Remodélages Oro-Faciaux, EA3496, Université Paris Descartes, Faculté de Chirurgie Dentaire, France
^b Division of Stomatology and Oral Surgery, Faculty of Medicine, University of Geneva, Geneva, Switzerland
^c Division of Nuclear Medicine, University Hospitals of Geneva, Geneva, Switzerland
^d Division of Bone Diseases, World Health Organization Collaborating Center for Osteoporosis Prevention, Department of Rehabilitation and Geriatrics, University Hospitals of Geneva, Geneva, Switzerland

Les ONMOMs: une pathologie inflammatoire?

Wehrhan et al. *Journal of Translational Medicine* 2011, 9:102
<http://www.translational-medicine.com/content/9/1/102>



JOURNAL OF
TRANSLATIONAL MEDICINE

RESEARCH

Open Access

Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw is linked to suppressed TGFβ1-signaling and increased Galectin-3 expression: A histological study on biopsies

Falk Wehrhan^{1*}, Peter Hyckel², Arndt Guentsch³, Emeke Nkenke¹, Phillip Stockmann¹, Karl A Schlegel¹, Friedrich W Neukam¹ and Kerstin Amann⁴

ORIGINAL ARTICLE

JBMR[®]

IL-36 Induces Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw-Like Lesions in Mice by Inhibiting TGF-β-Mediated Collagen Expression

Sol Kim,^{1*} Drake W Williams,^{1*} Cindy Lee,¹ Terresa Kim,¹ Atsushi Arai,¹ Songtao Shi,² Xinmin Li,³ Ki-Hyuk Shin,^{1,4} Mo K Kang,^{1,4} No-Hee Park,^{1,3,4} and Reuben H Kim^{1,4}

¹The Shapiro Family Laboratory of Viral Oncology and Aging Research, UCLA School of Dentistry, Los Angeles, CA, USA

²Department of Anatomy and Cell Biology, University of Pennsylvania, School of Medicine, Philadelphia, PA, USA

³Department of Medicine, David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, CA, USA

⁴UCLA Jonsson Comprehensive Cancer Center, Los Angeles, CA, USA

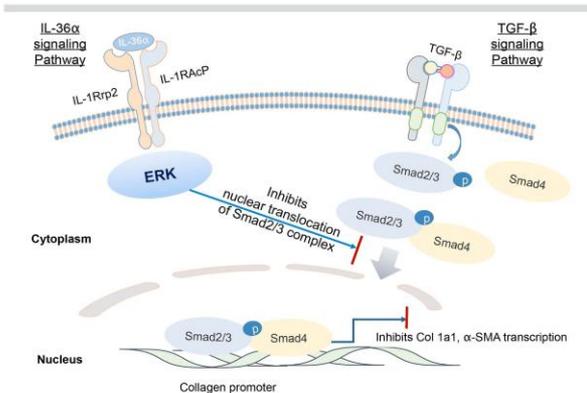
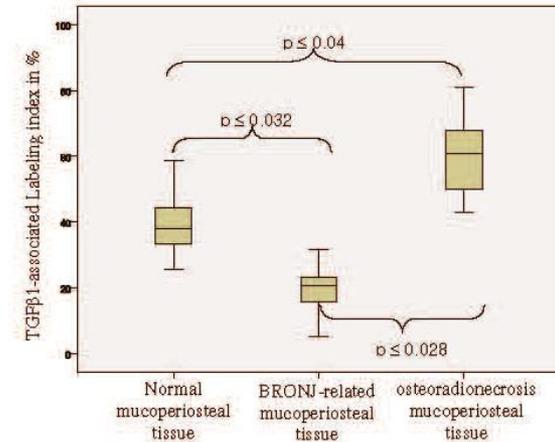


Fig. 5. Proposed model. TGF-β1 binds TGF-β receptor and causes phosphorylation of Smad2/3, which in turn translocates into the nucleus and activates the target genes such as Col1a1 or α-Sma. IL-36α binds to IL-36 receptor complex and activates the ERK signaling pathway. Activated ERK inhibits translocation of TGF-β1-activated Smad complex, thereby suppressing the Smad-mediated activation of gene expression.

Les ONMOMs: une pathologie inflammatoire?

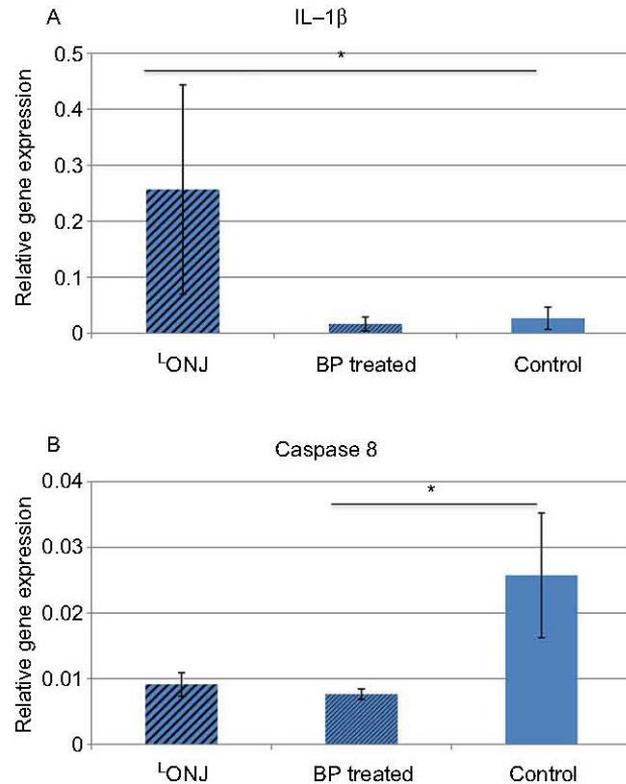
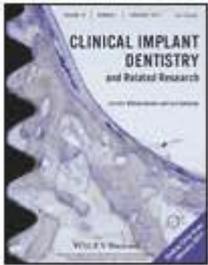
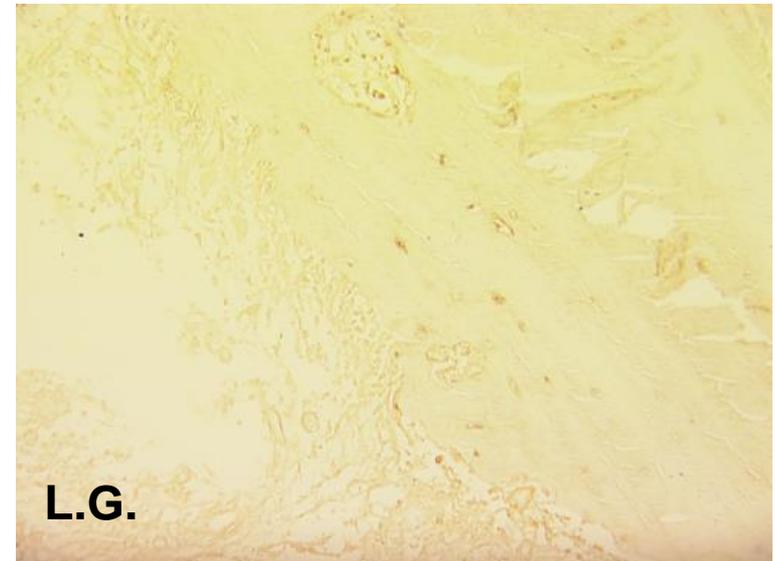
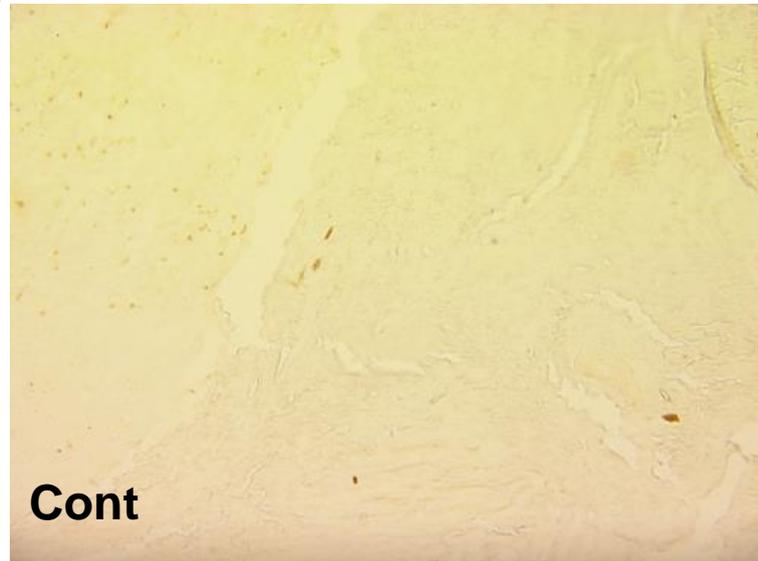


Figure 2 A and B, Gene expression analysis of bone samples from the mandible and maxilla. Expression levels of markers for (i) inflammation IL-1 β and apoptosis (ii) Casp 8. Significant differences marked with *: IL-1 β ($p = .040$) and Casp 8 ($p = .014$). The results are presented as the mean \pm SEM.

Jaw Bone Samples From Bisphosphonate-Treated Patients: A Pilot Cohort Study

Les ONMOMs: une pathologie inflammatoire?



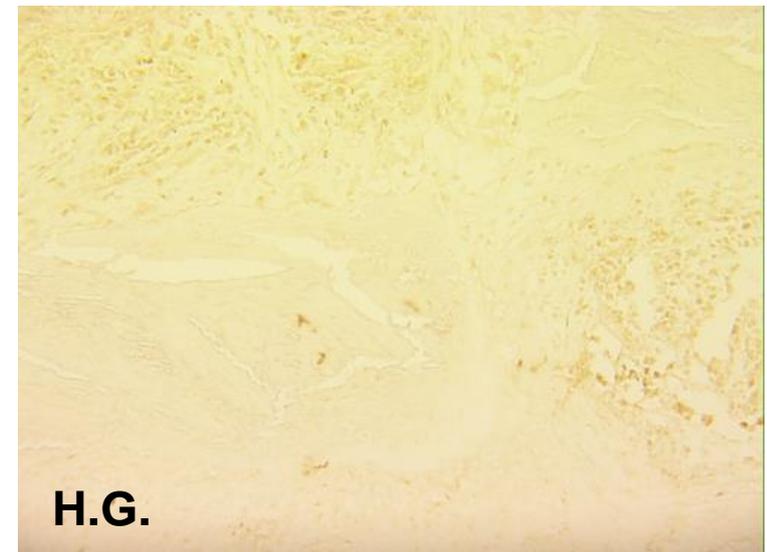
MMP2 positive cellular populations

	MMP2 ⁺ Med Cell (n/mm ²)	MMP2 ⁺ Ost (n/mm ²)
Cont	11.81 ± 1.94	0.88 ± 0.26
L.G.	68.22 ± 20.47 ^a	12.62 ± 1.46 ^a
H.G.	144.47 ± 23.40 ^{b,c}	37.80 ± 2.86 ^{b,c}
Kruskall-Wallis test	H = 11.45 P = 0.003	H = 10.12 P = 0.006

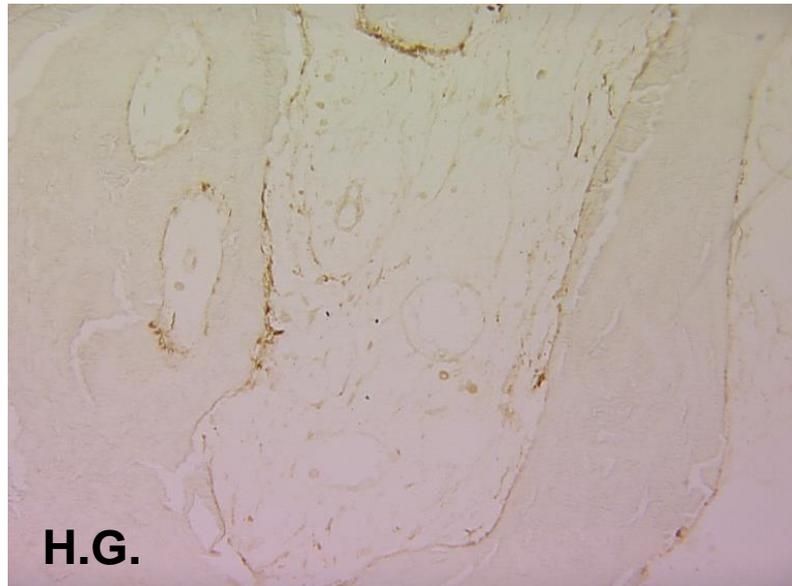
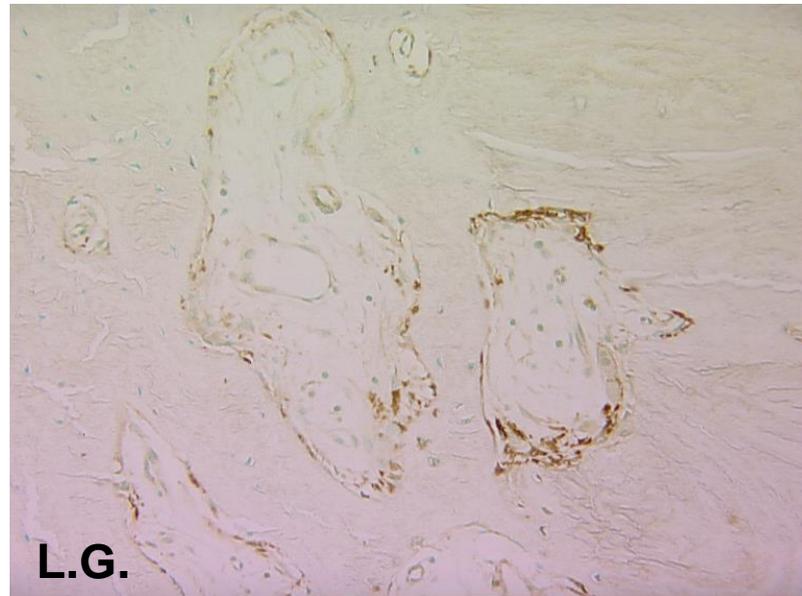
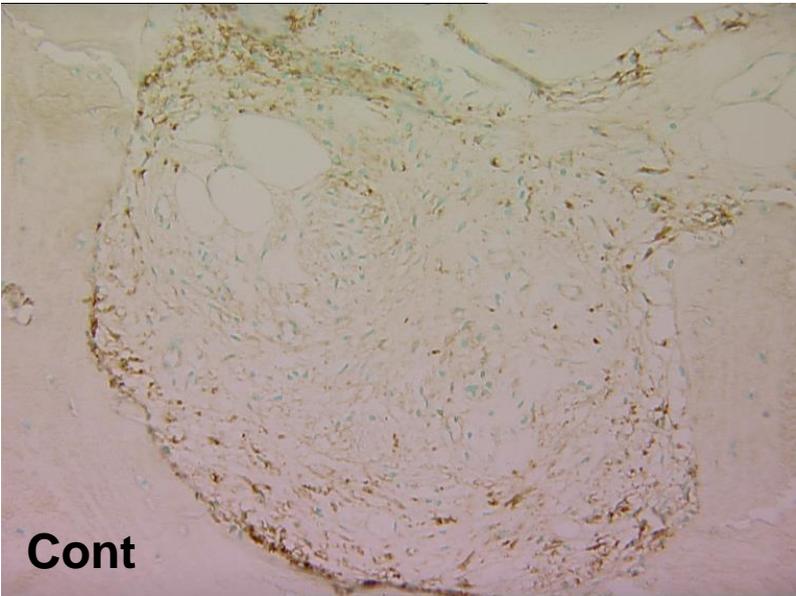
a : different from cont, p < 0.01
 b : different from cont, p < 0.001
 c : different from L.G. p < 0.05

Corrélation between ONJ severity and number of MMP2⁺ ostéocytes; r = 0.94, P = 0.0004 (Spearman test)
 Corrélation between ONJ severity and number of MMP2⁺ medullary cells; r = 0.94, P = 0.0004 (Spearman test)

Med Cell = medullary cells
 Ost = ostéocytes
 Cont : control
 L.G. : low grade of inflammation
 H.G. : High grade of inflammation



Les ONMOMs: une pathologie inflammatoire?



TGF-β1 positive medullary cells

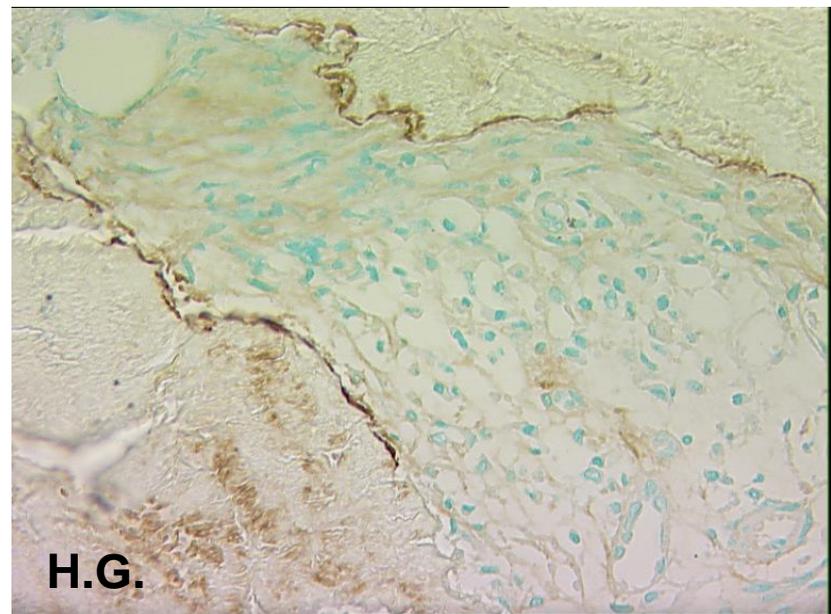
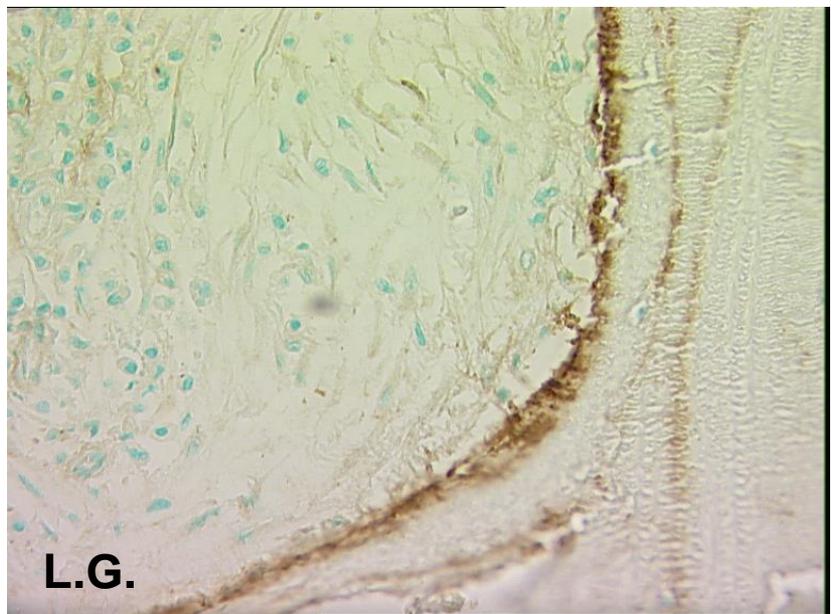
	TGF-β1 ⁺ Med Cell (n/mm ²)
Cont	89.74 ± 8.20
L.G.	51.45 ± 6.05 ^a
H.G.	11.52 ± 3.44 ^{b,c}
Kruskal-Wallis test	H = 12.37 P = 0.002

a : different from cont, p < 0.01
 b : different from cont, p = 0.006
 c : different from L.G. p < 0.01

Corrélation between ONJ severity and number of TGF-β1⁺ medullary cells ; r = - 0.84, P = 0.001 (Spearman test)

Med Cell = medullary cells
 Cont : control
 L.G. : low grade of inflammation
 H.G. : High grade of inflammation

Les ONMOMs: une pathologie inflammatoire?



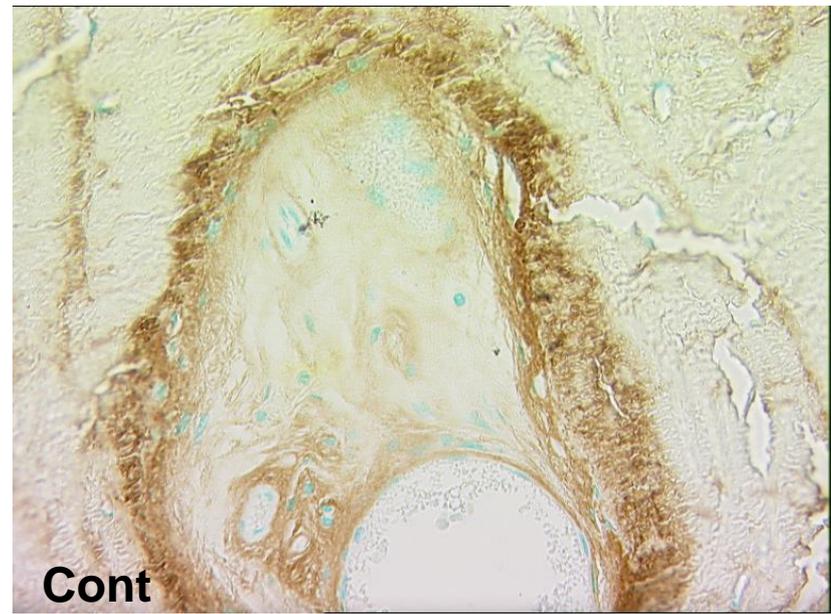
Periostin-positive cellular layer along the bone surface

	Periostin ⁺ surface (%)	Periostin ⁺ thickness (μm)
Cont	9.81 ± 0.89	13.88 ± 2.26
L.G.	5.22 ± 0.47 ^a	8.62 ± 1.46 ^a
H.G.	2.77 ± 0.40 ^{b,c}	3.80 ± 0.56 ^{b,c}
Kruskall-Wallis test	H = 12.37 P = 0.002	H = 10.58 P = 0.005

a : different from cont, p < 0.05
 b : different from cont, p < 0.01
 c : different from L.G. p < 0.05

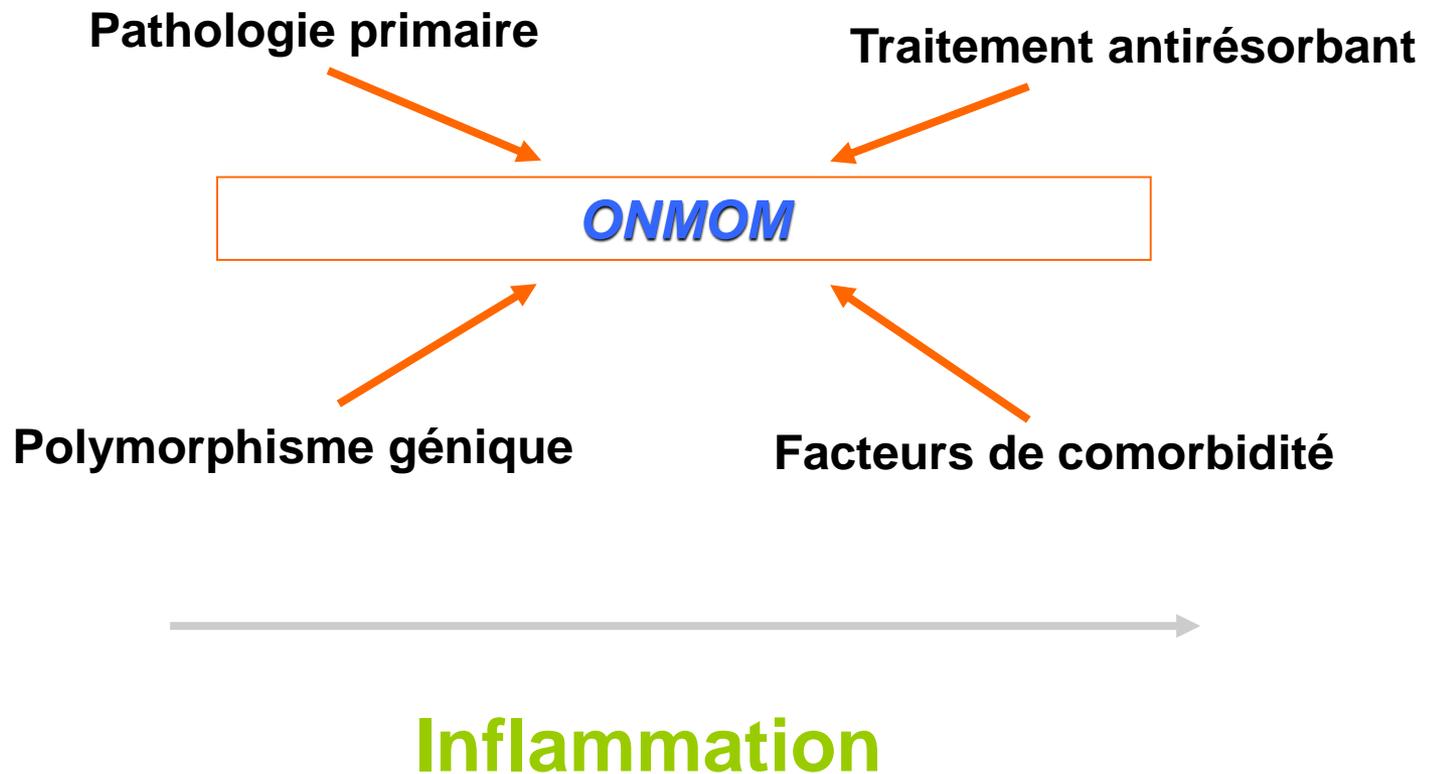
Corrélation between ONJ severity and Periostin⁺ surface; r = - 0. 81, P = 0.001 (Spearman test)
 Corrélation between ONJ severity and Periostin⁺ thickness; r = - 0. 80, P = 0.001 (Spearman test)

Cont : control
 L.G. : low grade of inflammation
 H.G. : High grade of inflammation





Mise au point physiopathologique



Inflammation vs Infection ?

J Bone Miner Res. 2013 July ; 28(7): 1631–1640. doi:10.1002/jbmr.1894.

Periapical Disease and Bisphosphonates Induce Osteonecrosis of the Jaws in Mice

Ben Kang¹, Simon Cheong¹, Thawinee Chaichanasakul¹, Olga Bezouglaia¹, Elisa Atti¹, Sarah M Dry², Flavia Q Pirihi³, Tara L. Aghaloo^{1,*}, and Sotirios Tetradis^{1,4,*}

¹Division of Diagnostic and Surgical Sciences, UCLA School of Dentistry, Los Angeles, CA, 90095

²Department of Pathology and Laboratory Medicine, David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, CA, 90095

³Division of Associated Specialties, UCLA School of Dentistry, Los Angeles, CA, 90095

⁴Molecular Biology Institute, UCLA, Los Angeles, CA, 90095

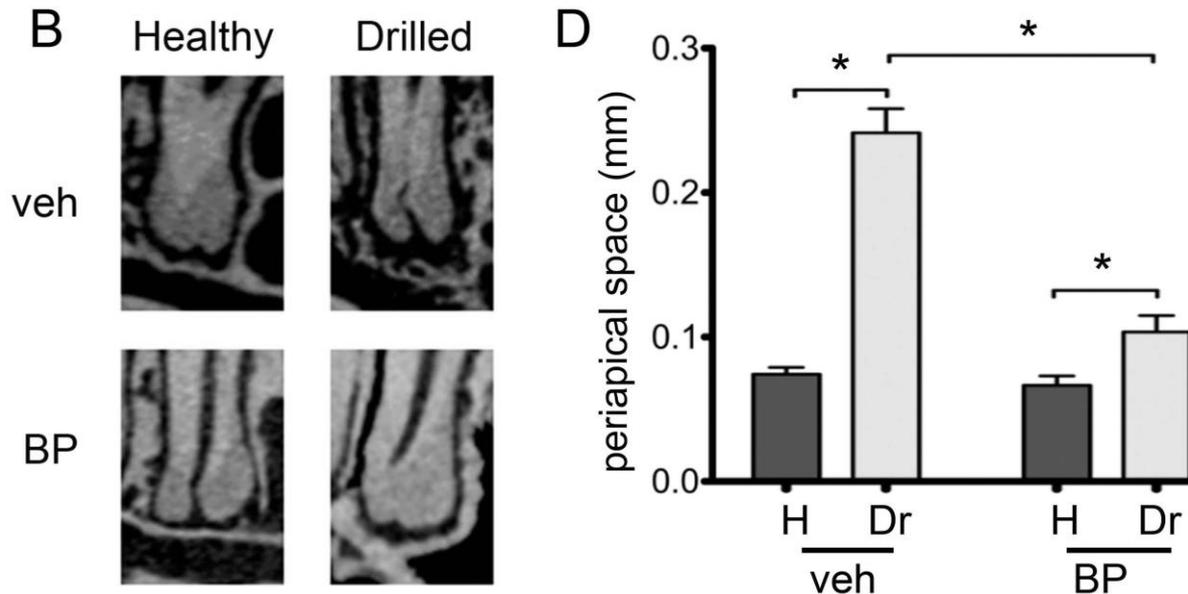


Figure 1.

Experimental periapical disease model. A) The crowns of the first and second molars were drilled to create pulp exposure and cause periapical disease in veh or BP treated animals. B) Representative μ CT images of the periapical area of the first molar distal root of healthy and drilled sites in veh or BP treated animals are shown. C) To quantify periapical bone loss, the periapical space was measured as the distance from the root apex to the periapical alveolar bone. D) Periapical space at the distal root of the first molar (D1). * statistically significantly different, $p < 0.01$.

Quelle conduite tenir en pratique bucco-dentaire ?

- American Dental Association (ADA 2011).
- Afssaps (Agence Nationale de Sécurité du Médicament): 2011.
- Société Française de Stomatologie et de Chirurgie Maxillo-Faciale (SFSCMF): 2012 et 2013.
- American Association of Oro-Maxillofacial Surgeons (AAOMS): 2014.
- American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR): 2015.
- Japanese Allied Committee on Osteonecrosis of the Jaw: 2017

Quelle conduite tenir en pratique bucco-dentaire ?

La suppression de l'inflammation locale est l'objectif de traitement prioritaire chez les patients candidats ou traités par antirésorbants osseux

- Routine dental treatment generally should not be modified solely due to use of antiresorptive agents.
- Discontinuing antiresorptive therapy may not eliminate any risk for developing ARONJ (BPs).

ADA American
Dental
Association®

Managing the Care of Patients
Receiving Antiresorptive Therapy for
Prevention and Treatment of
Osteoporosis

Recommendations from the American Dental
Association Council on Scientific Affairs

Hellstein JW, Adler RA, Edwards B, Jacobsen PL, Kalmar JR, Koka S, Migliorati CA, Ristic H*

November 2011



Quelle conduite tenir en pratique bucco-dentaire ?

Soins parodontaux

L'objectif est d'éviter la progression de la maladie parodontale de manière à éviter les avulsions dentaires

- En cas de parodontite chronique, les traitements appropriés doivent être mis en œuvre en privilégiant une approche non chirurgicale.
- Néanmoins, la chirurgie parodontale n'est pas contre-indiquée. Elle doit privilégier les techniques les moins traumatiques.
- Un programme de maintenance stricte doit être mis en place.



Quelle conduite tenir en pratique bucco-dentaire ?

Soins endodontiques

L'objectif est d'éviter l'initiation ou la progression d'une parodontite apicale aiguë de manière à éviter les avulsions dentaires

- Le traitement endodontique par voie orthograde est préférable à toute autre technique chirurgicale si la dent est conservable.
- La chirurgie endodontique avec accès par voie rétrograde n'est cependant pas contre-indiquée.



Quelle conduite tenir en pratique bucco-dentaire ?

Soins chirurgicaux

L'objectif est d'éviter toute exposition osseuse post-opératoire

- Toute avulsion dentaire doit être suivie d'une fermeture muqueuse hermétique du site opératoire.
- Une surveillance clinique et radiologique doit être instaurée.
- Chez les patients candidats à un traitement antirésorbant, il convient si possible d'attendre la cicatrisation muqueuse avant de le démarrer.

Quelle conduite tenir en pratique bucco-dentaire ?

Implantologie

Grade C

La pose d'implants n'est pas recommandée chez les patients traités par BPs IV dans le cadre de pathologies malignes.

Grade C

A ce jour, la pose d'implants est possible chez les patients ayant une ostéoporose traitée par BPs oraux en tenant compte de l'évaluation des facteurs de risque d'ONM décrite dans le chapitre précédent).

AE

A ce jour, la pose d'implants est possible chez les patients ayant une ostéoporose traitée par BPs IV en tenant compte de l'évaluation des facteurs de risque d'ONM .

Il est important d'informer le patient de l'absence actuelle de données concernant les risques associés à la pose d'implants dentaires chez les patients traités par BPs IV pour pathologie osseuse bénigne.



Quelle conduite tenir en pratique bucco-dentaire ?

Prescription antibiotique

Chez les patients traités par bisphosphonates oraux, la prescription d'une antibiothérapie prophylactique pour un acte de chirurgie buccale intéressant le tissu osseux doit être motivée par le risque d'infection et non par le traitement par bisphosphonates oraux (Accord professionnel).

Prescription des antibiotiques en pratique bucco-dentaire ANSM 2011

Grade C	<p>Afin de minimiser le risque lié à un geste chirurgical oral, des protocoles basés sur des mesures de contrôle de l'infection au niveau local et systémique sont recommandés.</p> <p>Il est ainsi recommandé de réduire l'inflammation voire l'infection locale par des mesures d'assainissement parodontal préalablement à la chirurgie et par des bains de bouche quotidiens à la chlorhexidine avant l'intervention et pendant les jours suivants.</p> <p>Différents protocoles d'antibiothérapie sont proposés dans les études. La prescription d'antibiotiques, son initiation et sa durée seront motivées par l'infection, le degré de risque lié à la pathologie traitée (bénigne ou maligne) et l'évolution de la cicatrisation muqueuse.</p>
----------------	---

Implants et Bisphosphonates SFSCMF 2012



ONMOMs : classification clinique actuelle



Journal of Oral and Maxillofacial Surgery

Volume 72, Issue 10, October 2014, Pages 1938–1956



Pathology

American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw—2014 Update

Salvatore L. Ruggiero, DMD, MD*, , Thomas B. Dodson, DMD, MPH†, John Fantasia, DDS‡,
Reginald Goodday, DDS, MSc§, Tara Aghaloo, DDS, MD, PhD¶, Bhoomi Mehrotra, MD¶,
 [Show more](#)

<http://dx.doi.org/10.1016/j.joms.2014.04.031>

[Get rights and content](#)



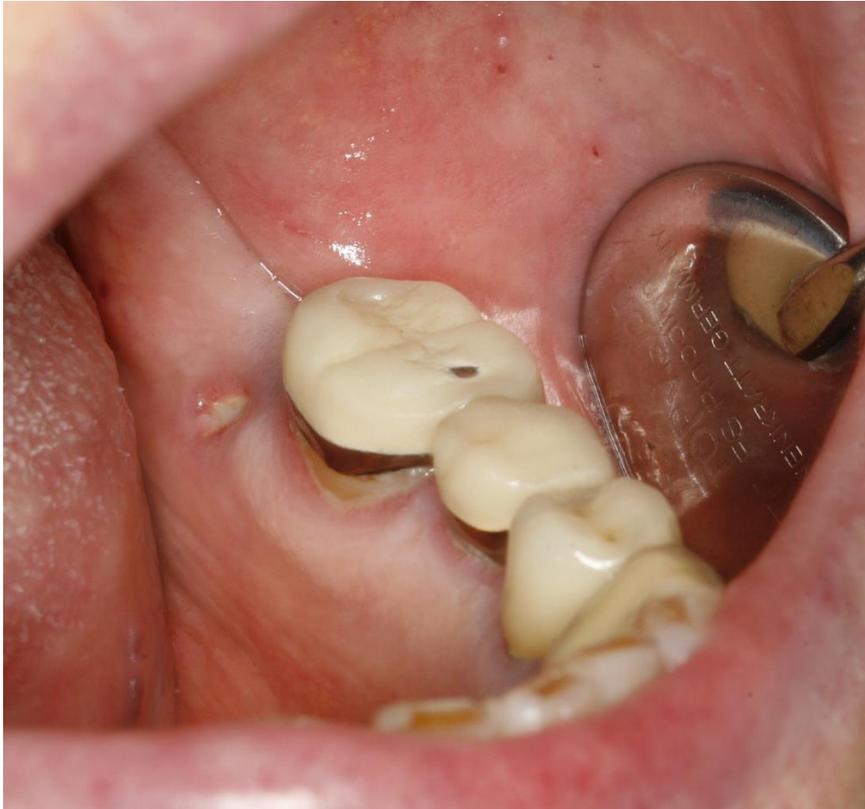
Niveau 3 AAOMS

ONMOMs : Classification clinique actuelle



Niveau 2 AAOMS

ONMOMs : Classification clinique actuelle



Niveau 1 AAOMS

ONMOMs : Classification clinique actuelle



→
15 j



Niveau 0 AAOMS



Prise en charge du patient atteint d'une ONMOM avérée

- **Traitement symptomatique:** Le contrôle de l'infection et de la douleur sont les objectifs prioritaires à l'aide d'une antibiothérapie au long terme (jusqu'à amendement des signes cliniques): Amoxicilline ou Clindamycine + Métronidazole + Antalgiques + Antiseptiques locaux. Niveaux 1 et 2.
- **Traitement de surface:** Débridement périodique de l'os nécrotique exposé. Niveau 2.
- **Traitement chirurgical:** L'approche chirurgicale invasive est réservée aux patients les plus symptomatiques ou à ceux réfractaires aux autres approches. Niveau 3.



Prise en charge du patient atteint d'une ONMOM avérée

Traitement chirurgical

Clin Oral Invest
DOI 10.1007/s00784-013-0979-2

ORIGINAL ARTICLE

Philippe Lesclous · Sophie Grabar · Semaan Abi Najm ·
Jean-Pierre Carrel · Tommaso Lombardi ·
Jean-Louis Saffar · Jacky Samson



Relevance of surgical management of patients affected by bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. A prospective clinical and radiological study

Table 3 Outcome of mucosal tissue according to the primary pathology, ONJ severity, and local ONJ treatment strategy (n %)

		Healing	Improvement	Spreading	Fisher exact test
Primary pathology	Malignant <i>n</i> =31	29.03	45.89	25.08	<i>p</i> =0.0128
	Osteoporotic <i>n</i> =8	87.50	12.50	–	
ONJ severity	Mild <i>n</i> =10	80.00	20.00	–	<i>p</i> =0.0053
	Moderate <i>n</i> =21	38.10	42.86	19.05	
	Severe <i>n</i> =8	–	50.00	50.00	
Local ONJ treatment	Conservative <i>n</i> =8	25.00	12.50	62.50	<i>p</i> =0.0096
	Mini-invasive <i>n</i> =8	50.00	25.00	25.00	
	Extensive <i>n</i> =23	43.48	52.17	4.35	

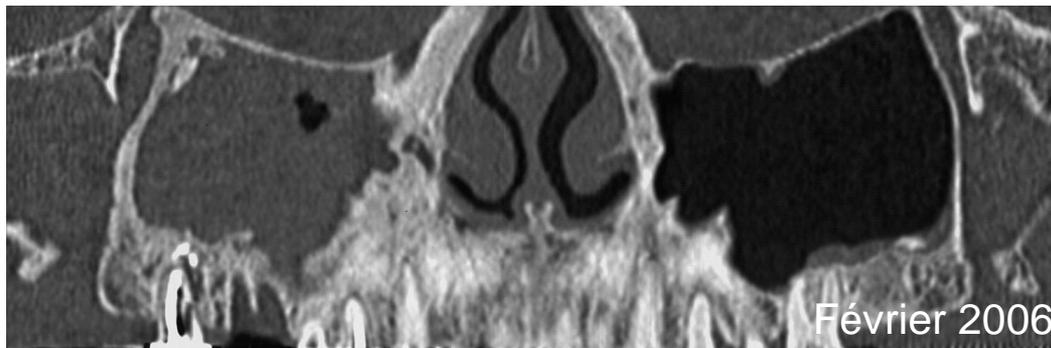
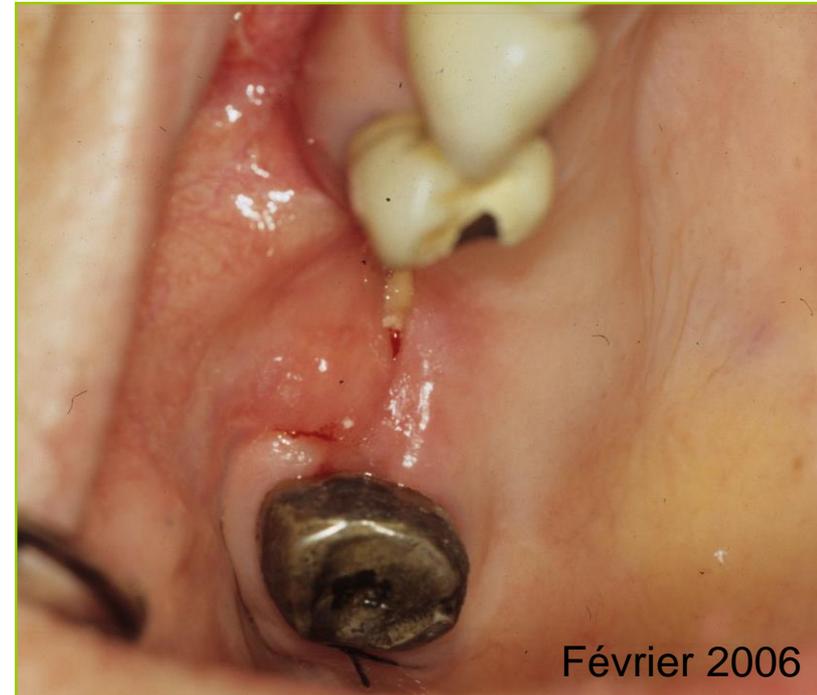
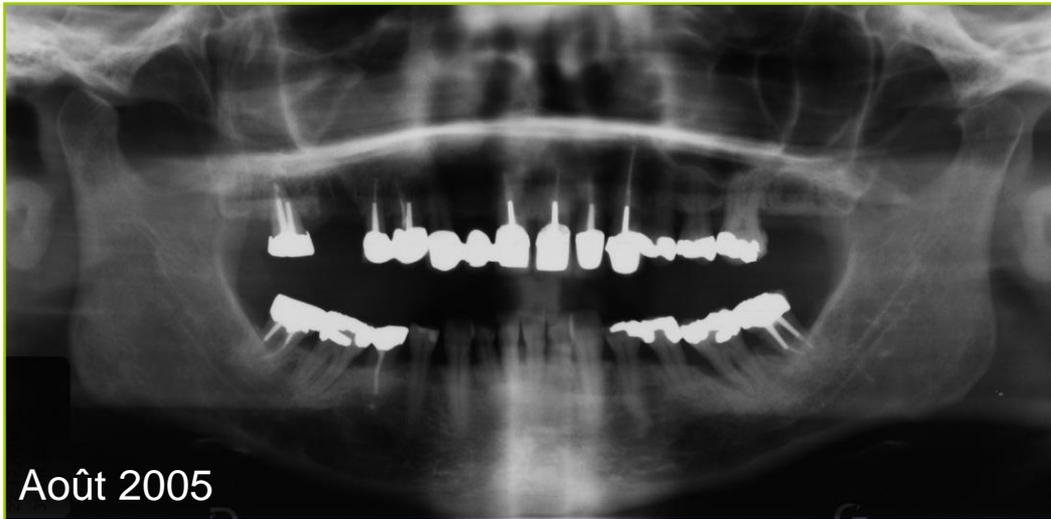
Table 4 Outcome of bone tissue according to primary pathology, ONJ severity, and local ONJ treatment strategy (n %)

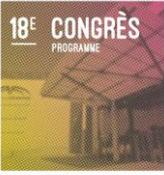
		Healing	Improvement	Spreading	Fisher's exact test
Primary pathology	Malignant <i>n</i> =31	3.69	24.38	71.93	<i>p</i> =0.00021
	Osteoporotic <i>n</i> =8	75.00	12.50	12.50	
ONJ severity	Mild <i>n</i> =10	40.00	40.00	20.00	<i>p</i> =0.0319
	Moderate <i>n</i> =21	14.29	14.29	71.43	
	Severe <i>n</i> =8	–	25.00	75.00	
Local ONJ treatment	Conservative <i>n</i> =8	25.00	12.50	62.50	
	Mini-invasive <i>n</i> =8	25.00	37.50	37.50	
	Extensive <i>n</i> =23	13.04	21.74	65.22	



Prise en charge du patient atteint d'une ONMOM avérée

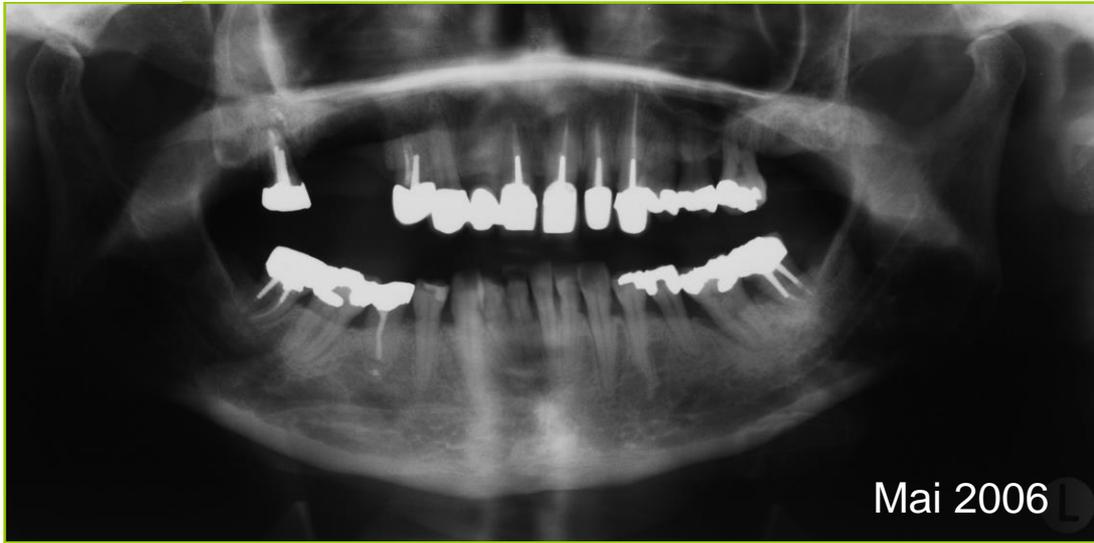
Traitement chirurgical





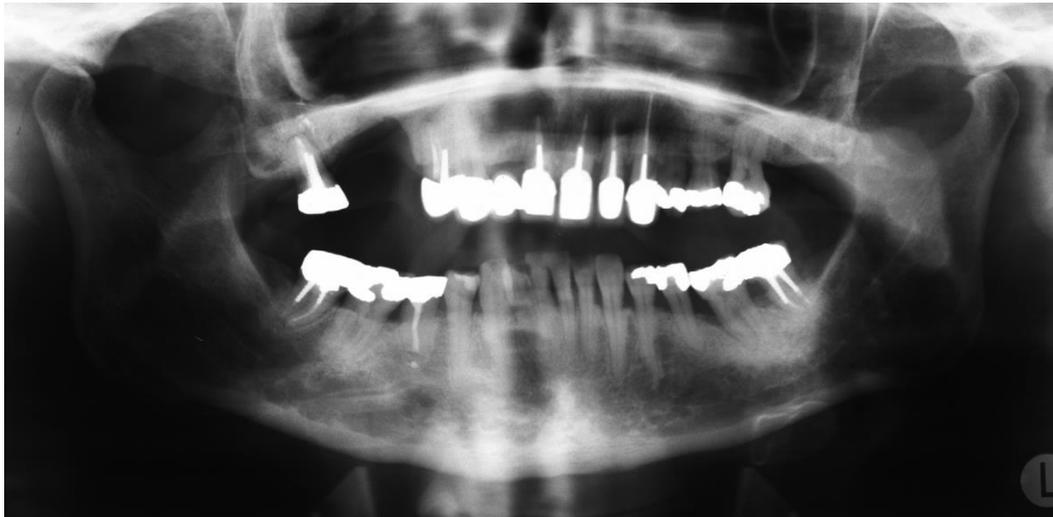
Prise en charge du patient atteint d'une ONMOM avérée

Traitement chirurgical

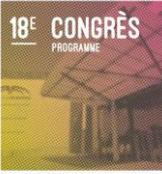


Prise en charge du patient atteint d'une ONMOM avérée

Traitement chirurgical



Janvier 2008 : + 24 mois



Prise en charge du patient atteint d'une ONMOM avérée

Traitement chirurgical

Support Care Cancer (2010) 18:449–460
DOI 10.1007/s00520-009-0688-1

ORIGINAL ARTICLE

Osteotomy and primary wound closure in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a prospective clinical study with 12 months follow-up

Philipp Stockmann · Eleftherios Vairaktaris · Falk Wehrhan · Martin Seiss ·
Stephan Schwarz · Bernd Spriewald · Friedrich-Wilhelm Neukam · Emeka Nkenke



Conclusion Due to the high success rate of osteotomy and primary wound closure, it should be checked for every patient suffering from BONJ if osteotomy is a viable treatment option.



Contents lists available at ScienceDirect
Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery
journal homepage: www.jcmfs.com



Evaluation of surgical outcome and influencing risk factors in patients with medication-related osteonecrosis of the jaws[☆]

Christoph Klingelhöffer^{a,*}, Florian Zeman^b, Johannes Meier^a, Torsten Eugen Reichert^a, Tobias Ettl^a

^a Department of Cranio- and Maxillofacial Surgery, Hospital of the University of Regensburg, Franz-Josef-Strauß-Allee 11, 93053 Regensburg, Germany
^b Department of Clinical Studies, Hospital of the University of Regensburg, Franz-Josef-Strauß-Allee 11, 93053 Regensburg, Germany

C. Klingelhöffer et al. / Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery xxx (2016) 1–6

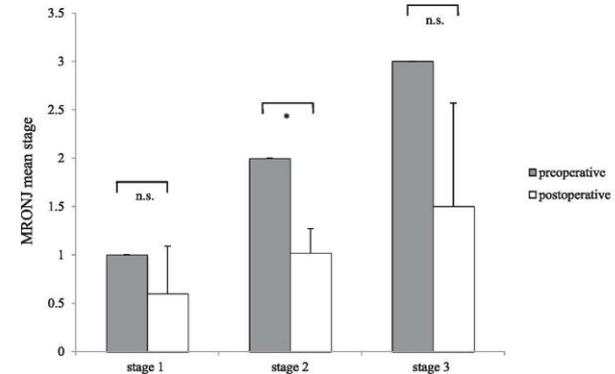


Fig. 4. An improvement was reached independent of the initial stage after surgical intervention. Postoperative mean of initial stage I patients (n = 34) was 0.6 (standard deviation: 0.49) and postoperative mean of initial stage III patients (n = 6) was 1.5 (standard deviation: 1.07). Both categories showed no significant difference. Former stage II patients (n = 36) significantly reduced their average stage (p < 0.01) to 1.02 after treatment (standard deviation: 0.25).

Nouvelles avancées thérapeutiques :

traitement hormonal



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

CORRESPONDENCE



Teriparatide Therapy for Alendronate-Associated
Osteonecrosis of the Jaw

New Engl J Med 2010 48: 677-92.

Ada Cheung, M.B., B.S.
Ego Seeman, M.D.

Austin Health
Melbourne, VIC, Australia
adac@unimelb.edu.au

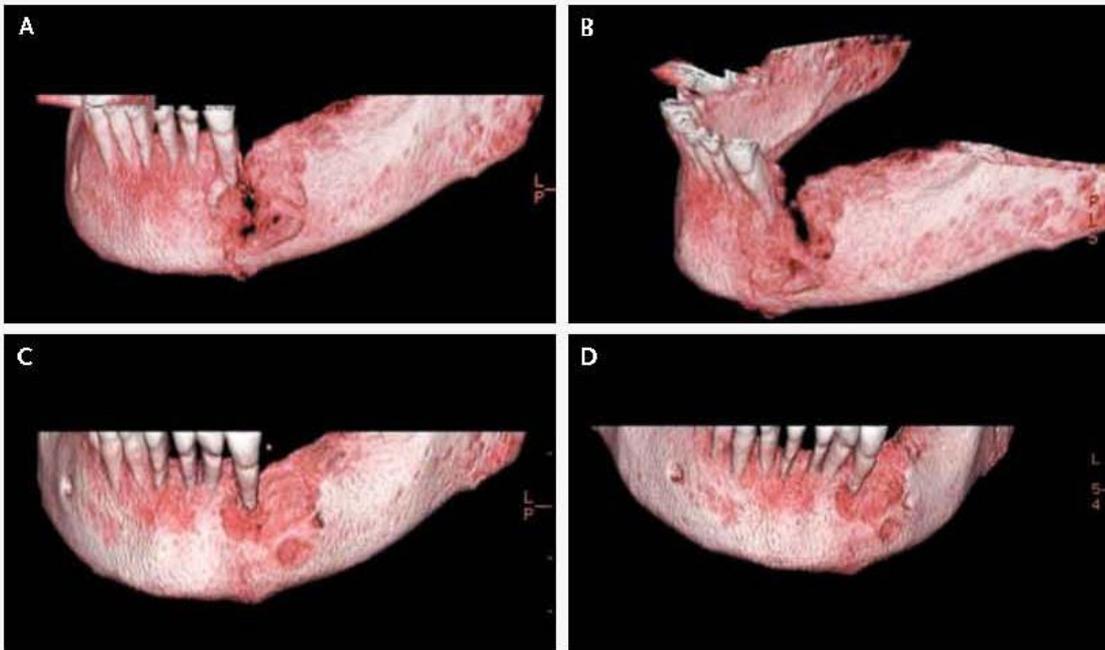
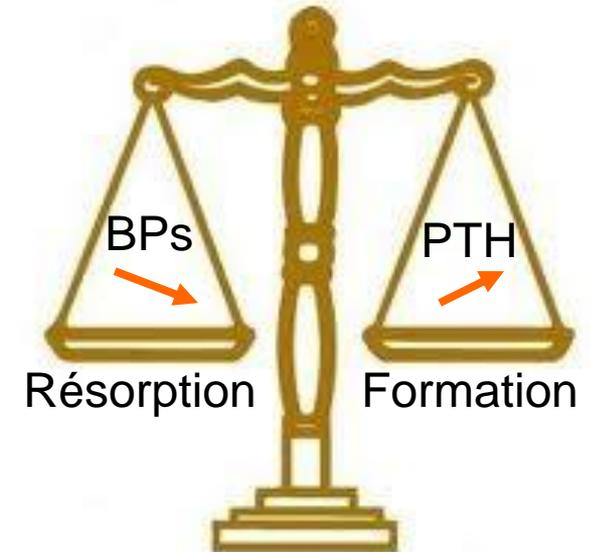


Figure 1. Computed Tomographic Reconstruction of Osteonecrosis of the Jaw in an 88-Year-Old Woman.

Shown is the mandible of a patient with osteonecrosis of the jaw before treatment with teriparatide (Panels A and B) and after 8 weeks of treatment with the drug, which was associated with bone repair (Panels C and D).



Nouvelles avancées thérapeutiques



Traitement hormonal



Resolution of Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Mandible: Possible Application for Intermittent Low-Dose Parathyroid Hormone [rhPTH(1-34)]

Richard P. Harper, DDS, PhD, FRCD(C), and Eugene Fung, MD, FRCP(C)†*

- Le tériparatide est contre-indiqué chez les patients atteints d'ostéosarcome ou de métastases osseuses malignes, groupe de patients chez lequel l'ONMOM est le plus fréquemment observée.



FIGURE 5. Panoramic x-ray (November 8, 2004) taken 5 months postextraction does not show evidence for an osteomyelitis. The extraction sockets have not consolidated at this time.



FIGURE 7. Panoramic x-ray (October 14, 2005) approximately 3 months after the initiation of rhPTH(1-34) treatment shows a remarkable increase in bone regeneration of the extraction sockets sites for the lower left second and first molars.

Nouvelles avancées thérapeutiques :



Protocole PENTO-E



Management of bisphosphonate-associated osteonecrosis: pentoxifylline and tocopherol in addition to antimicrobial therapy. An initial case series

Matthew S. Epstein, BS,^a Fredrick W. Wicknick, DMD,^b
Joel B. Epstein, DMD, MSD, FRCD(C), FDS RCS (Ed),^c James R. Berenson, MD,^d and
Meir Gorsky, DMD,^e Seattle and Bellingham, WA, Chicago, IL, W. Hollywood, CA,
Tel Aviv, Israel
UNIVERSITY OF WASHINGTON, UNIVERSITY OF ILLINOIS, INSTITUTE FOR MYELOMA AND BONE
CANCER RESEARCH, TEL AVIV UNIVERSITY

Pentoxifylline and tocopherol in the management of cancer patients with medication-related osteonecrosis of the jaw: an observational retrospective study of initial case series

Adepitan A. Owosho, BChD,^a Cherry L. Estilo, DMD,^b Joseph M. Huryn, DDS,^c and SaeHee K. Yom, DDS, MPH^d

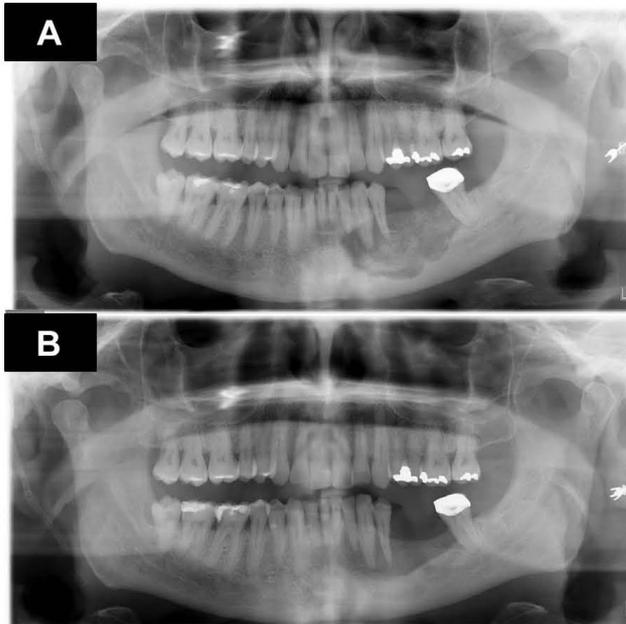


Fig. 1. **A**, Pre-therapy panoramic radiograph showing a radiolucent defect. **B**, Panoramic radiograph of a bone fill after 34 months of therapy (case 1).

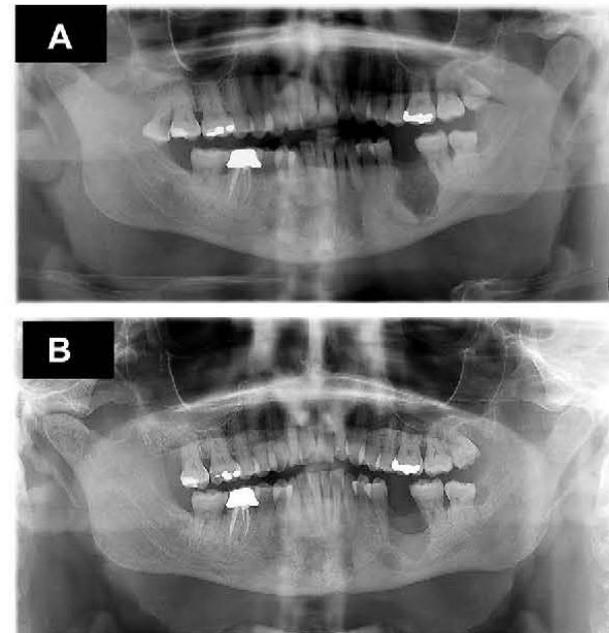


Fig. 3. **A**, Pre-therapy panoramic radiograph showing a radiolucent defect. **B**, Panoramic radiograph of a bone fill after 22 months of therapy (case 3).

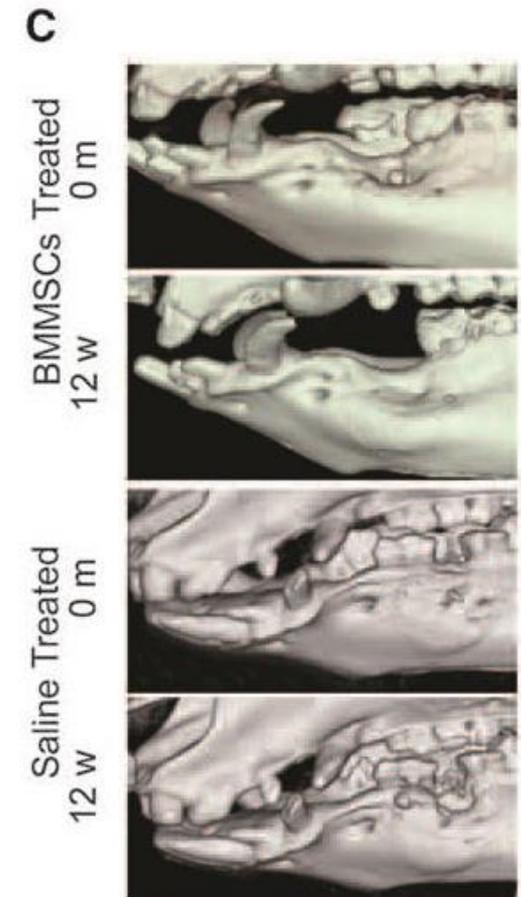
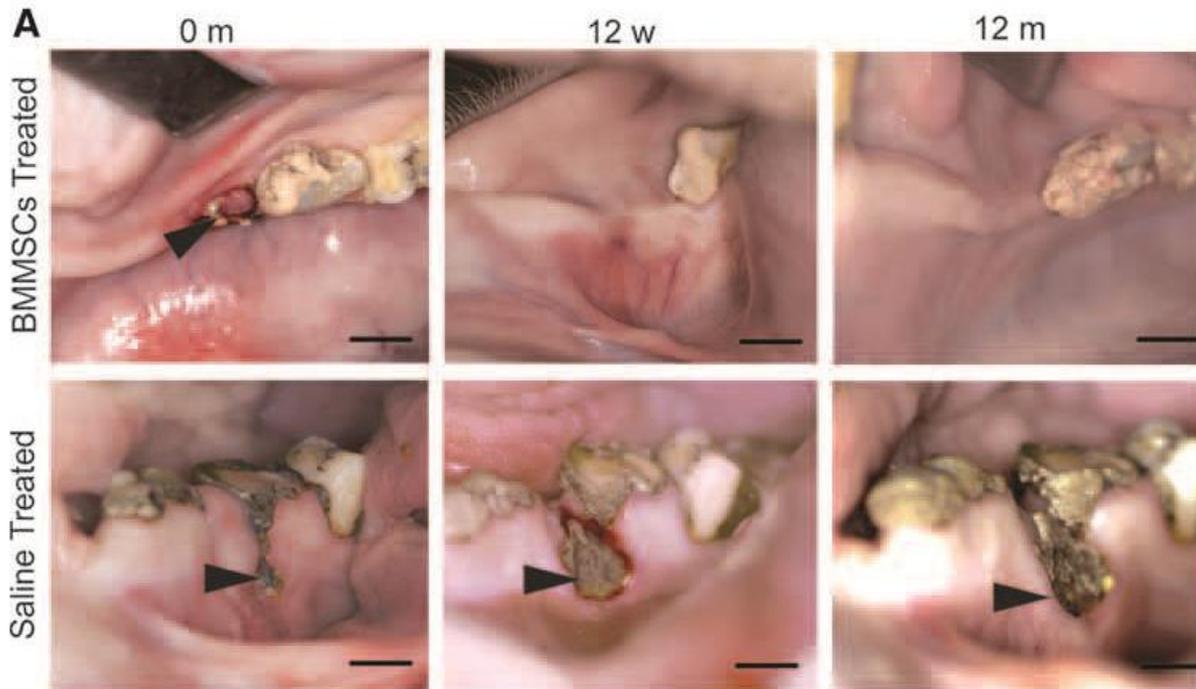


Prise en charge du patient atteint d'une ONMOM avérée Autres traitements

- Photothérapie laser Er YAG: Effet à court terme. Souvent couplé à un traitement antibiotique. Réelle efficacité thérapeutique? Possible effet anti-inflammatoire local.
- Oxygénothérapie hyperbare: Efficacité thérapeutique très controversée. Peut-être en traitement adjuvant?
- PRP/PRF: Jamais seul mais en adjonction au traitement chirurgical.

Nouvelles avancées thérapeutiques : Et demain?

Cellules souches mésenchymateuses



STEM CELLS AND DEVELOPMENT
 Volume 22, Number 14, 2013
 © Mary Ann Liebert, Inc.
 DOI: 10.1089/scd.2012.0615

Allogeneic Mesenchymal Stem Cell Therapy for Bisphosphonate-Related Jaw Osteonecrosis in Swine

Yunsheng Li^{1,2,*}, Junji Xu^{1,*}, Lisha Mao¹, Yi Liu¹, Runtao Gao¹, Zongmei Zheng¹,
 Wanjun Chen³, Anh Le⁴, Songtao Shi⁴, and Songlin Wang^{1,5}



Collaborations



UNIVERSITÉ
DE GENÈVE

FACULTÉ DE MÉDECINE
Section de médecine dentaire

POST TENEBRAS LUX

Ecole de Médecine Dentaire

Division des Maladies Osseuses

Division de Chirurgie Orale Département de Réhabilitation et de Gériatrie

- Prof. J. Samson

- Prof. R. Rizzoli

- S. Abi Najm

- Prof. S. Ferrari

- J.P. Carrel

- N. Bonnet

- Pr. T. Lombardi



EA 2496 Biothérapie de l'organe dentaire

- Prof. J.L. Saffar

- A. Llorens

- B. Baroukh



UNIVERSITÉ DE NANTES



Faculté de Chirurgie Dentaire
NANTES



CENTRE HOSPITALIER
UNIVERSITAIRE DE NANTES