

23^E CONGRÈS

PROGRAMME

PHYSIOPATHOLOGIE ET PREVENTION DES ONM INDUITES PAR LES ANTIRESORBEURS OSSEUX (MEDICAMENTEUSES) : APPORT DES MODELES ANIMAUX

Pr Cedric MAUPRIVEZ

Vendredi 30 sept .2022

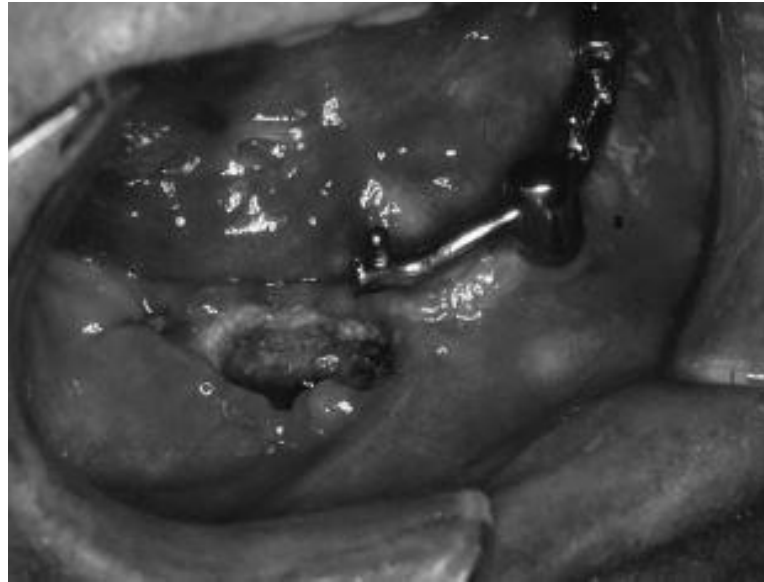
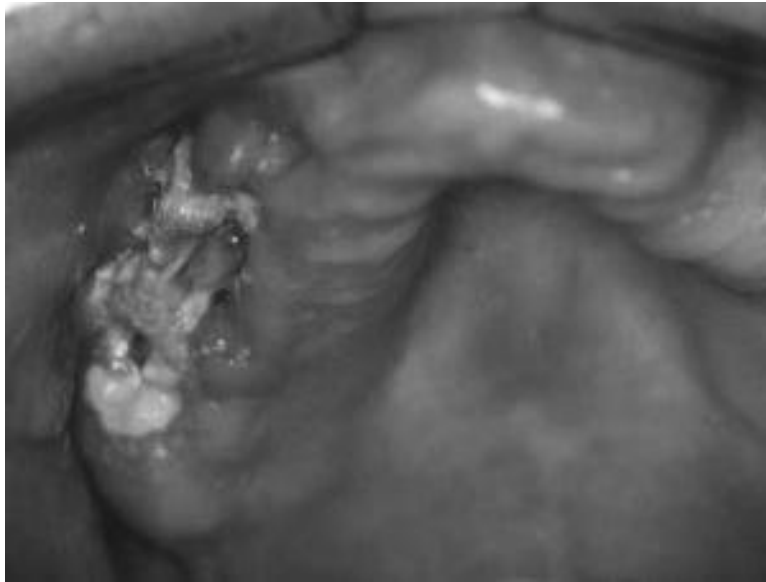


LETTERS TO THE EDITOR

J Oral Maxillofac Surg
61:1115-1118, 2003

ROBERT E. MARX, DDS
Miami, FL

PAMIDRONATE (AREDIA) AND ZOLEDRONATE (ZOMETA) INDUCED AVASCULAR NECROSIS OF THE JAWS : A GROWING EPIDEMIC



- Série de 36 patients
- Pamidronate 90 mg IV (n=24)
- Zoledronate 4 mg IV (n = 6)
- Pamidronate puis Zoledronate (n=6)
- Myelome multiple (n=18)
- Cancer du sein métastasé (n=17)
- Ostéoporose (n=1)

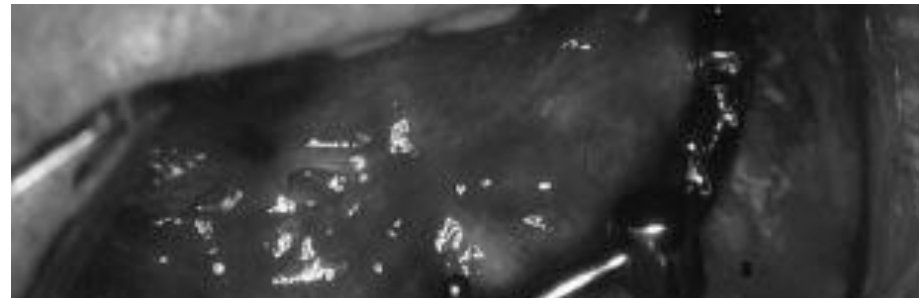


LETTERS TO THE EDITOR

J Oral Maxillofac Surg
61:1115-1118, 2003

ROBERT E. MARX, DDS
Miami, FL

PAMIDRONATE (AREDIA) AND ZOLEDRONATE (ZOMETA) INDUCED AVASCULAR NECROSIS OF THE JAWS : A GROWING EPIDEMIC



Imputabilité médicamenteuse « plausible »

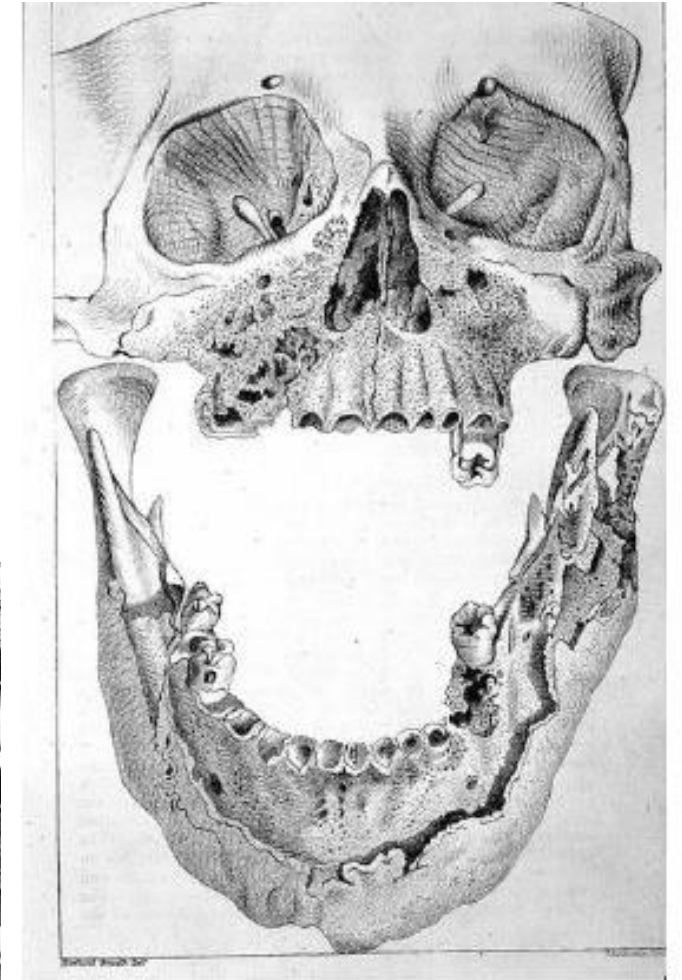
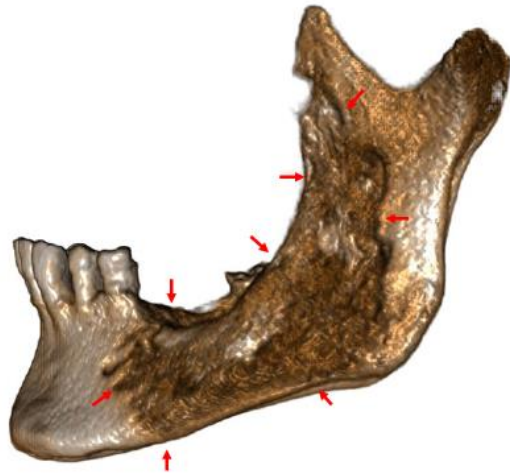


*S. Abi Najm¹, S. Lysitsa¹
J.-P. Carrel¹, P. Lesclous²
T. Lombardi¹, J. Samson¹*

Ostéonécrose des maxillaires chez des patients traités par bisphosphonates

- Série de 9 patients
- facteur favorisant : acte chirurgical
- ONM spontanée
- **Minéralisation excessive secondaire à une dose accumulée de BPs trop importante**
- **Parallèle évoqué la toxicité du phosphore blanc « Phossy Jaw »**

La singulière histoire des ostéonécroses des mâchoires, maladie professionnelle touchant les ouvriers manipulant le phosphore blanc (fin XIXème siècle)



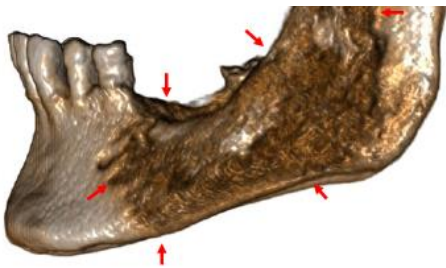
Skull with jaw affected by phosphorus poisoning. Artwork by J. Bartholomew in

La singulière histoire des ostéonécroses des mâchoires, maladie professionnelle touchant les ouvriers manipulant le phosphore blanc (fin XIXème siècle)



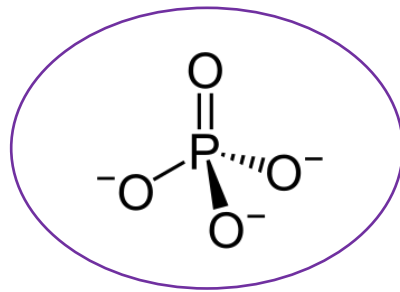
Convention internationale adoptée à Berne en 1906 sur l'interdiction de l'emploi du phosphore blanc dans l'industrie des allumettes

Entrée en vigueur en France et en Suisse le 1^{er} janvier 1912

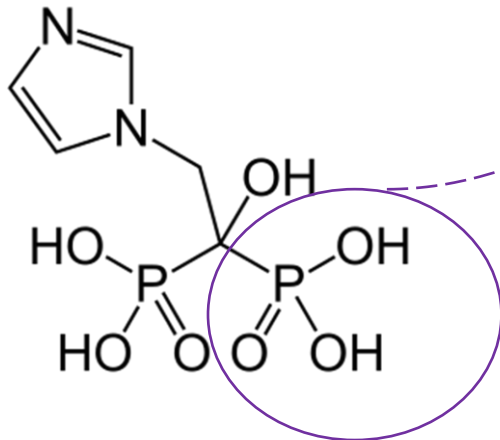


Skull with jaw affected by phosphorus poisoning. Artwork by J. Bartholomew in

Minéralisation osseuse & Accumulation tissulaire des BPs

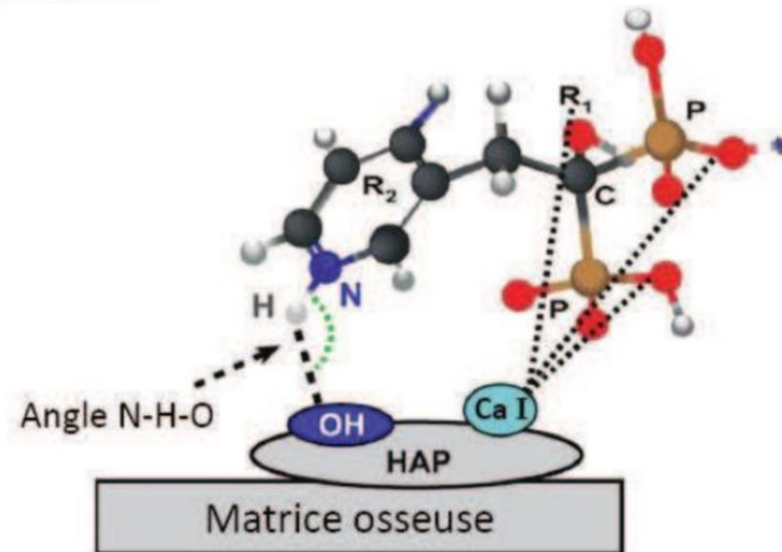
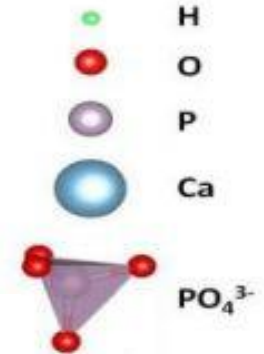
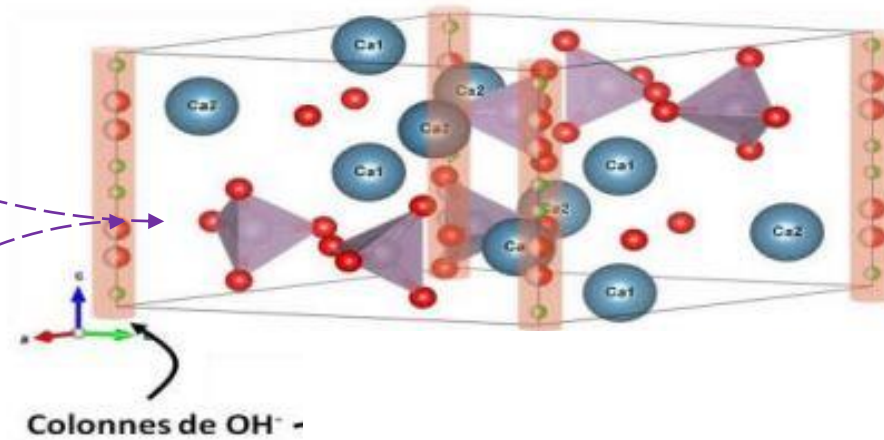


phosphate



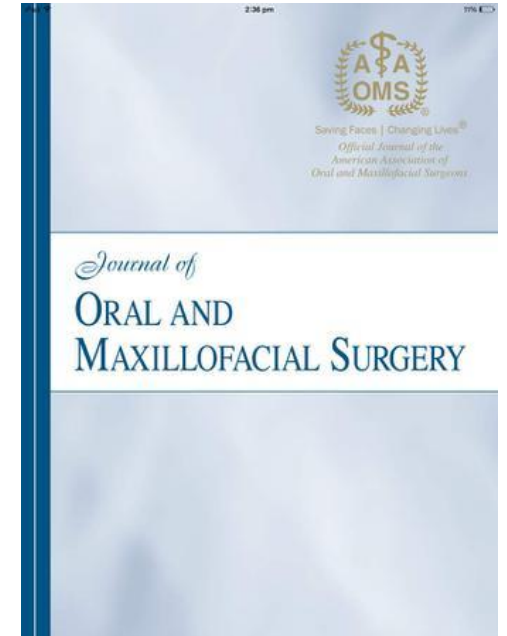
zolédronate

Hydroxy-apatite de calcium - HAP



American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws—2022 Update

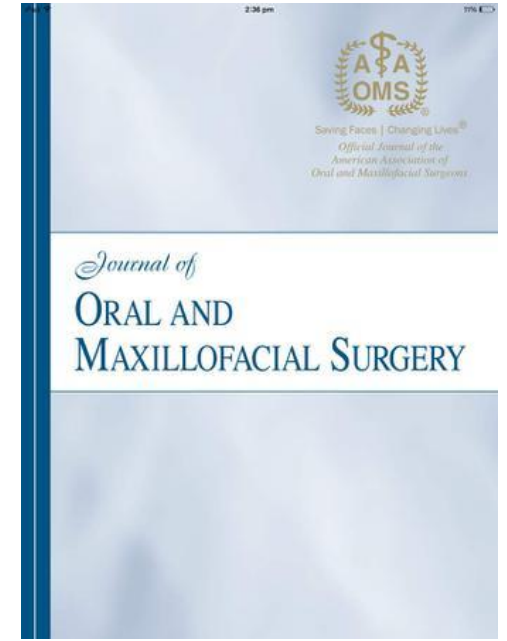
Salvatore L. Ruggiero, DMD, MD, Thomas B. Dodson, DMD, MPH,[†]
Tara Aghaloo, DDS, MD, PhD,[‡] Eric R. Carlson, DMD, MD, EdM,[§]
Brent B. Ward, DDS, MD,^{||} and Deepak Kademani, DMD, MD[¶]*



- **AAOMS Position Paper on MRONJ in 2007**
- Update in 2009
- Update in 2014
- Update in 2022

American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws—2022 Update

Salvatore L. Ruggiero, DMD, MD, Thomas B. Dodson, DMD, MPH,[†]
Tara Aghaloo, DDS, MD, PhD,[‡] Eric R. Carlson, DMD, MD, EdM,[§]
Brent B. Ward, DDS, MD,^{||} and Deepak Kademani, DMD, MD[¶]*



- **AAOMS Position Paper on MRONJ in 2007**
- Update in 2009
- Update in 2014
- Update in 2022

Recommandations reposant sur :

- **Opinions d'experts**
- **Séries de cas cliniques**
- **Études rétrospectives**

Ostéonécroses des mâchoires liées aux médicaments

- **Pamidronate et Zolédronate** (Marx RE. *JOMS* 2003)
 - Bisphosphonates (Ruggiero SL et al. *JOMS* 2004)
 - Amino-bisphosphonates (Najm SA et al. *Presse Med* 2005)
- **Bevazicumab** (Estilo CL et al. *J Clin Oncol* 2008)
- **Denosumab** (Aghaloo TL et al. *JOMS* 2010)
- **Romosozumab** (Cosman F et al. *N Eng J Med* 2016)

Diagnostic clinique : Stade 0 à 3

Stade 0 (2014)



Pas d'exposition osseuse
Symptomatologie clinique
et radiologique

Stade 1 (2009)



Exposition osseuse
Patient asymptomatique
Pas de signes d'infection

Stade 2 (2009)



Exposition osseuse
Patient algique +++
Signes d'infection

Stade 3 (2009)



Exposition osseuse
Extension ramus, sinusf
Fistule extra-orale
CBS

Ruggiero SL, et al. J Am Assoc Oral Maxillofac Surg. 2009;67(5 Suppl):2-12.
Nisi M, et al. Int J Oral Maxillofac Surg. mai 2015;44(5):586-91.

Stade 0



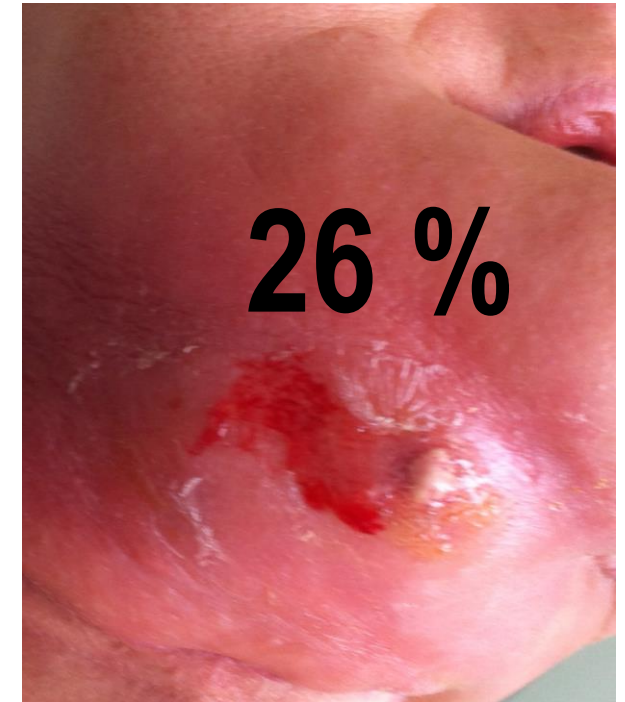
Stade 1



Stade 2



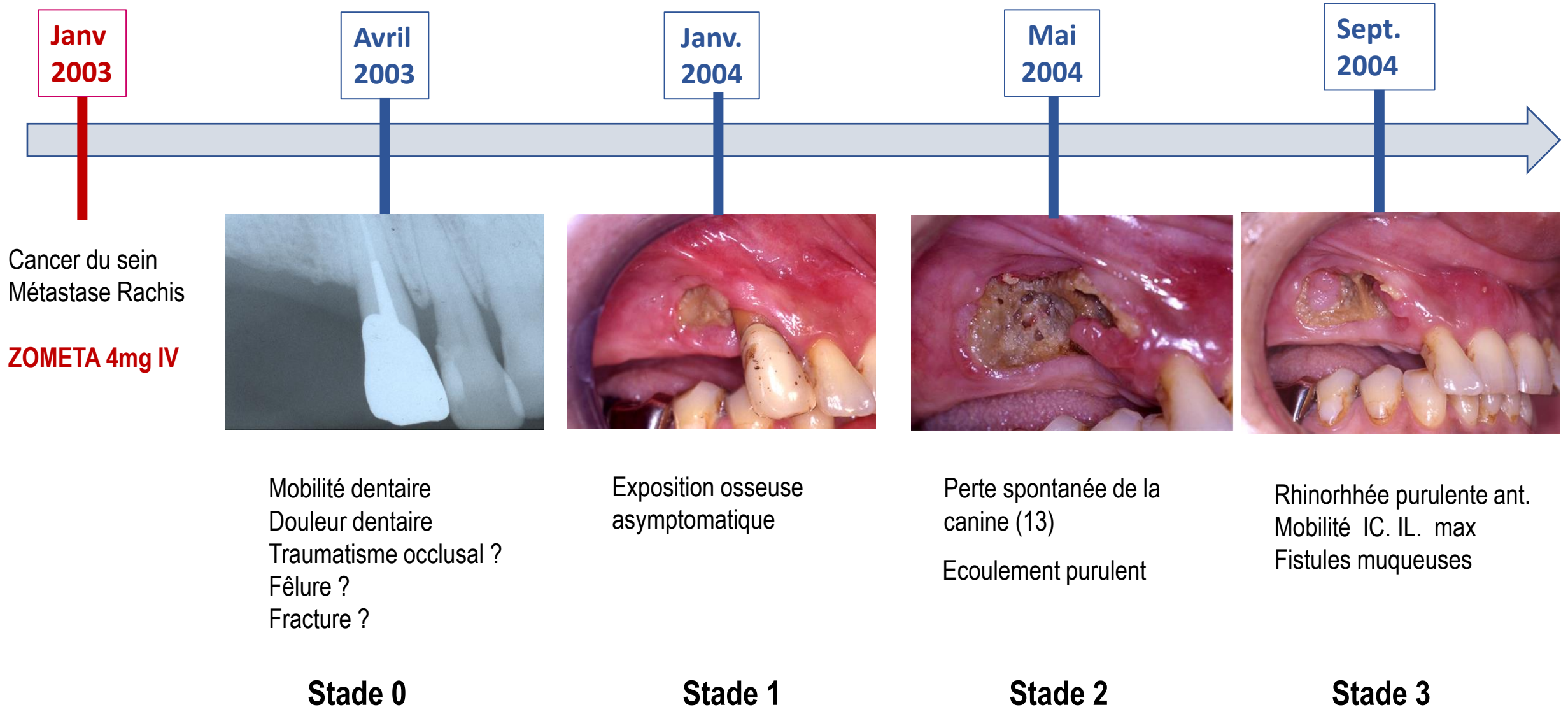
Stade 3



Diagnostic tardif

Processus évolutif : Stade 0 à 3

49ème congrès de SFMhCb
Clermont Ferrand 2005



Effet indésirable (ou secondaire) & Pharmacovigilance

Un effet indésirable est dit « **grave** »

- Lorsqu'il entraîne la mort ou est susceptible de mettre la vie du patient en danger ;
- Lorsqu'il entraîne **une invalidité** ou une **incapacité importante** ou **durable** ;
- Lorsqu'il **provoque ou prolonge une hospitalisation**.

Un effet indésirable grave est dit « **attendu** »

- Lorsque sa nature, sa sévérité ou son évolution correspond aux informations **contenues dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP)**.

Effet indésirable (ou secondaire) & Pharmacovigilance

Un effet indésirable grave est qualifié (selon sa fréquence de survenue) de :

- **Fréquent** : s'il survient chez 1 à 10 personnes sur 100. (1 à 10%)
- **Peu fréquent** : s'il survient chez 1 à 10 personnes sur 1 000. (1% à 0,1%)
- **Rare** : s'il survient chez 1 à 10 personnes sur 10 000. (0,1% à 0,01%)
- **Très rare** : s'il survient chez moins de 1 personne sur 10 000 (0,01%)
- **Indéterminé** : si non rapporté lors d'essais cliniques, estimé sur la seule base de notifications spontanées.

Risque de développer une BRONJ ? une MRONJ ?

- **AAOMS Position Paper 2007**

Risque de développer une BRONJ cumulé entre 0,8% et 12% (Série de Cas, Etude Cas-témoins, Etude de cohorte)

- **AAOMS Mise au point 2009**

Pour les BP IV : risque de 0,8% à 12% confirmé

Pour les BP oraux : incidence BRONJ estimée 0,7/ 100. 000 patients/ année –exposition

- **AAOMS Mise au point 2014**

Pour les patients cancéreux : (Essais cliniques prospectifs ; Revue systémique, Niveau 1)

- Risque de BRONJ pour le ZOL est de 1% (100 cas pour 10,000 patients)
- Risque de MRONJ pour Denosumab (X-geva) varie entre 0,7 à 1,9% (70 à 90 cas pour 10,000 patients)
- Risque de MRONJ pour Bevacizumab (AVASTIN) : 0,2% (2 cas pour 10,000 patients)

Risque de développer une BRONJ ? une MRONJ ?

- **AAOMS Mise au point 2014**

Pour les patients ostéoporotiques :

- Pour les BP oraux
 - Risque de BRONJ estimé à 0,1% (10 cas pour 10,000 patients)
 - Risque de BRONJ estimé à 0,21% pour une exposition > 4 ans
 - Pour les BP IV et Denosumab
 - Risque de MRONJ avec ACLASTA estimé à 0,017% (1,7 cas pour 10,000 patients)
 - Risque de MRONJ avec PROLIA estimé à 0,04% (4 cas pour 10,000 patients)
- => Risque d'ONJ non supérieur à celui obtenu avec placebo estimée entre 0% et 0,02%

- **AAOMS Mise au point 2022**

Pour les patients cancéreux :

- Risque de MRONJ entre **0% à 0,7 %** (Essais cliniques contrôlés vs placebo)
- Risque cumulé de BRONJ pour le ZOL varie entre 0% et 18%
- Risque cumulé de MRONJ pour Denosumab (X-geva): varie 0% et 6,9 %

Pour les patients ostéoporotiques :

- Risque de MRONJ entre **0% à 0,02 %** (Essais cliniques contrôlés vs placebo)
- Risque cumulé de BRONJ avec ACLASTA et les BP oraux est de 0,02% et 0,05% respectivement
- Risque cumulé à 10 ans de MRONJ avec le Denosumab (PROLIA) est estimé à 0,3%.

Ostéonécrose des mâchoires



Effet Indésirable Grave Attendu

Peu fréquent 0,1 à 1% pour les patients cancéreux sous BP et Denosumab

Rare 0,01% et 0,1% pour les patients ostéoporotiques sous BP et Denosumab

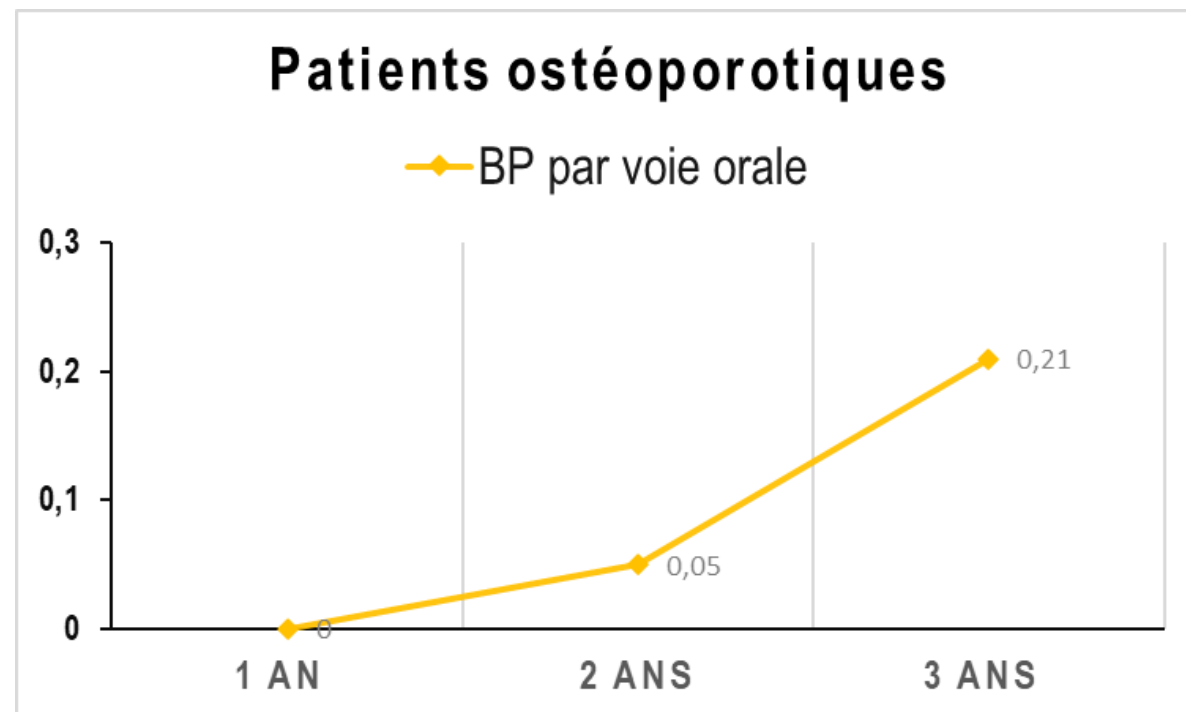
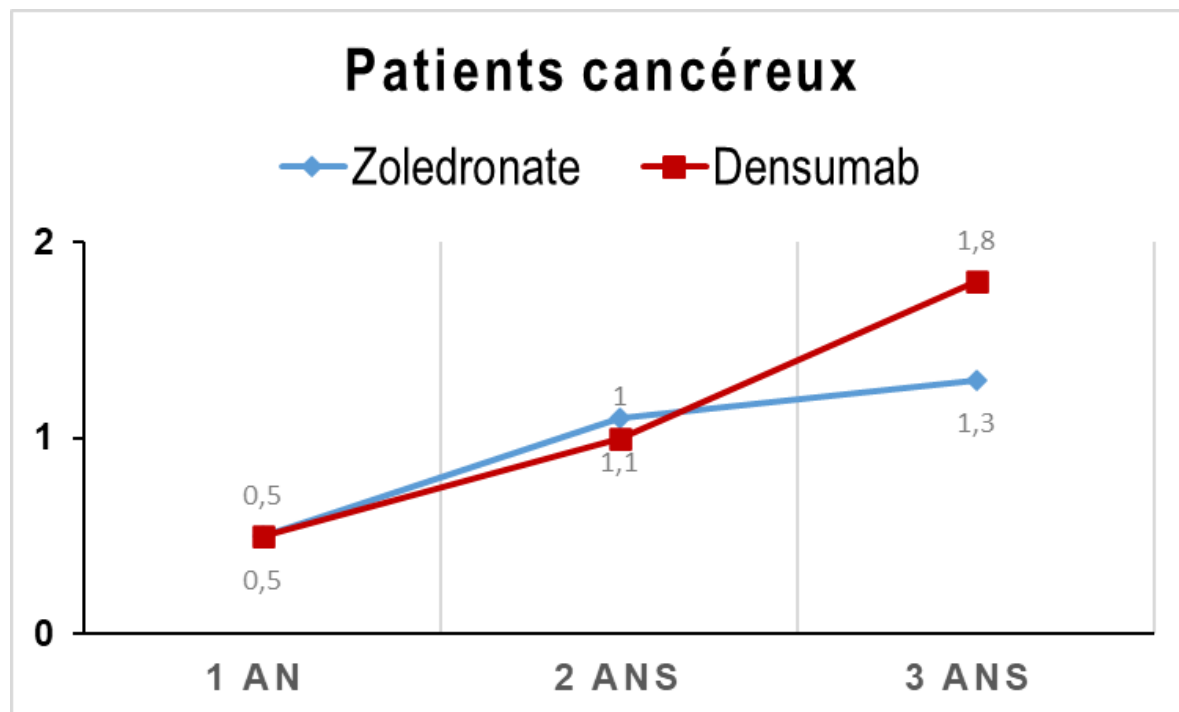
Indéterminé (sunitinib, bevacizumab, aflibercept, MTX, corticoïde...)

Ostéonécrose des mâchoires



Quels sont les facteurs de risques ?

Prévalence ONM et durée d'exposition au traitement anti-résorbeurs osseux



Indication - Durée d'exposition - Dose cumulée



2007
2009
2014
2022

Extraction dentaire : facteur de risque majeur ?



Extraction dentaire est rapporté comme évènement
prédisposant dans **62% à 82% des cas.**



Ostéonécrose « spontanée »

« **Aucune cause dentaire identifiable** »

Cause traumatique ? Inflammation ? Infection locale ? Cause anatomique favorable ?



2007

2009

2014

2022

Extraction dentaire : facteur de risque majeur ?

Indications du traitement par Bisphosphonates	Risque de survenue ONM « spontanée »	Risque de survenue ONM secondaire à des extractions dentaires
Ostéoporose	0,01 - 0,14 %	0,09 – 0,34 %
Cancer, Myélome	0,88 – 1,15 %	6,67 – 9,1 %
Total	0,05 -0,10 %	0,37 – 0,8 %

Beaumont S, Harrison S, Er J. Review of Myeloma therapies and their potentiel for oral and maxillofacial side effects. Cancer, 2021, 13, 4779.

Facteur de risque x 8 -10

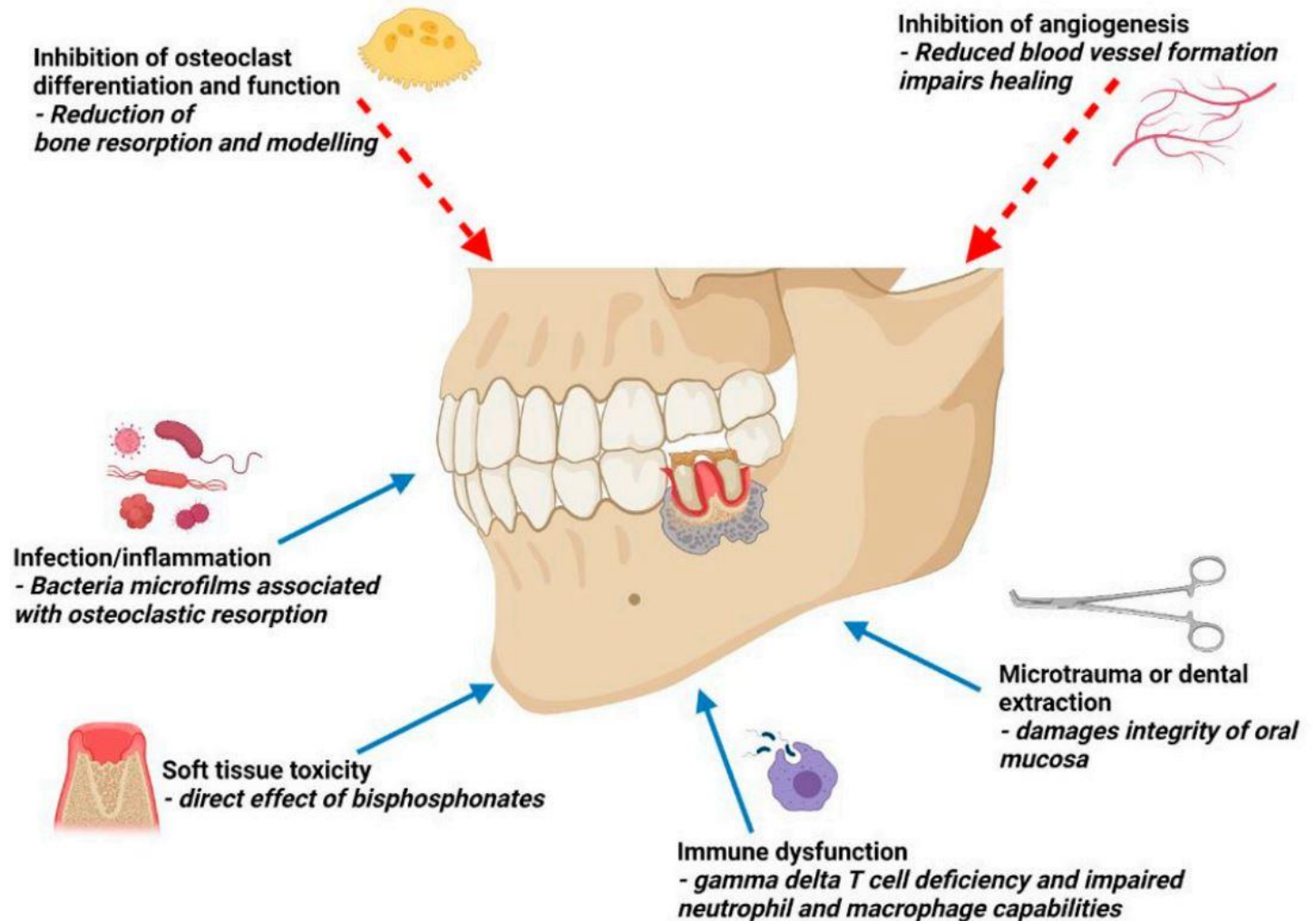
Aucune donnée issue d'essais cliniques randomisés



2014
2022

Nombreux mécanismes proposés :

Pathogénie des ONM



Ostéonécrose des mâchoires



En 2022 :

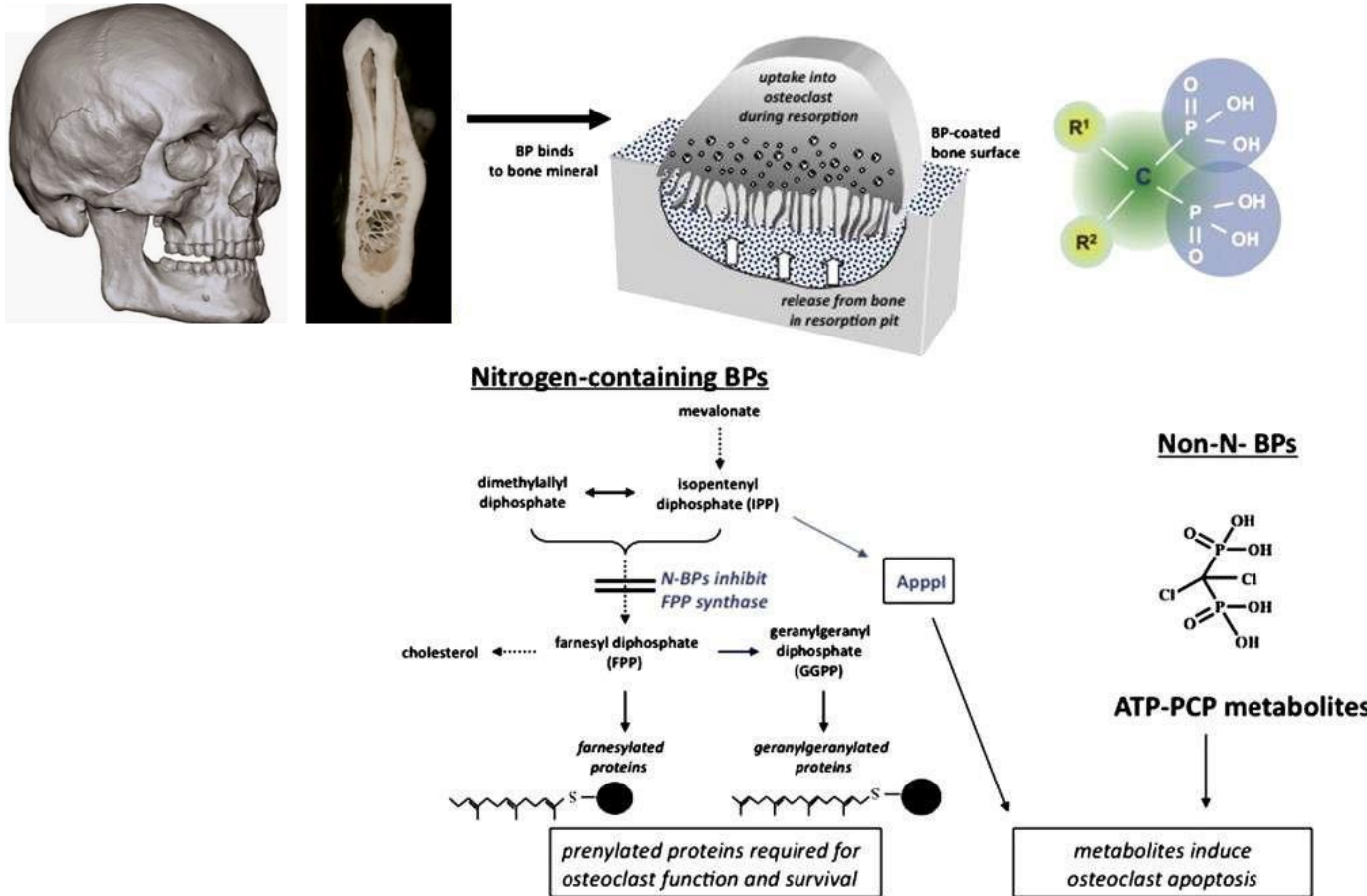
La physiopathologie de l'ONM reste non élucidée.

La stratégie thérapeutique reste controversée.

La guérison reste difficile.

Pathogénie des ONM

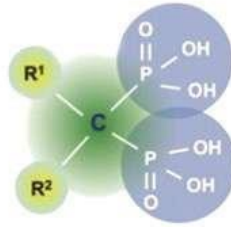
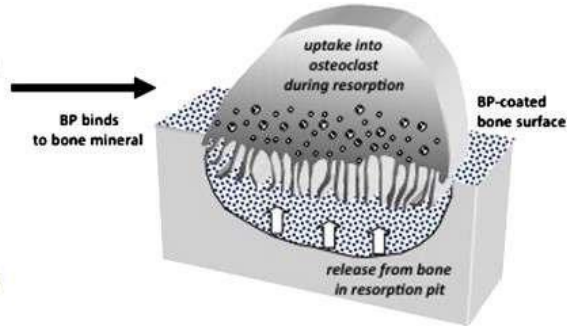
Ce que l'on sait



- **Effet indésirable médicamenteux**
 - dose-dépendant
 - mécanisme d'action impliqué
 - . Apoptose des ostéoclastes
 - . Inhibition ostéoclastogénèse
 - . Diminution remodelage osseux
 - . Accumulation Micro-crak
 -
- **Intoxication chronique**

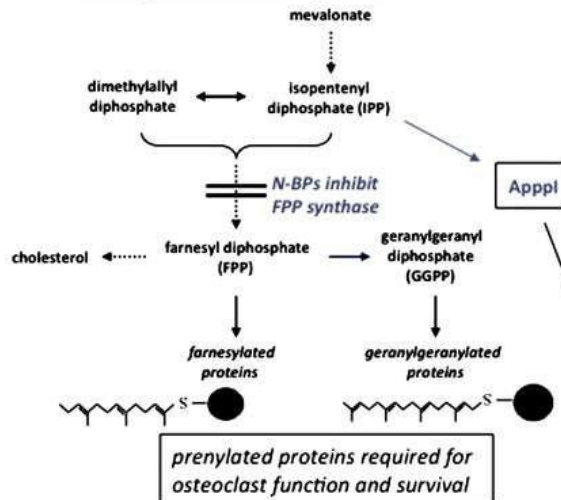
Pathogénie des ONM

Ce que l'on ne sait pas

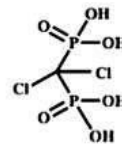


- Concentration tissulaire toxique ?
- Dose maximale tolérée ?
- Dose seuil ?

Nitrogen-containing BPs



Non-N- BPs



ATP-PCP metabolites

metabolites induce osteoclast apoptosis

- Pause thérapeutique ?
« Drug holiday »

Pathogénie des ONM

Ce que l'on ne sait pas



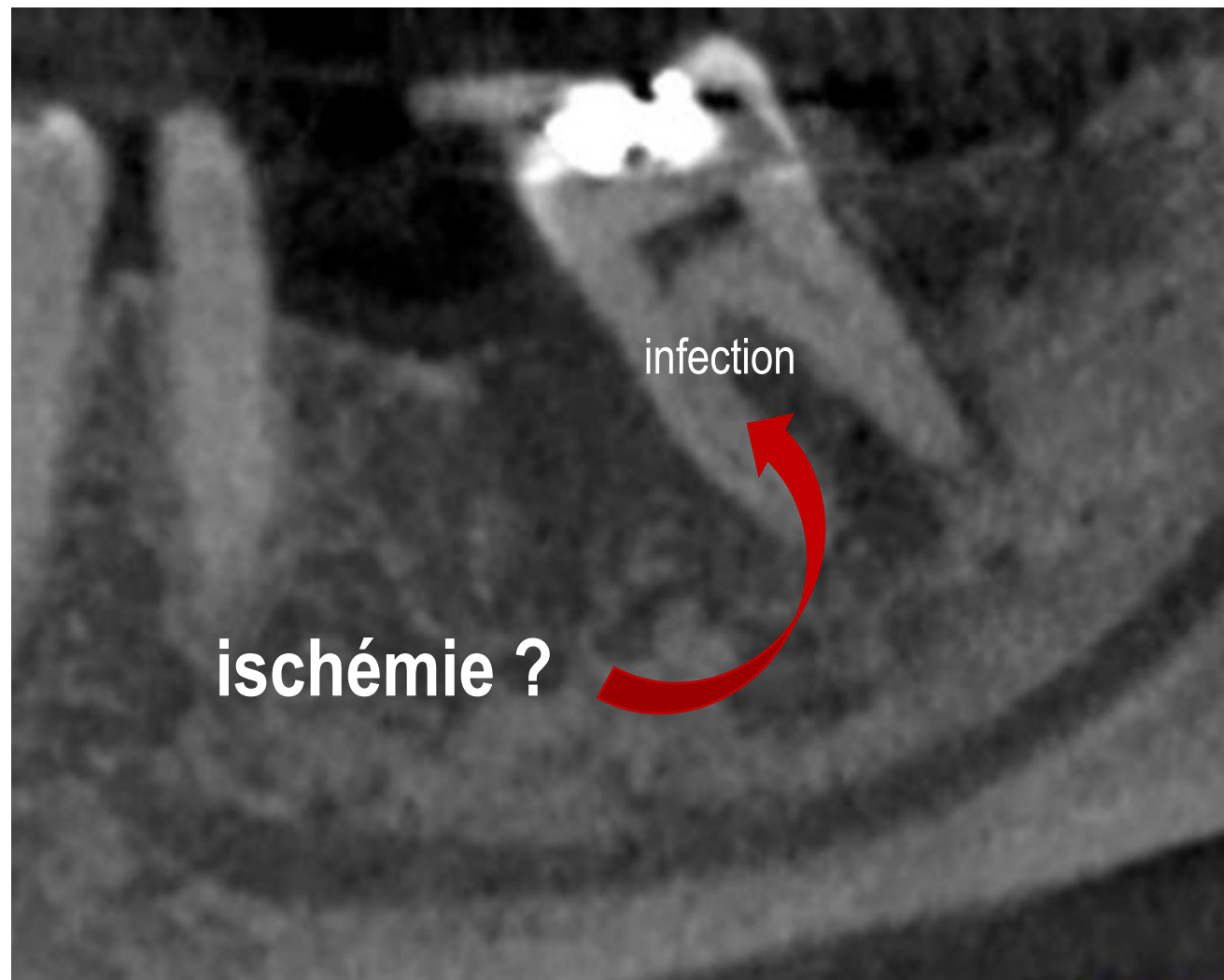
Quel est le facteur déclenchant ?

Triggering factor ? Predisposing event ?

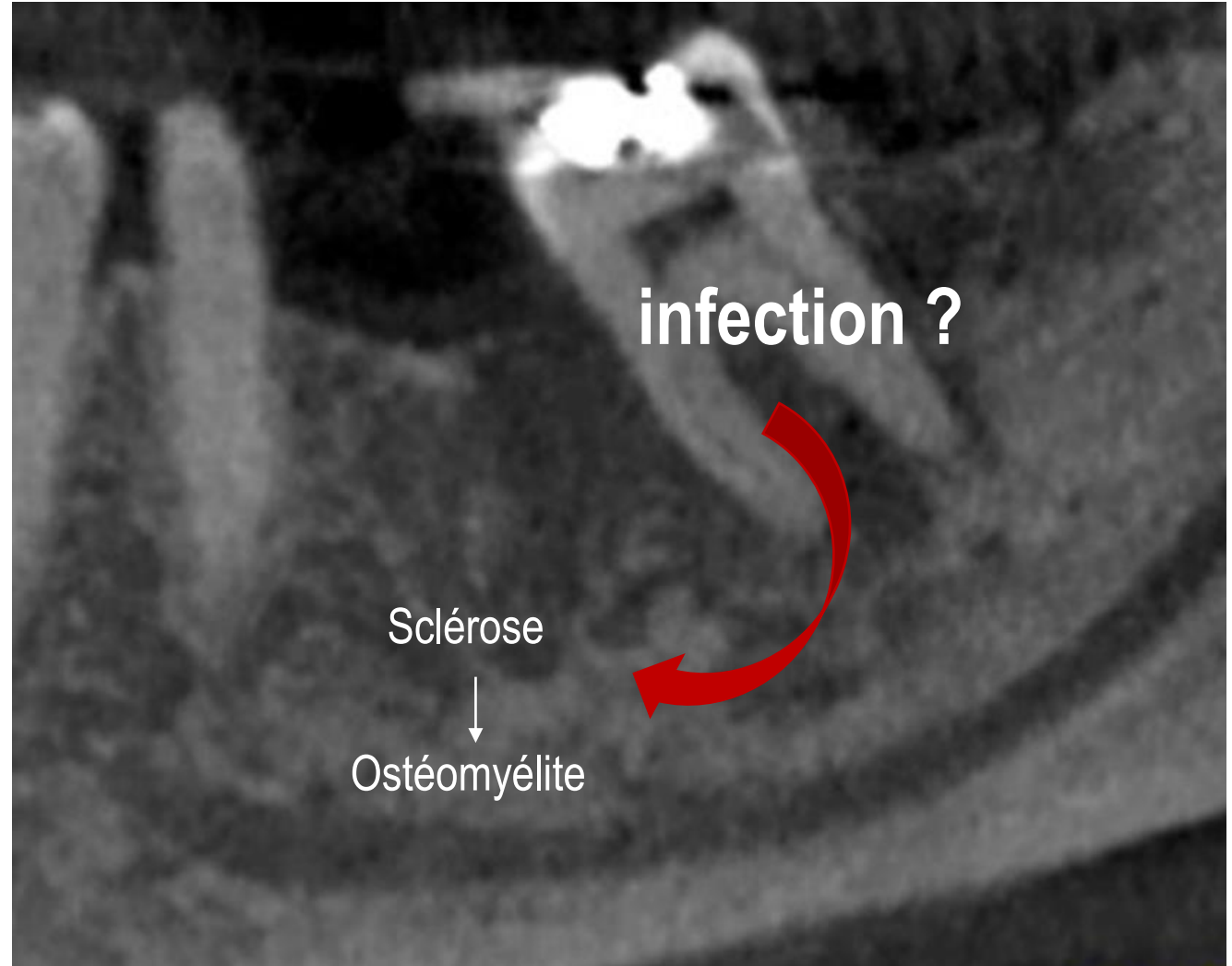


Nécrose avasculaire de l'os maxillaire

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



Rôle de la parodontite ?



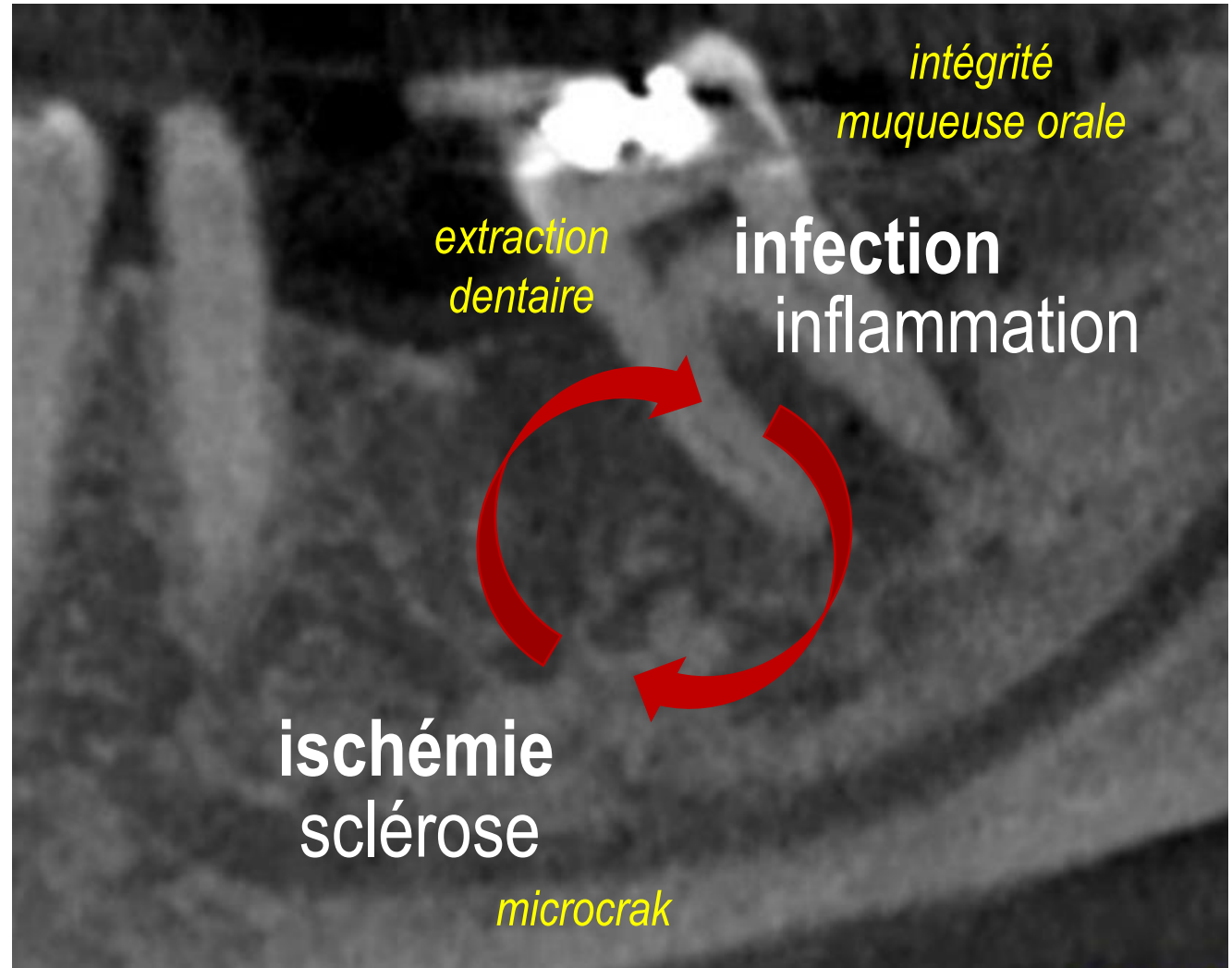
Case report

Rituximab as a trigger factor of medication-related osteonecrosis of the jaw. A case report

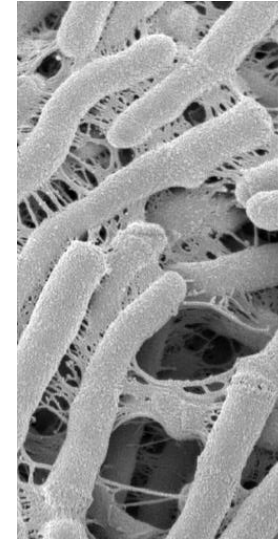
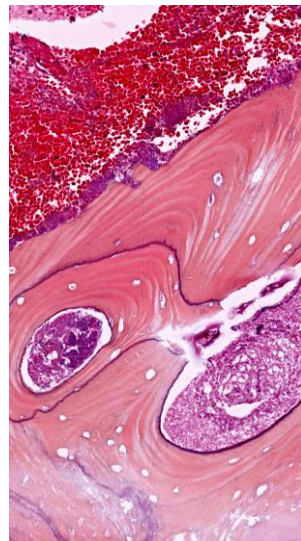
M.-J. Javelot ^{a, 1}, J. Sergheraert ^{b, 1}, S. Agbo-Godeau ^c, F. Levy-Weil ^d, S. Laurence ^e, P. Goudot ^c, R.-H. Khonsari ^e, C. Mauprivez ^b  



Paradoxe de l'œuf et de la poule



Processus évolutif....





2007
2009
2014
2022

Traitements des ONM

Staging of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw*	Treatment Strategies†
At risk—no apparent necrotic bone in patients who have been treated with oral or intravenous bisphosphonates	no treatment indicated patient education
Stage 0—no clinical evidence of necrotic bone but nonspecific clinical findings, radiographic changes, and symptoms	systemic management, including use of pain medication and antibiotics
Stage 1—exposed and necrotic bone or fistulas that probes to bone in patients who are asymptomatic and have no evidence of infection	antibacterial mouth rinse clinical follow-up on a quarterly basis patient education and review of indications for continued bisphosphonate therapy
Stage 2—exposed and necrotic bone or fistulas that probes to bone associated with infection as evidenced by pain and erythema in the region of exposed bone with or without purulent drainage	symptomatic treatment with oral antibiotics oral antibacterial mouth rinse pain control debridement to relieve soft tissue irritation and infection control
Stage 3—exposed and necrotic bone or a fistula that probes to bone in patients with pain, infection, and ≥ 1 of the following: exposed and necrotic bone extending beyond the region of alveolar bone (ie, inferior border and ramus in mandible, maxillary sinus, and zygoma in maxilla) resulting in pathologic fracture, extraoral fistula, oral antral or oral nasal communication, or osteolysis extending to inferior border of the mandible or sinus floor	antibacterial mouth rinse antibiotic therapy and pain control surgical debridement or resection for longer-term palliation of infection and pain

Aucune évolution stratégique thérapeutique majeure
Aucun Gold standard

Limites des thérapeutiques actuelles

Recommandations nationales et internationales :

AAOMS 2007-2022, ANSM 2007, SFCO 2012 , SFSCMFCO 2013 ...

- Conduite à tenir chez les patients traités par biphosphonates (BPs) : Prévention / Traitement
- **Résultats peu prédictibles ...**
- **Absence de consensus ...**

Limites des thérapeutiques actuelles

Recommandations nationales et internationales :

AAOMS 2007-2022, ANSM 2007, SFCO 2012 , SFSCMFCO 2013 ...

- Conduite à tenir chez les patients traités par biphosphonates (BPs) : Prévention / Traitement
- **Résultats peu prédictibles ...**
- **Absence de consensus ...**

Traitements adjuvants : concentrés plaquettaires (PRF), LASER, membranes amniotiques *etc.*

- Prometteurs dans des séries de cas !
- Mais, utilisation empirique ...
- **Font rarement l'objet d'études précliniques ...**

Intérêts des modèles précliniques ?



Intérêts des modèles précliniques ?

Objectifs

- Comprendre la PATHOGENIE
- Evaluer les TRAITEMENTS



Intérêts des modèles précliniques ?

Objectifs

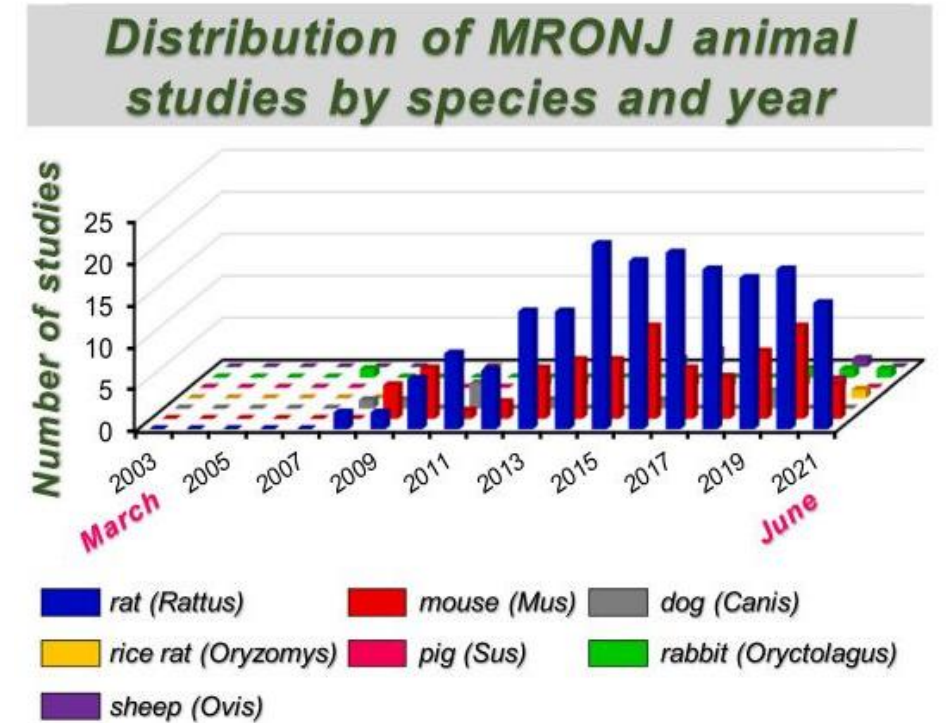
- Comprendre la PATHOGENIE
- Evaluer les TRAITEMENTS

Stade 0

Traitements préventifs



La situation en 2021 :



PROBLÉMATIQUE

- Les protocoles décrits dans la littérature sont **hétérogènes** et **peu reproductibles**.
- Les **taux de survenue** rapportés sont inconstants (0 à 100%).

Master 2 – Microenvironnement Cellulaire et Pathologies



VALIDATION D'UN MODÈLE EXPÉRIMENTAL D'OSTÉOCHIMIONÉCROSE DES MÂCHOIRES CHEZ LE PETIT ANIMAL

Université de Reims Champagne Ardenne – **Laboratoire BIOS EA 4691**

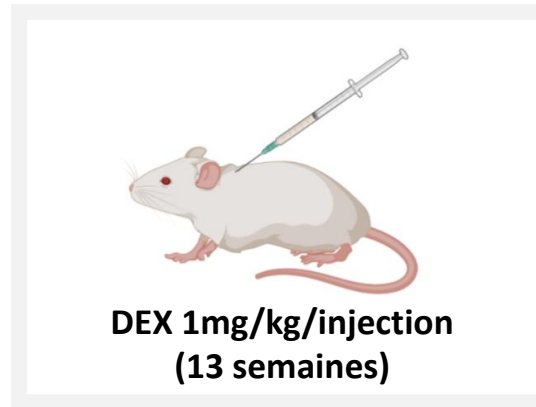
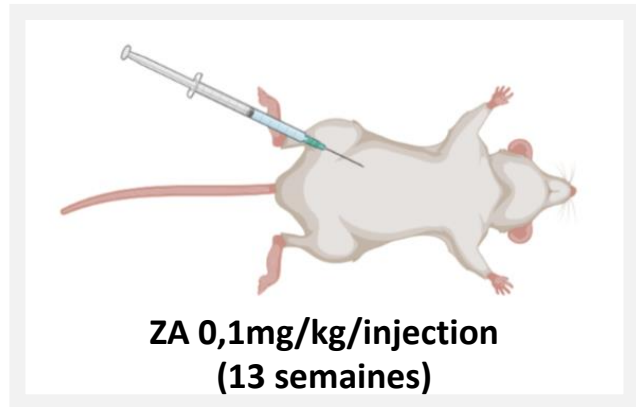
Charlotte LEDOUBLE - MLINAREVIC

OBJECTIF ...

Le projet a pour but de **valider et caractériser un modèle animal d'OCN** permettant d'obtenir **un taux de survenue supérieur à 80%**, dans la perspective d'évaluer ***in-vivo* les thérapies adjuvantes** préventives et curatives.



ZA/DEX, UN MODÈLE D'OCN PERTINENT ...

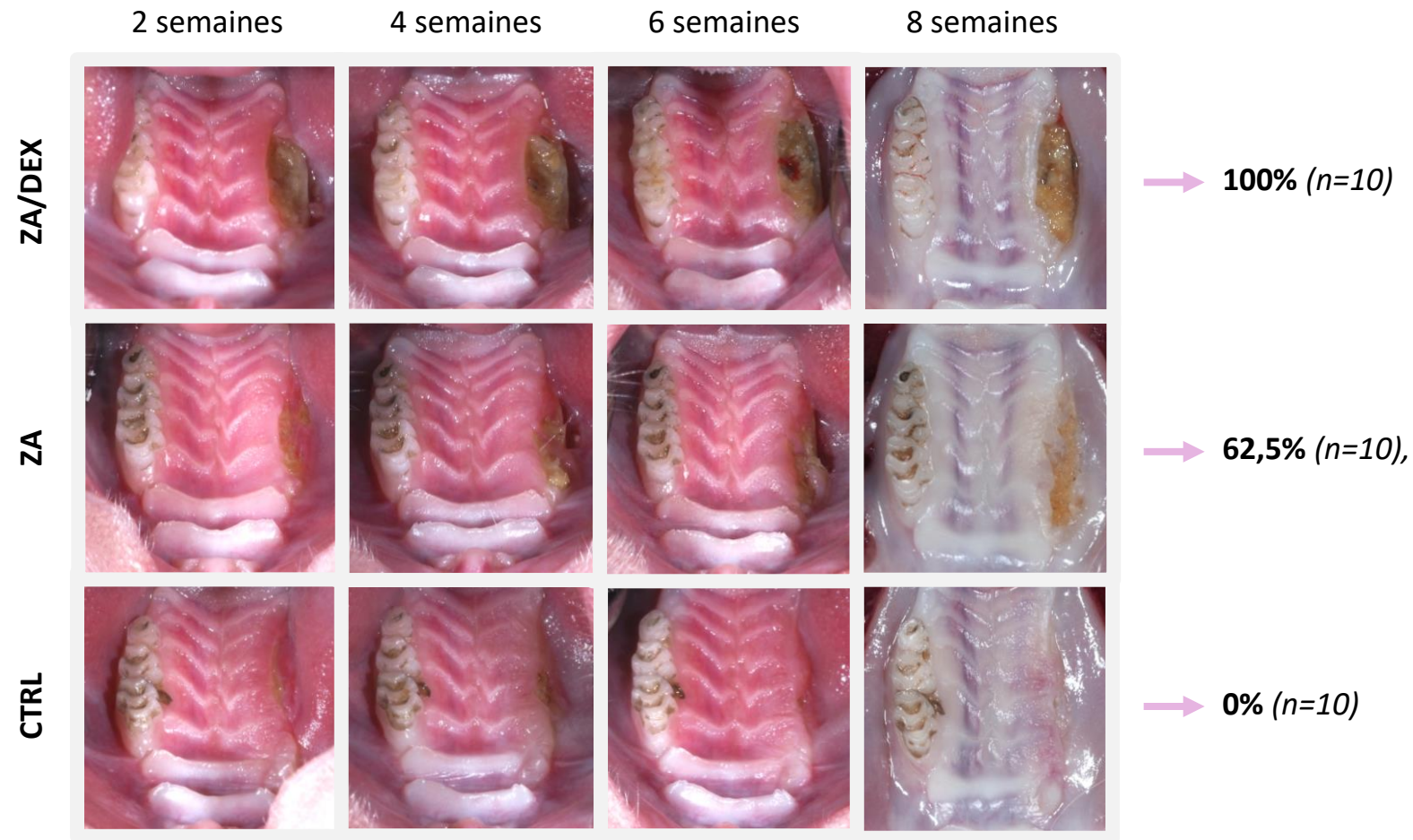


- Extraction des 3 molaires maxillaires (S5)
- Taux de survie élevé = **100 %**
- Analogie avec la pathologie humaine
Lésion « ONJ -like »



CONCLUSION

- **Le modèle d'OCN ZA/DEX décrit est validé.** Dans ces conditions, le taux de survie de l'effet indésirable était **>80%**.
- La bithérapie ZA/DEX permet d'obtenir des OCN étendues, **propices à l'étude des thérapeutiques préventives et curatives.**



Expérimentation répétée à l'identique (n=3)

Thèse d'Université - Ecole Doctorale n° 619 (SFS)



OSTEOCHIMIONECROSE DES MAXILLAIRES : EVALUATION PRECLINIQUE DES TRAITEMENTS PREVENTIFS

Université de Reims Champagne Ardenne – Laboratoire BIOS EA 4691

Charlotte LEDOUBLE - MLINAREVIC

OCN – Évaluation des traitements préventifs *in vivo*

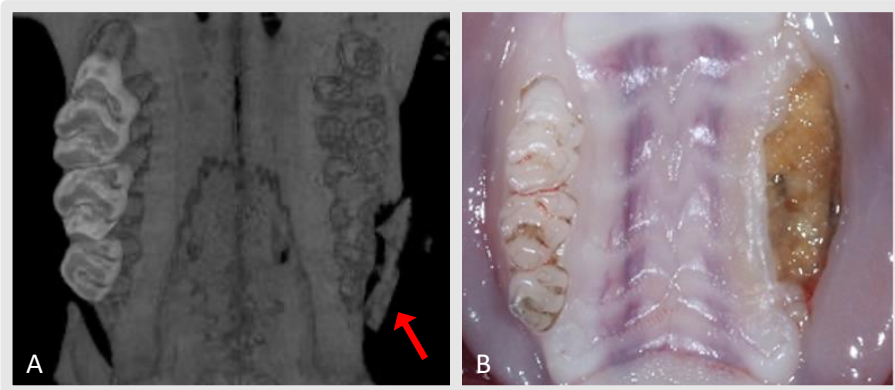


Figure 1 : OCN chez le rat (ZA/DEX) – μ CT (A) et vue clinique (B)

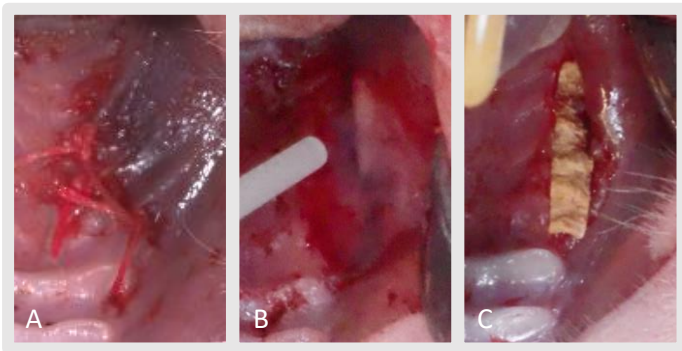


Figure 2 : Traitements préventifs des OCN – Sutures (A), colle biologique (B) et membrane de régénération osseuse (C)

OCN – Évaluation des traitements préventifs *in vivo*

Les premiers résultats :

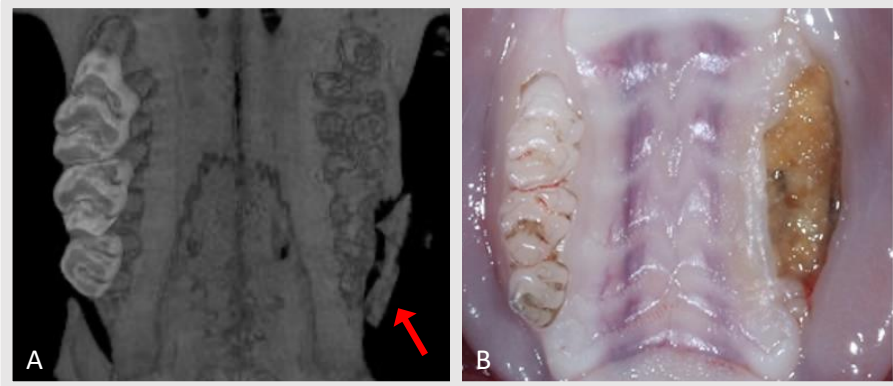


Figure 1 : OCN chez le rat (ZA/DEX) – μ CT (A) et vue clinique (B)

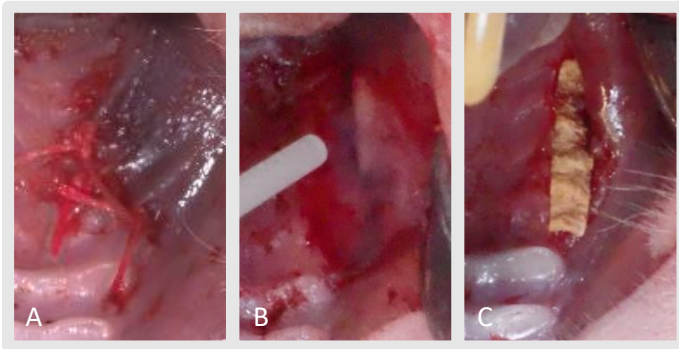


Figure 2 : Traitements préventifs des OCN – Sutures (A), colle biologique (B) et membrane de régénération osseuse (C)

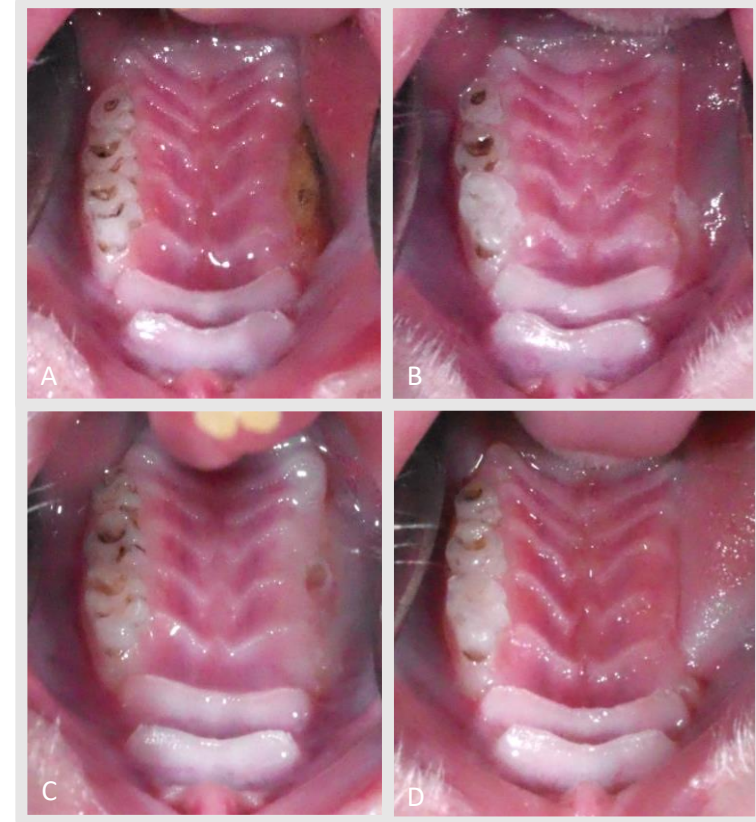
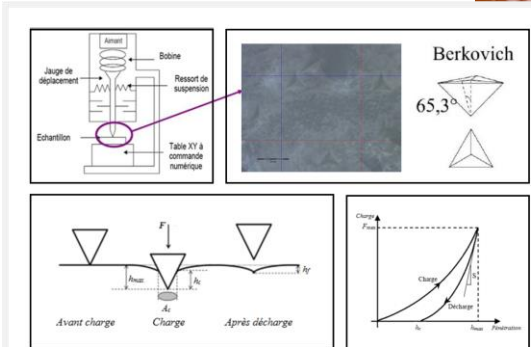
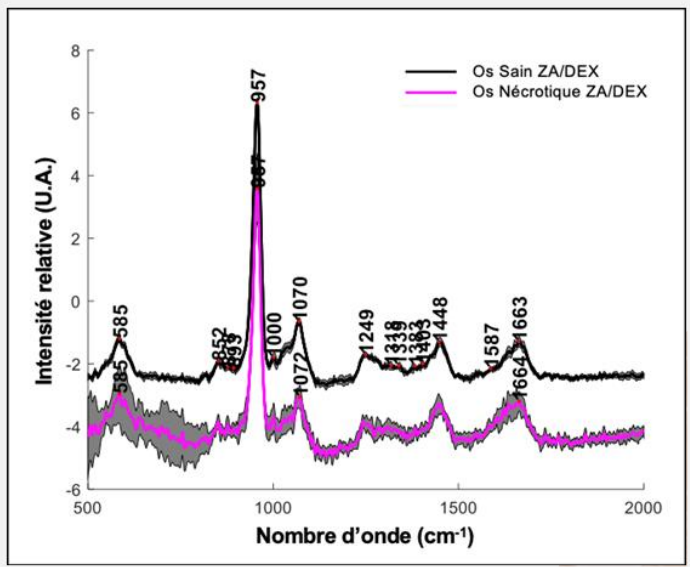
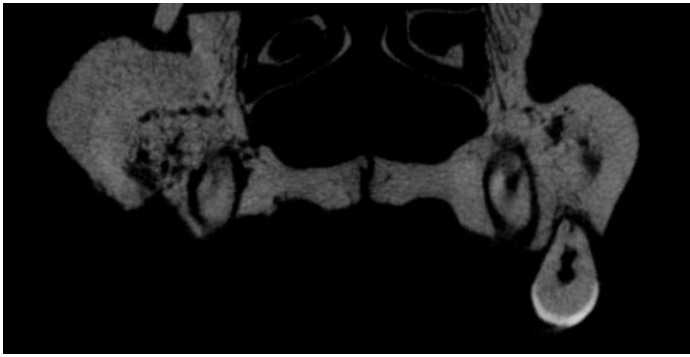


Figure 3 : Vues cliniques 5 semaines après les avulsions – Témoin (A), sutures (B), colle biologique (C) et membrane de régénération osseuse (D)



Plusieurs thérapies testées...



Merci pour votre attention ...