

NANTES UNIVERSITÉ
UNITÉ DE FORMATION ET DE RECHERCHE D'ODONTOLOGIE

Année 2022

N° 3812

**Quelle fenêtre thérapeutique choisir pour la réalisation
d'avulsions dentaires chez les patients traités par
dénosumab ? Revue systématique de la littérature**

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE
DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement par

MOUSSA RÉTHORÉ Lara

Le 14 Juin 2022 devant le jury ci-dessous

Président : Monsieur le Professeur Philippe LESCLOUS

Assesseur : Madame le Docteur Alexandra CLOITRE

Assesseur : Monsieur le docteur Maxime GUILLEMIN

Directeur de thèse : Madame le Professeur Anne-Gaëlle CHAUX

Assesseurs

Dr GAUDIN Alexis
Pr LE GUEHENNEC Laurent
Pr LESCLUS Philippe

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers des C.S.E.R.D

Mme ALLIOT-LICHT Brigitte

M AMOURIQ Yves

Mme CHAUX Anne-Gaëlle

M. LABOUX Olivier

Mme LOPEZ Serena

Mme PEREZ Fabienne

M. WEISS Pierre

Professeur des Universités

M. BOULER Jean-Michel

Maitre de conférence des Universités

Mme VINATIER Claire

Professeur Emérite

M. GIUMELLI Bernard

Enseignants Associés

M. GUIHARD Pierre (Professeur Associé)

Mme LOLAH Aoula (Assistant Associé)

M. BANDIAKY Octave (Assistant Associé)

M. MAITRE Yoann (Assistant Associé)

M. KOUADIO Ayepa Alain (Assistant Associé)

Maitres de conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers des C.S.E.R.D

M. AMADOR DEL VALLE Gilles

Mme ARMENGOL Valérie

Mme BLERY Pauline

M. BODIC François

Mme CLOITRE Alexandra

Mme DAJEAN-TRUDAUD Sylvie

M. DENIS Frédéric

Mme ENKEL Bénédicte

M. HOORNAERT Alain

Mme HOUCHMAND-CUNY Madline

Mme JORDANA Fabienne

M. LE BARS Pierre

M. NIVET Marc-Henri

M. PRUD'HOMME Tony

Mme RENARD Emmanuelle

M. RENAUDIN Stéphane

M. STRUILLOU Xavier

M. VERNER Christian

Assistants Hospitaliers Universitaires des C.S.E.R.D

M. ALLIOT Charles

Mme CLOUET Roselyne

M. EVRARD Lucas

M. GUILLEMIN Maxime

Mme HASCOET Emilie

Mme HEMMING Cécile

M. HIBON Charles

Mme OYALLON Mathilde

Mme QUINSAT Victoire Eugenie

M. REMAUD Matthieu

M. RETHORE Gildas

M. SERISIER Samuel

Mme TISSERAND Lise

Praticiens Hospitaliers

Mme DUPAS Cécile

Mme HYON Isabelle

Par délibération, en date du 6 Décembre 1972, le Conseil de la faculté de Chirurgie Dentaire a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'il n'entend leur donner aucune approbation, ni improbation.

REMERCIEMENTS

À Monsieur le Professeur Philippe LESCLOUS,

Professeur des Universités,
Praticien Hospitalier des Centres de Soins d'Enseignement et de Recherche Dentaires
Docteur de l'Université de Paris Descartes,
Habilité à Diriger les Recherches,
Chef du Département de Chirurgie Orale

- NANTES -

*Pour m'avoir fait l'honneur de présider ce jury,
Pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail,
Pour la qualité de votre enseignement en Chirurgie Orale,
Pour votre soutien, votre bienveillance et votre amitié,
Veuillez accepter l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.*

À Madame le Professeur Anne-Gaëlle CHAUX,

Professeur des Universités,
Praticien Hospitalier des Centres de Soins d'Enseignement et de Recherche Dentaires
Docteur de l'Université de Grenoble,
Habilité à Diriger les Recherches,
Ancien interne en Odontologie (Lyon),
Département de Chirurgie Orale

- NANTES -

*Pour m'avoir fait l'honneur de diriger cette thèse,
Pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail,
Pour la confiance que vous m'avez accordée en me permettant de travailler sur ce sujet,
Pour votre disponibilité, votre réactivité et vos conseils,
Pour votre soutien, votre bienveillance, votre bonne humeur et votre amitié,
Veuillez accepter l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.*

À Madame le Docteur Alexandra CLOITRE,

Maître de Conférences des Universités,
Praticien Hospitalier des Centres de Soins d'Enseignement et de Recherche Dentaires
Docteur de l'Université de Nantes,
Département de Chirurgie Orale

- NANTES -

*Pour m'avoir fait l'honneur de siéger dans ce jury,
Pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail,
Pour votre qualité d'enseignement,
Veuillez accepter l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.*

À Monsieur le Docteur Maxime GUILLEMIN,

Assistant Hospitalier Universitaire des Centres de Soins d'Enseignement et de Recherche
Dentaires
Département de Chirurgie Orale

- NANTES -

*Pour m'avoir fait l'honneur de siéger dans ce jury,
Pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail,
Pour votre soutien, votre bonne humeur et votre amitié,
Veuillez accepter l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.*

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION.....	10
PARTIE 1 : TISSU OSSEUX, DÉNOSUMAB ET OSTÉONÉCROSE DES MAXILLAIRES.....	11
1.1) Le remodelage osseux physiologique.....	11
1.2) Particularités de l'os alvéolaire	13
1.3) Le dénosumab.....	14
a) Indications	14
b) Pharmacocinétique	14
c) Elimination du dénosumab	15
d) Dénosumab et métastases osseuses	15
1.4) Ostéonécrose des maxillaires (ONM)	17
PARTIE 2 : REVUE DE LA LITTÉRATURE.....	21
2.1) Méthodes.....	21
2.1.1) Question de recherche.....	21
2.1.2) Stratégie de recherche	21
2.1.3) Sélection des études	21
2.1.4) Extraction des données.....	21
2.1.5) Niveau de preuve	22
2.2) Résultats.....	23
2.2.1) Evaluation de la qualité méthodologique.....	23
2.2.2) Description des études incluses.....	23
PARTIE 3 : DISCUSSION	29
CONCLUSION.....	33
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	34
LISTE DES FIGURES.....	39
LISTE DES TABLEAUX	40

Quelle fenêtre thérapeutique choisir pour la réalisation d'avulsions dentaires chez les patients traités par dénosumab ? Revue systématique de la littérature

INTRODUCTION

Le dénosumab est un anticorps monoclonal humain utilisé pour traiter l'ostéoporose, les métastases osseuses des tumeurs solides, les tumeurs osseuses à cellules géantes et le myélome multiple (1,2). Il interfère avec le complexe RANK/RANK-L en inhibant l'activité ostéoclastique et par conséquent la résorption osseuse et le développement tumoral (3).

Le dénosumab s'est avéré plus efficace que les biphosphonates en terme d'augmentation de la densité minérale osseuse chez les patients atteints d'ostéoporose (4) et de suppression du remodelage osseux chez les patients atteints de cancer (5). De plus, il ne s'accumule pas dans le tissu osseux et a une demi-vie considérablement plus courte que les biphosphonates (28 jours vs 10 à 12 ans). Cependant, depuis son introduction sur le marché, un nombre croissant de patients traités par dénosumab présentent des ostéonécroses des maxillaires (ONM) (6).

Cette pathologie se caractérise par une exposition osseuse intra-buccale persistante depuis au moins 8 semaines sans antécédent de radiothérapie. Son apparition peut être spontanée ou provoquée, notamment par des actes invasifs tels que l'avulsion dentaire. Par conséquent, l'AAOMS (American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons) recommande d'éviter l'avulsion dentaire si possible chez les patients traités par dénosumab (1). Cependant, cette avulsion ne peut pas toujours être évitée.

Une pause ou un arrêt temporaire de ce médicament a été proposé afin de réduire le risque d'ONM, mais il n'y a pas de consensus international concernant cet arrêt. Ainsi, l'objectif de cette revue systématique de la littérature est d'évaluer si une fenêtre thérapeutique est nécessaire pour réaliser des actes invasifs tels que l'avulsion dentaire chez les patients traités par dénosumab.

PARTIE 1 : TISSU OSSEUX, DÉNOSUMAB ET OSTÉONÉCROSE DES MAXILLAIRES

1.1) Le remodelage osseux physiologique

Le tissu osseux est en constant remaniement par le remodelage osseux. Celui-ci est un processus complexe impliquant des cellules résorbant le tissu osseux (ostéoclastes) et des cellules ostéoformatrices (ostéoblastes) ainsi que de nombreuses cytokines et facteurs de croissance. Le remodelage osseux résulte d'une double activité : une destruction de l'os anciennement formé et une reconstruction d'un nouvel os. Les ostéoclastes et les ostéoblastes agissent donc de façon coordonnée et en association étroite dans le temps et l'espace.

Les ostéoblastes dérivent des précurseurs mésenchymateux de la moelle osseuse. Ils peuvent ensuite se transformer en ostéocytes et en cellules bordantes ou disparaître par apoptose (7).

Les ostéocytes sont reliés entre eux et aux cellules de la surface (ostéoblastes, ostéoclastes et cellules bordantes) par l'intermédiaire d'un réseau de canalicules creusé dans la matrice osseuse par lequel cheminent leurs prolongements cytoplasmiques. Ce réseau permet ainsi aux ostéocytes d'être les principaux mécano-senseurs évaluant les contraintes appliquées sur le tissu osseux (8). Les ostéocytes sont aussi capables de synthétiser :

- De la sclérostine et de la DKK-1 (Dickkopf-related protein 1), puissants inhibiteurs de la formation osseuse, en empêchant la différenciation des pré-ostéoblastes en ostéoblastes matures.
- La cytokine RANK-L (Receptor activator Nuclear Factor Kappa-B Ligand), puissant activateur de la résorption osseuse.

Ils jouent donc un rôle très important dans l'orientation de l'activité des ostéoblastes et par conséquent dans le remodelage osseux (9–11).

Les ostéoclastes sont chargés de résorber le tissu osseux. Ils proviennent de la fusion de précurseurs sanguins de la lignée monocyte/macrophage. L'ostéoclastogenèse est sous la dépendance de plusieurs molécules dont le RANK-L et son antagoniste, l'ostéoprotégérine (OPG).

- RANK-L est une cytokine appartenant à la famille du TNF (Tumor Necrosis Factor). Cette cytokine est exprimée dans de nombreux tissus notamment les ostéoblastes et les ostéocytes. Elle va interagir avec son récepteur membranaire RANK, lui-même exprimé par les pré-ostéoclastes et les ostéoclastes (12) entraînant ainsi la différenciation des pré-ostéoclastes en ostéoclastes et par conséquent la résorption osseuse.
- L'OPG, exprimée également par les ostéoblastes, est une protéine de la superfamille des

osseux va se minéraliser. Au fur et à mesure de cette minéralisation, les ostéoblastes se retrouvent enclavés dans le tissu osseux néoformé et deviennent des ostéocytes. Les ostéoblastes qui sont restés en surface se transforment en cellules bordantes. C'est le retour à la phase de **quiescence**.

1.2) Particularités de l'os alvéolaire

L'os alvéolaire est composé d'os compact et d'os spongieux ainsi que de cellules osseuses identiques aux autres os du corps. Cependant, il s'en différencie par la présence de dents qu'il fixe dans les alvéoles à l'aide du ligament alvéolo-dentaire. Il est soumis aux remaniements permanents en fonction du mouvement de la dent dans son alvéole : par la migration physiologique de celle-ci ou par des mouvements provoqués lors de la mastication, du bruxisme ou de mouvements orthodontiques.

L'os alvéolaire est caractérisé par le taux de remodelage le plus rapide du corps (jusqu'à 10 fois plus élevé que dans d'autres structures osseuses) (15). L'os alvéolaire entretient des rapports étroits avec l'organe dentaire. À ce titre, « il naît, vit et meurt » avec les dents. En effet, lors d'une avulsion dentaire, une résorption intense de l'os alvéolaire va apparaître lors des 3 à 6 premiers mois, puis va se poursuivre plus lentement jusqu'à un an après l'avulsion (16).

1.3) Le dénosumab

a) Indications

Le dénosumab est un anticorps monoclonal humain qui cible le RANK-L, ligand du récepteur RANK. Il se lie de façon hautement spécifique au RANK-L (17), empêchant l'activation du récepteur RANK situé à la surface des ostéoclastes et de leurs précurseurs. Le blocage de l'interaction RANK/RANK-L inhibe la formation, le fonctionnement et la survie des ostéoclastes (3), diminuant ainsi la résorption osseuse (*Figure 2*).

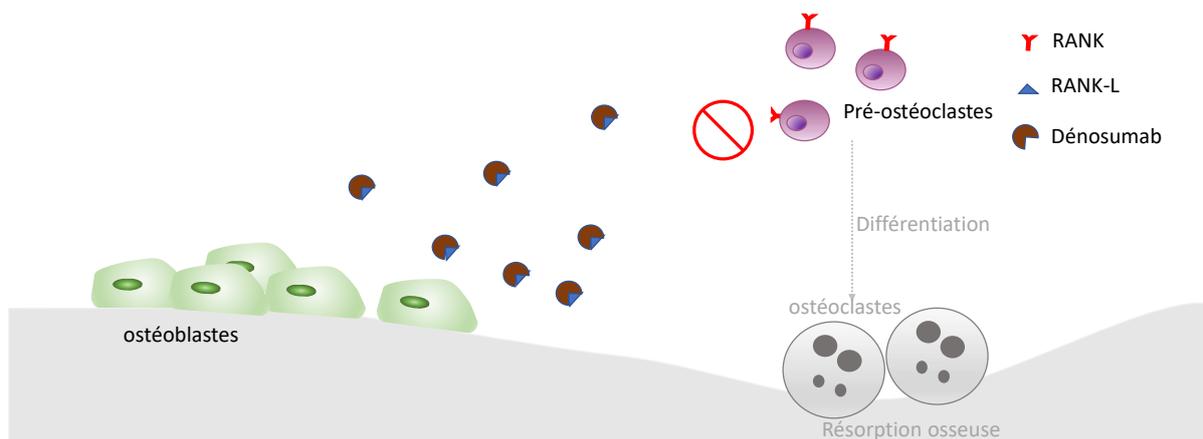


Figure 2. Mécanisme d'action du dénosumab

Il est commercialisé sous deux noms :

Prolia® : a été autorisé en 2010 par la FDA (Food and Drug Administration) pour le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique avec un risque élevée de fracture. Prolia® est administré par une injection sous-cutanée de 60 mg tous les 6 mois (18).

Xgeva® : a reçu une autorisation de mise sur le marché en 2011 pour le traitement des patients atteints de tumeurs solides avec métastases osseuses, pour ceux atteints de tumeurs osseuses à cellules géantes et, depuis 2018, dans le traitement du myélome multiple. Son administration se fait par injection sous-cutanée d'une dose de 120 mg toutes les 4 semaines (3).

b) Pharmacocinétique

Après administration sous-cutanée de 60 mg de Prolia®, la concentration sérique maximale (C_{max}) est en moyenne atteinte en 10 jours (*Figure 3*). Sa demie-vie sérique est de 26 jours (19).

L'injection sous-cutanée de 120 mg de Xgeva® entraîne aussi une C_{max} moyenne à 10 jours (*Figure 3*). Toutefois, les concentrations sériques sont multipliées par 2 par rapport au Prolia®

avant de diminuer et de se stabiliser au cinquième mois. Sa demie-vie sérique moyenne est de 28 jours (20).

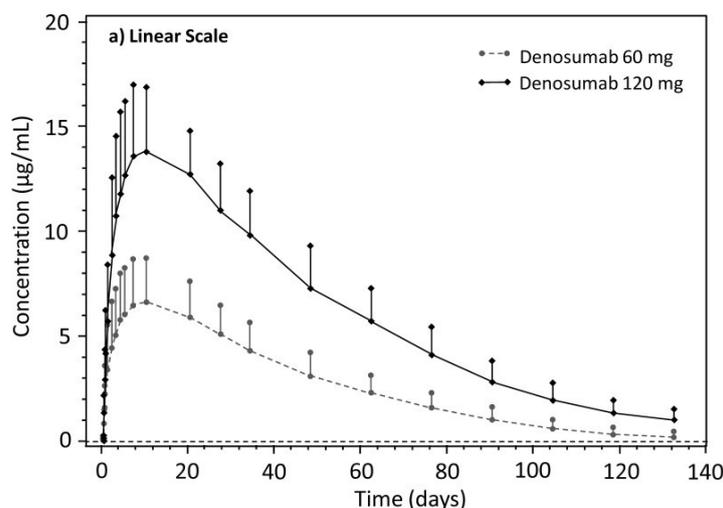


Figure 3. Concentration sérique moyenne du dénosumab dans le temps après administration sous-cutanée unique à des doses de 60 mg et 120 mg (21)

c) *Élimination du dénosumab*

L'élimination du dénosumab se fait par métabolisme hépatique. Par conséquent, les patients insuffisants rénaux peuvent recevoir un traitement par dénosumab sans adaptation de la posologie (22).

d) *Dénosumab et métastases osseuses*

Les métastases osseuses sont une complication fréquente des tumeurs malignes. Elles correspondent à une dissémination à distance des tumeurs solides tels que le cancer du sein, de la prostate, du poumon, et plus généralement toutes les autres tumeurs solides à des stades avancés. Après envahissement local, les cellules tumorales pourvues de molécules d'adhésion spécifiques métastasent au niveau osseux. L'interaction entre ces cellules tumorales et les cellules osseuses entraîne un cycle vicieux de destruction de l'os.

Les cellules tumorales sécrètent des facteurs qui stimulent anormalement la différenciation des précurseurs ostéoclastiques, interagissent sur les ostéoblastes en augmentant l'expression de RANK-L sur leur surface et modifient l'expression de RANK/RANK-L et de l'OPG, entraînant une résorption osseuse accrue (23). En outre, lors de la résorption osseuse, des facteurs de croissance tels que le TGF- β ou le BMP sont libérés. Ces facteurs de croissance favorisent la croissance des cellules tumorales, et d'autres, comme le DKK-1 bloquent la différenciation des

ostéoblastes, augmentant ainsi le déséquilibre entre apposition et résorption osseuse (24). De même, des études ont montré que RANK-L est capable d'attirer les cellules cancéreuses exprimant RANK par chimio-attractivité (25) et de moduler le micro-environnement tumoral, par la formation de nouveaux vaisseaux sanguins, utilisés par les cellules cancéreuses pour recevoir des nutriments et migrer vers d'autres organes à distance (26). Il existe donc un cercle vicieux au sein duquel ces phénomènes s'entretiennent mutuellement (23) (Figure 4).

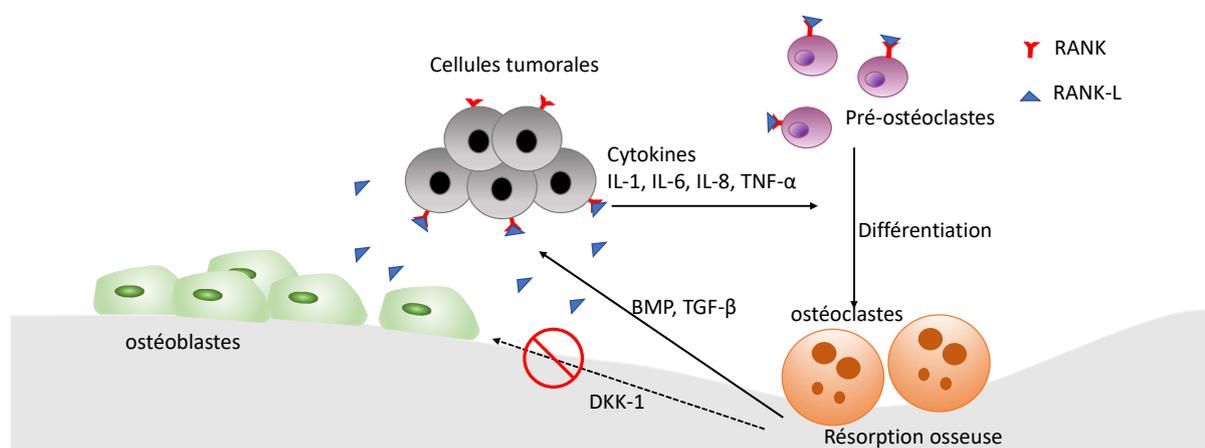


Figure 4. Cercle vicieux de destruction osseuse lors des métastases osseuses

Le dénosumab possède une haute affinité avec RANK-L et empêche l'interaction RANK/RANK-L, inhibant ainsi la formation, le fonctionnement, la survie des ostéoclastes, et bloque donc le cercle vicieux de la destruction osseuse et de la croissance tumorale.

Le dénosumab a montré une supériorité à l'acide zolédronique dans la prévention des complications osseuses chez les patients atteints d'ostéoporose et de métastases osseuses (4,5,27). Il est donc devenu, depuis 2012, la molécule de référence pour la prise en charge des métastases osseuses des tumeurs solides, les myélomes multiples et les tumeurs osseuses à cellules géantes, grâce à sa voie d'administration plus simple car sous-cutanée et non intra-veineuse. De même, comme dit précédemment, le dénosumab, contrairement aux biphosphonates, peut être utilisé en cas d'insuffisance rénale (22). Enfin, le dénosumab ne s'accumule pas dans le tissu osseux comme les biphosphonates et a une demi-vie considérablement plus courte que ces derniers (28 jours vs 10–12 ans) (28).

1.4) Ostéonécrose des maxillaires (ONM)

L'ONM est une maladie osseuse rare du maxillaire ou de la mandibule liée à la prise de médicaments anti-résorbant osseux (ARO) ou anti-angiogéniques, comme les biphosphonates ou le dénosumab. L'AAOMS (American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons) a établi une liste des critères pour considérer le diagnostic d'une ONM à savoir : 1. Être ou avoir été sous traitement avec une médication reconnue pouvant être responsable d'ostéonécrose 2. Avoir de l'os exposé dans la région maxillo-faciale persistant depuis au moins 8 semaines. 3. Ne pas avoir d'antécédent de radiothérapie dans la zone maxillo-faciale (1).

Une première classification des ONM a été décrite par Ruggiero et coll. en 2006 (29). Cependant, cette classification a été revue en 2014 par l'AAOMS (1) (*Tableau 1*).

En 2014, l'AAOMS a également publié un document de synthèse recommandant de cesser l'utilisation du terme BRONJ (Biphosphonate-Related OsteoNecrosis of the Jaw) pour le terme MRONJ (Medication-Related OsteoNecrosis of the Jaw) et ainsi souligner l'incidence accrue des ostéonécroses liées à des médicaments autres que les biphosphonates (1).

Catégorie	Critères
Patient à risque	Absence d'exposition osseuse, asymptomatique. Patient ayant reçu un traitement anti-résorbant osseux
Stade 0	Absence d'exposition osseuse mais présence de symptômes cliniques/signes radiologiques non spécifiques
Stade 1	Os exposé et nécrotique ou fistule mais patient asymptomatique sans signe d'infection
Stade 2	Os exposé et nécrotique ou fistule associé à des signes d'infection comme douleur ou érythème dans la zone de l'os exposé
Stade 3	Os exposé et nécrotique ou fistule associé à des signes d'infection comme douleur ou érythème dans la zone de l'os exposé et au moins un des critères suivants : os exposé et nécrosé au-delà de l'os alvéolaire, fracture osseuse pathologique, fistule extra-orale, communication bucco-nasale ou bucco-antrale, radiographie mettant en évidence une ostéolyse s'étendant à la corticale mandibulaire ou au sinus maxillaire

Tableau 1. Stades des MRONJ 2014 (1)

Selon l'AAOMS, le risque de développer une ONM chez des patients ostéoporotiques exposés au dénosumab est réel mais reste très faible (0,04 %) alors qu'il varie de 0,7 à 1,9 % chez les patients sous dénosumab 120 mg à visée oncologique (1). Certains auteurs ont montré que la proportion d'ONM sous dénosumab 120 mg tend à augmenter dans le temps. Elle varie de 0,5 à 2,1% après 12 mois, de 1,1 % à 3% après 2 ans et 1,3% à 3,2% après 3 ans d'exposition (30). Selon un essai clinique de phase III, le délai de survenue variait entre 4 et 30 mois après le début du traitement (médiane 14 mois) (31).

A ce jour, l'étiologie exacte de l'ONM n'est pas entièrement expliquée. Plusieurs hypothèses sont évoquées dans la littérature tels que la suppression du turn-over osseux, une mauvaise vascularisation, un dysfonctionnement du système immunitaire, une avulsion dentaire, une infection, des lésions des muqueuses orales et des microtraumatismes causés par la mastication (1,32–36).

Depuis les premiers rapports sur l'ONM liée aux bisphosphonates publiés par Marx et Migliorati, l'ONM médicamenteuse induite par les bisphosphonates et le dénosumab est devenue largement reconnue (6,37,38).

L'apparition de MRONJ dépend de la présence de facteurs de risque inhérents à chaque patient, modulant ainsi le taux de prévalence de chacune des études. Il a été démontré une augmentation de la prévalence de MRONJ avec des administrations d'ARO plus fréquentes, une dose plus élevée par administration et une durée de traitement plus longue (2).

De nombreux autres facteurs de risque de MRONJ ont été décrits. En effet, des cas de MRONJ ont été rapportés suite à une implantation dentaire ou chez des patients avec d'anciens implants dentaires soumis à une mise en charge fonctionnelle: le traitement avec un ARO est ainsi souvent considéré comme une contre-indication temporaire à l'implant dentaire (39,40). La MRONJ semble également être associée à des maladies parodontales préexistantes ou des pathologies péri-apicales (1,41). De même, il a été démontré que le port de prothèses dentaires mal ajustées présente un risque accru de MRONJ (1,42). D'autres facteurs de risque sont aussi rapportés tels que l'augmentation de l'âge, le sexe féminin, l'utilisation de corticoïdes, le diabète, le tabagisme et la mauvaise hygiène bucco-dentaire (1,43).

L'exposition osseuse (comme dans le cadre d'une avulsion dentaire) est un des facteurs déclenchants qui se trouve dans la majorité des cas (environ 60 %), mais n'est pas obligatoire pour développer une MRONJ (1,44,45). La MRONJ apparaît spontanément dans environ 30 % des cas (2). Par conséquent, les patients traités avec des ARO sont fortement conseillés d'éviter les avulsions dentaires si possible. Si une avulsion dentaire est absolument nécessaire, un arrêt temporaire du traitement est alors recommandé dans certains pays. Cependant, aucun consensus international n'existe concernant cet arrêt (*Tableau 2*). Adapter le protocole d'avulsion dentaire pour ces patients constitue un moyen important pour prévenir la survenue de MRONJ. Cette procédure a déjà été normalisée par la SFSCMFCO (Société Française de Stomatologie, Chirurgie Maxillo-faciale et Chirurgie orale) depuis 2013 et un arrêt de l'ARO a été proposé sans une durée précise (46).

Afin de minimiser le risque lié au geste chirurgical, des protocoles basés sur des revues de la littérature et l'avis d'experts ont été recommandés :

- Après évaluation du risque, le patient doit être informé des risques associés au geste

chirurgical et son consentement doit être recueilli

- Le médecin traitant doit être contacté pour adapter voire arrêter temporairement le traitement en évaluant le rapport bénéfice/risque
- Des mesures d'hygiène (détartrage) sont recommandées avant l'intervention
- La prescription de bains de bouche est recommandée avant l'intervention et pendant les jours suivants
- La prescription d'antibiotiques est recommandée la veille de l'intervention et jusqu'à la cicatrisation muqueuse complète
- Lorsque les besoins chirurgicaux sont multiples et afin de ne pas exposer le patient à une ONM étendue, il est préférable, de procéder par un secteur localisé et d'attendre 2 mois avant l'intervention suivante
- La technique doit être la moins traumatisante possible et associer la régularisation des bords osseux tranchants
- Une fermeture primaire des plaies, sans tension, doit être privilégiée
- Une surveillance de la cicatrisation osseuse est recommandée avec un suivi des règles d'hygiène.

Enfin, le recours à des anesthésies régionales en minimisant les anesthésies locales et l'emploi de vasoconstricteurs est recommandé quand cela est possible.

Référence	Pays	Année	Recommandations
Managing the care of patients receiving antiresorptive therapy for prevention and treatment of osteonecrosis. Executive summary of recommendations from the American Dental Association Council on Scientific Affairs (47)	Etats-Unis	2011	Les preuves sont insuffisantes pour recommander une suspension du dénosumab avant d'effectuer une avulsion dentaire pour la prévention de la MRONJ
Société Française de Stomatologie, Chirurgie Maxillo-faciale et Chirurgie Orale. Ostéonécrose des mâchoires en chirurgie oromaxillofaciale et traitements médicamenteux à risque (antirésorbeurs osseux, antiangiogéniques). Recommandations de Bonne Pratique (46)	France	2013	Recommandation d'arrêt d'ARO sans précision de durée
Denosumab and osteonecrosis of the jaws - the pharmacology, pathogenesis and a report of two cases (48)	Australie	2014	Eviter la chirurgie jusqu'à ce que le dénosumab ait été arrêté pendant 6 mois
Diagnosis and management of osteonecrosis of the Jaw: A systematic review and International Consensus (49)	Canada	2014	Arrêt du dénosumab après chirurgie orale et jusqu'à cicatrisation complète des tissus mous
American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the Jaw - 2014 Update (1)	Etats-Unis	2014	Aucune étude ne soutient ou ne réfute la stratégie d'arrêt du dénosumab pour la prévention de MRONJ
Standard operation procedure, medication-related osteonecrosis of the jaws	Denmark	2016	Arrêt du dénosumab avant avulsion
Case-based review of Osteonecrosis of the Jaw (ONJ) and application of the International recommendations for management from the International Task Force on ONJ (50)	Canada	2017	L'interruption du dénosumab est conseillée, si possible avant la chirurgie et jusqu'à cicatrisation des tissus mous. Le plan de traitement doit être individualisé pour chaque patient
Oral health management of patients at risk of medication-related osteonecrosis of the jaw (51)	Ecosse	2017	L'arrêt du dénosumab pour éviter le risque de MRONJ associé aux soins dentaires n'est pas conseillé
Medication-related osteonecrosis of jaws (MRONJ) prevention and diagnosis : Italian consensus Update 2020 (52)	Italie	2020	Conseil d'arrêt du dénosumab 3 semaines avant et 4 à 6 semaines après une procédure chirurgicale

Tableau 2. Les recommandations concernant l'arrêt du dénosumab avant avulsion dentaire

PARTIE 2 : REVUE DE LA LITTÉRATURE

Le dénosumab est un médicament commercialisé depuis 2010. Cependant, les connaissances actuelles sur l'ensemble des précautions à prendre avant, pendant et après les soins restent encore insuffisantes pour stopper l'apparition des ONM. La fenêtre thérapeutique (si elle doit être réalisée) afin d'effectuer des avulsions dentaires n'est pas clairement établie.

L'objectif de cette revue de la littérature est d'évaluer, chez des patients adultes traités par dénosumab, si une fenêtre thérapeutique est nécessaire pour réaliser des soins invasifs avec atteinte osseuse sans générer de nécrose.

2.1) Méthodes

2.1.1) Question de recherche

La méthode PICO (Population, Intervention, Comparison, Outcome) a été utilisée afin de formuler la question de recherche suivante : « Est-ce qu'une fenêtre thérapeutique au moment de l'avulsion dentaire est nécessaire pour prévenir le développement de MRONJ chez les patients traités par dénosumab ? ». P était pour « patient traités par dénosumab et devant bénéficier d'une avulsion dentaire », I pour « présence et durée d'une fenêtre thérapeutique », C pour « poursuite du dénosumab au moment de l'avulsion dentaire » et O pour « le développement de MRONJ ».

2.1.2) Stratégie de recherche

La stratégie de recherche a été réalisée en suivant les lignes directrices PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) dans la mesure du possible compte tenu du faible nombre d'articles remplissant les critères. Une recherche a été effectuée à partir des banques de données PubMed et Cochrane avec les mots clés suivants : Osteonecrosis AND Denosumab AND drug holiday AND tooth extraction.

2.1.3) Sélection des études

Les critères d'inclusion étaient : articles en anglais, texte intégral disponible, étude clinique. Les critères d'exclusion étaient : étude préclinique, texte intégral indisponible, pas de mention d'arrêt de dénosumab avant ou après avulsion dentaire.

2.1.4) Extraction des données

Les articles inclus ont fait l'objet d'une analyse détaillée. Notre objectif était d'étudier l'effet

de la réalisation d'une fenêtre thérapeutique du dénosumab sur l'incidence de MRONJ. Les variables suivantes ont été relevées : les auteurs, le journal et l'année de publication, le type et la durée de l'étude, le pays de l'étude, la population étudiée, la pathologie, le nombre de patients, le pourcentage de développement de MRONJ, la durée d'administration et d'arrêt du traitement, l'efficacité de cet arrêt.

2.1.5) Niveau de preuve

Selon la Haute Autorité de santé (HAS), le niveau de preuve d'une étude caractérise la capacité de l'étude à répondre à la question posée. Cette capacité est jugée sur la correspondance de l'étude au cadre du travail (question, population, critères de jugement) et sur les caractéristiques suivantes :

- l'adéquation du protocole d'étude à la question posée
- l'existence ou non de biais importants dans la réalisation
- l'adaptation de l'analyse statistique aux objectifs de l'étude
- la puissance de l'étude et en particulier la taille de l'échantillon

Le *Tableau 3* présente une classification générale du niveau de preuve d'une étude.

Grade des recommandations	Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature
A Preuve scientifique établie	Niveau 1 - essais comparatifs randomisés de forte puissance ; - méta-analyse d'essais comparatifs randomisés ; - analyse de décision fondée sur des études bien menées.
B Présomption scientifique	Niveau 2 - essais comparatifs randomisés de faible puissance ; - études comparatives non randomisées bien menées ; - études de cohortes.
C Faible niveau de preuve scientifique	Niveau 3 - études cas-témoins.
	Niveau 4 - études comparatives comportant des biais importants ; - études rétrospectives ; - séries de cas ; - études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale).

Tableau 3. Classification générale du niveau de preuve d'une étude

Cette classification a eu un intérêt important tant pour l'analyse méthodologique des études que pour la discussion des résultats et le niveau de preuve attribué à chaque étude.

2.2) Résultats

Dix articles ont été identifiés à partir de la recherche électronique. Après suppression des doublons et exclusion des études pré-cliniques, 8 articles ont été sélectionnés après lecture des titres et résumés. Ces derniers ont fait l'objet d'un examen critique et seulement 3 articles ont été identifiés comme pertinents pour notre étude. Ces 3 articles portent sur les effets de l'arrêt du dénosumab avant et/ou après avulsion dentaire sur l'incidence de MRONJ (*Figure 5*).

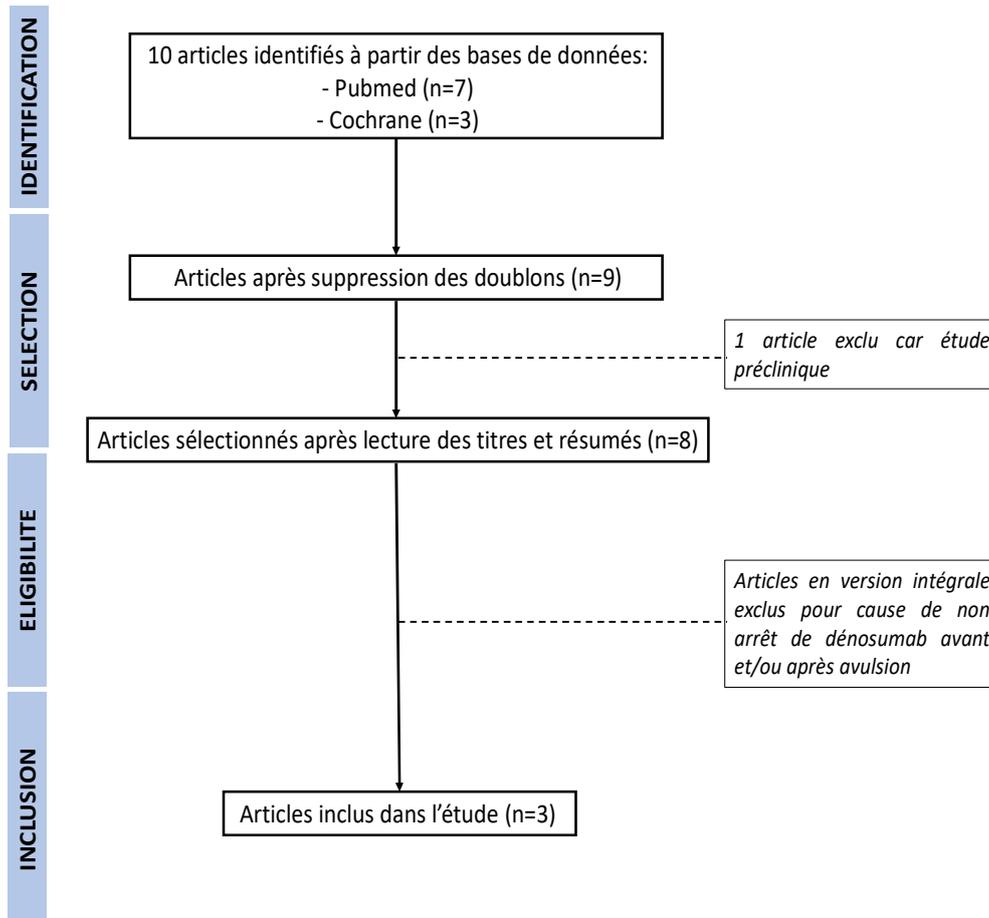


Figure 5. Diagramme du processus de sélection des articles

2.2.1) Evaluation de la qualité méthodologique

La qualité des articles inclus a été évaluée selon la classification de la HAS (*Tableau 4*). Deux études étaient de niveau 4 et une étude de niveau 2.

2.2.2) Description des études incluses

Les trois articles inclus dans cette revue de littérature sont résumés dans le *Tableau 5*.

Référence	Objectifs clairement définis	Origine	Etude prospective	Randomisation	Analyse statistique adaptée	Règles éthiques	Insu	Absence de conflit d'intérêt	Description de la population étudiée	Critères de jugement	Résultats cohérents avec les objectifs	Biais	Puissance statistique	Niveau de preuve
Hasegawa et coll (2019) (53)	✓	✓			✓	✓		✓	✓	✓	✓	✓		4
Hasegawa et coll (2021) (54)	✓	✓			✓	✓		✓	✓	✓	✓	✓		4
Ottesen et coll (2022) (55)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		2

Tableau 4. Evaluation du niveau de preuve des articles sélectionnés

Référence et type d'étude	Durée	Pays	Nombre de patients	Pathologie	Age moyen (ans)	Sexe	Durée d'administration (moyenne)	% MRONJ	Durée d'arrêt de dénosumab	Objectifs	Résultats
Hasegawa et coll (2019) (53) Rétrospective, non randomisée, multicentrique	9 ans (2008-2016)	Japon	31	Cancer	64,5		14,7 mois	27,4%	2 mois avant avulsion	Evaluation de l'incidence de MRONJ après avulsion dentaire chez les patients ayant reçu de fortes doses de dénosumab selon différents facteurs de risque	Pas de différence significative sur l'incidence de MRONJ selon l'âge, le sexe, le tabac, le diabète et la discontinuité du traitement MRONJ augmente chez les patients ayant subi des avulsions dentaires avec une inflammation pré-existante et ceux qui ont reçu de fortes doses de dénosumab pendant une durée >8mois
Hasegawa et coll (2021) (54) Rétrospective, non randomisée, multicentrique	12 ans (2008-2019)	Japon	72	Cancer	65,2	31 hommes et 41 femmes	18,5 mois	28,7%	1 mois avant avulsion	Evaluation de l'incidence de MRONJ après avulsion dentaire chez les patients ayant reçu de fortes doses de dénosumab selon différents facteurs de risque	Pas de différence significative sur l'incidence de MRONJ selon l'âge, le sexe, le diabète et la discontinuité du traitement MRONJ augmente chez les patients ayant subi des avulsions dentaires du sexe féminin, avec une inflammation pré-existante, une infection, et ceux qui ont reçu de traitement par corticoïdes ou de fortes doses de dénosumab pendant une durée >18mois
Ottesen et coll (2022) (55) Prospective, randomisée, multicentrique, simple aveugle	17 mois (Juillet 2018- Novembre 2019)	Denmark	13	Cancer	69	6 hommes et 7 femmes	9 mois	30,8%	1 mois avant et 3 mois après avulsion	Evaluation de la discontinuité de dénosumab avant et après avulsion dentaire sur l'incidence de MRONJ chez les patients ayant reçu de fortes doses de dénosumab	30,8% des patients du groupe ayant arrêté le dénosumab ont développé une MRONJ dont 1 est décédé après 8 semaines Les patients du groupe ayant arrêté le dénosumab ont eu une détérioration de leur état de santé

Tableau 5 . Etude clinique sur l'effet de la discontinuité du dénosumab sur l'incidence de MRONJ après avulsion dentaire

Une étude rétrospective, non randomisée, multicentrique a été conduite par Hasegawa et coll. afin d'étudier les relations entre différents facteurs tels que l'âge, le sexe, l'inflammation, le tabac, le diabète, la durée d'administration d'ARO et l'interruption de ce dernier sur le développement de MRONJ après une avulsion dentaire chez des patients cancéreux recevant de fortes doses d'ARO (53).

Quatre-vingt-cinq patients traités pour un cancer avec une moyenne d'âge de 64,5 ans ayant reçu de fortes doses d'ARO ont été inclus dans cette étude. Les patients devaient avoir une ou plusieurs avulsions dentaires. Les patients atteints d'ostéoporose ont été exclus de cette étude. Seuls trente et un patients ont reçu du dénosumab seul, les autres ont reçu des doses de biphosphonates ou de dénosumab+biphosphonates.

Cette étude a étudié l'incidence de MRONJ comme critère de jugement principal. Le développement de MRONJ a été noté et classé en différents stades (0-3) selon les critères définis par l'AAOMS. Aucune différence significative a été observée sur l'incidence de MRONJ en fonction de facteurs tels que l'âge, le sexe, les antécédents de tabagisme et l'interruption ou non du traitement.

La durée de l'administration de dénosumab à forte dose chez les patients atteints de MRONJ était significativement plus longue que chez les patients sans MRONJ ($p < 0,001$). En effet, les patients traités pendant ≥ 8 mois présentaient plus de MRONJ par rapport à ceux traités pendant < 8 mois.

Le traitement immunosuppresseur était significativement associé au développement de MRONJ ($p = 0,049$). Cependant, il n'y avait pas de différence significative entre le traitement par dénosumab (27,4 %) ou biphosphonate (23,3 %) sur le développement de MRONJ. De même, les patients diabétiques et ceux qui ont eu un arrêt de la molécule avant l'avulsion dentaire n'ont pas eu d'effet significatif sur l'incidence de MRONJ. Toutefois, l'avulsion des dents avec une parodontite péri-apicale ou une inflammation préexistante a augmenté l'incidence de MRONJ ($p < 0,001$). Aucune différence significative sur le développement de MRONJ selon le site d'extraction (région antérieure vs région postérieure) ou le nombre de dents extraites n'a été démontrée.

Les dents avulsées chez les patients ayant développé une MRONJ n'étaient pas mobiles par rapport à ceux n'ayant pas développé de MRONJ ($p = 0,039$). Les facteurs liés à la procédure tels que l'incision, l'ablation osseuse et l'état de la plaie n'étaient pas des facteurs prédictifs de développement de MRONJ. Toutefois, les patients qui avaient une fermeture de plaie complète, une suture sans tension ont développé moins de MRONJ, bien que les différences ne soient pas

significatives.

Cette même équipe a conduit, selon la même méthodologie, une autre étude en 2021 chez 72 patients atteints d'un cancer et ayant reçu de fortes doses de dénosumab (54). Parmi ces 72 patients, 31 hommes et 41 femmes ont été suivis. Les patients ayant reçu des biphosphonates et ceux atteints d'ostéoporose ont été exclus de cette étude. Le même critère de jugement principal ainsi que les facteurs de risques ont été étudiés.

28,7% des patients ont été diagnostiqués avec une MRONJ post-avulsion dentaire. L'avulsion a été associée de façon significative au développement de MRONJ uniquement chez les patients présentant une inflammation préexistante (odds ratio (OR) 243,77), ceux sous corticothérapie (OR 73,50), ceux avec parodontite péri-apicale (OR 14,13), ceux qui avaient reçu des doses de dénosumab pendant une période plus longue (OR 4,69) et chez les femmes (OR 1,04). Cependant, aucune différence significative n'a été observée sur la survenue de MRONJ entre les patients qui ont bénéficié d'une interruption du traitement avant l'avulsion et ceux qui ont continué le traitement.

Une étude prospective, randomisée, multicentrique et simple aveugle a été menée par Ottesen et coll. afin d'évaluer l'impact de l'arrêt d'ARO à haute dose dans le cadre d'une avulsion dentaire sur le développement de MRONJ ainsi que sur l'état de santé des patients (55).

Vingt-trois patients atteints d'un cancer et traités avec des ARO devant subir une avulsion dentaire ont été inclus dans cette étude. Les critères d'inclusion étaient : pathologie maligne, cancer du sein, cancer de prostate, myélome multiple, métastases osseuses, patients sous traitement ARO depuis au moins 1 mois, patients de plus de 18 ans et ayant donné leur consentement. Les patients ayant subi une radiothérapie cervicale, à qui une MRONJ a déjà été diagnostiquée, incapables de coopérer et qui n'ont pas donné leur consentement ont été exclus de cette étude. Parmi ces 23 patients, 13 patients d'une médiane d'âge de 69 ans ont reçu un traitement par dénosumab.

Ces patients ont été répartis au hasard dans l'un des deux groupes d'étude :

- Groupe test : arrêt de dénosumab de 4 mois (1 mois préopératoire et 3 mois postopératoire) : total de 8 patients
- Groupe témoin : poursuite du dénosumab à haute dose pendant toute la période d'essai : total de 5 patients

La collecte des données a été effectuée pendant 6 temps: préopératoire (T0), avulsion dentaire (T1), retrait des sutures (T2), suivi à 1 mois (T3), suivi à 3 mois (T4) et suivi à 6 mois (T5).

Quatre patients du groupe test ont développé une MRONJ au suivi de 3 mois : 3 patients avec des os exposés (stade 1) et 1 avec un os non exposé (stade 0). À 6 mois de suivi, une guérison complète a été enregistrée chez les patients du groupe témoin. Cependant, dans le groupe test, 2 patients avaient encore une MRONJ. Aucune MRONJ ne s'est développée lors du suivi à 6 mois. Trois patients atteints de MRONJ sont décédés au cours de la période d'essai.

Concernant l'état de santé général des patients, ceux du groupe témoin ont bénéficié d'un meilleur état de santé que le groupe test tout le long de la période d'essai. Dans le groupe test, parmi les 4 patients qui ont développé une MRONJ, seulement un patient a montré une dégradation importante de son état de santé. Il a signalé un score plus élevé de douleur/inconfort et anxiété/dépression lors de la visite de suivi à 1 mois, et est décédé 8 semaines plus tard.

Une progression du cancer a aussi été observée chez 3 patients du groupe test pendant le suivi de 3 mois et celui de 6 mois dont un a subi une fracture spontanée de la hanche.

PARTIE 3 : DISCUSSION

Le dénosumab a montré des effets bénéfiques en diminuant le remodelage osseux et en augmentant la densité minérale osseuse. Ces effets diminuent dès l'arrêt du traitement du fait du manque d'incorporation du dénosumab dans la matrice osseuse. Généralement, le risque de MRONJ est largement plus élevé chez les patients atteints d'un cancer que chez les patients ostéoporotiques. L'avulsion dentaire est le facteur déclenchant dans 60% des cas de MRONJ. Par conséquent, il a été suggéré que les procédures qui impliquent des lésions osseuses doivent être évitées chez ces patients (1). Malheureusement, ces procédures sont parfois inévitables, un arrêt temporaire du traitement est alors recommandé. Cependant, l'utilité et la durée optimale de cet arrêt n'ont pas été clairement déterminées.

L'association américaine des endocrinologues cliniques et le collège américain d'endocrinologie ne recommande pas un arrêt du dénosumab chez les patients atteints d'ostéoporose en raison d'une diminution de la densité osseuse et d'une augmentation des marqueurs de remodelage osseux 12 mois après l'arrêt du traitement (56).

L'objectif de la présente revue de la littérature était d'évaluer l'incidence de MRONJ après avulsion dentaire, et de déterminer si une fenêtre thérapeutique est cliniquement appropriée.

Dans cette revue systématique de la littérature, seulement trois études (2 rétrospectives et 1 prospective) ont évalué la nécessité d'une fenêtre thérapeutique pour la réalisation d'avulsions dentaires chez les patients traités par dénosumab. Jusqu'à récemment, les études publiées examinaient une fenêtre thérapeutique une fois que la MRONJ était déjà établie.

Dans l'étude de cohorte rétrospective multicentrique de Hasegawa et coll. (53), l'incidence de MRONJ après avulsion dentaire était de 27,4 %. Les auteurs ont montré que la présence d'infection est un facteur de risque de MRONJ plutôt que l'avulsion dentaire elle-même. En effet, 90,2 % des cas de MRONJ présentaient une inflammation préexistante. Les macrophages sont cruciaux dans la prévention d'infection locale. Cependant, les ARO leur font perdre leur capacité à s'activer et à répondre à l'infection (15).

Dans cette étude, un traitement de longue durée par dénosumab s'est avéré être un facteur de risque pour le développement de MRONJ. La valeur seuil après laquelle le risque de survenue de MRONJ augmente est de 8 mois. Par conséquent, l'avulsion dentaire peut être acceptable sans arrêt du traitement jusqu'à 8 mois après le début d'administration de dénosumab. Dans cette étude, l'efficacité d'un arrêt de traitement de courte durée sur l'incidence de MRONJ n'a pas été confirmée. Cependant, ce résultat doit être considéré avec prudence à cause de la petite taille de la population (31 patients). De même, les auteurs ont arrêté le traitement 2 mois avant avulsion, aucun arrêt après avulsion n'a été mentionné. Cependant, les ostéoclastes

interviennent au premier mois de cicatrisation des alvéoles avec un pic d'activité au 14^{ème} jour après avulsion (57). Le dénosumab, en inhibant cette activité ostéoclastique, inhibe le remodelage osseux et ainsi la cicatrisation osseuse, ce qui accroît le risque de survenue de MRONJ. De même, les dents étaient moins mobiles chez les patients qui ont développé une MRONJ par rapport à ceux qui n'en ont pas développé. Par conséquent, les avulsions étaient moins traumatiques chez ces derniers et le risque de survenue de MRONJ était diminué. Même si les facteurs liés à la procédure chirurgicale n'étaient pas des facteurs prédictifs de développement de MRONJ, toutefois, les patients qui avaient une fermeture de plaie complète, une suture sans tension ont développé moins de MRONJ. En plus, un biais de sélection a pu être commis dans cette étude du fait de la difficulté de distinguer un stade 0 de MRONJ d'une infection dentaire. Ainsi, les auteurs ont pu classer des patients en infection dentaire alors qu'ils étaient en stade 0 de MRONJ.

Une deuxième étude de cohorte rétrospective multicentrique a été conduite par cette même équipe chez 72 patients traités par dénosumab et atteints de cancer (54). L'incidence de MRONJ après avulsion dentaire était de 28,7 %, ce qui est semblable à l'étude précédente. De même, les auteurs ont montré que 97,4 % des cas de MRONJ présentaient une inflammation préexistante. D'autres facteurs de risque ont été identifiés tels que la corticothérapie, la parodontite péri-apicale, le sexe et la longue durée de traitement. Les taux d'incidence cumulés de MRONJ à 6, 12, 18 et 24 mois étaient de 4,6 %, 7,7 %, 17,6 % et 34,3 %, respectivement. En effet, les corticoïdes retardent la cicatrisation postopératoire. Ils réduisent l'angiogenèse et l'activité de diverses cellules dont les ostéoclastes et les ostéoblastes, induisant ainsi une diminution du remodelage osseux (58). Il y a eu également un cas d'alvéole non cicatrisée après une avulsion dentaire chez un patient qui avait reçu une corticothérapie au long cours sans aucun autre agent causant de MRONJ (59). Dans cette étude, l'équipe a démontré qu'un court arrêt de dénosumab (1mois) avant avulsion dentaire ne réduit pas l'incidence de MRONJ chez les patients atteints d'un cancer. Même si le dénosumab ne s'accumule pas dans le tissu osseux et sa demi-vie d'élimination (28 jours) est beaucoup plus courte que celle des biphosphonates, sa demi-vie pharmacodynamique, c'est-à-dire la durée de son effet anti-résorbant, est plus longue que sa demi-vie d'élimination (60,61). Dans une étude de Bone et coll., le temps d'inversion complète des effets anti-résorbants de dénosumab 60 mg était de 9 mois (60). Ce temps d'arrêt est alors très court pour prouver une efficacité.

Cette étude est limitée par son caractère rétrospectif. Ainsi, d'autre facteur de risque tel que l'hygiène bucco-dentaire n'a pas pu être examiné. Comme l'étude précédente, la possibilité d'un biais de sélection ne peut pas être complètement exclu et l'utilisation de traitements immunosuppresseurs et de corticothérapie peut altérer les résultats.

L'étude de Ottesen et coll. (55) est la seule étude prospective randomisée réalisée pour évaluer la nécessité d'une fenêtre thérapeutique lors de la réalisation d'avulsions dentaires chez les patients atteints de cancer traités par dénosumab.

Les résultats de cette étude indiquent qu'un arrêt de dénosumab 1 mois préopératoire et 3 mois postopératoire ne prévient pas le développement de MRONJ et que même un des patients a signalé une détérioration de son état de santé par rapport à ceux qui ont poursuivi le traitement. Cependant, tous les patients de cette étude traités par dénosumab ont reçu simultanément des agents antinéoplasiques qui peuvent avoir un effet additif sur le développement de MRONJ. De même, 3 patients ont montré une progression de leur cancer, tous appartenant au groupe ayant arrêté le traitement. Toutefois, les auteurs n'ont pas pu démontrer une association claire entre l'arrêt du dénosumab et la progression tumorale. De même que dans les deux précédentes études, 87% des dents extraites présentaient une infection locale et les 4 patients qui ont développé une MRONJ avaient des infections préexistantes. Ces quatre patients ont été traités aussi avec des agents antimétaboliques et des glucocorticoïdes, ce qui suggère une association possible entre ces traitements et le développement de MRONJ.

Les auteurs ont conclu qu'il n'y a pas assez d'arguments scientifiques en faveur d'une fenêtre thérapeutique du dénosumab pour prévenir la survenue de MRONJ. Néanmoins, ces résultats ont plusieurs limites : la taille de la population étudiée (13 patients), la grande variabilité entre les patients, la différence de progression de cancer entre les patients, l'utilisation des agents antinéoplasiques, mais aussi un possible biais de sélection en raison de la difficulté de distinguer un stade 0 de MRONJ d'une infection odontogène. Il n'est pas possible de conclure à partir de ces résultats si la MRONJ était déjà présente à l'inclusion ou si elle a été causée par l'infection elle-même.

Les 3 études citées ci-dessus confirment que l'un des facteurs déclenchants de MRONJ est l'avulsion dentaire, ce qui est en accord avec les données de la littérature (1,44,45,49). Cet acte traumatique iatrogène, une fois supervisé, constitue une stratégie importante pour prévenir la survenue de MRONJ. Cette procédure est déjà normalisée depuis 2013 par la SFSCMFCO et un arrêt du dénosumab est proposé sans en préciser la durée (46). La concentration sérique maximale du dénosumab est atteinte au dixième jour puis diminue en 5 mois avec une demi-vie de 28 jours. Il semble donc qu'une fenêtre thérapeutique est envisageable étant donné que cette molécule a une élimination beaucoup plus rapide que les biphosphonates (28). Selon les résultats de notre revue systématique de la littérature, il n'y a pas assez de preuves pour recommander ou réfuter une fenêtre thérapeutique du dénosumab lors d'un acte invasif. Cependant, cela doit être encore plus considéré surtout si le temps d'exposition au dénosumab

est important car l'incidence de MRONJ augmente avec le temps (30). Il est important de noter que les fenêtres thérapeutiques étudiées sont très courtes par rapport à la pharmacocinétique du dénosumab. Les 2 études rétrospectives n'ont pas mentionné un arrêt du dénosumab après avulsion dentaire. Toutefois, la cicatrisation de l'alvéole nécessite la présence des ostéoclastes afin d'initier le remodelage osseux. Or, la reprise de la molécule juste après avulsion inhibe l'activité ostéoclastique et par conséquent la cicatrisation osseuse. L'étude prospective de Ottesen et coll. a étudié une fenêtre thérapeutique de 1 mois préopératoire et 3 mois postopératoire. Cependant, comme dit précédemment, les cellules ostéoclastiques interviennent au premier mois de cicatrisation des alvéoles. Le dénosumab n'ayant qu'un effet sur ces cellules ostéoclastiques, il pourrait donc être réintroduit un mois après l'avulsion dentaire. La pharmacocinétique du dénosumab suggère idéalement une fenêtre thérapeutique de 5 mois préopératoire, moment où le renouvellement osseux est rétabli et de 1 mois postopératoire avant la reprise du traitement. Les avulsions dentaires peuvent être alors réalisées avec un risque réduit de développement de MRONJ.

Néanmoins, le bénéfice oncologique du dénosumab ne doit pas être oublié. La fenêtre thérapeutique doit être la plus courte possible pour gérer le développement des métastases. Pendant cette pause, le suivi est indispensable et le développement tumoral doit être surveillé. L'absence de nécrose de la mâchoire n'a évidemment aucun sens sans l'absence de progression tumorale.

Même si les études précédentes ont conclu à une inefficacité d'un arrêt de dénosumab avant/après avulsion dentaire, plusieurs biais, notamment la taille des échantillons, la variabilité entre les patients, l'utilisation d'agents antinéoplasiques, immunosuppresseurs, le moment et la durée de la fenêtre thérapeutique, nous laissent prendre ces conclusions avec prudence. L'intervention chirurgicale doit être aussi la moins traumatisante possible, avec régularisation alvéolaire et fermeture de la plaie sans tension, ce qui n'a pas été le cas des études sélectionnées. D'autres études prospectives à grande échelle sont nécessaires pour déterminer quelle compromis thérapeutique choisir pour la réalisation d'avulsions dentaires chez les patients traités par dénosumab en prenant en compte de la durée d'exposition et des contraintes oncologiques. Idéalement, les fenêtres thérapeutiques de 2, 3, 4 voire 5 mois préopératoire devraient être évaluées.

CONCLUSION

La procédure d'avulsion dentaire est déjà connue pour les patients sous dénosumab. Cependant, le risque de MRONJ reste évident après un soin invasif. La question qui a été posée dans cette revue de la littérature est : quelle fenêtre thérapeutique choisir pour la réalisation d'avulsions dentaires chez les patients traités par dénosumab afin de réduire le risque de MRONJ?

Selon les résultats de cette revue, l'efficacité d'un arrêt du traitement par dénosumab lors d'un acte invasif reste incertaine. Il n'a pas été possible de répondre à notre question en utilisant des preuves de haut niveau car une seule étude prospective randomisée a été identifiée. Cette étude a indiqué que l'arrêt du dénosumab ne réduit pas le risque de MRONJ et doit donc être considéré comme inutile. Les 2 études rétrospectives identifiées ont conclu qu'un arrêt du traitement n'a pas d'effet sur la survenue de MRONJ. De grandes études prospectives de bonne qualité sont nécessaire afin de conduire à des conclusions plus fermes bien que le nombre limité des patients éligibles rendent ces études difficiles à mettre en place.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw--2014 update. *J Oral Maxillofac Surg.* oct 2014;72(10):1938-56.
2. Otto S, Pautke C, Van den Wyngaert T, Niepel D, Schiødt M. Medication-related osteonecrosis of the jaw: prevention, diagnosis and management in patients with cancer and bone metastases. *Cancer Treat Rev.* sept 2018;69:177-87.
3. Haute Autorité de Santé. Commission de la transparence, Xgeva, Avis 11 Avril 2012 [Internet]. 2012 [cité 20 févr 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-05/xgeva_11042012_avis_ct11892.pdf
4. Brown JP, Fortier M, Frame H, Lalonde A, Papaioannou A, Senikas V, et al. Canadian Consensus Conference on osteoporosis, 2006 update. *J Obstet Gynaecol Can.* févr 2006;28(2 Suppl 1):S95-112.
5. Lipton A, Fizazi K, Stopeck AT, Henry DH, Brown JE, Yardley DA, et al. Superiority of denosumab to zoledronic acid for prevention of skeletal-related events: a combined analysis of 3 pivotal, randomised, phase 3 trials. *Eur J Cancer.* nov 2012;48(16):3082-92.
6. Yoshimura H, Ohba S, Yoshida H, Saito K, Inui K, Yasui R, et al. Denosumab-related osteonecrosis of the jaw in a patient with bone metastases of prostate cancer: a case report and literature review. *Oncol Lett.* juill 2017;14(1):127-36.
7. Matsuo K, Irie N. Osteoclast-osteoblast communication. *Arch Biochem Biophys.* mai 2008;473(2):201-9.
8. Prideaux M, Findlay DM, Atkins GJ. Osteocytes: the master cells in bone remodelling. *Curr Opin Pharmacol.* juin 2016;28:24-30.
9. Zofkova I. Involvement of bone in systemic endocrine regulation. *Physiol Res.* nov 2018;67(5):669-77.
10. Atkinson EG, Delgado-Calle J. The emerging role of osteocytes in cancer in bone. *JBMR Plus.* mars 2019;3(3):e10186.
11. Fabbro MD. Effets de la carence en œstrogène sur le remodelage du tissu osseux alvéolaire [Internet] [Thèse d'exercice]. [Toulouse, France]: Université Paul Sabatier, Toulouse 3; Unité de Formation et de Recherche d'Odontologie. 2013 [cité 20 févr 2022]. Disponible sur: <http://thesesante.ups-tlse.fr/205/>
12. Clézardin P. Rôle de la triade RANK/RANKL/ostéoprotégérine (OPG) dans les cancers primitifs et secondaires de l'os : aspects physiopathologiques et implications cliniques. *Bull Cancer (Paris).* juillet 2011;98(7):837-46.
13. Baron R. L'ostéoclaste et les mécanismes moléculaires de la résorption osseuse. *Med Sci.* déc 2001;17(12):1260-9.
14. Raisz LG. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. *J Clin Invest.* déc 2005;115(12):3318-25.
15. Katsarelis H, Shah NP, Dhariwal DK, Pazianas M. Infection and medication-related

osteonecrosis of the jaw. *J Dent Res.* avr 2015;94(4):534-9.

16. Guldner P. Cicatrisation osseuse post-extractionnelle et moyens de préservation du volume osseux [Internet] [Thèse d'exercice]. [Nancy, France]: Université de Lorraine; Unité de Formation et de Recherche d'Odontologie; 2014 [cité 20 févr 2022]. Disponible sur: <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733632/document>
17. Vidal. DénoSumab : substance active à effet thérapeutique [Internet]. 2015 [cité 20 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/denosumab-23275.html>
18. Haute Autorité de Santé. Commission de la transparence, Prolia, Avis 25 Juillet 2018 [Internet]. 2018 [cité 20 févr 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-08/prolia_opm_reeval_ct16525_avis_3.pdf
19. Food and Drug Administration. Highlights of prescribing information for Prolia [Internet]. 2015 [cité 23 avr 2022]. Disponible sur: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/125320s174lbl.pdf
20. Food and Drug Administration. Highlights of prescribing information for Xgeva [Internet]. 2020 [cité 23 avr 2022]. Disponible sur: https://www.pi.amgen.com/-/media/Project/Amgen/Repository/pi-amgen-com/Xgeva/xgeva_pi.pdf
21. Chen Q, Hu C, Liu Y, Song R, Zhu W, Zhao H, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and tolerability of single-dose denosumab in healthy Chinese volunteers: a randomized, single-blind, placebo-controlled study. *PloS One.* 2018;13(6):e0197984.
22. Anastasilakis AD, Toulis KA, Polyzos SA, Anastasilakis CD, Makras P. Long-term treatment of osteoporosis: safety and efficacy appraisal of denosumab. *Ther Clin Risk Manag.* 2012;8:295-306.
23. Steger GG, Bartsch R. Denosumab for the treatment of bone metastases in breast cancer: evidence and opinion. *Ther Adv Med Oncol.* sept 2011;3(5):233-43.
24. Tian E, Zhan F, Walker R, Rasmussen E, Ma Y, Barlogie B, et al. The role of the Wnt-signaling antagonist DKK1 in the development of osteolytic lesions in multiple myeloma. *N Engl J Med.* déc 2003;349(26):2483-94.
25. Chawla S, Henshaw R, Seeger L, Choy E, Blay JY, Ferrari S, et al. Safety and efficacy of denosumab for adults and skeletally mature adolescents with giant cell tumour of bone: interim analysis of an open-label, parallel-group, phase 2 study. *Lancet Oncol.* août 2013;14(9):901-8.
26. Renema N, Navet B, Heymann MF, Lezot F, Heymann D. RANK-RANKL signalling in cancer. *Biosci Rep.* août 2016;36(4):e00366.
27. Fizazi K, Carducci M, Smith M, Damião R, Brown J, Karsh L, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet.* mars 2011;377(9768):813-22.
28. Brown JP, Prince RL, Deal C, Recker RR, Kiel DP, de Gregorio LH, et al. Comparison of the effect of denosumab and alendronate on BMD and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with low bone mass: a randomized, blinded, phase 3 trial. *J Bone Miner Res.* janv 2009;24(1):153-61.

29. Ruggiero SL, Fantasia J, Carlson E. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: background and guidelines for diagnosis, staging and management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* oct 2006;102(4):433-41.
30. Limones A, Sáez-Alcaide L, Díaz-Parreño S, Helm A, Bornstein M, Molinero-Mourelle P. Medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) in cancer patients treated with denosumab VS. zoledronic acid: a systematic review and meta-analysis. *Med Oral Patol Oral Cirugia Bucal.* 5 janv 2020;25(3):e326-36.
31. Saad F, Brown JE, Van Poznak C, Ibrahim T, Stemmer SM, Stopeck AT, et al. 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. *Ann Oncol.* mai 2012;23(5):1341-7.
32. Hoefert S, Sade Hoefert C, Munz A, Schmitz I, Grimm M, Yuan A, et al. Effect of bisphosphonates on macrophagic THP-1 cell survival in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* mars 2016;121(3):222-32.
33. Williams DW, Lee C, Kim T, Yagita H, Wu H, Park S, et al. Impaired bone resorption and woven bone formation are associated with development of osteonecrosis of the jaw-like lesions by bisphosphonate and anti-receptor activator of NF- κ B ligand antibody in mice. *Am J Pathol.* nov 2014;184(11):3084-93.
34. Soydan SS, Uckan S. Management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw with a platelet-rich fibrin membrane: technical report. *J Oral Maxillofac Surg.* févr 2014;72(2):322-6.
35. Hoefert S, Schmitz I, Weichert F, Gaspar M, Eufinger H. Macrophages and bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): evidence of local immunosuppression of macrophages in contrast to other infectious jaw diseases. *Clin Oral Investig.* mars 2015;19(2):497-508.
36. Kos M. Association of dental and periodontal status with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. A retrospective case controlled study. *Arch Med Sci.* févr 2014;10(1):117-23.
37. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg.* sept 2003;61(9):1115-7.
38. Migliorati CA. Bisphosphonates and oral cavity avascular bone necrosis. *J Clin Oncol.* nov 2003;21(22):4253-4.
39. Ata-Ali J, Ata-Ali F, Peñarrocha-Oltra D, Galindo-Moreno P. What is the impact of bisphosphonate therapy upon dental implant survival? A systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Implants Res.* févr 2016;27(2):e38-46.
40. Escobedo MF, Cobo JL, Junquera S, Milla J, Olay S, Junquera LM. Medication-related osteonecrosis of the jaw. Implant presence-triggered osteonecrosis: case series and literature review. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg.* févr 2020;121(1):40-8.
41. Lorenzo-Pouso AI, Pérez-Sayáns M, Chamorro-Petronacci C, Gándara-Vila P, López-Jornet P, Carballo J, et al. Association between periodontitis and medication-related osteonecrosis of the jaw: a systematic review and meta-analysis. *J Oral Pathol Med.* mars 2020;49(3):190-200.

42. Vahtsevanos K, Kyrgidis A, Verrou E, Katodritou E, Triaridis S, Andreadis CG, et al. Longitudinal cohort study of risk factors in cancer patients of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Clin Oncol*. nov 2009;27(32):5356-62.
43. Wan JT, Sheeley DM, Somerman MJ, Lee JS. Mitigating osteonecrosis of the jaw (ONJ) through preventive dental care and understanding of risk factors. *Bone Res*. 2020;8:14.
44. Marx RE, Cillo JE, Ulloa JJ. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg*. déc 2007;65(12):2397-410.
45. Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg*. nov 2005;63(11):1567-75.
46. Société Française de Stomatologie, Chirurgie Maxillo-faciale et Chirurgie Orale. Ostéonécrose des mâchoires en chirurgie oromaxillofaciale et traitements médicamenteux à risque (antirésorbeurs osseux, antiangiogéniques). Recommandations de Bonne Pratique. Juillet 2013 [Internet]. 2013 [cité 2 avr 2022]. Disponible sur: <http://www.grio.org/documents/page500/boite-a-outils-osteoporose500-1401218783.pdf>
47. Hellstein JW, Adler RA, Edwards B, Jacobsen PL, Kalmar JR, Koka S, et al. Managing the care of patients receiving antiresorptive therapy for prevention and treatment of osteoporosis: executive summary of recommendations from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. *J Am Dent Assoc*. nov 2011;142(11):1243-51.
48. O'Halloran M, Boyd NM, Smith A. Denosumab and osteonecrosis of the jaws - the pharmacology, pathogenesis and a report of two cases. *Aust Dent J*. déc 2014;59(4):516-9.
49. Khan AA, Morrison A, Hanley DA, Felsenberg D, McCauley LK, O'Ryan F, et al. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res*. janv 2015;30(1):3-23.
50. Khan AA, Morrison A, Kendler DL, Rizzoli R, Hanley DA, Felsenberg D, et al. Case-based review of osteonecrosis of the jaw (ONJ) and application of the international recommendations for management from the international task force on ONJ. *J Clin Densitom*. mars 2017;20(1):8-24.
51. Radford JR. Oral health management of patients at risk of medication-related osteonecrosis of the jaw. *Br Dent J*. juin 2017;222(12):930-930.
52. Campisi G, Mauceri R, Bertoldo F, Bettini G, Biasotto M, Colella G, et al. Medication-Related Osteonecrosis of Jaws (MRONJ) prevention and diagnosis: Italian Consensus update 2020. *Int J Environ Res Public Health*. août 2020;17(16):5998.
53. Hasegawa T, Hayashida S, Kondo E, Takeda Y, Miyamoto H, Kawaoka Y, et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in cancer patients: a multicenter retrospective study. *Osteoporos Int*. janv 2019;30(1):231-9.
54. Hasegawa T, Ueda N, Yamada SI, Kato S, Iwata E, Hayashida S, et al. Denosumab-related osteonecrosis of the jaw after tooth extraction and the effects of a short drug holiday in cancer patients: a multicenter retrospective study. *Osteoporos Int*. nov 2021;32(11):2323-33.
55. Ottesen C, Schiodt M, Jensen SS, Kofod T, Gotfredsen K. Tooth extractions in patients

- with cancer receiving high-dose antiresorptive medication: a randomized clinical feasibility trial of drug holiday versus drug continuation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* févr 2022;133(2):165-73.
56. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Diab DL, Eldeiry LS, Farooki A, et al. American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis—2020 Update Executive Summary. *Endocr Pract.* mai 2020;26(5):564-70.
 57. Vieira AE, Repeke CE, Ferreira Junior S de B, Colavite PM, Bigueti CC, Oliveira RC, et al. Intramembranous bone healing process subsequent to tooth extraction in mice: micro-computed tomography, histomorphometric and molecular characterization. *PloS One.* 2015;10(5):e0128021.
 58. Weinstein RS. Glucocorticoid-induced osteoporosis and osteonecrosis. *Endocrinol Metab Clin North Am.* sept 2012;41(3):595-611.
 59. Wong LS, Tay KK, Chieng YL. Osteonecrosis of mandible: a rare complication of long-term steroid use. *J Oral Maxillofac Surg Med Pathol.* mars 2015;27(2):255-7.
 60. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, Kendler DL, Miller PD, Yang YC, et al. Effects of denosumab treatment and discontinuation on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women with low bone mass. *J Clin Endocrinol Metab.* avr 2011;96(4):972-80.
 61. Miller PD, Bolognese MA, Lewiecki EM, McClung MR, Ding B, Austin M, et al. Effect of denosumab on bone density and turnover in postmenopausal women with low bone mass after long-term continued, discontinued, and restarting of therapy: a randomized blinded phase 2 clinical trial. *Bone.* août 2008;43(2):222-9.

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Le remodelage osseux (14).....	12
Figure 2. Mécanisme d'action du dénosumab.....	14
Figure 3. Concentration sérique moyenne du dénosumab dans le temps après administration sous-cutanée unique à des doses de 60 mg et 120 mg (21).....	15
Figure 4. Cercle vicieux de destruction osseuse lors des métastases osseuses	16
Figure 5. Diagramme du processus de sélection des articles	23

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Stades des MRONJ 2014 (1).....	17
Tableau 2. Les recommandations concernant l'arrêt du dénosumab avant avulsion dentaire .	20
Tableau 3. Classification générale du niveau de preuve d'une étude	22
Tableau 4. Evaluation du niveau de preuve des articles sélectionnés	24
Tableau 5 . Etude clinique sur l'effet de la discontinuité du dénosumab sur l'incidence de MRONJ après avulsion dentaire	25

MOUSSA RÉTHORÉ (Lara) – Quelle fenêtre thérapeutique choisir pour la réalisation d'avulsions dentaires chez les patients traités par dénosumab ? Revue systématique de la littérature – 40 f. ; ill. ; tabl. ; 61 ref. ; 30 cm (Thèse : Chir. Dent. ; Nantes ; 2022)

RÉSUMÉ

Depuis son arrivée sur le marché français, l'utilisation du dénosumab, un anticorps monoclonal indiqué dans le traitement de l'ostéoporose et des métastases osseuses des tumeurs solides, n'a cessé d'augmenter. Cependant, un des effets secondaires de cette molécule est le risque d'ostéonécrose des maxillaires. Les avulsions dentaires réalisées chez les patients traités par cette molécule en sont le principal déclencheur. Contrairement aux biphosphonates, le dénosumab ne s'accumule pas dans l'os, ce qui permet la mise en place d'une fenêtre thérapeutique afin de réaliser des soins invasifs. L'objectif de ce travail était de déterminer s'il existait des données sur la durée optimale de la fenêtre thérapeutique à mettre en place avant et après une avulsion dentaire à travers une revue systématique de la littérature.

RUBRIQUE DE CLASSEMENT : Chirurgie bucco-dentaire

MOTS CLÉS MESH

Ostéonécrose – Osteonecrosis
Dénosumab – Denosumab
Extraction dentaire – Tooth extraction

JURY

Président : Professeur Philippe LESCLOUS
Directeur : Professeur Anne-Gaëlle CHAUX
Assesseur : Docteur Alexandra CLOITRE
Assesseur : Docteur Maxime GUILLEMIN