

Thèse
pour le
Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

**Caractérisation et analyse d'une série de cas
d'ostéonécrose de la mâchoire (ONM) sous
palbociclib.**

--

**Characterization and analysis of a case series
of osteonecrosis of the jaw (ONJ) treated with
palbociclib.**

Chabnam YOSOFI

Née le 2 juin 1993 à Rennes (35)

**Sous la co-direction de Mme Louise TRIQUET et
Mme Lucie-Marie SCAILTEUX**

Membres du jury

Pr Olivier DUVAL | Président

Dr Louise TRIQUET | Directeur

Dr Lucie-Marie SCAILTEUX | Co-Directeur

Pr Marie BRIET | Membre

Dr Sophie POTIN | Membre

Dr Elisabeth POLARD | Membre

Dr Sophie CAIRON-LEJEUNE | Membre

Soutenue publiquement le :
Jeudi 14 octobre 2021

2020-2021

Thèse
pour le
Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

**Caractérisation et analyse d'une série de cas
d'ostéonécrose de la mâchoire (ONJ) sous
palbociclib.**

--

**Characterization and analysis of a case series
of osteonecrosis of the jaw (ONJ) treated with
palbociclib.**

Chabnam YOSOFI

Née le 2 juin 1993 à Rennes (35)

**Sous la co-direction de Mme Louise TRIQUET et
Mme Lucie-Marie SCAILTEUX**

Membres du jury

Pr Olivier DUVAL | Président

Dr Louise TRIQUET | Directeur

Dr Lucie-Marie SCAILTEUX | Co-Directeur

Pr Marie BRIET | Membre

Dr Sophie POTIN | Membre

Dr Elisabeth POLARD | Membre

Dr Sophie CAIRON-LEJEUNE | Membre

Soutenue publiquement le :
Jeudi 14 octobre 2021

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

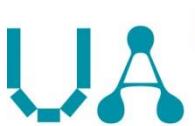
Je, soussignée **Chabnam YOSOFI**

déclare être pleinement consciente que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce rapport ou mémoire.

signé par l'étudiante le **20/09/2021**





LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE SANTÉ D'ANGERS

Doyen de la Faculté : Pr Nicolas Lerolle

Vice-Doyen de la Faculté et directeur du département de pharmacie : Pr Frédéric Lagarce

Directeur du département de médecine : Pr Cédric Annweiler

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM Pierre	Physiologie	Médecine
ANNWEILER Cédric	Gériatrie et biologie du vieillissement	Médecine
ASFAR Pierre	Réanimation	Médecine
AUBE Christophe	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
AUGUSTO Jean-François	Néphrologie	Médecine
AZZOUZI Abdel Rahmène	Urologie	Médecine
BAUFRETON Christophe	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	Médecine
BELLANGER William	Médecine Générale	Médecine
BENOIT Jean-Pierre	Pharmacotechnie	Pharmacie
BIGOT Pierre	Urologie	Médecine
BONNEAU Dominique	Génétique	Médecine
BOUCHARA Jean-Philippe	Parasitologie et mycologie	Médecine
BOUVARD Béatrice	Rhumatologie	Médecine
BOURSIER Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
BRIET Marie	Pharmacologie	Médecine
CALES Paul	Gastroentérologue ; hépatologie	Médecine
CAMPONE Mario	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CAROLI-BOSC François-Xavier	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CHAPPARD Daniel	Cytologie, embryologie et cytogénétique	Médecine
CONNAN Laurent	Médecine générale	Médecine
COPIN Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
COUTANT Régis	Pédiatrie	Médecine
CUSTAUD Marc-Antoine	Physiologie	Médecine
DE BRUX Jean-Louis	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	Médecine
DE CASABIANCA Catherine	Médecine Générale	Médecine
DESCAMPS Philippe	Gynécologie-obstétrique	Médecine
D'ESCATHA Alexis	Médecine et santé au travail	Médecine
DINOMAIS Mickaël	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
DIQUET Bertrand	Pharmacologie	Médecine
DUBEE Vincent	Maladies Infectieuses et Tropicales	Médecine
DUCANCELLE Alexandra	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
DUVAL Olivier	Chimie thérapeutique	Pharmacie
DUVERGER Philippe	Pédopsychiatrie	Médecine
EVEILLARD Mathieu	Bactériologie-virologie	Pharmacie
FAURE Sébastien	Pharmacologie physiologie	Pharmacie
FOURNIER Henri-Dominique	Anatomie	Médecine
FURBER Alain	Cardiologie	Médecine
GAGNADOUX Frédéric	Pneumologie	Médecine
GARNIER François	Médecine générale	Médecine
GASCOIN Géraldine	Pédiatrie	Médecine
GOHIER Bénédicte	Psychiatrie d'adultes	Médecine
GUARDIOLA Philippe	Hématologie ; transfusion	Médecine

GUILET David	Chimie analytique	Pharmacie
HAMY Antoine	Chirurgie générale	Médecine
HENNI Samir	Médecine Vasculaire	Médecine
HUNAULT-BERGER Mathilde	Hématologie ; transfusion	Médecine
IFRAH Norbert	Hématologie ; transfusion	Médecine
JEANNIN Pascale	Immunologie	Médecine
KEMPF Marie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
LACCOURREYE Laurent	Oto-rhino-laryngologie	Médecine
LAGARCE Frédéric	Biopharmacie	Pharmacie
LARCHER Gérald	Biochimie et biologie moléculaires	Pharmacie
LASOCKI Sigismond	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
LEGENDRE Guillaume	Gynécologie-obstétrique	Médecine
LEGRAND Erick	Rhumatologie	Médecine
LERMITE Emilie	Chirurgie générale	Médecine
LEROLLE Nicolas	Réanimation	Médecine
LUNEL-FABIANI Françoise	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
MARCHAIS Véronique	Bactériologie-virologie	Pharmacie
MARTIN Ludovic	Dermato-vénérérologie	Médecine
MAY-PANLOUP Pascale	Biologie et médecine du développement et de la reproduction	Médecine
MENEI Philippe	Neurochirurgie	Médecine
MERCAT Alain	Réanimation	Médecine
PAPON Nicolas	Parasitologie et mycologie médicale	Pharmacie
PASSIRANI Catherine	Chimie générale	Pharmacie
PELLIER Isabelle	Pédiatrie	Médecine
PETIT Audrey	Médecine et Santé au Travail	Médecine
PICQUET Jean	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire	Médecine
PODEVIN Guillaume	Chirurgie infantile	Médecine
PROCACCIO Vincent	Génétique	Médecine
PRUNIER Delphine	Biochimie et Biologie Moléculaire	Médecine
PRUNIER Fabrice	Cardiologie	Médecine
REYNIER Pascal	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
RICHARD Isabelle	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
RICHOMME Pascal	Pharmacognosie	Pharmacie
RODIEN Patrice	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques	Médecine
ROQUELAURE Yves	Médecine et santé au travail	Médecine
ROUGE-MAILLART Clotilde	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
ROUSSEAU Audrey	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROUSSEAU Pascal	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique	Médecine
ROUSSELET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROY Pierre-Marie	Thérapeutique	Médecine
SAULNIER Patrick	Biophysique et Biostatistiques	Pharmacie
SERAPHIN Denis	Chimie organique	Pharmacie
SCHMIDT Aline	Hématologie ; transfusion	Médecine
TRZEPIZUR Wojciech	Pneumologie	Médecine
UGO Valérie	Hématologie ; transfusion	Médecine
URBAN Thierry	Pneumologie	Médecine
VAN BOGAERT Patrick	Pédiatrie	Médecine
VENIER-JULIENNE Marie-Claire	Pharmacotechnie	Pharmacie
VERNY Christophe	Neurologie	Médecine
WILLOTEAUX Serge	Radiologie et imagerie médicale	Médecine

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

ANGOULVANT Cécile	Médecine Générale	Médecine
BAGLIN Isabelle	Chimie thérapeutique	Pharmacie
BASTIAT Guillaume	Biophysique et Biostatistiques	Pharmacie
BEAUVILLAIN Céline	Immunologie	Médecine
BEGUE Cyril	Médecine générale	Médecine
BELIZNA Cristina	Médecine interne	Médecine
BELONCLE François	Réanimation	Médecine
BENOIT Jacqueline	Pharmacologie	Pharmacie
BIERE Loïc	Cardiologie	Médecine
BLANCHET Odile	Hématologie ; transfusion	Médecine
BOISARD Séverine	Chimie analytique	Pharmacie
BRIET Claire	Endocrinologie, Diabète et maladies métaboliques	Médecine
BRIS Céline	Biochimie et biologie moléculaire	Pharmacie
CAPITAIN Olivier	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CASSEREAU Julien	Neurologie	Médecine
CHEVALIER Sylvie	Biologie cellulaire	Médecine
CLERE Nicolas	Pharmacologie / physiologie	Pharmacie
COLIN Estelle	Génétique	Médecine
DERBRE Séverine	Pharmacognosie	Pharmacie
DESHAYES Caroline	Bactériologie virologie	Pharmacie
FERRE Marc	Biologie moléculaire	Médecine
FORTRAT Jacques-Olivier	Physiologie	Médecine
HAMEL Jean-François	Biostatistiques, informatique médicale	Médicale
HELESBEUX Jean-Jacques	Chimie organique	Pharmacie
HINDRE François	Biophysique	Médecine
JOUSSET-THULLIER Nathalie	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
JUDALET-ILLAND Ghislaine	Médecine générale	Médecine
KHIATI Salim	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
KUN-DARBOIS Daniel	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie	Médecine
LACOEUILLE Franck	Botanique/ Mycologie	Pharmacie
LANDREAU Anne	Urologie	Pharmacie
LEBDAI Souhil	Pharmacocinétique	Médecine
LEGEAY Samuel	Neurochirurgie	Pharmacie
LEMEE Jean-Michel	Pharmacognosie	Médecine
LE RAY-RICHOMME Anne-Marie	Chimie générale	Pharmacie
LEPELTIER Elise	Biologie cellulaire	Pharmacie
LETOURNEL Franck	Histologie	Médecine
LIBOUBAN Hélène	Hématologie biologique	Médecine
LUQUE PAZ Damien	Histologie, embryologie et cytogénétique	Médecine
MABILLEAU Guillaume	Chimie Analytique	Pharmacie
MALLET Sabine	Parasitologie et mycologie médicale	Pharmacie
MAROT Agnès	Physiologie	Médecine
MESLIER Nicole	Immunologie	Médecine
MIOT Charline	Philosophie	Médecine
MOUILLIE Jean-Marc	Immunologie	Pharmacie
NAIL BILLAUD Sandrine	Bactériologie-virologie	Médecine
PAILHORIES Hélène	Anatomie	Médecine
PAPON Xavier	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
PASCO-PAPON Anne	Pharmacotechnie	Pharmacie
PECH Brigitte	Sociologie	Médecine
PENCHAUD Anne-Laurence	Parasitologie et mycologie	Médecine
PIHET Marc	Médecine Générale	Médecine
PY Thibaut	Médecine Générale	Médecine
RAMOND-ROQUIN Aline	Anesthésiologie réanimation	Médecine
RINEAU Emmanuel	Biostatistiques	Pharmacie
RIOU Jérémie		

ROGER Emilie	Pharmacotechnie	Pharmacie
SAVARY Camille	Pharmacologie-Toxicologie	Pharmacie
SAVARY Dominique	Médecine d'urgence	Médecine
SCHMITT Françoise	Chirurgie infantile	Médecine
SCHINKOWITZ Andréas	Pharmacognosie	Pharmacie
SPIESSER-ROBELET Laurence	Pharmacie Clinique et Education Thérapeutique	Pharmacie
TESSIER-CAZENEUVE Christine	Médecine Générale	Médecine
TEXIER-LEGENDRE Gaëlle	Médecine Générale	Médecine
VIAULT Guillaume	Chimie organique	Pharmacie

AUTRES ENSEIGNANTS

PRCE

AUTRET Erwan	Anglais	Médecine
BARBEROUSSE Michel	Informatique	Médecine
BRUNOIS-DEBU Isabelle	Anglais	Pharmacie
FISBACH Martine	Anglais	Médecine
O'SULLIVAN Kayleigh	Anglais	Médecine

PAST

CAVAILLON Pascal	Pharmacie Industrielle	Pharmacie
DILÉ Nathalie	Officine	Pharmacie
MOAL Frédéric	Pharmacie clinique	Pharmacie
PAPIN-PUREN Claire	Officine	Pharmacie
POIROUX Laurent	Soins Infirmiers	Médecine

ATER

BOUCHENAKI Hichem	Physiologie	Pharmacie
MESSAOUDI KHALED	Immunologie	Pharmacie
MOUHAJIR Abdelmounaim	Biotechnologie	Pharmacie

PLP

CHIKH Yamina	Economie-gestion	Médecine
--------------	------------------	----------

AHU

IFRAH Amélie	Droit de la Santé	Pharmacie
LEBRETON Vincent	Pharmacotechnie	Pharmacie

Mise à jour 27/08/2020

REMERCIEMENTS

A Monsieur Olivier DUVAL

Je vous remercie de me faire l'honneur d'accepter la présidence ce jury de thèse. Veuillez trouver ici l'expression de mon respect et de ma considération.

A Madame Louise TRIQUET

Merci infiniment pour ton encadrement en tant que directrice de thèse, pour le temps et l'attention que tu m'as accordés, pour tes remarques toujours pertinentes, pour tous tes conseils avisés, pour ta bienveillance et ta très grande pédagogie tout au long de ce travail. Continue de transmettre ta passion pour la pharmacovigilance !

A Madame Lucie-Marie SCAILTEUX

Un très grand merci pour ton encadrement en tant que co-directrice de thèse, pour ta disponibilité et ton accompagnement, pour ta rigueur et ton dynamisme qui ont été des appuis depuis le début pour réaliser ce travail.

A Madame Marie BRIET

Je vous remercie d'avoir accepté d'être membre de mon jury et de juger cette thèse. Veuillez trouver ici l'expression de ma gratitude.

A Madame Sophie POTIN

Je te remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Merci pour la qualité de tes enseignements durant toutes mes années d'études et pour l'intérêt que tu porteras à ce travail.

A Madame Elisabeth POLARD

Je vous remercie de m'avoir accordé votre confiance en me proposant ce sujet de thèse. Un grand merci pour votre soutien et votre investissement lors de l'initiation de ce travail. Vous avez toute ma reconnaissance.

A Madame Sophie CAIRON-LEJEUNE

Je vous remercie tout particulièrement d'avoir accepté d'être membre de mon jury. Merci pour votre implication et votre grande disponibilité au cours de ce travail. Votre compétence dans le domaine de la chirurgie dentaire a été d'une aide indispensable.

A Madame Claudia LEFEUVRE-PLESSE

Je vous remercie pour votre aide et votre collaboration dans la réalisation de ce travail.

REMERCIEMENTS

A toutes les personnes qui m'ont accueillies, formées et accompagnées pendant mes quatre années d'internat.

A l'équipe du Centre Hospitalier Universitaire de Tours,

Merci pour la formation apportée. J'ai beaucoup appris durant cette année.

A l'équipe du Centre Hospitalier de Saint-Malo,

Sophie, Julien, Sabrina, Marie-Amélie, Fanny et Antoine, merci pour votre gentillesse et votre bienveillance. Ça a été un plaisir de travailler avec vous. Merci à tous les préparateurs et préparatrices pour votre accueil.

A l'équipe du Centre Hospitalier de Guillaume-Régnier,

Nicolas, Bastien et Romain, merci pour votre encadrement, votre pédagogie et pour ce semestre très enrichissant. Merci également aux préparatrices et à Nathalie pour votre gentillesse et votre accueil.

A l'équipe du Centre Hospitalier Universitaire de Rennes,

A l'équipe de stérilisation, Mr Hamon et Anne-Lise, merci beaucoup pour vos conseils, votre bienveillance et votre humanité. J'ai beaucoup appris à vos côtés. Merci aux IBODE, infirmières et aux agents de stérilisation pour votre accueil.

A l'équipe des achats, merci à Laura, François, Laurence et à l'équipe des préparateurs pour votre accueil.

A Isabelle, merci pour ton apport de connaissance et tes nombreux conseils.

A l'équipe du Centre Régional de Pharmacovigilance, merci beaucoup pour votre accueil. Merci à Marie-Noëlle, Sylvie, Adeline, Séverine et Christelle pour le plaisir que j'ai eu à travailler avec vous.

A tous les co-internes et tous ceux rencontrés qui ont rendus ces années d'internat plus agréables,

Merci à mes co-internes tourangeaux, malouins et rennais.

Merci particulièrement à Charlène, Julie, Samuel, Claire, Marie-Capucine, Harriet, Stefan, Lucie, Elise, Pauline, Alexia, Jihad, Vincent, Florian, Diane, Camille, Carole, Soëli et Maxime.

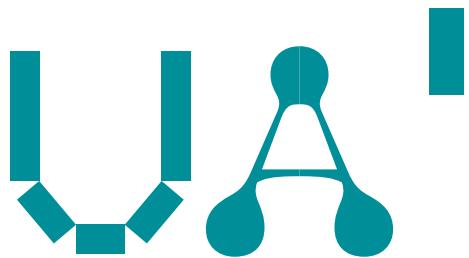
A mes amies de fac,

Irina, Marion, Anissa, Chloé, Audrey, Alizée Q, Alizée B, Ludivine, merci pour tous les bons moments passés à la fac et en dehors. A très bientôt !

A ma famille,

A mes parents, à Mazyar, à Ozair, à Ali, à Arache, merci pour vos encouragements, votre soutien moral et votre réconfort tout au long de mes études.

Merci pour tout, je ne serais pas arrivée là sans vous.



FACULTÉ DE SANTÉ

UNIVERSITÉ D'ANGERS

"La Faculté de Santé déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation, ni improbation."

Table des matières

TABLE DES MATIERES	10
TABLE DES FIGURES.....	12
TABLE DES TABLEAUX.....	13
LISTE DES ABREVIATIONS.....	14
I. INTRODUCTION.....	15
II. MATERIELS ET METHODES	18
A. Pharmacovigilance et méthode d'imputabilité	18
B. Design et source de données	18
C. Population concernée et sélection des patientes	18
D. Données recueillies	19
E. Aspect réglementaire	20
III. RESULTATS	21
A. Sélection des patientes.....	21
B. Caractéristiques du groupe ayant eu du palbociclib avant la survenue de l'ONM.....	21
1. Caractéristiques générales	23
2. Palbociclib.....	24
3. Caractéristiques de l'ONM et prise en charge.....	25
4. Facteurs de risques d'ONM	27
a) Caractéristiques bucco-dentaires	27
b) Déno sumab	28
c) Prise antérieure de bisphosphonates	28
d) Chimiothérapies et autres antinéoplasiques antérieures à la survenue de l'ONM	28
e) Chimiothérapies et autres antinéoplasiques concomitants à la survenue de l'ONM	29
f) Corticothérapie	29
5. Paramètres biologiques.....	29
a) Toxicités par grade	29
b) Anémie et insuffisance rénale.....	30
c) Neutropénie	31
6. Mucite	35
C. Caractéristiques spécifiques au groupe ayant eu du palbociclib après la survenue de l'ONM.....	38

1. Caractéristiques générales	38
2. Caractéristiques de l'ONM et la prise en charge	40
3. Paramètres biologiques	40
a) Toxicités par grade	40
b) Neutropénie	41
4. Mucite	44
IV. DISCUSSION	46
A. Profil des cas	46
1. Physiopathologie des ONM médicamenteuses	47
2. Rôle du palbociclib dans la survenue de l'ONM	51
a) Mécanisme d'action et ONM	51
b) Leucopénie	54
c) Mucite	58
d) Anémie et insuffisance rénale chronique	59
3. Caractéristiques anatomopathologiques de l'ONM	59
4. Facteurs de risque d'ONM	60
B. Modalités de prescription des CKI et gestion des ONM	64
C. Faiblesses de l'étude	65
D. Axes de recherche	66
V. CONCLUSION	67
VI. ANNEXES	77

Table des figures

FIGURE 1. CHRONOLOGIE DE TRAITEMENT SOUS DENOSUMAB ET PALBOCICLIB AVEC LES FACTEURS DE RISQUES LOCAUX POUR CHAQUE PATIENTE	22
FIGURE 2. NOMBRE DE BILANS BIOLOGIQUES MONTRANT UNE TOXICITE DE GRADE ≥ 2 AVANT LE DIAGNOSTIC DE L'ONM	30
FIGURE 3. PATIENTE N°1 (EXPOSEE AU PALBOCICLIB AU MOMENT DU DIAGNOSTIC DE L'ONM)	31
FIGURE 4. PATIENTE N°3 (EXPOSEE AU PALBOCICLIB AU MOMENT DU DIAGNOSTIC DE L'ONM)	32
FIGURE 5. PATIENTE N°8 (EXPOSEE AU PALBOCICLIB AU MOMENT DU DIAGNOSTIC DE L'ONM)	32
FIGURE 6. PATIENTE N°11 (EXPOSEE AU PALBOCICLIB AU MOMENT DU DIAGNOSTIC DE L'ONM)	33
FIGURE 7. PATIENTE N°4 (NON EXPOSEE AU PALBOCICLIB AU MOMENT DU DIAGNOSTIC)	33
FIGURE 8. PATIENTE N°7 (NON EXPOSEE AU PALBOCICLIB AU MOMENT DU DIAGNOSTIC DE L'ONM)	34
FIGURE 9. PATIENTE N°9 (NON EXPOSEE AU PALBOCICLIB AU MOMENT DU DIAGNOSTIC)	34
FIGURE 10. PATIENTE N°12 (NON EXPOSEE AU PALBOCICLIB AU MOMENT DU DIAGNOSTIC)	35
FIGURE 11. CHRONOLOGIE DE TRAITEMENT SOUS DENOSUMAB ET PALBOCICLIB AVEC LES FACTEURS DE RISQUES LOCAUX POUR CHAQUE PATIENTE (GROUPE AYANT EU DU PALBOCICLIB APRES LA SURVENUE DE L'ONM).39	39
FIGURE 12. NOMBRE DE BILANS BIOLOGIQUES MONTRANT UNE TOXICITE DE GRADE ≥ 2 AVANT LA SURVENUE DE L'ONM	41
FIGURE 13. PATIENTE N°5 (AVEC RETARD DE CICATRISATION RAPPORTÉ SOUS PALBOCICLIB)	42
FIGURE 14. PATIENTE N°13 (AVEC RETARD DE CICATRISATION RAPPORTÉ SOUS PALBOCICLIB)	42
FIGURE 15. PATIENTE N°2 (SANS RETARD DE CICATRISATION RAPPORTÉ SOUS PALBOCICLIB)	43
FIGURE 16. PATIENTE N°6 (SANS RETARD DE CICATRISATION RAPPORTÉ SOUS PALBOCICLIB)	43
FIGURE 17. PATIENTE N°10 (SANS RETARD DE CICATRISATION RAPPORTÉ SOUS PALBOCICLIB)	44
FIGURE 18. VOIE DE SIGNALISATION PI3K/AKT/CDK	54
FIGURE 19. VOIE DE SIGNALISATION RANK/RANL/PI3K	54

Table des tableaux

TABLEAU 1. CARACTERISTIQUES GENERALES DES PATIENTS AYANT EU DU PALBOCICLIB AVANT LE DIAGNOSTIC DE L'ONM	23
TABLEAU 1. CARACTERISTIQUES GENERALES DES PATIENTS AYANT EU DU PALBOCICLIB AVANT LE DIAGNOSTIC DE L'ONM	23
TABLEAU 2. CARACTERISTIQUES DU TRAITEMENT SOUS PALBOCICLIB	24
TABLEAU 3. ONM ET PRISE EN CHARGE	25
TABLEAU 4. CARACTERISTIQUES BUCCO-DENTAIRES DE LA SERIE DE CAS	27
TABLEAU 5. CARACTERISTIQUES DU TRAITEMENT SOUS DENOSUMAB	28
TABLEAU 6. SYNTHESE DES CARACTERISTIQUES DE LA SERIE DE CAS AVANT LA SURVENUE DE L'ONM (GROUPE AYANT EU DU PALBOCICLIB AVANT LE DIAGNOSTIC DE L'ONM)	37
TABLEAU 7. SYNTHESE DES CARACTERISTIQUES DE LA SERIE DE CAS AVANT LA SURVENUE DE L'ONM (GROUPE AYANT EU DU PALBOCICLIB APRES L'ONM)	45
TABLEAU 8. SYNTHESE DES MECANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES DES ONM MEDICAMENTEUSES	48

Liste des abréviations

Akt ou PKB : Protéine kinase B

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

BNPV : Base Nationale de Pharmacovigilance

CDK : Kinase Dépendante des Cyclines

CEM : Centre Eugène Marquis

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CKI : Inhibiteurs de Cycline dépendante de Kinase

CNIL : Commission Nationale Informatique et Liberté

CREDO : Comité de Revue des Etudes et des Accès aux Données

CRPV : Centre Régional de Pharmacovigilance

CSD : Centre de Soins dentaires

CSP : Comité Surveillance et Pharmacovigilance

CTCAE : Common Terminology Criteria for Adverse Events

IRO : Inhibiteur de la Résorption Osseuse

mTOR : Mammalian Target of Rapamycin

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ONM : Ostéonécrose de la Mâchoire

OPG : Ostéoprotégérine

PI3K : Phosphoinositide 3 Kinase

RANK : Receptor Activator of Nuclear Factor κB

RANKL : Receptor Activator of Nuclear Factor κB Ligand

RCP : Résumé Caractéristique du Produit

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

I. Introduction

Le rôle des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) est de surveiller, d'évaluer et de prévenir les risques potentiels ou avérés liés aux médicaments en post-AMM, et de promouvoir le bon usage du médicament. Ce travail est notamment basé sur le recueil, l'enregistrement et l'analyse des signalements d'effets indésirables médicamenteux. L'analyse individuelle des signalements implique la détermination du lien entre la prise d'un médicament et la survenue d'un effet indésirable, autrement dit l'établissement d'une imputabilité médicamenteuse. (1-3) Des signaux de pharmacovigilance sont également émis (en particulier par les CRPV) lorsqu'un évènement non connu ni mentionné dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) est rapporté à plusieurs occasions. Ces signaux motivent par la suite la réalisation de travaux spécifiques visant à établir si les évènements concernés par le signal constituent un réel nouvel effet indésirable imputable au médicament ou non.

Au Centre de Soins Dentaires (CSD) de Rennes, il existe une consultation dentaire spécialisée depuis 2015 pour les patients sous dénosumab 120 mg à visée oncologique afin de prévenir et traiter les affections dentaires, en particulier reliées à la prise de traitements anticancéreux. Cette consultation correspond à un bilan bucco-dentaire réalisé avant l'instauration du traitement par dénosumab à la demande de l'oncologue du Centre Eugène Marquis (CEM). Puis une consultation de suivi est réalisée tous les 4 mois pendant toute la durée du traitement, pour rechercher des signes d'ostéonécrose de la mâchoire (ONM). (4)

Le dénosumab, connu pour être responsable d'ONM, est un inhibiteur de la résorption osseuse (IRO) indiqué dans la prévention des complications des métastases osseuses avec mécanisme ostéolytique, notamment du cancer du sein. (5,6) Les atteintes osseuses correspondent à 80% des métastases dans le cadre des cancers du sein. Ces lésions métastatiques sont responsables de douleurs avec des fractures pathologiques et /ou des compressions médullaires. (7-9)

Chez les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique hormono-dépendant, les inhibiteurs des kinases dépendantes des cyclines (CKI) tels que le palbociclib, le ribociclib et

l’abémaciclib sont prescrits en association à un inhibiteur de l’aromatase ou au fulvestrant ; le dénosumab peut être utilisé de façon concomitante.

Parmi les patientes suivies au CSD, plusieurs cas d’ONM ont été mis en évidence chez des patientes exposées au dénosumab et palbociclib entre 2016 et 2020, faisant soulever la question d’un rôle favorisant ou aggravant de cette molécule (et plus largement des CKI) sur le risque d’ONM. Ces cas ont été signalés au CRPV de Rennes, et enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV).

La physiopathologie des ONM repose sur un ensemble d’hypothèses et de facteurs de risque suggérant un processus multifactoriel. En dehors des IRO tels que le dénosumab et les bisphosphonates, d’autres classes médicamenteuses sont également décrites pour induire des ONM (inhibiteurs de mTor, inhibiteurs de tyrosine kinase...). (10,11)

La raison pour laquelle ces médicaments ciblent spécifiquement l’os de la mâchoire n’est pas clairement élucidée, toutefois des auteurs supposent plusieurs explications. (12–17) En effet, l’os de la mâchoire est un os peu protégé par la muqueuse buccale (à la différence des autres os du corps) et son origine embryologique diffère de celle des os longs puisqu’il est issu des cellules de la crête neurale. De plus, cet os subit des microtraumatismes répétés du fait de la présence des dents et de la mastication. Enfin, à tout cela s’ajoute la flore buccale très complexe. Ces caractéristiques peuvent expliquer en partie le fait qu’il y ait un remodelage osseux beaucoup plus important et que l’impact des IRO serait prépondérant au niveau de la mandibule.(11,18,19)

Alors que l’imputabilité du dénosumab dans la survenue d’ONM est clairement établie, rien n’est décrit pour les CKI, en particulier avec le palbociclib qui a été la première molécule commercialisée en 2016. L’abémaciclib et le ribociclib sont arrivés plus récemment sur le marché. Néanmoins, les CKI sont pourvoyeurs de neutropénies pouvant faire le lit d’atteintes buccales et constituer un facteur favorisant d’ONM. (20) C’est l’hypothèse qui a été suspectée par les chirurgiens-dentistes du CSD.

Une recherche effectuée dans la base mondiale de pharmacovigilance de l’OMS (Vigilyze) nous a permis de mettre en évidence quelques cas, malheureusement peu informatifs, d’ONM sous palbociclib, ribociclib et abémaciclib. La majorité des cas concernait le palbociclib qui a été la 1^{ère} molécule ayant obtenu l’AMM au niveau mondial. L’analyse statistique (analyse de disproportionnalité) réalisée par cette base pour le couple

palbociclib/ONM, suggère que les ONM sont rapportées plus fréquemment qu'attendu avec le palbociclib. Toutefois, il est difficile d'interpréter ce résultat puisque dans la grande majorité des cas, les patientes étaient également traitées par un bisphosphonate ou du dénosumab, bien décrits pour induire des ONM. On note que l'analyse de disproportionnalité est également positive pour le fulvestrant et les inhibiteurs de l'aromatase, qui ne sont pas connues pour induire des ONM et qui sont prescrites dans le même contexte que le palbociclib.

Suspectant un signal potentiel de pharmacovigilance, il apparaissait nécessaire de caractériser de façon détaillée les cas d'ONM sous palbociclib en particulier sur le plan chronologique et sémiologique ainsi qu'au regard des données de la littérature, afin d'identifier des caractéristiques communes pouvant suggérer un profil type d'ONM sous palbociclib, et de rechercher d'éventuelles hypothèses physiopathologiques.

L'objectif principal de cette étude était de décrire les caractéristiques de cas d'ONM sous palbociclib déclarés au CRPV de Rennes par le CSD et survenus chez des patientes suivies au CEM.

Les objectifs secondaires étaient :

- D'identifier des hypothèses physiopathologiques qui pourraient expliquer le potentiel rôle favorisant du palbociclib et des autres CKI dans la survenue d'ONM.
- De décrire les caractéristiques des patientes ayant bénéficié d'un traitement par palbociclib après la survenue d'une ONM sous dénosumab, afin d'identifier si ce dernier pourrait constituer un éventuel facteur de retard de cicatrisation de l'ONM. Ces cas ont également été signalés au CRPV de Rennes et documentés de façon succincte.

II. Matériels et méthodes

A. Pharmacovigilance et méthode d'imputabilité

L'analyse des cas déclarés au CRPV de Rennes a toujours été réalisée selon la méthode française d'imputabilité permettant d'estimer un lien de cause à effet entre la prise d'un médicament (palbociclib) et la survenue d'un effet indésirable (ONM). (3)

L'imputabilité de nos séries de cas a été établie selon des critères chronologiques, sémiologiques et bibliographiques.

B. Design et source de données

Cette étude rétrospective descriptive porte sur une série de cas d'ONM survenues chez des femmes atteintes d'un cancer du sein métastatique, traitées par CKI et notifiés au CRPV de Rennes entre 2016 et 2020. Pour documenter au mieux ces cas, les données de soins ont été recueillies au CEM qui dispose également des observations bucco-dentaires transmises par le CSD.

C. Population concernée et sélection des patientes

La série de cas est définie de la façon suivante : cas de patientes signalés par le CSD au CRPV, suivies au CEM, et qui ont présenté un tableau d'ONM entre janvier 2016 (année de commercialisation du palbociclib) et décembre 2020.

Critères d'inclusion :

- Patientes majeures atteintes d'un cancer du sein métastatique.
- Patientes ayant présenté une ONM déclarée au CRPV de Rennes.
- Patientes suivies au CEM et au CSD.

- Patientes répondant à une indication de traitement par palbociclib (Ibrance® 75mg, 100mg, 125mg), abémaciclib (Verzenios® 50mg, 100 mg, 150 mg) ou ribociclib (Kisqali®200mg) prescrit par l'oncologue référent du CEM.
- Patientes informées et ne s'opposant pas à participer à la recherche.

Critères de non-inclusion :

- Personnes majeures faisant l'objet d'une protection légale (sauvegarde de justice, curatelle, tutelle), les personnes privées de liberté.

D. Données recueillies

Les données recueillies ont été les suivantes :

- Caractéristiques démographiques des patientes et la maladie :
 - Age.
 - Type de cancer du sein, localisation des métastases.
 - Traitement anticancéreux et autres traitements concomitants (durée de traitement, dose cumulée, nombre de lignes de chimiothérapie par classe Anatomique, Thérapeutique et Chimique [ATC], effets indésirables).
 - Traitement par dénosumab (durée de traitement, dose cumulée, délai par rapport à la survenue de l'ONM).
- Caractéristiques de l'ONM
 - Délai de survenue par rapport à l'introduction du CKI et du dénosumab, secteur, type et stade de l'ONM, complications post-opératoire, résultats anatomopathologiques. Les résultats anatomopathologiques ont été relus par un anatomopathologiste.
 - Les facteurs de risques bucco-dentaires (antécédents de geste invasif autour de la période de traitement par dénosumab, maladie parodontale, port de prothèse dentaire).

- Antécédents pouvant constituer un facteur favorisant d'ONM (consommation de tabac, d'alcool, prise antérieure de bisphosphonates).
 - Bilan biologique autour de la période de survenue de l'ONM. Nous avons initialement ciblé tous les paramètres biologiques disponibles dans les dossiers patients qui pouvaient être classés par grade de toxicité selon la classification Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) : hémoglobine, leucocytes, lymphocytes, neutrophiles, plaquettes, fonction rénale (débit de filtration glomérulaire selon la formule CKD-EPI), calcémie, phosphorémie, transaminases, phosphatases alcalines et gamma GT. Nous avons également répertorié les paramètres suivants pour lesquels il n'y avait pas de grade de toxicité selon la classification CTCAE : globules rouges, monocytes, CRP ainsi que les marqueurs tumoraux (antigène carcinoembryonnaire (ACE), antigène tumorale (CA 15-3)).
- Caractéristiques du palbociclib
- Durée de traitement et délai d'instauration par rapport à la survenue de l'ONM
 - Effets indésirables rapportés

E. Aspect réglementaire

L'étude a obtenu l'approbation du comité d'éthique du Centre Hospitalier Universitaire de Rennes le 19/04/2021 (Avis n°21.47). Elle entre dans le cadre de la Méthodologie de Référence MR-004 établie par la Commission Nationale Informatique et Liberté (CNIL). Le CHU de Rennes, en tant que promoteur de l'étude, a signé un engagement de conformité à cette « Méthodologie de Référence » qui garantit que le traitement des données personnelles suit bien les exigences de la CNIL.

Cette étude a également obtenu l'avis favorable du Comité de Revue des Etudes et des Accès aux Données (CREDO) du Centre Eugène Marquis le 01/06/2021.

Les participantes ont été informées de façon complète et loyale, en des termes compréhensibles, des objectifs de l'étude, de leurs droits de refuser de participer à l'étude ou de la possibilité de se rétracter à tout moment.

III. Résultats

A. Sélection des patientes

Entre janvier 2016 et décembre 2020, parmi 102 patientes traitées par palbociclib suivies au CEM, 13 cas d'ONM avec la présence d'un CKI ont été signalés au CRPV. Ces patientes étaient par ailleurs toutes exposées au dénosumab.

Parmi ces 13 cas, toutes les patientes étaient traitées par palbociclib dans le cadre d'un cancer du sein métastatique. Les cas ont été catégorisés comme suit :

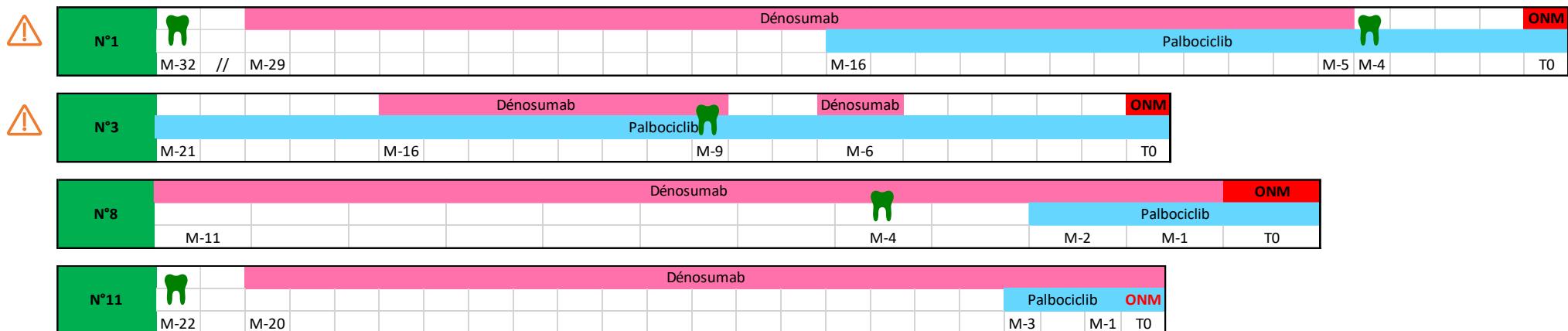
- 8 patientes ayant eu du palbociclib avant le diagnostic de l'ONM (patiente n°1, n°3, n°4, n°7, n°8, n°9, n°11, n°12)
 - 4 patientes (patientes n°1, n°3, n°8, n°11) sous palbociclib au moment du diagnostic de l'ONM.
 - 4 patientes (patientes n°4, n°7, n°9, n°12) ayant été traitées par palbociclib, mais qui n'étaient plus exposées au moment du diagnostic de l'ONM.
- 5 patientes ayant eu du palbociclib après la survenue de l'ONM (patiente n°2, n°5, n°6, n°10, n°13)

B. Caractéristiques du groupe ayant eu du palbociclib avant la survenue de l'ONM

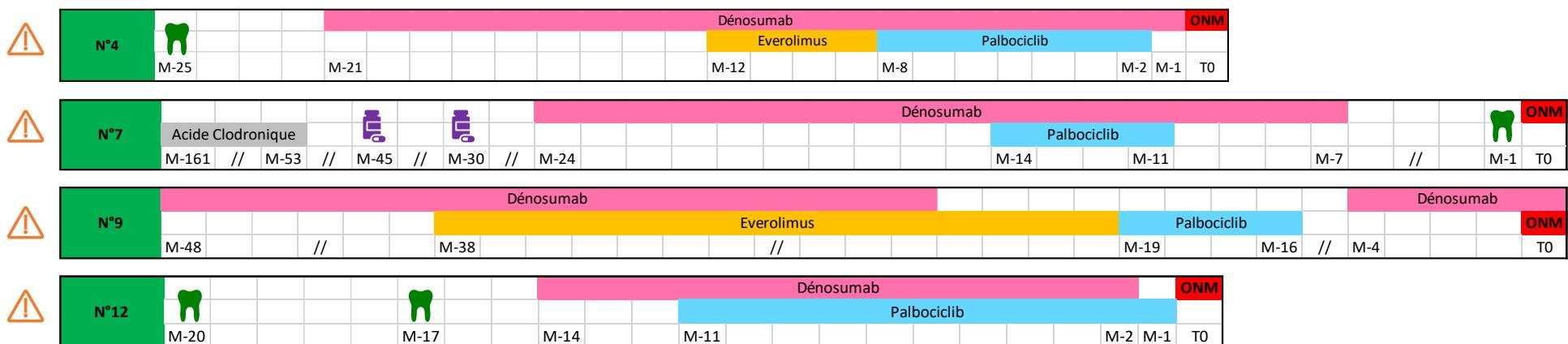
La chronologie des traitements sous dénosumab (demi-vie de 28 jours) et palbociclib (demi-vie de 29 heures) avec les facteurs de risques bucco-dentaires est illustrée sur la Figure 1.

Figure 1. Chronologie de traitement sous dénosumab et palbociclib avec les facteurs de risques locaux pour chaque patiente.

Groupe sous palbociclib au moment du diagnostic de l'ONM.



Groupe traité par palbociclib, mais qui n'était plus exposé au moment du diagnostic de l'ONM.



Facteurs de risque identifiés : extraction dentaire, débridement, prothèse inadaptée, maladie parodontale, infection dentaire.



Prise ponctuelle de bisphosphonates (acide zolédronique)



Patientes avec une prothèse dentaire maxillaire et/ou mandibulaire avant la survenue de l'ONM (date de mise de la prothèse non connue)

A noter que la demi-vie du dénosumab étant d'environ 28 jours, les patientes étaient toutes encore exposées au dénosumab au moment du diagnostic de l'ONM (élimination complète au bout de 5 à 7 mois)

1. Caractéristiques générales

Les caractéristiques des patientes et de leur cancer sont répertoriées dans le Tableau 1.

Tableau 1. Caractéristiques générales des patients ayant eu du palbociclib avant le diagnostic de l'ONM

Facteurs intrinsèques		N = 8	%
Age (en années)	Moyenne	68,5	
	Médiane	69,5	
	Min-Max	50 - 85	
Poids	Moyenne	60,4	
	Médiane	60,5	
	Min-Max	46 - 72	
Statut ménopausique	Femmes ménopausées	8	100
Type de cancer du sein ER+ EP+ (RH+)/(HER2-)	Carcinome canalaire infiltrant	5	62,5
	Carcinome lobulaire infiltrant	2	25
	Adénocarcinome bien différencié	1	12,5
Grade du cancer du sein	SBR II	6	75
	SBR III	1	12,5
	Absence de grade	1	12,5
Localisation métastases*	Os	8	100
	Foie	4	50
	Ganglions	2	25
	Poumon/Plèvre	1	12,5
Comorbidités	Risques cardiovasculaires (dyslipidémie, hypertension artérielle)	3	37,5
	Hypothyroïdie	3	37,5
	Diabète	1	12,5
	Tabac	1	12,5
	Ostéoporose	1	12,5

*Localisations métastatiques non mutuellement exclusives

Les principales comorbidités identifiées étaient des antécédents cardiovasculaires, le diabète ainsi qu'une hypothyroïdie.

Il est à noter qu'une patiente (patiente n°8) avait un antécédent de sinusite chronique maxillaire gauche avec suspicion d'une origine dentaire qui n'a jamais été confirmée.

2. Palbociclib

Les caractéristiques du traitement par palbociclib sont répertoriées dans le Tableau 2.

Tableau 2. Caractéristiques du traitement sous palbociclib

palbociclib	n	%
Délai de survenue de l'ONM après l'introduction du traitement (en mois)		
Moyenne	11,75	
Médiane	12,5	
Min-Max	2 - 21	
Q1-Q3	6,75 - 16,75	
Dose cumulée jusqu'à la survenue de l'ONM (en mg)		
Moyenne	41 245	
Médiane	14 775	
Min-Max	9 950 - 150 000	
Nombre patientes <u>exposées</u> au palbociclib au moment du diagnostic de l'ONM	4	50
Nombre de patientes ayant eu une interruption du palbociclib au cours du traitement	4	100
Nombre patientes <u>n'étant plus exposées</u> au moment du diagnostic de l'ONM	4	50
Nombre de patientes ayant eu une interruption du palbociclib au cours du traitement	2	50

Les ONM sont survenues dans un délai médian de 12.5 mois après l'introduction du palbociclib [Min-Max : 2-21 mois].

4 patientes (patientes n°1, n°3, n°8 et n11) avaient bien du palbociclib au moment du diagnostic de l'ONM.

4 autres patientes (patientes n° 4, 7, 9, 12), n'avaient plus de palbociclib au moment du diagnostic de l'ONM sachant que l'élimination totale du palbociclib se fait au bout de 6 à 8 jours (5 à 7 demi-vies) :

- Patiente n°4 : palbociclib arrêté 2 mois avant le diagnostic de l'ONM.
- Patiente n° 7 : palbociclib arrêté 11 mois avant le diagnostic de l'ONM.
- Patiente n°9 : palbociclib arrêté 16 mois avant le diagnostic de l'ONM.
- Patiente n° 12 : palbociclib arrêté 1 mois avant le diagnostic de l'ONM.

Le délai médian entre l'arrêt du palbociclib et le diagnostic de l'ONM était de 7.5 mois (Min-Max : 1-6 et Q1-Q3 : 1.75-12.25).

Toutefois, il est à noter chez la patiente n°4, une suspicion d'ONM avait été envisagée alors qu'elle était encore sous palbociclib. En effet, une suspicion d'ONM stade 0 avait été évoquée 3 mois avant le diagnostic de l'ONM suite à un épisode d'abcès maxillaire gauche avec probable départ osseux mais sans exposition osseuse caractéristique à l'imagerie.

Dans les 8 cas, le palbociclib a été interrompu (au moins une fois) en raison d'une leucocytose neutropénie survenue après une médiane de 46,5 jours (Min-Max : 24-92) avant l'ONM. Chez deux patientes (patientes n°3 et n°11), le palbociclib a été réintroduit par la suite, puis de nouveau interrompu dans le cadre de la prise en chirurgicale de l'ONM (arrêt un cycle avant la chirurgie et reprise un cycle après).

3. Caractéristiques de l'ONM et prise en charge

Les caractéristiques de l'ONM sont répertoriées dans le Tableau 3.

Tableau 3. ONM et prise en charge

ONM		N = 8	%
Site de l'ONM			
	Mandibulaire	4	50
	Maxillaire	4	50
Stade de l'ONM			
	0	2	25
	1	3	37,5
	2	2	25
	3	1	12,5
Prise en charge			
dont patientes avec complications			
	Chirurgicale	5	62,5
		1	20
	Médicale	3	37,5
Délai entre l'arrêt du dénosumab et la chirurgie (en mois)			
	Moyenne	8,4	
	Médiane	8	
	Min-Max	7-10	

Aucune patiente n'était exposée au palbociclib au moment de la chirurgie, soit du fait d'un arrêt définitif antérieur, soit du fait d'une interruption temporaire en prévision de la chirurgie.

Une seule patiente (patiente n°3) a présenté un défaut de cicatrisation de l'ONM en post-chirurgical malgré l'interruption du traitement par palbociclib autour de la chirurgie. Elle présentait à 2 mois de la chirurgie une persistance de l'ONM de stade 1 avec présence d'une dénudation ainsi que d'un séquestre mandibulaire. La prise en charge a été médicale au vu du caractère asymptomatique de la lésion.

A noter que parmi ces 8 patientes, au moment du recueil des données, le dénosumab n'avait pas été réintroduit après la prise en charge de l'ONM.

Des prélèvements anatomopathologiques ont été systématiquement effectués chez les 5 patientes ayant bénéficié d'une intervention chirurgicale (patientes n°3, n°4, n°8, n°9 et n°11) confirmant l'ONM.

Chez toutes ces patientes, le tissu osseux nécrotique correspondait à une ostéonécrose associée à un remaniement inflammatoire réactionnel aspécifique de la muqueuse bordante.

Le remaniement inflammatoire non spécifique de la muqueuse ou du tissu fibreux était caractérisé par des infiltrats majoritairement lympho-plasmocytaires et parfois de polynucléaires neutrophiles ou éosinophiles pour certaines patientes (patientes n°3, n°8, n°9). La patiente n°9 avait d'ailleurs une exocytose inflammatoire avec une prédominance de polynucléaires neutrophiles.

Les patientes n°4 et n°9 présentaient un revêtement épithéial hyperplasique. Et la patiente n°11 présentait un revêtement de surface de la muqueuse absent et décollé.

L'analyse histologique des patientes n°9 et n°11 mettait en évidence la présence de quelques sidérophages évocateurs d'un remaniement hémorragique chronique.

A noter que 3 patientes (patientes n°3, n°4 et n°9) présentaient également une infection bactérienne à *Actinomyces*.

4. Facteurs de risques d'ONM

a) Caractéristiques bucco-dentaires

Les caractéristiques bucco-dentaires sont présentées dans le Tableau 4.

L'hygiène bucco-dentaire ainsi que la présence d'un ou plusieurs implants n'était pas toujours renseignées dans le dossier patient.

Tableau 4. Caractéristiques bucco-dentaires de la série de cas

Facteurs locaux	N = 8	%
Maladie parodontale	5	62,5
	6	75
	Maxillaire seule	3
	Mandibulaire seule	1
Prothèse amovible	2	
	Complète bimaxillaire (maxillaire et mandibulaire)	
	Dont inadaptée	4
Geste invasif (extraction, débridement)*	6	75
	<i>pré-dénosumab</i>	4
	<i>pendant dénosumab</i>	1
	<i>post-dénosumab</i>	2
	<i>pré-palbociclib</i>	5
	<i>post-palbociclib</i>	1

*Gestes invasifs non mutuellement exclusifs

b) Dénosumab

Les caractéristiques bucco-dentaires sont présentées dans le Tableau 5.

Tableau 5. Caractéristiques du traitement sous dénosumab

dénosumab	n	
Délai de survenue de l'ONM (en mois) après introduction du traitement	Moyenne	17,4
	Médiane	18
	Min-Max	4 - 29
Dose cumulée (en mg)	Moyenne	2070
	Médiane	2160
	Min-Max	960 - 3360

Toutes les patientes étaient sous dénosumab avec une durée moyenne de traitement avant la survenue de l'ONM de 17,6 mois ; à noter pour la patiente n°5, le dénosumab a été poursuivi pendant 5 mois après le diagnostic de l'ONM.

c) Prise antérieure de bisphosphonates

Une seule patiente (patiente n°7) avait un antécédent de traitement par acide clodronique (Lytos®) pendant environ 9 ans puis de l'acide zolédrionique (Zometa®) pendant environ 18 mois dans le cadre de la prise en charge des métastases osseuses et une hypercalcémie maligne. Par la suite, elle a reçu du dénosumab pendant 17 mois avant la survenue de l'ONM.

d) Chimiothérapies et autres antinéoplasiques antérieures à la survenue de l'ONM

Les patientes avaient reçu en moyenne 5,25 lignes (Min-Max :1-10) de chimiothérapie, arrêtées au moins 1 mois avant l'ONM.

Deux patientes avaient reçu de l'évérolimus, arrêté respectivement 9 et 19 mois avant le diagnostic d'ONM.

e) Chimiothérapies et autres antinéoplasiques concomitants à la survenue de l'ONM

Le palbociclib était toujours en association à un anti-estrogène (fulvestrant) ou un inhibiteur de l'aromatase (letrozole).

4 patientes étaient sous chimiothérapie cytotoxique au moment du diagnostic de l'ONM :

- 2 patientes (patiente n°4 et n°12) sous capécitabine. A noter que la patiente n°12 avait eu du palbociclib environ 1 mois avant le switch sous capécitabine.
- 1 patiente (patiente n°7) sous cyclophosphamide per os.
- 1 patiente (patiente n°9) sous eribuline.

f) Corticothérapie

Toutes les patientes avaient reçu une corticothérapie avant la survenue de l'ONM. La prednisolone était le corticoïde majoritairement prescrit avec des doses qui allaient de 5 à 120 mg quand cela était précisé. A l'exception de la patiente n°7 traitée par prednisolone 20 mg, la durée et la dose cumulée de corticoïde avant la survenue de l'ONM n'ont pu être identifiées au vu des données disponibles dans les dossiers médicaux.

La corticothérapie était prescrite dans diverses indications (syndrome algique lié aux métastases, effet orexigène, prévention de l'effet FLAIR UP post radiothérapie) et de façon intermittente avec une décroissance systématique.

5. Paramètres biologiques

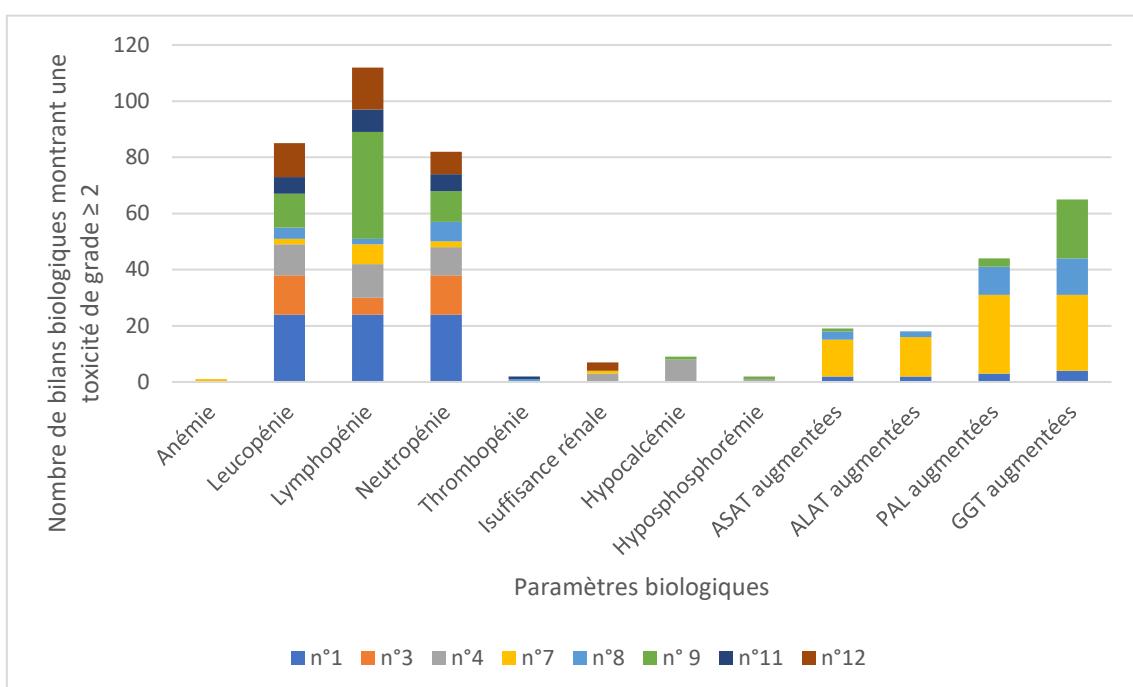
a) Toxicités par grade

Les leucopénies, lymphopénies ainsi que les neutropénies étaient fréquemment retrouvées avec une toxicité de grade 1, 2 et 3. Les lymphopénies de grade 2 et les neutropénies de grade 3 étaient plus fréquentes. Les toxicités de grade ≥ 2 ont été poolées et sont représentées sur la Figure 2.

La diminution des globules rouges était retrouvée chez toutes les patientes et l'augmentation des marqueurs tumoraux était fréquemment rapportée. Il y avait très peu de toxicité de grade 4 dans cette série de cas, hormis une atteinte des gamma GT chez une patiente (patiente n°7).

Les valeurs seuils sont rapportées dans l'Annexe 1.

Figure 2. Nombre de bilans biologiques montrant une toxicité de grade ≥ 2 avant le diagnostic de l'ONM



Le graphique représentant le nombre de bilans biologiques avec une toxicité de grade ≥ 2 pour chaque patiente est rapporté dans l'Annexe 2.

b) Anémie et insuffisance rénale

Ces atteintes restaient principalement de grade 1 dans la série de cas.

Les graphiques montrant le nombre de bilan biologique par grade de toxicité sont rapportés dans l'Annexe 2.

c) Neutropénie

Le délai moyen de survenue de la neutropénie sous palbociclib était de 47,3 jours soit en moyenne à l'issue du 1^{er} cycle avec une médiane de 46,5 jours (Min-Max : 24-92).

Le délai médian de régression de la neutropénie était d'1 mois (Min-Max : 1-3mois, Q1-Q3 : 1-2).

Les graphiques ci-dessous montrent l'évolution des taux de neutrophiles par rapport à l'introduction du palbociclib, du dénosumab et la survenue de l'ONM pour chaque patiente. A noter que toutes les patientes étaient exposées au dénosumab au moment du diagnostic de l'ONM.

Figure 3. Patiente n°1 (exposée au palbociclib au moment du diagnostic de l'ONM)

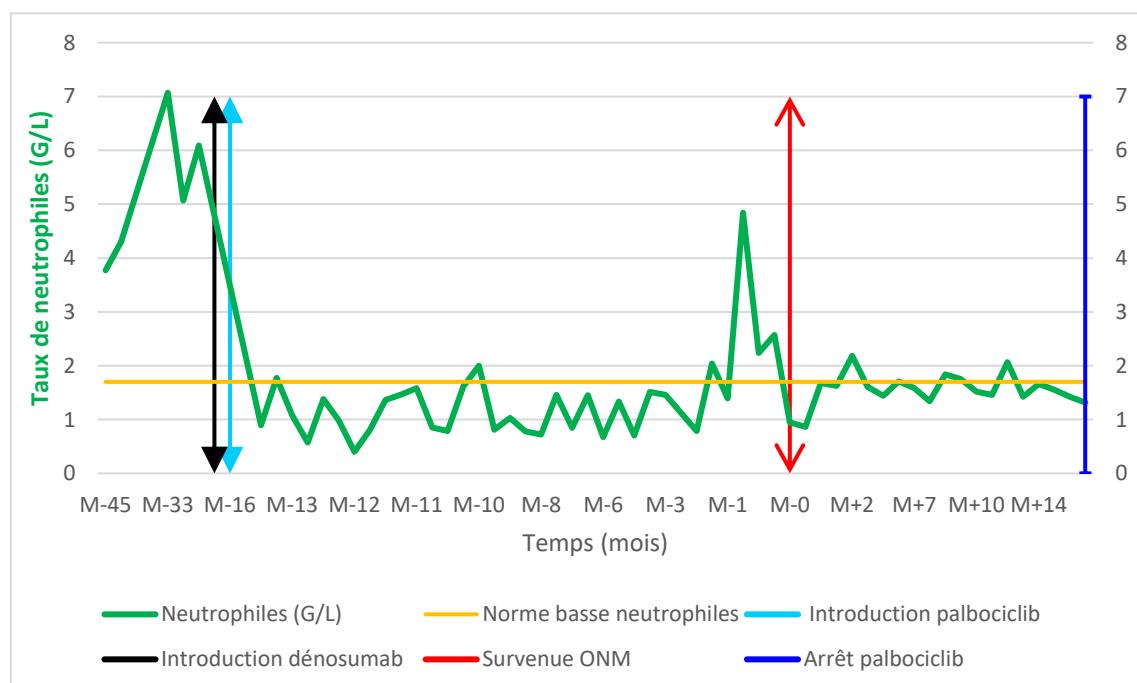


Figure 4. Patient n°3 (exposée au palbociclib au moment du diagnostic de l'ONM)

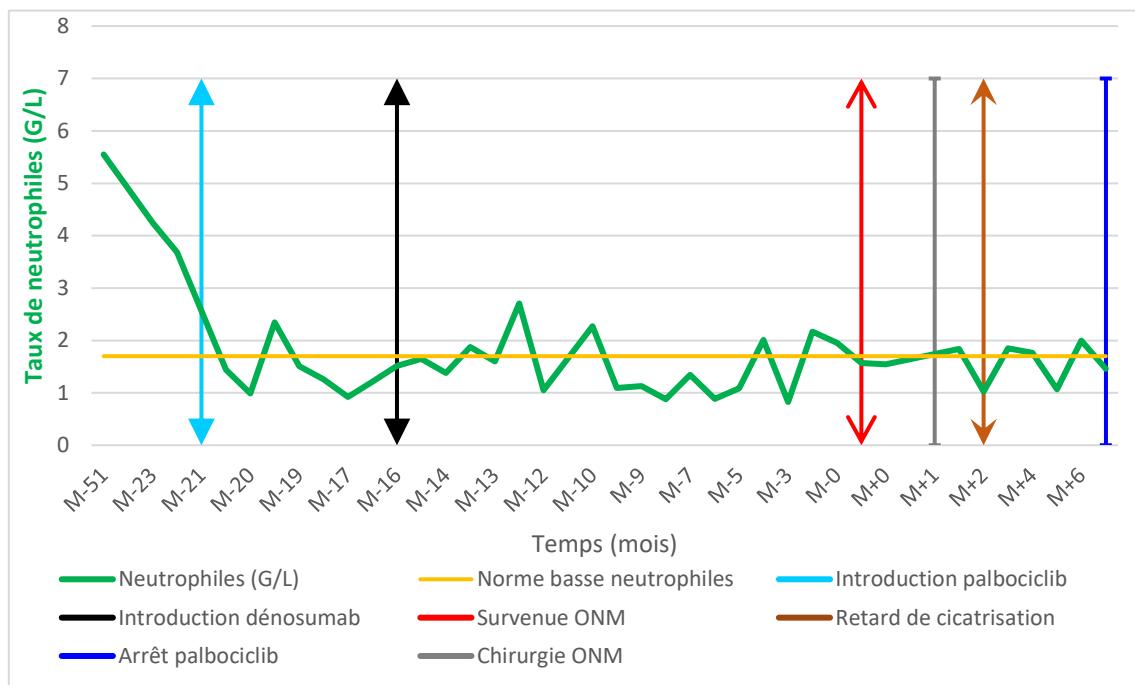


Figure 5. Patient n°8 (exposée au palbociclib au moment du diagnostic de l'ONM)

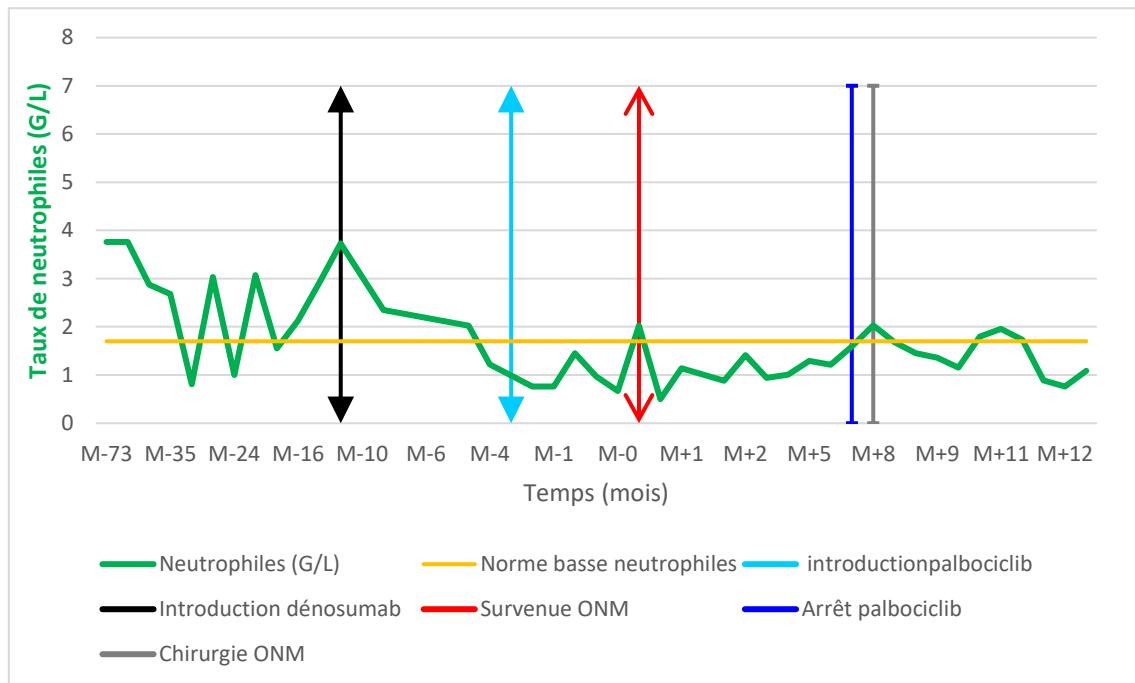


Figure 6. Patiente n°11 (exposée au palbociclib au moment du diagnostic de l'ONM)

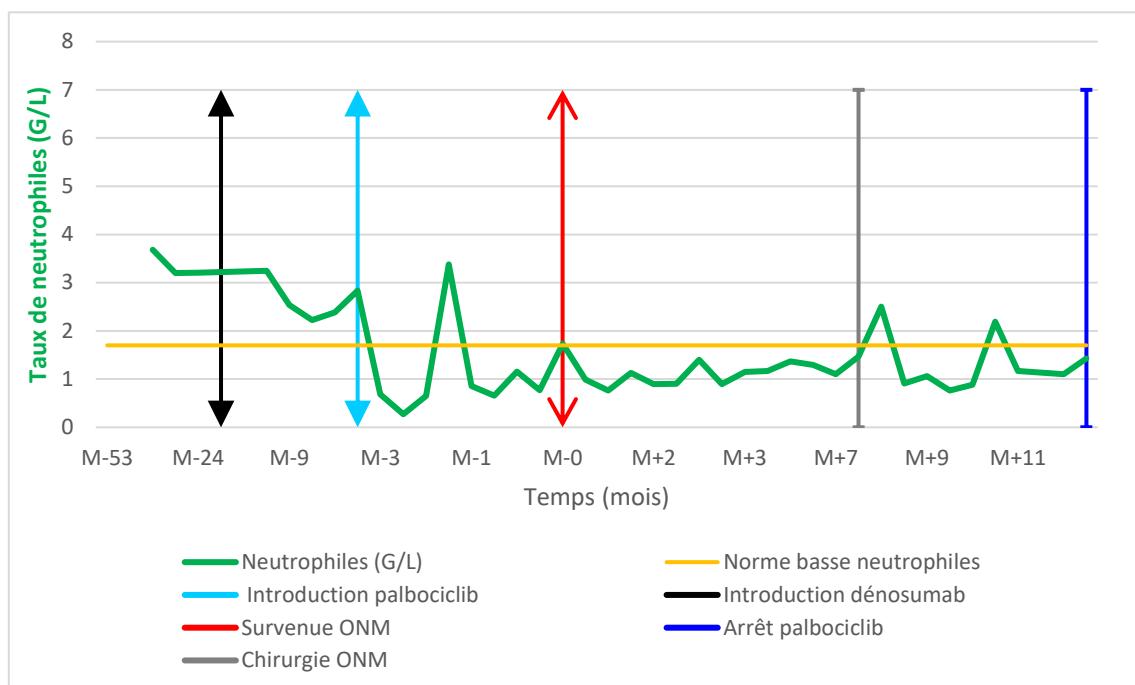


Figure 7. Patiente n°4 (non exposée au palbociclib au moment du diagnostic de l'ONM)

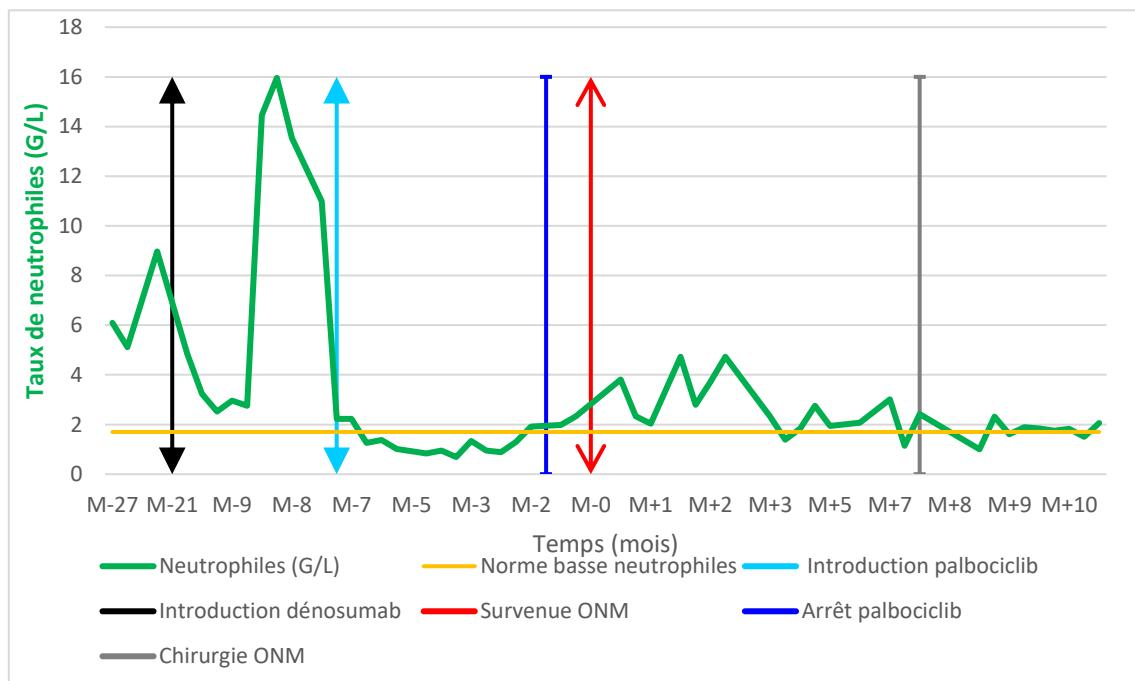


Figure 8. Patiente n°7 (non exposée au palbociclib au moment du diagnostic de l'ONM)

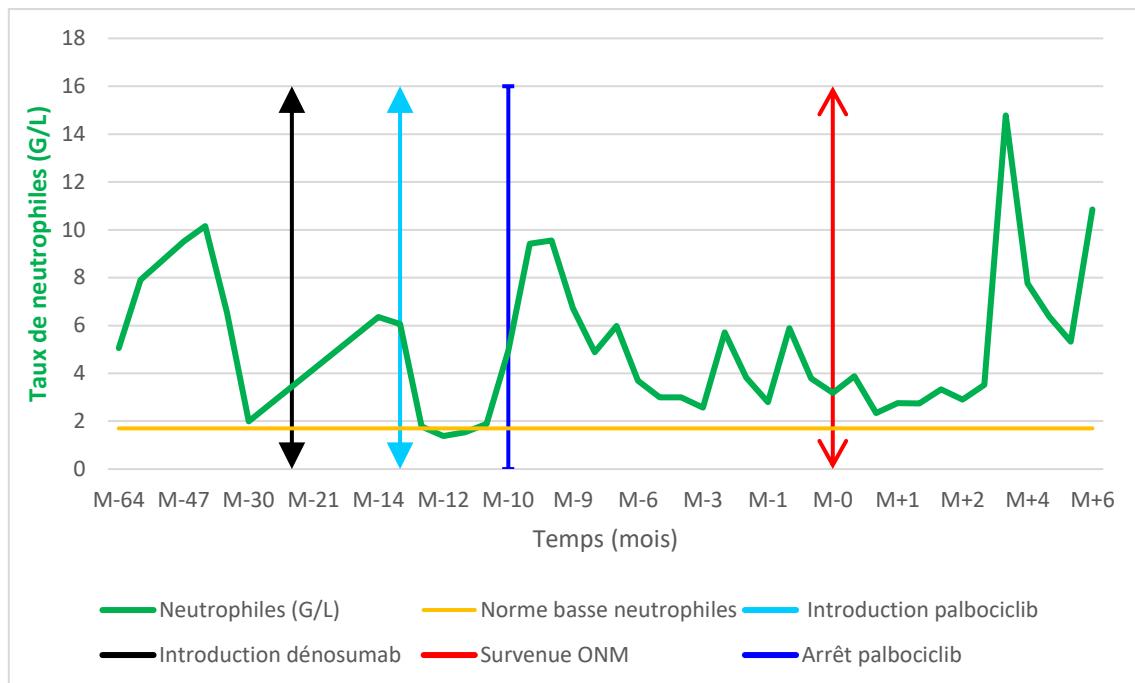


Figure 9. Patient n°9 (non exposée au palbociclib au moment du diagnostic)

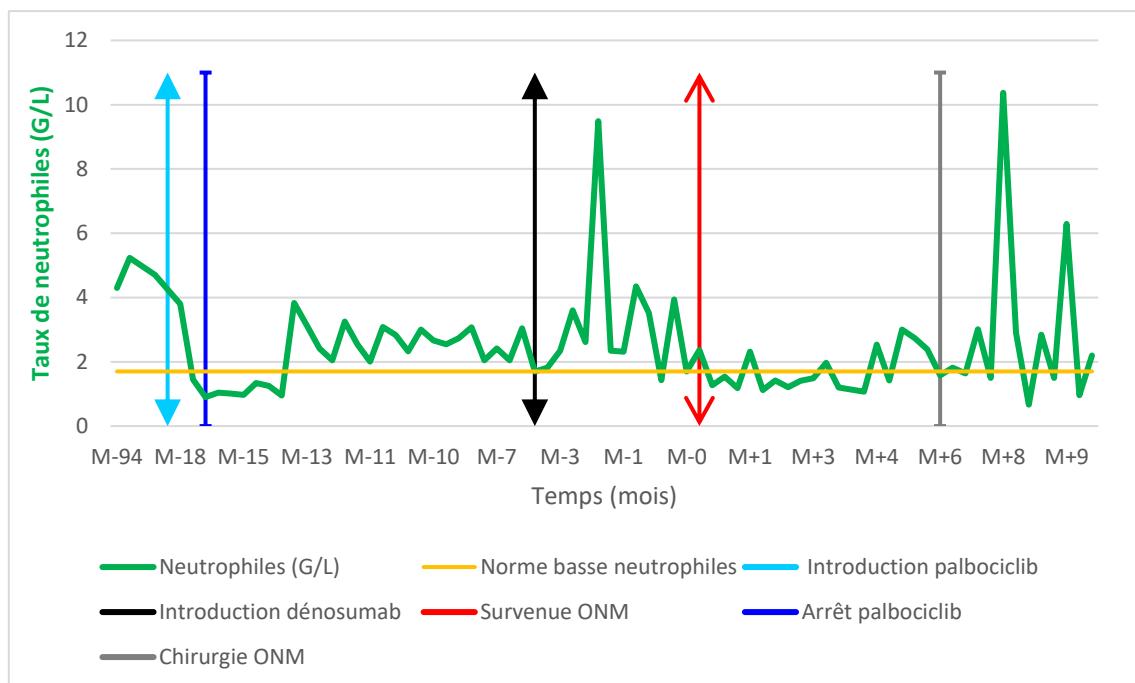
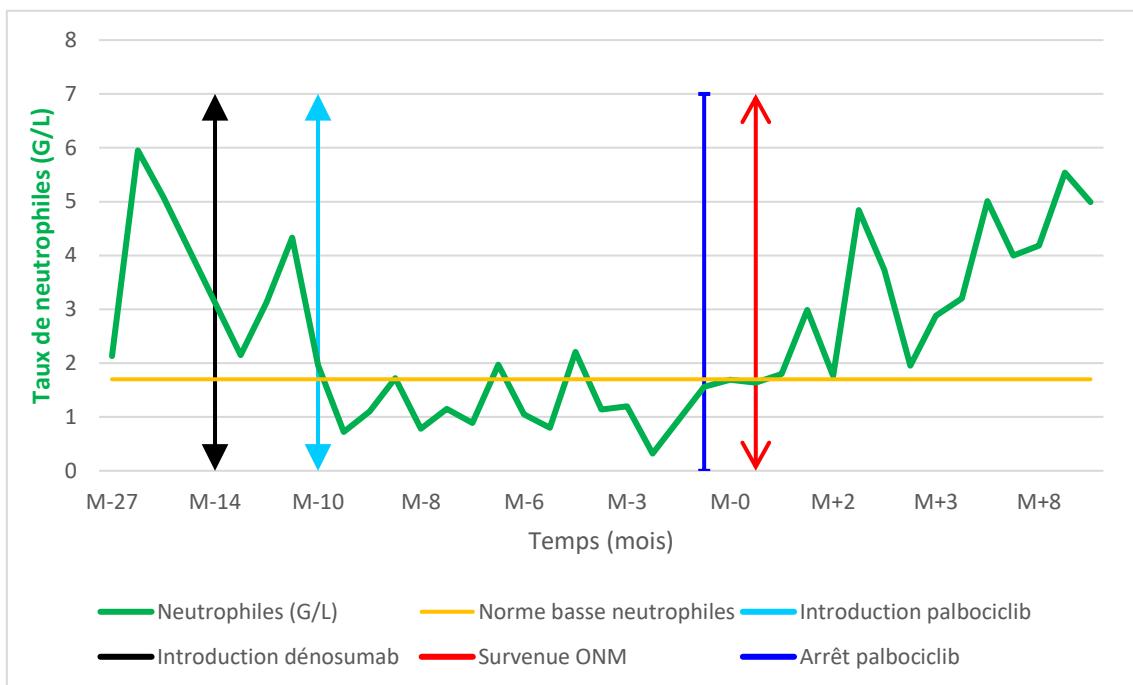


Figure 10. Patiente n°12 (non exposée au palbociclib au moment du diagnostic)



L'évolution du nombre de patientes ayant présenté une neutropénie ou une lymphopénie 12 mois avant la survenue de l'ONM (délai moyen de survenue de l'ONM sous palbociclib) est représentée dans l'Annexe 2.

6. Mucite

Deux patientes ont présenté une mucite sous palbociclib (patientes n°9 et n°12) avant la survenue de l'ONM mais n'étaient plus exposées au palbociclib au moment du diagnostic de l'ONM. Le délai de survenue de la mucite sous palbociclib était respectivement de 2 et 1 mois. Le délai entre la mucite et la survenue de l'ONM était de respectivement de 17 mois et 10 mois. Toutefois, il n'était pas précisé si la mucite était toujours en cours au moment du diagnostic de l'ONM.

A noter qu'une patiente (patiente n°4) présentait une sensation de dysphagie haute à la déglutition sous palbociclib mais sans mycose retrouvée à la l'examen clinique. Cette dernière était bien exposée au palbociclib lors du diagnostic de l'ONM mais cette gêne n'était pas rapportée à ce moment-là.

Certaines patientes ont également présenté une mucite sous d'autres thérapeutiques anticancéreuses avant le diagnostic de l'ONM. Le délai entre la mucite et la survenue de l'ONM était de respectivement 32 mois, 10 mois, 67 mois et 15 mois soit un délai moyen de 31 mois et une médiane de 23.5 mois.

Tableau 6. Synthèse des caractéristiques du groupe ayant eu du palbociclib avant le diagnostic de l'ONM

	Patiente n°1	Patiente n°3	Patiente n°4	Patiente n°7	Patiente n°8	Patiente n°9	Patiente n°11	Patiente n°12
Age	85 ans	69 ans	62 ans	72 ans	50 ans	70 ans	69 ans	71 ans
Comorbidités	Hypothyroïdie	Diabète de type II	Hypothyroïdie + HTA		Sinusite chronique maxillaire gauche	Dyslipidémie	Dyslipidémie + HTA	Hypothyroïdie
Consultation spécialisée au CSD (tous les 4 mois)	Oui	Oui	Oui	Non	Non	Non	Oui	Oui
Délai entre instauration du dénosumab et survenue de l'ONM	29 mois	16 mois	21 mois	24 mois	11 mois	4 mois	20 mois	14 mois
Nombre d'injections dénosumab	24	8	20	17	10	28	20	12
Délai entre instauration du palbociclib et survenue de l'ONM	16 mois	21 mois	8 mois	14 mois	2 mois	19 mois	3 mois	11 mois
Exposition au palbociclib au moment du diagnostic d'ONM	Oui	Oui	Non	Non	Oui	Non	Oui	Non
Motif d'interruption du traitement sous palbociclib	Neutropénie de grade III + cytolysé et cholestase hépatique	Lympho-neutropénie de grade II	Neutropénies	Pas d'interruption	Neutropénie de grade III	Pas d'interruption	Neutropénie	Neutropénie de grade III
Neutropénie rapportée au moment de l'ONM	Oui	Oui	Non renseigné	Non	Oui	Non	Oui	Oui
Traitement anticancéreux au moment de l'ONM	palbociclib + fulvestrant	palbociclib + létrazole	capécitabine	cyclophosphamide	palbociclib + fulvestrant	eribuline	palbociclib + fulvestrant	capécitabine (palbociclib arrêté environ 1 mois avant)
Maladie parodontale	Non	Non	Oui	Oui	Oui	Non	Oui	Oui
Prothèse amovible	Bi maxillaire Port nocturne	Mandibulaire Compressif	Maxillaire Stable non compressif	Maxillaire Stable non compressif	Non	Maxillaire Instable et compressif	Non	Maxillaire et Mandibulaire Instables avec gêne fonctionnelle
Extractions dentaires (n°dent)	44	Non	15, 16, 25, 35	16	Débridement abcès 31-41	Non	38	42, 13
Délai entre les extractions et l'initiation du dénosumab	3 mois		3 mois	dénosumab arrêté 6 mois avant l'extac-tion	sous dénosumab		2 mois	6 mois et 3 mois
Site de l'ONM	Maxillaire (44)	Mandibulaire	Maxillaire (25)	Maxillaire (16)	Mandibulaire (31-41)	Maxillaire	Mandibulaire (38)	Mandibulaire (43)
Secteur de l'ONM	Secteur 1	Secteur 4	Secteur 2	Secteur 1	Secteur 3 et 4	Secteur 2	Secteur 3	Secteur 4
Stade de l'ONM	1	2	0	3	1	2	1	0
Traitemennt de l'ONM	Médicale	Chirurgicale	Chirurgicale	Médicale	Chirurgicale	Chirurgicale	Chirurgicale	Médicale
Evolution de l'ONM aux dernières données disponibles	Stabilité	Absence de cicatrisa-tion	Cicatrisation	Stabilité	Cicatrisation	Cicatrisation	Cicatrisation	Stabilité

C. Caractéristiques spécifiques au groupe ayant eu du palbociclib après la survenue de l'ONM

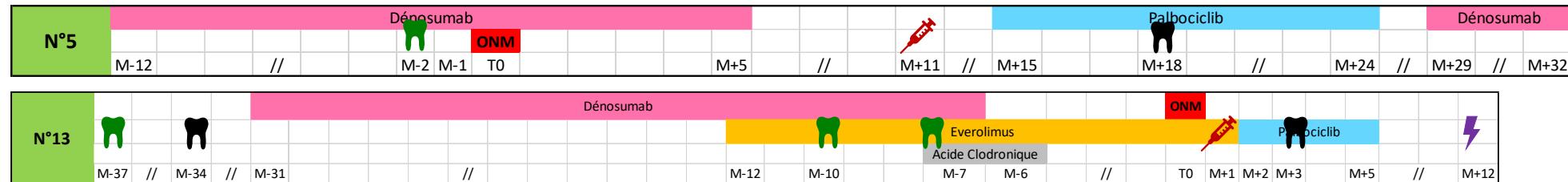
1. Caractéristiques générales

Les caractéristiques de ce groupe sont illustrées dans l'Annexe 3.

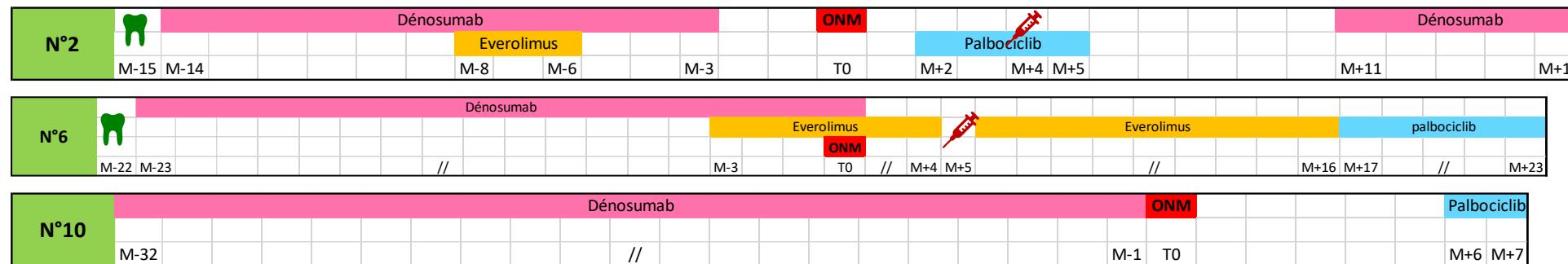
La chronologie de traitement sous dénosumab et palbociclib ainsi que les facteurs de risques locaux pour chaque patiente sont présentés dans la Figure 11 et le Tableau 7.

Figure 11. Chronologie de traitement sous dénosumab et palbociclib avec les facteurs de risques locaux pour chaque patiente (groupe ayant eu du palbociclib après la survenue de l'ONM)

Patientes avec un retard de cicatrisation rapporté sous palbociclib



Patientes sans un retard de cicatrisation rapporté sous palbociclib



⚠ Facteurs de risque identifiés : extraction dentaire, débridement, prothèse inadaptée, maladie parodontale, infection dentaire.

⚠ Patientes avec une prothèse dentaire maxillaire et/ou mandibulaire avant la survenue de l'ONM (date de mise de la prothèse non connue).



Chirurgie de l'ONM



Défaut ou retard de cicatrisation



Suspicion d'ONM

2. Caractéristiques de l'ONM et la prise en charge

Quatre patientes sur 5 ont eu une prise en charge chirurgicale. Parmi ces 4 patientes, 2 ont présenté un défaut de cicatrisation de l'ONM en post-chirurgical :

- La patiente n°5 présentait un défaut de cicatrisation sous palbociclib, au niveau de la jonction médiale entre le lambeau et le palais à 7 mois de la chirurgie. Un appareil bucco obturateur a été mis en place pour combler la communication bucco-sinusienne persistante.

- La patiente n°13 présentait une bride cicatricielle mandulo-jugale persistante sous palbociclib à 3 mois de la chirurgie bien que la cicatrisation de la muqueuse était correcte. A noter que le palbociclib avait été débuté 10 jours après la chirurgie à posologie diminuée à 100 mg afin d'éviter un risque de neutropénie. Puis 2 mois plus tard (soit à 5 mois de la chirurgie), une ostéite récidivante de stade 0 était suspectée.

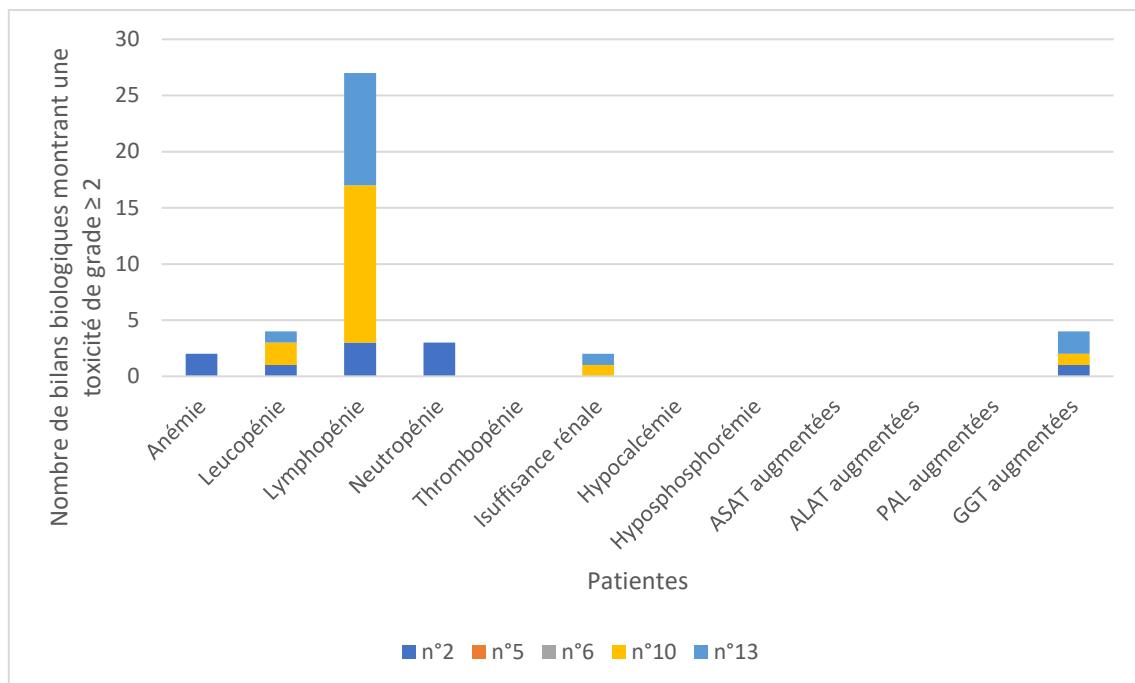
3. Paramètres biologiques

a) Toxicités par grade

La lymphopénie était la plus fréquemment retrouvée avec une toxicité de grade 2 et 3 avant la survenue de l'ONM.

A noter que seulement une patiente (patiente n°2) a présenté une neutropénie de grade 4 avant la survenue de l'ONM.

Figure 12. Nombre de bilans biologiques montrant une toxicité de grade ≥ 2 avant la survenue de l'ONM



Le graphique représentant le nombre de bilans biologiques avec une toxicité de grade ≥ 2 pour chaque patiente ainsi que l'évolution du nombre de patientes avec une neutropénie sont rapportés dans l'Annexe 4.

b) Neutropénie

Les figures ci-dessous représentent l'évolution des taux de neutrophiles pour chaque patiente.

Figure 13. Patiente n°5 (avec retard de cicatrisation rapporté sous palbociclib)

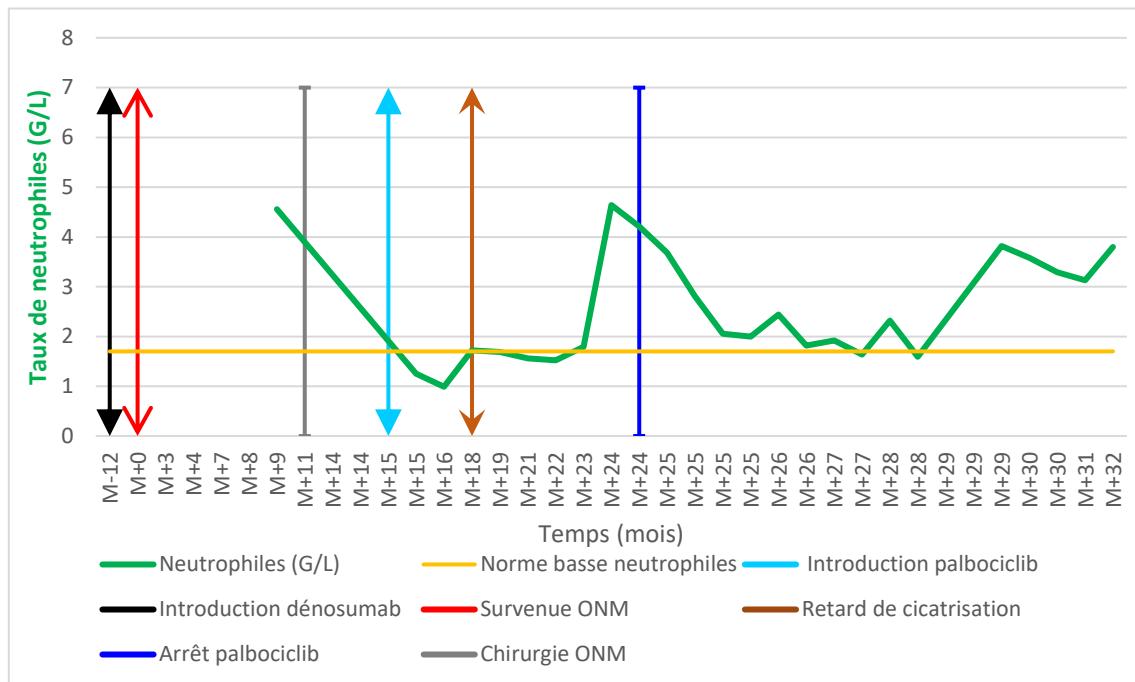


Figure 14. Patient n°13 (avec retard de cicatrisation rapporté sous palbociclib)

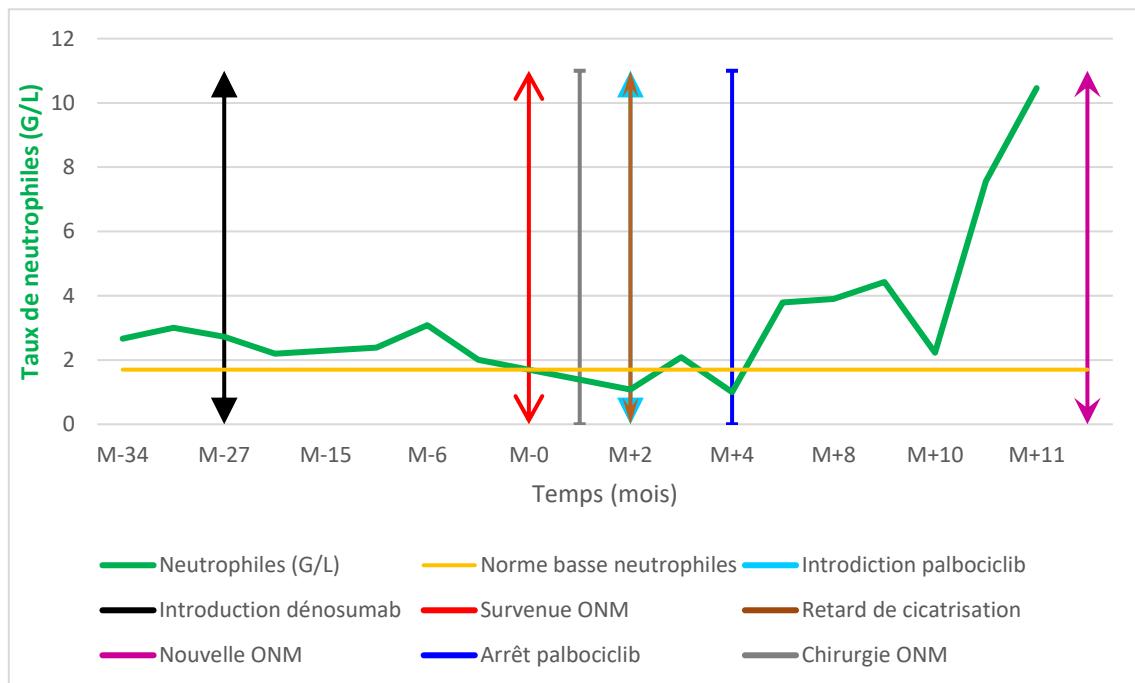


Figure 15. Patiente n°2 (sans retard de cicatrisation rapporté sous palbociclib)

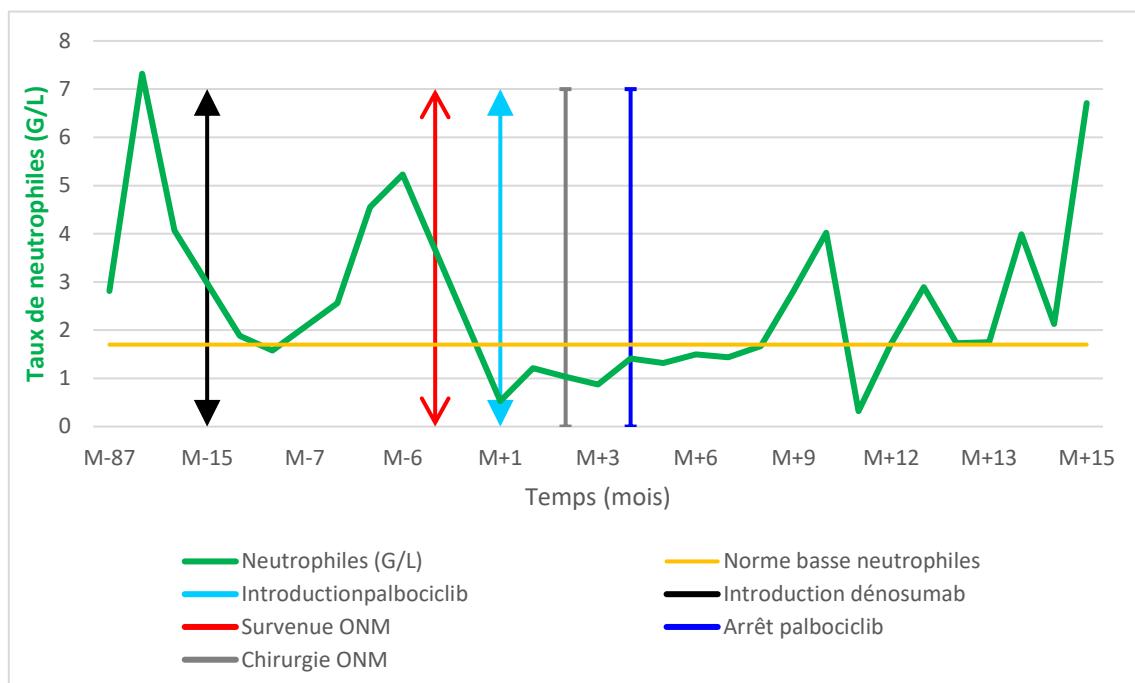


Figure 16. Patiente n°6 (sans retard de cicatrisation rapporté sous palbociclib)

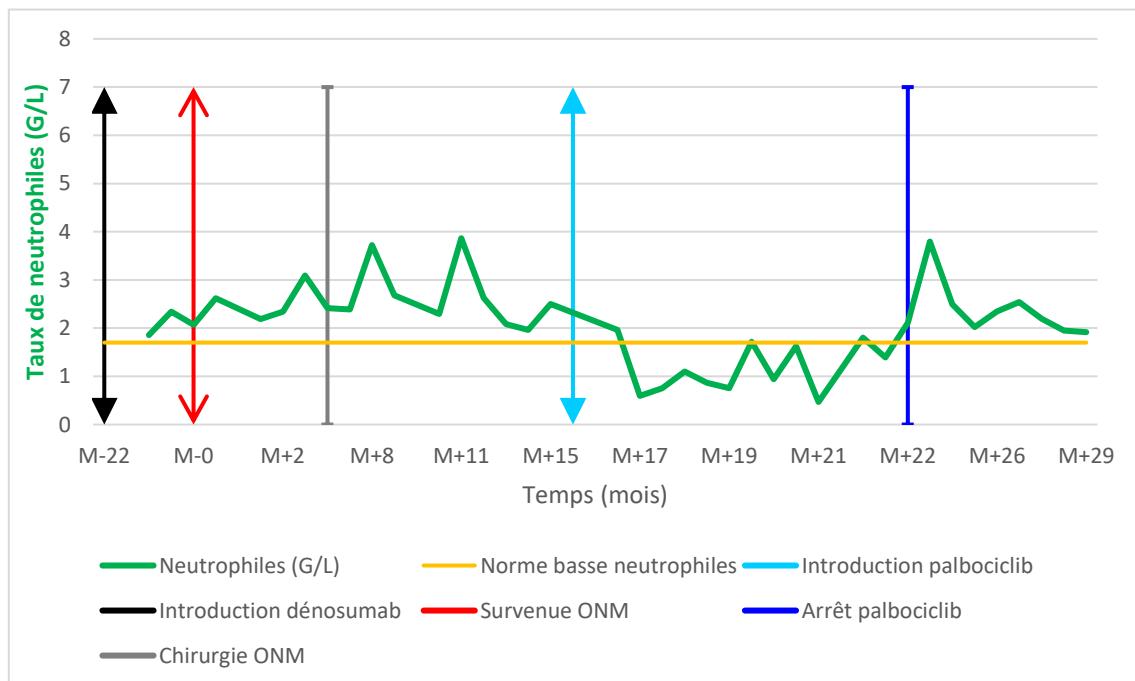
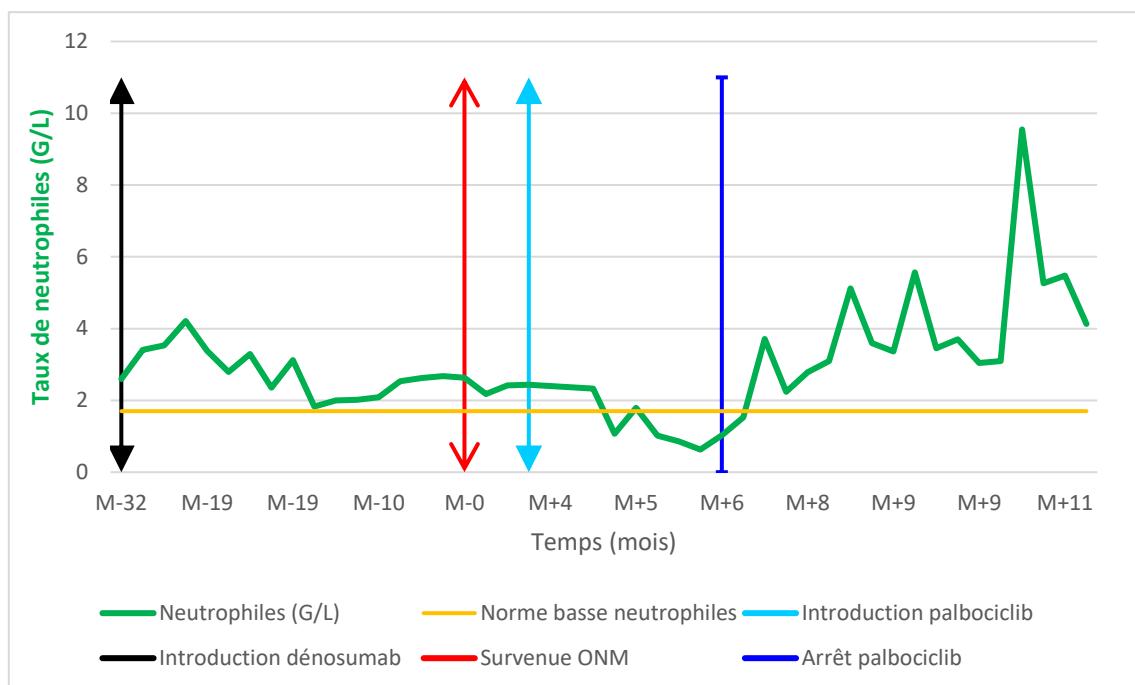


Figure 17. Patiente n°10 (sans retard de cicatrisation rapporté sous palbociclib)



4. Mucite

Parmi les 2 patientes ayant présenté un retard de cicatrisation sous palbociclib, seule la patiente n°13 avait présenté des épisodes de mucites avant la survenue de l'ONM. Toutefois, la mucite n'était pas mentionnée au moment où le retard de cicatrisation puis la suspicion d'ONM étaient rapportés.

Tableau 7. Synthèse des caractéristiques du groupe ayant eu du palbociclib après l'ONM

	Patiente n°2	Patiente n°5	Patiente n°6	Patiente n°10	Patiente n°13
Age	56 ans	47 ans	52 ans	83 ans	68 ans
Comorbidités	-	VIH (charge virale indétectable)	HTA, dyslipidémie, tabac	HTA, rectocolite hémorragique	-
Consultation spécialisée au CSD	Oui	Non	Non	Non	Oui
Délai entre instauration du dénosumab et survenue de l'ONM	14 mois	12 mois	23 mois	32 mois	31 mois
Nombre d'injections dénosumab	11	12	13	31	20
Traitement anticancéreux au moment de l'ONM	capécitabine	Paclitaxel	everolimus + exemestane + leuproréline	létrozole	everolimus + exemestane
Maladie parodontale	Oui	Non	Oui	Non	Oui
Prothèse amovible	Non	Non	Maxillaire avec gêne fonctionnelle et Mandibulaire	Mandibulaire	Non
Extractions dentaires (n°dent)	45 + débridements	16	Plusieurs extractions	Non	47, 44
Délai entre les extractions et l'initiation du dénosumab	3 semaines	sous dénosumab	1 mois	-	6 mois pour la 47 (1 mois après arrêt dénosumab pour la 44)
Délai introduction du palbociclib après l'ONM	2 mois	15 mois	17 mois	6 mois	2 mois
Site de l'ONM	Mandibulaire	Maxillaire	Maxillaire + Mandibulaire	Mandibulaire	Mandibulaire
Secteur de l'ONM	Secteur 4 (45)	Secteur 1 (16)	Secteur 1 + secteur 3 (sites d'extractions)	Secteur 4	Secteur 4 (44)
Stade de l'ONM	1	3	1	1	2
Traitement de l'ONM	Chirurgicale	Chirurgicale	Chirurgicale	Médicale	Chirurgicale
Evolution de l'ONM aux dernières données disponibles	Rémission	Défaut de cicatrisation	Cicatrisation	Stabilité	Défaut de cicatrisation

IV. Discussion

A travers cette série de 13 cas d'ONM survenus entre 2016 et 2020 chez des patientes traitées par palbociclib, nous avons mis en évidence 3 sous-groupes de patientes faisant le lit de 3 hypothèses :

- 4 patientes exposées au palbociclib au moment où survenait l'ONM et soulevant la question d'une toxicité directe du palbociclib,
- 4 patientes exposées dans les mois précédent l'ONM au palbociclib mais plus exposées au moment de l'ONM ; ici l'hypothèse reposait sur le fait que le palbociclib aurait pu induire un terrain favorisant pour l'ONM,
- 5 patientes exposées après l'ONM dont certaines exposées au moment de la prise en charge chirurgicale de l'ONM ; pour ces dernières, l'hypothèse d'un possible retard de cicatrisation lié à la prise de palbociclib a été soulevée.

Dans tous les cas, les patientes étaient exposées ou avaient récemment arrêté le dénosumab au moment de la survenue de l'ONM.

A. Profil des cas

Les caractéristiques des 13 patientes étaient similaires à ce qui est décrit dans la littérature et en accord avec l'autorisation de mise sur le marché (AMM) du palbociclib. En effet, les femmes étaient en moyenne âgées de plus de 60 ans, ménopausées, traitées par un CKI en association à un inhibiteur de l'aromatase ou au fulvestrant et un IRO dans le cadre d'un cancer du sein hormonodépendant en rechute métastatique avec des lésions osseuses et présentant une ONM avec une localisation majoritairement mandibulaire. (21–28)

Les patientes de notre série de cas étaient toutes traitées par palbociclib qui a été le 1^{er} CKI commercialisé alors que l'abémaciclib et le ribociclib sont arrivés ultérieurement (2018 et 2019) sur le marché.

Afin de discuter du rôle propre du palbociclib, nous avons recherché :

- Via la littérature, les mécanismes physiopathologiques des ONM médicamenteuses pour identifier des points communs avec le mécanisme des CKI.
- Chez nos patientes, les toxicités imputables au palbociclib, pouvant constituer des facteurs favorisant la survenue d'ONM.
- Les autres facteurs de risque d'ONM qui auraient pu contribuer à la survenue de l'ONM dans nos cas.

Nous nous centrerons sur les patientes ayant eu du palbociclib avant le diagnostic de l'ONM.

1. Physiopathologie des ONM médicamenteuses

La majorité des hypothèses physiopathologiques de l'ONM sont basées sur des données *in vitro* ciblant principalement les bisphosphonates majoritairement étudiés. Ces derniers possèdent néanmoins un mécanisme d'action qui diffère de celui du denosumab et des CKI (Tableau 8).

L'analyse des données de la littérature suggère une part importante de l'inflammation et de l'immunité dans la survenue de l'ONM.

Deux types d'hypothèses physiopathologiques sont suggérées : (12,13,19)

- Mécanisme « inside-out » : Il y aurait une atteinte osseuse dans un premier temps résultant d'une diminution du remodelage osseux associée à une infection locale et des lésions de la mâchoire.
- Mécanisme « outside-in » : Il y aurait une atteinte de la barrière épithéliale buccale (extraction dentaire ou lésion de la muqueuse buccale par exemple) qui pourrait engendrer une infection locale qui couplée à la diminution du remodelage osseux pourrait alors conduire à une atteinte osseuse dans un second temps.

L'ensemble de ces hypothèses par classe pharmacologique est synthétisé dans le tableau 8.

Tableau 8. Synthèse des mécanismes physiopathologiques des ONM médicamenteuses

Médicaments	Classe pharmaco-logique	Mécanismes supposés	Références
Bisphosphonates (alendronate, risedronate, pamidronate, zoledronate)	Inhibiteur de la résorption osseuse	<p><u>Impact sur le remodelage osseux</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Diminution du remodelage osseux par diminution de l'activité ostéoclastique (diminution du « turn over » osseux permettant une cicatrisation) via une toxicité directe sur les ostéoclastes avec induction d'une apoptose par inhibition de la farnesyl pyrophosphate synthase et donc de la petite GTPase et inhibition de la voie du mévalonate ainsi que du métabolisme de l'ATP. Ils diminuent également la différenciation des ostéoclastes par inhibition du M-CSF (monocyte-colony stimulating factor). ▪ Diminution de la taille des cristaux d'hydroxyapatite altérant les propriétés mécaniques de l'os. ▪ Perturbation de la voie RANK/RANKL et osteoprotegerine (OPG) et diminution de la différenciation ostéoclastique et inhibition des ostéoblastes. ▪ Stimulation de cytokines pro-ostéoclastogéniques et diminution des cytokines anti-ostéoclastogéniques. ▪ Diminution de la sécrétion de Platelet-derived growth factor-BB (PDGF-BB) permettant l'ostéogénèse. <p><u>Impact sur l'angiogenèse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Diminution des taux de VEGF entraînant une diminution de la prolifération, migration et adhésion des cellules endothéliales, conduisant à une altération de la régénération osseuse. ▪ Diminution de la sécrétion de Platelet-derived growth factor-BB (PDGF-BB), altérant également l'angiogenèse. ▪ Inhibition de la voie de signalisation PI3K/AKT/mTOR impliquée dans la prolifération cellulaire. <p><u>Toxicité cellulaire</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Toxicité cellulaire directe sur les tissus mous par perturbation du métabolisme de l'ATP responsable d'une mort cellulaire et notamment 	(29) (30) (31) (32) (33) (11) (14) (15) (34) (10) (12) (13) (35) (36) (16) (37) (19) (17) (38) (39) (40) (41) (42) (43) (44)

		<p>effet cytotoxique sur les fibroblastes.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Inhibition de la prolifération de cellules épithéliales par inhibition de la farnesyl pyrophosphate synthase. ▪ Adsorption osseuse avec affinité pour l'os de la mâchoire pouvant induire une toxicité sur la muqueuse par libération dans le milieu buccal environnant. ▪ Inhibition de la voie de signalisation PI3K/AKT/mTOR impliquée dans la prolifération cellulaire. <p><u>Rôle inflammatoire</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Altération de la voie du métabolisme de l'acide mévalonique induisant la production de cytokines pro-inflammatoires pouvant accélérer la destruction osseuse et induire une atteinte de la muqueuse par diminution de la synthèse des kératinocytes. ▪ Apoptose des ostéocytes secondaire à cette inflammation pouvant à son tour être responsable d'une inflammation. ▪ Stimulation de l'effet cytotoxique des lymphocytes T gamma-delta. ▪ Altération de la fonction des neutrophiles (chimiotactisme, perturbation de l'activité NADPH oxydase) et une diminution de leur survie <i>in vitro</i> pouvant exacerber une inflammation. ▪ Perturbation de l'activité des cellules dendritiques en diminuant leur maturation et leur infiltration, favorisant ainsi des complications infectieuses. ▪ Blocage de l'activité des cellules NK (Natural Killer) par suppression de l'activité des ostéoclastes. ▪ Apoptose des monocytes et macrophages avec altération de leur activation, migration et de leur morphologie. ▪ Perturbation du ratio macrophages M1 sur M2 en faveur des macrophages M1 pro-inflammatoires. 	
Dénosumab	Inhibiteur de la résorption osseuse	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diminution du remodelage osseux par diminution de l'activité ostéoclastique (diminution du « turn over » osseux permettant 	(10)(13) (16)(37) (39) (40)

		<p>une cicatrisation) par diminution de la survie, différenciation, maturation et prolifération des ostéoclastes (voie RANK/RANKL/PI3K/AKT).</p> <ul style="list-style-type: none"> Altération de l'immunité innée et acquise car expression du RANKL à la surface des cellules B et T et RANK à la surface des monocytes et macrophages. 	(45)
Imatinib*, sunitinib*, sorafenib*, regorafenib*, axitinib*, pazopanib, cabozantinib*, dasatinib*	Inhibiteurs de Tyrosine Kinase	<ul style="list-style-type: none"> Diminution de la résorption osseuse par diminution de la différenciation des ostéoclastes mais aussi des monocytes/macrophages. Diminution de l'angiogenèse ainsi que du remodelage osseux par diminution des taux des récepteurs VEGF. Atteintes buccales de type stomatite ou mucite. 	(46) (13) (37) (39) (40) (47)
Evérolimus*, sirolimus, temsirolimus*	Inhibiteurs de mTOR	<ul style="list-style-type: none"> L'inhibition de mTor entraînant une diminution de l'angiogenèse ainsi que du remodelage osseux par diminution des taux de de VEGF. Inhibition directe de l'activité ostéoclastique. Colonisation bactérienne facilitée par l'effet immunosuppresseur. Lésions de la muqueuse buccale par des ulcération aphtoïdes. 	(46) (13) (37) (39) (47) (48)
Rituximab*, bevacizumab*, adalimumab*, infliximab*, romosozumab*	Anticorps monoclonaux	<ul style="list-style-type: none"> Diminution de l'activation et de la différenciation des ostéoclastes par diminution de l'activité TNFα, donc diminution du remodelage osseux. Diminution de l'angiogenèse ainsi que du remodelage osseux par diminution des taux des récepteurs VEGF, taux de VEGF ou par effet anti TNFα. Colonisation bactérienne facilitée par l'effet immunosuppresseur. 	(46) (13) (37) (39) (40)
Aflibercept*	Protéine de fusion	<ul style="list-style-type: none"> Diminution de l'angiogenèse par diminution des taux de de VEGF. 	(46)
Raloxifène*	Modulateurs sélectifs des récepteurs aux estrogènes	<ul style="list-style-type: none"> Diminution de la résorption osseuse par diminution de l'activité ostéoclastique 	(46)
Méthotrexate	Immunosuppresseurs	<ul style="list-style-type: none"> Diminution de la synthèse et de la prolifération des ostéoclastes donc diminution du remodelage osseux. 	(46) (39)
Corticoïdes	Immunosuppresseurs	<ul style="list-style-type: none"> Diminution du turn-over osseux par diminution du recrutement des ostéoclastes et de ses 	(46) (12) (49) (50)

		<ul style="list-style-type: none"> ▪ précurseurs. ▪ Augmentation de l'expression de RANKL par les ostéoblastes. ▪ Diminution de l'expression de d'OPG permettant la différentiation et le fonctionnement des ostéoblastes. ▪ Augmentation de l'apoptose des ostéoblastes. ▪ Effet antiangiogénique par suppression de la production de VEGF. ▪ Retard de cicatrisation. 	
	Chimiothérapies cytotoxiques	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diminution de la prolifération des cellules de la muqueuse orale à renouvellement rapide. 	(10) (12)

*molécules pour lesquelles des cas d'ONM ont été rapportés seuls, sans association à un IRO.

2. Rôle du palbociclib dans la survenue de l'ONM

a) Mécanisme d'action et ONM

Le palbociclib ainsi que l'abémaciclib et le ribociclib sont des inhibiteurs des kinases 4 et 6 dépendantes des cyclines (CDK4 et CDK6) qui appartiennent à la famille des sérines-thréonine kinases. Les CDK 4 et 6 vont se lier à la cycline D1 pour former un complexe. Ce complexe va phosphoryler la protéine RB1 (retinoblastoma protein) qui va libérer le facteur de transcription E2F qui va permettre à son tour d'activer le cycle cellulaire en permettant un passage du cycle cellulaire de la phase G1 à la phase S. Les CKI vont ainsi maintenir les cellules dans la phase G1 et bloquer le cycle de prolifération cellulaire. (20,51–53)

La toxicité des CKI sur les cellules à renouvellement rapide telles que les cellules hématopoïétiques ou bien les cellules gastro-intestinales peut ainsi s'expliquer pharmacologiquement et est attendue avec cette classe de médicaments. Les cellules osseuses de la mâchoire sont à renouvellement moins rapide en comparaison mais le remodelage osseux au niveau de la mâchoire est beaucoup plus important que pour les autres os. (18,19)

Le palbociclib est très peu décrit dans la littérature pour induire des ONM. Nous avons seulement identifié un article rapportant 6 cas d'ONM associés à une prise concomitante de CKI et d'un IRO (dénosumab ou bisphosphonates) parmi un total de 16 patients avec un diagnostic d'ONM. (54) Parmi les 6 patientes avec un CKI (dont 5 sous palbociclib et 1 sous abémaciclib) et IRO, l'âge moyen des patientes étaient de 58 ans (Min-Max : 47-63 ans) ; le délai moyen de survenue de l'ONM (majoritairement mandibulaire) était de 24 mois. Des antécédents de diabète, ostéoporose et de maladies cardiovasculaires étaient rapportés chez ces patientes. Les auteurs ont suggéré que les CKI pourraient être un facteur de risque d'ONM. Toutefois, cette analyse présente de nombreuses limites en raison de son faible effectif, de l'absence de précision concernant les antécédents bucco-dentaires et médicamenteux et de l'absence de précision sur la durée d'exposition sous IRO et CKI. Ce sont les seules données à notre connaissance évoquant un possible lien entre CKI et risque d'ONM.

Par ailleurs, les études pivots sur les CKI ne mentionnaient aucun cas d'ONM ou d'autres types d'atteintes osseuses. Elles ne précisait pas non plus la proportion de patientes avec un traitement anti-résorptif. Seule la proportion de patientes avec une atteinte métastatique osseuse ou une atteinte uniquement osseuse était mentionnée. De plus, une analyse poolée des données de sécurité des études cliniques de phase 2 et 3 allant jusqu'à 50 mois de traitement, au-delà du cut-off des études pivots (24 à 36 mois de traitement), ne mentionne pas non plus la survenue d'ONM avec le palbociclib. (55)

Les deux tiers des patientes des études pivot sur le palbociclib présentaient des métastases osseuses, elles étaient donc probablement traitées par IRO de façon concomitante mais l'information n'était jamais clairement précisée dans les publications. (7,21,26,56)

De façon générale, parmi les mécanismes physiopathologiques impliqués dans la survenue d'ONM médicamenteuse, on constate que les 2 principales hypothèses qui reviennent avec les différentes classes de médicaments pourvoyeurs sont le rôle du remodelage osseux et un effet anti-angiogénique. Nous avons recherché si ces propriétés pouvaient s'appliquer au palbociclib.

- Rôle du remodelage osseux :

D'après la monographie, le RCP européen ainsi que le rapport d'évaluation de l'agence européenne du médicament (EMA) du palbociclib, les études précliniques de toxicité répétée chez le rat ont mis en évidence des modifications osseuses associées à une perturbation du métabolisme du glucose, sans plus de précision, après 27 semaines d'administration du traitement. De plus, une anomalie de croissance des incisives a été rapportée chez des rats mâles et également associée à la perturbation du métabolisme du glucose. Ces atteintes dentaires étaient caractérisées par une dégénérescence et nécrose des améloblastes (cellules permettant la synthèse de l'émail) des dents à croissance active avec une infiltration évoquant une réaction inflammatoire (20,57,58). Toutefois, nous n'identifions pas de donnée dans la littérature ou de cas rapporté d'atteinte dentaire chez l'homme avec les CKI. Par ailleurs, nous n'identifions pas non plus de données suggérant qu'une atteinte des améloblastes pourrait constituer un facteur de risque ou expliquer la survenue d'une ONM.

- Inhibition de l'angiogénèse :

Des données *in vitro* chez l'animal ont mis en évidence un effet pro-angiogénique de CDK6 induisant le facteur VEGF-A via sa fonction kinase indépendante et CDK-4 induisant le facteur VEGF-B, ce qui suggèrerait un effet anti-angiogénique des CKI. Nous n'avons pas mis en évidence de donnée clinique chez l'homme. (59–61)

La voie PI3K/AKT semble également impliquée dans la physiopathologie des ONM induites par les bisphosphonates et le dénosumab. Des données suggèrent que la voie des CDK serait aussi liée à la voie de PI3K/AKT. (62–64) Néanmoins, cette dernière apparaît être en aval de ces voies de signalisation, nous faisant supposer qu'il est peu probable que la voie des CDK soit directement impliquée dans la survenue de l'ONM (Figure 18 et 19). (65,66)

Figure 18. Voie de signalisation PI3K/AKT/CDK

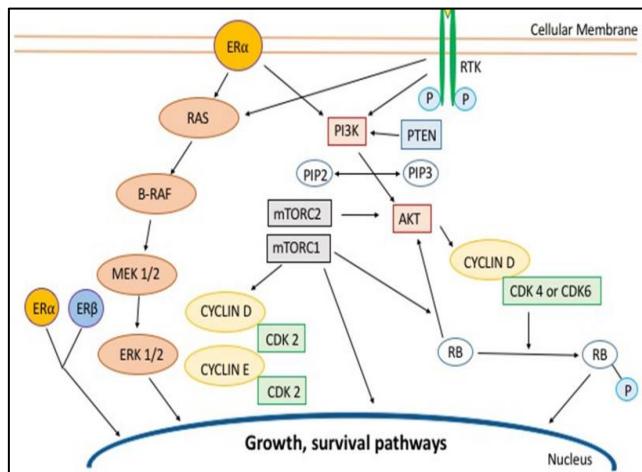
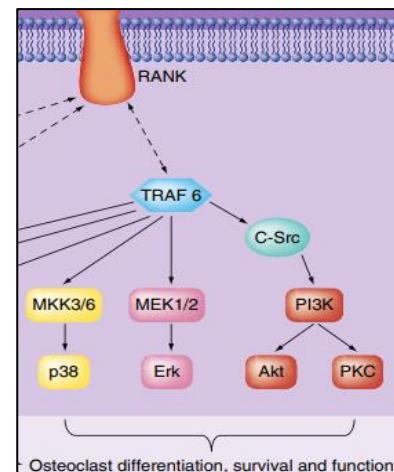


Figure 19. Voie de signalisation RANK/RANL/PI3K



b) Leucopénie

Après analyse de nos cas d'ONM, dans le groupe ayant eu du palbociclib avant le diagnostic de l'ONM, la neutropénie (surtout de grade 3) ainsi que la lymphopénie correspondaient aux atteintes biologiques majoritairement identifiées. Effectivement, les neutropénies, y compris de grade 3-4, constituent l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté du palbociclib dans les études cliniques (fréquence de 46.6% des patients traités, tous grades confondus) et en vie réelle. Elles sont liées à l'effet cytostatique du palbociclib sur les précurseurs hématopoïétiques, comme évoqué plus haut (20–22,53,56,57,61,67–74).

Les patientes sous palbociclib de notre série bénéficiaient systématiquement d'une surveillance rapprochée de la NFS selon les recommandations de l'AMM et des études cliniques. (20,67) Une numération formule sanguine (NFS) était effectuée dans les 48 heures avant le J1 puis à J15 les 2 premiers cycles seulement.

A noter que le délai de survenue de la neutropénie de nos séries restait compatible avec les études cliniques ainsi qu'avec les autres données de la littérature, avec une apparition de la neutropénie majoritairement au cours ou à l'issue des premiers cycles de traitement par palbociclib. Toutefois, nous ne retrouvons pas de donnée suggérant qu'il existe un lien entre la survenue rapide d'une neutropénie et une ONM.

Les propriétés cytostatiques (et non cytotoxiques) du palbociclib expliquent que les atteintes hématologiques sont rapidement réversibles mais dose-dépendantes.

(53,61,68,75) Sur des essais *in vitro* de cellules de moelle osseuse, il n'a pas été mis en évidence d'atteinte de l'ADN des cellules ou d'induction d'apoptose. Le palbociclib n'altérerait donc pas la viabilité des cellules. De plus les données des études de phase 2 ont mis en évidence une tendance à la baisse des neutropénies de grade 3 et 4 au cours des 6 premiers cycles, ce qui confirme l'absence de toxicité cumulative avec ces molécules. (22,67) Nous n'avons pas identifié de neutropénie prolongée à l'arrêt du palbociclib chez nos patientes, ce qui rejoint les données de la littérature confirmant une réversibilité rapide de la neutropénie sous palbociclib en lien avec son mécanisme d'action.

L'association entre une leucopénie et la survenue d'une ONM est très peu décrite dans la littérature à notre connaissance. Toutefois nous avons identifié une petite étude suggérant qu'une leucopénie pourrait constituer un facteur de risque de survenue d'ONM. (76) En effet, les auteurs ont mené une étude chez 111 patients traités par un bisphosphonate (acide zolédonique) +/- docétaxel dans le cadre d'un traitement contre le cancer de la prostate. La survenue de l'ONM était plus fréquente dans le groupe ayant de l'acide zolédonique et du docétaxel que dans le groupe acide zolédonique seul (14.3% versus 1.8% p=0.04) ; parmi les patients traités par zolédonate + docétaxel, une neutropénie avec un nadir < 1 G/L était statistiquement associée à la survenue d'ONM. Cette étude est toutefois basée sur un faible nombre de cas (9 cas d'ONM en tout) et ces données nécessiteraient d'être confirmées par des études plus larges.

L'inflammation et la perturbation de la fonction des cellules de l'immunité innée telles que les macrophages et les neutrophiles constitue une autre hypothèse de survenue des ONM. En effet la perturbation de la fonction des neutrophiles par altération de la migration et de leur fonction oxydative par les bisphosphonates est une hypothèse suggérée dans le mécanisme physiopathologique de l'ONM. (16) Toutefois nous n'identifions pas de donnée dans la littérature mettent en évidence une modification de la fonction des neutrophiles par les CKI comme suggéré avec les bisphosphonates.

Par ailleurs, les neutropénies et agranulocytoses sont bien décrites pour favoriser la survenue de lésions buccales (mucite, stomatite, ulcère, pharyngites, gingivites) qui font également partie des facteurs de risque d'une ONM avec un mécanisme « outside-in ». (12,13) Ces atteintes varient en fonction de la sévérité et de la durée de la neutropénie.

Le mécanisme physiopathologique exact expliquant comment une neutropénie pourrait être à l'origine de différentes lésions de la muqueuse orale n'est pas clairement établi. Néanmoins, il paraît évident que l'immunosuppression secondaire à la neutropénie favorise le développement d'infections locales et donc des atteintes muqueuses et dentaires. Cela peut constituer une porte d'entrée d'autres agents pathogènes dans un environnement microbien déjà très riche, et engendrer une réponse inflammatoire pouvant contribuer à un retard de cicatrisation dans ce contexte. (77-79)

L'effet des neutrophiles sur la cicatrisation épithéliale a été rapporté dans la littérature bien que le mécanisme exact par lequel les neutrophiles pourraient contribuer à la cicatrisation d'une lésion n'est pas clairement identifié. (80)

Des données récentes suggèrent que les neutrophiles possèdent un rôle majeur dans la réparation tissulaire. (81) Lors d'une lésion tissulaire, les neutrophiles migrent au niveau de la lésion (recrutement par chimiotactisme) où ils vont phagocytter les débris cellulaires et éliminent ainsi les signaux pro-inflammatoires en éliminant les tissus nécrosés, libérer de nombreux médiateurs favorisant l'angiogenèse et la réparation tissulaire (VEGF, TGF- β) et neutraliser les cytokines pro-inflammatoires. Ces derniers libèrent également des microvésicules induisant un changement de phénotype des macrophages vers un phénotype de réparation. Enfin, ils entrent en apoptose libérant des signaux aux macrophages résidents qui vont venir phagocytter à leur tour les neutrophiles et déclencher une boucle de rétroaction pro-réparation. Les auteurs mentionnent également des données suggérant un effet réparateur des neutrophiles en cas de fracture osseuse.

La chirurgie d'ONM est généralement évitée chez les patients neutropéniques, bien qu'il n'existe pas de recommandations à ce sujet. D'après une étude observationnelle, une extraction dentaire peut être menée chez des patients neutropéniques (avec une prophylaxie antibiotique systématique) ; cette étude suggère qu'il existe peu de complications (8.6% de complications post opératoires). Les auteurs ont également suggéré que la neutropénie n'est pas associée à un retard de cicatrisation mais à une douleur ($P=0.033$) ainsi qu'à de la fièvre post-opératoire ($P=0.019$). (82) Parmi nos 4 patientes exposées au palbociclib au moment du diagnostic de l'ONM, 2 avaient bénéficié d'une prise en charge chirurgicale avec une fenêtre thérapeutique appliquée 1 mois avant la chirurgie. Leur dernier bilan biologique montrait une neutropénie de grade 1, respectivement 2 mois et 6 jours avant la chirurgie.

L'analyse de l'évolution des taux de neutrophiles dans nos 3 sous-groupes ne nous permet pas de mettre en évidence un profil caractéristique de neutropénie pouvant constituer un facteur de risque d'ONM. En effet, le degré et la durée des épisodes de neutropénie diffèrent pour chaque patiente. On n'identifie pas une neutropénie plus marquée ou plus longue à l'approche du diagnostic de l'ONM (Figures 3-6, 7-10, et 13-17).

Parmi les patientes qui n'étaient plus exposées au palbociclib au moment du diagnostic de l'ONM, les neutrophiles s'étaient normalisés au moment du diagnostic de l'ONM.

Dans le groupe ayant eu du palbociclib après la survenue de l'ONM, on ne dégage pas non plus un profil particulier de neutropénie pouvant expliquer un retard de cicatrisation ou un nouvel épisode d'ONM. De plus, seulement 2 patientes sur 5 de ce groupe avaient présenté un retard de cicatrisation après la chirurgie de l'ONM alors qu'elles étaient toutes les 2 sous pabociclib et en neutropénie (Figure 13 et 14). Néanmoins, les 2 autres patientes sous palbociclib avec une neutropénie pendant toute la durée du traitement n'ont pas pour autant présenté de retard de cicatrisation ou de récidive de leur ONM (Figure 15 et 16), ce qui ne nous permet pas d'incriminer ce dernier comme facteur favorisant de retard de cicatrisation.

A noter qu'une patiente exposée au palbociclib lors du diagnostic de l'ONM a présenté un retard de cicatrisation 2 mois après la chirurgie (Figure 4). Cette dernière était toujours sous palbociclib avec une neutropénie fluctuante.

Pour 3 patientes du groupe ayant eu du palbociclib avant la survenue de l'ONM dont 1 exposée au palbociclib au moment du diagnostic et de la chirurgie de l'ONM, il était mentionné la présence d'Actinomyces sur le prélèvement histologique. L'hypothèse qu'une infection bactérienne pourrait être impliquée dans le mécanisme des ONM a également été suggérée puisqu'un biofilm sur l'os nécrotique a été mis en évidence avec notamment la présence d'Actinomyces sur certains prélèvements histologiques de l'ostéonécrose. (34) Toutefois la présence d'un microorganisme n'a pas systématiquement été mise en évidence sur tous les prélèvements de nos cas. En effet, l'hypothèse d'une bactérie pouvant constituer une cause d'ONM a été évoquée dans la littérature. Des auteurs suggèrent même que certains micro-organismes pourraient avoir un effet pro-résorptif par la production de lipopolysaccharides induisant un effet pro-inflammatoire ou bien par action directe sur le RANKL. (41) L'Actinomycès est notamment la bactérie incriminée dans le processus de survenue de l'ONM mais ces données restent controversées. (16,19,37) De plus, des auteurs

ont mis en évidence sur des prélèvements anatomopathologiques de lésions d'ostéonécrose chez 71 patients, la présence d'une multitude d'espèces bactériennes avec une prédominance de streptocoques au niveau des lésions osseuses et de la muqueuse environnante tandis que l'Actinomycès était en majorité retrouvé au niveau de la muqueuse et non au niveau de l'os nécrosé. (83)

c) Mucite

Indépendamment d'une neutropénie, des atteintes buccales de types mucites et stomatites sont également rapportées avec une fréquence de 15.3% dans l'étude clinique de phase 3 PALOMA-2 (palbociclib + létrazole versus placebo + létrazole) et 13% dans l'étude PALOMA-3 (palbociclib + fulvestrant versus placebo + fulvestrant). (21,22,57)

D'après une méタanalyse de Shohdy et al, les CKI sont associés à un sur-risque significatif de toxicité gastro-intestinale tous grades confondus mais pas à un sur-risque de toxicité de haut grade. (84)

La monographie du ribociclib mentionne également la survenue très fréquente de stomatite alors que cette atteinte n'est pas mentionnée dans la monographie ni dans les études cliniques avec l'abémaciclib. (85)

Nous avons identifié un cas rapporté d'ulcère buccal sans neutropénie associée sous palbociclib et fulvestrant, 15 jours après l'instauration du traitement. (86) Le palbociclib a été arrêté et les lésions ont régressé en 15 jours, avec une récidive à la réintroduction du palbociclib. Ce cas rapporté ne fait pas apparaître d'ONM dans la suite de l'histoire clinique.

Au vu des données médicales dans nos cas rapportés, nous n'identifions pas de caractère spécifique de mucite dans le groupe ayant eu du palbociclib avant la survenue de l'ONM et exposés ou non au palbociclib au moment du diagnostic de l'ONM. Les mucites étaient rapportées dans les 2 groupes avec le palbociclib mais également avec d'autres thérapeutiques anticancéreuses avec des délais parfois très longs par rapport à la survenue de l'ONM.

d) Anémie et insuffisance rénale chronique

L'anémie et l'insuffisance rénale chronique dialysée sont également considérées comme des facteurs de risque d'ONM. (10) Dans nos 2 séries de cas, des altérations du débit de filtration glomérulaires ainsi que des épisodes d'anémie étaient rapportés mais ces atteintes restaient de grade 1 et nous n'avons pas non plus identifié de profil similaire.

3. Caractéristiques anatomopathologiques de l'ONM

L'ONM médicamenteuse, en l'absence de lésion métastatique ou d'ostéoradionécrose était toujours confirmée à l'examen histopathologique avec une nécrose osseuse et une région péri-osseuse inflammatoire avec parfois une infiltration cellulaire.

D'après les comptes-rendus d'anatomopathologie, aucun tableau spécifique ne se dégage pour les patientes exposées au palbociclib avant ou après l'ONM.

Un processus inflammatoire non spécifique de la muqueuse était mentionné chez toutes les patientes ayant bénéficié d'une prise en charge chirurgicale.

Une infiltration lymphoplasmocytaire était parfois mise en évidence pour certaines patientes ; la présence d'infiltrats de polynucléaires neutrophiles était rapportée pour 3 patientes du groupe ayant eu du palbociclib avant la survenue de l'ONM ; toutefois l'une des patientes n'était plus sous palbociclib depuis près de 2 ans ce qui suppose que ce dernier n'est probablement pas responsable de ce phénomène. L'infiltrat de lymphocytes, plasmocytes et polynucléaires neutrophiles est également décrit dans le cas des ONM sous bisphosphonate (34) et ne semble donc pas spécifique au palbociclib.

Enfin, 2 autres patientes (patientes n°4 et n°11) présentaient des éléments non caractéristiques d'une ONM à l'examen histologique de la muqueuse avec la présence de sidérophages faisant évoquer un remaniement hémorragique. Les cliniciens du CSD se posent donc la question d'un effet possible du palbociclib sur la muqueuse. (4) Dans la littérature, nous n'avons pas identifié de donnée suggérant une toxicité persistante du palbociclib sur les muqueuses, rappelant par ailleurs que la demi-vie du palbociclib est d'environ 29 heures et que le traitement était arrêté depuis au moins 21 jours chez ces deux patientes.

Une étude dédiée utilisant d'autres techniques d'analyse anatomo-pathologique pourrait être envisagée pour étayer les différentes hypothèses avancées précédemment.

4. Facteurs de risque d'ONM

Les facteurs de risques d'ONM clairement identifiés et validés dans la littérature sont les suivants : (10,11,16,18,19,38,87,88)

- Médicaments pourvoyeurs d'ONM : les IRO, les antiangiogéniques. Pour le denosumab, la voie d'administration ainsi que la dose cumulée constituent également un facteur de risque (89)
- Traitements concomitants : chimiothérapie cytotoxique, corticothérapie (cf partie sur les ONM médicamenteuses).
- Comorbidités :
 - o Diabète : le diabète pourrait modifier le métabolisme osseux par modification des taux d'insuline. L'hyperglycémie chronique pourrait induire la formation de produits de glycation avancés pouvant contribuer à l'inhibition de l'activité ostéoclastique et du remodelage osseux associée à une augmentation de l'inflammation et des infections. (90)
 - o Anémie et insuffisance rénale chronique (patients dialysés) : mécanisme physiopathologique non élucidé.
- Facteurs de risques bucco-dentaires : extraction dentaire, port d'une prothèse dentaire, mauvaise hygiène buccale avec maladie parodontale ou infection dentaire.

En plus d'une exposition au denosumab, toutes les patientes de notre série présentaient au moins un autre facteur de risque connu d'ONM.

Ces facteurs de risque étaient principalement des facteurs de risque bucco-dentaires avec une maladie parodontale sous-jacente, une prothèse dentaire inadaptée induisant une compression ou un geste invasif avant ou au cours du traitement par palbociclib et denosumab.

Parmi les 8 patientes ayant eu du palbociclib avant le diagnostic de l'ONM, l'extraction dentaire était le facteur de risque prédominant puisque 6 patientes ont développé une ONM sur le site de l'extraction. Et parmi ces 6 patientes, 4 étaient sous palbociclib au moment du diagnostic de l'ONM. Des auteurs rapportent que dans environ 50 à 60% des cas d'ONM, une extraction dentaire avait été réalisée. Il est donc recommandé d'éviter toute extraction dentaire chez les patients traités par un IRO ou bien d'effectuer une fenêtre thérapeutique. (11,91,92)

Il n'y pas de consensus sur les modalités d'arrêt des IRO lors d'une extraction dentaire puisqu'il n'y a pas de preuves que l'arrêt de ces derniers puisse contribuer à la prévention du risque d'ONM et les données sont parfois contradictoires. (88,93) Hasegawa et ses collègues ont mené une étude rétrospective non randomisée sur des patients atteints de cancer ayant subi une extraction dentaire sous bisphosphonates et denosumab forte dose. Les auteurs n'ont pas permis d'objectiver l'intérêt d'appliquer une fenêtre thérapeutique pour prévenir le risque d'ONM. En effet, ils ont suggéré qu'une inflammation préexistante serait plus un risque d'ONM que l'extraction en soit ; ils préconisent donc de réaliser l'extraction lorsque cela est nécessaire, avant le développement d'une inflammation et dans les 8 mois suivant l'instauration d'un traitement par un IRO. (18)

Deux patientes exposées au palbociclib au moment du diagnostic de l'ONM avaient eu une extraction dentaire avant l'instauration du denosumab et dans le respect des délais préconisés avec une cicatrisation muqueuse et osseuse acquise. Ces patientes ont quand même présenté une ONM sur le site de l'extraction, ce qui confirme bien l'implication d'autres mécanismes physiopathologiques.

Par ailleurs, d'après Mucke et al, bien que les extractions dentaires ou bien les maladies parodontales ou encore une prothèse compressive inadaptée soient considérées comme les principaux facteurs de risque de développer une ONM, 20 à 33% des cas d'ONM sous bisphosphonates sont apparues spontanément. (92)

Enfin, des auteurs supposent également un polymorphisme génétique sur certains gènes pouvant être associé à un risque d'ONM. (37)

Dans notre série, le denosumab constitue le principal facteur de risque puisqu'il était toujours présent avant la survenue de l'ONM et les patientes restaient toujours exposées au moment du diagnostic de l'ONM au vu de sa longue demi-vie ($T_{1/2} = 28$ jours avec une

élimination complète en 5 à 7 mois), même si ce dernier était arrêté. Par ailleurs, ce dernier était prescrit dans une indication oncologique avec des doses et des durées de traitement plus importantes.

A noter qu'il n'est pas rapporté d'interaction entre le dénosumab et le palbociclib dans les monographies, les RCP de l'EMA ou bien dans le thésaurus de l'ANSM. Néanmoins, d'après UpToDate, une interaction entre le dénosumab et le palbociclib est mentionnée avec un risque majoré d'infection. Le RCP de la spécialité Prolia® (dénosumab à plus faible dose dans l'indication d'ostéoporose) mentionne que ce dernier peut altérer la fonction des lymphocytes sur lesquels sont également exprimés le RANKL. (94) On peut donc suspecter que cette propriété pourrait majorer l'immunosuppression avec le palbociclib.

On identifie également d'autres facteurs de risque médicamenteux présents dans notre série de cas. En effet, les bisphosphonates, les inhibiteurs de m-Tor (l'évérolimus dans cette série de cas), les chimiothérapies ou bien la corticothérapie sont des médicaments associés à la survenue de l'ONM. (10,11,46,95)

2 patientes sur 8 ont eu de l'évérolimus avant l'ONM et avant l'instauration du palbociclib, mais elles n'étaient plus exposées à l'évérolimus au moment du diagnostic de l'ONM. Toutefois, ces 2 patientes avaient une prothèse dentaire alors qu'elles étaient sous dénosumab, évérolimus puis palbociclib qui a pu constituer une accumulation de facteurs favorisants.

En ce qui concerne la corticothérapie, il était difficile d'évaluer l'impact réel de la prise des corticoïdes dans notre série puisque la durée de traitement n'était pas toujours clairement rapportée. Les patientes avaient toutes reçu une corticothérapie pendant plusieurs années. Cependant, afin de minimiser le risque d'effets indésirables, les prises étaient toujours intermittentes avec des périodes sans corticothérapie et une décroissance était toujours mise en place quand l'information était mentionnée dans le dossier médical. A noter que s'il y avait un traitement par corticoïde en cours, ce dernier n'était pas stoppé dans le cadre de la chirurgie de l'ONM.

Par ailleurs, la majorité des patientes (6 sur 8 dans le groupe palbociclib avant le diagnostic de l'ONM et 3 sur 5 dans le groupe palbociclib après l'ONM) avait reçu au moins 1 ligne de chimiothérapie cytotoxique.

De plus, une patiente ayant eu du palbociclib mais arrêté 16 mois avant le diagnostic de l'ONM, avait eu des bisphosphonates ; de l'acide clodronique et deux administrations ponctuelles d'acide zolédrone 1 à 2 ans avant le diagnostic de l'ONM. Cette dernière n'était donc plus exposée d'un point de vue de la demi-vie d'élimination (5 à 7 t_{1/2}) ; 3-5 jours pour l'acide clodronique et 30-42 jours pour l'acide zolédrone. (96,97) Néanmoins, il existe une accumulation des bisphosphonates au niveau osseux pendant plusieurs années et nous ne mettons pas évidence de données suggérant une diminution du risque d'ONM après l'arrêt de ces derniers. Un effet rémanent ne peut donc pas être exclu. (98-100)

Enfin, il est à noter que toutes les patientes de notre série ont bénéficié d'un traitement par un anti-estrogène (tamoxifène, fulvestrant) ou par un inhibiteur de l'aromatase (anastrozole, letrozole, exemestane) avant la survenue de l'ONM. Ces thérapeutiques antihormones sont décrites pour diminuer la densité osseuse liée à la diminution des estrogènes circulants. (101) Toutefois, les anti-hormones ne sont pas explicitement considérées comme des facteurs de risques d'ONM dans la littérature. Nous n'identifions pas de données suggérant qu'une diminution de la densité osseuse pourrait constituer un facteur de risque d'ONM. Nous n'avons pas identifié de cas rapporté avec ces molécules seules. Cependant un cas d'ONM a été rapporté chez une femme après une extraction dentaire et qui était traitée par évérolimus et exemestane sans antécédent de prise d'IRO. Les auteurs retiennent aussi l'imputabilité de l'exemestane dans la survenue de l'ONM. (102)

Au total, les données recueillies ne permettent pas de confirmer l'imputabilité du palbociclib dans la survenue de l'ONM ou le retard de cicatrisation dans notre série de cas :

- Du point de vue chronologique, l'imputabilité du palbociclib est compatible chez 4 patientes, pour lesquelles le traitement par palbociclib était toujours en cours au moment du diagnostic de l'ONM. Quatre patientes n'étaient plus exposées au palbociclib depuis 1 à 16 mois au moment du diagnostic de l'ONM. Toutefois, il n'est pas exclu que l'ONM soit apparue sous palbociclib chez les patientes n°4 et n°12, puisque le diagnostic de l'ONM a été fait à la première visite de suivi après l'arrêt du palbociclib. Parmi les patientes ayant eu du palbociclib après la survenue de l'ONM,

l'imputabilité chronologique du palbociclib dans la survenue d'un retard de cicatrisation est plausible dans 2 cas.

- Du point de vue sémiologique, en comparant les propriétés pharmacologiques du palbociclib à celles d'autres médicaments pourvoyeurs d'ONM, nous n'avons pas identifié de mécanisme physiopathologique qui pourrait expliquer la survenue d'ONM sous palbociclib. Les neutropénies et les mucites sont des toxicités connues du palbociclib, qui pourraient favoriser la survenue d'ONM ; cependant le profil des neutropénies était très variable chez nos patientes, et les mucites n'ont été observées que chez 3 patientes. Nous n'identifions donc pas de donnée nous permettant d'affirmer que le palbociclib a pu constituer un facteur favorisant ou de retard de cicatrisation de l'ONM. Par ailleurs, l'ensemble des patientes présentaient, en plus du dénosumab, au moins 1 autre facteur favorisant d'ONM, ayant pu à eux seuls induire la survenue d'ONM.

B. Modalités de prescription des CKI et gestion des ONM

Suspectant un retard de cicatrisation lié à l'exposition concomitante du palbociclib et à la chirurgie de l'ONM, les cliniciens ont proposé de mettre en place une fenêtre thérapeutique de façon empirique et validée par les oncologues du CEM. Un arrêt du CKI est effectué un cycle avant et un cycle après la chirurgie voir plus en fonction du patient. De plus, une antibiothérapie per et post-opératoire est systématiquement prescrite. Cette fenêtre thérapeutique est également appliquée pour l'évérolimus.

Depuis mai 2019, le dénosumab est administré dans la 1^{ère} semaine de reprise du palbociclib, au moment où les neutrophiles sont remontés.

Des bains de bouche au bicarbonate sont systématiquement introduits par les chirurgiens-dentistes dès lors qu'une patiente présente une neutropénie sous CKI.

Ces pratiques ne sont certes pas fondées sur des recommandations ou des données bibliographiques mais cela est réalisé en concertation avec les oncologues, afin de limiter

une altération de la qualité de vie et une perte de chance pour les patientes si les CKI devaient être interrompus.

C. Faiblesses de l'étude

En raison de la petite taille de notre série, il est difficile de mettre en évidence des profils communs et de calculer une incidence de survenue d'ONM sous palbociclib. Ce faible effectif s'explique d'abord par le fait que l'indication des CKI est restreinte aux femmes dans une indication de cancer du sein métastatique. Selon la HAS, la population cible du palbociclib correspondrait à un maximum de 8 204 nouveaux patients par an. (103) Il y a donc peu de patientes exposées par an et l'ONM est un effet indésirable très rare. A noter que la fréquence des ONM sous palbociclib n'est pas connue.

L'existence de cette consultation spécialisée permet une détection plus précoce des cas d'ONM et peut engendrer un potentiel biais de détection par le suivi rapproché. Par ailleurs, seuls les cliniciens du CSD et du CEM ont soulevé l'hypothèse d'un rôle des CKI dans la survenue de l'ONM. Ils sont donc plus attentifs à la détection et à la déclaration des cas d'ONM sous CKI. Cela peut donc induire un effet centre.

Les données des dossiers patients n'étaient pas toujours complètes avec des données biologiques pas toujours exhaustives. Néanmoins, les patientes ont toutes eu un suivi au CEM et n'ont pas été suivies dans plusieurs centres oncologiques, limitant ainsi la perte d'information.

La date réelle du début de l'ONM n'était pas connue puisque l'atteinte était uniquement objectivée lors des consultations surestimant ainsi le délai de survenue de l'ONM. Mais les consultations de suivi étant réalisées tous les 4 mois, il a été possible de resserrer la période de survenue de l'ONM.

Cette étude monocentrique est uniquement ciblée sur les patientes du CEM, or le CSD prend également en charge les patients d'autres centres d'Ille et Vilaine, des Côtes d'Armor et même de la Mayenne. Il y a donc d'autres cas d'ONM sous dénosumab et CKI qui ont été

recensés au CRPV et que nous n'avons pas intégrés dans l'étude du fait de contraintes administratives et de temps qu'implique une étude multicentrique.

D. Axes de recherche

L'imputabilité des CKI comme facteur favorisant ne pouvant être complètement exclue, un registre national de suivi des ONM pourrait être instauré pour mettre en place des études épidémiologiques multicentriques à l'échelle nationale.

Enfin, il serait également intéressant de réaliser une étude anatomopathologique plus poussée des ONM sous palbociclib, afin d'identifier d'éventuels éléments spécifiques.

V. Conclusion

La survenue de plusieurs cas d'ONM chez des patientes traitées par palbociclib dans le bassin rennais a soulevé une interrogation quant à un potentiel signal de pharmacovigilance concernant un rôle favorisant du palbociclib dans la survenue de l'ONM ou dans le retard de cicatrisation de l'ONM.

Nous avons recueilli une série de 13 cas d'ONM rapportés chez des patientes traitées par palbociclib, recevant par ailleurs toutes du dénosumab au moment de l'ONM.

La première étape de l'investigation de ce signal a été de documenter et d'analyser les cas qui nous avaient été déclarés au CRPV de Rennes.

En l'absence de données dans la littérature sur le rôle du palbociclib dans la survenue d'ONM, nous avons recherché dans notre série de cas d'ONM des caractéristiques communes pouvant suggérer un profil « typique » des ONM sous palbociclib, et relevé les toxicités potentiellement induites par le palbociclib pouvant favoriser la survenue d'ONM. Nous avons par ailleurs étudié les mécanismes physiopathologiques des ONM médicamenteuses décrits dans la littérature, afin d'identifier des hypothèses mécanistiques pour le palbociclib.

Après analyse et caractérisation des cas de patientes ayant eu du palbociclib avant la survenue de l'ONM et exposées ou non au palbociclib au moment du diagnostic de l'ONM, les profils des cas étaient très différents en termes de chronologie avec divers facteurs confondants (extraction dentaire, prothèse dentaire inadaptée, prise antérieure d'un médicament pourvoyeur d'ONM [dont exposition systématique au dénosumab]), ne nous permettant pas de nous prononcer sur le rôle propre du palbociclib et plus largement des CKI comme facteur favorisant d'ONM. De plus, les profils très hétérogènes des neutropénies et des mucites induites par le palbociclib ne nous permettaient pas non plus de conclure sur l'impact de ces toxicités dans le mécanisme de survenue de l'ONM.

Pour les cas des patientes ayant eu du palbociclib après la survenue de l'ONM, les profils très différents de ces derniers, ainsi que des profils de neutropénies variés, ne nous permettaient pas non plus de conclure à une implication du palbociclib comme facteur de retard de cicatrisation de l'ONM après une prise en charge chirurgicale. De plus, les

patientes étaient toutes exposées au dénosumab lors du diagnostic de l'ONM et une seule patiente l'était toujours lors du retard de cicatrisation.

Par ailleurs, nous n'identifions pas de propriété pharmacologique du palbociclib pouvant faire le lien avec les mécanismes physiopathologiques d'ONM médicamenteux décrits dans la littérature.

Il existe donc peu d'arguments nous permettant d'affirmer que le palbociclib pourrait constituer un facteur déclenchant et favorisant d'une ONM ou un facteur de retard de cicatrisation d'une ONM.

Néanmoins, le Comité Surveillance et Pharmacovigilance (CSP) a intégré les cas d'ONM dans le suivi national de palbociclib. Il est donc important de continuer à signaler ces observations. Afin d'évaluer le lien de causalité et d'identifier le risque et l'implication des CKI dans la survenue de l'ONM, une étude épidémiologique au niveau national devrait être conduite.

Bibliographie

1. Article R5121-151 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 20 sept 2021]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000026596747/
2. Organisation de la pharmacovigilance nationale - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 20 sept 2021]. Disponible sur: [https://archiveansm.integra.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Organisation-de-la-pharmacovigilance-nationale/\(offset\)/0](https://archiveansm.integra.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Organisation-de-la-pharmacovigilance-nationale/(offset)/0)
3. Arimone Y, Bidault I, Dutertre J-P, Gérardin M, Guy C, Harambure F, et al. Réactualisation de la méthode française d'imputabilité des effets indésirables des médicaments. *Therapies*. nov 2011;66(6):517-25.
4. Beaudouin S. Incidence de l'ostéonecrose des maxillaires de patients sous Xgeva (dénosumab 120mg): étude de cohorte rétrospective. Thèse d'exercice, Université de Rennes 1; 2020.
5. Van Poznak C, Somerfield MR, Barlow WE, Biermann JS, Bosselman LD, Clemons MJ, et al. Role of Bone-Modifying Agents in Metastatic Breast Cancer: An American Society of Clinical Oncology–Cancer Care Ontario Focused Guideline Update. *J Clin Oncol*. 10 déc 2017;35(35):3978-86.
6. Clézardin P. Physiopathologie des métastases osseuses des tumeurs solides. *Rev Rhum Monogr*. avr 2017;84(2):107-14.
7. Finn RS, Cristofanilli M, Ettl J, Gelmon KA, Colleoni M, Giorgetti C, et al. Treatment effect of palbociclib plus endocrine therapy by prognostic and intrinsic subtype and biomarker analysis in patients with bone-only disease: a joint analysis of PALOMA-2 and PALOMA-3 clinical trials. *Breast Cancer Res Treat*. nov 2020;184(1):23-35.
8. Yanae M, Fujimoto S, Tane K, Tanioka M, Fujiwara K, Tsubaki M, et al. Increased risk of SSEs in bone-only metastatic breast cancer patients treated with zoledronic acid. *J Bone Oncol*. sept 2017;8:18-22.
9. nccn_bc_clinical_practice_guidelines.pdf [Internet]. [cité 23 août 2021]. Disponible sur: https://crain-platform-genomeweb-prod.s3.amazonaws.com/s3fs-public/files_copied/nccn_bc_clinical_practice_guidelines.pdf
10. 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*. janv 2017;20(1):8-24.
11. 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.
12. Landesberg R, Woo V, Cremers S, Cozin M, Marolt D, Vunjak-Novakovic G, et al. Potential pathophysiological mechanisms in osteonecrosis of the jaw: Landesberg et al. *Ann N Y Acad Sci*. févr 2011;1218(1):62-79.

13. Lombard T, Neirinckx V, Rogister B, Gilon Y, Wislet S. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: New Insights into Molecular Mechanisms and Cellular Therapeutic Approaches. *Stem Cells Int.* 2016;2016:1-16.
14. Allen MR. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. *Oral Maxillofac Surg Clin N Am.* nov 2015;27(4):497-508.
15. Lesclous P, Abi Najm S, Carrel J-P, Baroukh B, Lombardi T, Willi J-P, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: A key role of inflammation? *Bone.* nov 2009;45(5):843-52.
16. Chang J, Hakam AE, McCauley LK. Current Understanding of the Pathophysiology of Osteonecrosis of the Jaw. *Curr Osteoporos Rep.* oct 2018;16(5):584-95.
17. Zhang W, Gao L, Ren W, Li S, Zheng J, Li S, et al. The Role of the Immune Response in the Development of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. *Front Immunol.* 25 févr 2021;12:606043.
18. Japanese Study Group of Co-operative Dentistry with Medicine (JCDM), Hasegawa T, Hayashida S, Kondo E, Takeda Y, Miyamoto H, 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.
19. Migliorati CA, Brennan MT, Peterson DE. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws. *JNCI Monogr.* 1 août 2019;2019(53):lgz009.
20. ibrance-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 19 oct 2020]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ibrance-epar-product-information_fr.pdf
21. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, Ro J, Im S-A, Masuda N, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* avr 2016;17(4):425-39.
22. Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im S-A, Gelmon K, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 17 nov 2016;375(20):1925-36.
23. Masuda N, Mukai H, Inoue K, Rai Y, Ohno S, Mori Y, et al. Neutropenia management with palbociclib in Japanese patients with advanced breast cancer. *Breast Cancer.* sept 2019;26(5):637-50.
24. Mukai H, Shimizu C, Masuda N, Ohtani S, Ohno S, Takahashi M, et al. Palbociclib in combination with letrozole in patients with estrogen receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: PALOMA-2 subgroup analysis of Japanese patients. *Int J Clin Oncol.* mars 2019;24(3):274-87.
25. Rugo HS, Finn RS, Gelmon K, Joy AA, Harbeck N, Castrellon A, et al. Progression-free Survival Outcome Is Independent of Objective Response in Patients With Estrogen Receptor-positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-negative Advanced Breast Cancer Treated With Palbociclib Plus Letrozole Compared With Letrozole: Analysis From PALOMA-2. *Clin Breast Cancer.* avr 2020;20(2):e173-80.

26. Turner NC, Finn RS, Martin M, Im S-A, DeMichele A, Ettl J, et al. Clinical considerations of the role of palbociclib in the management of advanced breast cancer patients with and without visceral metastases. *Ann Oncol.* mars 2018;29(3):669-80.
27. CT-17010_IBRANCE_PIC_REEV_Avis2_CT17010.pdf [Internet]. [cité 31 oct 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17010_IBRANCE_PIC_REEV_Avis2_CT17010.pdf
28. 207103s004lbl.pdf [Internet]. [cité 23 oct 2020]. Disponible sur: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/207103s004lbl.pdf
29. Polymenidi DI. Risque d'ostéonécrose des maxillaires avec l'utilisation des bisphosphonates. *Rev Médicale Suisse.* 2014;5.
30. Viennet D. Bisphosphonates et ostéonécrose de la mâchoire: mise au point sur cet effet secondaire et étude des cas déclarés au Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy. :159.
31. Rizzoli R, Burlet N, Cahall D, Delmas PD, Eriksen EF, Felsenberg D, et al. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonate treatment for osteoporosis. *Bone.* mai 2008;42(5):841-7.
32. Vermeer JAF, Renders GAP, Everts V. Osteonecrosis of the Jaw—a Bone Site-Specific Effect of Bisphosphonates. *Curr Osteoporos Rep.* oct 2016;14(5):219-25.
33. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg.* mai 2004;62(5):527-34.
34. Hansen T, Kunkel M, Weber A, James Kirkpatrick C. Osteonecrosis of the jaws in patients treated with bisphosphonates - histomorphologic analysis in comparison with infected osteoradionecrosis. *J Oral Pathol Med.* mars 2006;35(3):155-60.
35. Forster C. THE ROLE OF THE INNATE IMMUNE SYSTEM IN BISPHOSPHONATE-INDUCED OSTEONECROSIS OF THE JAW. 2011;101.
36. Elsayed R, Kurago Z, Cutler CW, Arce RM, Gerber J, Celis E, et al. Role of dendritic cell-mediated immune response in oral homeostasis: A new mechanism of osteonecrosis of the jaw. *FASEB J.* févr 2020;34(2):2595-608.
37. Hamadeh IS, Ngwa BA, Gong Y. Drug induced osteonecrosis of the jaw. *Cancer Treat Rev.* mai 2015;41(5):455-64.
38. 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.
39. Eguia A, Bagán-Debón L, Cardona F. Review and update on drugs related to the development of osteonecrosis of the jaw. *Med Oral Patol Oral Cirugia Bucal.* 2020;e71-83.
40. Patel V. Medication-related osteonecrosis of the jaw: guidance for the oncology multidisciplinary team -UK Chemotherapy Board. 1 déc 2019;
41. 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.

42. Anesi, Generali, Sandoni, Pozzi, Grande. From Osteoclast Differentiation to Osteonecrosis of the Jaw: Molecular and Clinical Insights. *Int J Mol Sci.* 4 oct 2019;20(19):4925.
43. Wang Q, Liu J, Guo T, Liu D, Pan J. Epidermal Growth Factor Reverses the Inhibitory Effects of the Bisphosphonate, Zoledronic Acid, on Human Oral Keratinocytes and Human Vascular Endothelial Cells In Vitro via the Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)/Akt/Phosphoinositide 3-Kinase (PI3K) Signaling Pathway. *Med Sci Monit.* 24 janv 2019;25:700-10.
44. George EL, Lin Y-L, Saunders MM. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a mechanobiology perspective. *Bone Rep.* juin 2018;8:104-9.
45. Baud'huin M, Lamoureux F, Duplomb L, Rédini F, Heymann D. RANKL, RANK, osteoprotegerin: key partners of osteoimmunology and vascular diseases. *Cell Mol Life Sci.* sept 2007;64(18):2334-50.
46. King R, Tanna N, Patel V. Medication-related osteonecrosis of the jaw unrelated to bisphosphonates and denosumab—a review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* avr 2019;127(4):289-99.
47. Sibaud V, Boralevi F, Vigarios E, Fricain J-C. Toxicité endobuccale des thérapies ciblées anticancéreuses. *Ann Dermatol Vénéréologie.* mai 2014;141(5):354-63.
48. Kneissel M, Luong-Nguyen N-H, Baptist M, Cortesi R, Zumstein-Mecker S, Kossida S, et al. Everolimus suppresses cancellous bone loss, bone resorption, and cathepsin K expression by osteoclasts. *Bone.* nov 2004;35(5):1144-56.
49. Weinstein RS. Glucocorticoid-induced osteonecrosis. *Endocrine.* avr 2012;41(2):183-90.
50. Marie P, Halbout P. OPG/RANKL: Implication et cible thérapeutique dans l'ostéoporose. *médecine/sciences.* janv 2008;24(1):105-10.
51. Roncato R, Angelini J, Pani A, Cecchin E, Sartore-Bianchi A, Siena S, et al. CDK4/6 Inhibitors in Breast Cancer Treatment: Potential Interactions with Drug, Gene, and Pathophysiological Conditions. *Int J Mol Sci.* 1 sept 2020;21(17):6350.
52. Toogood PL, Ide ND. Palbociclib (Ibrance): The First-in-Class CDK4/6 Inhibitor for Breast Cancer. In: Li JJ, Johnson DS, éditeurs. *Innovative Drug Synthesis* [Internet]. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc; 2015 [cité 25 nov 2020]. p. 167-96. Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/9781118819951.ch9>
53. Spring LM, Zangardi ML, Moy B, Bardia A. Clinical Management of Potential Toxicities and Drug Interactions Related to Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitors in Breast Cancer: Practical Considerations and Recommendations. *The Oncologist.* sept 2017;22(9):1039-48.
54. Marcianò A, Guzzo GM, Peditto M, Picone A, Oteri G. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws and CDK4/6 Inhibitors: A Recent Association. *Int J Environ Res Public Health.* 18 déc 2020;17(24):9509.
55. Diéras V, Rugo HS, Schnell P, Gelmon K, Cristofanilli M, Loi S, et al. Long-term Pooled Safety Analysis of Palbociclib in Combination With Endocrine Therapy for HR+/HER2- Advanced Breast Cancer. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 1 avr 2019;111(4):419-30.

56. Serra F, Lapidari P, Quaquierini E, Tagliaferri B, Sottotetti F, Palumbo R. Palbociclib in metastatic breast cancer: current evidence and real-life data. *Drugs Context.* 16 juill 2019;8:1-16.
57. ibrance-epar-public-assessment-report_en.pdf [Internet]. [cité 26 sept 2021]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ibrance-epar-public-assessment-report_en.pdf
58. Approval Package.pdf [Internet]. [cité 26 sept 2021]. Disponible sur: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/207103Orig1s004.pdf
59. Kollmann K, Heller G, Schneckenleithner C, Warsch W, Scheicher R, Ott RG, et al. A Kinase-Independent Function of CDK6 Links the Cell Cycle to Tumor Angiogenesis. *Cancer Cell.* août 2013;24(2):167-81.
60. Abedin ZR, Ma Z, Reddy EP. Increased angiogenesis in *Cdk4^{R24C/R24C}:Apc^{+/Min}* intestinal tumors. *Cell Cycle.* 15 juin 2010;9(12):2456-63.
61. Clark AS, Karasic TB, DeMichele A, Vaughn DJ, O'Hara M, Perini R, et al. Palbociclib (PD0332991)—a Selective and Potent Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor: A Review of Pharmacodynamics and Clinical Development. *JAMA Oncol.* 1 févr 2016;2(2):253.
62. Lamm N, Rogers S, Cesare AJ. The mTOR pathway: Implications for DNA replication. *Prog Biophys Mol Biol.* oct 2019;147:17-25.
63. Alves CL, Ehmsen S, Terp MG, Portman N, Tuttolomondo M, Gammelgaard OL, et al. Co-targeting CDK4/6 and AKT with endocrine therapy prevents progression in CDK4/6 inhibitor and endocrine therapy-resistant breast cancer. *Nat Commun.* déc 2021;12(1):5112.
64. Gao N, Zhang Z, Jiang B-H, Shi X. Role of PI3K/AKT/mTOR signaling in the cell cycle progression of human prostate cancer. *Biochem Biophys Res Commun.* oct 2003;310(4):1124-32.
65. Baud'huin M, Duplomb L, Velasco CR, Fortun Y, Heymann D, Padrines M. Key roles of the OPG–RANK–RANKL system in bone oncology. *Expert Rev Anticancer Ther.* févr 2007;7(2):221-32.
66. Presti D, Quaquierini E. The PI3K/AKT/mTOR and CDK4/6 Pathways in Endocrine Resistant HR+/HER2- Metastatic Breast Cancer: Biological Mechanisms and New Treatments. *Cancers.* 24 août 2019;11(9):1242.
67. Diéras V, Harbeck N, Joy AA, Gelmon K, Ettl J, Verma S, et al. Palbociclib with Letrozole in Postmenopausal Women with ER+/HER2- Advanced Breast Cancer: Hematologic Safety Analysis of the Randomized PALOMA-2 Trial. *The Oncologist.* déc 2019;24(12):1514-25.
68. Verma S, Bartlett CH, Schnell P, DeMichele AM, Loi S, Ro J, et al. Palbociclib in Combination With Fulvestrant in Women With Hormone Receptor-Positive/HER2-Negative Advanced Metastatic Breast Cancer: Detailed Safety Analysis From a Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Phase III Study (PALOMA-3). *The Oncologist.* oct 2016;21(10):1165-75.
69. Costa R, Costa RB, Talamantes SM, Helenowski I, Peterson J, Kaplan J, et al. Meta-analysis of selected toxicity endpoints of CDK4/6 inhibitors: Palbociclib and ribociclib. *The Breast.* oct 2017;35:1-7.

70. Finn RS, Crown JP, Ettl J, Schmidt M, Bondarenko IM, Lang I, et al. Efficacy and safety of palbociclib in combination with letrozole as first-line treatment of ER-positive, HER2-negative, advanced breast cancer: expanded analyses of subgroups from the randomized pivotal trial PALOMA-1/TRIO-18. *Breast Cancer Res.* 28 juin 2016;18(1):67.
71. Sammons SL, Topping DL, Blackwell KL. HR+, HER2– Advanced Breast Cancer and CDK4/6 Inhibitors: Mode of Action, Clinical Activity, and Safety Profiles. *Curr Cancer Drug Targets* [Internet]. 9 août 2017 [cité 6 sept 2021];17(7). Disponible sur: <http://www.eurekaselect.com/151222/article>
72. Thill M, Schmidt M. Management of adverse events during cyclin-dependent kinase 4/6 (CDK4/6) inhibitor-based treatment in breast cancer. *Ther Adv Med Oncol.* janv 2018;10:175883591879332.
73. Rugo HS, Diéras V, Gelmon KA, Finn RS, Slamon DJ, Martin M, et al. Impact of palbociclib plus letrozole on patient-reported health-related quality of life: results from the PALOMA-2 trial. *Ann Oncol.* avr 2018;29(4):888-94.
74. Rugo HS, Turner NC, Finn RS, Joy AA, Verma S, Harbeck N, et al. Palbociclib plus endocrine therapy in older women with HR+/HER2– advanced breast cancer: a pooled analysis of randomised PALOMA clinical studies. *Eur J Cancer.* sept 2018;101:123-33.
75. Ettl J, Im S-A, Ro J, Masuda N, Colleoni M, Schnell P, et al. Hematologic adverse events following palbociclib dose reduction in patients with hormone receptor–positive/human epidermal growth factor receptor 2–negative advanced breast cancer: pooled analysis from randomized phase 2 and 3 studies. *Breast Cancer Res.* déc 2020;22(1):27.
76. Miyazaki H, Nishimatsu H, Kume H, Suzuki M, Fujimura T, Fukuhara H, et al. Leukopenia as a risk factor for osteonecrosis of the jaw in metastatic prostate cancer treated using zoledronic acid and docetaxel: *LEUKOPENIA AS A RISK FACTOR OF ONJ*. *BJU Int.* déc 2012;110(11b):E520-5.
77. Czarny K, Nguyen T, Radoi L. Manifestations orales des hémopathies. *EMC-Médecine Buccale.* 2020;17.
78. Zecha JAEM, Raber-Durlacher JE, Laheij AMGA, Westermann AM, Epstein JB, de Lange J, et al. The impact of the oral cavity in febrile neutropenia and infectious complications in patients treated with myelosuppressive chemotherapy. *Support Care Cancer.* oct 2019;27(10):3667-79.
79. Georgakopoulou E, Stebbing J, Scully C. Targeted cancer therapies. *J Am Dent Assoc.* févr 2018;149(2):100-11.
80. Wang J. Neutrophils in tissue injury and repair. *Cell Tissue Res.* mars 2018;371(3):531-9.
81. Peiseler M, Kubes P. More friend than foe: the emerging role of neutrophils in tissue repair. *J Clin Invest.* 17 juin 2019;129(7):2629-39.
82. Fillmore WJ, Leavitt BD, Arce K. Dental Extraction in the Neutropenic Patient. *J Oral Maxillofac Surg.* déc 2014;72(12):2386-93.

83. Zirk M, Wenzel C, Buller J, Zöller JE, Zinser M, Peters F. Microbial diversity in infections of patients with medication-related osteonecrosis of the jaw. *Clin Oral Investig.* mai 2019;23(5):2143-51.
84. Shohdy KS, Lasheen S, Kassem L, Abdel-Rahman O. Gastrointestinal adverse effects of cyclin-dependent kinase 4 and 6 inhibitors in breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Drug Saf.* nov 2017;8(11):337-47.
85. kisqali-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 26 sept 2021]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kisqali-epar-product-information_fr.pdf
86. Alande C, Fénélon M, Fricain J-C. Oral ulcers in patients treated with palbociclib: a case report. *J Oral Med Oral Surg.* juin 2018;24(2):60-2.
87. Yarom N, Shapiro CL, Peterson DE, Poznak CHV, Bohlke K, Ruggiero SL, et al. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: MASCC/ISOO/ASCO Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 37(25):23.
88. Kuroshima S, Sasaki M, Sawase T. Medication-related osteonecrosis of the jaw: A literature review. *J Oral Biosci.* juin 2019;61(2):99-104.
89. verzenios-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 26 sept 2021]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/verzenios-epar-product-information_fr.pdf
90. Peer A, Khamaisi M. Diabetes as a Risk Factor for Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. *J Dent Res.* févr 2015;94(2):252-60.
91. Rosella D, Papi P, Giardino R, Cicalini E, Piccoli L, Pompa G. Medication-related osteonecrosis of the jaw: Clinical and practical guidelines. *J Int Soc Prev Community Dent.* 2016;6(2):97-104.
92. Mücke T, Krestan C, Mitchell D, Kirschke J, Wutzl A. Bisphosphonate and Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: A Review. *Semin Musculoskelet Radiol.* 14 oct 2016;20(03):305-14.
93. Nicolatou-Galitis O, Schiødt M, Mendes RA, Ripamonti C, Hope S, Drudge-Coates L, et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: definition and best practice for prevention, diagnosis, and treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* févr 2019;127(2):117-35.
94. prolia_pi.pdf [Internet]. [cité 28 sept 2021]. Disponible sur: https://www.pi.amgen.com/~/media/amgen/repositorysites/pi-amgen-com/prolia/prolia_pi.pdf
95. 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: OSTEONECROSIS OF THE JAW: REPORT FROM THE INTERNATIONAL ONJ TASK FORCE. *J Bone Miner Res.* janv 2015;30(1):3-23.
96. CLASTOBAN 800 mg cp pellic [Internet]. VIDAL. [cité 28 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/clastoban-800-mg-cp-pellic-20701.html>
97. ZOMETA 4 mg/100 ml sol p perf [Internet]. VIDAL. [cité 28 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/zometa-4-mg-100-ml-sol-p-perf-109803.html>

98. Allen MR. Skeletal accumulation of bisphosphonates: implications for osteoporosis treatment. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. nov 2008;4(11):1371-8.
99. Watts NB, Diab DL. Long-Term Use of Bisphosphonates in Osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 avr 2010;95(4):1555-65.
100. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, Cauley JA, Levis S, Quandt SA, et al. Effects of Continuing or Stopping Alendronate After 5 Years of Treatment: The Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): A Randomized Trial. *JAMA*. 27 déc 2006;296(24):2927.
101. Streicher C, Heyny A, Andrukhova O, Haigl B, Slavic S, Schüler C, et al. Estrogen Regulates Bone Turnover by Targeting RANKL Expression in Bone Lining Cells. *Sci Rep*. déc 2017;7(1):6460.
102. Lee CY. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw with the mTOR Inhibitor Everolimus in a Patient with Estrogen-Receptor Positive Breast Cancer: A Case Report. *Int J Oral Dent Health* [Internet]. 30 sept 2016 [cité 22 sept 2021];2(3). Disponible sur: <https://www.clinmedjournals.org/articles/ijodh/international-journal-of-oral-and-dental-health-ijodh-2-033.php?jid=ijodh>
103. CT-15873_IBRANCE_PIC_INS_Avis3_CT15873.pdf [Internet]. [cité 26 sept 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15873_IBRANCE_PIC_INS_Avis3_CT15873.pdf

VI. Annexes

Annexe1. Valeurs biologiques seuils

Annexe 2. Graphiques sur les caractéristiques biologiques du groupe des patientes ayant eu du palbociclib avant le diagnostic de l'ONM

Annexe 3. Caractéristiques du groupe ayant du palbociclib après la survenue de l'ONM

Annexe 4. Graphiques sur les caractéristiques biologiques du groupe des patientes ayant eu du palbociclib après la survenue de l'ONM

Annexe 1

Valeurs seuils :

Anémie : 11.5-10 g/dL = grade I, 10-8 g/dL = grade II, 8-6 g/dL = grade III, <6 g/dL = grade IV.

Leucopénie : 3.5-3 G/L = grade I, 3-2 G/L = grade II, 2-1 G/L = grade III, <1 G/L = grade IV.

Lymphopénie : 1-0.8 G/L = grade I, 0.8-0.5 G/L = grade II, 0.5-0.2 G/L = grade III, <0.2 G/L = grade IV.

Neutropénie : 1.7-1.5 G/L = grade I, 1.5-1 G/L = grade II, 1-0.5 G/L = grade I, <0.5 G/L = grade IV.

Thrombopénie : 150-75 G/L = grade I, 75-50 G/L = grade II, 50-25 G/L = grade III, <25 G/L = grade IV.

Insuffisance rénale : 90-60 ml/min = grade I, 59-30 ml/min = grade II, 29-15 ml/min = grade III, <15 ml/min = grade IV.

Hypocalcémie : 2.24-2 mmol/L = grade I, 2-1.75 mmol/L = grade II, 1.75-1.5 mmol/L = grade III, <1.5 mmol/L = grade IV.

Hypophosphorémie : 0.9-0.8 mmol/L = grade I, 0.8-0.6 mmol/L = grade II, 0.6-0.3 mmol/L = grade III, <0.3 mmol/L = grade IV.

ASAT : 33-99 U/L = grade I, 99-165 U/L = grade II, 165-660 U/L = grade III, > 660 U/L = grade IV.

ALAT : 40-120 U/L = grade I, 120-200 U/L = grade II, 200-800 U/L = grade III, >800 U/L = grade IV.

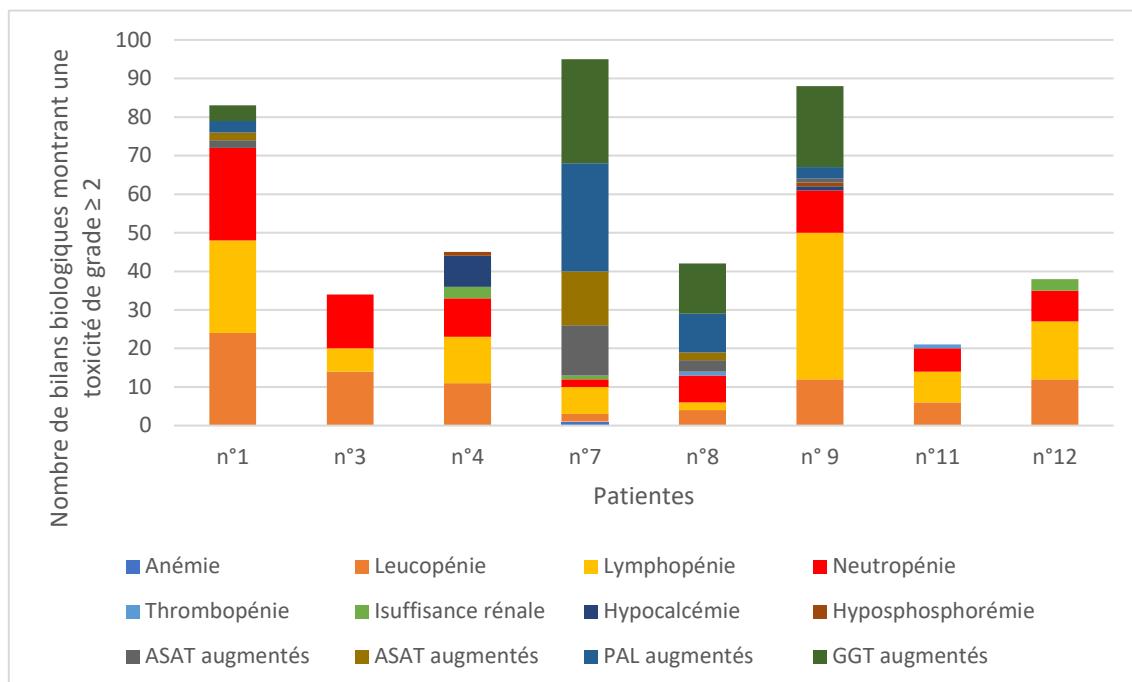
PAL : 84-210 U/L = grade I, 210-420 U/L = grade II, 420-1680 U/L = grade III, >1680 = grade IV.

GGT : 39-97.5 U/L = grade I, 97.5-195 U/L = grade II, 195-780 U/L = grade III, > 780 U/L = grade IV.

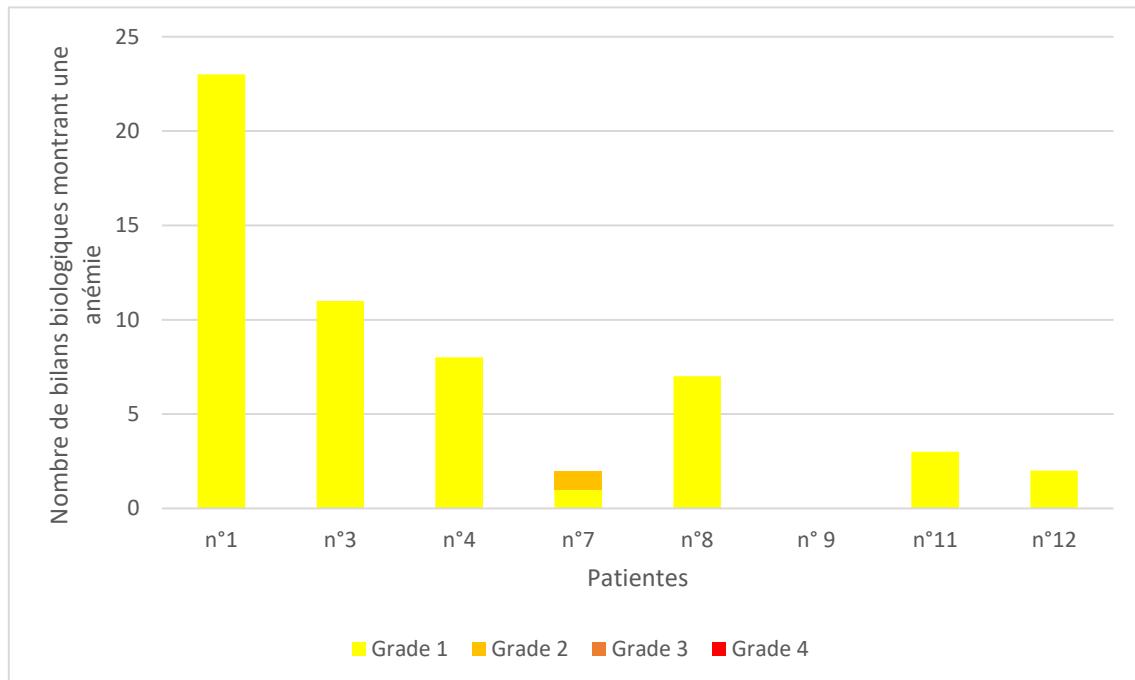
Globules rouges : < 3.9 T/L, monocytes : < 0.3G/L, ACE : > 3 μ g/L, CA 15-3 : \geq 24 KU/L, CRP : \leq 5mg/L.

Annexe 2

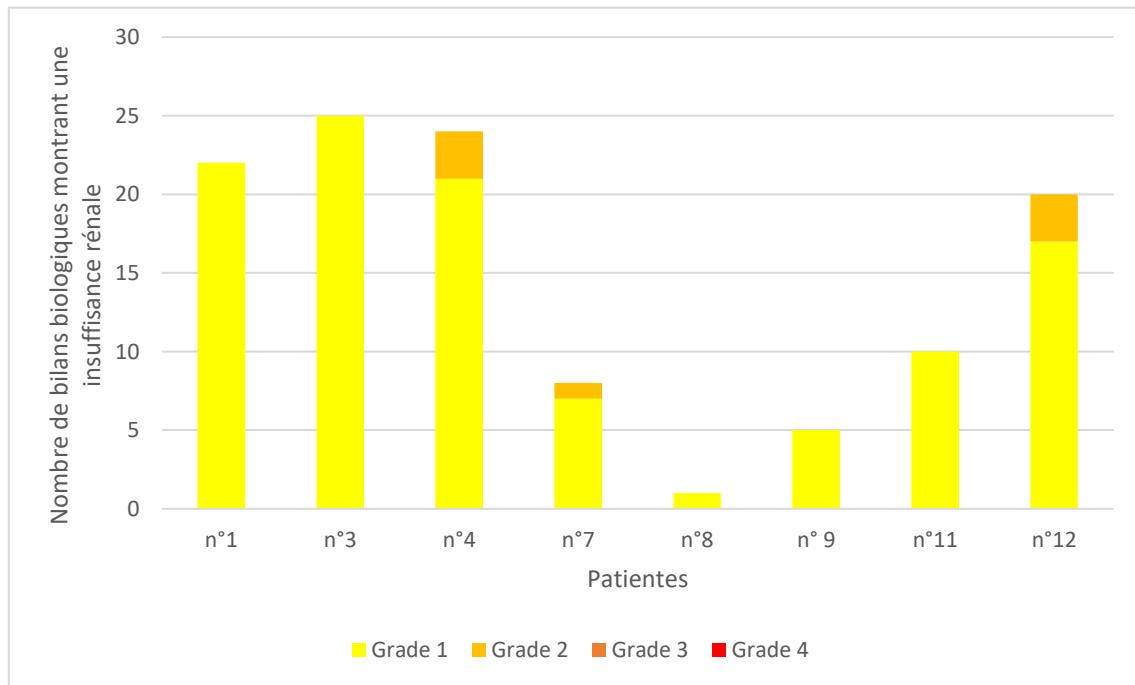
Nombre de bilans biologiques montrant une toxicité de grade ≥ 2 avant la survenue de l'ONM pour chaque patiente du groupe ayant eu du palbociclib avant le diagnostic d'ONM



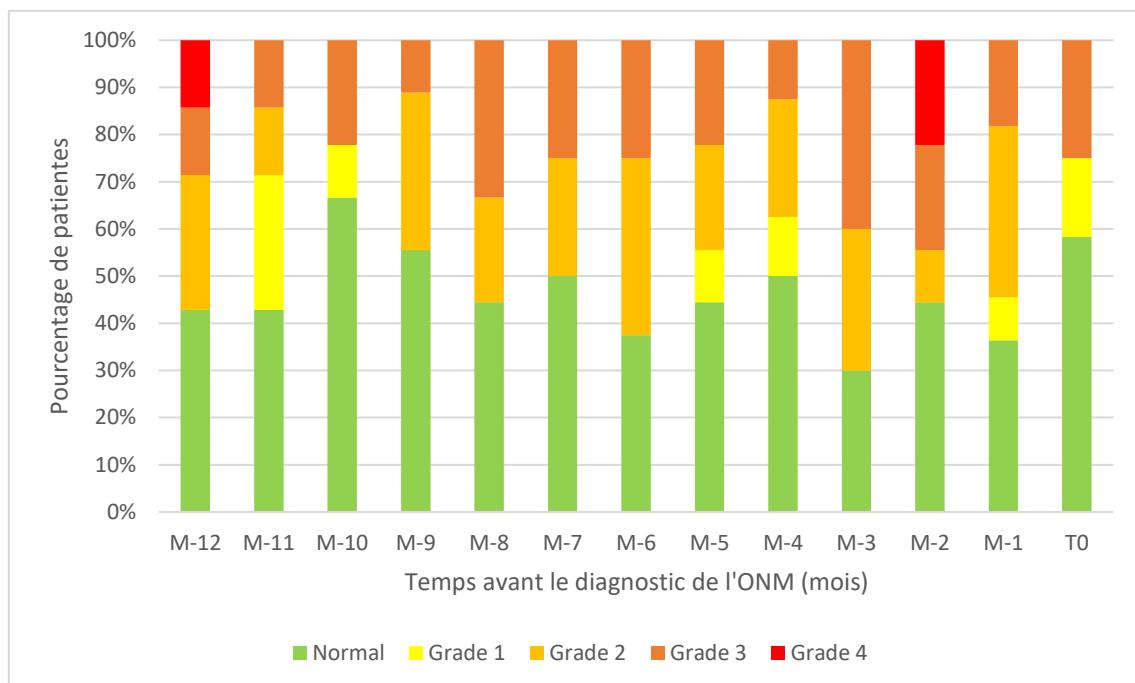
Nombre de bilans biologiques avec une anémie par grade de toxicité (selon la classification CTCAE)



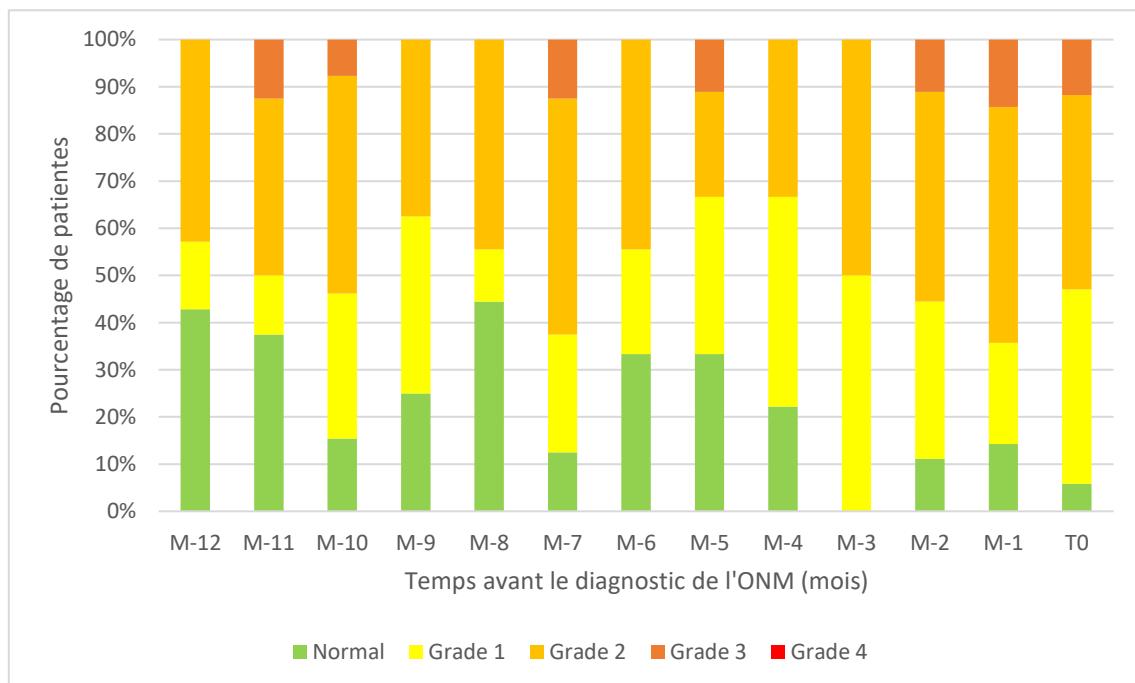
Nombre de bilans biologiques avec une insuffisance rénale par grade de toxicité (selon la classification CTCAE)



Evolution du nombre de patientes avec une neutropénie par grade de toxicité



Evolution du nombre de patientes avec une lymphopénie par grade de toxicité



Annexe 3

Caractéristiques générales des patientes ayant eu du palbociclib après l'ONM

Facteurs intrinsèques		N = 5	%
Age (en années)	Moyenne	61,2	
	Médiane	56	
	Min-Max	47 - 83	
Poids	Moyenne	56,3	
	Médiane	57,5	
	Min-Max	50 - 60	
Statut ménopausique	Femmes ménopausées	3	60
	Femmes en préménopause	2	40
Type de cancer du sein ER+ EP+ (RH+)/(HER2-)	Carcinome canalaire infiltrant	2	40
	Carcinome infiltrant non spécifique	1	20
	Carcinome lobulaire infiltrant	1	20
	Carcinome lobulaire infiltrant et intracanalaire	1	20
Grade du cancer du sein	SBR II	5	100
Localisation métastases*	Os	5	100
	Poumon/Plèvre	3	60
	Ganglions	2	40
	Foie	2	40
	Péritoine	1	20
Comorbidités	Tabac	1	20
	Risques cardiovasculaires (dyslipidémie, hypertension artérielle)	1	20

*Localisations métastatiques non mutuellement exclusives

Caractéristiques du traitement sous dénosumab

dénosumab	N = 5	
Délai de survenue de l'ONM (en mois) après l'introduction du traitement	Moyenne	22,4
	Médiane	23
	Min-Max	12 - 32
Dose cumulée (en mg)	Moyenne	2112
	Médiane	1560
	Min-Max	1440 - 3720

ONM et prise en charge

ONM	N = 5	%
Site de l'ONM	Mandibulaire	3 60
	Maxillaire	1 20
	Maxillaire + Mandibulaire	1 20
Stade de l'ONM	0	0
	1	3 60
	2	1 20
	3	1 20
Prise en charge dont patientes avec complications	Chirurgicale	4 80
		2 50
	Médicale	1 20
Délai entre l'arrêt du dénosumab et la chirurgie (en mois)	Moyenne	6,5
	Médiane	6,5
	Min-Max	5 - 8

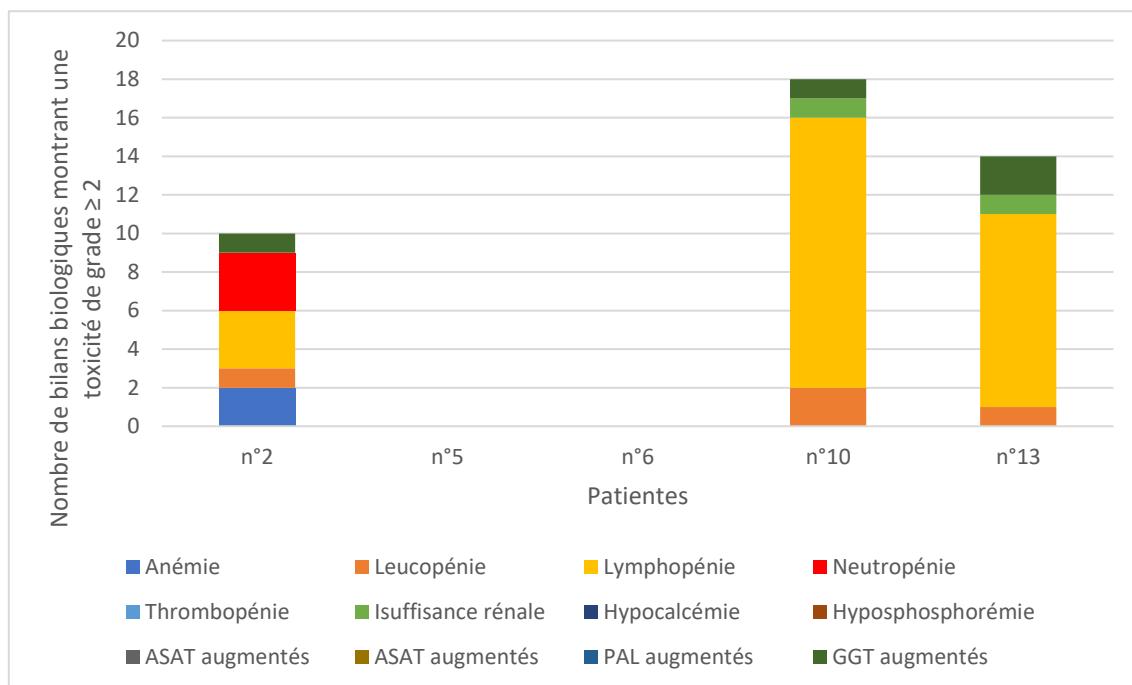
Caractéristiques bucco-dentaires de la série de cas

Facteurs locaux	N = 5	%
Maladie parodontale	Oui	3 60
	Non	2 40
Prothèse amovible	Oui	2 40
	Mandibulaire seule	1 50
	Complète bimaxillaire (maxillaire et mandibulaire)	1 50
	Dont inadaptée	1 50
Geste invasif (extraction, débridement)*	Oui	4 80
	pré-dénosumab	3 75
	pendant dénosumab	1 25
	post-dénosumab	1 25

*Gestes invasifs non mutuellement exclusifs

Annexe 4

Nombre de bilans biologiques montrant une toxicité de grade ≥ 2 avant la survenue de l'ONM pour chaque patiente du groupe ayant eu du palbociclib après la survenue de l'ONM.



ABSTRACT

RÉSUMÉ

La survenue de plusieurs cas d'ONM chez des patientes traitées par palbociclib entre 2016 et 2020, a soulevé une suspicion d'un potentiel signal de pharmacovigilance.

Nous avons donc investigué ce signal en caractérisant ces cas d'ONM sur le plan chronologique et sémiologique ainsi qu'au regard des données de la littérature, afin de dégager des caractéristiques communes pouvant suggérer un profil spécifique des ONM sous palbociclib et d'identifier d'éventuelles hypothèses physiopathologiques pouvant expliquer la survenue d'ONM avec ce médicament.

L'analyse détaillée de ces cas ne nous a pas permis d'identifier un profil caractéristique des ONM permettant de conclure à un rôle propre du palbociclib en tant que facteur favorisant ou facteur de retard de cicatrisation des ONM. Des études épidémiologiques permettraient de faire la lumière sur le lien de causalité.

Mots-clés : Inhibiteur de kinase dépendante de cycline, ostéonécrose de la mâchoire, cancer, pharmacovigilance.

Caracterization and analysis of a case series of osteonecrosis of the jaw (ONJ) treated with palbociclib

Several cases of osteonecrosis of the jaw (ONJ) occurred between 2016 and 2020 in patients treated with palbociclib. A potential pharmacovigilance signal was raised.

We therefore investigated this signal by characterizing these cases of ONJ from a chronological and semiological point of view, and coupled with a review of the literature, to identify common features that may suggest a specific profile of ONJ under palbociclib.

After a detailed analysis of these cases, we did not identify a specific pattern of ONJ that could suggest a promoting role of palbociclib on ONJ or a factor for delayed the ONJ healing. Follow-up of ONJ cases under plabociclib should continue. An epidemiological study could shed light on a causal link between palbociclib and ONJ.

Keywords : Cyclin-dépendant kinase inhibitor, osteonecrosis of the jaw, cancer, drug reaction reporting system.