Cas clinique et revue de littérature

Ostéonécrose des maxillaires : quand l'ancien traitement avec bisphosphonates est méconnu

Marion Renoux¹, Marysette Folliguet^{1,2}, Thông Nguyen^{1,2}, Loredana Radoi^{1,2,*}

¹ HUPNVS, département d'odontologie, hôpital Louis Mourier (AP-HP), France

² Faculté de chirurgie dentaire Paris Descartes, France

(Reçu le 17 mars 2014, accepté le 10 juin 2014)

Mots clés :
bisphosphonates /
ostéoporose /
ostéonécrose
des maxillaires /
personne âgée

Key words:
bisphosphonates /
osteoporosis /
jaw osteonecrosis /
older people

Résumé – Introduction : La personne âgée est atteinte de polyopathologies et polymédiquée. Les prescriptions sont faites par plusieurs médecins qui s'ignorent réciproquement, ce qui augmente le risque d'effets adverses. **Observation :** Le cas d'une patiente de 91 ans vivant dans un établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes est rapporté. Quatre mois après une perfusion de zolédronate suite à une chute avec tassement vertébral, elle a consulté pour une gêne maxillaire gauche, ce qui a permis de découvrir un foyer d'ostéonécrose spontanée maxillaire. Un deuxième foyer d'ostéonécrose, mandibulaire, a été diagnostiqué trois semaines plus tard. Considérant l'âge de la patiente et l'absence de troubles fonctionnels, seul un débridement chirurgical superficiel a été réalisé. **Discussion :** L'apparition d'ostéonécroses spontanées bimaxillaires quatre mois après une perfusion unique de zolédronate étant peu probable, la recherche approfondie des antécédents de la patiente a permis de retrouver une prise de trois bisphosphonates oraux pendant sept ans sans aucun examen et suivi bucco-dentaire. L'interrogatoire médical des patients âgés atteints de troubles cognitifs étant difficile, la recherche de tous les médecins prescripteurs est nécessaire. **Conclusion :** La prise en charge de l'ostéonécrose associée aux bisphosphonates étant complexe, le chirurgien-dentiste joue un rôle important dans la prévention de cette pathologie.

Abstract – Osteonecrosis of the jaws: when past bisphosphonates therapy is unknown. Introduction: Older people have multiple morbidities and are polymedicated. The medicines are prescribed by several doctors who are unaware of each other, hence the increased risk of adverse effects. **Observation:** We report the case of an institutionalized 91-year-old female patient. Following a fall resulting in a vertebral compression fracture, she received an infusion of zoledronic acid. Four months after this treatment, she consulted for left maxillary discomfort. A voluminous bone sequestrum revealed a maxillary osteonecrosis area. Right mandibular osteonecrosis was diagnosed three weeks later. Considering the patient's age and the lack of functional impairment, surgical debridement was the only procedure performed. **Discussion:** The emergence of spontaneous maxillary osteonecrosis four months after a single infusion of bisphosphonate being implausible, we searched her medical records for the physicians who treated the patient before her institutionalization. We found three oral bisphosphonate medications during seven years. No oral examination was performed during this therapy. The diagnosis of jaw osteonecrosis should lead the oral surgeon to look for past bisphosphonate therapy among other possible etiologies of this pathology. Indeed, this treatment is often forgotten by patients suffering from cognitive impairment. **Conclusion:** As the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws is difficult, the oral surgeon has an important role in the prevention of this pathology.

Introduction

Avec l'allongement de l'espérance de vie, l'ostéoporose et ses fractures associées représentent un véritable problème de santé publique. Environ 200 millions de femmes sont atteintes de cette pathologie dans le monde, 40 % à l'âge de 80 ans et environ 70 % à 90 ans [1].

Une enquête réalisée en France auprès des établissements d'hébergement pour personnes âgées (EHPA), c'est-à-dire des maisons de retraite, des logements-foyers, des unités de soins de longue durée des hôpitaux et, depuis 2002, des établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD), a montré que les résidents de ces structures sont atteints en moyenne de sept pathologies diagnostiquées par

* Correspondance : loredana.radoi@parisdescartes.fr

un médecin et consomment en moyenne 6,4 médicaments par jour. Les affections ostéo-articulaires, dont l'ostéoporose, touchent la moitié des résidents des EHPA [2]. Il n'est pas rare que la personne âgée atteinte de polyopathologies et polymédiquée ait plusieurs prescripteurs qui peuvent s'ignorer mutuellement. La polymédication augmente ainsi le risque iatrogène et diminue la qualité de l'observance.

Le traitement par bisphosphonate fait partie de l'arsenal thérapeutique de l'ostéoporose. Du fait de leur effet bénéfique dans la réduction de la résorption osseuse et du risque de fractures pathologiques, leur prescription est très fréquente (plus de 190 millions de prescriptions de bisphosphonates oraux dans le monde) [3]. L'ostéonécrose des maxillaires associée aux bisphosphonates est une complication plus rare par traitement oral dans des indications bénignes que par traitement intraveineux dans des indications malignes : prévalence entre 1/100 000-1/10 000 [4] et 0,10 % [5] par voie orale contre 0,72 % à 11 % par voie intraveineuse [6-9]. Les chiffres diffèrent beaucoup en fonction du type d'étude (études prospectives ou rétrospectives, séries de cas), des caractéristiques des patients inclus et du pays [10].

Un cas d'ostéonécrose spontanée bifocale des maxillaires survenue chez une patiente âgée résidant dans un EHPAD est rapporté.

Observation clinique

Une patiente, âgée de 91 ans, s'est présentée à la consultation d'odontologie en septembre 2013, adressée par un médecin d'EHPAD pour une « gêne maxillaire ressentie ». L'interrogatoire médical n'a pas été informatif, la patiente présentant des troubles cognitifs. Le dossier médical de la patiente et le courrier du médecin signalaient une hospitalisation en avril 2013 après une chute à domicile, sans traumatisme crânien ni perte de connaissance, mais avec tassement vertébral. Les antécédents médicaux retrouvés à l'admission ont été une hypertension artérielle, une dyslipidémie, un cancer du sein droit traité en 1967 (chirurgie et radiothérapie), un syndrome de Parkinson, une arthrose diffuse, des déformations ostéo-squelettiques importantes (scoliose et cyphose). Le traitement de la patiente à l'entrée consistait en un antiagrégant plaquettaire (Aspégic® 75 mg), un antihypertenseur (Micardis® 80 mg), une statine (Crestor® 5 mg) et un antalgique de palier I (Dafalgan® 1 000 mg). Le bilan médical lors de la chute a révélé un syndrome inflammatoire (CRP = 72 mg/L), une hyperleucocytose à polymorphonucléaires neutrophiles ($10\,680/\text{mm}^3$) avec une hyperlymphocytose associée ($6\,590/\text{mm}^3$) et une anémie (hémoglobine à 11 g/dL). L'exploration de l'hyperlymphocytose a conduit au diagnostic de lymphome marginal de la rate avec gammapathie monoclonale à IgG à chaîne légère Kappa, mais sans syndrome tumoral et sans indication de traitement à ce stade. La

patiente présentait également une dénutrition modérée, et son hospitalisation a entraîné un syndrome dépressif (patiente plaintive, perte d'appétit, pensées sombres, désir de mort). La tomodensitométrie (TDM) a révélé un tassement vertébral d'allure ostéoporotique qui a conduit le médecin à prescrire une perfusion unique de zolédronate (Aclasta® 5 mg), ainsi qu'une corticothérapie à visée anti-inflammatoire et antioœdémateuse : infiltration périurale d'Altim® (3,75 mg) et administration per os de Solupred® (20 mg par jour pendant 5 jours). La perfusion de bisphosphonate a été réalisée sans consultation stomatologique préalable, en raison « d'un bénéfice supérieur au risque encouru » (citation du compte-rendu du médecin). L'examen clinique odontologique réalisé ultérieurement au cours de l'hospitalisation a précisé la présence de 4 racines non conservables, dont l'extraction a été recommandée mais non réalisée. L'aggravation de l'anémie de la patiente dans le contexte de lymphome a conduit à l'administration d'érythropoïétine (Aranesp® 150 µg). À l'issue de son hospitalisation, la patiente a été orientée en EHPAD. Le traitement de sortie comportait un antiagrégant plaquettaire (Kardégic® 75 mg), un β -bloquant (Bisoprolol Sandoz® 5 mg), une statine (Crestor® 5 mg), un inhibiteur de l'enzyme de conversion (Ramipril Actavis® 1,25 mg), des antalgiques de palier I et III (Doliprane® 1 000 mg, Oxynorm® 5 mg, OxyContin LP® 100 mg), un antiparkinsonien (Modopar® 125 mg), un anxiolytique (Xanax® 0,25 mg), un antidépresseur (Miansérine Almus® 30 mg) et du calcium vitamine D (Calcidose Vitamine D3® 500 mg/400 UI).

C'est seulement quatre mois après l'épisode de chute et la perfusion d'Aclasta® que le médecin de l'EHPAD a adressé la patiente en consultation d'odontologie pour une gêne maxillaire. Les désordres ostéo-squelettiques et l'absence de compliance de la patiente ont rendu difficile l'examen clinique et impossible la réalisation d'un cliché panoramique lisible. L'examen exo-buccal était normal. L'examen endo-buccal a révélé une absence d'hygiène orale, un édentement complet maxillaire et partiel mandibulaire, et une exposition osseuse unique, indolore, dans le secteur maxillaire gauche, avec un séquestre osseux dur, rugueux, brun-jaunâtre, d'environ 4 cm dans le sens antéro-postérieur (Fig. 1). La muqueuse périphérique était inflammatoire avec des bords bourgeonnants mais il n'existait pas de suppuration. Les hypothèses diagnostiques évoquées lors de cette première consultation ont été une ostéonécrose liée à un traitement par bisphosphonate, une métastase d'un néoplasme (antécédent de cancer du sein et de lymphome), une tumeur osseuse maxillaire ou une fracture osseuse du maxillaire consécutive à la chute d'avril 2013. L'hypothèse de la fracture maxillaire n'a pas été retenue du fait de l'absence de traumatisme crânien rapporté et du délai d'apparition de la lésion. L'aspect de la lésion nous a conduits à privilégier l'hypothèse d'une ostéonécrose liée au traitement par bisphosphonate ou d'une tumeur osseuse primitive ou métastatique.

Fig. 1. Ostéonécrose maxillaire gauche étendue avec séquestration osseuse.

Fig. 1. Extensive left maxillary osteonecrosis with bone sequestrum.

Fig. 2. Exposition osseuse spontanée autour de la dent 44.

Fig. 2. Spontaneous bone exposure around tooth 44.

Devant ce tableau clinique, nous nous sommes demandés si une perfusion unique de zolédronate quatre mois auparavant avait pu déclencher une ostéonécrose de cette ampleur. Le plus court délai entre la prise de bisphosphonate et l'apparition d'ostéonécrose des maxillaires rapporté dans la littérature est de 4 mois dans le cadre d'un traitement carcinologique par du zolédronate administré à plusieurs reprises [6, 9]. Si le type de molécule et le délai de survenue de la lésion semblaient concordants avec les données de la littérature, l'unicité de la dose de bisphosphonate, sa prescription pour ostéoporose et l'étendue de la lésion ont laissé un doute quant à l'étiologie de l'ostéonécrose et nous ont conduits à investiguer davantage cette imputabilité supposée. Après avoir

Fig. 3. Cone beam : coupe horizontale maxillaire montrant l'étendue de l'ostéonécrose maxillaire et l'atteinte du sinus maxillaire gauche.

Fig. 3. Cone beam CT: Axial maxillary view showing the extension of osteonecrosis and the involvement of the left maxillary sinus.

retrouvé et contacté le médecin généraliste qui suivait la patiente avant son hébergement en EHPAD, il s'est avéré qu'un traitement avec des bisphosphonates oraux avait été prescrit de 2004 à 2011 : alendronate (Fosamax®, puis Fosavance®) de 2004 à 2010 et puis ibandronate (Bonviva®) de 2010 à 2011. Le traitement avait été arrêté du fait de la mauvaise observance.

L'exérèse du séquestre osseux maxillaire a été réalisée sous anesthésie locale. La régularisation des bords ainsi que des sutures ont été réalisées au mieux, étant donné le contexte (patient peu coopérante, crise d'angoisse avec sensation d'étouffement et de mort imminente). Le traitement postopératoire a consisté en amoxicilline (Clamoxyl® 2 g par jour) et chlorhexidine à 0,12 % (Paroex®) en bain de bouche, jusqu'à la cicatrisation muqueuse constatée 21 jours après l'intervention. L'examen anatomopathologique du séquestre osseux a confirmé l'ostéonécrose et éliminé l'étiologie néoplasique. En revanche, 21 jours après l'intervention, un deuxième foyer d'ostéonécrose spontanée a été découvert à la mandibule (exposition osseuse autour de la dent 44 devenue mobile) (Fig. 2). Une imagerie tridimensionnelle (cone beam) a été prescrite. L'examen a permis de préciser l'étendue des lésions osseuses au niveau maxillaire et mandibulaire (Figs. 3 et 4). Devant l'absence de symptomatologie (ni douleur ni suppuration), l'abstention thérapeutique a été décidée pour le foyer d'ostéonécrose mandibulaire, avec une surveillance trimestrielle. La prémolaire s'est exfoliée spontanément entre deux consultations (Fig. 5). Les bords osseux blessant la muqueuse labiale et la langue ont été régularisés à chaque visite de contrôle.

Fig. 4. Cone beam : reconstruction 3D mandibulaire droite. Ostéonécrose autour de la dent 44 avec début de séquestration
Fig 4. Cone beam CT: 3D view. Osteonecrosis around the tooth 44 with beginning of sequestration.

Fig. 5. Zone d'ostéonécrose mandibulaire après chute spontanée de la dent 44.
Fig. 5. Osteonecrosis area after spontaneous loss of teeth 44.

Au dernier contrôle, la muqueuse maxillaire était totalement cicatrisée. Une lésion cutanée était présente en regard de la lésion mandibulaire, dont l'aspect évoquait une fistule en cours d'extériorisation. L'exposition osseuse mandibulaire persistait et la muqueuse périphérique était bourgeonnante. Un débridement chirurgical a été réalisé, un séquestre osseux et des spicules osseux ont été retirés. Une antibiothérapie (Clamoxyl® 2 g par jour) et un antiseptique buccal (Paroex®) ont été prescrits jusqu'à la fermeture de la fistule cutanée (un mois environ). En outre, la patiente a formulé une demande

de réhabilitation prothétique, qui nécessiterait l'avulsion des racines dentaires résiduelles, dont l'une se situe à proximité immédiate du foyer d'ostéonécrose mandibulaire. La balance bénéfice-risque étant en défaveur de toute avulsion, la patiente a été informée quant à l'impossibilité de réaliser des prothèses dans la situation actuelle.

Discussion

La puissance des nouvelles générations d'amino-bisphosphonates en fait un traitement de choix contre l'ostéoporose, la maladie de Paget ou les pathologies onco-hématologiques, mais les risques d'ostéonécrose des maxillaires sont majorés par rapport aux générations précédentes (puissance du zolédronate 10 à 20 fois supérieure à l'alendronate, par exemple [11]). Le délai entre la première prise de bisphosphonate et l'apparition d'une ostéonécrose des maxillaires est variable. Il dépend de la molécule (voie d'administration, puissance et biodisponibilité), de la fréquence d'administration, donc de la dose cumulée [12]. Chez les patients traités par zolédronate, le risque d'ostéonécrose apparaît dès les premiers mois de traitement et augmente de manière significative après 18 à 24 mois de traitement [6, 9]. Chez les patients ostéoporotiques traités par alendronate, cette corrélation dose/risque à partir de 3 années de traitement continu est basée seulement sur des observations cliniques [13-16]. Initialement, dans le cas rapporté, la seule information disponible était celle d'une perfusion unique de zolédronate pour ostéoporose fracturaire, notion qui ne concordait pas réellement avec les données de la littérature ; cela a conduit à deux hypothèses, d'une part celle de la prise antérieure de bisphosphonate méconnue par la patiente et par le médecin de l'EHPAD, et d'autre part celle d'une étiologie maligne. En effet, les antécédents médicaux de la patiente précisaient l'existence d'un cancer du sein traité en 1967 et un lymphome marginal en cours de surveillance. La littérature rapporte quelques cas de métastases maxillaires des tumeurs malignes pouvant mimer l'ostéonécrose associée aux bisphosphonates [17]. Seule l'étude anatomopathologique du séquestre osseux permet de confirmer le diagnostic d'ostéonécrose et d'écarter tout caractère de malignité. La découverte d'un traitement avec alendronate durant 7 ans, antérieur à la perfusion unique de zolédronate, a conforté le diagnostic d'ostéonécrose des maxillaires associée à la prise de bisphosphonates.

Un autre aspect de ce cas clinique qui mérite d'être discuté est la prise en charge d'une patiente âgée atteinte de troubles cognitifs qui présente une ostéonécrose bimaxillaire asymptomatique. Le traitement d'une ostéonécrose associée à la prise de bisphosphonate dépend des aspects cliniques et radiologiques de la lésion. L'American Academy of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) définit 4 stades d'ostéonécrose, avec un traitement recommandé relatif à chaque stade [18]. Le stade 0 regroupe les patients exposés aux bisphosphonates

sans signe clinique de nécrose osseuse mais avec une symptomatologie inflammatoire évocatrice, ainsi que les patients ayant un antécédent de stade 1, 2 ou 3 avec guérison et absence d'exposition osseuse ; le traitement est basé sur des antalgiques et des antibiotiques. Une exposition osseuse asymptomatique et sans signe d'infection (stade 1) doit conduire à la mise en place d'un traitement local (bains de bouche antiseptiques) et d'un suivi clinique trimestriel ; le patient doit être informé et la poursuite du traitement par bisphosphonates doit être réévaluée. Le stade 2 associe des douleurs et des signes cliniques (inflammation des tissus mous, œdème et/ou suppuration) à l'exposition osseuse ; l'AAOMS recommande une intervention chirurgicale la moins invasive possible (débridement superficiel pour soulager l'irritation muqueuse) et le recours à des antibiotiques oraux, à des antalgiques et à des bains de bouche antiseptiques [18]. Le stade 3 se caractérise par l'existence d'un signe d'extension de la lésion (implication osseuse au-delà de l'os alvéolaire, fracture pathologique, fistule extra-orale, communication bucco-sinusienne/bucco-nasale ou ostéolyse étendue au bord inférieur de la mandibule ou au plancher sinusien) ; le débridement chirurgical ou la résection osseuse doivent permettre, sur une durée plus longue, d'atténuer la douleur et l'infection. À tout stade, les séquestres osseux mobiles doivent être éliminés en évitant de découvrir de l'os non exposé en bouche initialement [18]. Au début de la prise en charge, la patiente présentait une ostéonécrose maxillaire et mandibulaire de stade 2. Si la lésion maxillaire a guéri après l'ablation du séquestre osseux et le débridement chirurgical superficiel, la lésion mandibulaire continue d'évoluer vers un stade 3 (apparition d'une fistule cutanée). Les recommandations de l'AAOMS pour la prise en charge de l'ostéonécrose associée à la prise de bisphosphonates sont basées sur des avis d'experts et permettent d'orienter la décision thérapeutique. Il n'existe cependant aucun consensus international. Toutefois, plusieurs articles récents montrent des taux plus élevés de « guérison » des ostéonécroses après traitement chirurgical qu'après traitement conservateur, même dans les stades précoces de développement pour lesquels les thérapeutiques interventionnistes ont été longtemps déconseillées [19-22]. Certains auteurs évoquent des traitements complémentaires comme l'oxygénothérapie hyperbare [23] mais son efficacité n'est pas prouvée. Il est rapporté également qu'un traitement au laser (Er-YAG ou Nd-YAG) améliorerait la cicatrisation, notamment du fait de la meilleure perfusion vasculaire [24, 25].

Le traitement d'un foyer d'ostéonécrose est très complexe. La prévention primaire est un élément clef pour limiter l'apparition de cette complication ; elle comporte l'information des patients, du personnel soignant et des prescripteurs, la suppression des foyers infectieux et la remise en état bucco-dentaire préalablement à l'instauration du traitement bisphosphonate. Il appartient aux prescripteurs, en étroite collaboration avec les chirurgiens-dentistes, d'orienter les

patients dans les structures appropriées pour un bilan bucco-dentaire complet, permettant l'identification des dents dont le pronostic est réservé à court et moyen terme, l'éradication des foyers infectieux bucco-dentaires et la remise en état de la cavité buccale, de préférence avant toute administration de bisphosphonate lorsque l'état du patient le permet. Cela permet d'éviter, des années plus tard, les complications osseuses chimio-induites, dont le traitement fastidieux contre-indique temporairement la réalisation de prothèses. La découverte d'un syndrome inflammatoire, avec une élévation de la CRP et une hyperleucocytose, aurait dû conduire l'équipe médicale de cette patiente à rechercher et à éradiquer tous les foyers infectieux, en particulier bucco-dentaires. Ainsi, l'avulsion des dents non conservables aurait pu être réalisée avant la perfusion d'Aclasta®.

Certaines structures médicalisées bénéficient d'un programme de prévention : des étudiants en chirurgie dentaire et/ou des praticiens seniors réalisent le contrôle bucco-dentaire des résidents de la structure. Il s'agit notamment des structures adhérentes à des réseaux de soins bucco-dentaires destinées à la prise en charge des personnes âgées vivant à domicile ou résidant en EHPAD (par exemple, EHPADENT Limousin, Domident 31 en Haute-Garonne, Appolline 91 en Essonne, Réseau SDS en Bretagne et Rhapsod'if en Île-de-France) [26]. Malheureusement, cette pratique n'est ni généralisée à l'ensemble des EHPAD, ni étendue aux personnes âgées à domicile.

Bien que les ostéonécroses des maxillaires associées à la prise de bisphosphonates par voie orale restent rares [4, 5], le risque persiste même après l'arrêt du traitement car la demi-vie osseuse de la molécule est très longue (jusqu'à 10 ans pour l'alendronate [27]). Face à une population vieillissante, la probabilité de soigner un patient avec un antécédent de prise de bisphosphonates est croissante. Malheureusement, les changements de domicile et l'évolution de l'autonomie (maintien à domicile ou accueil en structure médicalisée et/ou spécialisée) rendent difficiles le suivi des patients et la recherche de leurs antécédents et prescriptions passées. Le dossier médical personnel mis en place en 2004 par le ministère français de la Santé devrait trouver ici une application concrète et fiable, de façon similaire au carnet de santé des enfants, au carnet de suivi des diabétiques, ou à la carte de porteur de valve ou de stimulateur cardiaques. La liste exhaustive des traitements ayant une incidence à court, moyen et long terme permettrait de faciliter la prise en charge d'un patient par tout professionnel de santé. Malheureusement, cet outil n'est pas encore assez largement diffusé et exploité et dépend également de son acceptation par le patient lui-même.

Conclusion

Chez une personne âgée, l'installation d'une pathologie qui complique l'alimentation peut rapidement conduire à une

altération de sa santé générale et induire un syndrome de glissement. Bien que rares, les ostéonécroses des maxillaires liées à un traitement par bisphosphonates sont des complications préoccupantes, pouvant amener le patient à ne plus pouvoir s'alimenter correctement.

Instaurer un suivi périodique des patients sous bisphosphonates par le chirurgien-dentiste permet de détecter et de traiter les foyers infectieux. Cela permet aussi de prendre en charge précocement tout foyer d'ostéonécrose. Le diagnostic de cette complication chez un patient âgé dépendant doit faire rechercher une thérapie avec bisphosphonates dans le passé, méconnue/oubliée par le patient, sa famille et le gériatologue de l'EHPAD. L'interrogatoire du patient, de sa famille, de la structure d'accueil (si celui-ci présente des troubles cognitifs) et de tous les médecins présents et passés susceptibles de lui avoir prescrit des bisphosphonates joue un rôle important dans la démarche diagnostique. Il doit permettre de compléter les antécédents du patient de façon exhaustive.

Conflits d'intérêt : aucun

Références

1. International osteoporosis foundation. Facts and statistics. <http://www.iofbonehealth.org/facts-statistics> (consulté le 12/03/2014).
2. Dutheil N, Scheidegger S. Les pathologies des personnes âgées vivant en établissement. DREES, Études et résultats 2006; 494:5-7.
3. Advisory Task Force on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws, American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65:369-376.
4. Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster DW, Ebeling PR, Felsenberg D, et al. American Society for Bone and Mineral Research. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2007;22:1479-1491.
5. Lo JC, O'Ryan FS, Gordon NP, Yang J, Hui RL, Martin D, et al. Prevalence of osteonecrosis of the jaw in patients with oral bisphosphonate exposure. *J Oral Maxillofac Surg* 2010;68:243-253.
6. Bamias A, Kastritis E, Bamia C, Moulopoulos LA, Melakopoulos I, Bozas G, et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol* 2005;23:8580-8587.
7. Dimopoulos MA, Kastritis E, Anagnostopoulos A, Melakopoulos I, Gika D, Moulopoulos LA, et al. Osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates: evidence of increased risk after treatment with zoledronic acid. *Haematologica* 2006;91:968-971.
8. Zervas K, Verrou E, Teleioudis Z, Vahtsevanos K, Banti A, Mihou D, et al. Incidence, risk factors and management of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma: a single-centre experience in 303 patients. *Br J Haematol* 2006;134:620-623.
9. Hoff AO, Toth BB, Altundag K, Johnson MM, Warneke CL, Hu M, et al. Frequency and risk factors associated with osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates. *J Bone Miner Res* 2008;23:826-836.
10. Silverman SL, Landesberg R. Osteonecrosis of the jaw and the role of bisphosphonates: a critical review. *Am J Med* 2009; 122:33-45.
11. Fleisch H. Bisphosphonates-preclinical. In: Fleisch H, ed. *Bisphosphonates in bone disease: From the Laboratory to the Patient*. 4th ed. Academic Press, San Diego, 2000, pp. 27-66.
12. Abi Najm S, Lesclous Ph, Lombardi T, Bouzouita I, Carrel JP, Samson J. Ostéonécrose des maxillaires due aux bisphosphonates : mise au point. *Med Buccale Chir Buccale* 2008;14:5-18.
13. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61:1115-1117.
14. Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2005;63:1567-1575.
15. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TF, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2004;62:527-534.
16. Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR. Narrative [corrected] review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med* 2006;144:753-761.
17. Gander T, Obwegeser JA, Zemmann W, Grätz KW, Jacobsen C. Malignancy mimicking bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a case series and literature review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2014;117:32-36.
18. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws-2009 update. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67(5 Suppl): 2-12.
19. Vescovi P, Merigo E, Meleti M, Manfredi M, Fornaini C, Nammour S, et al. Conservative surgical management of stage I bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Int J Dent* 2014; doi: 10.1155/2014/107690. Epub 2014 Feb 6.
20. Patel S, Choyee S, Uyanne J, Nguyen AL, Lee P, Sedghizadeh PP, et al. Non-exposed bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a critical assessment of current definition, staging, and treatment guidelines. *Oral Dis* 2012;18:625-632.
21. Lesclous P, Grabar S, Abi Najm S, Carrel JP, Lombardi T, Saffar JL, Samson J. Relevance of surgical management of patients affected by bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. A prospective clinical and radiological study. *Clin Oral Investig* 2014;18:391-399.
22. Urade M, Tanaka M, Furusawa K, Shimada J, Shibata T, Kirita T, et al. Nationwide survey for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in Japan. *J Oral Maxillofac Surg* 2011;69:e364-371.

23. Freiburger JJ, Padilla-Burgos R, McGraw T, Suliman HB, Kraft KH, Stolp BW, et al. What is the role of hyperbaric oxygen in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a randomized controlled trial of hyperbaric oxygen as an adjunct to surgery and antibiotics. *J Maxillofac Surg* 2012; 70:1573-1583.
24. Angiero F, Sannino C, Borloni R, Crippa R, Benedicenti S, Romanos GE. Osteonecrosis of the jaws caused by bisphosphonates: evaluation of a new therapeutic approach using the Er: YAG laser. *Lasers Med Sci* 2009;24:849-856.
25. Vescovi B, Merigo E, Meleti M, Fornaini C, Nammour S, Manfredi M. Nd: YAG laser biostimulation of bisphosphonate-associated necrosis of the jawbone with and without surgical treatment. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2007;45:628-632.
26. Ordre national des chirurgiens-dentistes. Les principaux réseaux de soins. <http://www.ordre-chirurgiens-dentistes.fr/grand-public/reseaux-de-soins/les-principaux-reseaux-de-soins.html> (consulté le 12 mars 2014).
27. Lin JH. Bisphosphonates: a review of their pharmacokinetic properties. *Bone* 1996;18:75-85.