

Mise en point

Intérêt de la scintigraphie au technétium 99 métastable (^{99m}Tc) pour la prise en charge des ostéonécroses liées aux bisphosphonates

Kevimy Agossa^{1,*}, Jérémy Santucci¹, Solène Querellou², Sylvie Boisramé-Gastrin¹

¹ UFR Odontologie, Service d'Odontologie, CHRU, Brest, France

² UFR Médecine, Service de Médecine nucléaire, CHRU, Brest, France

(Reçu le 14 mars 2011, accepté le 2 mai 2011)

Mots clés :
ostéonécrose /
bisphosphonates /
imagerie /
scintigraphie osseuse /
diagnostic

Key words:
osteonecrosis /
bisphosphonates /
imaging /
bone scintigraphy /
diagnosis

Résumé – Depuis 2003 et les premiers cas décrits, l'ostéonécrose des maxillaires due aux bisphosphonates est au centre des préoccupations de diverses spécialités, bien au-delà de la sphère buccale. Leur prévalence, leur physiopathologie peu connue et leur traitement difficile font de cette affection un souci constant dans la prise en charge des patients sous bisphosphonates. La précocité du diagnostic facilite grandement la thérapeutique. Dans ce sens, l'imagerie nucléaire, notamment la scintigraphie au technétium 99m, constitue une aide précieuse. Elle peut permettre le dépistage, bien avant l'apparition des premiers symptômes, faciliter la localisation topographique de l'ostéonécrose et s'intégrer dans le suivi des lésions notamment après le traitement chirurgical. Elle offre ainsi des applications à l'oncologue et au chirurgien dentiste, renforçant la prise en charge pluridisciplinaire des patients sous bisphosphonates.

Abstract – Use of ^{99m}Tc -scintigraphy in management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. First cases of bisphosphonates related osteonecrosis of jaws (BRONJ) have been described in 2003. Since then, this subject is one of the central concerns of several scientific communities, well beyond the oral sphere. The prevalence of BRONJ is evolving. Their etiology is not well established and the results of the treatments are inconstant. So many points that make the care to patients under bisphosphonates really complex. Early diagnosis is essential in treatment outcome. So nuclear imaging including scintigraphy with technetium 99m seems to be helpful. It may allow detection before the onset of symptoms, facilitate localization of necrosis and it may be useful for the monitoring of such lesions after surgery. These are new applications for oncologist and dentist, in order to improve the management of patients treated by bisphosphonates.

Connus par les chimistes depuis le 19^{ème} siècle, les bisphosphonates (BPs) sont utilisés depuis plus de trente ans pour leurs propriétés inhibitrices de la résorption osseuse pathologique [1-3]. Initialement administrés pour le traitement de la maladie de Paget, les BPs trouvent actuellement des indications en rhumatologie et en oncologie. Les BPs constituent un progrès thérapeutique majeur : en effet, ils améliorent la qualité de vie des patients en réduisant les complications squelettiques et métaboliques. Cependant, les BPs de dernière génération peuvent être à l'origine d'un effet indésirable potentiellement grave : l'ostéonécrose des maxillaires.

Depuis la première publication de Marx en 2003 [4], des centaines de cas ont été rapportés dans la littérature dont la majorité concerne des patients traités pour des affections malignes avec le pamidronate ou le zolédronate, administrés par voie intraveineuse. De nombreux travaux ont tenté d'améliorer les connaissances sur cette complication, il s'agit essentiellement d'études épidémiologiques et d'hypothèses étiopathogéniques [5-7]. En l'absence de consensus quant au traitement de ces patients, l'accent doit être mis sur les mesures préventives et une prise en charge rapide. Il s'agit ici de s'inscrire dans cette démarche en exposant l'apport de la scintigraphie osseuse au technétium 99m (^{99m}Tc) dans la prise en charge des ostéonécroses associées aux BPs.

* Correspondance : roselinag@yahoo.fr

Principe de la scintigraphie osseuse

La scintigraphie osseuse est une technique d'imagerie nucléaire très utilisée en pratique courante. Elle consiste en l'administration par voie intra-veineuse d'un radiotracer ostéophile. La détection, par une caméra à scintillation ou gamma caméra, des photons gamma émis donne une représentation de la distribution spatiale de la radioactivité. Le radiotracer est composé d'un vecteur et d'un radioisotope.

Vecteur

La molécule vectrice appartient à la famille des BPs, caractérisée par une chaîne P-C-P. En fonction des substitutions possibles sur l'atome central de carbone, il existe plusieurs molécules utilisables en scintigraphie osseuse : MDP (Méthylène Di Phosphonate), EHDP (Ethylène Hydroxy Di Phosphonate), HMDP (Hydroxy Méthylène Di Phosphonate) et DPD (Dicarboxy Propane Diphosphonate). Les sites de fixation des BPs sur l'os se situent sur :

- la phase minérale (cristaux d'hydroxyapatite),
- la phase organique (pré-collagène et enzymes),
- la fraction cellulaire après internalisation (ostéoclastes et ostéoblastes).

La fixation sur l'os est relativement rapide, et atteint son maximum deux heures après l'injection, d'où la nécessité d'observer un délai entre l'injection et la réalisation du cliché scintigraphique.

Radio-isotope

Il s'agit du technétium 99 métastable (^{99m}Tc), élément fils du molybdène, obtenu par simple élution du générateur avec une solution de chlorure de sodium. C'est le radioisotope le plus utilisé en imagerie nucléaire. A l'état libre, il possède une affinité pour la thyroïde et la muqueuse gastrique. Pour réaliser une scintigraphie osseuse, le ^{99m}Tc est lié solidement au vecteur par une réaction de radiomarquage complexe (chélation), réalisée en milieu réducteur. L'activité de la quantité injectée est de l'ordre de 9 MBq par kilogramme de poids corporel (adulte), soit 700 MBq environ pour un sujet moyen de 80 kg.

Déroulement de l'examen

Il est dépendant des propriétés pharmacologiques des BPs :

- administration du radiotracer par voie veineuse,
- latence d'environ 2 à 3 heures pour la fixation maximale du radiotracer sur le squelette ; cette période est utilisée pour hydrater le patient afin de favoriser l'élimination du produit par excrétion urinaire,
- mictions répétées avant la réalisation des clichés scintigraphiques,
- réalisation des clichés scintigraphiques.



face antérieure face postérieure

Fig. 1. Clichés scintigraphiques normaux corps entier en incidences antérieure et postérieure. Noter la fixation homogène et symétrique sur les pièces squelettiques, les reins (élimination du traceur), la région médiane de l'étage moyen de la face (cellules ethmoïdales), plus intense sur les zones soumises à de fortes contraintes (rachis, articulations) et maximale sur la vessie (excrétion urinaire).

Fig. 1. Normal scintigraphy. Whole body ventral and dorsal views. Notice the homogeneity and symmetry of radiotracer's distribution on skeleton, kidneys (due to excretion), middle level of the face (ethmoid) and more fixation on stress areas (spine, articulations) and bladder (excretion).

Description des clichés scintigraphiques

Scintigraphie normale

Les clichés scintigraphiques comportent des images corps entier en incidences antérieure et postérieure, avec éventuellement des clichés centrés sur certaines régions. L'aspect normal du squelette se caractérise par :

- une fixation homogène sur une pièce osseuse considérée,
- la fixation est habituellement symétrique sur des pièces osseuses ou ostéo-articulaires symétriques, exception faite pour les pièces très sollicitées (Fig. 1),
- la présence de zones d'hyperfixation normales : articulations, ailes iliaques, cartilages de croissance chez l'enfant,
- les reins et la vessie sont observables du fait de l'excrétion urinaire du radiotracer,
- sur l'image centrée sur le massif facial (Fig. 2), il existe généralement une fixation homogène du radiotracer sur les maxillaires et une zone d'hyperfixation sur l'ethmoïde.

Image anormale

Deux types d'anomalies peuvent être observées : les hyperfixations et les hypofixations. Dans l'immense majorité des

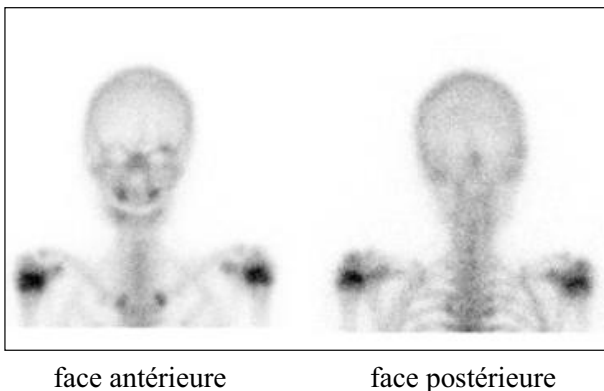


Fig. 2. Clichés scintigraphiques normaux centrés sur l'extrémité céphalique et la partie supérieure du thorax, en incidences antérieure et postérieure. Noter la fixation homogène sur le crâne, le rachis cervical, plus intense sur l'ethmoïde et les articulations.

Fig. 2. Normal scintigraphy focused on head, neck and upper chest, frontal and dorsal views. Notice homogeneity of fixation on cranial area, cervical spine more important on ethmoid and articulations.

cas, les anomalies retrouvées sont des hyperfixations. Elles correspondent à une hyperostéoblastose naturelle ou réactionnelle, alors périphérique à une hyperostéoclastose. En cas de suspicion d'une anomalie lors de l'examen clinique ou lors de la réalisation d'un cliché corps entier, des images centrées peuvent être réalisées sur une région particulière : massif facial, tête fémorale (Fig. 3). Ces clichés centrés sont des images statiques sous différentes incidences : antérieure, postérieure, profil. La multiplication des clichés est possible sans aucune irradiation supplémentaire du patient durant la période d'activité effective du radiotracer. En effet, après l'administration du radiotracer, le radio-isotope se désintègre de façon naturelle et spontanée. La radioactivité diminue donc progressivement en fonction de la période physique du radio-élément et de la période biologique d'élimination du vecteur. Tant que celle-ci reste suffisante et détectable, il est possible d'obtenir tous les clichés souhaités sans autre apport supplémentaire de radioactivité.

Dans la région des maxillaires, les lésions focales observées peuvent être classées selon une échelle décrite par O'Ryan [8] :

- score 0 : pas d'augmentation de fixation,
- score 1 : fixation équivalente à celle du sternum,
- score 2 : fixation intense et supérieure à celle du sternum.

Intérêt de la scintigraphie dans la prise en charge des ostéonécroses liées aux BPs

Détection précoce et évaluation du risque

La grande sensibilité de cet examen permet de détecter les ostéonécroses au stade initial alors que les signes

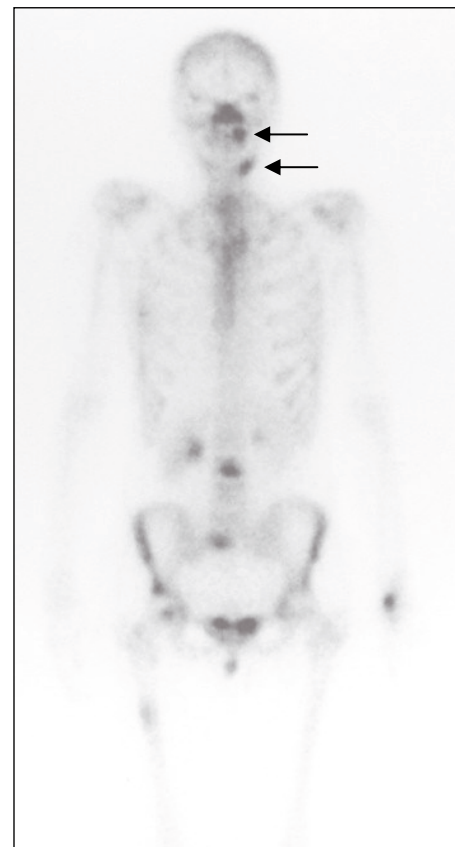


Fig. 3. Cliché scintigraphique en incidence antérieure d'un patient atteint d'un cancer de la prostate. Noter les zones d'hyperfixation sur le rachis, les côtes et le fémur droit correspondant à des métastases osseuses, du poignet gauche (arthrose ou plus probablement site d'injection du radiotracer) et dans les régions maxillaire et mandibulaire gauche (score 2 de O'Ryan) sites de nécrose (flèches).

Fig. 3. Scintigraphy of patient with prostate cancer (frontal view), notice uptakes on spine, rib cage and right femur (bone metastases); left wrist (arthrosis or radiotracer's injection point) on the maxillary (O'Ryan score 2) areas of necrosis (arrows).

cliniques sont encore absents. En effet, il existe une hyperfixation précoce chez 66 % des patients qui vont développer une ostéonécrose [9]. Dans cette indication, les données de la scintigraphie sont plus précoces que celles de la radiographie conventionnelle, le délai pouvant aller jusqu'à plusieurs mois [8, 10]. Ceci tient au fait que les modifications fonctionnelles précèdent les modifications morphologiques. En effet, pour observer une anomalie à la scintigraphie, il suffit que le métabolisme osseux soit perturbé, tandis que les radiographies de type panoramique ne deviennent contributives qu'en cas de modification de l'architecture osseuse (charge calcique locale augmentée ou diminuée d'environ 30 %) (Fig. 6).

D'autre part, la scintigraphie pourrait servir dans le cadre d'une « évaluation de terrain » (Fig. 5). En effet, certains auteurs comme Abi Najm et al. [11] ont montré que les actes de chirurgie buccale ne constitueraient pas le facteur déclenchant mais plutôt l'élément révélateur du processus



Fig. 4. Ostéonécrose dite provoquée, apparue après une avulsion pratiquée chez un patient sous BPs (acide zolédronique).
Fig. 4. "Induced necrosis", revealed after tooth extraction on patient with BPs (zoledronic acid).



Fig. 5. Noter l'hyperfixation déjà présente dans le secteur maxillaire droit sur ce cliché scintigraphique réalisé dans le cadre du suivi du patient bien avant l'avulsion (évaluation du risque).
Fig. 5. Notice the uptake on the right maxillary area well before the tooth extraction (risk assessment).

d'ostéonécrose sous-jacent. On pourrait donc envisager qu'un balayage des maxillaires par scintigraphie, préalable à tout acte de chirurgie buccale, contribuerait à établir un profil de patient à risque majoré.

Diagnostic différentiel

L'hyperostéoblastose est une réponse quasi systématique de l'os à tout processus lésionnel et l'hyperfixation du ^{99m}Tc qu'elle occasionne manque de spécificité : on parle de cécité étiologique. Ainsi, la question du diagnostic différentiel des ostéonécroses se pose face à une hyperfixation en scintigraphie. On peut être face à une pathologie bucco-dentaire bénigne d'origine infectieuse par exemple ou au

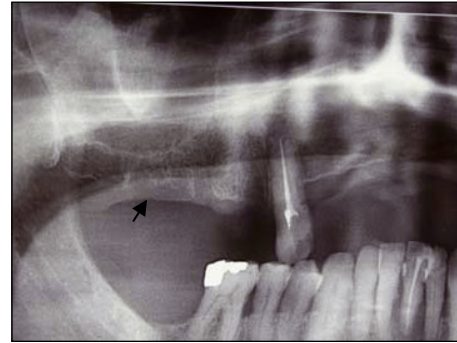


Fig. 6. Sur la radiographie panoramique réalisée après l'apparition du foyer d'ostéonécrose, noter la discrétion de l'image lésionnelle en radiographie conventionnelle : l'image scintigraphique précède l'image radiographique (dépistage précoce).
Fig. 6. Notice the discretion of the necrosis area on conventional radiography (early detection).

contraire en présence d'une localisation secondaire d'un processus tumoral. En particulier, chez les patients atteints de métastases osseuses d'une tumeur solide et d'un myélome multiple dont on sait que les localisations dans la sphère buccale existent, même si elles sont peu fréquentes [12]. Des travaux récents [13] ont élargi le champ d'application de la scintigraphie. L'utilisation de marqueurs dits oncotropiques comme le méthoxy-isobutyl-isonitrile (MIBI) permet une fixation plus spécifique sur les foyers métastatiques que sur les foyers d'ostéonécrose. En effet, le MIBI est un marqueur spécifique des mitochondries. Il est utilisé notamment en neuro-cancérologie pour mettre en évidence les régions où la production d'énergie (activité ATPasique) est particulièrement intense, c'est-à-dire les cellules tumorales. Ainsi, chez un patient sous BPs, l'absence de fixation sur une scintigraphie au MIBI et la fixation concomitante sur une scintigraphie au ^{99m}Tc confirme le diagnostic d'ostéonécrose. Cette approche a l'avantage d'éviter au patient une biopsie osseuse en première intention.

En pré-opératoire

Il est possible d'améliorer de façon significative la lisibilité et la précision de la scintigraphie. L'apparition de la tomographie par émission de positons (TEP), couplée à la tomodensitométrie (TDM), constitue une amélioration remarquable de la scintigraphie. Avec les machines hybrides de type TEP/TDM, on obtient une acquisition des maxillaires dans les trois dimensions de l'espace, permettant d'établir une véritable corrélation anatomo-fonctionnelle [10] : il est alors possible de visualiser l'activité métabolique sur des coupes tomodensitométriques dont les données anatomiques sont de bonne qualité. Dans le traitement chirurgical de l'ostéonécrose, les limites de l'ostéotomie sont fixées de façon empirique. Le couplage TEP/TDM pourrait donc se révéler précieux pour préciser les marges de l'exérèse (Figs. 7-9).

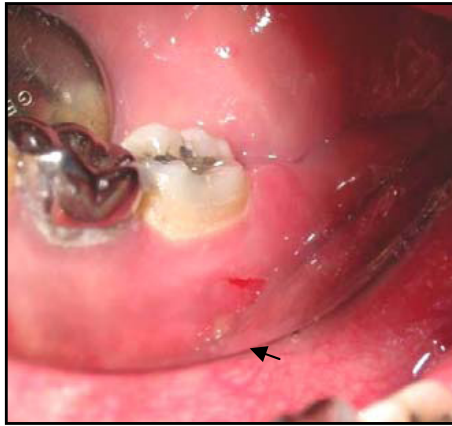


Fig. 7. Exposition osseuse ponctiforme sur la ligne mylo-hyoïdienne droite (flèche) chez un patient sous BPs (acide zolédronique).

Fig. 7. Very little bone exposure on right mylohyoid crest (arrow) on patient with BPs (zoledronic acid).



Fig. 8. Noter sur la scintigraphie la taille du foyer d'hyperfixation qui reflète celle du foyer d'ostéonécrose (flèche); la qualité de l'image en scintigraphie conventionnelle ne permet pas une localisation anatomique suffisamment précise en préopératoire d'où l'intérêt du couplage TEP/TDM.

Fig. 8. Notice on scintigraphy the large uptake's area due to the necrosis (arrow) and the low precision of the picture hence the usefulness of PET/CT-scan.

Suivi lésionnel

La scintigraphie peut également trouver son application dans le suivi lésionnel. Comme il n'existe aucun consensus sur les critères de cicatrisation d'une ostéonécrose [14], elle constitue sans doute la seule façon d'avoir un aperçu précis de l'évolution de l'ostéonécrose. Il semble légitime de penser que l'absence ou la diminution de la fixation sur un foyer autrefois marqué au ^{99m}Tc puisse être un critère de rémission.

Discussion

En dépit de ses diverses applications, la scintigraphie aux BPs marqués au ^{99m}Tc peine à trouver toute sa place dans la prise en charge des ostéonécroses chimio-induites. Cela tient au fait que cette technique conserve des limites essentiellement en termes de fiabilité.

Fiabilité

La scintigraphie est un examen de faible spécificité. La captation du ^{99m}Tc se faisant dans les zones ayant une forte activité ostéoblastique ou ostéoclastique, quelle que soit l'origine de cette activité (naturelle ou réactionnelle) [10], il est donc impossible d'émettre un diagnostic de certitude sur la base de l'examen scintigraphique. Il y a un risque de faux positif et aussi parfois de faux négatif. Les données de l'examen clinique demeurent essentielles.

Faux positif

Le défaut de spécificité constitue la principale limite de la scintigraphie. Ainsi une hyperfixation des maxillaires chez un patient sous BPs peut être un artéfact (ethmoïde), une réponse à un traumatisme (chirurgie...) ou à un processus inflammatoire (infection apicale, maladie parodontale...). Sur une cohorte de 35 patients, O'Ryan et al. [8] retrouvent environ 16 % de faux positifs. On peut néanmoins améliorer la performance de l'examen en réalisant des tomographies seules centrées sur le massif facial (visualisation en trois dimensions du massif) ou de façon plus nette encore avec l'association tomographie/TDM.

Faux négatif

On peut constater une absence de fixation sur des scintigraphies pratiquées chez des patients atteints d'ostéonécroses avérées. Ces lésions dites froides seraient assez fréquentes et concerneraient environ 15 % des patients atteints. Les raisons évoquées sont liées au principe même de la technique et à la pharmacodynamique des BPs. En effet, selon le type d'os ou la région concernée (os très corticalisé, reliefs et exostoses sur les maxillaires), l'activité métabolique déjà réduite peut être un frein au dépistage d'un foyer de nécrose sous-jacent. D'autre part, les BPs marqués au ^{99m}Tc atteignent les structures osseuses par voie sanguine : l'hypovascularisation relative de certaines régions des maxillaires pourrait expliquer l'absence de captation. De plus, en raison de leur forte affinité pour l'hydroxyapatite de la matrice osseuse, on peut se demander si les BPs à visée thérapeutique n'interfèrent pas avec les BPs radio-marqués [15]. Une diminution de la fixation osseuse du ^{99m}Tc-MDP ou du ^{99m}Tc-HMDP chez des patients traités par BPs a été rapportée. Il s'y associe une élévation de l'activité extra-osseuse, aboutissant à une visualisation dégradée du squelette, voire à l'absence de visualisation des métastases osseuses [16, 17]

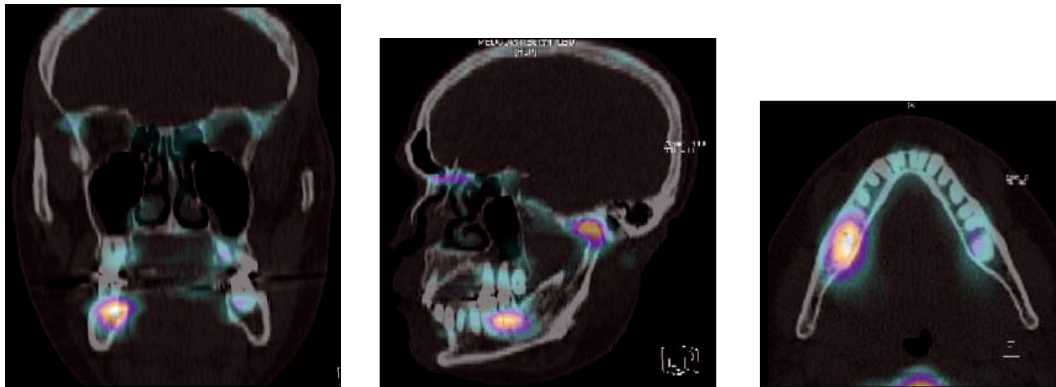


Fig. 9. Coupes coronale, sagittale et axiale du couplage TEP/TDM chez le même patient que celui des Figs. 7 et 8. Remarquer la fixation sur la ligne mylo-hyoïdienne droite (ostéonécrose), sur le condyle (zone articulaire correspondant à un site de remodelage intense) et les cellules ethmoïdales (image normale).

Fig. 9. Frontal, sagittal and transverse views on PET/CT-scan with the same patient that you see on Figs. 7 and 8, notice the uptakes on right mylohyoid crest (osteonecrosis), mandibular condyle (articular stress area) and ethmoid (artefact).

Autres critères

Le coût même modéré et le plateau technique nécessaire pourraient être présentés comme un frein à la vulgarisation de cet examen, notamment dans ses applications les plus approfondies. En France, les équipements existent dans les centres hospitaliers de presque toutes les villes de taille moyenne (plus de 50000 habitants). De plus, il faut souligner que la scintigraphie fait partie des examens de contrôle pour les patients atteints de métastases osseuses de tumeurs solides ostéophiles (sein, rein, thyroïde, prostate, poumon). Il ne s'agit donc que de l'optimisation d'un cliché déjà à disposition.

L'irradiation délivrée au patient est faible, les organes les plus exposés sont l'os ($6,81 \mu\text{Gy.MBq}^{-1}$), les reins ($6,94 \mu\text{Gy.MBq}^{-1}$) et la vessie en raison de l'excrétion urinaire ($18,1 \mu\text{Gy.MBq}^{-1}$), largement en deçà de celle subie lors d'examens comme la TDM. Ceci justifie l'utilisation récurrente de la scintigraphie et conforte sa position dans l'arsenal des techniques d'imagerie indiquées dans la prise en charge des ostéonécroses induites par les BPs.

Conclusion

La scintigraphie est un examen de référence très utilisé notamment dans le cadre des bilans d'extension des processus tumoraux. Sa forte sensibilité, sa faible irradiation, sa simplicité et son coût modéré constituent ses principales qualités.

La prise en charge du patient présentant une ostéonécrose liée aux BPs est une question aiguë qui suscite toujours de nombreuses controverses. Les protocoles existants sont peu précis [18] et les choix du clinicien sont essentiellement guidés par l'empirisme. Pourtant les prévisions épidémiologiques ne sont guère rassurantes. L'utilisation des BPs va croissant, pour des indications de plus en plus variées. De nouvelles molécules comme les anti-angiogéniques

et d'autres thérapies ciblées peuvent être également potentiellement responsables d'ostéochimionécroses de plus en plus nombreuses [Alertes Pharmacovigilance Pfizer 2010 et Roche 2010]. Il faut donc malheureusement craindre que l'ostéonécrose des maxillaires ne devienne encore plus fréquente. C'est pourquoi la scintigraphie au $^{99\text{m}}\text{Tc}$ mérite une place de choix dans la prise en charge de ces patients. Dans le cadre des mesures préventives qui constituent pour le moment la seule mesure efficace pour diminuer l'incidence de cette complication, il serait regrettable de se priver de cette aide au diagnostic précoce. Le manque de précision de l'image est avantageusement compensé par l'utilisation du couplage TEP/TDM. La faible spécificité, principal défaut de la technique peut être améliorée par l'utilisation de radiotraceurs adaptés. Il y a là un avantage certain à mieux exploiter cet examen.

Toutefois de nombreuses pistes demeurent inexplorées. Des examens biologiques comme le dosage du CTX [19] (marqueur du remodelage osseux supposé prédictif de la nécrose) ont été proposés avec des résultats controversés. D'autres techniques d'imagerie de médecine nucléaire notamment la tomographie par émission de positon (TEP) pourraient se révéler contributives. Des études bien menées sont nécessaires afin d'améliorer les connaissances dans ce domaine.

Conflits d'intérêt : aucun

Références

1. Fleisch H. Bisphosphonates: mechanisms of action. *Endocr Rev* 1998;19:80-100.
2. Fisher JE, Rodan GA, Reszka AA. In vivo effects of bisphosphonates on the osteoclast mevalonate pathway. *Endocrinology* 2000;141:4793-6.
3. Wood J, Bonjean K, Ruetz S, Bellahcène A, Devy L, Foidart JM, Castronovo V, Green JR. Novel antiangiogenic effects of the bisphosphonate compound zoledronic acid. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;302:1055-61.

4. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61:1115-7.
5. Mavropoulos A, Rizzoli R, Ammann P. Different responsiveness of alveolar and tibial bone to bone loss stimuli. *J Bone Miner Res* 2007;22:403-10.
6. Reid IR, Bolland MJ, Grey AB. Is bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw caused by soft tissue toxicity? *Bone* 2007;41:318-20.
7. Allen MR, Burr DB. The pathogenesis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: so many hypotheses, so few data. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67(Suppl 5):61-70.
8. O’Ryan FS, Khoury S, Liao W, Han MM, Hui RL, Baer D, Martin D, Liberty D, Lo JC. Intravenous bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: bone scintigraphy as an early indicator. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67:1363-72.
9. Lo JC, O’Ryan FS, Gordon NP, Yang J, Hui RL, Martin D, Hutchinson M, Lathon PV, Sanchez G, Silver P, Chandra M, McCloskey CA, Staffa JA, Willy M, Selby JV, Go AS. Predicting risk of osteonecrosis of the jaw with oral bisphosphonate exposure (PROBE) investigators. Prevalence of osteonecrosis of the jaw in patients with oral bisphosphonate exposure. *J Oral Maxillofac Surg* 2010;68:243-53.
10. Dore F, Filippi L. Bone scintigraphy and SPECT/CT in bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw. *J Nucl Med* 2009;50:30-5.
11. Abi Najim S. Ostéonécrose des maxillaires et bisphosphonates. Thèse n°664 Médecine dentaire, Genève, 2008.
12. Bedogni A, Saia G, Ragazzo M, Bettini G, Capelli P, D’Alessandro E, Nocini PF, Lo Russo L, Lo Muzio L, Blandamura S. Bisphosphonate-associated osteonecrosis can hide jaw metastases. *Bone* 2007;41:942-5.
13. Catalano L, Del Vecchio S, Petruzzello F, Fonti R, Salvatore B, Martorelli C, Califano C, Caparrotti G, Segreto S, Pace L, Rotoli B. Sestamibi and FDG-PET scans to support diagnosis of jaw osteonecrosis. *Ann Hematol* 2007;86:415-23.
14. SPILF III^{ème} conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse. In: Médecine et Maladies Infectieuses, Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française ed. 1991:37-44.
15. Decroisette C. Le traitement des métastases osseuses par les bisphosphonates. *Med Nucléaire* 2006;30:164-71.
16. Murphy KJ, Line BR, Malfetano J. Etidronate therapy decreases the sensitivity of bone scanning with methylene diphosphonate labelled with technetium-99m. *Can Assoc Radiol J* 1997;48:199-202.
17. Tjalma WA, Buytaert PM, Berneman ZN. Reduction of visible bone metastases by clodronate therapy in breast cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 2001;22:215-6.
18. AFSSAPS. Recommandations sur la prise en charge bucco-dentaire des patients traités par bisphosphonates, 2007.
19. Lee CY, Suzuki JB. CTX biochemical marker of bone metabolism. Is it a reliable predictor of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws after surgery? Part II: a prospective clinical study. *Implant Dent* 2010;19:29-38.