

## Mise au point

# Ostéonécroses des maxillaires dues aux bisphosphonates administrés par voie intraveineuse : incidence et facteurs de risque

Mathieu Gunepin<sup>1,\*</sup>, Florence Derache<sup>2</sup>, Jean-Pierre De Jaureguibery<sup>3</sup>, Jean-Sébastien Bladé<sup>3</sup>, Olivier Gisserot<sup>3</sup>, Olivier Cathelinaud<sup>4</sup>, Benoît Bédrune<sup>2</sup>, Didier Rivière<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Centre médical des Armées, Draguignan, France

<sup>2</sup> Service de Chirurgie maxillo-faciale et Stomatologie, Hôpital d'Instruction des Armées Sainte Anne, Toulon, France

<sup>3</sup> Service de Médecine interne - Oncologie, Hôpital d'Instruction des Armées Sainte Anne, Toulon, France

<sup>4</sup> Service d'ORL et de Chirurgie cervico-faciale, Hôpital d'Instruction des Armées Sainte Anne, Toulon, France

(Reçu le 25 octobre 2012, accepté le 29 octobre 2012)

**Mots clés :**  
bisphosphonates /  
ostéonécrose des  
maxillaires / cancer /  
métastases osseuses

**Résumé** – Administrés par voie intraveineuse, les bisphosphonates trouvent de nombreuses indications en oncologie et en hématologie (prise en charge des myélomes multiples, prévention des complications osseuses de certaines tumeurs malignes avancées, traitement des hypercalcémies malignes). Depuis 2003, de nombreuses publications ont rapporté un effet indésirable grave imputable aux bisphosphonates : l'ostéonécrose des maxillaires (ONM). Une revue de la littérature portant sur 10 ans de recherche montre que les données épidémiologiques relatives à cette pathologie restent contradictoires. L'incidence des ONM couramment acceptée (0,8 à 12 %) semble sous-estimée en raison des limites méthodologiques des études disponibles (durée de suivi des patients limitée, absence d'examen bucco-dentaire systématique, inhomogénéité des échantillons, etc.). L'absence de consensus autour des facteurs de risque de survenue des ONM résulte de ces mêmes limites méthodologiques. Ce manque de données hypothèque la compréhension des ONM et donc leur prévention et leur prise en charge thérapeutique. Un recueil systématisé et exhaustif des cas de ONM et de leur contexte de survenue (pathologie primaire, données relatives au traitement par bisphosphonates, facteurs de risque, etc.) devrait permettre de pallier ce problème.

**Key words:**  
bisphosphonates /  
osteonecrosis of the  
jaw / cancer / bone  
metastasis

**Abstract – Osteonecrosis of the jaw in patients treated with intravenous bisphosphonates: incidence and risk factors.** Intravenous bisphosphonates are effective in the treatment and management of cancer-related conditions including hypercalcemia of malignancy, skeletal-related events associated with bone metastases in the context of solid tumors such as breast cancer, prostate cancer and lung cancer, and management of lytic lesions in the setting of multiple myeloma. In 2003, oral and maxillofacial surgeons first recognized and reported cases of non-healing exposed bone in the maxillofacial region in patients treated with intravenous bisphosphonates. This adverse effect was called bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BOJ). A review of literature based on ten years of research highlights a lack of reliable epidemiological data. BOJ incidence commonly accepted (0.8 to 12%) seems to be underestimated. The main reasons for conflicting results concerning BOJ incidence and risk factors are the weakness of study design, the underpowered study with the use of mixed samples (patients with different pathologies and treatments) during short follow-up. To increase level of evidence well designed studies are needed with a longer follow-up of patients, a systematic dental exam by a trained dentist, the set up of homogeneous samples, etc. The lack of reliable data prevents the scientific community from understanding BOJ and so from setting up effective prevention and treatments. A systematic and exhaustive data collection of cases of BOJ and their context of occurrence (primary disease, information concerning the treatment with bisphosphonates, risk factors, etc.) should overcome these problems.

\* Correspondance : mgunepin@yahoo.fr

Les premiers cas d'ONM induite par la prise de bisphosphonates (BP) ont été décrits par Marx en 2003. Malgré dix ans de recherches et plus de 100 publications par an sur le sujet depuis 2007 [1], l'étiopathogénie des ONM reste largement méconnue et aucune thérapeutique efficace n'a été proposée [2]. D'un point de vue épidémiologique, on ne dispose que de données contradictoires concernant l'incidence des ONM et leurs facteurs de risque de survenue [3]. Ceci constitue un frein à la compréhension de cette pathologie, donc à sa prévention et à sa prise en charge thérapeutique.

## Bisphosphonates

### Définition

Les BP sont des analogues structuraux des pyrophosphates inorganiques découverts dans les années 1960 et utilisés pour le traitement des pathologies s'accompagnant d'un taux de résorption osseuse anormalement élevé. Les BP représentent une classe de médicaments hautement actifs sur la résorption osseuse par action directe sur les ostéoclastes [4, 5]. Selon que leur radical comporte ou non un atome d'azote, on distingue deux groupes de BP [6] : les BP sans amine dits de première génération et les aminobisphosphonates qui représentent les BP de deuxième et de troisième générations (cf. Tab. I). Historiquement, le premier BP (l'etidronate) a été approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) en 1977 [4]. En France, la première autorisation de mise sur le marché (AMM) pour l'etidronate date de 1981. Depuis, sept autres BP ont obtenu une AMM dont le zolédronate en 2003 [4].

### Indications des BP en onco-hématologie

En oncologie et en hématologie, administrés par voie intraveineuse (IV), les BP sont indiqués dans la prise en charge des myélomes multiples, la prévention des complications osseuses de certaines tumeurs malignes avancées et le traitement des hypercalcémies malignes [7]. Les BP constituent un progrès important dans la prise en charge des patients atteints de ces maladies avec des bénéfices thérapeutiques indéniables [8] et un gain considérable en terme de qualité de vie [9]. Administrés au long cours par voie IV, les amino-BP réduisent de façon significative la survenue et la progression des métastases osseuses et les complications osseuses associées (fractures, douleurs, etc.) [1, 8].

## ONM

### Historique

En 2003, Wang *et al.* [10], puis Marx [11] ont décrit un nouveau type d'ONM résistant aux thérapeutiques conventionnelles. Ces patients ayant pour point commun la prise de

bisphosphonates, les auteurs ont conclu à une association entre cette classe de médicaments et la survenue de ce qu'on commença à appeler les ONM. L'existence d'un lien de cause à effet entre l'ONM et les BP ne faisait pas consensus. En effet, les patients souffrant d'ONM présentaient de nombreux facteurs de risque pouvant être à l'origine d'une augmentation de l'incidence des ONM (radiothérapie, chimiothérapie, corticothérapie, infections dentaires et/ou sinusiennes, interventions dentaires invasives, anémie, anesthésies locales réalisées avec des vasoconstricteurs, etc.) [12]. Cependant, dès avril 2005, l'ONM fut ajoutée à la liste des effets indésirables des BP suivants pris par voie IV :

- le zolédronate (Zometa®, Novartis Pharma GmbH, Basel [13]),
- le pamidronate (Aredia®, Novartis Pharma GmbH, Basel [14]).

En juillet 2005, l'agence européenne du médicament et l'AFSSAPS informaient les prescripteurs du risque d'ONM et émettaient des recommandations concernant la prescription de BP administrés par voie IV [15]. Ces recommandations furent complétées en 2007 par une lettre aux professionnels de santé diffusée par l'AFSSAPS pour la prise en charge des patients traités par BP [16].

### Définition

Une ONM peut être définie par les quatre caractéristiques suivantes [16, 17] :

- lésion de la muqueuse dans la région maxillo-faciale mettant à nu l'os nécrosé et persistant depuis plus de 8 semaines,
- traitement par BP antérieur ou en cours,
- absence d'antécédents de radiothérapie dans la région maxillaire,
- absence de localisation métastatique dans la zone de l'ONM objectivée par la réalisation systématique d'un examen histopathologique [18, 19].

Ces critères diagnostiques font actuellement l'objet d'un consensus international. En fait, la seule difficulté pour le diagnostic d'ONM résulte du délai parfois long entre le début de la prise des BP et la survenue de la ONM (parfois plusieurs années).

### Etiopathogénie

L'étiopathogénie des ONM reste incertaine [20, 21] et plusieurs théories ont été proposées, notamment :

- La théorie de l'hypocellularité : cette théorie repose sur l'apoptose des cellules osseuses induites par les amino-BP qui conduirait à une diminution du remodelage osseux et limiterait les capacités de réparation et de cicatrisation du tissu osseux [7, 22].
- La théorie de l'hypovascularisation : les effets antiangiogéniques de certains BP, en particulier le zolédronate, entraîneraient une diminution de la vascularisation osseuse avec survenue d'une ostéonécrose avasculaire [7, 23].

**Tableau I.** Bisphosphonates commercialisés en France.

Table I. Bisphosphonates commercialized in France.

DCI	Princeps	Puissance relative sur la résorption osseuse	Indications	Voies d'administration	Posologie
<b>Bisphosphonates de 1<sup>re</sup> génération</b>					
Etidronate	Didronel®	1	Ostéoporose	Orale	400 mg/sem per os
Clodronate	Clastoban® Lytos®	10	Oncologie et hématologie	Orale, IV Orale	2400 à 3200 mg/j per os ou 300 mg/j IV
Tiludronate	Skelid®	10	Maladie de Paget	Orale	
<b>Bisphosphonates de 2<sup>e</sup> génération</b>					
Pamidronate	Aredia®	100	Oncologie et hématologie, maladie de Paget	IV	30, 60, 90 mg/mois IV
Alendronate	Fosamax® Fosavance®	1 000	Ostéoporose	Orale	5 ou 10 mg/j ou 35 ou 70 mg/sem per os
<b>Bisphosphonates de 3<sup>e</sup> génération</b>					
Risédronate	Actonel®	5 000	Ostéoporose, maladie de Paget	Orale	35 mg/sem per os
Ibandronate	Bonviva® Bondronat®	10 000	Ostéoporose Oncologie et hématologie	Orale, IV IV	50 mg/sem ou 150 mg/mois per os
Zolédronate	Zometa® Aclasta®	20 000	Oncologie et hématologie, ostéoporose, maladie de Paget	IV IV	4 mg/mois IV 5 mg/an IV

– La théorie infectieuse : des traumatismes peuvent altérer la muqueuse buccale entraînant l'exposition du tissu osseux sous-jacent hypovascularisé ; le contact de l'os avec le milieu buccal septique peut entraîner une surinfection secondaire [7].

– La théorie de la toxicité propre aux BP : les BP auraient un effet toxique sur l'épithélium buccal du fait de leur forte concentration dans l'os sous-jacent [24] ; ils entraîneraient une diminution de la prolifération cellulaire épithéliale par apoptose [25].

## Incidence et facteurs de risque de survenue des ONM

### Incidence des ONM – revue de littérature

Une des premières tentatives de détermination de l'incidence des ONM a été effectuée par Durie *et al.* [26] en 2005 avec une étude rétrospective portant sur 1203 patients présentant un myélome multiple et/ou un cancer du sein, traités par BP. Les auteurs concluaient à une incidence des ONM de 12,9 %.

Cette étude a été critiquée principalement parce que les auteurs se sont contenté d'envoyer des questionnaires aux praticiens qui répondaient pour leurs patients sur la base d'ONM avérées ou suspectées. Actuellement, l'incidence des ONM communément admise, notamment par l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé (ANSM) [16], chez les patients traités pour une pathologie maligne par BP IV, se situe entre 0,8 et 12 % [17, 26-32]. Cette incidence repose sur de nombreuses études publiées entre 2005 et 2009 [33-48].

En fait, plusieurs études relèvent des incidences largement supérieures allant jusqu'à 28 % [9, 17, 49]. Il y a manifestement un manque de cohérence dans les résultats publiés [50]. A titre d'exemple, en mai 2005, Novartis rapportait officiellement 475 cas de ONM dans le monde dont 14 en Suisse [51]. Selon Dannemann *et al.* [52], ce chiffre ne pouvait refléter la réalité car, en mai 2005, 14 patients avaient d'ores et déjà été admis dans le seul département de chirurgie maxillo-faciale de l'université de Zurich. En 2008, Novartis avançait une incidence des ONM chez les patients traités pour des pathologies malignes de 0,73 % [53], soit une incidence inférieure à la

**Tableau II.** Facteurs de risque de survenue d'ONM induites par les BP.

Table II. Risk factors of bisphosphonate-induced ONJ.

<b>Facteurs patients</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- âge (&gt; 65 ans)</li> <li>- sexe (femmes)</li> <li>- obésité</li> <li>- origine caucasienne</li> <li>- tabac</li> <li>- alcool</li> <li>- facteurs anatomiques (torus, reliefs osseux)</li> <li>- facteur génétique</li> </ul>
<b>Pathologie primaire</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- myélome multiple (+++)</li> <li>- métastase osseuse de tumeur solide (sein +, prostate ++, etc.)</li> <li>- hypercalcémie maligne</li> </ul>
<b>Autres pathologies</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- diabète de type 2</li> <li>- hypertension artérielle</li> <li>- hypercholestérolémie</li> <li>- anémie</li> <li>- thrombocytopénie</li> <li>- ostéoporose</li> <li>- ostéopénie</li> <li>- leucopénie</li> </ul>
<b>Bisphosphonates</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- type de molécule (zoledronate +++, pamidronate ++)</li> <li>- nombre de perfusions</li> <li>- nombre d'heures de perfusion</li> <li>- durée d'exposition</li> <li>- dose totale délivrée</li> </ul>
<b>Autres traitements</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- corticoïdes</li> <li>- œstrogènes</li> <li>- hormonothérapie</li> <li>- traitement anti-angiogénique</li> <li>- immuno-suppresseurs</li> <li>- chimiothérapie cytotoxique</li> </ul>
<b>Facteurs dentaires</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- soins invasifs récents ou en cours +++</li> <li>- foyers infectieux (périapical, parodontal, etc.)</li> <li>- carie dentaire</li> <li>- parodontopathie</li> <li>- faible niveau d'hygiène bucco-dentaire</li> <li>- prothèse amovible inadaptée</li> </ul>

limite inférieure communément admise. L'incidence réelle des ONM est méconnue et de nombreux auteurs pensent qu'elle est sous-estimée [9].

### Facteurs de risque de survenue des ONM (cf. Tab. II)

Facteurs bucco-dentaires [35, 54] :

- hygiène bucco-dentaire : un bon niveau d'hygiène buccale permet de réduire de manière significative l'incidence des ONM [55] ;
- facteurs pathologiques [54] :
  - o infections dentaires incluant les infections périapicales et parodontales [56],
  - o caries dentaires,

- o présence de racines résiduelles,
- o dents compromises pour des raisons parodontales (profondeur de poche supérieure ou égale à 5 mm, mobilité 2 ou 3, atteinte de furcation, perte d'attache supérieure à 50 %) [54] ;
- facteurs anatomiques : reliefs osseux recouverts d'une muqueuse de fine épaisseur [17] (ligne mylohyoïdienne, exostose, torus mandibulaires [54]) ;
- les BP pourraient fragiliser la muqueuse buccale, notamment en agissant sur le renouvellement des cellules épithéliales et conjonctives [68, 69]. Cette fragilisation faciliterait l'effraction de la muqueuse et compromettrait la cicatrisation des tissus mous et indirectement des tissus durs.

**Facteurs de risque liés aux traitements bucco-dentaires :**

Ceci concerne les soins dentaires invasifs : extractions dentaires, résections apicales, actes implantaires, chirurgie parodontale, etc. [3, 23, 57-63]. Pour Bamias *et al.*, 88 % des patients présentant une ONM avaient bénéficié d'extractions dentaires dans les 12 mois précédant la découverte de l'ONM [29]. Plusieurs études montrent que des actes chirurgicaux (dentaires ou maxillo-faciaux) seraient le facteur déclenchant d'une ONM dans 50 à 80 % des cas [26, 64, 65]. Ceci signifie cependant qu'environ 20 % des ONM apparaissent de manière spontanée [57, 66]. Pour l'American Association of Oral Maxillofacial Surgeons (AAOMS) [17], le risque de survenue d'une ONM est multiplié en moyenne par sept (de 5,3 à 21 en fonction des études [26, 56, 60, 67]) en cas de gestes chirurgicaux dentaires. Le délai moyen entre la réalisation d'un traitement bucco-dentaire invasif et l'apparition d'une ONM est de 6,6 mois [52].

**Facteurs de risque liés aux BP****Type de molécule**

La quasi-totalité des ONM survient avec les amino-BP les plus puissants comme l'acide zolédronique [17, 70]. Selon l'American Society of Clinical Oncology, le zolédronate est l'un des inhibiteurs de la résorption osseuse parmi les plus puissants, propriété à l'origine d'une forte incidence d'ONM [71]. Tous les BP n'entraînent pas le même risque de survenue d'une ONM [4]. L'intensité des effets osseux liés à la présence d'une fonction azotée pourrait expliquer que les BP de deuxième et troisième générations soient impliqués principalement dans la survenue des ONM. Les BP de deuxième génération sont 100 à 500 fois plus puissants que les BP non azotés. Ceux de troisième génération possèdent en plus une méthylation du groupement amine, ce qui les rend 10 à 20 fois plus puissants que les BP de deuxième génération [4]. L'acide zolédronique, en plus de son action antirésorbante, a également un effet antiangiogénique qui pourrait constituer un co-facteur étiopathogénique important pour le développement de l'ONM [18]. Pour Zervas *et al.*, le zolédronate seul présenterait un risque d'ONM 9,5 fois plus élevé que le pamidronate seul et 4,5 fois plus élevé que l'association subséquente pamidronate et zolédronate [31].

**Nombre et rythme des perfusions [72]**

Bonacina *et al.* [29] indiquent que plus les patients ont reçu de perfusion de zolédronate, plus ils ont un risque important de développer une ONM.

**Nombre d'heures de perfusion**

Stumpe *et al.* ont remarqué que le nombre d'heures cumulées de perfusion est directement corrélé au risque d'apparition d'une ONM [72].

**Durée de l'exposition et dose cumulée [27, 73]**

Le risque d'ONM croît de manière exponentielle avec le temps d'exposition aux BP [8]. Le risque cumulé passe en moyenne de 1 % après 12 mois de traitement à près de 11 % après 48 mois [7]. La demi-vie osseuse des BP est d'environ 10 ans et une utilisation prolongée de ces médicaments peut entraîner une accumulation substantielle dans le squelette [74], or le risque de développer une ONM est proportionnelle à la dose cumulée [18]. Chez les patients traités par amino-BP par voie IV, le risque de survenue d'une ONM apparaît dès les premiers mois de traitement et augmente significativement après 18 à 24 mois de traitement avec le zolédronate et 60 mois avec le pamidronate [29, 32]. Le délai moyen entre le début du traitement par BP et l'apparition d'une ONM varie en fonction des molécules : les ONM surviennent de manière plus précoce lors d'un traitement par zolédronate que par pamidronate [18, 31, 60]. Pour un même type de molécule administrée, le délai d'apparition des ONM varie de manière importante en fonction des études : de 7,67 à 39,3 mois [29, 52, 75, 76]. L'American Dental Association (ADA) [77] et l'AAOMS [17] confirment cette augmentation du risque liée à la dose et à la durée d'exposition mais uniquement sur la base d'observations cliniques et non d'essais cliniques.

**Pathologies concomitantes**

On retrouve les pathologies suivantes :

- le diabète de type 2 est un facteur de comorbidité fréquent dans les ONM [8, 78, 79] ; une étude israélienne indique que 58 % des patients ayant développé une ONM présentaient un diabète de type 2 ;
- l'hypertension artérielle [8, 67],
- l'hypercholestérolémie [80],
- l'anémie [80, 81],
- la leucopénie [80, 82],
- la thrombocytopénie [80, 81],
- l'ostéoporose est un facteur de risque significatif pour les patients pris en charge pour un myélome multiple [26, 57, 83],
- l'ostéopénie [26, 57].

**Autres thérapeutiques médicamenteuses (concomitantes ou non)**

On retrouve les traitements suivants :

- corticoïdes [18, 49, 84-86],
- oestrogènes [87, 89],
- chimiothérapie cytotoxique [49, 84],
- hormonothérapie [19],
- traitement antiangiogénique notamment le thalidomide [89, 90],

En décembre 2010, le laboratoire Roche, en accord avec l'agence européenne du médicament (EMA) et l'agence française

de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS), a informé les prescripteurs de l'Avastin® que ce dernier pouvait être un facteur de risque additionnel à la survenue d'ONM [91]. L'impact potentiel de l'activité antiangiogénique de l'Avastin® sur le mécanisme de développement des ONM est en cours d'évaluation. Le laboratoire Pfizer a fait de même pour le Sutent® [92], précisant que l'activité antiangiogénique puissante de ce médicament pourrait amplifier l'inhibition du remodelage osseux exercée par les amino-BP piégés dans la matrice minérale ostéonécrotique et inhiber la cicatrisation de la muqueuse, favorisant la persistance de l'exposition de l'os aux agents infectieux. Cette atteinte pourrait jouer un rôle dans le mécanisme de développement des ONM.

– immunosuppresseurs [84, 93].

#### Facteurs génétiques et populations à risque

Certaines études préliminaires suggèrent qu'un polymorphisme portant sur un seul nucléotide pourrait être associé à une augmentation du risque de survenue d'ONM chez les patients cancéreux [2, 94, 95]. Diz el al. ont noté que l'incidence des ONM est plus importante dans certains bassins géographiques, en particulier autour de la Méditerranée. Selon les auteurs, ce résultat ne serait pas lié à des biais méthodologiques [2]. La population caucasienne semble être plus à risque que les autres [96].

#### Habitudes de vie

– tabac : les patients fumeurs sont plus sujets aux ONM (98) et sont moins compliants durant les traitements [97],  
 – intoxication alcoolique [96].

#### Facteurs liés au patient majorant le risque de survenue d'ONM

– patients de plus de 65 ans [77],  
 – femme : certains auteurs relèvent une nette prédominance féminine des ONM [18, 98, 99] alors que l'AAOMS indique qu'il n'existe pas de différence statistiquement significative en terme d'incidence des ONM en fonction du sexe [17],  
 – obésité [8, 96].

#### Pathologie primaire justifiant la prise de BP

Le risque de survenue d'une ONM est au moins deux fois plus élevé chez les patients présentant un myélome multiple que chez les femmes traitées pour un cancer du sein ; il est également plus élevé que dans les autres types de cancer [8]. Dans leur étude, Bamias et al. [8] rapportent une incidence d'ONM de 9,9 % chez les patients présentant un myélome multiple (2,4 % selon Novartis [100], 6,5 % dans le cancer de la prostate et 2,9 % dans le cancer du sein (1,2 % selon Novartis [100])).

## Discussion

L'évaluation de l'incidence des ONM chez les patients traités par BP en IV dans le cadre d'une pathologie maligne pose deux problèmes : celui de la pertinence d'une telle évaluation et celui de la fiabilité des incidences avancées dans les études.

### Est-il pertinent de vouloir évaluer l'incidence globale de l'ONM ?

Fournir l'incidence brute de l'ONM (de 0,8 à 12 %) pose deux problèmes. Tout d'abord, toute incidence devrait être assortie de précisions sur le délai d'apparition des nouveaux cas comme le font Khan et al. [101] ou Bamias et al. [29] (par exemple, 1 à 12 % après 36 mois d'exposition). Mais le principal problème de cette incidence globale est de mettre en corrélation une pathologie unique, l'ONM, avec des situations multiples. Car, comme nous l'avons vu en répertoriant les facteurs de risque, ces derniers sont nombreux, spécifiques à chaque patient et ils ont parfois un impact parfois majeur sur le risque de survenue de l'ONM. On arrive assez facilement à des échantillons assez larges mais totalement inhomogènes.

À titre d'exemple :

– Le risque de survenue d'une ONM varie de manière importante en fonction du type de BP prescrit. Certains auteurs regroupent dans leur échantillon des patients ayant reçu uniquement du pamidronate (rapport de puissance 100 par rapport à l'édronate) et d'autres ayant reçu du zolédronate (rapport de puissance 10 000) (cf. Tab. I). Au-delà de ce différentiel de puissance, ces deux molécules, qui n'appartiennent pas à la même génération de BP, n'ont pas les mêmes propriétés puisque le Zometa® possède des propriétés anti-angiogéniques spécifiques [18].

– Certains auteurs regroupent au sein de leur échantillon l'ensemble des patients présentant des pathologies malignes [9] alors que le risque de survenue d'une ONM est rapporté comme étant trois à cinq fois plus important chez les patients présentant un myélome multiple que chez les patientes souffrant d'un cancer du sein [8, 100].

L'intérêt de l'incidence globale des ONM est également limité pour la prise en charge individuelle des patients. Certains facteurs de risque de survenue d'une ONM sont bien connus (soins dentaires invasifs) et ils permettent de prévenir la survenue d'une part importante des ONM (prévention bucco-dentaire). Cependant, la majorité des facteurs précédemment décrits comme étant des facteurs de risque de survenue d'une ONM ne font absolument pas consensus (traitements médicamenteux et pathologies associées, habitudes de vie, etc.). À titre d'exemple, la nette prédominance féminine des ONM (70 % des cas selon certains auteurs [18, 99, 100]) est régulièrement réfutée par d'autres. C'est une nouvelle fois la conséquence de problèmes méthodologiques dus à l'utilisation d'échantillons ayant une taille insuffisante pour permettre une

étude statistique correcte [9]. L'AFSSAPS fait également remarquer que les données publiées pour l'incidence proposent des chiffres très variables car les études rétrospectives portent sur des effectifs trop petits [16]. De nombreux auteurs avancent ainsi des incidences obtenues à partir de l'observation de deux ou trois cas d'ONM au sein d'échantillons de moins de 50 patients [33, 34, 41].

Au total, il est important, notamment pour des raisons de pharmacovigilance mais aussi de santé publique, de connaître l'incidence réelle de l'ONM. Pour que les résultats des études soient exploitables, il apparaît nécessaire de scinder les échantillons afin d'avoir des populations homogènes en termes de pathologie et de thérapeutique. Ceci entraîne *de facto* des échantillons plus petits, ce qui limite la valeur de l'interprétation statistique. Des études multicentriques, au minimum nationales, voire internationales, s'imposent donc de manière à augmenter la taille des échantillons et ainsi obtenir des résultats statistiquement exploitables.

### Quel est le niveau de fiabilité des incidences publiées ?

Pour Walter et al. [9], la grande variabilité des incidences publiées est essentiellement liée à la différence de qualité des études. Celles dont le suivi bucco-dentaire est le plus rigoureux et réalisé sur les périodes les plus longues trouvent les incidences d'ONM les plus élevées.

### Méthodes de dépistage des ONM

Les incidences très variables retrouvées dans la littérature ne sont pas liées à des difficultés rencontrées lors du diagnostic. Les critères diagnostiques sont simples et unanimement reconnus. Cette variabilité est l'une des conséquences de la diversité méthodologique observée dans ces études ; certaines méthodes étant totalement inadaptées [102]. Ceci engendre un risque de perte d'informations important et donc une sous-estimation de l'incidence de l'ONM [50]. Walter et al. soulignent que, dans de nombreuses études, seuls les patients se plaignant de douleurs bénéficient d'un examen bucco-dentaire : toutes les ONM ne sont donc pas dépistées ; ceci constitue un premier biais flagrant de ces études [54]. De plus, un simple examen médical ne saurait permettre de détecter l'ensemble des ONM, notamment lorsqu'elles sont à un stade précoce [9]. En effet, l'ONM peut rester asymptomatique durant des semaines, des mois, voire des années [103]. Habituellement, les lésions deviennent symptomatiques quand survient une inflammation et/ou une infection des tissus avoisinants l'ONM [104, 105].

Les études retrouvant les incidences d'ONM les plus élevées sont celles dont le protocole inclut un examen bucco-dentaire périodique des patients, réalisé par des chirurgiens dentistes formés au dépistage des ONM [54]. Dans ces études, l'incidence de l'ONM peut atteindre 28 % [49, 106]. Une revue

systématique récente de la littérature prenant en compte les protocoles incluant un suivi dentaire rigoureux a montré une incidence des ONM de 13,3 % [107]. Dans leur étude sur la prévalence de l'ONM, Walter et al. [9] relèvent que des examens bucco-dentaires n'étaient pratiqués que dans 7 études sur les 27 prises en compte dans leur travail et ils constatent que la variation du taux d'incidence ne dépend pas de la présence des ONM mais de leur dépistage.

Au total, un examen bucco-dentaire complet réalisé par un chirurgien dentiste connaissant bien les ONM, doit être inclus systématiquement dans tout protocole de recherche visant à évaluer l'incidence de l'ONM. Cet examen bucco-dentaire doit être répété de manière régulière tout au long du suivi médical du patient.

### Durée de suivi des patients [27]

L'évaluation de l'incidence de l'ONM sur 36 mois proposée par de nombreux auteurs semble inadaptée à la pathologie étudiée pour deux raisons :

- Certains auteurs indiquent un délai moyen d'apparition supérieur à la durée totale de suivi effectué dans de nombreuses études, ce qui entraîne une sous-estimation du nombre des ONM [29, 77].
- Le risque de développer une ONM est proportionnel à la dose cumulée [18] : de ce fait, plus le suivi des patients est long, plus l'incidence de l'ONM augmente [108].

Au total, la durée de suivi des patients est actuellement assez courte, on n'observe pas les ONM qui peuvent apparaître plusieurs années après le début de la prise des BP [54] car, si une ONM peut apparaître après une seule perfusion de BP [66], d'autres ont été rapportées 71 mois après le début du traitement [52]. Ceci est confirmé par l'augmentation de l'incidence de l'ONM avec l'allongement de la durée du suivi des patients [54]. Il est donc indispensable que les projets de recherche soient exclusivement prospectifs et n'incluent pas de limite de temps pour le suivi des patients traités par BP par voie IV dans le cadre de la prise en charge de pathologies malignes.

### Conclusion

L'indication des BP en oncologie et en hématologie ne fait pas l'objet d'une controverse. De nombreuses études ont montré et continuent à confirmer les bénéfices des BP dans le traitement des pathologies malignes par rapport aux risques liés à la prise de ces médicaments, notamment la survenue d'une ONM. Actuellement, la prévention et le traitement des ONM achoppent sur le manque de données épidémiologiques fiables concernant l'incidence et les facteurs de risque de cette pathologie.

L'incidence généralement admise de l'ONM liée aux BP administrés par voie IV dans le cadre de la prise en charge de pathologies malignes (0,8 à 12 %) apparaît sous-estimée. Cette

incidence repose essentiellement sur des études rétrospectives portant sur des effectifs insuffisants.

Les facteurs influençant le risque de survenue des ONM ne font pas consensus. Leur nombre élevé implique que seule une approche individuelle permet d'évaluer le risque d'ONM propre à chaque patient en prenant en compte les facteurs de risque liés au patient (âge, sexe, état bucco-dentaire, alcool, tabac, diabète, etc.), au traitement par BP (type de BP, durée d'exposition, nombre de perfusions, etc.) et aux autres traitements médicamenteux (corticoïdes, chimiothérapie, médicaments antiangiogéniques).

Au total, que ce soit dans un but de santé publique (évaluation de l'incidence de l'ONM) ou dans le cadre de la prise en charge individuelle de chaque patient (étude des facteurs de risque propres à chaque patient), des études épidémiologiques prospectives multicentriques basées sur des protocoles standardisés avec un suivi rigoureux et adapté sur des périodes de plusieurs années sont indispensables.

**Conflits d'intérêt :** aucun

## Références

- Mhaskar R, Redzepovic J, Wheatley K, Clark OA, Miladinovic B, Glasmacher A, Kumar A, Djulbegovic B. Bisphosphonates in multiple myeloma: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 May 16;5:CD003188.
- Diz P, Limeres J, Fedele S, Seoane J, Diniz M, Feijoo JF. Is oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw an endemic condition? *Med Hypotheses* 2012;78:315-8.
- Marx RE, Cillo JE Jr, Ulloa JJ. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTx testing, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65:2397-410.
- Veyrac G, Lebreton A, Jolliet P. Ostéonécroses de la mandibule et/ou du maxillaire associées à la prise de bisphosphonates. *Lettre du Pharmacologue* 2009;23:41-7.
- Guillaume B, Chappard D. Ostéonécrose de la mâchoire et chirurgie implantaire. Rapport et prévention thérapeutique. *Chir Dent Fr* 2008;78:45-52.
- Abi Najm S, Lysitsa S, Carrel JP, Lesclous P, Lombardi T, Samson J. Ostéonécrose des maxillaires chez des patients traités par bisphosphonates. *Presse Med* 2005;34:1073-7.
- Salino S, Bodard AG, Timour Q. Ostéoradionécrose et ostéonécrose des maxillaires aux bisphosphonates. *Encyc Med Chir Stomatol* 28-865-A-10. Elsevier Masson SAS, Paris, 2010.
- Lesclous P, Abi Najm S, Samson J. Bisphosphonates et pratique bucco-dentaire. *Rev Odont Stomat* 2011;40:173-91.
- Walter C, Al-Nawas B, Frickhofen N, Gamm H, Beck J, Reinsch L, Blum C, Grötz KA, Wagner W. Prevalence of bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaws in multiple myeloma patients. *Head Face Med* 2010;6:11.
- Wang J, Goodger NM, Pogrel MA. Osteonecrosis of the jaws associated with cancer chemotherapy. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61:1104-11.
- Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61:1115-7.
- Tarassoff P, Csermak K. Avascular necrosis of the jaws: risk factors in metastatic cancer patients. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61:1238-9.
- Pharma N. Zometa - Fachinformation des Arzneimittelkompendium Schweiz. In: Pharma N ed. *Arzneimittelkompendium Schweiz*. Documed AG, Basel, 2005.
- Pharma N. Aredia - Fachinformation des Arzneimittelkompendium Schweiz. In: Ag D ed. *Arzneimittelkompendium Schweiz*. Documed AG, Basel, 2005.
- Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé (ANSM). Information de sécurité. Lettre aux professionnels de santé. Acide zolétronique/pamidronate de sodium et ostéonécrose de la mâchoire. 7 juillet 2005. Accessible le 26 septembre 2012 sur <http://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Acide-zoledronique-pamidronate-de-sodium-et-osteonecrose-de-la-machoire>.
- Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé (ANSM). Lettres aux professionnels de santé. Recommandations sur la prise en charge bucco-dentaire des patients traités par bisphosphonates. 18 décembre 2007. Accessible le 21 septembre 2012 sur <http://www.ansm.sante.fr/content/download/11694/140950/version/2/file/lp071203.pdf>
- Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw - 2009 update. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67 Suppl 1:2-12.
- Abi Najm S, Lesclous P, Tommaso L, Bouzouita I, Carrel JP, Samson J. Ostéonécrose des maxillaires due aux bisphosphonates (2<sup>e</sup> partie) : expérience genevoise. *Med Buccale Chir Buccale* 2008;14:63-84.
- Savoldelli C, Le Page F, Santini J, Scortecchi G, Odin G. Ostéonécrose maxillaire sous bisphosphonates et implants dentaires. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 2007;108:555-8.
- Meiller TF, Almubarak H, Weikel DS, Brahim J, Scheper MA. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: are we dealing with a localized non-traditional calciphylaxis? *Open Dent J* 2012;6:5-7.
- Malden N, Beltes C, Lopes V. Dental extractions and bisphosphonates: the assesment, consent, and management, a proposed algorithm. *Br Dent J* 2009;206:93-8.
- Mashiba T, Hirano T, Turner CH, Forwood MR, Johnston CC, Burr DB. Suppressed bone turnover by bisphosphonates increases microdamage accumulation and reduces some biomechanical properties in dog rib. *J Bone Miner Res* 2000;15:613-20.
- Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteoporosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2005;63:1567-75.
- Reid IR, Bolland MJ, Grey AB. Is bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw caused by soft tissue toxicity? *Bone* 2007;41:318-20.



25. Reskaa AA, Halasy-Nagy J, Rodan GA. Nitrogen-bisphosphonates block retinoblastoma phosphorylation and cell growth by inhibiting the cholesterol biosynthetic pathway in a keratinocyte model for esophageal irritation. *Mol Pharmacol* 2001;59:193-202.
26. Durie BG, Katz M, Crowley J. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. *N Engl J Med* 2005;353:99-102.
27. Bonacina R, Mariani U, Villa F, Villa A. Preventive strategies and clinical implications for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a review of 282 patients. *J Can Dent Assoc* 2011;77:b147.
28. Vescovi P, Nammour S. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) therapy. A critical review. *Minerva Stomatol* 2010;59:183-203, 204-13.
29. Bamias A, Kastritis E, Bamia C, Mouloupoulos LA, Melakopoulos, Bozas G, Koutsoukou V, Gika D, Anagnostopoulos A, Papadimitriou C, Terpos, E, Dimopoulos MA. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risks factors. *J Clin Oncol* 2005;34:8580-7.
30. Dimopoulos MA, Kastritis E, Anagnostopoulos A, Melakopoulos I, Gika D, Mouloupoulos LA, Bamia C, Terpos E, Tsionos K, Bamias A. Osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates: evidence of increased risk after treatment with zoledronic acid. *Haematologica* 2006;91:968-71.
31. Zervas K, Verrou E, Teleioudis Z, Vathsevanos K, Bouti A, Mihou D, Krikelis D, Terpos E. Incidence, risk factors and management of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma: a single center experience in 303 patients. *Br J Haematol* 2006;134:620-3.
32. Hoff AO, Toth B, Hu M, Hortobagyi GN, Gagel RF. Epidemiology and risk factors for osteonecrosis of the jaw in cancer patients. *Ann NY Acad Sci* 2011;1218:47-54.
33. Wang EP, Kaban LB, Strewler GJ, Raje N, Troulis MJ. Incidence of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma and breast or prostate cancer on intravenous bisphosphonate therapy. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65:1328-31.
34. Guarneri V, Donati S, Nicolini M, Giovanelli S, D'Amico R, Conte PF. Renal safety and efficacy of IV bisphosphonates in patients with skeletal metastases treated for up to 10 years. *Oncologist* 2005;10:842-8.
35. Maerevoet M, Martin C, Duck L. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. *N Engl J Med* 2005;353:99-102 (Erratum in 2728).
36. Calvo-Villas JM, Tapia Torres M, Govantes Rodrigues J, Carreter de Granda E. Osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma during and after treatment with zoledronic acid. *Med Clin (Barc)* 2006;127:576-9.
37. Sanna G, Preda L, Bruschini R, Cossu Rocca M, Ferretti S, Adamoli L, Verri E, Franceschelli L, Goldhirsch A, Nole F. Bisphosphonates and jaw osteonecrosis in patients with advanced breast cancer. *Ann Oncol* 2006;17:1512-6.
38. Tosi P, Zamagni E, Cangini D, Tacchetti P, Di Raimondo F, Catalano L, D'Arco A, Ronconi S, Cellini C, Offidani M, Perrone G, Ceccolini M, Brioli A, Tura S, Baccarani M, Cavo M. Osteonecrosis of the jaws in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with zoledronic acid and thalidomide-dexamethasone. *Blood* 2006;108:3951-2.
39. Aguiar Bujanda D, Bohn Sarmiento U, Cabrera Suarez MA, Aguiar Morales J. Assessment of renal toxicity and osteonecrosis of the jaws in patients receiving zoledronic acid for bone metastasis. *Ann Oncol* 2007;18:556-60.
40. Corso A, Varettoni M, Zappasodi P, Klersy C, Mangiacavalli S, Pica G, Lazzarino M. A different schedule of zoledronic acid can reduce the risk of the osteonecrosis of the jaws in patients with multiple myeloma. *Leukemia* 2007;21:1545-8.
41. Garcia Saenz JA, Lopez Tarruella S, Garcia Paredes B, Rodriguez Lajusticia L, Villalobos L, Diaz Rubio E. Osteonecrosis of the jaws as an adverse bisphosphonate event: three cases of bone metastatic prostate cancer patients treated with zoledronic acid. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2007;12:e351-6.
42. Mavrokokki T, Cheng A, Stein B, Goss A. Nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in Australia. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65:415-23.
43. Ortega C, Montemurro F, Faggiuolo R, Vormola R, Nanni D, Goia F, Gillardino MO, Aglietta M. Osteonecrosis of the jaw in prostate cancer patients with bone metastases treated with zoledronate: a retrospective analysis. *Acta Oncol* 2007;46:664-8.
44. Petrucci MT, Gallucci C, Agrillo A, Mustazza MC, Foa R. Role of ozone therapy in the treatment of osteonecrosis of the jaws in multiple myeloma patients. *Haematologica* 2007;92:1289-90.
45. Wilkinson GS, Kuo YF, Freeman JL, Goodwin JS. Intravenous bisphosphonate therapy and inflammatory conditions or surgery of the jaw: a population-based analysis. *J Nat Cancer Inst* 2007;99:1016-24.
46. Fehm T, Beck V, Banys M, Lipp HP, Hairass M, Reinsert S, Solomayer EF, Wallwiener D, Krimmel M. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw (ONJ): incidence and risk factors in patients with breast cancer and gynaecological malignancies. *Gynecol Oncol* 2009;112:605-9.
47. Ibrahim T, Barbanti F, Giorgio-Marrano G, Mercatali L, Ronconi S, Vicini C, Amadori D. Osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastases treated with bisphosphonates: a retrospective study. *Oncologist* 2008;13:330-6.
48. Walter C, Al-Nawas B, du Bois A, Buch L, Harter P, Grotz KA. Incidence of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in breast cancer patients. *Cancer* 2009;115:1631-7.
49. Boonyapakorn T, Schirmer I, Reichart PA, Sturm I, Massenkei G. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: prospective study of 80 patients with multiple myeloma and other malignancies. *Oral Oncol* 2008;44:857-69.
50. Nalliah R. Prevalence of bisphosphonate-related osteonecrosis in patients with cancer could be as high as 13,3 percent. *J Am Dent Assoc* 2012;143:170-1.
51. Novartis Pharma S. Bisphosphonate und osteonekrosen des Kiefers. 2005.
52. Dannemann K, Graätz KW, Zwahlen R. Clinical experience with bisphosphonate-induced osteochemonecrosis of the jaws. *Swiss Med Wkly* 2006;136:504-9.
53. Silverman SL, Landsberg R. Osteonecrosis of the jaw and the role of bisphosphonates: a critical review. *Am J Med* 2009;122:S33-45.
54. Walter C, Grötz KA, Kunkel M, Al-Nawas B. Prevalence of bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw within the field of osteonecrosis. *Support Care Cancer* 2007;15:197-202.
55. Ripamonti CI, Maniezzo M, Camapa T, Fagnoni E, Brunelli C, Saibene G, Bareggi C, Ascani L, Cislighi E. Decreased occurrence

- of osteonecrosis of the jaw after implementation of dental preventive measures in solid tumor patients with bone metastases treated with bisphosphonates. The experience of the National Cancer Institute of Milan. *Ann Oncol* 2009;20:137-45.
56. Hoff AO, Toth BB, Altundag K, Johnson MM, Warneke CL, Hu M, Nooka A, Sayegh G, Guarneri V, Desrouleaux K, Cui J, Adamus A, Gagel RF, Hortobagyi GN. Frequency and risk factors associated with osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates. *J Bone Mine Res* 2008;23:826-36.
  57. King AE, Umland EM. Osteonecrosis of the jaw in patient receiving intravenous or oral bisphosphonates. *Pharmacotherapy* 2008;28:667-77.
  58. Pazianas M, Miller P, Blumentals WA, Bernal M, Kothawala P. A review of the literature on osteonecrosis of the jaw in patients with osteoporosis treated with oral bisphosphonates: prevalence, risk factors, and clinical characteristics. *Clin Ther* 2007;29:1548-58.
  59. Estillo CS, Van Poznak CH, Williams T, Evtimovska E, Tkach L, Halpern JL, Tunick SL. Osteonecrosis of the maxilla and mandible in patients treated with bisphosphonates: a retrospective study. *J Clin Oncol* 2004;22:8088.
  60. Badros A, Weikel D, Salama A, Goloubeva O, Schneider A, Rapoport A, Fenton R, Gahres N, Sausville E, Ord R, Meiller T. Osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients: clinical features and risks factors. *J Clin Oncol* 2006;24:945-52.
  61. Woeller A, Gering A, Brix M, Betttega G, Lebeau J. Ostéonécrose des maxillaires sous bisphosphonates : cinq cas. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 2006;107:417-22.
  62. Pautke C, Kreutzer K, Weitz J, Knödler M, Münzel D, Wexel G, Otto S, Hapfelmeier A, Stürzenbaum S, Tischer T. Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw: a minipig large animal model. *Bone* 2012;51:592-9.
  63. Dunstan CR, Felsenberg D, Seibel MJ. Therapy insight: the risks and benefits of bisphosphonates for the treatment of tumor-induced bone disease. *Nat Clin Pract Oncol* 2007;4:42-55.
  64. Hoff AO, Toth BB, Altundag K. Osteonecrosis of the jaw in patients receiving intravenous bisphosphonate therapy. *J Clin Oncol* 2006;24:8528.
  65. Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR. Narrative review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med* 2006;144:753-61.
  66. Bozas G, Roy A, Ramasamy V, Maraveyas A. Osteonecrosis of the jaw after a single bisphosphonate infusion in a patient with metastatic renal cancer treated with sunitinib. *Onkologie* 2010;33:321-3.
  67. Jadu F, Lee L, Pharoah M, Reeve D, Wang L. A retrospective study assessing the incidence, risk factors and comorbidities of pamidronate-related necrosis of the jaws in multiple myeloma patients. *Ann Oncol* 2007;18:2015-19.
  68. Scheper MA, BAdros A, Chaisuparat R, Cullen KJ, Meiller TF. Effect of zoledronic acid on oral fibroblasts and epithelial cells: a potential mechanism of bisphosphonate-associated osteonecrosis. *Br J Haemat* 2009;22:533-45.
  69. Landesberg R, Cozin M, Cremers S, Woo V, Kousteni S, Sinha S. Inhibition of oral mucosal cells wound healing by bisphosphonates. *J Oral Maxillofac Surg* 2008;66:839-47.
  70. Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster DW, Ebeling PR, Falsenberg D, Gagel RF, Gilsanz V, Guise T, Koka S, McCauley LK, McGowan J, McKee MD, Mohla S, Pendrys DG, Raisz LG, Ruggiero SL, Shafer DM, Shum L, Silverman SL, Van Poznak CH, Watts N, Woo SB, Shane E; American Society for Bone and Mineral Research. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American society of bone and mineral research. *J Bone Miner Res* 2007;22:1479-91.
  71. Hillner BE, Ingle JN, Chlebowski RT, Gralow J, Yee GC, Janjan NA, Cauley JA, Blumenstein BA, Albain KS, Lipton A, Brown S. American society of clinical oncology 2003 update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:4042-57.
  72. Stumpe MR, Chandra RK, Yunus F. Incidence and risk factors of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *Head Neck* 2009;31:202-6.
  73. Lacy MQ, Dispenzieri A, Gertz MA, Greipp PR, Gollbach KL, Hayman SR, Kumar S, Lust JA, Rajkumar SV, Russell SJ, Witzig TE, Zeldenrust SR, Dingli D, Bergsagel PL, Fonseca R, Reeder CB, Stewart AK, Roy V, Dalton RJ, Carr AB, Kademani D, Keller EE, Viozzi CF, Kyle RA. Mayo clinic consensus statement for the use of bisphosphonates in multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2006;81:1047-53.
  74. Ruggiero SL, Woo SB. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Dent Clin North Am* 2008;52:111-28.
  75. Mehrotra B, Ruggiero S. Bisphosphonate complications including osteonecrosis of the jaw. *Hematology* 2006;1:356-60.
  76. Almasan HA, Baciut M, Rotaru H, Bran S, Almasan OA, Baciut G. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates. Discussion over 52 cases. *Rom J Morphol Embryol* 2011;52:1233-41.
  77. American Dental Association (ADA). Dental management of patients receiving oral bisphosphonate therapy: expert panel recommendations. *J Am Dent Assoc* 2006;137:1144-50.
  78. Favus MJ. Diabetes and the risk of osteonecrosis of the jaw. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:817-8.
  79. Khamaisi M, Regev E, Yarom N, Avni B, Leitersdorf E, Raz I, Elad S. Possible association between diabetes and bisphosphonate-related jaw osteonecrosis. *J Clin Endocrin Metab* 2007;92:1172-5.
  80. Magremanne M, Aubert C, Vervaet C, Dufasne L, Evrard L, Daelemans P. Ostéochimionécrose maxillo-mandibulaire et bisphosphonates. A propos d'un cas et revue de la littérature. *Rev Med Brux* 2007;28:453-8.
  81. Robertson A, Kraenzlin ME, Zeilhofer HF, Meier C. Ostéonécrose maxillaire due aux bisphosphonates. Recommandations diagnostiques et thérapeutiques. *Forum Med Suisse* 2007;7:408-12.
  82. Miyazaki H, Nishimatsu H, Kume H, Suzuki M, Fujimura T, Fukuhara H, Enomoto Y, Ishikawa A, Igawa Y, Hirano Y, Homma Y. Leukopenia as a risk factor for osteonecrosis of the jaw in metastatic prostate cancer treated using zoledronic acid and docetaxel. *BJU Int*. 2012 May 11. doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11205.x.
  83. Lazarovici TS, Yahalom R, Taicher S. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a single-center study of 101 patients. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67:850-9.
  84. Diel IJ, Fogelman I, Al-Nawas, Hoffmeister B, Migliorati C, Gligorov J, Väänänen K, Pylkkänen L, Pecherstorfer M, Aapro

- MS. Pathophysiology, risk factors and management of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: is there a diverse relationship of amino and non-aminobisphosphonate? *Crit Rev Oncol Hematol* 2007;64:186-93.
85. Pires FR, Miranda A, Cardoso ES, Fregnani ER, Pereira CM, Correa ME, Almeida JP, Alves Fde A, Lopes MA, de Almeida OP. Oral avascular bone necrosis associated with chemotherapy and bisphosphonate therapy. *Oral Dis* 2005;63:1567-75.
  86. Rutkowski JL. Combined use of glucocorticoids and bisphosphonates may increase severity of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Oral Implantol* 2011;37:505.
  87. Migliorati CA, Schubert MM, Peterson DE, Seneda LM. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of mandibular and maxillary bone: an emerging oral complication of supportive cancer therapy. *Cancer* 2005;104:83-93.
  88. Grant BT, Amenedo C, Freeman K, Kraut RA. Outcomes of placing dental implants in patients taking oral bisphosphonates: a review of 115 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2008;66:223-30.
  89. Aragon-Ching JB, Ning YM, Chen CC, Latham L, Guadagnini JP, Gulley JL, Arlen PM, Wright JJ, Parness H, Figg WD, Dahut WL. Higher incidence of osteonecrosis of the jaw (ONJ) in patients with metastatic castration resistant prostate cancer treated with anti-angiogenic agents. *Cancer Invest* 2009;27:221-6.
  90. Guarneri V, Miles D, Robert N, Dieras V, Glaspy J, Smith I, Thomssen C, Biganzoli L, Taran T, Conte P. Bevacizumab and osteonecrosis of the jaw: incidence and association with bisphosphonate therapy in three large prospective trials in advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010;122:181-8.
  91. Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé (ANSM). Ostéonécrose de la mâchoire chez les patients atteints de cancers et traités par bevacizumab (Avastin®) ayant reçu précédemment ou de façon concomitante des bisphosphonates. 28 janvier 2011. Accessible le 21 septembre 2012 sur <http://www.ansm.sante.fr/content/download/31026/409108/version/1/file/lp-110128-Avastin.pdf>
  92. Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé (ANSM). Ostéonécrose de la mâchoire chez les patients traités par sunitinib (Sutent®) et ayant reçu précédemment ou de façon concomitante des bisphosphonates. 30 décembre 2010. Accessible le 21 septembre 2012 sur <http://www.ansm.sante.fr/content/download/30437/401660/version/1/file/lp-101230-Sunitinib.pdf>
  93. Vieillard MH, Maes JM, Penel G, Facon T, Magro L, Bonnetterre J, Cortet B. Thirteen cases of jaw osteonecrosis in patients on bisphosphonates therapy. *Joint Bone Spine* 2008;75:34-40.
  94. La Ferla F, Paolicchi E, Crea F, Cei S, Graziani F, Gabriele M, Danesi R. An aromatase polymorphism (g.132810C>T) predicts risk of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Biomark Med* 2012;6:201-9.
  95. Nicoletti P, Cartsos VM, Palaska PK, Shen Y, Floratos A, Zavras AI. Genomewide pharmacogenetics of bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: the role of RBMS3. *Oncologist* 2012;17:279-87.
  96. Wessel JH, Dodson TB, Zavras A. Zoledronate, smoking, and obesity are strong risk factors for osteonecrosis of the jaw: a case-control study. *J Oral Maxillofac Surg* 2008;66:625-32.
  97. Sambrook PN, Ebeling P. Osteonecrosis of the jaw. *Curr Rheumatol Rep* 2008;10:97-101.
  98. Bagan JV, Murillo J, Jimenez Y, Poveda R, Milan MA, Sanchis JM, Silvestre FJ, Scully C. Avascular jaw osteonecrosis in association with cancer chemotherapy: series of 10 cases. *J Oral Pathol Med* 2005;34:120-3.
  99. Ruggiero SL, Gralow J, Marx R, Hoff AO, Schubert MM, Huryn J, Toth B, Damato K, Valero V. Practical guidelines for prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. *J Oncol Pract* 2006;2:7-14.
  100. Novartis. ONJ is uncommon, may be prevented, and can be managed. Accessible le 31 septembre 2012 sur <http://www.zometa.com/pdf/Dental%20Health%20Kit%20Flash%20Card.pdf>
  101. Khan AA, Sandor GK, Dore E. Bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw. *J Rheumatol* 2009;36:478-90.
  102. Kühl S, Walter C, Acham S, Pfeffer R, Lambrecht JT. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws - A review. *Oral Oncol* 2012;48:938-47.
  103. Brozoski MA, Traina AA, Zindel Deboni MC, Marques MM, Naclerio-Homem Mda G. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Rev Bras Reumatol* 2012;52:230-70.
  104. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65:369-76.
  105. Woo SB, Hande K, Richardson PG. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. *N Engl J Med* 2005;353:99-102.
  106. Walter C, Al-NAwas B, Grötz KA, Thomas C, Thuroff JW, Zinser V, Gamm H, Beck J, Wagner W. Prevalence and risk factors of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in prostate cancer patients with advanced disease treated with zoledronate. *Eur Urol* 2008;54:1066-72.
  107. Migliorati CA, Woo SB, Hewson I, Barasch A, Elting LS, Spijkervet FK, Brennan MT. A systematic review of bisphosphonate osteonecrosis (BON) in cancer. *Support Care Cancer* 2010;18:1099-106.
  108. Erkan M, Bilgi O, Multluoglu M, Uzun G. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in cancer patients and hyperbaric oxygen therapy. *JOP. J Pancreas* 2009;10:579-80.