

Cas clinique et revue de la littérature

Risque d'ostéonécrose des maxillaires associé à un traitement par biphosphonates dans l'enfance

Yolande Torres^{1,*}, Béatrice Louvet², Coralie Lacheretz³, Jean-Marie Langlois⁴, Laurent Nawrocki⁴

¹ Interne en DES de chirurgie orale, Service d'odontologie du CHRU de Lille, chirurgie orale, Lille, France

² Attaché hospitalier, Service d'odontologie du CHRU de Lille, chirurgie orale, Lille, France

³ Assistant hospitalo-universitaire, Service d'odontologie du CHRU de Lille, chirurgie orale, Lille, France

⁴ MCU-PH Service d'odontologie du CHRU de Lille, chirurgie orale, Lille, France

(Reçu le 4 novembre 2015, accepté le 27 novembre 2015)

Mots clés :
biphosphonates /
enfant / extractions
dentaires /
ostéonécrose
des mâchoires (ONM) /
dysplasie fibreuse
des os

Résumé – Introduction : La prise prolongée de biphosphonates (BP) par voie intraveineuse (IV) induit un risque d'ostéonécrose des mâchoires (ONM) qui augmente après la réalisation d'un geste de chirurgie orale. À ce jour, aucune ONM n'a été décrite chez des enfants ayant reçu des BP. **Observation :** Le cas décrit est celui d'une jeune adulte ayant reçu des BP au long cours par IV dans l'enfance pour dysplasie fibreuse (DF) et qui requiert un avis pour l'avulsion des troisièmes molaires. **Discussion :** La pharmacocinétique des BP à plusieurs années de distance reste difficile à évaluer faisant s'interroger sur leur sécurité d'emploi bien des années après la fin d'un traitement instauré dans l'enfance. L'enfance étant une période spécifique de turnover cellulaire élevé et de croissance, le retentissement sur l'éruption dentaire et le développement cranio-facial est à considérer lors d'une prise de BP à cette période. **Conclusion :** Les facteurs de risque d'ONM sur le terrain pédiatrique sont différents de ceux retrouvés chez l'adulte, ce qui, en l'absence de recommandation, pose la question de l'évaluation du risque d'ONM pour cette population particulière.

Key words:
bisphosphonates /
child / dental
extractions /
bisphosphonate-related
osteonecrosis
of the jaws (BRONJ) /
fibrous dysplasia
of bones

Abstract – Introduction: The prolonged use of intravenous bisphosphonates (BP) leads to a risk of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws (BRONJ), that increases after oral surgical procedures. To date, no cases of BRONJ have been described in children after receiving BP therapy. **Observation:** We describe a situation where a young female adult who had received intravenous BP therapy for prolonged periods in childhood to treat fibrous dysplasia required extraction of her third molars. **Discussion:** The BP pharmacokinetics after a long period of BP treatment is still difficult to assess, leading to questioning the safety of their use many years after the end of a treatment initiated in childhood. Childhood is a specific period of high cellular turnover and growth activity; therefore, the impact of such an intensive treatment on dental eruption and craniofacial skeleton growth should be taken into consideration during this time. **Conclusion:** BRONJ risk factors in a paediatric population are different from those of an adult population, as underlined by the lack of guidelines, and critical to assess.

Introduction

Le recours aux BP chez l'enfant est plus récent que chez l'adulte qui bénéficie de plus d'une trentaine d'années de recul. Les indications des BP, leur voie d'administration, les doses utilisées, l'anatomie locale et vasculaire des mâchoires méritent une attention particulière chez l'enfant [1]. Les BP sont

utilisés spécifiquement chez l'enfant dans bien plus d'affections du métabolisme osseux que chez l'adulte. Parmi elles, les anomalies primaires structurales du collagène de type I telle l'ostéogenèse imparfaite et la dysplasie fibreuse des os sont les plus représentées. L'ostéoporose juvénile idiopathique relève aussi des BP pour le traitement des situations de déficit primaire de la minéralisation osseuse. D'autres anomalies

* Correspondance : yolande.torres@gmail.com

osseuses résultant de pathologies systémiques ou d'effets secondaires à des traitements systémiques font appel aux BP, comme chez l'adulte : l'ostéoporose secondaire à un traitement par corticoïdes au long cours, l'insuffisance rénale chronique, l'immobilisation prolongée. Les BP sont également employés en population pédiatrique et adulte pour le traitement des anomalies de la matrice osseuse parmi lesquelles l'ostéomyélite chronique multifocale récurrente, l'hypercalcémie maligne et la nécrose avasculaire traumatique de la tête fémorale [2].

La dysplasie fibreuse est une dystrophie osseuse bénigne rare, congénitale mais non héréditaire, caractérisée par le remplacement des espaces médullaires osseux par un tissu fibro-osseux faiblement calcifié. La dysplasie fibreuse représente environ 0,8 à 1 % des tumeurs osseuses primitives et environ 5 % des tumeurs osseuses bénignes. Sa prévalence est estimée inférieure à 1 sur 2 000. Elle représente environ 2,5 % des maladies osseuses [3]. Il y a en France entre 2 000 et 2 500 patients atteints de DF. Elle peut atteindre un seul os (forme monostotique), ou plusieurs os (forme polyostotique). Elle touche préférentiellement le fémur, le tibia, le crâne et les côtes, et dans une moindre mesure les maxillaires. Dans certains cas, d'autres atteintes, notamment cutanées ou endocriniennes, s'y associent. Le syndrome de McCune-Albright (SMA) est une triade associant à la dysplasie fibreuse des taches couleur café au lait et une puberté précoce. Le SMA étant encore plus rare avec une prévalence estimée entre 1/100 000 et 1/1 000 000 [4].

Les lésions sont parfois à l'origine de douleurs, fractures et déformations osseuses. Les formes polyostotiques sont diagnostiquées pour deux tiers d'entre elles avant l'âge de 10 ans. Approximativement 90 % des patients atteints de DF avec SMA associé ont des lésions cranio-faciales, les principales se manifestant par des céphalées chroniques liées aux douleurs osseuses par atteinte de la base du crâne. Les complications sont d'ordre fracturaire, neurologique, ophtalmologique par compression du nerf optique mais des déformations cranio-faciales ont été décrites. Une diminution des volumes sinusiens de même qu'un défaut d'alignement dentaire peuvent être retrouvés [3].

Le diagnostic de DF se pose à partir de l'ensemble des éléments cliniques, radiologiques et histologiques.

Le traitement de la DF repose sur la prise en charge de la douleur et sur les phénomènes de résorption osseuse. La chirurgie est réservée au traitement des complications que sont essentiellement la fracture, les déformations invalidantes relevant d'une prise en charge spécialisée. Certaines atteintes orthopédiques bénéficient d'un traitement chirurgical préventif par clouage centro-médullaire parfois associé à une greffe osseuse. Par ailleurs, le traitement des endocrinopathies relève également d'une prise en charge spécialisée [3].

Ainsi, des traitements spécifiques à visée osseuse occupent une place de choix dans la DF. Les BP sont de puissants inhibiteurs de la résorption osseuse ; le pamidronate et

l'alendronate ont montré leur efficacité par voie IV dans l'amélioration des douleurs et sur le plan radiographique dans la DF [5]. Historiquement, leur usage dans cette pathologie a débuté à la fin des années 1980 par du pamidronate intraveineux, à la dose de 180 mg tous les six mois, associé à une supplémentation vitaminocalcique [6]. Le schéma thérapeutique ainsi que la durée de traitement dépendent de la réponse au traitement de la DF. En pratique, chez les enfants, la cure comporte 3 jours de pamidronate à raison de 1 à 1,5 mg/kg/j. Une supplémentation en calcium (1 g/j) et en vitamine D3 (800 UI/j) y est associée. La tolérance est bonne avec parfois un syndrome pseudo-grippal. Les cures sont répétées tous les six mois pendant deux ans, puis varient en fonction de la réponse au traitement [5].

Sur le plan pharmacocinétique, l'absorption des BP est rapide, ainsi que la distribution osseuse depuis la circulation sanguine. Par leur activité inhibitrice de la résorption osseuse, la moitié des BP absorbés adhèrent au squelette, l'autre moitié étant éliminée sous forme inactive par les reins, l'excrétion urinaire étant la voie unique d'élimination des BP. La demi-vie des BP est longue par rétention des molécules au niveau du squelette, les molécules intégrées à la surface de l'os étant libérées lentement après le remodelage osseux [7]. Depuis plusieurs années, on sait que l'excrétion urinaire de pamidronate peut être retrouvée jusqu'à 8 ans après l'arrêt du traitement. Il ne semble pas exister de corrélation entre la dose cumulée de BP et son excrétion urinaire bien qu'il existe une tendance à la diminution de l'excrétion dans le temps. Cette libération prolongée des BP soulève la question de leur activité et des conséquences inconnues à long terme durant la période de croissance, et des effets de la persistance dans le corps plusieurs années après l'arrêt du traitement [8]. Bien qu'à ce jour, il n'existe aucun cas reporté dans la littérature d'ONM chez l'enfant, ce risque est désormais bien connu chez l'adulte mais reste incertain chez ceux ayant été exposés pendant l'enfance [9].

À l'heure où beaucoup d'études soulignent un lien entre ONM et traitement en cours de BP, le cas clinique rapporté soulève la question de l'évaluation du risque d'ONM à distance d'un traitement IV par BP introduit dans l'enfance, en l'absence de recommandations spécifiques.

Observation clinique

La patiente âgée de 20 ans avait été adressée par son rhumatologue référent dans la prise en charge d'une dysplasie fibreuse, pour avis quant à l'avulsion éventuelle des quatre dents de sagesse (Fig. 1). La patiente était suivie de façon rapprochée depuis l'enfance pour une dysplasie fibreuse des os de forme polystotique (atteinte fémur et tibia gauches, côtes droites) associée au syndrome de McCune-Albright, sans atteinte cranio-faciale. Elle avait bénéficié d'un traitement



Fig. 1. Orthopantomogramme : positionnement des dents de sagesse.
Fig. 1. Orthopantomogram showing the location of the third molars.

orthodontique par traitement multi-attaches initié à l'âge de 14 ans pour le traitement d'une dysharmonie dento-maxillaire. Ce traitement avait nécessité à l'âge de 14 ans l'avulsion, par son chirurgien-dentiste traitant, d'une seule prémolaire maxillaire (n° 14) car il y avait agénésie de la prémolaire controlatérale (n° 24). Cette avulsion s'était déroulée sans aucune complication à court, moyen et long termes alors que le traitement avait été arrêté trois ans auparavant et que le traitement par BP avait été initié depuis l'âge de 7 ans. Aucune recommandation particulière n'avait été donnée au chirurgien-dentiste traitant de la patiente ainsi qu'à l'orthodontiste depuis le diagnostic de DF, ni demandé au rhumatologue par le chirurgien dentiste traitant. L'objectif du traitement orthodontique avait été atteint en une année sans difficulté. Il était à noter qu'il a été débuté immédiatement après l'avulsion de la dent n° 14 devant une cicatrisation qui s'était déroulée sans particularité.

En effet, à l'âge de 7 ans, avait été entrepris un traitement à visée antalgique par pamidronate (Aredia®) en IV pour une cure de six mois, à la dose de 1 mg/kg/j, puis relayé par zolédronate (Zometa®) en IV jusqu'en 2006 à la dose de 2 mg par cure tous les 4 à 6 mois. Le schéma thérapeutique avait représenté 13 cures IV au total sur 4 ans, de l'âge de 7 à 11 ans. Une ostéodensitométrie de contrôle en 2006 avait révélé une ostéopétrose iatrogène ayant conduit à l'arrêt des BP. La patiente avait bénéficié de multiples reprises d'une prise en charge chirurgicale pour curetage des lésions dysplasiques et greffe osseuse parfois associés à la mise en place de vis et/ou plaque d'ostéosynthèse dans le fémur gauche. À partir de 2004, la DF avait repris sa progression avec une atteinte de la tête fémorale gauche nécessitant un geste chirurgical à visée antalgique (curetage puis greffe par substituts osseux). La patiente avait développé une ostéite infectieuse postopératoire précoce nécessitant l'ablation du matériel d'ostéosynthèse et une

bi-antibiothérapie de durée prolongée. Cet épisode infectieux avait été responsable de la présence résiduelle et persistante d'un staphylocoque doré résistant ayant nécessité une intervention orthopédique par pose de clou gamma dans la tête fémorale gauche et au niveau du tibia il y a deux ans. Depuis, la patiente avait poursuivi sa prise en charge de façon régulière sans complication particulière jusqu'à ce jour. Le traitement actuel était basé sur un traitement analgésique par antalgiques de palier I et morphiniques à la demande. Un traitement hormonal par progestatif substitutif (promégestone) avait été entrepris pour la puberté précoce.

Discussion

Les BP occupent une place non négligeable dans la prise en charge de nombreuses pathologies osseuses, bénignes comme malignes chez l'enfant et leur utilisation dans cette population n'est pas à méconnaître. Les données sur les effets indésirables à long terme sont moins bien documentées que chez l'adulte. Cependant, à ce jour, il n'existe aucun cas rapporté dans la littérature d'ONM chez l'enfant [9, 10]. Ceci est à considérer avec prudence du fait de comorbidités moindres chez les enfants, de l'évolution des traitements, de la disparité des données, par la qualité des études et la prise en compte ou non des facteurs de risques. Plusieurs études rétrospectives mettent en évidence la sécurité d'emploi des BP lors des actes d'avulsions. Notamment, Malmgren et al. ont contrôlé 64 enfants ayant reçu des perfusions de pamidronate pendant au moins six mois [11, 12]. Dans des essais thérapeutiques, les BP ont prouvé leur sécurité et leur tolérance chez des enfants mais seulement sur une période d'évaluation à court terme [13, 14]. Trop peu de données actuelles sur les effets à long terme sont disponibles chez les enfants et leur

sécurité d'emploi à long terme n'est pas encore établie. Dans ce contexte et devant le manque de données, il apparaît que les recommandations « evidence-based » sont insuffisantes chez l'enfant [9, 10].

Chez l'adulte, il est admis que les risques d'ONM sont essentiellement liés à un geste d'avulsion ou une intervention traumatiques des mâchoires quand il y a eu administration prolongée et à haute dose de BP intraveineux [15].

Aussi, les indications essentiellement musculo-squelettiques chez l'enfant impliquent plus généralement l'absence de comorbidités et de traitement de longue durée contrairement aux patients atteints de cancer ayant souvent recours à des corticothérapies et des chimiothérapies multiples. L'administration IV est quasi systématique chez les enfants du fait des difficultés d'observance. De plus, les facteurs sociaux de l'ONM liés à la consommation d'alcool et de tabac [10, 15] ne sont pas retrouvés chez les enfants.

Si l'on compare les doses reçues par ce cas à celles impliquées en oncologie, il paraît légitime et concevable de penser que la dose reçue expose à un risque moindre voire faible d'ONM. En effet, chez l'enfant, le pamidronate est administré à dose de 1 à 1,5 mg/kg/j sur un intervalle variant de 1 à 4 mois, et le zolédronate à dose de 0,1 mg/kg/an tous les 3 à 12 mois [14]. À l'inverse, le schéma posologique pour les indications néoplasiques de l'adulte (maladie osseuse métastatique et hypercalcémie maligne) est bien supérieur avec 90 mg de pamidronate IV toutes les 4 semaines ou 1 500 mg de clodronate per os, et 4 mg de zolédronate IV par cure [16]. Les BP restent le traitement standard des métastases osseuses, du myélome et de l'hypercalcémie maligne chez l'adulte auxquels sont susceptibles de s'ajouter une chimiothérapie, une corticothérapie et parfois une hormonothérapie. La dose optimale de BP reste à définir et à adapter selon la pathologie néoplasique et la réponse au traitement. Contrairement à l'enfant qui reçoit un nombre limité de cures, l'administration de BP est plus prolongée chez l'adulte puisqu'elle est continue sur toute la durée de la pathologie maligne. En considérant les doses moindres de BP reçues dans le traitement de la DF et le fait que la DF n'est pas une pathologie maligne mais bien classée parmi les tumeurs bénignes, le risque de développer une ONM semble limité. Par ailleurs, le plus long délai d'apparition après la prise de BP et l'apparition d'ONM rapporté à ce jour dans la littérature est de neuf années, dans le cadre d'un traitement symptomatique de métastases osseuses chez l'adulte, par du pamidronate administré pendant dix ans, par voie IV [17].

Sur le plan pharmacocinétique, les données sur la demi-vie d'élimination montrent que les BP ont une élimination très lente au sein de la matrice osseuse [18]. Dans les premiers articles sur la rétention à long terme des BP dans le squelette, l'alendronate était retrouvé dans les urines des patients jusqu'à 1 an et demi après l'administration de BP en IV. L'excrétion

urinaire est cumulative avec un plateau terminal long et de durée indéterminée pouvant aller jusqu'à huit ans. Les données de la récente revue de littérature de Cremers rappellent les caractéristiques pharmacocinétiques complexes du pamidronate, BP de première génération et du zolédronate, BP de nouvelle génération, jusqu'à 20 fois plus puissante [19]. D'autres auteurs concluent que le risque de développer une ONM sous zolédronate est présent dès le début du traitement et augmente dans le temps par dose cumulative mais il s'agit de patients adultes pour indication néoplasique, et donc avec des doses plus importantes, sur des terrains plus fragiles [20].

Par ailleurs, rappelons qu'un traitement orthodontique d'un an par multi-attaches s'est déroulé sans particularité et sans précaution aucune alors que la patiente avait interrompu son traitement par BP seulement trois ans auparavant.

Une revue systémique de Iglesias-Linares *et al.* a recherché les effets possibles des BP sur le traitement orthodontique. Parmi les treize articles inclus, aucune étude n'est issue de données humaines. Les auteurs admettent que la dose reçue et la durée des BP pourraient diminuer le mouvement dentaire mais ceci n'a pas été quantifié chez l'Homme [21]. Alors que certains auteurs s'accordent à dire qu'un traitement orthodontique devrait être évité chez les adultes sous BP [22, 23], Krieger *et al.* exposent, dans une récente revue de littérature, le cas d'une adolescente de 15 ans atteinte de DF de forme polyostotique, considérée à haut risque, sous 135 mg de pamidronate IV par cure depuis deux ans, ayant bénéficié avec succès d'une greffe alvéolaire pour une fente labiopalatine avec supraclusion antérieure. Un traitement ODF prolongé de 42 mois a été nécessaire pour obtenir une occlusion satisfaisante [24].

Ces données renforcent la faisabilité de ce type d'actes dans un contexte d'administration de BP.

Aussi, notons l'agénésie de la prémolaire maxillaire n° 24 chez la patiente décrite. Il est admis que les dysfonctions métaboliques et les désordres osseux architecturaux dans le SMA peuvent affecter le développement dentaire et leur éruption bien que ce lien soit peu clair [25]. Kamoun-Goldrat *et al.* ont montré que la prise de BP était associée à un retard d'éruption dentaire de 1,67 an chez 33 enfants atteints d'ostéogenèse imparfaite [26]. Mais de telles études ne sont pas parues chez des patients atteints de DF, ce qui suggère que le retard d'éruption pourrait être lié non pas à la prise de BP mais plutôt à la pathologie osseuse elle-même.

D'autres études menées chez le rat ont conduit les auteurs à conclure que l'administration de BP durant le développement dentaire a le potentiel d'inhiber l'éruption dentaire et induit des anomalies dentaires, lesquelles seraient attribuées à l'activité ostéoclastique des BP [27, 28]. On ne peut donc attribuer le rôle des BP dans cette agénésie précisément, devant l'absence de preuve à l'heure actuelle de ces répercussions chez l'Homme.

D'autres études, prospectives, avec un suivi allant jusqu'à huit ans en population pédiatrique, mais sans groupe contrôle, n'ont pas montré d'incidence sur la croissance [5, 29].

Sur le plan du risque d'ONM, l'évaluation du risque met classiquement en balance les risques liés au patient et ceux liés à la procédure chirurgicale [10]. L'algorithme décisionnel établi par Bhatt *et al.*, dans un tel cas pédiatrique, où le geste invasif requis peut être différé, préconise d'avertir les praticiens prenant en charge la DF de la nécessité du geste chirurgical futur, et de se référer à l'avis du chirurgien-dentiste et du chirurgien oral. Cette concertation permet de surveiller le patient jusqu'au moment le plus approprié pour l'intervention.

La période d'arrêt des BP à partir de laquelle il paraît acceptable de réaliser une procédure chirurgicale serait d'au minimum de deux ans selon les récentes recommandations de Bhatt *et al.* basées sur une large revue de la littérature. Dans le cas présenté, le risque d'ONM semble très réduit puisque la patiente a interrompu son traitement par BP depuis plus de huit ans [9, 10].

Pour rappel, cette patiente a déjà bénéficié à l'âge de 14 ans d'une avulsion simple au maxillaire, sans aucune complication, soit trois ans après l'arrêt du traitement de quatre ans de BP IV. La cicatrisation osseuse a été obtenue en l'absence de toute précaution particulière. À noter qu'à l'époque (2009) où le traitement orthodontique a débuté et où la prémolaire n° 14 a été extraite, la recommandation de l'ANSM était déjà connue des praticiens (2007) suite aux premiers cas d'ONM rapportés par Marx aux États-Unis datés de 2003.

Cette patiente a reçu des BP entre 7 et 11 ans, âges spécifiques quant au turnover cellulaire, puisque les BP diminuent ce turnover cellulaire mais augmentent la densité osseuse, notamment chez les enfants atteints de DF avec le syndrome de Mc-Cune-Albright [30]. Les BP sont de puissants inhibiteurs de l'activité ostéoclastique mais peuvent aussi diminuer la micro-circulation osseuse par activité anti-angiogénique, ce qui constitue un facteur local incontestable d'un possible retard de cicatrisation [18]. Cependant, cet effet est contrebalancé par l'état hypervasculaire des zones atteintes de la DF. Mais notre cas envisage un geste invasif en zone postérieure des mâchoires sans localisation dysplasique cranio-faciale apparente.

En outre, d'après les toutes récentes recommandations de Bhatt *et al.*, des antibiotiques en prophylaxie devraient être utilisés seulement chez les enfants considérés à haut risque d'ONM : geste invasif, contamination bactérienne du site opératoire attestée par la présence d'une lésion péri-apicale ou d'un abcès sinusien, traitement par BP supérieur à deux ans, perfusion reçue il a moins de cinq ans chez un patient de plus de 14 ans.

Ces mêmes auteurs recommandent, en l'absence d'allergie à la pénicilline, une prise orale de 50 mg/kg, une heure avant le geste ou lors du geste et en IV si une anesthésie générale

est prévue. La clindamycine est l'alternative devant une contre-indication à la pénicilline [9].

L'ONM n'est pas une pathologie pédiatrique autant qu'on la connaisse. Schwartz *et al.* s'accordent à dire qu'un enfant ayant reçu des BP et qui requiert un geste oral chirurgical invasif ne peut être privé d'un tel traitement au seul motif des complications potentielles encore non avérées [31]. Toutefois, il s'agit de prendre en compte les spécificités des cas pédiatriques et de ne pas négliger la place encore primordiale de la prévention.

Alors, si le type de molécule utilisé pour notre cas et les doses reçues par la patiente peuvent faire s'interroger sur les risques d'un geste invasif, il ne semble pas moins que son indication pour dysplasie fibreuse et l'absence de toute apparition de lésion endobuccale lorsqu'elle était sous BP à forte dose pendant plusieurs années soit en faveur d'un risque modéré à faible d'ONM chez cette jeune adulte. À cela rappelons la réalisation d'un traitement orthodontique initié dans les suites du traitement sans l'apparition d'aucune complication et les huit années écoulées depuis l'arrêt du traitement ; cette durée étant le délai maximum de l'excrétion urinaire des BP.

Au total, devant l'ensemble des données de la littérature « evidence-based » sur les éléments pharmacologiques, cliniques, locaux et généraux, radiologiques, il est licite de réaliser l'avulsion des dents de sagesse chez cette jeune adulte atteinte de DF sans atteinte cranio-faciale, près de dix ans après l'arrêt du traitement par BP IV, après vérification des rapports des racines des dents de sagesse mandibulaires avec les nerfs alvéolaires inférieurs.

Conclusion

Du fait du nombre croissant d'enfants ayant recours aux BP et de la place non négligeable qu'occupent ces thérapeutiques dans cette population, il est important que les chirurgiens-dentistes et chirurgiens oraux identifient clairement ces patients. L'évaluation du risque d'ONM, non consensuelle, est à adapter à chaque cas afin d'optimiser la prise en charge encore non codifiée de ces patients en croissance. Cette situation clinique rappelle le devoir de pharmacovigilance devant les risques à long terme de BP de générations les plus récentes mais aussi les plus puissantes.

Conflits d'intérêt : aucun

Références

1. Boyce A, Tosi LL, Paul SM. Bisphosphonate treatment for children with disabling conditions. *PM R* 2014;6:427-436.
2. Batch JA, Couper JJ, Rodda C, Cowell CT, Zacharin M. Use of bisphosphonate therapy for osteoporosis in childhood and adolescence. *J Paediatr Child Health* 2003;39:88-92.

3. Gensburger D, Chapurlat RD Dysplasie fibreuse des os. EMC Appareil locomoteur 2012;7:1-10 article 14-023-F-10.
4. Chapurlat RD, Orcel P. Fibrous dysplasia of bone and McCune-Albright syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008;22:55-69.
5. Plotkin H, Rauch F, Zeitlin L, Munns C, Travers R, Glorieux FH. Effect of pamidronate treatment in children with polyostotic fibrous dysplasia of bone. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4569-4575.
6. Liens D, Delmas PD, Meunier PJ. Long-term effects of intravenous pamidronate in fibrous dysplasia of bone. *Lancet* 1994;343:953-954.
7. Cremers SCLM, Pillai G, Papapoulos SE. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of bisphosphonates: use for optimisation of intermittent therapy for osteoporosis. *Clin Pharmacokinet* 2005;44:551-570.
8. Papapoulos SE, Cremers SCLM. Prolonged bisphosphonate release after treatment in children. *N Engl J Med* 2007;356:1075-1076.
9. Bhatt RA, Hibbert SA, Munns CF. The use of bisphosphonate in children: review of the literature and guidelines for dental management. *Australian Dental J* 2014;59: 9-19.
10. Recommandations Société française de stomatologie et de chirurgie maxillofaciale et chirurgie orale. Ostéonécrose des mâchoires en chirurgie oromaxillofaciale et traitements médicamenteux à risque (antirésorpteurs osseux, antiangiogéniques). Juillet 2013. <http://www.sfscmfco.fr/>
11. Malmgren B, Aström E, Söderhäll S. No osteonecrosis in jaws of young patients with osteogenesis imperfecta treated with BP. *J Oral Pathol Med* 2008;37:196-200.
12. Schwartz S, Joseph C, Iera D, Vu D-D. Bisphosphonates, Osteonecrosis, Osteogenesis Imperfecta Avulsions: A Case Series. *J Can Dent Assoc* 2008;74:537-542.
13. Phillipi CA, Remington T, Steiner RD. Bisphosphonate therapy for osteogenesis imperfecta. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 8:CD005088.
14. Ward L, Tricco A, Phuong P, Cranney A, Barrowman N, Gaboury I, et al. Bisphosphonate therapy for children and adolescents with secondary osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;4: CD005324.
15. Hoff AO, Toth BB, Altundag K, Jonhson 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.
16. Hillner B, Ingle J, Chlebowski R, Gralow J, Yee GC, Janjan NA, et al. American Society of Clinical Oncology 2003 update on the role of bisphosphonates and health issues with cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:4042-4057. Erratum in: *J Clin Oncol* 2004;22: 1351.
17. Rattin C, Vanoli A, Latombe I. Ostéonécrose extensive des maxillaires induite par les biphosphonates. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 2008;125:24-29.
18. Russell RG, Watts NB, Ebetino FH, Rogers MJ. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. *Osteoporos Int* 2008; 19:733-759.
19. Cremers S, Papapoulos S. Pharmacology of bisphosphonates. *Review. Bone.* 2011;49:42-49.
20. Bamias A, Kastiris E, Bania C, Moulopoulos LA, Melakopoulos I, Bozas G, et al. Osteonecrosis in the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol* 2005;23:8580-8587.
21. Iglesias-Linares A, Yáñez-Vico RM, Solano-Reina E, Torres-Lagares D, González Moles MA. Influence of bisphosphonates in orthodontic therapy: Systematic review. *J Dent* 2010;38:603-611.
22. Zahrowski JJ. Bisphosphonate treatment: an orthodontic concern calling for a proactive approach. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2007;131:311-320.
23. Graham JW. Bisphosphonates and orthodontics: clinical implications. *J Clin Orthod* 2006;40:425-428.
24. Krieger E, Jacobs C, Walter C, Wehrbein H. Current state of orthodontic patients under bisphosphonate therapy. *Head Face Med* 2013;4:9-10.
25. Akintoye SO, Boyce AM, Collins MT. Dental perspectives in fibrous dysplasia and McCune-Albright syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2013;116:49-55.
26. Kamoun-Goldrat A, Ginisty D, Le Merrer M. Effects of bisphosphonates on tooth eruption in children with osteogenesis imperfecta. *Eur J Oral Sci* 2008;116:195-198.
27. Hiraga T, Ninomiya T, Hosoya A, Nakamura H. Administration of the bisphosphonate zoledronic acid during tooth development inhibits tooth eruption and formation and induces dental abnormalities in rats. *Calcif Tissue Int* 2010;86:502-510.
28. Lézot F, Chesneau J, Battaglia S, Brion R, Castaneda B, Farges JC. Preclinical evidence of potential craniofacial adverse effect of zoledronic acid in pediatric patients with bone malignancies. *Bone* 2014;68:146-152.
29. Chapurlat RD, Hugueny P, Delmas PD, Meunier PJ. Treatment of fibrous dysplasia of bone, with intravenous pamidronate: long-term effectiveness and evaluation of predictors of response to treatment. *Bone* 2004;35:235-242.
30. Isaia GC, Lala R, Defilippi C, Matarazzo P, Andreo M, Roggia C, et al. Bone turnover in children and adolescents with McCune-Albright syndrome treated with pamidronate for bone fibrous dysplasia. *Calcif Tissue Int* 2002;71:121-128.
31. Schwartz S, Joseph C, Iera D, Vu DD. Bisphosphonates, osteonecrosis, osteogenesis imperfecta and dental extractions: a case series. *J Can Dent Assoc* 2008;74:537-542.