

# Ostéochimionécrose maxillo-mandibulaire et bisphosphonates. A propos d'un cas et revue de la littérature

## *Osteochemonecrosis of the jaws and bisphosphonates : a case report and literature review*

**M. Magremanne, C. Aubert, C. Vervaeet, L. Dufrasne, L. Evrard et P. Daelemans**

Service de Stomatologie, Hôpital Erasme

### RESUME

*Les ostéonécroses sont des événements rares dans la sphère maxillo-faciale en dehors d'une irradiation locale. L'utilisation régulière de bisphosphonates dans le traitement de l'ostéoporose, du myélome multiple et des métastases osseuses ostéolytiques a fait apparaître depuis peu une nouvelle forme de nécrose liée à un déficit de remodelage et de turnover osseux. On décrit ces nécroses essentiellement au niveau maxillo-mandibulaire. Leur évolution est assez dramatique, conduisant à de vastes zones de dénudation osseuse infectées et douloureuses pour lesquelles les traitements médicamenteux et chirurgicaux s'avèrent peu efficaces. Il est conseillé avant tout traitement par bisphosphonates de réaliser une mise en ordre dentaire complète.*

*Rev Med Brux 2007 ; 28 : 453-8*

### ABSTRACT

*Jaws osteonecrosis were, in most cases, caused by external irradiation. It was otherwise a rare occurrence. However, bisphosphonates have recently been associated with osteonecrosis of the mandible or the maxilla. Bisphosphonates are widely used in the treatment of osteoporosis, multiple myeloma and osteolytic bone metastases. They inhibit bone resorption by osteoclasts and disrupt the bone turnover. The so-caused bone expositions are painful and prone to surinfection. Even after cessation of the bisphosphonates, the results of medical and surgical treatment are very inconsistent. A thorough dental check-up is recommended before initiating a course of bisphosphonates.*

*Rev Med Brux 2007 ; 28 : 453-8*

*Key words : osteonecrosis, osteomyelitis, oral complication, bisphosphonates*

### INTRODUCTION

Les ostéonécroses maxillo-faciales ne sont pas exceptionnelles. Nous les rencontrons régulièrement après radiothérapie des tumeurs de la sphère cervico-faciale. Les mécanismes qui régissent cette ostéoradionécrose ont été décrits par Marx : hypoxie, hypocellularité et hypovascularisation<sup>1</sup>. Leur prévention et leur traitement nous sont bien connus.

D'autres facteurs peuvent être mis en cause dans la genèse d'une ostéonécrose. Ces différents facteurs sont susceptibles d'interrompre la vascularisation soit de manière directe, comme dans les traumatismes (ou les ostéotomies), soit par oblitération ou compression

des vaisseaux sanguins. Nous les citons de manière non exhaustive : les pathologies hématologiques (hémoglobinopathies, coagulopathies), les pathologies métaboliques ou endocriniennes (hypercholestérolémie, Cushing, diabète), les pathologies rhumatologiques ou vasculaires (LED, maladie de Raynaud), les pathologies infectieuses (HIV, *Herpes Zoster*), les pathologies " environnementales " (alcool, tabac, maladie des caissons), les facteurs iatrogènes (corticoïdes, chimiothérapie), etc.<sup>2</sup>. Ces étiologies sont rarement évoquées au niveau maxillo-facial alors qu'elles sont classiques dans d'autres localisations telle la nécrose de la tête fémorale.

Alors que le nombre d'ostéoradionécroses

maxillo-faciales est en nette diminution depuis la mise en ordre dentaire systématique avant radiothérapie, nous sommes confrontés depuis quelques années à une nouvelle forme de nécrose osseuse de la région maxillo-mandibulaire. En 2003, Marx<sup>1</sup> décrit une série de 36 cas d'ostéonécrose maxillo-mandibulaire dont le seul facteur commun est la prise de bisphosphonates, suivie par une série de Ruggiero présentant 63 cas<sup>3</sup>. Ces premières descriptions d'ostéonécrose maxillo-mandibulaire correspondent au délai moyen d'intoxication osseuse par le zolédronate, aminobisphosphonate extrêmement puissant, utilisé de manière régulière depuis 2001. D'autres aminobisphosphonates tels que le pamidronate et l'alendronate sont également incriminés dans la genèse d'ostéonécrose. Depuis lors, de nombreuses séries font état de ce problème<sup>4-15</sup>.

Une analogie a été faite avec les ostéonécroses maxillo-mandibulaires des travailleurs des fabriques d'allumettes et de feux d'artifice en contact avec le phosphore blanc à la fin du 19<sup>ème</sup> siècle<sup>16</sup>.

Alors que nous voyons habituellement une à deux ostéoradionécroses par an, depuis 2004, nous avons diagnostiqué plus de 20 ostéonécroses maxillo-mandibulaires sur prise de bisphosphonates (dont une sur prise d'alendronate pour ostéoporose)<sup>15</sup>.

Ces molécules diminuant la résorption et le *turnover* osseux sont utilisées dans le traitement de pathologies bénignes telles que l'ostéoporose et la maladie de Paget ainsi que dans l'hypercalcémie maligne, le myélome multiple et les métastases ostéolytiques des tumeurs du sein, du poumon, de la prostate, du rein, et par extension de toute tumeur solide, ainsi que dans la prévention de métastases osseuses dans le cancer du sein et de la prostate<sup>10,13</sup>.

Leur utilisation est de plus en plus fréquente depuis 2001 et le taux d'ostéonécrose atteint plus de 10 % des patients traités dans plusieurs séries<sup>4,11,14</sup>. Une ostéonécrose sur 10 pourrait être imputée aux bisphosphonates oraux<sup>17</sup>.

## CAS CLINIQUE

Un homme de 57 ans, référé par son dentiste, se présente pour un retard de cicatrisation suite à des extractions multiples. L'ensemble des dents du maxillaire supérieur et une dent mandibulaire ont été extraites une dizaine de jours auparavant. Une antibiothérapie par amoxicilline-acide clavulanique avait été instaurée.

Dans ses antécédents, on retient une greffe rénale en 1997 suite à une maladie de Berger, un carcinome rénal à cellules claires avec des métastases osseuses en 2004, une hypertension artérielle traitée et un diabète insulino-dépendant. Aucune allergie, prise d'alcool ou de tabac ne sont notées. Le patient est sous pamidronate IV (Arédia®) depuis 1 an et a reçu auparavant de l'acide zolédronique (Zométa®) durant une année.

L'examen clinique montre une zone de dénudation osseuse importante du maxillaire supérieur gauche (Figure 1) et du site d'extraction mandibulaire. L'os est d'aspect nécrotique et certains sites d'extraction sont purulents.

La radiographie panoramique révèle au maxillaire supérieur un os hétérogène, d'aspect " mité " (Figure 2). Le scanner maxillo-facial montre des lésions évoquant une ostéite chronique des parois du sinus maxillaire gauche (Figure 3). Le frottis des plaies s'avère banal. L'examen anatomopathologique des fragments osseux montre une ostéonécrose colonisée par de l'actinomycose.

Des antibiotiques (Doxycycline®) et des antiseptiques locaux en bains de bouche (Corsodyl®) sont prescrits. L'évolution étant peu favorable après plusieurs semaines, un curetage des zones nécrotiques est proposé sous anesthésie générale.

L'intervention chirurgicale consiste en un décollement modéré de la muqueuse gingivale et une exérèse des fragments nécrotiques. L'os dénudé est recouvert de membranes de PRF (*platelet rich factors*) et la muqueuse soigneusement suturée. L'histologie confirme une ostéonécrose avec ostéite à *Actinomyces israeli*.

Au cours du suivi postopératoire, nous observons à nouveau une déhiscence de la zone maxillaire gauche. L'antibiothérapie est maintenue.

## DISCUSSION

Les bisphosphonates (BP) sont des analogues synthétiques non métabolisés de pyrophosphates (inhibiteurs de la minéralisation osseuse) où un atome de carbone est substitué à l'oxygène dans la chaîne P-O-P rendant celle-ci non hydrolysable. Sur le carbone sont liées de manière covalente deux chaînes latérales : R1 et R2. Ces chaînes latérales conditionnent les propriétés du bisphosphonate de se lier à l'os et d'exercer une action plus ou moins importante. De plus, si R2 contient un atome d'azote, sa puissance est fortement augmentée, surtout si l'azote se trouve sur un hétérocycle<sup>5,18,19</sup>.

On distingue donc les bisphosphonates de première génération ne contenant pas d'azote (étidronate, clodronate), les dérivés aminés de première génération (alendronate, pamidronate) et les dérivés aminés de la nouvelle génération (acide zolédronique, risédronate) où l'azote est situé sur un hétérocycle<sup>20</sup>.

Les bisphosphonates administrés par voie orale ont une biodisponibilité inférieure à 5 %, alors qu'elle est supérieure à 50 % par voie intraveineuse<sup>16,21,22</sup>. La demi-vie plasmatique est de quelques heures alors que la demi-vie osseuse est supérieure à 10 ans. Les bisphosphonates résorbés se lient à l'os au niveau de sites de métabolisme actif, tels que la région maxillo-mandibulaire, soumise à des pressions et des



Figure 1 : Os nécrosé au niveau du maxillaire supérieur après extractions dentaires.



Figure 2 : Radiographie panoramique montrant l'absence de cicatrisation osseuse au niveau du maxillaire supérieur et au niveau de l'extraction mandibulaire droite.



Figure 3 : Examen tomodensitométrique : Epaissement irrégulier d'aspect ostéolytique entreprenant les parois du sinus maxillaire gauche, s'associant à un comblement inflammatoire de celui-ci.

traumatismes constants, où ils atteignent leur concentration thérapeutique<sup>5,18</sup>. Ces molécules inhibent la dissolution des cristaux d'hydroxyapatite et induisent une diminution du remodelage et du *turnover* osseux<sup>23,24</sup>. Pendant la phase de résorption osseuse, les BP sont internalisés par les ostéoclastes et entraînent la dysfonction de ceux-ci par différents mécanismes<sup>3</sup>.

Au **niveau cellulaire**, on assiste à une inhibition du développement des ostéoclastes à partir de leurs précurseurs (monocytes), à une augmentation de leur apoptose, ainsi qu'à une réduction de leur activité.

Au **niveau moléculaire**, les *bisphosphonates de première génération* non aminés sont métabolisés en analogues d'ATP non hydrolysable inhibant l'action des ostéoclastes et induisant leur apoptose.

Les *dérivés aminés* agissent de deux manières différentes. D'une part, ils inhibent la voie du mévalonate et empêchent la prénylation de petites protéines essentielles à différentes fonctions et à la survie des ostéoclastes. D'autre part, on note également une accumulation d'ATP non hydrolysable induisant directement l'apoptose des ostéoclastes<sup>19</sup>.

On aboutit à une diminution du *turnover* osseux. Etant donné l'absence de relargage de cytokines lié à la résorption osseuse, les ostéoblastes ne sont plus recrutés. Les ostéocytes vieillissants ne sont pas remplacés et ne peuvent plus maintenir leur matrice minérale. On voit apparaître des microfractures et les propriétés mécaniques de l'os sont altérées<sup>25</sup>.

Les bisphosphonates auraient un **rôle antiangiogénique** *in vitro* et *in vivo* entraînant une diminution de la prolifération des cellules endothéliales, une augmentation de leur apoptose, une diminution de la formation des capillaires ainsi qu'une diminution du taux circulant de *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF)<sup>3</sup>.

Certains aminobisphosphonates, dont l'acide zolédronique, auraient de plus un rôle antitumoral en diminuant l'adhésion des cellules tumorales à la matrice osseuse, en diminuant la prolifération des cellules tumorales et en augmentant l'apoptose de celles-ci<sup>9,17,26</sup>.

Les facteurs prédisposant à l'ostéonécrose sont liés au temps d'exposition à la substance toxique et à la dose totale reçue. Le temps moyen de développement d'une ostéonécrose est évalué à 54 mois avec les bisphosphonates oraux, à 34 mois avec le pamidronate et à 16 mois pour le zolédronate selon l'étude de Mehtotra<sup>27</sup>. La forme injectable et les dérivés aminés ont une toxicité plus élevée. La majeure partie des ostéonécroses est donc décrite sur prise de zolédronate, dérivé aminé où l'azote est situé sur un hétérocycle, atteignant plus de 10 % des patients traités<sup>11,14</sup>. Ensuite, nous trouvons les patients traités par pamidronate suivi de zolédronate, puis le pamidronate et en dernier lieu l'alendronate. Une

nécrose sur dix serait due à la prise d'un bisphosphonate oral pour ostéoporose<sup>3,5,7,10,12,13,17,21</sup>.

Cent septante cas d'ostéonécrose sous alendronate étaient décrits en mars 2006<sup>28,29</sup>. Une étude australienne plus pessimiste fait état d'une ostéonécrose/1.000 patients traités par alendronate<sup>28</sup>. La dose totale, la forme aminée et la longue durée d'exposition à la forme orale chez les patients ostéoporotiques va probablement amener, dans un futur proche, son lot d'ostéonécroses.

Il existe également des facteurs de comorbidité générale dont l'anémie, la leucopénie, la thrombocytopénie, l'immunosuppression, l'association à la chimiothérapie et à la corticothérapie<sup>6,30</sup>. Le fait d'être atteint d'un myélome multiple semble être lié à un plus haut taux d'ostéonécrose<sup>11,13,14</sup>.

La localisation de ces ostéonécroses est exclusivement maxillo-mandibulaire en dehors d'une description récente d'ostéonécrose du conduit auditif externe<sup>3</sup>.

Il existe en effet une relation étroite entre les maxillaires et le milieu extérieur par l'intermédiaire du sillon gingival et par les multiples microtraumatismes permettant la contamination bactérienne par contact osseux direct<sup>1,9,16</sup>.

Cette région est constamment mise en charge par les forces masticatoires et est le siège de traumatismes répétés, ce qui nécessite une réponse de remodelage accrue par rapport à d'autres régions, la rendant plus sensible aux bisphosphonates<sup>10</sup>.

La localisation est mandibulaire dans 2/3 des cas.

Une extraction préalable est mise en évidence dans 60 à 77 % des cas<sup>1</sup>.

Le temps moyen d'apparition de la nécrose osseuse après traitement dentaire est de 6,6 mois<sup>32</sup>.

S'il n'y a pas d'extraction, l'ostéonécrose est souvent située sur la ligne mylo-hyoïdienne de la mandibule en arrière des molaires, où la muqueuse est plus fragile. Une blessure muqueuse permet la contamination de l'os par la flore buccale et peut amener une inflammation chronique suivie de l'apparition d'un abcès<sup>14</sup>.

D'autres facteurs favorisants sont les parodontopathies, les abcès, la chirurgie parodontale, l'inadaptation des prothèses amovibles et la mise en place d'implants dentaires<sup>7</sup>.

Il est d'ailleurs assez étonnant que les maxillaires présentent un taux aussi peu important d'ostéonécrose, alors qu'ils sont souvent soumis à des traumatismes et à des problèmes infectieux.

La symptomatologie est peu spécifique. On peut

noter une simple gêne localisée ou des douleurs plus importantes, essentiellement lorsque les tissus avoisinants sont le siège de processus inflammatoires ou infectieux<sup>17</sup>. Les mobilités dentaires ne sont pas rares.

S'il s'agit d'une plaie d'extraction dentaire, il n'existe pas de cicatrisation, la plaie reste béante et s'élargit petit à petit.

La zone de dénudation osseuse peut être localisée, mais il n'est pas exceptionnel de se trouver en présence de plusieurs lésions plus ou moins vastes entraînant des troubles d'élocution et surtout d'alimentation<sup>13</sup>. On constate la plupart du temps une zone purulente adjacente pouvant aller jusqu'à la fistule productive.

La radiographie panoramique est réalisée afin d'exclure un processus métastatique<sup>33</sup>. Elle est peu spécifique au début de la nécrose, montrant un simple élargissement du ligament dentaire ou un foyer apical dentaire banal. Plus tardivement on peut constater un aspect mité de l'os, voire même une fracture<sup>17</sup>.

La tomодensitométrie montre des modifications relativement tardivement, soit de type ostéolytique pur, soit de type ostéocondensation réactionnelle.

L'examen anatomopathologique montre des zones d'ostéomyélite et de petites zones de nécrose diffuse parfois confluentes. Il peut persister des îlots d'os vital. On note régulièrement une colonisation de la nécrose par de l'actinomyose ou d'autres pathogènes de la cavité buccale tels que les streptocoques viridans, entérocoques, *Candida albicans*, *Hemophilus influenzae*<sup>3,6-8,12,13,26,32,33</sup>. Il est difficile de dire s'il s'agit d'une nécrose osseuse surinfectée ou d'une ostéomyélite avec des séquestres d'os nécrosé secondairement mais la seconde hypothèse semble la plus probable<sup>8,12</sup>.

**Le traitement** de ces nécroses osseuses est peu satisfaisant.

Les manœuvres de débridement local ont pour effet une dénudation plus importante de la région traitée. D'autre part, comme l'ensemble de l'os est atteint, il est difficile de réséquer la zone atteinte macroscopiquement en marges saines, comme c'est le cas dans les résections d'ostéoradionécrose. Les lambeaux de couverture amènent des fistules conséquentes. L'oxygénothérapie hyperbare n'améliore pas la situation. On est donc limité à l'utilisation de bains de bouche à base de chlorhexidine, d'antibiotiques en cas de surinfection et d'antidouleurs à la demande. L'exérèse d'épines osseuses blessant les tissus avoisinants est réalisée pour le confort du patient.

L'arrêt des bisphosphonates est sans effet puisque l'on évalue leur temps de demi-vie osseuse à plus de 10 ans<sup>3</sup>.

On ne peut donc qu'insister sur une **attitude préventive**<sup>34</sup>. Etant donné qu'on dispose en général d'un délai avant la mise en route d'un traitement par bisphosphonates, en dehors de leur indication dans l'hypercalcémie maligne, il serait souhaitable de réaliser une mise en ordre dentaire efficace des patients concernés, telle que nous la réalisons avant une radiothérapie cervico-faciale. Un examen dentaire attentif et une radiographie panoramique sont fortement conseillés.

Aucune dent à haut risque infectieux ne peut être conservée. Les gestes " sanglants " tels que les extractions et les éventuels soins parodontaux et endodontiques devraient être terminés au début du traitement. Les prothèses dentaires fixes et amovibles doivent être parfaitement adaptées. Les patients doivent être sensibilisés aux problèmes stomatologiques pouvant survenir pendant leur traitement et être attentifs à un suivi régulier.

Il est proposé de réaliser un bilan dentaire tous les six mois et d'insister sur une hygiène dentaire correcte.

Si, en cours de traitement par bisphosphonates, des problèmes dentaires surviennent, les soins seront les plus conservateurs possibles en préférant les traitements endodontiques et parodontaux aux extractions, et ce sous antibioprophyllaxie. La mise en place d'implants dentaires est fortement déconseillée, même pour les patients sous alendronate.

## CONCLUSIONS

Les bisphosphonates sont des molécules dont l'utilisation régulière récente, souvent en association avec des chimiothérapies ou corticothérapies, apporte un bénéfice que l'on ne peut contester dans le traitement de pathologies néoplasiques ostéolytiques. Leur effet néfaste maxillo-mandibulaire est de plus en plus souvent décrit, atteignant jusqu'à 13 % des patients traités. Il ne s'agit donc pas d'un problème ponctuel, mais d'un vrai problème de santé publique, probablement encore sous-estimé pour certains bisphosphonates, dont l'alendronate, étant donné l'absence d'examen dentaire systématique chez les patients traités. Une mise en ordre dentaire méticuleuse avant le début du traitement par bisphosphonates oraux et intraveineux pourrait amener une diminution de ce taux d'ostéonécrose, comme c'est le cas pour l'ostéoradionécrose. Une fois celle-ci installée, il s'avère extrêmement difficile de la contrôler, malgré de multiples traitements médicaux ou chirurgicaux. L'évolution spontanée de cette pathologie se fait vers la majoration des lésions, pouvant aboutir à des délabrements spectaculaires et surtout inconfortables pour le patient.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Marx RE : Osteoradionecrosis. A new concept of its pathophysiology. *J Oral Maxillofac Surg* 1983 ; 41 : 283-8

2. Assouline-Dayan Y, Chang C, Greenspan A, Shoenfeld Y, Gershwil ME : Pathogenesis and Natural History of Osteonecrosis. *Semin Arthritis Rheum* 2002 ; 32 : 94-124
3. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL : Osteonecrosis of the Jaws Associated With the Use of Bisphosphonates : A Review of 63 Cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2004 ; 62 : 527-34
4. Bamias A, Kastiritis E, Bania C *et al.* : Osteonecrosis of the Jaw in Cancer After Treatment With Bisphosphonates : Incidence and Risk Factors. *J Clin Oncol* 2005 ; 34 : 8580-7
5. Farrugia MC, Summerlin DJ, Krowiak E *et al.* : Osteonecrosis of the Mandible or Maxilla Associated with the use of New Generation Bisphosphonates. *Laryngoscope* 2006 ; 116 : 115-20
6. Pires FR, Miranda A, Cardoso ES *et al.* : Oral avascular bone necrosis associated with chemotherapy and bisphosphonate therapy. *Oral Dis* 2005 ; 11 : 365-9
7. Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V : Bisphosphonate-Induced Exposed Bone (Osteonecrosis/Osteopetrosis) of the Jaws : Risk factors, Recognition, Prevention, and Treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2005 ; 63 : 1567-75
8. Hansen T, Kunkel M, Weber A, Kirkpatrick CJ : Osteonecrosis of the jaws in patients treated with bisphosphonates histomorphologic analysis in comparison with infected osteoradionecrosis. *J Oral Pathol Med* 2006 ; 35 : 155-60
9. 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
10. 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
11. Durie BG, Katz M, Crowley J : Osteonecrosis of the Jaw and bisphosphonates. *N Engl J Med* 2005 ; 353 : 99-100
12. Dannemann C, Grätz KW, Riener MO, Zwahlen RA : Jaw osteonecrosis related to bisphosphonate therapy. A severe secondary disorder. *Bone* 2007 ; 40 : 828-34
13. Elad S, Yarom N, Hamed W, Ayalon S, Yahalom S, Regev E : Osteomyelitis and necrosis of the jaw in patients treated with bisphosphonates : a comparative study focused on multiple myeloma. *Clin Lab Haematol* 2006 ; 28 : 393-8
14. Zervas K, Verrou E, Teleioudis Z *et al.* : Incidence, risk factors and management of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma : a single-centre experience in 303 patients. *Br J Haematol* 2006 ; 134 : 620-3
15. Magremanne M, Vervaeke C, Dufrasne L, Declercq I, Legrand W, Daelemans P : Bisphosphonates and maxillo-mandibular osteo(chemo)necrosis. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 2006 ; 107 : 423-8
16. Hellstein JW, Marek CL : Bisphosphonate Osteochemonecrosis (Bis-Phossy Jaw) : Is This Phossy Jaw of the 21<sup>st</sup> Century. *J Oral Maxillofac Surg* 2005 ; 63 : 682-9
17. Ruggiero S, Fantasia J, Carlson E : Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw : background and guidelines for diagnosis, staging and treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006 ; 102 : 433-41
18. Merigo E, Manfredi M, Meleti M, Corradi D, Vescovi P : Jaw bone necrosis without previous dental extractions associated with the use of bisphosphonates (pamidronate and zoledronate) : a four-case report. *J Oral Pathol Med* 2005 ; 34 : 613-7
19. Morris CD, Einhorn TA : Bisphosphonates in Orthopaedic Surgery. *J Bone Joint Surg Am* 2005 ; 87 : 1609-18

20. Conte P, Guarneri V : Safety of Intravenous and Oral Biphosphonates and Compliance With Dosing Regimens. *Oncologist* 2004 ; 9 (Suppl 4) : 28-37
21. Chaiamnuay S, Saag KG : Post-menopausal osteoporosis. What have we learned since the introduction of bisphosphonates ? *Rev Endocr Metab Disord* 2006 ; 7 : 101-12
22. American Dental Association Council on Scientific Affairs : Dental management of patients receiving oral bisphosphonate therapy : expert panel recommendations. *J Am Dent Assoc* 2006 ; 137 : 1144-50
23. Green JR : Bisphosphonates : Preclinical review. *Oncologist* 2004 ; 9 (Suppl 4) : 3-13
24. Migliorati CA, Siegel MA, Elting LS : Bisphosphonate-associated osteonecrosis : a long-term complication of bisphosphonate treatment. *Lancet Oncol* 2006 ; 7 : 508-14
25. Day JS, Ding M, Bednarz P *et al.* : Bisphosphonate treatment affects trabecular bone apparent modulus through micro-architecture rather than matrix properties. *J Orthop Res* 2004 ; 22 : 465-71
26. Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR : Systematic review : Bisphosphonates and Osteonecrosis of the Jaws. *Ann Intern Med* 2006 ; 144 : 753-61
27. Mehrotra B, Ruggiero S : Bisphosphonate Complications Including Osteonecrosis of the Jaw. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006 ; 1 : 356-60
28. Sambrook P, Oliver I, Goss A : Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. *Aust Fam Physician* 2006 ; 35 : 801-3
29. Bolland MJ, Grey A, Reid IR : Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. *BMJ* 2006 ; 333 : 1122-3
30. Marx RE : Pamidronate (Aredia) and Zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws : a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003 ; 61 : 1115-8
31. Polizzotto MN, Cousins V, Schwarzer A : Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the auditory canal. *Br J Haematol* 2006 ; 132 : 114
32. Dannemann C, Grätz KW, Zwahlen R : Clinical experiences with bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws. *Swiss Med Wkly* 2006 ; 136 : 504-9
33. Ruggiero S, Gralow J, Marx RE *et al.* : Practical Guidelines for the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Osteonecrosis of the Jaw in Patients With Cancer. *J Clin Oncol Pract* 2006 ; 2 : 7-14
34. Migliorati CA, Casiglia J, Epstein J, Jacobsen PL, Siegel MA, Woo SB : Managing the care of patients with bisphosphonate associated osteonecrosis. *J Am Dent Assoc* 2005 ; 136 : 1658-68

**Correspondance et tirés à part :**

M. MAGREMANNE  
 Hôpital Erasme  
 Service de Stomatologie  
 Route de Lennik 808  
 1070 Bruxelles  
 E-mail : michele.magremanne@ulb.ac.be

Travail reçu le 7 novembre 2006 ; accepté dans sa version définitive le 2 mars 2007.