

*Société Française de Stomatologie,  
Chirurgie Maxillo-Faciale et Chirurgie Orale*

**Ostéonécrose des mâchoires  
en chirurgie oromaxillofaciale et  
traitements médicamenteux  
à risque (antirésorbeurs osseux,  
antiangiogéniques)  
Recommandations de Bonne Pratique**

*Juillet 2013*

# SOMMAIRE

---

<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>3</b>
<b>EVALUATION DU RISQUE D’OSTEONECROSE AVANT UN GESTE CHIRURGICAL</b> ....	<b>5</b>
<b>I. RISQUE LIE AU PATIENT</b> .....	<b>5</b>
<b><i>I.1. Molécules, durée d’utilisation et pathologies traitées</i></b> .....	<b>5</b>
I.1.1. Bisphosphonates .....	5
I.1.2. Denosumab .....	6
I.1.3. Molécules antiangiogéniques : sunitinib et bevacizumab .....	7
<b><i>I.2. Autres facteurs systémiques associés</i></b> .....	<b>7</b>
<b><i>I.3. Facteurs locaux</i></b> .....	<b>8</b>
<b><i>I.4. Cas particulier de l’enfant</i></b> .....	<b>8</b>
<b>II. RISQUE LIE A UN GESTE CHIRURGICAL</b> .....	<b>8</b>
<b><i>II.1. Implantologie</i></b> .....	<b>8</b>
<b><i>II.2. Avulsion dentaire</i></b> .....	<b>9</b>
<b>III. LE RISQUE EST-IL PREDICTIBLE ?</b> .....	<b>10</b>
<b>IV. EVALUATION DU RISQUE</b> .....	<b>11</b>
<b>QUEL PROTOCOLE ADOPTER POUR REDUIRE LE RISQUE D’ONM LIE A UN ACTE CHIRURGICAL?</b> .....	<b>12</b>
<b>I. PROTOCOLES RECOMMANDES</b> .....	<b>12</b>
<b>II. APPLICATION DES PROTOCOLES ET REDUCTION DU RISQUE</b> .....	<b>14</b>
<b>PRISE EN CHARGE DE L’OSTEONECROSE DES MACHOIRES (ONM)</b> .....	<b>17</b>
<b>I. MANIFESTATIONS CLINIQUES ET RADIOGRAPHIQUES DE L’ONM</b> .....	<b>17</b>
<b>II. TRAITEMENT DE L’ONM</b> .....	<b>19</b>
<b><i>II. 1. Approche conservatrice et chirurgicale localisée</i></b> .....	<b>19</b>
<b><i>II.2. Chirurgie radicale</i></b> .....	<b>22</b>
<b><i>II.3. Traitements adjuvants</i></b> .....	<b>23</b>
<b><i>II.4. Quels sont les facteurs influençant les résultats ?</i></b> .....	<b>23</b>
II.4.1. Pathologies et autres facteurs systémiques, facteurs locaux .....	23
II.4.2. Arrêt ou non des Bisphosphonates .....	24
II.4.3. Antibiothérapie préopératoire.....	24
<b>RECOMMANDATIONS</b> .....	<b>28</b>
<b>FICHE INFORMATION PATIENT</b> .....	<b>34</b>
<b>LIVRET PATIENT</b> .....	<b>35</b>
<b>INFORMATION PRESCRIPTEUR</b> .....	<b>36</b>
<b>ANNEXES</b> .....	<b>37</b>

## INTRODUCTION

---

Des premières recommandations, spécifiques à l'implantologie, ont été élaborées par la Société française de Stomatologie et de Chirurgie Maxillo-Faciale (SFSCMF) en 2012, avec le soutien du Conseil Professionnel de la discipline (ex Fédération) et de l'Association Française pour le Développement de la Stomatologie (AFDS), afin d'apporter une aide à la décision au praticien implantologiste, confronté aux difficultés suscitées par l'état de santé de son patient traité par des bisphosphonates (BP).

Ces recommandations ont précisé les facteurs de risque, les indications ou les contre-indications des implants dentaires et ont défini des propositions de prise en charge appropriées afin d'améliorer la qualité et la sécurité des soins des patients (soit traités par BP et candidats à la pose d'implants dentaires, soit porteurs d'implants dentaires et candidats à un traitement par BP).

### **Un second volet de recommandations, complémentaires et plus largement dédiées à la chirurgie oromaxillofaciale, est aujourd'hui proposé.**

Ces recommandations concernent, d'une part les actes chirurgicaux chez des patients traités par des BP ou par d'autres molécules susceptibles de provoquer des ostéonécroses des mâchoires (ONM) telles que le denosumab ou des molécules anti-angiogéniques (sunitinib et bevacizumab) et d'autre part, les actes chirurgicaux spécifiques à la prise en charge des ostéonécroses des mâchoires.

**Ces nouvelles recommandations visent à répondre aux questions suivantes :**

- **Comment évaluer le risque d'ONM avant tout geste chirurgical ?**
- **Quel protocole adopter quand une intervention chirurgicale est nécessaire ?**
- **Quel est le traitement chirurgical de l'ONM ?**

Ces recommandations s'adressent aux odontologistes, aux stomatologistes et chirurgiens maxillo-faciaux, ainsi qu'aux praticiens directement ou indirectement concernés par la prescription de BP : gériatres, gynécologues, hématologues, médecins généralistes, médecins internistes, oncologues, pédiatres, pharmaciens, pneumologues, rhumatologues, urologues.

### **La méthode de réalisation de ces recommandations (voir annexe IV) s'est appuyée sur plusieurs étapes :**

- Cadrage du thème avec le groupe de pilotage ;
- Phase de revue systématique de la littérature et synthèse critique des données identifiées ;
- Rédaction argumentaire / version initiale des recommandations concises et gradées selon les niveaux de preuve identifiés ;
- Soumission à un groupe d'experts (gynécologie, odontologie, rhumatologie, stomatologie et chirurgie maxillo-faciale, radiologie) constitué de 11 professionnels ; discussion et validation des recommandations proposées à l'issue d'une réunion de travail qui s'est tenue le 12 avril 2013 ;

- Phase de lecture externe avec un groupe de lecture pluridisciplinaire dont chaque membre a rendu un avis consultatif, à titre individuel ;
- Finalisation et diffusion.

## ABREVIATIONS

En vue de faciliter la lecture du texte, les abréviations utilisées sont explicitées ci-dessous.

AB : Antibiotique  
ADA : American Dental Association  
AE : Accord d'Experts  
AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé  
AAOMS : American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons  
AAOM : American Academy of Oral Medicine  
ASBMR : American Society for Bone and Mineral Research  
BAOMS : British Association of Oral and Maxillofacial Surgeons  
BP : Bisphosphonates  
BP IV: Bisphosphonates administrés par voie intraveineuse  
CAOMS : Canadian Association of Oral and Maxillofacial Surgeons  
CTX : Télopeptide-C terminal  
DHSSPS : Department of Health Social Services and Public Safety  
HAS : Haute Autorité de Santé  
MHRA : Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency  
NSW Health: department of health North Sydney  
ONM : Ostéonécrose des mâchoires  
PRGF : Plasma Rich in Growth Factors  
RANK : Receptor Activator of Nuclear factor Kappa-B ligand  
RBP : Recommandations de Bonne Pratique  
SDCEP : Scottish Dental Clinical Effectiveness Programm  
SFSCMFCO: Société Française de Stomatologie, Chirurgie Maxillo-Faciale et Chirurgie Orale

# ÉVALUATION DU RISQUE D'ONM AVANT UN GESTE CHIRURGICAL

---

## I. RISQUE LIÉ AU PATIENT

### *I.1. Molécules, durée d'utilisation et pathologies traitées*

#### **I.1.1. Bisphosphonates**

La liste des molécules prescrites dans le traitement des pathologies malignes et des pathologies bénignes figure en annexe 1.

Des données de la littérature recueillies pour les premières recommandations<sup>1</sup> élaborées en 2012 précisaient :

« L'incidence de l'ONM chez les patients traités par des BP IV pour des affections malignes est estimée entre 1% et 10%. L'incidence de l'ONM chez les patients traités par BP oraux pour des affections bénignes reste faible, entre 0,001% et 0,10%. Il convient toutefois de rester prudent quant à l'estimation de l'incidence, d'une part à cause de l'évolution des traitements et d'autre part, à cause de la disparité dans les données actuelles : disparité attribuée à la qualité des études et à la prise en compte ou non, de facteurs de risque ».

« Le risque augmente de manière significative avec la durée de traitement et la dose cumulée. Pour le traitement des pathologies malignes, il apparaît dès les premiers mois de traitement avec les BP IV : 9,4 à 24 mois pour les patients sous zolédronate, et 39 à 72 mois pour les patients sous pamidronate

« Pour les BP oraux, le délai d'apparition est plus long. La prévalence a été estimée à 0,21% chez des patients traités pour pathologies bénignes depuis plus de 4 ans et à 0,04% chez des patients traités depuis moins de 4 ans. Des études ont toutefois montré que le risque de l'ONM pouvait apparaître dans les 2 ans suivant l'initiation du traitement et était multiplié par 2 au-delà de 2 ans et par 5 au-delà de 5 ans ».

Toutes ces données ont été confirmées par des études ultérieures. Ainsi, la survenue d'ONM chez 109 patients<sup>2</sup> traités pour un cancer intervenait en moyenne 21 mois après l'initiation du zolédronate (18 doses), 36 mois après l'initiation du pamidronate (29 doses) et 36 mois après l'initiation du pamidronate et zolédronate (36 doses).

De même, l'analyse rétrospective<sup>3</sup> de 114 cas d'ONM montrait que la survenue d'ONM était plus rapide dans un groupe de patients cancéreux (n=76) traités par BP IV comparé à un groupe de patients ostéoporotiques (n=38) traité par BP oraux ; ce délai de survenue était évalué, en moyenne, respectivement à 3 ans versus 5 ans. Cette même étude montrait que dans le groupe BP IV, 40% des cas survenaient dans les 2 premières années. Des résultats comparables ont été rapportés pour des pathologies malignes dans une autre étude<sup>4</sup> qui soulignait que le risque était plus élevé avec les BP IV (OR = 299.5) qu'avec les BP oraux dans le cadre de pathologies bénignes (OR = 9.8) et que ce risque était quatre fois plus élevé après 2 ans de traitement.

Les données de la littérature recueillies pour les premières recommandations<sup>1</sup> élaborées en 2012 précisaient aussi que « l'administration annuelle de BP IV, qui peut être proposée désormais pour le traitement des affections bénignes, semble être très faiblement associée à la survenue d'ONM (une étude contrôlée randomisée a mis en évidence 1 cas d'ONM dans un groupe de 3889 patientes ménopausées atteintes d'ostéoporose et traitées par injection annuelle IV de zolédronate et 1 cas dans le groupe contrôle de 3876 patientes recevant un placebo) ». Suite à ces recommandations, des données complémentaires ont été rapportées. Une étude rétrospective<sup>5</sup> concernant 272 femmes ménopausées traitées pour ostéoporose par

des BP IV (injection annuelle de zolédronate pour 127 patientes et injection d'ibandronate 3 fois par mois pour 145 patientes) n'a pas mis en évidence de cas d'ONM.

La survenue de 8 cas isolés d'ONM<sup>6-9</sup> a été rapportée chez des patientes atteintes d'ostéoporose et traitées par des injections annuelles de zolédronate : 3 cas après un traitement à long terme par des BP oraux relayés par une injection IV annuelle de zolédronate<sup>6</sup>, 2 cas à la suite de 2 injections de zolédronate<sup>7</sup>, 2 cas après 3 injections de zolédronate<sup>8</sup> et un cas traité durant 2 mois par des BP oraux relayés par 3 injections annuelles de zolédronate<sup>9</sup>.

### **I.1.2. Denosumab**

Le denosumab, anticorps (fabriqué en laboratoire par génie génétique) neutralise la protéine Rank-ligand médiateur de la principale voie stimulant les différentes étapes de la différenciation des ostéoclastes. En bloquant leur formation, le denosumab empêche la destruction du tissu osseux par ces cellules. Il agit donc sur le remodelage osseux mais à la différence des BP, il ne reste pas dans l'os et son action cesse rapidement une fois le traitement éliminé.

#### **Pathologies bénignes**

Le denosumab 60mg (Prolia®) est la première biothérapie indiquée dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique. Elle s'administre en une injection sous cutanée tous les 6 mois. Son efficacité a été démontrée en termes de réduction du risque de fracture vertébrale et non vertébrale, y compris celle du col du fémur<sup>10</sup>. La population cible de Prolia® est représentée par les femmes ayant une ostéoporose postménopausique, à risque élevé de fractures, recevant un traitement par BP pour lesquelles ce traitement ne peut être poursuivi<sup>11</sup>.

Pour les pathologies bénignes, le risque d'ONM est faible. L'extension de l'étude contrôlée randomisée (FREEDOM)<sup>12</sup> évaluant l'efficacité du denosumab (60 mg en injection sous-cutanée tous les 6 mois pendant 36 mois) dans une population de patientes à haut risque de fractures (3902 traitées vs 3906 placebo), a montré la survenue de 2 ONM, 6 ans après le début du traitement (2343 patientes traitées). Dans le groupe « *cross over* » (2207 patientes sous placebo durant 3 ans, puis sous denosumab durant 2 ans), 2 cas d'ONM ont été observés.

#### **Pathologies malignes**

Le denosumab 120 mg (Xgeva®) est indiqué dans le traitement préventif des complications osseuses chez les patients ayant une tumeur solide avec métastase osseuse<sup>13, 14</sup>. Chez ces patients, les complications osseuses (fracture pathologique, irradiation osseuse, compression médullaire ou chirurgie osseuse) sont fréquentes, notamment dans le cancer du sein et le cancer de la prostate à des stades avancés. Ces complications peuvent lourdement affecter la qualité de vie des patients et mettre en jeu le pronostic vital. Xgeva® constitue une alternative aux BP avec cependant une démonstration d'un niveau d'efficacité supérieur sur les complications osseuses des métastases du cancer du sein et de la prostate<sup>15</sup>.

Pour les pathologies malignes, l'incidence de l'ONM a été estimée entre 1 et 2%. Des cas d'ONM ont été mis en évidence dans des études contrôlées randomisées<sup>16-18</sup>, concernant des patients traités soit par denosumab soit par BP IV (zolédronate) pour des tumeurs solides avec des métastases osseuses, le cancer de la prostate, l'adénocarcinome du sein, le cancer du poumon, mais aussi le myélome et autres. L'incidence d'ONM, survenue dans les 2 premières années de traitement, était estimée entre 1.1% et 2% pour le denosumab, et entre 1% et 1.3% pour le zolédronate (tableau 1); la différence n'était pas significative. Des données prospectives ultérieures<sup>19</sup> sont comparables avec des taux d'incidence estimés à 1.8% pour le denosumab et 1.3% pour le zolédronate.

**Tableau 1: Etudes contrôlées randomisées denosumab versus zolédronate**

Auteur, année	n denosumab	n Zolédronate	ONM (denosumab)	ONM (zolédronate)	Pathologies traitées
Fizazi <sup>16</sup> 2011	950	951	2%	1%	Cancer de la prostate
Stopeck <sup>17</sup> 2010	1026	1020	2%	1.4%	Adénocarcinome du sein
Henry <sup>18</sup> 2011	886	890	1.1%	1.3%	Cancer du poumon, myélome et autres

n: nombre de patients traités

### II.1.3. Molécules antiangiogéniques : sunitinib et bevacizumab

Le sunitinib et le bevacizumab sont respectivement indiqués, pour le traitement des cancers avancés non accessibles à une résection chirurgicale et pour le traitement des cancers métastatiques du colon, rectum, pancréas, sein, poumon et rein.

Fin 2010, à partir de données de pharmacovigilance, l'Afssaps<sup>20</sup> et la MHRA<sup>21</sup> ont communiqué sur la survenue de cas d'ONM chez des patients cancéreux traités par sunitinib (Sutent®) et bevacizumab (Avastin®) :

- 27 cas étaient attribués au sunitinib (parmi 101 000 patients traités). La majorité des cas était survenue chez des patients ayant reçu antérieurement ou de façon concomitante un traitement par des BP IV.
- 55 cas d'ONM étaient attribués au bevacizumab (parmi 800 000 patients traités). La majorité des cas était survenue chez des patients ayant reçu une chimiothérapie concomitante et un traitement antérieur ou concomitant par des BP. De nombreux patients avaient également reçu d'autres traitements (ex: radiothérapie, glucocorticoïdes).

Depuis 2010, d'autres cas isolés ont été rapportés dans la littérature :

- 4 cas<sup>22</sup> liés au sunitinib prescrit dans le traitement du carcinome cellulaire rénal : un cas lié à la prise stricte de sunitinib depuis 1 an sans BP associé et survenu 2 mois après une avulsion; 1 cas<sup>23</sup> également lié à la prise stricte de sunitinib survenu 8 mois après une avulsion dentaire chez une patiente traitée depuis 1 an et 3 cas<sup>24, 25</sup> survenus chez des patients traités pour la même pathologie en association avec des BP. L'un d'entre eux<sup>24</sup> faisait suite à une chirurgie endoscopique fonctionnelle du sinus avec résection sous muqueuse et à des avulsions.
- 3 cas liés au bevacizumab : un cas<sup>26</sup> survenu chez un patient traité en association avec des BP pour un cancer du poumon, 2 autres cas, sans exposition préalable aux BP : 1 cas<sup>27</sup> traité pour un adénocarcinome de la parotide, 1 cas<sup>28</sup> traité pour carcinome du pancréas.

Une revue récente de la littérature<sup>29</sup> a conclu que les recommandations émises pour les patients traités par BP devaient être extrapolées aux patients traités par denosumab ou par des molécules antiangiogéniques : sunitinib et bevacizumab.

### I.2. Autres facteurs systémiques associés

Des études antérieures à 2012 ont mentionné l'existence de possibles cofacteurs de risque<sup>1</sup> : âge supérieur à 65 ans, sexe féminin, traitements médicamenteux (chimiothérapie, corticothérapie, antiangiogéniques), comorbidités (diabète, obésité), tabac.

En ce qui concerne les facteurs « âge » et « sexe féminin », certains auteurs soulignent que les maladies traitées, cancers et ostéoporose, sont prévalentes dans la population âgée, et que le cancer du sein et l'ostéoporose affectent principalement la femme. Il est en effet intéressant d'observer que, dans la population atteinte de myélome, l'ONM affecte de la même manière homme et femme.

Dans des études ultérieures, l'association de l'ONM avec des comorbidités telles que le diabète<sup>2, 30</sup>, une maladie systémique inflammatoire (arthrite rhumatoïde), la prise de

corticoïdes<sup>30</sup> ou de tabac<sup>2</sup> a été également retrouvée. La chimiothérapie, la prise de corticoïdes ou d'anti-angiogéniques sont fréquemment associées au traitement des cancers et sont donc retrouvées liées à des cas d'ONM survenant dans ces populations de patients<sup>31, 32</sup>.

### ***1.3. Facteurs locaux***

Des données précédemment analysées<sup>1</sup> ont identifié des facteurs de risque bucco-dentaires tels que la maladie parodontale, une mauvaise hygiène dentaire, des traumatismes liés à une prothèse mal ajustée, des exostoses et des particularités anatomiques locales (tori linguaux et palatins, crête mylo-hyoïdienne). Ces données soulignaient que l'ONM survenait plus fréquemment à la mandibule et dans la zone postérieure des mâchoires.

Toutes ces données sont confirmées par des études ultérieures publiées en 2012<sup>30-35</sup>.

### ***1.4. Cas particulier de l'enfant***

Aucun cas d'ONM n'a été mis en évidence chez des enfants traités par BP, dans les études rétrospectives suivantes :

- 226 patients<sup>36</sup> (âge moyen 14.7 ans) traités par des injections régulières de pamidronate durant 4.6 ans en moyenne, pour ostéogenèse imparfaite (OI) (n=221), dysplasie fibreuse (n=20), ostéoporose juvénile idiopathique (n=14), désordres neuromusculaires (n=11), dysplasie osseuse (n=8), désordres rhumatologiques (n=3), et maladie de Crohn (n=1). 113 patients avaient eu des avulsions dentaires (n=225).
- 102 patients<sup>37</sup> (âge moyen 12.8 ± 5.2 ans) traités par injection de neridronate pour OI durant 3.06 ans en moyenne.
- 15 patients<sup>38</sup> (âge moyen 9 ans) traités par des injections régulières de pamidronate, pour ostéogenèse imparfaite et ayant eu une avulsion de dents lactéales (n=60).
- 64 patients<sup>39</sup> (âge moyen 8.1 ans) traités par des injections mensuelles de pamidronate, pour ostéogenèse imparfaite durant 4.5 ans en moyenne; 10 patients poursuivant avec de l'alendronate et 2 avec du zolédronate. 22 patients avaient eu des avulsions dentaires (n=38) à 12.2 ans en moyenne, après 3.6 ans de traitement.

Les auteurs soulignaient que le risque d'ONM, chez ces enfants atteints pour la plupart d'OI, était probablement réduit du fait de l'absence de comorbidités. Toutefois, ces données non prospectives sont encore insuffisantes et des cas d'ONM peuvent apparaître ultérieurement chez l'adulte.

## **II. RISQUE LIÉ AU GESTE CHIRURGICAL**

Les données identifiées concernent la pose d'implant et l'avulsion dentaire. Aucune donnée n'a été identifiée pour d'autres actes de chirurgie oromaxillofaciale à l'exception des gestes suivants : avulsions/ostéoplastie, ablation kyste, résection apicale ou radiculaire, décrits dans le chapitre « risque et protocole chirurgical »

### ***II.1 Implantologie***

**Des données concernant le risque lié à la pose d'implant ont été rapportées dans un travail préliminaire<sup>1</sup>.** Les conclusions étaient les suivantes : « Le risque semble faible chez les patients traités par BP oraux pour une pathologie osseuse bénigne ; cependant il ne peut être totalement écarté. La pose d'implants est possible chez les patients ayant une ostéoporose traitée par BP oraux, après une évaluation rigoureuse du risque. Aucune donnée ne permet d'apprécier le risque lié à la pose d'implant chez un patient sous BP IV (injection annuelle de zolédronate) dans le cadre du traitement de l'ostéoporose ».

« Le risque peut être directement lié à l'acte chirurgical (l'ONM survient alors rapidement après la pose) mais la survenue d'une ONM peut aussi être une complication tardive spontanée, plusieurs années après la pose de l'implant.

Du fait de la variabilité dans le délai d'apparition d'une ONM suite à la pose d'implant, et étant donné que la survenue d'une ONM peut être spontanée, non liée à l'acte proprement dit

et tardive, un suivi régulier et des mesures d'hygiène rigoureuses sont indispensables afin de détecter précocement et de traiter toute pathologie péri-implantaire ».

**Depuis ce rapport, des études complémentaires ont été publiées et confirment ces premières données.** Une analyse rétrospective<sup>40</sup> de dossiers de femmes traitées pour ostéoporose, depuis 1 à 3 ans, et ayant reçu des implants (sans interruption des BP) a montré un taux de succès implantaire précoce chez les patientes sous BP (100 patientes, 153 implants) comparable à celui des patientes non traitées (100 patientes et 132 implants) soit 93.5 % versus 95.5 %. La plupart des implants avaient été posés en 2 temps (groupe traité n=118, groupe contrôle n=107) et quelques-uns en 1 temps (groupe traité n=35, groupe contrôle n=25). Dans chaque groupe, 44 implants avaient été posés avec une chirurgie additionnelle telle qu'une greffe osseuse, une greffe sinusienne, ou immédiatement après avulsion.

Ces résultats favorables sont toutefois à interpréter avec prudence, du fait des limites de l'étude et du suivi très préliminaire. En effet, l'ONM peut être directement liée à l'acte chirurgical mais peut aussi apparaître spontanément plusieurs mois voire années après la pose d'implant, et ce dans la majorité des cas observés<sup>41, 42</sup>.

Une étude<sup>41</sup> a analysé 19 cas d'ONM : 18 survenues chez des patientes traitées par des BP oraux pour ostéoporose et 1 chez une patiente traitée pour myélome. Parmi ces patientes, 16 avaient débuté le traitement par BP avant la pose d'implant et 3 après la pose. L'apparition d'une ONM était corrélée directement au geste chirurgical pour 3 d'entre elles (survenue dans les 6 mois) tandis qu'elle était tardive chez 9 patientes soit 11 à 82 mois après la pose d'implants ostéointégrés avec succès. Pour 4 patientes, l'ONM faisait suite au retrait des implants avec débridement chirurgical, en présence d'une infection prolongée sans exposition osseuse, retrait chirurgical réalisé par le chirurgien dentiste traitant non informé du traitement par BP. 4 patientes étaient traitées pour hypertension, et 4, pour diabète. Les lésions étaient localisées à la mandibule (n=9), au maxillaire (n=8) ou dans les 2 mâchoires (n=2).

Une autre série de cas<sup>42</sup>, concernant 14 ONM survenues chez 9 patientes traitées pour pathologie cancéreuse depuis 38 mois et chez 5 patientes traitées pour ostéoporose depuis 50 mois, montrait que le délai moyen d'apparition de l'ONM après la pose de l'implant était de 17 mois pour les patients avec pathologie cancéreuse, et de 25.6 mois pour les patients traités pour ostéoporose. Les lésions étaient localisées à la mandibule (n=8) et au maxillaire (n=4) et toutes dans la région postérieure. Chez 1 patient, 2 implants avaient été retirés par le chirurgien dentiste et 2 nouveaux implants posés ; chez 1 patiente, une infection massive était apparue après élévation de sinus et pose d'implants, et chez une autre patiente, l'ONM faisait suite au retrait de 4 implants. L'examen histologique révélait des signes d'infection dans tous les cas examinés. Les auteurs<sup>42</sup> concluaient que chez tous les patients sous traitement BP à long terme, le risque devait être évalué en prenant en compte la localisation postérieure des implants et la capacité des patients à bien nettoyer ces zones péri-implantaires.

## ***II.2 Avulsion dentaire***

Malgré leurs limites méthodologiques, les biais liés à leur caractère rétrospectif et pour la plupart l'absence d'analyse en sous groupe (facteurs de risque, état buccal initial, protocole, recours ou non à des mesures préventives), les études soulignent d'emblée que l'avulsion est un facteur de risque d'ONM, plus particulièrement chez les patients traités pour des pathologies malignes avec des BP IV.

Des études analysées dans le chapitre « risque et protocole chirurgical » montrent toutefois que ce risque peut être considérablement réduit avec un protocole « préventif » et une récente étude prospective<sup>43</sup> (1480 avulsions dentaires chez 700 patients ostéoporotiques traités par BP oraux) n'a montré aucun cas d'ONM.

Des études rétrospectives<sup>44, 45</sup> antérieures à 2012, analysant l'incidence et les facteurs de risque associés à la survenue d'ONM chez des patients traités pour des pathologies malignes, mettaient en évidence un risque accru d'ONM, 10 à 53 fois plus élevé après une avulsion. De même, des données épidémiologiques<sup>46</sup> montraient une augmentation de l'incidence de l'ONM après avulsion à la fois avec les BP oraux et les BP IV, respectivement entre 0.09% et 0.34% et 6.67% à 9.1%.

Des études ultérieures confirment ces premières données et montrent que l'ONM apparaît après une avulsion dentaire ou un geste chirurgical, dans environ 60% des cas<sup>30</sup> ou plus<sup>31, 32, 35 47, 48</sup>.

Une étude de cohorte<sup>49</sup> évaluant plus précisément l'incidence et le ratio de risque d'ONM après des avulsions dentaires réalisées chez des patients, traités ou non par BP, a montré que l'incidence cumulative à 42 mois était de 3.9% pour les patients traités (n=126) et de 0.032%, pour les patients non traités (n=3090). En distinguant la voie d'administration, l'incidence et le ratio de risque étaient respectivement estimés à 1% et 31.2 pour les patients traités par BP oraux et à 14.8% et 457.7 pour les patients traités par les BP IV. L'analyse de facteurs potentiels de risque mettait aussi en évidence une association significative entre l'ONM et la sévérité de la perte osseuse alvéolaire déterminée avant l'avulsion.

### III. LE RISQUE EST-IL PRÉDICTIBLE ?

**Les données recueillies pour les premières recommandations élaborées en 2012<sup>1</sup> n'ont pas permis de valider la fiabilité et la valeur prédictive du dosage sérique du Téloptéride C-Terminal. Une étude récente<sup>50</sup> montre à nouveau l'absence d'intérêt de ce dosage dans la prédiction du risque.**

En se basant sur l'hypothèse que des valeurs <100 pg/ml représentent un risque élevé de survenue d'ONM et que celles comprises entre 100 and 150 pg/ml, un risque modéré. Ainsi, 23 patients traités avec des BP (19 alendronate, 2 risédronate de sodium et 2 zolédronate) et suivis pendant 18 mois, n'ont pas développé d'ONM après des avulsions alors que les valeurs moyennes du CTX étaient estimées à 180 pg/ml ; 11 patients avaient des valeurs ≤150 pg/ml.

**Des tests génétiques ont été également proposés afin d'identifier les patients à risque d'ONM.**

Compte tenu de la faible incidence de cette complication lors de la prise de BP essentiellement en IV, il est logique de rechercher une prédisposition génétique<sup>51-53</sup>. Cette recherche a été menée de façon sporadique et sur des gènes prédéfinis (VEGF, facteurs de l'hémostase, CYP2C8, aromatasase, récepteur des oestrogènes, protéines du métabolisme osseux...) <sup>54-60</sup>.

Le faible nombre de cas étudié dans les séries publiées et la dispersion des résultats ne permettent pas, à ce jour, de proposer une recherche génétique avant la prise de BP.

### IV. EVALUATION DU RISQUE

L'évaluation du risque sera basée sur l'appréciation des risques liés au patient et des risques liés à la procédure chirurgicale ; le schéma suivant peut être proposé :

**Risque lié au patient**

**Risque lié à l'acte**

Traitement des affections bénignes (ostéoporose)

BP oraux, Denosumab, BPIV en injection annuelle (ex zolédronate)  
Traitement depuis moins de 2 ans

Pas de comorbidités ou traitement médicamenteux associés

Non fumeur

Petite chirurgie ou avulsion localisée

État dentaire et parodontal sain  
Bonne hygiène

Pas de traumatisme ou blessure par prothèse

**Risque faible**

Traitement des affections malignes  
BP IV ou Denosumab de longue durée  
≥65 ans  
Comorbidités

Médicaments associés :  
Immunosuppresseurs-  
Chimiothérapie  
Corticothérapie en cours ou antérieure  
Antiangiogéniques associés ou non aux BP

Chirurgie extensive ou extractions multiples

Zone postérieure des mâchoires, exostoses, tori mandibulaires ou maxillaires, crête mylohyoïdienne

Maladie parodontale  
Mauvaise hygiène

**Risque plus élevé**

# QUEL PROTOCOLE ADOPTER POUR RÉDUIRE LE RISQUE D'ONM LIÉ A UN ACTE CHIRURGICAL ?

---

## **Pour rappel<sup>1</sup> :**

- Lorsque l'indication du traitement BP est posée, il est recommandé que le médecin prescripteur informe son patient des risques et des bénéfices associés à la molécule choisie et de la nécessité de consulter un professionnel de la cavité orale pour faire un bilan bucco-dentaire et recevoir les soins appropriés avant l'initiation du traitement par BP. Il est également recommandé que le médecin prescripteur informe le professionnel de la cavité orale du type de traitement prescrit, de sa durée potentielle, des facteurs de risque d'ONM et de l'évolution prévisible de la pathologie du patient.
- Afin de réduire le risque de survenue d'ONM, il est recommandé que le professionnel de la cavité orale réalise un bilan bucco-dentaire complet (clinique et radiographique) et tous les soins nécessaires pour obtenir une situation dentaire saine, avant de démarrer le traitement BP, si l'état de santé du patient le permet. Il est également recommandé que le professionnel de la cavité orale informe son patient qu'un suivi bucco-dentaire régulier (au minimum 2 fois par an) et des mesures d'hygiène rigoureuses sont indispensables afin de détecter précocement et de traiter toute pathologie buccodentaire.

Ces recommandations ont été reprises en 2013 dans les travaux du groupe de travail international sur le traitement du myélome multiple et des maladies osseuses associées au myélome<sup>61</sup>.

**Une fiche d'information au patient et une fiche d'information au prescripteur sont jointes en pages 34 et 35.**

**La chirurgie chez les patients à haut risque doit être, si possible, évitée et toute autre alternative thérapeutique considérée. Toutefois, il peut être nécessaire dans certaines situations cliniques de recourir à un geste chirurgical durant le traitement BP ou chez des patients ayant été exposés à des BP dans les années précédentes.**

## **I. QUELS SONT LES PROTOCOLES RECOMMANDÉS ?**

**Afin de minimiser le risque lié à un geste chirurgical, des protocoles récents<sup>1, 62-65</sup> (2009-2012) ont été recommandés par des organisations professionnelles (tableau 2).** Ces protocoles sont basés sur une revue systématique de la littérature et/ou l'avis d'experts.

Plusieurs étapes sont décrites et dans leur ensemble, des positions consensuelles se dégagent pour les précautions à respecter.

- Après évaluation du risque, le patient doit être informé des risques associés au geste chirurgical et son consentement doit être recueilli ;
- Le médecin traitant doit être contacté pour adapter voire arrêter temporairement le traitement en évaluant le rapport bénéfice/risque ;
- Des mesures d'hygiène professionnelle (détartrage..) sont recommandées avant l'intervention ;
- La prescription de bains de bouche antiseptiques (par ex, chlorhexidine 0.12%, 3 fois par jour, après les repas) est recommandée avant l'intervention et pendant les jours suivants ;

- La prescription d'antibiotiques est recommandée la veille de l'intervention et jusqu'à la cicatrisation muqueuse complète (par ex, amoxicilline 2g par jour, en deux prises, ou en cas d'allergie, clindamycine 1200 mg par jour, en deux prises, chez l'adulte). Elle est bien sûr motivée par l'infection ou le risque infectieux ;
- Lorsque les besoins chirurgicaux sont multiples et afin de ne pas exposer le patient d'emblée à une ONM étendue, il est préférable, si possible, de procéder par un secteur localisé et d'attendre 2 mois avant l'intervention suivante ;
- La technique doit être la moins traumatisante possible, et associer la régularisation des bords osseux tranchants ;
- Une fermeture primaire des plaies, sans tension, doit être privilégiée quand cela est possible ;
- Une surveillance prolongée de la cicatrisation osseuse est recommandée et suivie de mesures régulières d'hygiène.

Enfin, pour certains<sup>62</sup>, le recours à des anesthésies régionales en minimisant les anesthésies locales et l'emploi de vasoconstricteurs, est recommandé quand cela est possible.

**Tableau 2:** Résumé des protocoles recommandés pour prévenir une ONM suite à un acte chirurgical

	SFSCMF <sup>1</sup> 2012	NSW health <sup>62</sup> 2012	ADA <sup>63</sup> 2011	SDCEP <sup>64</sup> 2011	DHSSPS <sup>65</sup> MHRA 2009
<b>Geste chirurgical concerné</b>	Implant	Avulsion	Parodontal Implant Avulsion, Chirurgie osseuse	Avulsion, Chirurgie orale Procédure impliquant l'os	Avulsion
<b>Evaluation du risque</b>	+	+	+	+	+
<b>Informé le patient des risques liés à l'acte</b>	+	+	+	+	+
<b>Consentement recueilli et archivé</b>	+	+	+	+	+
<b>Arrêt BP temporaire non systématique ; à discuter avec prescripteur</b>	+		+		+
<b>Mesures d'hygiène professionnelle avant intervention</b>	+		+		
<b>Bains de bouche CHX</b>	+	+	+	+	+
<b>AB prophylactique (motivée par risque infectieux pour BPO)</b>	+	+	+	+	+
<b>Procéder par secteur (2 mois d'intervalle)</b>	+		+		
<b>Minimiser anesthésie locale (bloc régional si possible) et usage de VC</b>		+			
<b>Technique atraumatique</b>	+	+	+	+	+
<b>Régularisation bords osseux</b>	+	+			
<b>Fermeture primaire</b>	+	+	+		
<b>Suivi et hygiène rigoureux</b>	+	+	+	+	+

AB : antibiotique ; CHX : chlorhexidine ; VC : vasoconstricteurs

## II. APPLICATION DES PROTOCOLES ET RÉDUCTION DU RISQUE

Des protocoles ont été proposés, dans des études pour la plupart prospectives, afin de réaliser des gestes chirurgicaux oraux chez des patients traités par des BP : avulsions/ostéoplastie, ablation kyste, résection apicale et radulaire (tableau 3).

Des avulsions ont été réalisées chez 68 patients<sup>34</sup> selon un protocole prédéfini et 1 seul cas d'ONM (1.5%) a été observé chez une patiente traitée par BP IV. Le protocole incluait une AB prophylactique 48 h avant et dans les 7-14 jours postopératoires, un décollement sous-périosté avec exposition du site chirurgical, avulsion, régularisation des bords et fermeture de la plaie sans tension avec retrait des sutures à 10-14 jours. Les consignes postopératoires consistaient en des bains de bouche quotidiens (chlorhexidine 2%), alimentation liquide et pas de port d'appareil prothétique pendant 3 semaines.

Une autre étude prospective<sup>66</sup> concernant 117 procédures chirurgicales (avulsion, résection radiculaire, ablation kyste) chez 68 patients sous BP a rapporté de bons résultats à 12 mois (97% de succès). Le protocole était basé sur la prescription d'AB en périopératoire (48h avant et jusqu'à 8 jours après), régularisation de la crête alvéolaire et lambeau mucopériosté pour assurer une fermeture de la plaie sans tension, retrait des sutures 14 j après. 3 ONM étaient survenues 4 semaines après la chirurgie chez des patients traités depuis plusieurs années par BP IV. Aucune ONM ne survenait chez des patients traités par BP oraux et aucun échec à long terme n'était observé quand la guérison primaire de la plaie était observée.

D'autres auteurs<sup>67</sup> ont décrit un protocole basé également sur une prophylaxie AB mais de plus courte durée : 2 j avant puis 5 jours après l'intervention (amoxicilline/acide clavulanique 1 g/12h). Les 43 avulsions réalisées sur 102 patients traités aussi par zolédronate pour des pathologies cancéreuses étaient suivies du retrait de l'os alvéolaire adjacent afin de réduire le risque de survenue d'ONM à ce niveau. Aucun cas d'ONM n'était observé à 12 mois.

Ces études malgré leurs limites soulignent l'importance de la prévention infectieuse. Elles confirment le rôle protecteur de l'antibioprophylaxie avant tout geste bucco-dentaire, rôle significatif mis en évidence dans une étude rétrospective en 2008<sup>68</sup> montrant que près d'un geste invasif sur 3 réalisé sans couverture AB (27%) pouvait être à l'origine d'ONM chez des patients traités pour un myélome par des BP IV.

### **Des séances d'hygiène professionnelle (détartrage) ont été proposées en plus des autres étapes préventives afin de réduire ce risque d'ONM.**

Ainsi, une étude prospective<sup>69</sup> incluant 23 patients sous BP IV a proposé un protocole préventif afin de réduire le risque lié à des avulsions dentaires. Ce protocole s'appuyait sur des mesures de contrôle de l'infection au niveau local et systémique : prescription de bains de bouche quotidien de chlorhexidine 0.2%, mesures d'hygiène professionnelle en présence de tartre et de plaque (détartrage 2 à 3 semaines avant l'avulsion), prescription d'amoxicilline 1g toutes les 8h (ou autre AB à large spectre si allergie), 3 jours avant puis durant 17 jours. Un lambeau d'épaisseur totale était levé puis l'avulsion la plus atraumatique possible était réalisée avec un curetage méticuleux de l'alvéole pour enlever les tissus de granulation et les tissus infectés avant d'assurer une fermeture primaire de la plaie. Du gel de chlorhexidine 1% était appliqué 3 fois par jour sur la plaie pendant 2 semaines et les sutures étaient retirées 1 semaine après l'intervention. A 229 jours de suivi (moyenne) aucun cas d'ONM n'était diagnostiqué.

### **Des protocoles expérimentaux ont été proposés pour tenter d'accélérer la régénération osseuse alvéolaire suite à une avulsion dentaire.**

Ainsi, le recours à des préparations riches en facteurs de croissance (PRGF) a été suggéré afin de promouvoir l'hémostase et la fermeture épithéliale et réduire ainsi le risque d'infection et d'ONM. Dans une étude contrôlée<sup>70</sup> concernant 176 patients traités par zolédronate pour des cancers, du PRGF était introduit dans l'alvéole après une chirurgie délicate et fermeture primaire. 5 cas d'ONM étaient rapportés dans le groupe contrôle, chez des patients n'ayant pas reçu de PRGF et traités pour myélome multiple avec une chimiothérapie (vincristine associée). Aucun cas d'ONM n'était observé dans le groupe traité par PRGF.

Une étude prospective antérieure<sup>71</sup> avait déjà eu recours à l'utilisation de PRFG dans un protocole chirurgical associant une avulsion délicate et une ostéotomie/ou ostéoplastie de la crête alvéolaire utilisant la piézochirurgie afin de tenter de réduire le traumatisme (220 avulsions). Dans cette population de 64 patients traités par BP IV, 5 cas d'ONM étaient rapportés (2.27%).

Un nombre similaire d'ONM (2.7%), a été retrouvé dans une autre étude avec une population comparable<sup>72</sup>. Le protocole chirurgical était basé sur une avulsion chirurgicale avec ostéoplastie réalisée à l'aide d'instruments rotatifs.

Enfin, une étude prospective récente<sup>43</sup> a été conduite auprès de 700 patients atteints d'ostéoporose et traités par des BP oraux. 1480 avulsions dentaires ont été réalisées (864 à la mandibule et 616 au maxillaire). Tous les patients recevaient une prophylaxie AB. Aucun cas d'ONM n'a été mis en évidence et ce, quelque soit le protocole utilisé : chirurgie délicate avec un lambeau de pleine épaisseur et fermeture primaire ou avulsion non traumatique sans lambeau et fermeture secondaire. Les auteurs estimant que le second protocole était plus confortable pour les patients et limitait le traumatisme des tissus mous et durs, en suggéraient l'adoption.

Des protocoles plus anecdotiques, basés sur l'exfoliation de racines dentaires par le biais d'élastiques orthodontiques, ont été décrits afin d'éviter le traumatisme d'une avulsion<sup>73, 74</sup>.

**En conclusion**, l'avulsion et/ou l'ostéoplastie constituent des facteurs de risque significatifs d'ONM.

Ce risque peut être réduit par l'utilisation de protocoles basés sur des mesures de contrôle de l'infection au niveau local et systémique.

L'application de ces protocoles dans des études prospectives, a montré une réduction du risque d'ONM ; ce dernier pouvant être nul chez des patients traités par BP oraux, et compris entre 0 à 3% chez des patients cancéreux traités par des BP IV.

Les études soulignent la nécessité de réduire l'inflammation voire l'infection locale par des mesures d'assainissement parodontal (détartrage, polissage,...) préalablement à la chirurgie et par des bains de bouche quotidiens à la chlorhexidine, avec une antibioprophyllaxie pré et postopératoire.

Les étapes décrites, réalisées sur des tissus préalablement assainis, sont les suivantes: réalisation d'un lambeau de pleine épaisseur, geste chirurgical le moins traumatique possible avec régularisation des bords et fermeture de la plaie sans tension. Une étude a également décrit un protocole d'avulsion simple sans aménagement tissulaire chez des patients traités par BP oraux.

Très peu de données concernent l'anesthésie ; une seule étude exclut le recours à une anesthésie intra-ligamentaire ou intra-papillaire. Aucune étude ne contre-indique le recours à l'usage d'un vasoconstricteur.

Des protocoles expérimentaux utilisant du PRGF ont été proposés, mais nécessitent d'être validés par des études complémentaires, si possible randomisées avec des tailles de population plus importantes et un recueil des données à long terme.

**Tableau 3: Protocoles chirurgicaux et résultats**

Auteur Année Type étude	N patients/ actes chirurgicaux	BPs / Pathologies traitées durée	Protocole utilisé	Suivi Résultats
Mozzati <sup>43</sup> 2013 EP	700 1480 avulsions	Alendronate Ostéoporose >24 mois	Prophylaxie AB amoxicilline/ac clavulanique:1g/ 8 h pdt 6 j ou erythromycine 600-mg /8 h Anesthésie L ou R (3% mepivacaine ; 1:100,000 epinephrine), mais pas d'injection IL ou IP. - protocole A : chirurgie délicate avec un lambeau de pleine épaisseur (incisions intrasculaires) et fermeture primaire. Avulsion suivie par un curetage délicat et ostéoplastie - protocole B : avulsion non traumatique sans lambeau de pleine épaisseur, éponges hémostatiques dans l'alvéole et fermeture secondaire	12-70 mois Aucune ONM
Mozzati <sup>70</sup> 2012 EP	176 542 avulsions 2 groupes avec ou sans PRG (contrôle)	Zolédronate Carcinomes sein, prostate, ovaire, poumon, myélome >12 mois	Prophylaxie AB amoxicilline/ac clavulanique:1g/ 8 h pdt 6 j ou erythromycine 600-mg /8 h Séance professionnelle d'hygiène Anesthésie L ou R (3% mepivacaine ; 1:100,000 epinephrine), mais pas d'injection IL ou IP. Lambeau pleine épaisseur, avulsion, curetage délicate et ostéoplastie PRGF dans l'alvéole(91) sans PRGF (85) fermeture primaire	20-60 mois  5 ONM groupe contrôle (myélome et chimio vincristine)
Heudelfer <sup>66</sup> 2012 EP	68  205 avulsions 4 résections radiculaires 2 ablations kyste.	BP oraux : 26% Ostéoporose 71.2 mois  BP IV : 74% Affection maligne 40.9 mois	Prophylaxie AB : amoxicilline/ac clavulanique (875 mg/125 mg) toutes les 12h, 48 h avant puis pendant 7 j, ou clindamycine 600-mg /8 h - lambeau mucopériosté, procédure chirurgicale puis régularisation bords Fermeture plaie sans tension Bains de bouche antiseptiques : 1% peroxide and Kamillan - retrait sutures à 14j	12 mois 3 ONM mand 4 semaines après avulsion, chez patients BPIV long terme
Schubert <sup>34</sup> 2012 EP	68 NC	BP oraux : 47.% Ostéoporose  BPIV:52.9% Myélome Cancers sein, prostate, rein	AB: Unacid /Augmentin ou alternativement avec Clindamycine 48 h avant et 7-14 j après. Section sous-périostée, intervention régularisation bords, fermeture sans tension retrait sutures après 10-14 j reco postop: pas de port appareil pendant 3 semaines, nourriture fluide pdt 10 j et bains de bouche quotidiens CHX 0.2%	36 mois 1 ONM (BPIV) à 6 mois
Scoletta <sup>71</sup> 2011 EP	65 220 avulsions	Zolédronate Myélome 32% Cancer sein 50% Cancer prostate 6% autres 19.59± 18.95 mois	AB: amoxicilline/ac clavulanique:1g/ 8 h pdt 6 j ou erythromycine 600-mg /8 h Anesthésie (3% mepivacaine ; 1:100,000 epinephrine) Avulsion et ostéoplastie mini crête alvéolaire avec appareil chirurgical ultrasonique (Mectron Piezosurgery Device) PRGF Retrait sutures à 14j	13±1.35 mois 5 ONM mand (2.27%)
Fertilo <sup>67</sup> 2011 EP	43 102 avulsions	Zolédronate Myelome: 28 Cancers sein :8 prostate:5, poumon:2 16.2± 3.2 mois	AB: amoxicilline/ac cluvanique 1 g/12h pdt 2 j avant puis 5 j après Lambeau mucopériosté , avulsion, curetage, ostéoplastie alvéolaire avec piezochirurgie et /ou rongeur , suture Bains de bouche CHX 0.2% ou povidone-iodine 10%. Retrait sutures à 7j	12 mois Aucune ONM
Lodi <sup>69</sup> 2010 EP	23 38 avulsions	BP IV myélome:11 cancer sein: 8 autres tumeurs solides : 2 ostéoporose 2 17.5 mois	Prophylaxie AB, 20j Séance professionnelle d'hygiène si nécessaire 2 à 3 semaines avant avulsion lambeaux d'épaisseur totale avulsion non traumatique et fermeture primaire. Gel CHX	229 j Aucune ONM
Saiai <sup>72</sup> 2010 ER	60 185 avulsions	BP IV Patho cancéreuses : 44  BP oral depuis plus de 3 ans : 16	AB prophylactique 7 j :1 g de amoxicilline/ac cluvanique 3 fois/j pdt 3j et 1 g 2 fois/j pdt 4 j et metronidazole 500 mg 3 fois/j pdt 4 j et 500 mg 2 fois/j pdt 4 j (ou lincomycine 500mg 2f/j si allergie pénicilline) Lambeau mucopériosté, avulsion et ostéoplastie de l'alvéole avec instruments rotatifs fermeture primaire sans tension	3-6 mois 5 cas ONM (patho cancer) et ostéomyélite

NC : non communiqué ; PRGF :Plasma Rich Growth Factor ; CHX : chlorexidine; EP: étude prospective; ER: étude rétrospective;  
Anesthésie L ou R : locale ou régionale ; IL ou IP : intraligamentaire ou intrapillaire ; mand : mandibulaire

# PRISE EN CHARGE DE L'ONM

## I. MANIFESTATIONS CLINIQUES ET RADIOGRAPHIQUES DE L'ONM

**Afin de distinguer l'ONM d'autres affections susceptibles de retarder la cicatrisation des tissus, les critères suivants ont été adoptés pour établir le diagnostic clinique<sup>75</sup>:**

- patient(e)s traité(e)s ou ayant été traité(e)s par des BP : la durée de vie intra-osseuse des BP (de plusieurs années) est donc prise en compte ;
- exposition de l'os maxillaire et/ou mandibulaire depuis au moins 8 semaines, après la première constatation par le praticien ;
- absence d'irradiation préalable de la région maxillaire et absence de métastase localisée au niveau de la zone d'ONM.

Les manifestations cliniques de l'ONM peuvent être les suivantes: douleur, œdème localisé, infection des tissus mous, mobilité dentaire, halitose, suppuration et exposition osseuse. Elles sont toutefois très variables et sont liées au stade d'évolution de l'ONM<sup>75</sup> :

- Stade 0 : Aucun signe clinique apparent de nécrose osseuse mais présence de signes et symptômes cliniques non spécifiques ;
- Stade 1 : Nécrose osseuse apparente chez des patients asymptomatiques sans infection associée ;
- Stade 2 : Nécrose osseuse apparente associée à une infection avec présence de douleurs et d'érythème dans la zone exposée avec ou sans écoulement purulent ;
- Stade 3 : Nécrose osseuse apparente associée à un ou plusieurs des signes suivants : nécrose osseuse apparente s'étendant au-delà de l'os alvéolaire (bord basilaire et bord postérieur du ramus mandibulaire, sinus maxillaire et zygoma) entraînant fracture, fistule extra-orale, communication bucco-sinusienne ou bucco-nasale, ou ostéolyse s'étendant au bord inférieur mandibulaire ou au plancher sinusien.

Au départ, les signes cliniques ne sont pas apparents et un patient peut rester asymptomatique pendant plusieurs semaines ou mois, avant que l'exposition osseuse intra-orale ne soit détectée lors d'un examen de routine. La présence d'une douleur ou de symptômes non spécifiques, sans infection ou exposition osseuse, peut également conduire le patient à consulter. Les stades initiaux de l'ONM ne sont donc pas toujours faciles à déceler et la prise de BP doit alerter le praticien.

**Les définitions de l'ONM sont toutefois évolutives et avec les nouvelles données issues de la recherche, de nouvelles classifications<sup>76,77</sup> ont été récemment proposées (annexe II).**

**L'examen radiographique est une étape complémentaire du diagnostic et une aide pour le suivi du développement de l'ONM.**

L'examen radiographique chez un patient avec une ONM montre un épaississement de la lamina dura, une ostéolyse, une sclérose diffuse, un os d'aspect « sucre mouillé » dense, une déposition osseuse sous-périostée et une absence ou mauvaise cicatrisation d'un site d'avulsion<sup>78</sup>.

La radiographie conventionnelle peut présenter des limites pour visualiser précisément des lésions d'ONM et selon les méthodes d'imagerie utilisées la prévalence des lésions observée diffère.

Au stade initial de la maladie, en l'absence de signe clinique, la scintigraphie osseuse est la technique la plus sensible pour dépister les lésions débutantes chez les patients traités par des antirésorbeurs<sup>79</sup>. Il convient de rappeler néanmoins que cette technique d'imagerie n'est pas spécifique et que tout foyer inflammatoire quelle qu'en soit l'origine entraîne un marquage positif.

Les performances diagnostiques de la radiographie panoramique, du scanner et de l'IRM ont été comparées. Une étude prospective<sup>80</sup> a montré la supériorité du scanner et de l'IRM pour détecter les lésions d'ONM : 54% de lésions sont détectées par les radiographies panoramiques, 92% par l'IRM et 96% par le scanner.

La précision et la fiabilité des mesures d'extension des lésions d'ONM, obtenue par différents appareils, Cone Beam, scanner multi-barettes et IRM ont été également comparées. Dans une série de cas (n=10) prospective<sup>81</sup>, des différences significatives de mesures ont été objectivées entre les mesures cliniques pré et per-opératoires, les mesures obtenues avec le Cone Beam, le PET-scan et l'IRM. Les mesures obtenues par ces 2 derniers examens, étaient supérieures à celles obtenues avec le Cone Beam et l'évaluation clinique.

Les performances techniques des nouveaux appareils Cone Beam, leur bonne résolution spatiale et la réduction de l'irradiation conduisent certains auteurs à privilégier leur utilisation. Dans une série de cas (n=7)<sup>82</sup>, les qualités d'image et de précision en termes de nature et extension des lésions étaient supérieures avec le Cone Beam comparé à la radiographie panoramique.

Une étude contrôlée<sup>83</sup> menée chez 24 patients atteints d'ONM a souligné les performances diagnostiques et techniques du Cone Beam. Les images obtenues mettaient en évidence une augmentation significative de la densité minérale osseuse dans les zones d'ONM cliniquement identifiées, par rapport au groupe contrôle (absence d'ONM).

Dans une classification récente<sup>77</sup>, les données radiographiques complètent les données cliniques :

- **Stade 1 : ONM focale**  
Signes cliniques et symptômes : exposition osseuse ; mobilité dentaire soudaine, absence de cicatrisation de l'alvéole suite à une avulsion, fistule muqueuse, gonflement, abcès, trismus, déformation mandibulaire, et/hypoesthésie/paresthésie des lèvres  
**Signes au scanner : densité osseuse augmentée limitée à la région osseuse alvéolaire (épaississement trabéculaire et/ou ostéosclérose focale) avec ou sans les signes suivants : épaississement marqué et sclérotique de la lamina dura ; persistance alvéole et/ou disparition de la corticale**  
1a. Asymptomatique  
1b. Symptomatique (douleur et pus)
- **Stade 2: ONM diffuse**  
Signes cliniques et symptômes identiques au stade 1  
**Signes au scanner : densité osseuse augmentée étendue à l'os basal (ostéosclérose diffuse) avec ou sans les signes suivants : proéminence du canal du nerf alvéolaire inférieur, réaction périostée, sinusite, formation d'un séquestre et/ou fistule oro-antrale**  
2a. Asymptomatique  
2b. Symptomatique (douleur et pus)
- **Stage 3: ONM compliquée**  
Comme au stade 2, avec un ou plus des signes cliniques et symptômes : fistule extra-orale, déplacement de fragments mandibulaires, fuite nasale de liquides,  
**Signes au scanner : ostéosclérose des os adjacents (zygomatique, palais dur), fracture mandibulaire pathologique et/ou ostéolyse étendue au plancher sinusal.**

## II. TRAITEMENT DE L'ONM

Il convient de rappeler que tout patient atteint d'une ONM surinfectée doit bénéficier d'une prise en charge en milieu chirurgical spécialisé<sup>84</sup>.

## ***II.1. Approche conservatrice et chirurgicale localisée***

**En se basant sur des protocoles recommandés selon les stades de la maladie<sup>63, 75, 76</sup> (tableau 4) et sur les protocoles utilisés dans des études récentes, le recours a une approche conservatrice non chirurgicale, visant à réduire la douleur, l'infection des tissus mous et osseux et à minimiser la progression de la nécrose est préconisée pour les ONM stade 0 à 2.**

Cette approche conservatrice, non chirurgicale est basée sur les mesures suivantes :

- Education du patient avec maintenance et hygiène bucco-dentaire
- Rinçage buccal antiseptique (chlorhexidine ou peroxyde d'hydrogène) 2 fois par jour
- Traitement analgésique
- Traitement antibiotique durant 7 à 14 jours voire plus longtemps si nécessaire. La prescription d'amoxicilline, phénoxyméthylpenicilline, amoxicilline/acide clavulanique ou clindamycine, avec ou sans métronidazole) est suggérée.

Un prélèvement local peut être préconisé pour identifier les germes responsables et confirmer que l'antibiothérapie est bien adaptée.

- Un suivi rapproché est indispensable et la poursuite du traitement par BP sera discutée avec le médecin prescripteur.

**Ces mesures peuvent être complétées par un débridement superficiel pour supprimer les irritations des tissus mous et par l'élimination, si nécessaire, de tout séquestre osseux mobile (et dents symptomatiques) sans lever de lambeau mucopériosté et sans exposer davantage l'os sain.**

**Quand ces mesures conservatrices associées à un débridement superficiel localisé auront échoué, ou à un stade plus avancé de l'ONM, des mesures chirurgicales avec résection de l'os nécrosé, sous traitement analgésique et antibiotique local et systémique, sont préconisées :**

- Débridement chirurgical avec ostectomie (séquestrectomie)
- Régularisation de tous les bords osseux
- Fermeture primaire de la plaie, sans tension

**Les résultats obtenus avec ces approches chirurgicales ont été rapportés dans des études prospectives et rétrospectives récentes (tableau 5).**

Un protocole à 2 temps<sup>85</sup>, chez 94 patients ayant une ONM localisée, a montré, après 6 mois, une guérison complète des tissus mous sans signes d'inflammation ni d'exposition osseuse, et sans signes d'ONM à la radiographie panoramique pour 91 d'entre eux.

Ce protocole était basé sur le recours à des mesures préventives, basées sur une maintenance et une bonne hygiène orale, des bains de bouche antiseptiques, la prise de médicaments appropriés pour minimiser l'infection et la douleur dans un premier temps puis 15 mois plus tard, une approche chirurgicale avec retrait des séquestres osseux formés et curetage sous antibioprofylaxie.

Une série de cas rétrospective<sup>86</sup> concernant 14 patients avec des ONM de stade 2 (n=19) a montré qu'une approche conservatrice (8 patients, 11 sites) donnait des résultats favorables dans un grand nombre de cas (7 sites guéris et 2 améliorés). Cette approche conservatrice était basée sur des mesures d'hygiène renforcées, un suivi dentaire régulier, des bains de bouche antiseptiques (chlorhexidine 0.12% 2fois/j) et un débridement superficiel des tissus mous sous anesthésie locale et sous AB prophylactique durant 8j. L'approche chirurgicale basée sur un débridement avec résection de l'os nécrosé (8 sites, 6 patients) montrait des résultats satisfaisants et plus rapides (5 guérisons et 1 amélioration).

Dans une autre étude<sup>87</sup>, des patients (n=40) ne répondant pas au traitement conservateur (mesures anti-infectieuses locales et systémiques pendant 3 mois, débridement superficiel avec retrait de séquestre mobilisé), ont bénéficié d'une chirurgie avec une AB prophylactique, un retrait de l'os nécrosé, curetage de l'alvéole et une fermeture primaire sans tension. A 20 mois en moyenne, aucun cas d'infection ou de fistule n'était observé au niveau de la muqueuse. Les auteurs de cette étude longitudinale observationnelle concluaient que cette approche non agressive permettait le retrait de l'os nécrosé sans endommager l'os sain adjacent et en évitant des récives.

L'analyse rétrospective<sup>88</sup> des résultats chirurgicaux, après débridement de l'os nécrosé et retrait des séquestres, régularisation des bords osseux puis fermeture primaire sans tension, a montré une guérison objectivée par un recouvrement muqueux complet et une absence de douleur dans 86% des cas.

Le traitement d'ONM localisées avec une approche chirurgicale consistant à retirer l'os alvéolaire nécrosé et une fermeture primaire de la plaie a montré l'absence totale de récives et complications à 2 ans, chez 15 patients traités pour des pathologies malignes, par des BP IV et avec des mesures d'hygiène rigoureuses<sup>89</sup>.

Des patients atteints d'ONM (n=347) ont eu 2 types d'intervention<sup>35</sup> selon le stade des lésions (1 à 3), une intervention minimale basée sur un débridement superficiel avec retrait du séquestre osseux et curetage, l'autre plus étendue avec résection de l'os nécrosé et corticotomie. Dans l'ensemble, une amélioration était obtenue dans 59% des cas, aucun changement dans 30% des cas et une aggravation dans 11% des cas. De meilleurs résultats étaient observés en recourant à une résection osseuse : 66% d'amélioration versus 49% avec un débridement local. Les auteurs estimaient que le risque d'avoir un résultat négatif après une résection était 30% moins élevé qu'après un débridement superficiel. Des données comparables étaient observées dans une autre étude<sup>90</sup> qui montrait des résultats plus favorables avec une résection chirurgicale et un risque de récive augmenté avec des débridements répétés. Les auteurs suggéraient qu'une résection unique plus étendue pouvait être préférable à une répétition de débridements.

Dans une autre étude rétrospective<sup>91</sup> concernant 33 ONM survenues chez 24 patients traités par BP IV pour des pathologies malignes, un protocole chirurgical basé sur une phase conservatrice avec des bains de bouche antiseptiques, une résection de tout l'os nécrosé avec régularisation des bords et recouvrement de l'os restant, par une fermeture en deux plans de la plaie montrait un résultat favorable, à 60 semaines, dans 88% des cas. Les 4 échecs concernaient des ONM de stade 3.

### ***Des techniques plus avancées de fermeture de la plaie sont décrites par certains auteurs.***

Chez 88 patients traités par approche chirurgicale<sup>92</sup> (après traitement conservateur durant 2-3 semaines) basée sur retrait du séquestre et une décortication avec si possible une fermeture en 2 plans de tissus mous avec un lambeau (comparable à un lambeau mucopériosté inversé), une amélioration significative du stade de la maladie avec un arrêt de sa progression étaient observés : 19% stade 1, 56% stade 2 et 25% stade 3 au départ et 59% de muqueuse intacte, 19% stade 1, 13% stade 2 et 8% stade 3, 202 jours après la chirurgie.

Dans une étude rétrospective<sup>47</sup>, 21 patients ont été traités par un débridement osseux de la zone affectée avec une fermeture de la plaie en plusieurs plans. A 1 mois de suivi en moyenne, aucune récive d'ONM n'était observée : absence d'exposition osseuse et de douleur, guérison complète de la muqueuse dans 95.2% des cas. Deux cas de déhiscence/fistule et fistule seule traités respectivement par une chirurgie de révision, AB et curetage étaient observés.

Les auteurs de cette étude soulignaient l'intérêt de la technique de fermeture en plusieurs plans, pour bien couvrir l'os en le préservant de la flore buccale. L'épaisseur tissulaire obtenue permettait aussi une seconde fermeture en cas de déhiscence et la barrière cicatricielle épaisse protégeait l'os sous-jacent dans les cas de port temporaire de prothèses adjuvées.

A des stades plus avancés et chez des patients cancéreux traités par BP IV, une approche basée sur une ostectomie (suppression de l'os dont la couleur est altérée jusqu'à l'obtention d'un saignement à la surface osseuse) avec un lambeau pleine épaisseur et fermeture primaire de la plaie sous AG montrait, à 1 an, 5 cas de récurrence parmi 39 patients survivants (89% de succès)<sup>93</sup>. Les auteurs soulignaient l'intérêt d'une ostectomie afin de pouvoir faire une analyse histopathologique pour éliminer le diagnostic de localisation maxillo-mandibulaire de la maladie évolutive (2 cas de localisation plasmocytaire dans cette étude).

Un protocole chirurgical a été également décrit dans une étude prospective<sup>34</sup> concernant 54 patients atteints d'ONM: section sous-périostée avec large exposition du site chirurgical, ablation de l'os nécrosé, régularisation des bords et éventuelle ostéosynthèse, fermeture sans tension, en plusieurs plans tissulaires (du plancher buccal à la mandibule ou boue adipeuse de la joue au maxillaire). Le succès obtenu (recouvrement muqueux total sans signes d'infection) était estimé, à 3 mois, à 84% pour les stades 1 et 3 et 95.5% pour le stade 2. A 6 mois, le taux de succès semblait moindre mais il est difficile de conclure car seulement 41 parmi 54 patients étaient réévalués.

Une technique modifiée de fermeture des défauts mandibulaires avec un lambeau issu du muscle mylohyoïdien a été proposée chez 20 patients<sup>94</sup>. A 19 mois, 18 patients étaient asymptomatiques avec une muqueuse intacte sans exposition osseuse. Les auteurs concluaient que le recours à un lambeau fasciomusculaire bien vascularisé pour recouvrir l'os était une alternative avec des résultats cliniques satisfaisants.

**En conclusion**, le recours à une technique chirurgicale visant à retirer l'os nécrosé et à obtenir une fermeture fiable des tissus mous donne des résultats satisfaisants dans 60 à 100% des cas. Ces résultats méritent toutefois d'être évalués à long terme.

La question de la quantité d'os à retirer reste cependant posée : certains préconisent une attitude non agressive basée sur le retrait du séquestre avec un minimum d'interventions au niveau des tissus mous, et d'autres préconisent d'emblée un débridement plus important (afin d'éviter des débridements successifs). Plusieurs techniques de fermeture de la plaie sont également décrites.

Il est difficile de privilégier une approche par rapport à une autre pour plusieurs raisons. Aucune étude contrôlée n'a comparé l'efficacité d'une technique par rapport à une autre. Les résultats prospectifs ou rétrospectifs obtenus sont difficilement comparables parce que la définition des stades de la maladie et les critères de succès retenus sont différents selon les études : « guérison » complète avec muqueuse normale (sans aucun signe d'exposition osseuse, d'infection ou de douleur) ou amélioration de la maladie ou arrêt de sa progression.

## **II.2. Chirurgie radicale**

Plusieurs cas de résections osseuses segmentaires suivies de reconstruction avec des lambeaux microvascularisés (radius ou *fibula*) ont été rapportés dans une étude<sup>90</sup> concernant des patients atteints de pathologies malignes avec des ONM stade 3 (n=14). Cette étude soulignait l'importance du débridement dans le traitement des ONM avec un recours à de larges résections lorsque les symptômes sont sévères et lorsque le pronostic du patient permet

de prendre en compte l'amélioration de la qualité de vie. Les auteurs soulignaient aussi l'importance d'un prélèvement à visée histopathologique (confirmer le diagnostic et exclure une possible métastase) et à visée bactériologique (identifier les organismes infectieux impliqués pour mieux guider le traitement antibiotique).

L'efficacité d'une résection segmentaire des mâchoires suivie d'une reconstruction avec plaques et lambeau osseux microvascularisé ou lambeau de tissu mou local, a été évaluée<sup>95</sup> chez 24 patients atteints de tumeur maligne (traitement BP IV) et présentant des ONM de stades différents mais tous réfractaires (n=33). Le suivi prospectif clinique et radiographique (scanner et panoramique) a montré un taux cumulatif de récurrence de 3.1% à 3 mois et de 9.4% à 6 mois, avec dans tous ces cas, une ostéomyélite aux bords de la zone osseuse réséquée. Les signes de récurrence au scanner étaient visibles avant 6 mois et précédaient les manifestations cliniques. Les complications postopératoires (échec du lambeau, déhiscence, fistule) étaient peu nombreuses.

Deux cas d'ONM mandibulaires réfractaires à des approches conservatrices, chez 2 patientes traitées pour des pathologies malignes, ont été traités par une résection radicale suivie d'une reconstruction immédiate avec un lambeau ostéofasciocutané de *fibula* ou un lambeau ostéocutané de crête iliaque. Cette série de cas descriptive<sup>96</sup> montrait que la reconstruction mandibulaire avec couverture des défauts osseux donnait des résultats fonctionnels et esthétiques satisfaisants.

Dans une étude prospective<sup>34</sup> concernant 54 patients avec différents stades d'ONM, 5 patients avec une ONM avancée étaient traités par des résections extensives avec plaques de reconstruction et autres techniques complexes (lambeau de *fibula*). A 3 mois, 4 patients sur 5 avaient un recouvrement muqueux total sans signes d'infection.

La prise en charge chirurgicale basée sur une séquestrectomie et une reconstruction à l'aide d'un lambeau buccal de boule graisseuse de la joue pédiculé, de 3 cas d'ONM maxillaires réfractaires, stade 3 chez des patients cancéreux, a été décrite dans la littérature<sup>97</sup>. Aucune complication n'était observée et les auteurs estimaient que la prise en charge à l'aide de ce type de lambeau avec fermeture primaire sans tension assurait une bonne vascularisation du site et une protection mécanique.

**En conclusion**, pour un petit nombre de patients, quand les autres approches ont échoué, en présence d'importants segments d'os nécrosé ou en présence d'une fracture pathologique, une chirurgie plus radicale peut être proposée, associant une résection segmentaire de la mandibule ou maxillectomie partielle et une reconstruction par lambeau osseux microvascularisé (*fibula*) ou lambeau tissulaire régional.

### **II.3. Traitements adjuvants**

Des traitements adjuvants (laser, PRF, ozonothérapie, oxygène hyperbare) ont été proposés afin de tenter d'améliorer la prise en charge thérapeutique des patients, en stimulant la prolifération cellulaire et le processus de réparation tissulaire (annexe III).

Les premières données rapportées dans la littérature (tableau 6) suggèrent que des traitements adjuvants, laser, PRF, ozonothérapie, oxygène hyperbare pourraient contribuer à améliorer les résultats du traitement conservateur voire chirurgical de l'ONM. A ce stade toutefois, des études complémentaires contrôlées avec un suivi à long terme sont nécessaires pour confirmer ces données préliminaires.

## II.4. Quels sont les facteurs influençant les résultats ?

### II.4.1. Pathologies et autres facteurs systémiques, facteurs locaux

Une étude rétrospective<sup>98</sup> concernant 41 patients ayant eu une chirurgie (séquestrectomie, décortication voire résection de la mâchoire avec plaque ou dispositif d'ostéosynthèse pour 4 d'entre eux) a montré, à 6 mois, que 24 patients (58.5%) avaient une muqueuse intacte et que dans l'ensemble, une amélioration des stades de l'ONM étaient obtenus après la chirurgie. En prenant en compte certains facteurs susceptibles d'influencer les résultats chirurgicaux, il ressortait que la chirurgie avait de meilleurs résultats chez les patients atteints d'ostéoporose ou de myélome comparés aux patients atteints de tumeurs solides (possiblement lié au fait que chez ces patients, le métabolisme osseux est également affecté par la prise de stéroïdes et la chimiothérapie) ainsi que chez les patients ayant temporairement interrompu leur traitement. Des actes dentaires antérieurs et plus particulièrement la pose d'implants avaient une influence négative sur les résultats. Les auteurs soulignaient donc que les BP IV (dans les pathologies malignes) étaient une contre-indication pour les implants.

De même, dans une autre étude<sup>92</sup>, le succès chirurgical basé sur l'amélioration du stade de l'ONM était significativement plus élevé pour les patients atteints d'affections bénignes comparés à ceux atteints d'affections malignes. 82.5% des premiers avaient une restitution *ad integrum* 1 an après la chirurgie et 36.3% des seconds. Les facteurs identifiés comme aggravants, absence de guérison après avulsion, lésions muqueuse dues à des prothèses, ostéomyélite liée aux implants, avaient un impact négatif significatif ; une seconde intervention étant dans ces cas nécessaire. La localisation de l'ONM avait également un impact significatif sur les résultats chirurgicaux : au maxillaire, les chirurgies réitérées étaient plus nombreuses (10 parmi 18 patients) et plus précoces qu'à la mandibule (34 parmi 65 patients). Les auteurs expliquaient ces résultats au maxillaire supérieur par la présence de sinusites chroniques probablement liées à leur technique chirurgicale (décortication sans chirurgie sinusienne endoscopique associée).

L'analyse rétrospective des dossiers de 30 patients (BP oraux pour ostéoporose), traités pour des ONM stade 1 et 2, a montré que l'existence de facteurs aggravants (avulsion) et de comorbidités affectait la guérison<sup>30</sup>. Ainsi, le temps de guérison était de 20 mois avec une comorbidité (diabète, arthrite rhumatoïde, corticoïdes) versus 7.5 mois sans comorbidité. La probabilité de guérison était réduite pour les patients (n=17) ayant eu une avulsion antérieure, avec un temps de guérison rallongé soit 18 mois versus 7 mois en moyenne pour les patients avec une ONM spontanée.

### II.4.2. Arrêt des BP

Des données contradictoires sont rapportées.

Pour certains<sup>92</sup>, l'arrêt temporaire des BP n'a pas d'impact significatif sur le succès de la chirurgie en termes d'amélioration du stade de l'ONM ou de nécessité de ré-intervention.

Dans une plus petite cohorte de patients<sup>98</sup>, l'interruption du traitement BP favorisait au contraire les résultats positifs de la chirurgie.

Dans toutes les études analysées dans les chapitres précédents, les données concernant l'arrêt ou non des BP ne peuvent en aucun cas nous permettre de tirer des conclusions.

### II.4.3. Antibiothérapie préopératoire

Toutes les études s'accordent sur la nécessité de recourir à des AB de large spectre, avant et plusieurs jours après l'intervention, jusqu'à la disparition des symptômes.

Une étude<sup>99</sup> a analysé rétrospectivement l'impact que pourrait avoir une administration préopératoire prolongée sur les résultats du traitement. Ainsi, 46 cas d'ONM stades 1 et 2, ont été traités chirurgicalement (séquestrectomie, régularisation des bords osseux, couverture sans

tension, drainage) sous AB, 7 jours en IV puis 10-12 jours par voie orale. La durée préopératoire d'administration des AB était de 1 à 7 jours pour un premier groupe (n=16) et de 23 à 54 jours pour un second groupe (n=30).

A 11.5 mois en moyenne, le succès objectif par une couverture muqueuse intacte était estimé à 87% avec une AB préopératoire prolongée versus 47% avec une AB préopératoire de courte durée. Les auteurs concluaient qu'une administration préopératoire prolongée d'AB pouvait influencer positivement le pronostic du traitement.

**En conclusion**, les données concernant les facteurs susceptibles d'influencer les résultats de la prise en charge de l'ONM doivent être interprétés avec prudence étant donné les limites méthodologiques et les sorties d'étude.

Ces données soulignent que les résultats du traitement chirurgical de l'ONM peuvent être affectés par le type de pathologie et les comédications (stéroïdes, chimiothérapie), l'existence de comorbidités (diabète) et de facteurs aggravants (geste chirurgical, blessure muqueuse). En ce qui concerne l'arrêt ou non du traitement BP, les données ne permettent pas de formaliser des conclusions sur la marche à suivre.

Des données préliminaires suggèrent qu'une administration préopératoire prolongée d'AB peut influencer positivement le pronostic du traitement.

**Tableau 4:** ONM et traitements recommandés

Catégorie ONM	AAOM 2009 <sup>75</sup>	ADA 2011 <sup>63</sup>	Patel 2012 <sup>76</sup>
<b>Catégorie à risque :</b> pas d'os nécrosé apparent chez des patients ayant été traités par des BPIV ou BPO	Pas d'indication de traitement Education du patient	Soins dentaires de routine Education du patient	idem
<b>Stade 0 :</b> Aucun signe clinique apparent de nécrose osseuse mais présence de signes et symptômes cliniques non spécifiques	Traitement systémique incluant analgésiques et AB	Mesures conservatrices locales analgésiques et AB Communication avec le médecin prescripteur	idem
<b>Stade 1 :</b> Nécrose osseuse apparente chez des patients asymptomatiques sans infection associée	Bains de bouche antiseptiques Suivi clinique trimestriel Education du patient et revue des indications et poursuite du traitement BP	Bains de bouche antiseptiques Débridement superficiel pour supprimer irritations des tissus mous retrait séquestre analgésiques et AB Suivi tous les 3-6 mois Voir poursuite BP avec médecin prescripteur	idem
<b>Stade 1 NE</b> Aucun signe clinique d'infection Des signes radiographiques peuvent être présents			Suivi périodique
<b>Stade 2 :</b> Nécrose osseuse apparente associée à une infection avec présence de douleurs et d'érythème dans la zone exposée avec ou sans écoulement purulent	Traitement symptomatique : AB oraux Bains de bouche antiseptiques Analgésiques Débridement superficiel pour supprimer irritations des tissus mous	Mesures stade 1 +: Considérer suivi plus fréquent	idem
<b>Stade 2 NE</b> Os nécrosé NE Signes cliniques d'infection, fistule intraorale, gonflement, douleur, paresthésie/dyesthésie Signes radiode nécrose			Traitement analgésique et AB Séquestrectomie (fermeture primaire au cas par cas), curetage tissu de granulation, incision et drainage Traitement des infections parodontales et dentaires si indiqué

<p><b>Stade 3</b> : Nécrose osseuse apparente associée à un ou plusieurs des signes suivants : nécrose osseuse apparente s'étendant au-delà de l'os alvéolaire (bord basilaire et bord post du ramus mand, sinus max et zygoma) entraînant fracture, fistule extraorale, communication bucco-sinusienne ou bucco-nasale, ou ostéolyse s'étendant au bord inf mand ou au plancher sinusien.</p>	<p>Bains de bouche antiseptiques AB et analgésiques Débridement chirurgical /résection pour pallier l'infection et la douleur à long terme</p>	<p>Mesures stade 2 + débridement chirurgical /résection pour pallier l'infection persistante et la douleur</p>	<p>I idem</p>
<p><b>Stade 3 NE</b> Os nécrosé NE, douleur, signes cliniques d'infection et symptômes stade 2NE et un ou plus : Evidence radio de l'extension os nécrosé au delà os alvéolaire Fracture pathologique Fistule extra-orale Communication bucco-sinusienne ou bucco-nasale Ostéolyse s'étendant au bord inf mand ou au plancher sinusien.</p>			<p>Traitement analgésique et AB systémique Débridement chirurgical Résection chirurgicale et reconstruction dans les fractures pathologiques</p>

NE: non exposé ; AB: antibiothérapie ; mand : mandibulaire ; inf : inférieur ; max : maxillaire ; post : postérieur

**Tableau 5:** ONM et approches chirurgicales

Auteur/Année Type étude	N patients pathologies/BP ONM et stade	Protocole	Suivi moyen	Résultats
Holinger <sup>92</sup> 2013 ER	88 73 cancers/15 OP 18 BPO/65 BPIV 16: stade 1 avec EO 49 : EO avec signes inflammation sans pus, 22 : EO avec fistule extra-orale, fractures, ou abcès	AB et bains de bouche Retrait séquestre Decortication et fermeture bicouche avec lambeau local type lambeau mucopériosté inversé	337 j puis 202 après chirurgie	59% muqueuse intacte et NE 19% stade 1, EO 13% stade 2 EO +infection 9% stade 3 EO +fistule ou pus
Fertilo <sup>85</sup> 2012 EP	94 72 BPIV/21 BPO  8 stade 1 86 stade 2 91 séquestres	Détartrage, bains de bouche (povidone iodine 10% ou CHX 0.12%), Piperacilline/tazobactam 2 g/12-h en IM durant 5j et ibuprofèn 800-1200 mg/j durant 3j Retrait séquestre: lambeau mucopériosté, curetage et suture imipenem/cilastatin 500 mg/12h en IV 2 j av puis pdt 3 j après hospitalisation piperacilline/tazobactam 2 g/12-h en IM durant 7j.	6 m	Guérison complète
Markose <sup>89</sup> 2009 Série de cas	15 14 cancer/IOP BPIV ONM localisée avec douleur et infection	AB: clindamycine. Avulsions, retrait os alvéolaire nécrosé Fermeture primaire Bains de bouche 0.2% CHX Suivi, hygiène	24 m	Guérison complète
Jabor <sup>86</sup> 2012 ER	14 10 cancers/4 OP 3 BO/11 BIV  19 stade 2	11 traitements conservateurs (TC) hygiène et suivi dentaire régulier, bains de bouche CHX 0.12% 2fois/j débridement superficiel ON sous AL et sous AB prophylactique durant 8j. 8 traitements chirurgicaux (CH) sous AG, débridement et résection os nécrosé	17.6- 9.4 m  10.0 -6.1 m	TC : 7 stade 0, 2 stade 1 et 2 stade 2  CH : 5 stade 0, 1 stade 1 et 2 stade 2
Graziani <sup>35</sup> 2012 ER	347 90% cancers 309 BPIV Stade1 : 96(28%) Stade 2 : 208 (60%) Stade 3: 34 (10%)	Groupe 1 (66%) : Débridement localisé : séquestrectomie, débridement T mous, curetage Groupe 2 : résection osseuse plus étendue avec corticotomie	6 m	Guérison/ pas amélioration/ aggravation Groupe 1 : 49% /35%/ 16% Groupe 2: 68%/ 27%/5%.

	2NC			
Williamson <sup>87</sup> 2010 EP	40 24 cancer/IV 16 OP/BPO NC	AB: amoxicilline, 1 g, préop puis 500g pdt 2 s ou clindamycine 600 mg préop et 450 postop Retrait os nécrosé Régularisation bords osseux saucérisation des alvéoles	20 m	Guérison complète Pas d'infection ni fistule muqueuse
Voss <sup>47</sup> 2012 ER	21 17 cancers/ 4 OP 16 IV/5BPO  Stade 2	AB (Penicilline 1,200,000 IV ou Clindamycine 600 mg et CHX Sous AG périosteoplastie retrait os nécrosé jusqu'à os sain Régularisation bords Fermeture multicouches de la plaie AB + metronidazole 500 mg 2f/j si pus 3f/j Retrait suture à 2à 3 s	12-24 m	95.2% de succès Absence d'EO et de douleur Muqueuse stérile
Stanton <sup>88</sup> 2009 ER	33 27 cancer/IV 5OP/3BPO  NC	AB : levofloxaciné pré et post-op (8s) (ou metronidazole ou pénicilline) 3 séquestromies simples sous AL 29 débridement os nécrosé et séquestres, saucérisation et régularisation sous A G Fermeture lambeau sans tension	1-40 m	86% guérison avec recouvrement muqueux total et pas de douleur
Stockman <sup>93</sup> 2009 EP	50 Cancer/BPIV  13 stade 1 23 stade 2 14 stade 3	AB: amoxicilline/ clavulanate 3f/j préop et pdt 10j ou clindamycine Sous AG, lambeau mucopériosté, ostéotomie, Régularisation bords, fermeture primaire sans tension Hospitalisation pdt 7 j ; retrait sutures après 10-14 j	12 m	(44 survivants) 89% guérison 5 récurrences d'ONM
Wilde <sup>91</sup> ER 2011	24 Cancer/IV 6 stade1 12 stade2 11 stade3 4 stade4	AB: amoxicilline + sulbactam ou pénicilline + métronidazole ou clindamycine Sous AG, résection os nécrosé et régularisation bords Fermeture plaie sans tension : suture tissu conjonctif sur os puis au dessus suture lambeau muqueux retrait sutures à 14 j	60 s	88% succès : absence d'EO, de défaut muqueux et fistule, absence de gonflement et douleur  4 échecs pour sites IV
Lemound <sup>94</sup> 2012 ER	20 19 cancer/IV 2OP/1BPO  Stade 1 et 2	AB pénicilline IV ou clindamycine 1 j av puis durant hospitalisation et 11j oral après Sous AG, décortication ON et régularisation bords Fermeture plaie lambeau muscle mylohyoïde de son insertion à la ligne mylohyoïde ipsilatérale, sans tension, profondes sutures	11-33 m	2 échecs : progression ONM 3-6 mois  18 guérison : muqueuse intacte ; absence EO
Bedogni <sup>95</sup> 2011 EP	30 Cancer/BPIV 1 stade 1 9 stade 2 12 stade 3	Préop : 30 sessions HBO IV sulbactam amoxicilline et IV métronidazole pdt 10j ou lincomycine Résection segmentaire mâchoire et reconstruction avec plaquesTi, lambeau osseux microvascularisé et lambeau de tissu mou local. 30 sessions HBO postop	24 m	3 complications muqueuses postop : perte lambeau, déhiscence, /fistule  Taux cumulatif de récurrences 3.1% à 3 mois et 9.4% à 6 mois
Schubert <sup>34</sup> 2012 EP	54 OP/ BPoraux : 47.% Cancers/BPIV:52.9%  13 stade 1 22 stade 2 14 stade 3 5 stade 4	AB: unacid/augmentin ou clindamycine 48 h avant et 7 -14 j après. Section sous-périostée avec large exposition site chirurgical, retrait ON électrique ou manuel ; régularisation de bords ; éventuelle ostéosynthèse Fermeture sans tension, multicouche avec T (plancher buccal ou gras de Bichat) Hospitalisation pdt 7j . retrait sutures à 10-14 j	3-6 m	Critère de succès: recouvrement muqueux total sans signes d'infection au minimum depuis 3 mois 84% succès stade 1 et 3 95.5% stade 2.  stade 1 (8 patients) 75%; stade 2 (16 patients) : 93.7%; stade 3 (12 patients) : 83.3%; Stade 4 (5 patients) : 80%.
Mucke <sup>90</sup> 2010 EP	108 96 cancer/17OP 100BPIV/8BPO  18 stade 1 46 stade 2	10 AB: clindamycine 600 mg, 3f/j, penicillin 1.5g/3f/j ou amoxicilline/ac clavulanique 875/125 mg,2f/j 102 chirurgies : 88 débridements seuls 4 lambeaux mucopériostés	6 m	AB: 6 guérisons 31 récurrences (28.7%) Moindre avec traitement chirurgical et résections plus larges (p=0.0001), nombre de

	44 stade 3	4 plaques de reconstruction 1 lambeau microvasculaire avant bras radial et 9 lambeaux microvasculaires contenant os	débridements (p=0.0001)
--	------------	--	-------------------------

N : nombre ; NC : non communiqué ; OP: ostéoporose ; EO : exposition osseuse ; NE : os non exposé ; CHX : chloréxidine; EP: étude prospective; ER: étude rétrospective ; IM : intramusculaire ; AB : antibiothérapie ; s : semaine ; m : mois ; AL : anesthésie locale ; ON : os nécrosé ; Ti : titane

## recommandations

Les recommandations de bonne pratique (RBP) sont définies dans le champ de la santé comme « des propositions développées méthodiquement pour aider le praticien et le patient à rechercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données ».

Les RBP sont des synthèses rigoureuses de l'état de l'art et des données de la science à un temps donné, décrites dans l'argumentaire scientifique. Elles ne sauraient dispenser le professionnel de santé de faire preuve de discernement dans sa prise en charge du patient, qui doit être celle qu'il estime la plus appropriée, en fonction de ses propres constatations.

Les RBP développées ci-dessous prennent en compte l'analyse de la littérature médicale jusqu'à mars 2013. Elles devront être actualisées ultérieurement, à la lumière de données prospectives complémentaires.

Elles sont gradées ou fondées sur un accord d'experts (AE) conformément à la méthode décrite en annexe IV. L'absence de gradation ne signifie pas que les recommandations ne sont pas pertinentes et utiles.

<u>Grade des recommandations</u>	
<b>A</b>	<b>Preuve scientifique établie</b> Fondée sur des études de fort niveau de preuve (niveau de preuve 1) : essais comparatifs randomisés de forte puissance et sans biais majeur ou méta-analyse d'essais comparatifs randomisés, analyse de décision basée sur des études bien menées
<b>B</b>	<b>Présomption scientifique</b> Fondée sur une présomption scientifique fournie par des études de niveau intermédiaire de preuve (niveau de preuve 2), comme des essais comparatifs randomisés de faible puissance, des études comparatives non randomisées bien menées, des études de cohorte
<b>C</b>	<b>Faible niveau de preuve</b> Fondée sur des études de moindre niveau de preuve, comme des études cas témoins (niveau de preuve 3), des études rétrospectives, des séries de cas, des études comparatives comportant des biais importants (niveau de preuve 4).

## EVALUATION DU RISQUE D'ONM AVANT UN GESTE CHIRURGICAL

Dans l'évaluation du risque de survenue d'une ONM, il est important de prendre en compte le risque lié au patient et à son traitement antirésorbant ainsi que le risque lié à l'acte proprement dit. Un schéma a été défini pour apprécier ce risque (page 11).

<p><b>Grade C</b></p>	<p>Afin de mieux appréhender le risque d'ONM préalablement à un geste chirurgical, il est recommandé de prendre en compte plusieurs facteurs de risque :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Facteurs liés au type de molécule administrée, dose, durée du traitement et pathologie traitée (bénigne ou maligne); Les données actuelles conduisent à considérer le risque (et sa prévention) de façon similaire pour les BP et pour d'autres molécules avec lesquelles des cas d'ONM ont été rapportés : denosumab et molécules antiangiogéniques, sunitinib et bevacizumab.</li> <li>▪ Facteurs systémiques associés : âge, diabète, tabac, traitement médicamenteux concomitant (corticothérapie, chimiothérapie, traitements immunosuppresseurs),</li> <li>▪ Facteurs locaux : maladie parodontale, hygiène bucco-dentaire, port d'une prothèse, zone anatomique concernée (mandibule, région postérieure des mâchoires), particularités anatomiques osseuses (exostoses, tori).</li> </ul>
<p><b>Grade C</b></p>	<p>L'évaluation des facteurs de risque liés au patient et à son traitement doit être complétée par l'évaluation du risque lié à l'acte chirurgical : type acte, extension, degré de traumatisme.</p> <p>La prise en compte de ces différents facteurs est recommandée pour définir le niveau de risque : faible ou élevé. Un schéma d'évaluation peut être proposé (p11).</p> <p>Le patient doit être informé des risques associés au geste chirurgical et son consentement devra être recueilli.</p>
<p><b>Grade C</b></p>	<p>Bien qu'aucun cas d'ONM n'ait été rapporté à ce jour chez des enfants atteints pour la plupart d'ostéogénèse imparfaite et traités par BP, ce risque ne peut être écarté, et des données prospectives sont nécessaires pour évaluer le risque dans la même population à l'âge adulte.</p>
<p><b>Grade C</b></p>	<p>Aucune méthode ne permet de prédire le risque de survenue d'une ONM. Le dosage sérique du Télopeptide C Terminal (CT-X) n'est pas recommandé pour évaluer le risque d'ONM et orienter les décisions thérapeutiques. De même, les données actuelles ne permettent pas de proposer une recherche génétique avant la prise de BP.</p>

## QUEL PROTOCOLE ADOPTER POUR MINIMISER LE RISQUE LIÉ À UN GESTE CHIRURGICAL ?

Des protocoles pour la réalisation d'avulsions ou de geste chirurgicaux impliquant l'os ont été décrits dans des études prospectives et proposés par des organisations professionnelles et des experts. L'application de ces protocoles montre une réduction du risque d'ONM ; ce dernier pouvant être nul chez des patients traités par BP oraux, et compris entre 0 à 3% chez des patients traités par des BP IV pour des pathologies malignes.

<b>Grade C</b>	<p>Afin de minimiser le risque lié à un geste chirurgical oral, des protocoles basés sur des mesures de contrôle de l'infection au niveau local et systémique sont recommandés.</p> <p>Il est ainsi recommandé de réduire l'inflammation voire l'infection locale par des mesures d'assainissement parodontal préalablement à la chirurgie et par des bains de bouche quotidiens à la chlorhexidine avant l'intervention et pendant les jours suivants.</p> <p>Différents protocoles d'antibiothérapie sont proposés dans les études. La prescription d'antibiotiques, son initiation et sa durée seront motivées par l'infection, le degré de risque lié à la pathologie traitée (bénigne ou maligne) et l'évolution de la cicatrisation muqueuse.</p>
----------------	---

<b>Grade C</b>	<p>Le geste chirurgical doit être le moins traumatisant possible ; un lambeau mucopériosté ou de demi-épaisseur peut être levé et suivi d'une régularisation des bords osseux, en privilégiant, quand cela est possible, une fermeture primaire des plaies, sans tension.</p>
----------------	---

<b>AE</b>	<p>Lorsque les besoins chirurgicaux sont multiples et afin de ne pas exposer le patient d'emblée à une ONM étendue, il est préférable de procéder par secteur et, si possible, d'attendre 2 mois avant l'intervention suivante.</p>
-----------	---

<b>AE</b>	<p>Toute modification ou arrêt temporaire de traitement doivent être discutés avec le médecin prescripteur afin d'évaluer le rapport bénéfice/risque. Pour rappel, la demi-vie des BP peut atteindre plusieurs années.</p>
-----------	--

<b>AE</b>	<p>Il est préférable d'éviter les anesthésies intraligamentaires, intraseptales et intraosseuses. Aucune donnée validée ne contre-indique l'usage des vasoconstricteurs.</p>
-----------	--

<b>Grade C</b>	En implantologie, il est recommandé de se référer aux recommandations élaborées en 2012. Les nouvelles données, faisant suite à ces recommandations, ne permettent pas de recommander un protocole chirurgical par rapport à un autre, pour la pose de l'implant.
----------------	---

<b>Grade C</b>	Des protocoles expérimentaux utilisant du PRGF ont été proposés, mais nécessitent d'être validés par des études complémentaires, avec des tailles de population plus importantes et un recueil de données à long terme.
----------------	---

<b>AE</b>	<p>Une surveillance prolongée de la cicatrisation osseuse et des mesures d'hygiène sont recommandées.</p> <p>Un suivi régulier du patient est recommandé (deux fois par an, voire un suivi plus rapproché si le risque d'ONM est élevé) afin de détecter précocement et traiter, si nécessaire, une ONM.</p>
-----------	--

## **TRAITEMENT DE L'ONM**

### *Diagnostic de l'ONM*

<b>AE</b>	<p>Pour établir le diagnostic clinique d'ONM, il est recommandé de se référer aux critères suivants classiquement adoptés :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ patient(e)s traité(e)s ou ayant été traité(e)s par des antirésorbants osseux ;</li> <li>▪ exposition de l'os maxillaire et/ou mandibulaire depuis au moins huit semaines, après la première constatation par le praticien ;</li> <li>▪ absence d'irradiation préalable des mâchoires et absence de métastase localisée au niveau de la zone d'ONM, confirmée par un examen histologique.</li> </ul>
-----------	--

<b>AE</b>	<p>L'examen radiographique est une étape complémentaire du diagnostic et une aide pour définir les caractéristiques et l'extension des lésions d'ONM.</p> <p>En cas de doute diagnostique, et afin d'évaluer l'étendue de la ou des lésion(s), le groupe de travail recommande la démarche suivante :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- réalisation d'un panoramique dentaire ou orthopantomogramme</li> <li>- puis, si possible, un Cone Beam Computed Tomography (CBCT), du fait de l'irradiation minimale, de la résolution osseuse optimale et du caractère limité des artefacts d'origine métallique.</li> </ul> <p>En l'absence de CBCT, un scanner sera demandé en coupes fines et fenêtres osseuses (ce qui dispense d'injection de produit de contraste).</p>
-----------	---

### *Approche conservatrice et chirurgicale localisée*

En se basant sur les protocoles recommandés et sur les résultats des études analysées, plusieurs mesures thérapeutiques peuvent être préconisées.

<b>Grade C</b>	<p>Chez les patients asymptomatiques et sans infection associée, avec une nécrose osseuse apparente, les mesures conservatrices suivantes sont recommandées :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Education du patient et amélioration de l'hygiène bucco-dentaire</li><li>▪ Bains de bouche antiseptiques (chlorhexidine)</li><li>▪ Suivi régulier du patient</li><li>▪ Concertation avec le médecin prescripteur quant à la poursuite du traitement anti-résorbant osseux.</li></ul>
<b>Grade C</b>	<p>Chez les patients symptomatiques avec une infection et une nécrose osseuse apparente, afin de traiter la douleur, l'infection tissulaire, et pour minimiser la progression de l'ONM, les mesures suivantes sont recommandées :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>□ Information du patient et éducation à l'amélioration de l'hygiène bucco-dentaire</li><li>□ Rinçage buccal antiseptique 2 fois par jour (chlorhexidine)</li><li>□ Traitement analgésique</li><li>□ Traitement antibiotique (amoxicilline ou clindamycine avec ou sans métronidazole, ou amoxicilline/acide clavulanique) jusqu'à cicatrisation muqueuse complète (si besoin plusieurs semaines)</li><li>▪ Concertation avec le médecin prescripteur quant à la poursuite du traitement anti-résorbant osseux.</li></ul>
<b>Grade C</b>	<p>Ces mesures conservatrices peuvent être complétées, sous anesthésie locale, par une séquestrectomie avec une régularisation des berges osseuses sans lever de lambeau mucopériosté et sans exposer davantage l'os.</p> <p>Un suivi rapproché est indispensable et la poursuite du traitement anti-résorbant osseux sera discutée avec le médecin prescripteur.</p>
<b>Grade C</b>	<p>Quand les mesures précédentes auront échoué, le recours à des mesures chirurgicales plus invasives sera préconisé en milieu chirurgical spécialisé:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Traitement analgésique et antibiotique local et systémique</li><li>- Abord chirurgical et retrait de l'os nécrosé</li><li>- Régularisation de tous les bords osseux</li><li>- Fermeture primaire de la plaie, sans tension</li></ul> <p>Dans le cas d'une pathologie maligne, l'examen histologique est recommandé pour confirmer le diagnostic et exclure de possibles métastases.</p> <p>Les données actuelles ne permettent pas de privilégier une technique chirurgicale par rapport à une autre.</p>

<b>Grade C</b>	<p>En ce qui concerne l'arrêt ou non du traitement anti-résorbant osseux, les données contradictoires ne permettent pas de formaliser des conclusions sur la marche à suivre.</p> <p>Toute modification ou arrêt temporaire de traitement doit être discuté avec le médecin prescripteur afin d'évaluer le rapport bénéfice/risque.</p>
----------------	---

### *Chirurgie radicale*

<b>Grade C</b>	<p>Pour un nombre limité de patients, chez qui les thérapeutiques précédentes auront échoué, et en présence d'importants segments d'os nécrosé, de fistules cutanées, d'orostome ou de fracture pathologique, une chirurgie plus radicale avec résection osseuse sera proposée : mandibulectomie ou maxillectomie partielle et reconstruction par lambeaux régionaux ou microvascularisés à distance, en milieu chirurgical spécialisé.</p> <p>Le groupe de travail estime qu'au maxillaire supérieur, une endoscopie sinusienne, associée ou non à une méatotomie, peut être réalisée pour préciser l'étendue de la nécrose.</p> <p>En cas de pathologie maligne, la technique chirurgicale retenue prendra en compte le pronostic du patient et l'amélioration de sa qualité de vie.</p>
----------------	--

### *Traitements adjuvants*

<b>Grade C</b>	<p>Des études complémentaires contrôlées avec un suivi à long terme sont nécessaires avant de recommander l'utilisation de traitements adjuvants, laser, PRF, ozonothérapie, oxygène hyperbare.</p>
----------------	---

## FICHE INFORMATION DU PATIENT

Vous allez recevoir un traitement par Bisphosphonates (BP) ;  
Vous êtes traités par BP et devez subir un geste chirurgical oral (par exemple, une extraction dentaire) ;  
Il est important que vous connaissiez dans ces 2 cas, ce qu'il est recommandé de faire afin de réduire le risque de survenue d'une nécrose de l'os de la mâchoire (ONM).

### **Quel est le risque de survenue d'une ONM ?**

Le risque de survenue d'une ONM est faible. Toutefois, il peut être légèrement augmenté par le type de médicament prescrit, sa durée de prescription et par d'autres problèmes médicaux associés. Il est donc important de préciser à votre dentiste, votre stomatologue ou votre chirurgien maxillofacial quels sont vos problèmes de santé et vos traitements médicamenteux afin qu'il puisse évaluer ce risque.

### **Que dois-je faire pour réduire ce risque avant de débuter mon traitement par BP, puis durant mon traitement par BP ?**

Avoir un état dentaire sain (absence de caries, d'infection, de maladie parodontale ou de blessure par une prothèse) réduit considérablement le risque de survenue d'ONM.

Aussi, avant de démarrer le traitement BP (ou au tout début du traitement si le médecin prescripteur des BP estime que le traitement par BP ne peut être reporté), il est important de consulter un professionnel de la cavité orale pour faire un bilan bucco-dentaire et recevoir les soins appropriés : détartrage, soins de caries, extractions dentaires.

Durant tout le traitement par BP, un suivi bucco-dentaire périodique et des mesures d'hygiène rigoureuses sont indispensables pour réduire au maximum ce risque. L'arrêt du tabac, la limitation des apports alimentaires sucrés et alcoolisés sont conseillés.

### **Je dois subir un acte chirurgical osseux pendant mon traitement par BP, quel est alors le risque associé à cet acte ?**

Le risque de survenue d'une ONM est quasiment inexistant pour la plupart des soins dentaires courants (détartrage, soins de caries, traitement endodontique). Il peut être toutefois légèrement augmenté par un geste chirurgical (une extraction). Dans ces cas, le spécialiste amené à pratiquer ce geste, sait qu'il doit avoir recours à des protocoles et des techniques spécifiques pour minimiser ce risque. Après l'extraction dentaire, un suivi est indispensable jusqu'à cicatrisation muqueuse et osseuse complète.

Si vous êtes amené(e) à bénéficier d'un geste osseux plus important (résection osseuse, réduction ostéosynthèse d'une fracture, ostéotomie, prothèse osseuse) sur vos mâchoires, vos sinus, vous devez impérativement signaler au chirurgien qui vous prendra en charge que vous bénéficiez d'un traitement par BP : cette information peut modifier l'évaluation de l'indication opératoire, la technique utilisée et les précautions d'usage à respecter.

### **Dois-je interrompre mon traitement ?**

L'arrêt potentiel du traitement ou son adaptation, ainsi que ses conséquences sur la santé doivent être discutés avec le médecin traitant prescripteur des BP.

### **Quels sont les signes qui doivent m'alerter et me conduire à consulter ?**

Vous devez contacter le professionnel de la cavité orale ou votre (vos) médecin(s) en présence des signes suivants : dent mobile, inflammation de la muqueuse gingivale (douleur, tuméfaction, chaleur, rougeur), mauvaise odeur dans la bouche, impression d'épine osseuse.

# LIVRET PATIENT

## Médecin prescripteur des BP

Nom :

Prénom :

Spécialité :

Adresse :

Téléphone :

Mail :

## Patient

Nom :

Prénom :

Age :

Adresse :

Pathologie traitée :

Molécule, posologie, durée traitement :

Autre traitement médicamenteux :

Comorbidité(s):

## Chirurgien-Dentiste/Stomatologiste/ Chirurgien Maxillofacial

Nom :

Prénom :

Spécialité :

Adresse :

Téléphone :

Mail :

## Suivi bucco-dentaire/actes

Date :

## INFORMATION AU PRESCRIPTEUR

---

Avant l'initiation d'un traitement par Bisphosphonates (BP), les recommandations professionnelles préconisent la réalisation d'un bilan bucco-dentaire complet (clinique et radiologique) par un professionnel de la cavité orale (chirurgien dentiste, stomatologiste, chirurgien maxillofacial) ; les dents et les tissus mous ainsi que les prothèses (des blessures de la muqueuse constituent un risque d'ostéonécrose des mâchoires (ONM) seront examinés attentivement et les soins nécessaires seront apportés au patient.

Ainsi, lorsque l'indication du traitement par BP est posée, vous devez informer votre patient de la nécessité de consulter un professionnel de la cavité orale pour faire un bilan bucco-dentaire et recevoir les soins appropriés avant l'initiation ou au début du traitement par BP, si son état médical le permet.

A l'issue de cette consultation, votre patient doit donc être conscient des risques d'ONM et doit contacter rapidement un professionnel de la cavité orale.

Vous devez également informer le professionnel de la cavité orale, du type de traitement prescrit, de sa durée potentielle, des facteurs de risque d'ONM et de l'évolution prévisible de la pathologie ayant motivé le traitement par BP.

Si un acte chirurgical ne peut être évité chez un patient sous BP, vous devrez informer le professionnel de la cavité orale de l'opportunité ou pas d'arrêter temporairement le traitement BP.

## ANNEXE I: BP/PATHOLOGIES/ PHYSIOPATHOLOGIE ONM<sup>1</sup>

Les BP sont des molécules synthétiques, dont la structure est analogue aux pyrophosphates inorganiques. L'atome central d'oxygène de la liaison P-O-P du pyrophosphate inorganique est remplacé par un atome de carbone (liaison P-C-P) rendant la molécule de BP résistante à l'hydrolyse enzymatique en induisant une forte affinité pour le tissu osseux.

Sur le plan physicochimique, les BP se distinguent par la présence ou non d'un groupement « amine », ce qui conditionne leur puissance et le choix de la molécule prescrite (tableau 7). Les doses utilisées varient considérablement selon la pathologie traitée ; ainsi les doses de zolédronate utilisées en cancérologie sont 10 fois supérieures à celles utilisées dans les pathologies bénignes.

L'effet principal des BP est d'inhiber les ostéoclastes et de ce fait, la résorption osseuse et le remodelage osseux. Ils se fixent de manière sélective sur la structure cristalline de l'hydroxyapatite de la matrice minérale du tissu osseux, puis sont phagocytés par les ostéoclastes, induisent leur apoptose et sont libérés *in situ*. Résistants à la dégradation enzymatique, certains composants peuvent rester de nombreuses années dans le tissu osseux.

Leur utilisation, par voie veineuse ou orale, est préconisée pour traiter diverses pathologies causant une résorption osseuse anormale.

**Tableau 7 : Principaux BP**

Principe actif	Groupement Amine	Nom commercial	Voie d'administration	Indications
étidronate	Non	Didronel®	Orale	Ostéoporose
clodronate	Non	Clastoban® Lytos®	Orale / IV Orale	Onco-hématologie
tiludronate	Non	Skélid®	Orale	Maladie de Paget
pamidronate	Oui	Arédia® Ostepam®	IV	Onco-hématologie Maladie de Paget
alendronate	Oui	Fosamax® Fosavance® Adroavance®	Orale	Ostéoporose
risédronate	Oui	Actonel®	Orale	Ostéoporose Maladie de Paget
ibandronate	Oui	Bonviva® Bondronat®	IV Oral	Ostéoporose Onco-hématologie
zolédronate	Oui	Zometa® Aclasta®	IV 1 injection/mois IV 1 injection/an	Onco-hématologie Ostéoporose Maladie de Paget

### ▪ **BP et pathologies malignes**

Les BP administrés par voie intraveineuse (ibandronate, clodronate, pamidronate, zolédronate) sont indiqués dans la prise en charge des myélomes, des hypercalcémies malignes et des métastases osseuses (principalement de cancer du sein et de prostate).

Le clodronate, le pamidronate et le zolédronate sont indiqués dans le traitement du myélome multiple avec une hypercalcémie. Le zolédronate est recommandé dans le traitement des lésions osseuses secondaires des tumeurs osseuses malignes primitives. Il peut également être utilisé, à doses faibles, dans la prévention de la perte osseuse induite par les traitements hormonaux des cancers.

L'administration de BP permet aussi de réduire de manière significative la survenue et la progression de métastases osseuses et des complications associées (fractures pathologiques, compressions médullaires, hypercalcémies, douleurs...). Les BP apportent donc des bénéfices thérapeutiques significatifs et améliorent la qualité de vie des patients. Des bénéfices en termes de survie ont été également observés chez des patients atteints de myélome et traités par BP.

### ▪ ***BP et pathologies bénignes***

Les BP administrés par voie orale (alendronate, risédronate et étidronate) mais aussi plus récemment par voie veineuse (zolédronate ou ibandronate), sont indiqués pour traiter des maladies osseuses bénignes dont les plus fréquentes sont les ostéoporoses (post-ménopausique, masculine ou cortico-induite) et la maladie de Paget; ou pour des maladies rares telles que l'ostéogenèse imparfaite et la dysplasie fibreuse.

Le traitement médicamenteux de l'ostéoporose vise à corriger la fragilité osseuse liée à cette maladie, à réduire le risque de fracture et à améliorer la qualité de vie des patients. Il s'envisage différemment selon la cause de l'ostéoporose et est basé sur l'évaluation individuelle du risque de fracture. L'incidence des fractures ostéoporotiques augmente avec l'âge dans les deux sexes ; après 50 ans, 40% des femmes et 17% des hommes auront une fracture de fragilité. Ces fractures touchent surtout les vertèbres dorsales et lombaires, la hanche (col du fémur), mais aussi le poignet (extrémité distale du radius) et l'épaule (extrémité proximale de l'humérus).

Des recommandations professionnelles sur la prise en charge de l'ostéoporose post-ménopausique ont été actualisées en 2012 (points principaux en annexe I). Elles stipulent qu'aujourd'hui, en France, environ 3 millions de femmes sont atteintes de fragilité osseuse et que l'ostéoporose est à l'origine de plus de 130 000 fractures par an, entraînant ainsi d'importantes répercussions sur la qualité de vie et la mortalité. Ces recommandations insistent sur la balance bénéfice/risque favorable des traitements de l'ostéoporose lorsqu'ils sont administrés chez les patients les plus à risque de fracture, après estimation soigneuse du risque de fracture ou de récurrence fracturaire.

Parmi les autres causes d'ostéoporose, on retrouve certaines pathologies : affections endocriniennes (hyperparathyroïdie, hyperthyroïdie, hypercorticisme, hypogonadisme), ostéogenèse imparfaite et certains traitements, notamment la corticothérapie prolongée par voie générale.

### ▪ ***Hypothèses physiopathologiques***

Plusieurs hypothèses (remodelage osseux, hypothèse vasculaire, infection, inflammation) sont proposées sans que les mécanismes ne soient à ce jour complètement élucidés.

La structure osseuse des mâchoires, sa vascularisation importante et son remodelage osseux physiologique élevé (principalement lié à la mastication), expliqueraient que la concentration des BP et donc leurs effets, y soient plus élevés que dans d'autres sites osseux. Les maxillaires sont également vulnérables aux traumatismes et à l'infection car la muqueuse de recouvrement parfois fine et le périoste sous-jacent constituent une barrière fragile contre l'environnement extérieur.

La survenue de l'ONM pourrait donc résulter de plusieurs mécanismes : réduction par les BP du remodelage osseux physiologique avec inhibition de l'activité ostéoclastique (et ce d'autant plus intensément que la molécule est puissante ou la dose élevée) et activité anti-angiogénique de certaines molécules, comme le zolédronate et le pamidronate, conduisant à une hypovascularisation des mâchoires.

En inhibant le remodelage osseux, les BP réduiraient également la capacité de réparation lorsque des microfractures physiologiques surviennent avec la fonction et des contraintes mécaniques. La suppression du remodelage favoriserait ainsi la survenue d'une nécrose. Le moindre traumatisme muqueux provoquerait quant à lui une exposition de l'os nécrosé ; la colonisation secondaire par la flore buccale serait responsable de douleurs et d'infections qui révèlent alors l'ostéonécrose.

## ANNEXE II : NOUVELLES CLASSIFICATIONS DE L'ONM

---

**Avec les nouvelles données issues de la recherche, de nouvelles classifications de l'ONM ont été récemment proposées<sup>76 77</sup>.**

Une d'entre elles<sup>77</sup> intègre une nouvelle phase durant laquelle les cliniciens essaient d'identifier les premiers signes de la maladie afin de faire un diagnostic anticipé et améliorer l'efficacité du traitement.

Désormais dans cette nouvelle classification, il faut noter les points suivants:

- Absence du stade 0 si bien que les patients avec un os nécrosé exposé ou non représentent 2 tableaux cliniques distincts dans le même stade de la maladie.
- La description des 3 stades basée sur des données cliniques et radiographiques avec le stade 1 incluant des patients avec une ostéosclérose focale (alvéolaire), le stade 2 incluant des patients avec une ostéosclérose diffuse (os alvéolaire et basal), et le stade 3 incluant des patients avec des signes cliniques et radiologiques de la maladie avancée et compliquée.
- La douleur et le pus, symptômes définissant uniquement les formes symptomatiques ou pas d'ONM au sein d'un même stade, ne sont plus utilisés pour distinguer les différents stades de la maladie, et ce afin de limiter l'effet ping-pong (entre stade 1 et 2 et vice-versa) lié à l'antibiothérapie utilisée pour les infections récurrentes et la douleur associée.
- La présence d'un séquestre cliniquement détectable n'est plus un signe de complication de la maladie (stade 3 de AAOMS) car il est fréquent qu'une expulsion spontanée ou que le retrait chirurgical d'un séquestre osseux entraîne une amélioration clinique manifeste quoique temporaire, avec une épithélialisation de la muqueuse du site affecté.

Une autre classification<sup>76</sup> propose d'adapter la terminologie en rajoutant le terme non exposé (NE) à chaque stade de l'ONM (AAOMS), la plupart des cas d'ONM étant catégorisés en fonction de la présence ou non d'os exposé.

L'ONM asymptomatique inclura le stade 0 de l'AAOMS ou stade 1NE. L'ONM symptomatique 2 ou 3, sans exposition d'os nécrosé, sera classe 2NE ou 3NE.

Ces mêmes auteurs proposent un nouveau protocole pour ces cas atypiques d'ONM non exposés, rencontrés plus souvent au stade 2 ou 3 et non au stade 0, ce qui conduirait à les identifier et à les traiter plus rapidement (voir tableau 4).

## **ANNEXE III : TRAITEMENTS ADJUVANTS DE L'ONM**

---

**Le recours au laser en association ou non avec un traitement conservateur ou chirurgical, l'adjonction de PRGF à un geste chirurgical, ont été rapportés dans des études rétrospectives et série de cas (tableau 6).**

Plusieurs sites d'ONM chez des patients traités pour cancer ou pour affection bénigne ont été traités par différentes approches<sup>100</sup> : approche conservatrice (AB) avec (n=17) ou sans laser Er:YAG (n=13), chirurgicale avec (n=13) et sans laser (n=12). En termes d'amélioration clinique, une différence significative était observée entre la méthode conservatrice stricte et l'approche conservatrice avec laser ou chirurgicale, toutes 2 plus efficaces. En termes de guérison, les résultats les plus favorables étaient obtenus avec la chirurgie associée au laser.

Une étude rétrospective ultérieure<sup>101</sup> a montré chez 10 patients traités pour des ONM stade 2 et 3 par laser chirurgical (Er:YAG laser) avec AB, une guérison complète pour 6 d'entre eux, une amélioration pour 4 tandis que dans 1 cas, une ré-intervention était nécessaire.

Les réponses cliniques liées à l'application de 3 protocoles différents, pharmacologique (bains bouches et AB), pharmacologique et chirurgical (séquestrectomie, ostéotomie) puis pharmacologique et chirurgical associé au laser et PRF, ont été analysées rétrospectivement chez des patientes traitées pour des cancers métastatiques (avec chimiothérapie)<sup>102</sup>. Des résultats significativement plus favorables étaient obtenus, à 1 puis 6 mois, avec le protocole associant le laser et PRF. Tout en soulignant les limites de l'étude, les auteurs concluaient que l'association du contrôle infectieux, de la résection de l'os nécrosé, des effets biologiques du PRF et physiques du laser, contribuaient à améliorer la prise en charge de l'ONM.

Après des mesures d'hygiène professionnelle et sous AB, l'adjonction de PRGF après résection de l'os nécrosé a été proposée dans le traitement de 32 ONM stade 2 chez des patients traités par BPIV pour des pathologies malignes<sup>103</sup>. Le protocole utilisé a conduit à une guérison pour l'ensemble des cas traités ; aucun signe clinique ou radiographique d'infection ou d'exposition osseuse n'était observé à 50 mois de suivi. Les auteurs concluaient que le PRF améliorerait potentiellement la vascularisation et la régénération des tissus osseux et épithéliaux.

Une plus petite série de cas prospective<sup>104</sup> (n=8), basée sur une approche comparable associant résection chirurgicale et PRF a montré une guérison totale des ONM de stade 2, avec un suivi moyen de 14 mois.

**Le recours à l'ozonothérapie ou/et l'oxygène hyperbare a été également rapporté dans d'autres études.**

La prise en charge de petites lésions d'ONM chez 10 patients cancéreux s'est basée sur l'association d'AB avec détartrage de la zone osseuse exposée et l'application d'oxygène huileux sur la zone<sup>105</sup>. Dix applications en moyenne étaient nécessaires pour obtenir une amélioration. Les résultats de cette étude prospective préliminaire montraient qu'une guérison de la muqueuse était obtenue dans tous les cas. Les séquestres osseux mobilisés en cours de traitement étaient retirés sans avoir recours à un acte chirurgical invasif.

Des résultats rétrospectifs<sup>106</sup>, avec un suivi de 28 mois, montrent que l'association d'AB et de bains de bouche avec un curetage (n=22) ou avec retrait du séquestre osseux (n=12), permet une complète résolution de l'ONM dans respectivement 45.5% et 66.6% des cas et une amélioration dans respectivement 40.9% et 16.7% des cas. Cette même étude a montré que le recours à l'oxygène hyperbare/ozonothérapie (n=27) améliorait les résultats avec 44.4% de résolution complète et 48.2% d'amélioration versus 30.8% de résolution complète et 30.8% d'amélioration sans cette procédure adjuvante (n=26).

**Tableau 6: ONM et traitements adjuvants**

Auteur/Année Type étude	N patients pathologies/BP ONM et stade	Protocole	Suivi moyen	Résultats
Adriani <sup>106</sup> ER 2012	55 myélome multiple W macroglobulinémie BPIV  4 stade 1 46 stade 2 5 stade 3	AB seul: 19 AB+curetage : 6 AB+HBO /ozonotherapie+curetage : 16 AB+HBO/ozonotherapie+sequestrectomie : 12	26 m	Guérison/amélioration/pas de guérison ou progression AB seul: 2/10 /7 22 AB+Curetage : 10/9/3 12 AB+retrait séquestre :8/2 /2 27 HBO/Oz : 12/ 13 /2 26 sans HBO/Oz : 8/8/ 10
Ripamonti <sup>105</sup> EP 2011	10 Cancers/BPIV Lésions ONJ largeur ≤2.5 cm, profondeur ≤0.5 cm	AB: azithromicine 500 mg/j pdt 10 j Détartrage ultrasonique OE et bords 3 à 10 applications huile O3, 10mns /3 j Retrait séquestre osseux mobilisés	8 m	Guérison complète muqueuse avec réépithélialisation Après 3 applications O3 pour 3 patients, 4 pour 4 et 10 pour 3
Vescovi <sup>100</sup> 2010 ER	91 73 cancers/16 OP  8 stade1 66 stade2 17stade3	G1: 13 : AB amoxicilline 3g/j et métronidazole 250 mg x 2/f/j pdt 2 s. G2: 17 AB + LLLT Nd:YAG laser (1,064 nm)1j/s pdt 2 m G3: 13 chirurgies: séquestrectomie, débridement, corticotomie/retrait os alvéolaire et/ou cortical G4: 12 chirurgie + LLLT. Er:YAG laser (2,940 nm)	3-30 m	Stade 0 ou amélioration G1/ pas amélioration ni aggravation G2: 7 (41%) G3 : 13 (46%) G4 :12 (100%)
Angiero <sup>101</sup> 2009 ER	49 43 cancer/6OP 41BPIV/3BO 1 stade1 48 stade 2 et 3	G1 : 19: AB amoxicillin 2 g/j et métronidazole 1 g/j pdt 2 s G2 : 10: conservateur + chirurgie laser Er:YAG laser 2,940 G3 : 20 : chirurgie séquestrectomie et curetage	12-80m	G1 : pas de guérison, 15 amélioration G2: 6 guérison, 4 amélioration G3 pas amélioration
Martins <sup>102</sup> 2012 ER	22 Cancer/BPIV/ 96% chimio 9 stade1 10 stade2 3 stade3	G1: 3: 0.12% bains bouche CHX 3f/j et AB (clindamycine 300 mg ou amoxicilline 500 mg) mini 7j. G2 : 5 : idem + séquestrectomie et/ou ostéotomie et/ ou osteoplastie G3: 14: idem+LPT (indium-gallium-aluminum-phosphide (InGaAlP) diode laser (660 nm) + PRF	6 m	G1 : 1 absence de EO ; 2 EO G2: 3 absence de EO ; 2 EO G3 :12 absence de EO ; 2 EO
Mozzati <sup>103</sup> 2012 ER	32 Cancer/BPIV stade2	Session hygiène, amoxicilline /8h pdt 10j Résection os apparent nécrosé, régularisation des bords , piézo-chirurgie Fraction PRGF (PRGF System, BTI Biotechnology Institute®) et membrane (fraction plasma pauvre en GF) fermeture primaire et suture lambeau mucopériosté	48-50 m	Recouvrement muqueux sans signes cliniques et radio d'infection ou EO 100% succès
Bocanegra-Perez <sup>104</sup> 2012 Série de cas	8 6 cancer/2OP Stade2	Hygiène renforcée, bains bouche CHX0.12%, amoxicilline-ac clavulanique (875 mg/ 8 h pdt 7-10j), Résection os apparent nécrosé, PRGF (SmartPreP 2 – Harvest ®) fermeture primaire	12-26 m	Absence signes cliniques et radio d'infection ou EO

N : nombre ; NC : non communiqué ; OP: ostéoporose ; EO : exposition osseuse ; NE : os non exposé ; CHX : chloréxidine ; EP : étude prospective ; ER : étude rétrospective ; IM : intramusculaire ; AB : antibiothérapie ; HBO : Oxygène hyperbare ; Oz : ozone ; Ti : titanium ; W macroglobulinémie : macroglobulinémie de Waldenström ; LLLT : low-level laser therapy ; s : semaine ; m : mois

#### annexe iv : methode

La méthode d'élaboration des recommandations repose d'une part, sur l'analyse et la synthèse critique de la littérature médicale disponible, et, d'autre part sur l'avis de professionnels concernés par le thème des recommandations. La réalisation des recommandations s'est appuyée sur les étapes suivantes :

#### - **Recherche documentaire**

De très nombreuses données ayant été publiées ces dernières années et la prise en charge de l'ONM ayant beaucoup évolué, la recherche documentaire s'est concentrée sur la période 2009-2013. Des données antérieures ont été également rapportées dans les recommandations « bisphosphonates et implantologie » parues en 2012.

La recherche documentaire a porté sur tous types d'études et a été limitée aux publications en langue anglaise et française.

La stratégie de recherche par interrogation systématique des banques de données bibliographiques (Pubmed, Cochrane), a été construite en utilisant, tous les termes (descripteurs et mots « libres ») combinés à l'aide des opérateurs « ET » « OU » (« bisphosphonate », « denosumab », « osteonecrosis », « jaw », « risk factors », « surgical », « conservative », « treatment », « oral surgery », « maxillofacial surgery », « outcome », « complication », « dental extraction »).

Une recherche manuelle a permis de compléter ces deux recherches automatisées. Les sites internet publiant des recommandations, des rapports d'évaluation et les sites internet des sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié, ont été consultés.

Etant donné le manque d'études de haut niveau de preuve, toutes les études ont été retenues : cas-témoins, séries de cas, rétrospectives et prospectives, contrôlées randomisées.

#### - **Rédaction de l'argumentaire scientifique et des recommandations selon la méthodologie de la médecine fondée sur les preuves proposée par l'Anaes /HAS (Anaes : Les recommandations pour la pratique clinique – Base méthodologique pour leur réalisation en France –1999 ; Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations – 2000)**

La rédaction de l'argumentaire scientifique et des recommandations est basée sur une synthèse critique, concise et hiérarchisée de la littérature, avec mention des niveaux de preuve. En l'absence de littérature, les recommandations ne sont pas gradées mais fondées sur un accord professionnel (AE). L'absence de gradation ne signifie pas que les recommandations ne sont pas pertinentes et utiles.

<b>Grade des recommandations</b>	
<b>A</b>	<b>Preuve scientifique établie</b> Fondée sur des études de fort niveau de preuve (niveau de preuve 1) : essais comparatifs randomisés de forte puissance et sans biais majeur ou méta-analyse d'essais comparatifs randomisés, analyse de décision basée sur des études bien menées
<b>B</b>	<b>Présomption scientifique</b> Fondée sur une présomption scientifique fournie par des études de niveau intermédiaire de preuve (niveau de preuve 2), comme des essais comparatifs randomisés de faible puissance, des études comparatives non randomisées bien menées, des études de cohorte
<b>C</b>	<b>Faible niveau de preuve</b> Fondée sur des études de moindre niveau de preuve, comme des études cas témoins (niveau de preuve 3), des études rétrospectives, des séries de cas, des études comparatives comportant des biais importants (niveau de preuve 4).

#### - **Groupe de travail pluridisciplinaire (gynécologie, odontologie, rhumatologie, stomatologie et chirurgie maxillo-faciale, radiologie) constitué de 11 professionnels (voir annexe V)**

-

Préalablement à la réunion de travail, chaque professionnel a reçu, par voie électronique, la version initiale de l'argumentaire scientifique et la liste de propositions de recommandations. Les commentaires reçus préalablement à la réunion ont été pris en compte et intégrés dans le document provisoire.

Lors de la réunion, chaque membre a donné son avis sur le caractère approprié ou non de chacune des propositions de recommandations. Les points de vue basés sur l'expérience des participants ont été partagés et après discussion, un accord a été formalisé afin de finaliser les recommandations.

Après la réunion de travail, le document finalisé a été envoyé à tous les experts pour approbation avant validation.

- **Relecture externe**

Le texte a été soumis à un groupe de lecture pluridisciplinaire. Les experts de ce groupe de lecture, consultés par courrier, ont apprécié la qualité méthodologique et la validité scientifique des recommandations, ainsi que la lisibilité, la faisabilité et l'applicabilité du texte.

- **Présentation des recommandations lors du congrès annuel de la SFSCMFCO le 20 septembre 2013 puis diffusion.**

## ANNEXE V : PARTICIPANTS

---

### Promoteurs

Société Française de Stomatologie, Chirurgie Maxillo-Faciale et Chirurgie Orale  
Conseil National Professionnel de Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale  
Association Française pour le Développement de la Stomatologie

### Groupe de Pilotage

Professeur Franck BOUTAULT, Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale. Toulouse  
Professeur Joël FERRI, stomatologie et chirurgie maxillo-faciale. Lille  
Professeur Patrick GOUDOT, stomatologie et chirurgie maxillo-faciale. Paris  
Docteur Blandine RUHIN-PONCET, stomatologie et chirurgie maxillo-faciale. Paris  
Docteur Françoise SAINT-PIERRE, méthodologiste, Paris.

### Sociétés Savantes participantes

Société Française de Gynécologie  
Société Française d'Hématologie  
Société Française de Chirurgie Orale  
Société Française de Rhumatologie  
Société Française de Stomatologie, de Chirurgie Maxillo-Faciale et de Chirurgie Orale

### Groupe de Travail

Docteur Jean-Pierre FUSARI. Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale adulte. Lyon  
Docteur Géraldine LESCAILLE. Odontologie. Paris  
Professeur Philippe LESCLOUS. Odontologie. Nantes  
Docteur Nadine MARTIN-DUVERNEUIL. Neuroradiologie. Paris  
Docteur Thierry MAUDELONDE. Gynécologie. Montpellier  
Professeur Guillaume PENEL. Odontologie. Lille  
Docteur Xavier POUYAT. Stomatologie. Tours  
Professeur Christian ROUX. Rhumatologie. Paris  
Docteur Blandine RUHIN-PONCET. Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale adulte. Paris  
Docteur Françoise SAINT-PIERRE. Méthodologiste. Paris  
Docteur Rafael TOLEDO. Odontologie. Paris

### Groupe de lecture

Docteur Jean Michel BELLAICHE. Stomatologie. Bagnolet  
Docteur Vanessa BELLOT-SAMSON. Chirurgie Maxillo-Faciale. Marseille  
Docteur Lotfi BENSLAMA. Stomatologie. Paris  
Docteur Patrick-Yves BLANCHARD. Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale. Maisons-Lafitte  
Docteur Jules CECCALDI. Odontologie. Paris  
Docteur Vianney DESCROIX. Pharmacologie. Odontologie. Paris  
Docteur Laurent GIAOUI. Chirurgie Maxillo-Faciale. Compiègne  
Professeur Laurent GUYOT. Chirurgie Maxillo-Faciale. Marseille.  
Docteur Pierre KLEIN. Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale. Pau  
Docteur Margaret MACRO. Hématologie. Caen  
Docteur Jean-Michel MAES. Chirurgie Maxillo-Faciale. Lille  
Docteur MAGREMANNE Michèle. Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale. Bruxelles  
Docteur Eric MALADIERE. Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale. Perpignan  
Professeur Louis MAMAN. Odontologie. Montrouge  
Professeur Philippe ORCEL. Rhumatologie. Paris  
Professeur Thierry THOMAS. Rhumatologie. Saint Etienne  
Professeur Jacques-Henri TORRES. Odontologie et Stomatologie. Montpellier

### Déclarations d'intérêts

C. Roux. : interventions ponctuelles : honoraires en tant qu'expert ou orateur de s laboratoires Amgen, Lilly, MSD, Roche, Novartis, Servier.  
Intérêts indirects : soutien financier à une association de recherche des laboratoires Bongrain, Amgen, Lilly, MSD et Servier.  
T. Thomas. : interventions ponctuelles : honoraires en tant qu'expert ou orateur des laboratoires Amgen, Genévrier, GSK, Lilly, Merck, Novartis, Servier. Intérêts indirects : soutien financier pour des programmes de recherche ou investigateur des laboratoires Amgen, Chugaï, Merck, Novartis, Pfizer, Roche, Servier, UCB et Warner-Chilcott.  
M. Macro : Invitée Novartis Congrès ASH 2011  
P. Orcel : Interventions ponctuelles : Amgen, Servier, MSD, Novartis, Lilly France, Roche, GSK, Warner & Chilcott, SanofiAventis.

## ANNEXE VI : BIBLIOGRAPHIE

1. Société française de stomatologie et de chirurgie maxillofaciale et chirurgie orale. Recommandations implantologie et bisphosphonates. Juillet 2012. <http://www.sfscmfco.fr/>
2. Watters AL, Hansen HJ, Williams T, Chou JF, Riedel E, Halpern J, Tunick S, Bohle G, Huryn JM, Estilo CL. Intravenous bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: Long-term follow-up of 109 patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2013 Feb;115(2):192-200.
3. Fleisher K E, Jolly A, Chippada Venkata UD, MS, Norman R G, Saxena D, Glickman R S. Osteonecrosis of the Jaw Onset Times Are Based on the Route of Bisphosphonate Therapy. *J Oral Maxillofac Surg.* 2012 Sep 18. 0278-2391(12)01090-7.
4. Akintoye SO, Hersh EV. Risks for jaw osteonecrosis drastically increases after 2 years of bisphosphonate therapy. *J Evid Based Dent Pract.* 2012 Sep;12(3 Suppl):251-3.
5. Sieber P, Lardelli P, Kraenzlin CA, Kraenzlin ME, Meier C. Intravenous Bisphosphonates for Postmenopausal Osteoporosis: Safety Profiles of Zoledronic Acid and Ibandronate in Clinical Practice. *Clin Drug Investig.* 2012 Nov 27. [Epub ahead of print]
6. Fitzpatrick S, Stavropoulos M, Bower L, Neuman A, Hinkson D, Green J, Bhattacharyya I, Cohen D. Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of Jaws in 3 Osteoporotic Patients With History of Oral Bisphosphonate Use Treated With Single Yearly Zoledronic Acid Infusion. *J Oral Maxillofac Surg* 70:325-330, 2012
- 7- Lee Jang-Jaer, Shih-Jung Cheng, Yi-Ping Wang, Jjiang-Huei Jeng, Chun-Pin Chiang, Sang-Heng Kok, Osteonecrosis of the jaws associated with the use of yearly zoledronic acid: Report of 2 Cases. *Head and neck.* 10.1002/HED January 2013
- 8- Manfredi M, Merigo E, R. Guidotti, M. Meleti, P. Vescovi: Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a case series of 25 patients affected by osteoporosis. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2011; 40: 277–284
- 9- Otto et al. Osteonecrosis of the jaw as a possible rare side effect of annual bisphosphonate administration for osteoporosis: A case report. *Journal of Medical Case Reports* 2011, 5:477
10. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* Aug 20 2009;361(8):756-765.
11. HAS. Avis commission de la transparence. PROLIA 60 mg solution injectable en seringue pré-remplie. 14 décembre 2011. [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)
12. Papapoulos S, Chapurlat R, Libanati C, Brandi ML, Brown JP, Czerwiński E, Krieg MA, Man Z, Mellström D, Radominski SC, Reginster JY, Resch H, Román Ivorra JA, Roux C, Vittinghoff E, Austin M, Daizadeh N, Bradley MN, Grauer A, Cummings SR, Bone HG. Five years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: results from the first two years of the FREEDOM extension. *J Bone Miner Res.* 2012 Mar;27(3):694-701.
13. HAS. Avis commission de la transparence. XGEVA 120 mg, solution injectable. 11 avril. [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)
14. NICE. Denosumab for the prevention of skeletal-related events in adults with bone metastases from solid tumours. Oct 2012. [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)
15. Brown-Glaberman U, Stopeck U. Role of denosumab in the management of skeletal complications in patients with bone metastases from solid tumors. *Biologics: Targets and therapy.* avril 2012;
16. Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *The Lancet.* 2011;377:813-822
17. Stopeck AT, Lipton A, Body J, et al. Denosumab Compared With Zoledronic Acid for the Treatment of Bone Metastases in Patients With Advanced Breast Cancer: A Randomized, Double-Blind Study. *J Clin Oncol.* 2010; 28:5132-5139.
18. Henry DH, Costa L, Goldwasser F, et al. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2011; 29:1125-1132.
19. Saad F, Brown JE, Van Poznak C, Ibrahim T, Stemmer SM, Stopeck AT, Diel IJ, Takahashi S, Shore N, Henry DH, Barrios CH, Facon T, Senecal F, Fizazi K, Zhou L, Daniels A, Carrière P, Dansey R. Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. *Ann Oncol.* 2012 May;23(5):1341-7
20. Afssaps “Ostéonécrose de la mâchoire chez des patients traités par sunitinib (Sutent®) et ayant reçu précédemment ou de façon concomitante des bisphosphonates” 30 December 2010. [afssaps.sante.fr](http://afssaps.sante.fr) accessed 30 December 2010: 3 pages.
21. MHRA “Osteonecrosis of the jaw in cancer patients in association with bevacizumab, Avastin® and concomitant or previous use of bisphosphonates” 30 November 2010. [www.mhra.gov.uk](http://www.mhra.gov.uk) accessed 28 December 2010: 2 pages.
22. Koch FP, Walter C, Hansen T, Jager E, Wagner W. Osteonecrosis of the jaw related to sunitinib. *Oral Maxillofac Surg.* 2011;15(1):63-6.
23. Fleissig Y, Regev E, Lehman H. Sunitinib related osteonecrosis of jaw: a case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2012 Mar;113(3):1-3.
24. Balmor GR, Yarom N and Weitzen R. Drug-Induced Palate Osteonecrosis Following Nasal surgery. *IMAJ* Vol 14 • march 2012

25. Agrillo A, Nastro Siniscalchi E, Facchini A, Filiaci F, Ungari C. Osteonecrosis of the jaws in patients assuming bisphosphonates and sunitinib: two case reports. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2012 Jul;16(7):952-7.
26. Katsenos S, Christophylakis C, Psathakis K. Osteonecrosis of the jaw in a patient with advanced non-small-cell lung cancer receiving bevacizumab. *Arch Bronconeumol.* 2012;48(6):218-9.
27. Brunamonti Binello P, Bandelloni R, Labanca M, Buffoli B, Rezzani R, Rodella LF. Osteonecrosis of the jaws and bevacizumab therapy: a case report. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2012 Jul-Sep;25(3):789-91.
28. Pakosch D, Papadimas D, Munding J, Kawa D, Kriwalsky MS. Osteonecrosis of the mandible due to anti-angiogenic agent, bevacizumab. *Oral Maxillofac Surg.* 2012 Dec 16. [Epub ahead of print]
29. Troeltzsch M, Woodlock T, Kriegelstein S, Steiner T, Messlinger K, Troeltzsch M. Physiology and Pharmacology of Non bisphosphonate Drugs Implicated in Osteonecrosis of the Jaw  
*J Can Dent Assoc* 2012;78-85
30. O'Ryan FS, Lo JC. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in patients with oral bisphosphonate exposure: clinical course and outcomes. *J Oral Maxillofac Surg.* 2012. 70(8):1844-53. Epub 2012 May 16.
31. Otto S, Schreyer C, Hafner S, Mast G, Ehrenfeld M, Stürzenbaum S, Pautke C. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws e Characteristics, risk factors, clinical features, localization and impact on oncological treatment. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery* 40 (2012) 303-309
32. Vescovi P, Merigo E, Meleti M, Manfredi M, Guidotti R., Nammour S. Bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaws: a concise review of the literature and a report of a single-centre experience with 151 patients  
*J Oral Pathol Med* (2012) 41: 214–221
33. Hasegawa Y, DDS, Kawabe M, Kimura H, Kurita K, Fukuta J, Urade M. Influence of dentures in the initial occurrence site on the prognosis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a retrospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2012;114:318-324
34. Schubert M, Klatte I, Linek W, Müller B, Döring K, Eckelt U, Hemprich A, Berger U, Hendricks J. The Saxon Bisphosphonate Register – Therapy and prevention of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Oral Oncology* 48 (2012) 349–354
35. Graziani F, Vescovi P, Campisi G, Favia G, Gabriele M, Gennai S, Goia F, Miccoli M, Peluso F, Scoletta M, Solazzo L, Colella G. Resective Surgical Approach Shows a High Performance in the Management of Advanced Cases of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws: A Retrospective Survey of 347 Cases  
*Oral Maxillofac Surg* 70:2501-2507, 2012
36. Chahine C, Cheung M, Head T, Scharwts S, Glorieux F, Rauch F. Tooth Avulsion Socket Healing in Pediatric Patients Treated with Intravenous Pamidronate. *J Pediatr* 2008;153:719-20
37. Maines E, Monti E, Doro F, Morandi G, Cavarzere P, Antoniazzi F. Children and adolescents treated with neridronate for osteogenesis imperfecta show no evidence of any osteonecrosis of the jaw. *J Bone Miner Metab* (2012) 30:434–438
38. Schwartz S, Joseph C, Iera D, Vu D-D. Bisphosphonates, Osteonecrosis, Osteogenesis Imperfecta and Dental Avulsions: A Case Series. [www.cda-adc.ca/jcda](http://www.cda-adc.ca/jcda) July/August 2008, Vol. 74, No. 6
39. Malmgren B, Aström E, Söderhäll S. No osteonecrosis in jaws of young patients with osteogenesis imperfecta treated with bisphosphonates. *J Oral Pathol Med.* 2008;37:196-200.
40. Memon S, Weltman RL, Katancik JA. Oral bisphosphonates: early endosseous dental implant success and crestal bone changes. A retrospective study. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2012 Sep-Oct;27(5):1216-22.
41. Kwon TG, Lee CO, Park JW, Choi SY, Rijal G, Shin HI. Osteonecrosis associated with dental implants in patients undergoing bisphosphonate treatment. *Clin Oral Implants Res.* 2012 Dec 26. doi: 10.1111/clr.12088. [Epub ahead of print]
42. Jacobsen, C., Metzler, P., Rossle, M., Obwegeser, J., Zemann, W. Osteopathology induced by bisphosphonates and dental implants: clinical observations. *Clin Oral Invest* (2013) 17:167–175
43. Mozzati M, Arata V, Gallesio G. Tooth extraction in osteoporotic patients taking oral bisphosphonates. *Osteoporos Int.* 2013 Jan 4. [Epub ahead of print]
44. Hoff A, Toth B, Altundag K, Johnson M, Warneke C, Hu M, Nooka A, Sayegh, Guarner V, Desrouleaux K, Cui J, Andrea Adamus, Gagel R F, and Hortobagyi G N . 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.
45. Vahtsevanos K, Kyrgidis A, Verrou E, Katodritou E, Triaridis S, Andreadis CG, Boukovinas I, Koloutsos GE, Teleioudis Z, Kitikidou K, Paraskevopoulos P, Zervas K, Antoniadis K. Longitudinal cohort study of risk factors in cancer patients of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Clin Oncol.* 2009 Nov 10; 27(32):5356-62.
46. 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;65:415–423.
47. Voss PJ, Oshero JJ, Kovalova-Müller A, Egle Veigel Merino A, Sauerbier S, Al-Jamali J, Lemound J, Metzger MC, Schmelzeisen R. Surgical treatment of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: Technical report and follow up of 21 patients.  
*Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery* 40 (2012) 719-725
48. Bedogni A, Saia G, Bettini G, Tronchet A, Totola A, Bedogni G, Ferronato G, Nocini PF, Blandamura S. Long-term outcomes of surgical resection of the jaws in cancer patients with bisphosphonate-related osteonecrosis. *Oral Oncol.* 2011 May;47(5):420-4. Epub 2011 Mar 24.

49. Yamazaki T, Yamori M, Ishizaki T, Asai K, Goto K, Takahashi K, Nakayama T, Bessho K. Increased incidence of osteonecrosis of the jaw after tooth avulsion in patients treated with bisphosphonates: a cohort study. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2012 Jul 26. [Epub ahead of print]
50. O'Connell JE, Ikeagwani O, Kearns GJ. A role for C-terminal cross-linking telopeptide (CTX) level to predict the development of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws (BRONJ) following oral surgery? *Ir J Med Sci*. 2012 Jun;181(2):237-42.
51. 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 Feb;78(2):315-8.
52. Baldi D, Izzotti A, Bonica P, Pera P, Pulliero A. Degenerative periodontal-diseases and oral osteonecrosis: the role of gene-environment interactions. *Mutat Res*. 2009 Jul 10;667(1-2):118-31.
53. Sarasquete ME, González M, San Miguel JF, García-Sanz R. Bisphosphonate-related osteonecrosis: genetic and acquired risk factors. *Oral Dis*. 2009 Sep;15(6):382-7
54. Arduino PG, Menegatti E, Scoletta M, Battaglio C, Mozzati M, Chiecchio A, Berardi D, Vandone AM, Donadio M, Gandolfo S, Scully C, Broccoletti R. Vascular endothelial growth factor genetic polymorphisms and haplotypes in female patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Pathol Med*. 2011 Jul;40(6):510-5.
55. Kechli AM, Wilimas JA, Pui CH, Park VM, Tonkel S, Deitcher SR. Factor V Leiden and other hypercoagulable state mutations are not associated with osteonecrosis during or after treatment for pediatric malignancy. *J Pediatr*. 1999 Mar;134(3):310-4.
56. Sarasquete ME, García-Sanz R, Marín L, Alcoceba M, Chillón MC, Balanzategui A, Santamaria C, Rosiñol L, de la Rubia J, Hernandez MT, Garcia-Navarro I, Lahuerta JJ, González M, San Miguel JF. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw is associated with polymorphisms of the cytochrome P450 CYP2C8 in multiple myeloma: a genome-wide single nucleotide polymorphism analysis. *Blood*. 2008 Oct 1;112(7):2709-12.
57. Balla B, Vaszilko M, Kósa J, Podani J, Takács I, Tóbiás B, Nagy Z, Lazáry A, Lakatos P. New approach to analyze genetic and clinical data in bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw. *Oral Dis*. 2012 Jan 31.
58. English BC, Baum CE, Adelberg DE, Sissung TM, Kluetz PG, Dahut WL, Price DK, Figg WD. A SNP in CYP2C8 is not associated with the development of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in men with castrate-resistant prostate cancer. *Ther Clin Risk Manag*. 2010 Nov 19;6:579-83.
59. 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 Apr;6(2):201-9.
60. Katz J, Gong Y, Salmasinia D, Hou W, Burkley B, Ferreira P, Casanova O, Langae TY, Moreb JS. Genetic polymorphisms and other risk factors associated with bisphosphonate induced osteonecrosis of the jaw. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2011 Jun;40(6):605-11.
61. Evangelos Terpos, Gareth Morgan, Meletios A. Dimopoulos, Matthew T. Drake, Suzanne Lentzsch, Noopur Raje, Orhan Sezer, Ramo'n Garcí'a-Sanz, Kazuyuki Shimizu, Ingemar Turesson, Tony Reiman, Artur Jurczyszyn, Giampaolo Merlini, Andrew Spencer, Xavier Leleu, Michele Cavo, Nikhil Munshi, S. Vincent Rajkumar, Brian G.M. Durie, and G. David Roodman. International Myeloma Working Group Recommendations for the Treatment of Multiple Myeloma-Related Bone Disease. May 2013. <http://jco.ascopubs.org/cgi/doi/10.1200/JCO.2012.47.7901>
62. Department of Health, NSW. Prevention of Osteonecrosis of the Jaw (ONJ) in Patients on Bisphosphonate Therapies. 23-Jul-2010 <http://www.health.nsw.gov.au/policies>
63. Hellstein JW, Adler RA, Edwards B, Jacobsen PL, Kalmar JR, Koka S, Migliorati CA, Ristic H. American Dental Association Council on Scientific Affairs. Managing the care of patients receiving antiresorptive therapy for prevention and treatment of osteoporosis. *J Am Dent Assoc* Nov 1, 2011, vol.142, 11; 1243-1251
64. Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme. Oral Health Management of Patients Prescribed Bisphosphonates. Dental Clinical Guidance. avril 2011 [www.scottishdental.org/cep](http://www.scottishdental.org/cep)
65. Department health social services and public safety Osteonecrosis associated with Bisphosphonate usage. 23 July 2009. <http://www.dhsspsni.gov.uk/index/phealth/sqs.htm>
66. Heufelder MJ, Hendricks J, Remmerbach T, Frerich B, Hemprich A, Wilde F. Principles of oral surgery for prevention of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2012 Nov 20. pii: S2212-4403(12)01495-2. doi: 10.1016/j.oooo.2012.08.442. [Epub ahead of print]
67. Ferlito S, Puzzo S, Liardo C. Preventive Protocol for Tooth extractions in Patients Treated With Zoledronate: A Case Series. *J Oral Maxillofac Surg* 69:1-4, 2011
68. Montefusco V, Gay F, Spina F, et al: Antibiotic prophylaxis before dental procedures may reduce the incidence of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates. *Leuk Lymphoma* 49:2156, 2008
69. Lodi G, Sardella A, Salis A, Demarosi F, Tarozzi M, Carrassi A. Tooth extraction in patients taking intravenous bisphosphonates: a preventive protocol and case series. *J Oral Maxillofac Surg* 2010;68:107-10.
70. Mozzati M, Arata V, Gallesio G, Tooth extraction in patients on zoledronic acid therapy. *Oral Oncology* 48 (2012) 817-821
71. Scoletta M, Arduino PG, Dalmasso P, Pol R, Arata V, Silvestri S, Chiecchio A, Mozzati M. Initial Experience on the Outcome of Teeth Extractions in Intravenous

- Bisphosphonate-Treated Patients: A Cautionary Report. *J Oral Maxillofac Surg* 69:456-462, 2011
72. Saia G, Blandamura S, Bettin G, Tronchet A, Totola A, Giorgio Bedogni G, Ferronato G, Nocin F and Bedogni A. Occurrence of bisphosphonate-related Osteonecrosis of the jaw after surgical tooth extraction. *J Oral Maxillofac Surg* 2010; 68:797-804.
73. Smidt A, Lipovetsky-Adler M, Sharon E. Forced eruption as an alternative to tooth extraction in long-term use of oral bisphosphonates: review, risks and technique. *J Am Dent Assoc.* 2012 Dec;143(12):1303-12.
74. Regev E, Joshua Lustmann J, Nashef R. Atraumatic Teeth Extraction in Bisphosphonate-Treated Patients. *J Oral Maxillofac Surg* 66:1157-1161, 2008
75. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: 2009 update. *J Oral Maxillofac Surg* 2009; 67:2-12.
76. Patel S, Choyee S, Uyanne J, Nguyen A, Lee P, Sedghizadeh P, Kumar S, Lytle J, Shi S, Le A. Non-exposed bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a critical assessment of current definition, staging, and treatment guidelines. *Oral Dis.* 2012 Oct;18(7):625-632.
77. Bedogni A, V Fusco, A Agrillo, G Campisi. Learning from experience. Proposal of a refined definition and staging system for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) *Oral Diseases* (2012) 18, 621–623
78. Arce K, Assae Weissman JL, Michael R. Markiewicz M, Imaging Findings in Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of Jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 67:75-84, 2009, Suppl 1
79. Chiandussi S, Biasotto M, Dore F, Cavalli F, Cova MA, Di, Lenarda R. Clinical and diagnostic imaging of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *Dentomaxillofac Radiol.* 2006 Jul;35(4):236-43.
80. Stockmann P, Hinkmann FM, Lell MM, Fenner M, Vairaktaris E, Neukam FW, Nkenke E. Panoramic radiograph, computed tomography or magnetic resonance imaging. Which imaging technique should be preferred in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw? A prospective clinical study. *Clin Oral Investig.* 2010 Jun;14(3):311-7. Epub 2009 Jun 10.
81. Guggenberger R, Fischer DR, Metzler P, Andreisek G, Nanz D, Jacobsen C, Schmid DT. Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Jaw: Comparison of Disease Extent on Contrast-Enhanced MR Imaging, [18F] Fluoride PET/CT, and Conebeam CT imaging. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2012 Dec 6. [Epub ahead of print]
82. Treister NS, Friedland B, Woo SB. Use of cone-beam computerized tomography for evaluation of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2010;109:753-764
83. Metzler P, Zemann W, Lubbers HT, Guggenberger R, Lussi A, Obwegeser JA, Wilhelm Gratz, Jacobsen C. Bone mineral density measurements performed by cone-beam computed tomography in the bisphosphonate-related osteonecrosis-affected jaw. *Oral Radiol* (2012) 28:101–108
84. AFSSAPS: Recommandations: Prescription des antibiotiques en pratique bucco-dentaire. 2011.
85. Ferlito S, Puzzo S, Palermo F, Verzi P. Treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: presentation of a protocol and an observational longitudinal study of an Italian series of cases. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 50 (2012) 425–429
86. Jabbour Z, M. El-Hakim, P. Mesbah-Ardakani, J. E. Henderson, R. Albuquerque Junior: The outcomes of conservative and surgical treatment of stage 2 bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a case series. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2012; 41: 1404–1409.
87. Williamson R: Surgical management of bisphosphonate induced osteonecrosis of the jaws. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2010; 39: 251–255.
88. Stanton DC, Balasanian E: Outcome of surgical management of bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws: review of 33 surgical cases. *J Oral Maxillofac Surg* 67(5): 943-950, 2009
89. Markose G et al. / *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 47 (2009) 294–297
90. Mucke T, Koschinski J, Deppe H, Wagenpfeil S, Pautke C, Mitchell DA, Wolff KD, Holzle F. Outcome of treatment and parameters influencing recurrence in patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Cancer Res Clin Oncol* (2011) 137:907–913
91. Wilde F, Heufelder M, Winter, K, Hendricks J, Frerich B, Schramm B, Hemprich A. The role of surgical therapy in the management of intravenous bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2011;111:153-163
92. Holzinger D, Seemann R, Klug C, Ewers R, Millesi G, Baumann A, Wutzl A. Long-term success of surgery in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws (BRONJs). *Oral Oncology* 49 (2013) 66–70
93. Stockmann P, Vairaktaris E, Wehrhan F, Seiss M, Schwarz S, Spriewald B, et al: Osteotomy and primary wound closure in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a prospective clinical study with 12 months follow-up. *Support Care Cancer* 18(4): 449-460, 2010
94. Lemound J, Eckardt A, Kokemüller H, von See C, Voss PJ, Tavassol F, Rucker M, Rana M, Gellrich NC. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the mandible: reliable soft tissue reconstruction using a local myofascial flap. *Clin Oral Invest* (2012) 16:1143–1152
95. Bedogni A, Saia G, Bettini G, et al: Long-term outcomes of surgical resection of the jaws in cancer patients with bisphosphonate-related osteonecrosis. *Oral Oncol* 47:420, 2011
96. Mucke T, Haarman S, Wolff KD, Holzle F. Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws treated by surgical resection and immediate osseous microvascular

reconstruction. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery* (2009) 37, 291-297

97. Gallego L, Junquera L, Pelaz A, Hernando J, Megías J. The use of pedicled buccal fat pad combined with sequestrectomy in bisphosphonate-related osteonecrosis of the maxilla. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2012 Mar 1;17(2):236-41.

98. Wutzl A, Pohl S, Sulzbacher I, Seemann R, Lauer G, Ewers R, Drach J, Klug C. Factors influencing surgical treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Head Neck*. 2012 Feb;34(2):194-200

99. Hoefert S, Eufinger H. Relevance of a prolonged preoperative antibiotic regime in the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. 2011 Feb;69(2):362-80.

100. Vescovi P, Merigo E, Manfredi M, Meleti M, Fornaini C, Bonanini M, Rocca JP, Nammour. Surgical approach with Er:YAG laser on osteonecrosis of the jaws (ONJ) in patients under bisphosphonate therapy (BPT) *Lasers Med Sci* (2010) 25:101–113

101. Angiero F, Sannino C, Borloni R, Crippa R, Benedicenti S, Romanos G. Osteonecrosis of the jaws caused by bisphosphonates: evaluation of a new therapeutic approach using the Er:YAG laser. *Lasers Med Sci* (2009) 24:849–856

102. Martins MA, Martins MD, Lascale CA, Curi MM, Migliorati CA, Tennis CA, Marques MM. Association of laser phototherapy with PRP improves healing of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in cancer patients: a preliminary study. *Oral Oncol*. 2012 Jan;48(1):79-84.

103. Mozzati M, Gallesio G, Arata V, Pol R, Scoletta M. Platelet-rich therapies in the treatment of intravenous bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: A report of 32 cases. *Oral Oncology* 48 (2012) 469–474

104. Bocanegra-Perez S, M. Vicente-Barrero, M. Knezevic, J. M. Castellano-Navarro, E. Rodriguez-Bocanegra, J. Rodriguez-Millares, D. Perez-Plasencia, A. Ramos-Macias: Use of platelet-rich plasma in the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2012; 41: 1410–1415.

105. Ripamonti CI, Cislighi E, Mariani L, Maniezzo M. Efficacy and safety of medical ozone (O<sub>3</sub>) delivered in oil suspension applications for the treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastases treated with bisphosphonates: preliminary results of a phase I-II study. *Oral Oncology* 2011;47:185-90.

106. Andriani A, MT Petrucci, T Caravita, M Montanaro, N Villiva, A Levi, A Siniscalchi, V Bongarzone, F Pisani, M De Muro, U Coppetelli, G Avvisati, A Zullo, A Agrillo and D Gaglioti. Evolution of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma and Waldenstrom's macroglobulinemia: a retrospective multicentric study. *Blood Cancer Journal* 2012) 2, e62; doi:10.1038/bcj.2012.9