

# FACTEURS BUCCAUX DE RISQUE DE L'OSTÉONÉCROSE DES MAXILLAIRES ASSOCIÉE AUX BIPHOSPHONATES : REVUE DE LA LITTÉRATURE

ORAL RISK FACTORS OF OSTEONECROSIS OF THE JAW ASSOCIATED WITH BIPHOSPHONATES:  
A REVIEW OF LITERATURE

BA A<sup>1</sup>, KANE M<sup>1</sup>, TAMBA B<sup>1</sup>, GASSAMA B C<sup>1</sup>, DIATTA M<sup>1</sup>, KA KH<sup>2</sup>,  
KOUNTA A<sup>1</sup>, NIANG P<sup>1</sup>, DIALLO B<sup>1</sup>, DIA TINE S<sup>1</sup>.

1- Service de chirurgie buccale, département d'odontologie, faculté de médecine, pharmacie et odontostomatologie FMPOS, université Cheikh Anta Diop de DAKAR UCAD

2- Exercice libéral (DAKAR)

**Correspondance** : Docteur Abdou BA  
assistant au service de chirurgie buccale, département  
d'odontologie FMPOS UCAD. BP 45371 Dakar Fann SENEGAL  
abdouba301@hotmail.com 221 7732255 06

## RESUME

**Introduction** : Dans la prévention de l'ostéonécrose des maxillaires induite par les biphosphonates, le chirurgien-dentiste doit jouer un rôle majeur. L'objectif de cette revue de la littérature était de faire le point sur les facteurs bucco dentaires de risque de l'ostéonécrose.

**Matériel et méthode** : Une recherche bibliographique électronique a été réalisée dans plusieurs bases de données (Pubmed, Embase, Cochrane library et Dentistry and oral sciences sources) de 2005 à 2015 puis complétée par une recherche manuelle dans les revues spécialisées en chirurgie buccale.

**Résultats** : 170 articles ont été identifiés à l'issue de notre recherche documentaire. Trente sept (37) études ont été analysées après lecture des textes intégraux. Il en ressort que dans la survenue de l'ostéonécrose des maxillaires induite par bisphosphonates, les facteurs de risque bucco-dentaires restent très déterminants.

**Discussion** : Il importe désormais pour le médecin prescripteur, de connaître les risques induits par les biphosphonates, et de collaborer avec le chirurgien-dentiste afin que des actions de prévention bucco-dentaires ainsi qu'un suivi régulier soient réalisés chez les patients.

**Conclusion** : Le chirurgien-dentiste doit faire partie de l'équipe pluridisciplinaire de prise en charge des patients, pour l'amélioration de leur qualité de vie.

**MOTS CLES** : FACTEURS DE RISQUE ORAUX ; BIPHOSPHONATES, OSTÉONÉCROSE DES MAXILLAIRES

## ABSTRACT

**Introduction** : In the prevention of biphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw, the dental surgeon must play a major role. The objective of this literature review was to assess oral risk factors for osteonecrosis of the jaw induced by biphosphonates

**Methods** : An electronic bibliographic search was carried out in several databases (Pubmed, Embase, Cochrane library and Dentistry and oral sciences sources) from 2005 to 2015 and supplemented by a manual search in journals specialized in oral surgery.

**Results** : 170 articles were identified at the end of our documentary research. 37 studies were analyzed after reading the full texts. In the occurrence of biphosphonate-induced osteonecrosis of the maxilla, oral risk factors remain very important.

**Discussion** : It is now important for the prescribing physician to know the risks induced by the biphosphonates and to collaborate with the dental surgeon so that oral dental prevention actions and regular monitoring are carried out in the patients.

**Conclusion** : The dental surgeon must be part of the multidisciplinary team for the management of patients and the improvement of their quality of life.

**KEYWORDS** : ORAL RISK FACTORS ; BIPHOSPHONATES ; OSTEONECROSIS OF THE JAW

## INTRODUCTION

L'ostéonécrose des maxillaires induite par les bisphosphonates est une exposition d'os nécrotique d'une région maxillaire et ou mandibulaire qui ne cicatrise pas après huit semaines, chez un patient traité ou ayant été traité par biphosphonates et qui n'a pas eu d'irradiation cervico-faciale [1]. Dans sa survenue, les facteurs de risque bucco-dentaires restent très déterminants. En effet, dans la majorité des cas (60 à 80%), elle survient après un geste de chirurgie alvéolo-dentaire [2]. Ainsi, le chirurgien-dentiste doit jouer un rôle majeur dans sa prévention, par une prise en charge efficace des facteurs bucco-dentaires de risque. L'objectif de cette revue de la littérature était de faire le point sur les facteurs bucco dentaires de risque dans le but de préciser le rôle du chirurgien-dentiste dans la prévention de l'ostéonécrose.

## MATÉRIEL ET MÉTHODES

Le problème de recherche qui justifie la mise en œuvre de cette revue est la suivante : « La prise en charge des facteurs bucco-dentaires de risque permet-elle de prévenir l'ostéonécrose des maxillaires dans le temps ? »

### • Critères d'inclusion

Une série spécifique de limites (espèce : humaine ; date de publication : 2010 2015) a été utilisée pour la stratégie de recherche. Seules, les publications en français et en anglais ont été retenues avec les critères suivants : publications identifiant des facteurs bucco dentaires de risque dans le but de préciser le rôle de l'odontologiste dans la prévention et le traitement de l'ostéonécrose des maxillaires induite par les biphosphonates. Il s'agissait d'études observationnelles et de revues de la littérature

Huit variables concernant les facteurs de risque bucco-dentaires d'ostéonécrose liés aux biphosphonates sont analysées : l'information du patient sur le risque, l'importance du rôle des professionnels de santé, l'hygiène bucco-dentaire, la prise en charge des foyers infectieux, le geste chirurgical intéressant le tissu osseux, les particularités anatomiques, l'ajustage de prothèses mal adaptées et la prise en charge curative de l'ostéonécrose

### • Stratégie de recherche

Une stratégie de recherche électronique couvrant la période allant de janvier 2010 à décembre 2015 a été mise au point. Elle s'est appuyée sur les bases de données Medline (Pubmed),

Embase, Cochrane library et Dentistry and Oral Sciences Sources. Cette recherche électronique a été complétée par une recherche manuelle sur des revues spécialisées en cancérologie, chirurgie orale. Selon les moteurs de recherche, nous avons utilisé plusieurs mots clés : « osteonecrosis » « biphosphonates » « oral risk factors »

### • Procédure de sélection des études.

Les articles issus de la recherche électronique et de la recherche manuelle ont été passés en revue. Deux spécialistes en chirurgie buccale (AB et SDT) ont procédé de façon indépendante à une sélection des études à inclure. Dans un premier temps, les titres et résumés des articles ont été passés en revue. Les articles qui n'étaient pas pertinents pour une inclusion ont été écartés dès ce stade (les études dont le titre n'a pas été jugé évocateur de l'intérêt de la question de recherche...). Les copies intégrales des articles dont la lecture du titre et des résumés, était suffisamment informative pour leur inclusion finale dans la revue, ont été recherchées.

## RÉSULTATS

La stratégie de recherche, appliquée aux différentes bases ciblées a permis de faire la sélection de 170 articles

### • Sélection des études

La lecture des titres et des résumés des articles sélectionnés a permis d'en éliminer 114, Une lecture complète approfondie des 56 études restantes a permis de retenir 37 études éligibles pour être analysées après lecture des textes intégraux Figure 1

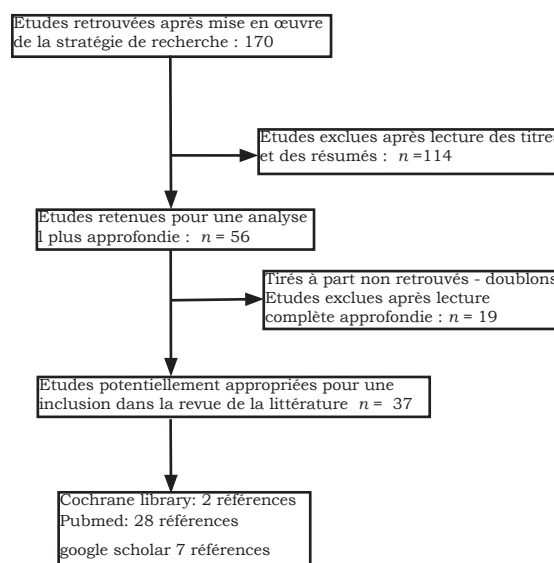


Figure 1: Diagramme de sélection des articles

• **Extraction et synthèse des données**

Les informations contenues dans les 37 articles restants ont été extraites et synthétisées de façon indépendante par deux spécialistes en chirurgie buccale.

- **Information des professionnels de santé**

Les facteurs de risque bucco-dentaires ne peuvent être évalués de façon pertinente que par un chirurgien-dentiste. Toutefois avant l'instauration du traitement, le médecin prescripteur (rhumatologue ou oncologue) doit s'assurer auprès du patient qu'il n'a pas de symptômes dentaires, ni de prothèses inadaptées et qu'aucun soin dentaire n'est programmé [3].

Saad et al [4] soutiennent qu'une formation des médecins sur la santé bucco - dentaire avant la thérapie osseuse ciblée aide à réduire l'incidence de l'ostéonécrose des mâchoires.

- **Information des patients sur le risque**

Selon Zadik et al [5], les patients ne comprennent pas toujours les conséquences du traitement par biphosphonates sur la sphère oro-faciale. Il est de la responsabilité du prescripteur de leur fournir des informations adéquates sur le risque de développer une ostéonécrose et de les adresser à un odontologiste pour un examen oral approfondi avant le début du traitement [6,7].

Un consentement éclairé doit nécessairement être obtenu avant les procédures dentaires [8].

Bramati et al [9] recommandent l'élaboration d'un programme de prévention obligatoire des patients à risque impliquant une équipe multidisciplinaire.

- **Hygiène bucco-dentaire (HBD)**

L'association ostéonécrose des maxillaires et mauvaise santé bucco-dentaire est clairement établie [10]. Un bilan bucco-dentaire ainsi que des conseils d'HBD sont obligatoires surtout avant l'entame du traitement par les biphosphonates pour réduire les besoins en chirurgie dentoalvéolaire et contribuer ainsi à la prévention de l'ostéonécrose des maxillaires [11, 12, 13, 14, 15, 16, 17].

Les conseils d'HBD consistent en un enseignement approprié par le professionnel dentaire et une motivation du patient sur l'utilisation d'outils comme une brosse à dents, le fil de soie dentaire, les brosses inter-dentaires, un nettoyeur de langue et des solutions révélateurs de plaque dentaire). En outre des examens dentaires de routine et des soins dentaires préventifs comme le détartrage et le surfaçage radiculaire sont recommandés [6].

- **Prise en charge des foyers infectieux**

Les infections dentaires intra-osseuses tel un foyer péri-apical ou parodontal, ou une péri-implantite favorisent l'infection et représentent un facteur de risque majeur dans le développement de l'ostéonécrose [3,18,19,17]

Selon une étude de Pichardo [20] auprès de 44 patients présentant une ostéonécrose maxillaire, 97.8% d'entre eux présentaient déjà un foyer dentaire ou parodontal avant la détection de la nécrose. Toutefois la prévalence de l'ostéonécrose des maxillaires peut être nettement diminuée par l'élimination de foyers infectieux [21,6,4,18].

- **Geste chirurgical intéressant le tissu osseux**

La chirurgie dento-alvéolaire et les extractions dentaires en particulier sont les facteurs de risque les plus importants dans le développement d'une ostéonécrose [4, 6, 11, 17, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28].

Les interventions chirurgicales devraient être évitées pour tous les patients exposés à des médicaments anti- résorptifs et si elles s'avèrent nécessaires, la réalisation d'une mini-chirurgie non invasive est suggérée. Elle permettrait d'améliorer la cicatrisation osseuse par l'élimination avec soin des arêtes vives de la cavité d'extraction et la fermeture primaire étanche après lambeau mucopériosté [6].

Miggliorati et al [29] affirment néanmoins que les biphosphonates retardent la cicatrisation post-extractionnelle.

Ainsi la fermeture muqueuse ne reflète pas nécessairement l'absence d'os nécrosé sous-jacent. L'ostéonécrose peut se révéler un an après par des signes radiologiques en l'absence de tout signe ou symptôme clinique selon Campisi et al [6] qui recommandent ainsi de surveiller ces patients pendant au moins un an et d'effectuer des radiographies tous les six mois afin d'évaluer à long terme les résultats du traitement chirurgical.

D'autres auteurs [30, 31, 32] soutiennent que six mois peuvent être suffisants.

- **L'ajustage des prothèses**

Il est important d'évaluer toutes les prothèses dentaires existantes et de concevoir avec soin toutes celles qui sont prévues [7]. En effet certains auteurs affirment que les prothèses mal ajustées entraînent des traumatismes des tissus mous pouvant conduire à une ostéonécrose des maxillaires [5, 13, 20, 21, 33], d'où la nécessité d'un examen

clinique minutieux lors de chaque visite pour déceler toute lésion de la muqueuse buccale liée à un mauvais ajustage de la prothèse [6, 34].

#### **- Les particularités anatomiques :**

Selon Campisi et al [6], une ostéonécrose des maxillaires peut se développer en l'absence de traumatisme dentaire franche ou d'une infection, par exemple, les aliments durs entraînant des traumatismes à des endroits où la muqueuse est fine, (tori mandibulaires et palatins, ligne mylohyoïdienne et les exostoses) [7, 13, 35].

Par ailleurs, l'épaisseur de la corticale osseuse plus importante et la vascularisation moins dense au niveau de la mandibule par rapport au maxillaire expliqueraient la localisation mandibulaire majoritaire des ostéonécroses [13].

#### **- La prise en charge curative des ostéonécroses**

Selon Bantis et al [36], le but du traitement d'une ostéonécrose avérée est de prévenir une infection secondaire des tissus mous ou une ostéomyélite et de soulager sa douleur. L'arrêt du traitement par biphosphonates jusqu'à ce que le site soit guéri est proposé par certains auteurs [27, 37]. Des rinçages quotidiens aux bains de bouche à base de Chlorhexidine sont tout aussi importants afin de minimiser l'inflammation et de réduire la flore microbienne [6, 12, 17, 27, 36, 37].

Pour les ostéonécroses, à un stade avancé, une chirurgie radicale est conseillée. Elle consistera à un traitement chirurgical à minima afin de prévenir toute extension des lésions existantes. Le curetage de l'os se fera sous antibiothérapie et sous anesthésie locale, soit avec une fraise boule ou avec la pince gouge pour l'élimination progressive des séquestres osseux [4, 6].

## **DISCUSSION**

#### **- Limites de notre étude**

Cette présente revue a abouti à l'inclusion de 37 études avec l'analyse de huit variables. Elle présente néanmoins certaines limites liées essentiellement au niveau de preuve des études observationnelles et le fait que la recherche documentaire s'est restreinte à la période de 2010-2015. Toutefois, l'objectif était d'obtenir les publications récentes sur la prise en charge des facteurs bucco-dentaires de risque et la prévention de l'ostéonécrose induite par les biphosphonates.

#### **- Synthèse critique des résultats**

L'ostéonécrose des maxillaires induite par les biphosphonates affecte la fonction masticatoire ainsi que la qualité de vie des patients, des efforts doivent être alors faits pour mieux prendre en charge des facteurs bucco-dentaires de risques.

#### **- Information des professionnels de la santé et patients sur le risque**

Selon Al Hussein [7, 38] les manquements sur l'information aux patients du risque d'ostéonécrose sont notés aussi bien chez les odontologues que chez les médecins (spécialistes en ORL, chirurgiens maxillo-faciaux, oncologues, rhumatologues, généralistes et les gériatres).

La présente étude met l'accent sur la nécessité d'échange entre professionnels de la santé et malades notamment sur la nécessité de les informer sur le risque d'ostéonécrose lié au traitement par BP. Il est également essentiel que les patients soient sensibilisés à l'importance de consultations dentaires régulières ainsi que la nécessité de signaler toute douleur, tuméfaction, ou os exposé au prescripteur [39].

#### **- Impact de l'hygiène bucco-dentaire**

Le maintien d'une hygiène bucco-dentaire optimale est capital.

Selon Ruggiero et coll [39], une diminution statistiquement significative, de près de 3 fois, de l'incidence de l'ostéonécrose chez les patients a été observée lorsque les mesures préventives sont appliquées. Bonacina et al [40] signalent l'absence de cas d'ostéonécrose des maxillaires chez les patients qui ont subi un dépistage et des soins dentaires avant le traitement par biphosphonates intraveineux. Les résultats de la présente revue confirment également le rôle préventif d'un bilan bucco-dentaire préalable ainsi que l'instauration d'une HBD rigoureuse.

#### **- Élimination des foyers infectieux**

La recherche et l'élimination précoce par le chirurgien-dentiste des foyers infectieux bucco-dentaires revêtent une importance majeure car permettant de prévenir une intervention chirurgicale dento-alvéolaire invasive, minimisant ainsi le risque d'ostéonécrose des maxillaires [39]. C'est ainsi que la présente étude recommande avant l'instauration d'un traitement par biphosphonates, de réaliser une mise en état bucco-dentaire et cette décision doit être prise conjointement avec le médecin traitant.

### - Impact des procédures chirurgicales dento-alvéolaires

Une extraction dentaire augmente considérablement le besoin de réparation de l'os alvéolaire, et la fonction antirésorptive du médicament peut réduire la capacité d'effectuer cette réparation causant ainsi une ostéonécrose [41]. Ainsi toute procédure chirurgicale devra être la moins invasive possible avec une surveillance radiographique tous les six mois afin d'évaluer à long terme la cicatrisation osseuse [6, 30].

### - L'ajustage de prothèses mal adaptées

Les aminobiphosphonates ont un effet délétère sur le renouvellement des cellules épithéliales et conjonctives de la muqueuse buccale ce qui pourrait favoriser les ulcérations traumatiques et les expositions osseuses [13]. Un traumatisme même mineur comme une légère ecchymose peut entraîner une ostéonécrose sévère comme décrit dans l'étude de Yazdi et al [42] où la patiente avait été blessée légèrement lors d'une prise d'empreinte. La présente revue préconise ainsi un examen clinique minutieux, une hygiène bucco-dentaire rigoureuse et des contrôles réguliers chez les patients porteurs de prothèses amovibles.

### - Prise en charge de l'ostéonécrose

Les traitements adjuvants au traitement chirurgical et non chirurgical de l'ostéonécrose comme l'oxygénothérapie hyperbare, le laser, l'ozonothérapie ont montré une certaine amélioration dans la cicatrisation des plaies, l'abolition de la douleur à long terme, et l'amélioration de la qualité de vie des patients [43]. Ainsi, le chirurgien-dentiste doit être au courant de ces innovations technologiques dans le domaine du traitement de l'ostéonécrose des maxillaires.

## CONCLUSION

Dans la survenue de l'ostéonécrose des maxillaires induite par les biphosphonates, les facteurs bucco-dentaires de risque restent très déterminants. La littérature scientifique a montré au cours de ces dernières années que l'odontologue doit jouer un rôle prépondérant dans la prise en charge des facteurs bucco-dentaires de risque pour prévenir et/ou traiter l'ostéonécrose des maxillaires induite par les biphosphonates. Il importe désormais pour le médecin prescripteur, de collaborer avec le chirurgien-dentiste afin que des actions de prévention bucco-dentaires ainsi qu'un suivi régulier soient réalisés chez les patients. Par conséquent, le chirurgien-dentiste doit faire partie de l'équipe pluridisciplinaire de prise en charge des patients, pour l'amélioration de leur qualité de vie.

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. DANNEMAN C et al. Ostéonécrose des maxillaires associé au biphosphonates. *Revue mensuelle suisse* 2008; 118:119-123.
2. PENEL G, FACON T et al. Ostéonécrose des maxillaires et biphosphonates en cancérologie. *Bull cancer*. 2008; 95(4):413-418.
3. BORM JM et al. Evaluation des risques encourus par le patient sous traitement inhibiteur de la résorption osseuse. *Rev Mens Suisse* 2013; 123:994-100.
4. SAAD F, BROWN J, VAN POZNAK C et al. 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* Mai 2012; 23(5):1341-47.
5. ZADIK Y, ABU-TAIR J, YAROM N et al. The importance of a thorough medical and pharmacological history before dental implant placement. *Aust Dent J* Septembre 2012; 57(3):388-92.
6. CAMPISI G, FEDELE S, BEDOGNI A. Epidemiology, clinical manifestations, risk reduction and treatment strategies of jaw ostéonécrosis in cancer patients exposed to antiresorptive agents. *Future Oncol* Février 2014; 10(2):257-75.
7. PATEL V, MCLEOD N et al. Bisphosphonate osteonecrosis of the jaw-a literature review of UK policies versus international policies on biphosphonates, risk factors and prevention. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* Juin 2011; 49:251-57.
8. VANDONE A, DONADIO M, MOZZATI M et al. Impact of dental care in the prevention of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a single-center clinical experience. *Ann Oncol*. 2012 Jan; 23 (1): 193-200.
9. BRAMATI A, GIRELLI S et al. Prospective, mono-institutional study of the impact of a systematic prevention program on incidence and outcome of osteonecrosis of the jaw in patients treated with bisphosphonates for bone metastases. *J Bone Miner Metab*. Janvier 2015; 33(1):119-24.
10. HAWORTH A, WEBB J. Complications squelettiques d'utilisation de biphosphonates: ce que le radiologue doit savoir. *Br J Radiol*. Octobre 2012; 85(1018):1333-1342.
11. GABBERT TI, HOFFMEISTER B, FELSEBERG D. Risk factors influencing the duration of treatment with bisphosphonates until occurrence of an osteonecrosis of the jaw in 963 cancer patients. *J Cancer Res ClinOncol* Avril 2015; 141(4):749-58.

12. LAN R, CATHERINE J, BELLOT V. Prévention des ostéonécroses de l'os maxillaire des patients traités par Biphosphonates intraveineux. *9<sup>ème</sup> Colloque Inter 3C*. Novembre 2015.
13. LESCLOUS P, ABINAJM S, SAMSON J. Biphosphonates et pratique dentaire. *Revue Odonto Stomat* 2011; 40:173-191.
14. POLYMERI AA, KODOVAZENITIS GJ, POLYMERIS AD et al. Bisphosphonates: Clinical Applications and Adverse Events in Dentistry. *Oral Health Prev Dent*. 2015; 13(4):289-99.
15. RIPPERGER J, HAIRASS M, HOEFERT S et al. Does dental and oral health influence the development and course of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws (BRONJ). *Oral Maxillofac Surg* Juin 2014; 18(2): 213-8.
16. UTREJA A, ALMAS K, JAVED F. Extraction Dentaire comme un facteur de risque d'ostéonécrose de la mâchoire liée aux biphosphonates chez les patients atteints de cancer : une mise à jour. *Odonto Stomatol Trop* Juin 2013; 36(142):38-46.
17. VIDAL RC, PÉREZ SM et al. Ostéonécrose de la mâchoire chez 194 patients qui ont subi un traitement par biphosphonates par voie intraveineuse en Espagne. *Med Oral Pathol Oral Chir Buccal* 2015; 20 (3):267-72.
18. SAIA G, BLANDAMURA S. Occurrence of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw After Surgical Tooth Extraction. *J Oral Maxillofac Surg* 2010; 68:797-804.
19. TSAO C, DARBY I, EBELING PR, WALSH K. Oral health risk factors for bisphosphonate-associated jaw osteonecrosis. *J Oral Maxillofac Surg* Août 2013; 71(8):1360-6.
20. PICHARDO SE, VAN MERKESTEYN J P. Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws: spontaneous or dental origin? *Oral Surg Oral Med Pathol Oral Radiol*. Septembre 2013; 116(3):287-92.
21. BREUIL V, PENEL G, THOMAS T et al. Ostéoporose, biphosphonates et ostéonécrose de la mâchoire : risque et perception du risque. *La Lettre du rhumatologue* Octobre 2013; 389;12-17.
22. BARACH A, CUNHA-CRUZ J et al. Risk Factors for Osteonecrosis of the Jaws: a Case-Control Study from the CONDOR Dental PBRN. *J Dent Res* Avril 2011; 90(4):439-444.
23. GOSS A et al. The nature of frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in dental implant patients: a south Australian series. *J Oral Maxillofacial Surg* 2010; 68:337-343.
24. KOS M, KUEBLER JL, LUCZAK K et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a review of 34 cases and evaluation of risk. *J Craniomaxillofac Surg* Juin 2010; 38(4): 255-9.
25. MOINZADEH AT, SHEMESH H, NEIRYNCK NA et al. Bisphosphonates and their clinical implications in endodontic therapy. *Int Endod J* Mai 2013; 46(5):391-8.
26. NISI M, LA FERLA F, KARAPETSA D et al. Risk factors influencing BRONJ staging in patients receiving intravenous bisphosphonates: a multivariate analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg*. Mai 2015; 44(5):586-91.
27. POLYMERIDI I, TROMBETTI A, CARBALLO S. Risque d'ostéonécrose des maxillaires avec l'utilisation des biphosphonates. *Rev Med Suisse*. Octobre 2015; 10(446):1930-4.
28. THUMBIGERE-MATH V, TU L et al. A retrospective study evaluating frequency and risk factors of osteonecrosis of the jaw in 576 cancer patients receiving intravenous bisphosphonates. *Am J Clin Oncol*. Août 2012; 35(4):386-92.
29. MIGLIORATI CA, SAUNDERS D, CONLON MS et al. Assessing the association between bisphosphonate exposure and delayed mucosal healing after tooth extraction. *J Am Dent Assoc* Mai 2013; 144(4):406-414.
30. ROSINI S, BERTOLDI I, FREDIANI B. Understanding bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw: uses and risks. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015; 19(17):3309-3317.
31. YAMASHITA J, MCCAULEY L, VAN POZNAK C. Updates on Osteonecrosis of the Jaw. *Curr Opin Support Palliat Care* September 2010; 4(3):200-6.
32. ZAHROWSKI JJ. Optimizing orthodontic treatment in patients taking bisphosphonates for osteoporosis. *Orthod Fr* Septembre 2011; 82(3):279-298
33. GUNEPIN M, DERACHE F, JAUREGUIBERRY J. Ostéonécroses des maxillaires dues aux biphosphonates administrés par voie intraveineuse : incidence et facteurs de risque. *Med Buccale Chir Buccale* Octobre 2010; 19:21-31.
34. GÓMEZ-MG, ARRIBAS FMC, FERNÁNDEZ GM. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw 2 years after teeth extractions: a case report solved with non-invasive treatment. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014; 18 (9):1391-7.
35. LANDESBERG R, WOO V et al. Mécanismes physiopathologiques potentiels dans l'ostéonécrose de la mâchoire. *Ann NY Acad Sci*. Février 2011; 1218: 62-79.
36. BANTIS A, ZISSIMOPOULOS A, SOUNTOULIDES P et al. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastatic, hormone-sensitive prostate cancer. Risk factors and prevention strategies. *Tumori* 2011 Juillet-Août; 97(4):479-83.

37. BHATT RN, HIBBERT SA, MUNNS CF. The use of bisphosphonates in children: review of the literature and guidelines for dental management. *Australian Dental Journal* 2014; 59: 9–19.
38. ALHUSSAIN A, PEEL S, DEMPSTER L. Knowledge, practices, and opinions of Ontario dentists when treating patients receiving bisphosphonates. *J Oral Maxillofac Surg.* Juin 2015; 73(6): 1095-105.
39. RUGGIERO SL, DODSON TB et al American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position paper on the medication-related osteonecrosis of the jaw. *J Oral Maxillofac Surg.* 2014; 72:1938-1956
40. BONACINA R, MARIANI U. Preventive Strategies and Clinical Implications for Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw: A Review of 282 Patients. *Can Dent Assoc* 2010; 76:1-7.
41. HASEGAWA T S, UMEDA M, KOMATSUBARA H. The observational study of delayed wound healing after tooth extraction in patients receiving oral bisphosphonate therapy. *J Craniomaxillofac Surg.* Octobre 2013; 41(7):558-63.
42. YAZDI PM, SCHIODT M. Dento alveolar trauma and minor trauma as precipitating factors for medication-related osteonecrosis of the jaw (ONJ): a retrospective study of 149 consecutive patients from the Copenhagen ONJ Cohort. *Oral Surg Oral Med Pathol Oral Oral Radiol.* Avril 2015; 119 (4):1-7.
43. VESCOVI P, MELETI M, MERIGO E et al. Case series of 589 tooth extractions in patients under bisphosphonates therapy. *Med Oral Pathol Oral Chir Buccal* Juin 2013; 18 (4):