

# PRISE EN CHARGE ODONTO-STOMATOLOGIQUE DE L'OSTÉONECROSE DES MAXILLAIRES

---

**Auteurs :** Andriniaina FA <sup>1</sup>, Hasiniatsy NR <sup>2</sup>, Ratsirarisoa T <sup>1</sup>, Andrinjakarivony NN <sup>1</sup>, Rakotoson M <sup>1</sup>, Randrianarimanarivo HM <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Département d'Orthopédie Dento-Faciale, IOSTM, Université de MAHAJANGA MADAGASCAR

<sup>2</sup> Service d'oncologie médicale et de soins palliatifs, CENHOSOA, ANTANANARIVO MADAGASCAR

**Auteur correspondant :** ANDRINIAINA Florian Adèlis  
Interne des Hôpitaux en Orthopédie Dento-Faciale et  
Orthodontie, IOSTM, Université de MAHAJANGA  
[andriniaina4@yahoo.fr](mailto:andriniaina4@yahoo.fr)

## Résumé

L'ostéonécrose des maxillaires est une exposition d'os nécrosé localisée dans la région maxillo-faciale persistant depuis au moins 8 semaines chez un patient traité ou ayant été traité par des médicaments antirésorptifs et anti-ostéoporotiques, tels que les biphosphonates, le dénosumab et les antiangiogéniques.

L'objectif de ce travail est d'informer les odonto-stomatologistes Malgaches sur l'existence et la prise en charge de cette pathologie.

Une revue de la littérature sur le sujet a été effectuée afin de comparer l'avis des auteurs. L'ostéonécrose débute sous forme d'ulcération de la muqueuse buccale laissant ensuite exposée l'os sous-jacent, suivi d'un séquestre osseux. Asymptomatique pendant plusieurs semaines, les manifestations cliniques vont d'une simple gêne jusqu'à des douleurs plus importantes.

Des mobilités ou des pertes dentaires spontanées sont observées. Et en cas d'extraction, la cicatrisation ne se fait pas, la plaie reste béante pour s'élargir petit à petit.

La prise en charge initiale consiste à évaluer l'état et la pathologie générale du patient ainsi qu'à maintenir une hygiène bucco-dentaire optimale. La décision d'entreprendre des soins et des interventions chirurgicales durant la thérapie avec ces molécules doit être discutée entre l'oncologue et l'odonto-stomatologiste. Une fois diagnostiquée, l'ostéonécrose peut être traitée par voie conservatrice ou chirurgicale.

La prévention permet d'éviter l'ostéonécrose des maxillaires. Le patient doit être capable d'informer l'odonto-stomatologiste sur sa maladie et sur le traitement qu'il a entrepris. La relation entre oncologue et odonto-stomatologiste permet d'anticiper la survenue de complications.

**Mots clés :** ostéonécrose des maxillaires, prise en charge odonto-stomatologique, anti-résorptifs, anti-ostéoporotiques

## Abstract

*Stomatological treatment of osteonecrosis of the jaws. Osteonecrosis of the jaws is an exposition of necrosed bone in the maxillofacial region persisting since at least 8 weeks*

*in patient treated or having been treated with antiresorptives and anti-osteoporosis. Among these drugs, we can cite biphosphonates, denosumab and antiangiogénics. The aim of this article is to inform Malagasy odonto-stomatologists about the existence and the way of managing this pathology.*

*A review of littérature was done to compare the autors' opinions.*

*Osteonecrosis appears initialy as a buccal mucosa leting sous-jacent bone exposed, then bone sequestre can be formed.*

*Asymptomatic during many weeks, clinical manifestations may be accompagned with a simple gene until more important pain. Mobilities or loss of teeth are observed. And in case of extraction, cicatrisation does not occur, the scare stays gaping and becomes large little by little.*

*The first care is to evaluate the patient's status and general pathology of the patient and to maintain an optimal oral hygien. The decision to do cares and surgical intervention during the therapy must be discussed between oncologue and odonto-stomatologist. Once diagnosticated, osteonecrosis can be treated by conservation or surgical way.*

*Prevention is the best way to avoid osteonecrosis of jaws. The patient must be able to inform the odontostomatologist about his disease an treatment. The relationship between oncologue and odonto-stomatologist are essentiel to anticipate complications.*

**Key words :** *osteonecrosis of the jaws, stomatological treatment, antiresorptive, antiosteoporosis*

---

## INTRODUCTION

L'ostéonécrose des maxillaires est une exposition d'os nécrosé localisée dans la région maxillo-faciale persistant depuis au moins 8 semaines chez un patient traité ou ayant été traité par des médicaments antirésorptifs et anti-ostéoporotiques dont les biphosphonates (BP) sont le plus incriminés (1). Ces médicaments sont indiqués dans la prévention des ostéoporoses et dans le traitement du myélome multiple (2). En 2015, les biphosphonates occupaient la 12<sup>e</sup> place des médicaments les plus prescrits au monde (1).

Trois cas d'ostéonécrose due aux biphosphonates ont été décrits pour la première fois par Wang et al. en 2003, et depuis, les cas n'ont cessé d'augmenter (3).

En France, la découverte d'ostéonécrose oblige les personnels de santé à faire une déclaration de pharmacovigilance (1). A Madagascar, très peu de référence sur ce sujet ont été constatés.

L'objectif est de présenter une vue d'ensemble de l'état actuel des connaissances sur cette maladie et de présenter les conduites à tenir en odonto-stomatologie.

Une recherche systématique dans la littérature a été effectuée dans les bases de données médicales Pubmed, Hinari et Scholar Google. Les articles ont été compilés et les avis des auteurs comparés.

## 1. DESCRIPTION DE L'OSTÉONÉCROSE DU MAXILLAIRE

L'American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons a retenu trois critères pour définir l'ostéonécrose des maxillaires due aux BP : l'utilisation d'un traitement anti-résorptif, l'absence d'antécédent de radiothérapie oro-faciale (pour différencier l'ostéonécrose d'une métastase osseuse) et l'exposition osseuse alvéolaire, maxillaire et /ou faciale pendant au moins 8 semaines (1). Elle se manifestait souvent après une extraction dentaire dans 60 à 77% des cas (4).



**Figure 1 :** *Ostéonécrose du maxillaire après une extraction dentaire (1)*

Elle peut être asymptomatique pendant plusieurs semaines sans exposition osseuse mais des signes tels qu'une suppuration, une fistule muqueuse ou cutanée, et/ou une paresthésie de la zone peuvent y être associées. Ces manifestations peuvent s'accompagner d'une simple gêne localisée jusqu'à des douleurs plus importantes (7). Des mobilités ou des pertes dentaires spontanées sont fréquemment observées (8). En cas d'extraction, la

L'ostéonécrose apparaît initialement sous forme d'ulcération de la muqueuse buccale avec des bords déchirés sur un fond inflammatoire et érythémateux laissant exposé l'os sous-jacent d'aspect rugueux, friable, nécrotique et irrégulier. La limite clinique entre l'os nécrosé et l'os sain est difficile à déterminer (6). Secondairement, un séquestre osseux peut se former (1) (Figure 1 et 2).



**Figure 2 :** *Ostéonécrose du maxillaire chez une patiente traitée par BP (1)*

cicatrisation ne se fait pas, la plaie reste béante et s'élargit petit à petit (4).

La radiographie panoramique permet d'exclure tout processus métastatique (4). Au départ, elle montre un élargissement du ligament alvéolo-dentaire ou un foyer apical dentaire banal, mais plus tard on découvre un os d'aspect mité ou fracturé (7). La scintigraphie montre des signes précoces d'hypercaptation avant son apparition clinique (2). L'examen histopathologique

montre un os nécrotique avec une importante colonisation bactérienne (2).

Selon GUNEPIN et al. en 2013, l'incidence de l'ostéonécrose se situe aux

alentours de 0,8 à 12% mais celle-ci semble être sous-estimée du fait des limites méthodologiques des études disponibles (5)

## 2. MOLÉCULES RESPONSABLES D'OSTÉONÉCROSE

### 2.1. Les biphosphonates

Ils inhibent la résorption osseuse en empêchant l'activité des ostéoclastes responsables de la lyse osseuse par différents mécanismes qui ne sont, à ce jour, pas totalement élucidés (1). Ils sont indiqués en tant qu'anti-tumoraux propres, anti-ostéoporotiques, anti-inflammatoires, anti-angiogéniques, et récemment en tant qu'antalgiques dans le syndrome douloureux régional complexe de type 1 (1, 9, 10, 11, 12, 13).

Il existe deux types de BP :

- les BP non nitrogénés (de première génération) avec un risque faible de production d'ostéonécroses (étidronate, clodronate, tiludronate).
- les BP nitrogénés (BP-N) (de deuxième et troisième générations) dont le risque est important (pamidronate, alendronate, risédronate, ibandronate, zolédronate) (1).

Le risque d'apparition d'ostéonécrose se trouve moins important pour les BP oraux que pour les BP administré par voie intraveineuse (14).

### 2.2. Les médicaments du traitement des maladies osseuses (déno-sumab)

Le déno-sumab est un anticorps qui neutralise la protéine médiatrice de la différenciation des ostéoclastes. Il bloque leur formation et empêche la destruction osseuse. Il est différent des BP car son action cesse rapidement une fois le traitement terminé (14).

Le déno-sumab 60 mg est indiqué dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique. Le risque de cas d'ostéonécrose des maxillaires pour ce type de traitement est faible (14).

Le déno-sumab 120 mg est indiqué dans le traitement préventif des complications osseuses de tumeur solide avec métastase osseuse (cancer du sein ou de la prostate à des stades avancés). Avec ces pathologies, l'incidence d'ostéonécrose des maxillaires a été estimée entre 1 et 2% (14).

### 2.3. Les molécules antiangiogéniques : sunitinib et bevacizumab

Ces deux molécules sont indiquées dans le traitement des cancers avancés non accessibles à une résection chirurgicale et pour le traitement des cancers métastatiques

du colon, du rectum, du pancréas, du sein, des poumons et des reins. Depuis 2010, des sociétés Française et Britannique ont communiqué la survenue de cas

d'ostéonécrose des maxillaires chez des patients cancéreux traités par ces molécules (14, 15, 16).

### 3. CONDUITE À TENIR

Selon plusieurs sociétés savantes, la décision thérapeutique doit tenir compte en premier lieu des facteurs favorisants (14, 17, 18).

#### 3.1. Facteurs favorisants

La genèse d'une ostéonécrose dépend de plusieurs facteurs susceptibles d'interrompre la vascularisation de manière directe (en cas de traumatismes ou d'ostéotomie) ou de manière indirecte par oblitération ou compression des vaisseaux sanguins (4). Ces facteurs de risques sont primordiaux pour évaluer la balance bénéfique/risque et pour établir un plan thérapeutique individualisé (1).

##### 3.1.1. Facteurs de risques liés à la molécule

Les BP nitrogénés (BP-N), le dénosumab, l'association de BP et d'antiangiogénique entraînent plus de risques d'ostéonécrose (19). Il est aussi plus fréquent dans les traitements anti-cancéreux que dans les traitements anti-ostéoporotiques (1). Un traitement prolongé et une dose accumulée augmente le risque. La voie intraveineuse expose le patient à plus de risque que la voie orale du fait de la biodisponibilité très différente (18).

##### 3.1.2. Facteurs de risques généraux

Ce sont les pathologies hématologiques (coagulopathies, leucopénie, anémie ...), l'immunosuppression, les pathologies métaboliques ou endocriniennes (hypercholestérolémie, diabète, carence en vitamine D, obésité ...), les polyarthrites rhumatoïdes, les pathologies vasculaires (maladie de Raynaud), les pathologies infectieuses (HIV, herpès zoster), les habitudes toxiques (alcool, tabac ...), les traitements concomitants (corticothérapies, chimiothérapie ...) et l'âge avancé (au-delà de 65 ans) (1, 4, 20).

##### 3.1.3. Facteurs de risques locaux

L'extraction dentaire est le facteur déclenchant le plus incriminé. Les obturations dentaires débordantes et les prothèses mal adaptées responsables de blessure peuvent aussi entraîner une ostéonécrose. La mauvaise hygiène bucco-dentaire est également un facteur de risque non négligeable (1).

### 3.2. Prévention de l'ostéonécrose chez un patient candidat à un traitement antirésorptif et/ou antiangiogénique

L'éducation thérapeutique consiste à informer et faire prendre conscience au patient des risques potentiels engendrés par le médicament. Le patient doit être en mesure d'informer les autres professionnels de santé de son traitement (17).

Un bilan bucco-dentaire est obligatoire. En présence de tout foyer infectieux (carie et parodontopathie), une prise en charge appropriée doit être envisagée avant le début du traitement anti-résorptif ou anti-ostéoporotique. L'hygiène bucco-dentaire doit être optimale. Un contrôle de l'état bucco-dentaire tous les quatre mois selon Campisi et al. et tous les six mois selon la SFSCMFCO est toujours recommandé (1, 14, 18, 21).

Tous les soins sont possibles sans précautions particulières. Le geste chirurgical doit être le moins traumatisant possible et accompagné d'une régularisation osseuse. Un temps de cicatrisation allant de 4 à 6 semaines avant l'instauration du traitement est recommandé. Les actes les plus à risques doivent être réalisés à distance de la thérapie (14).

### 3.3. Prévention des ostéonécroses chez les patients sous traitement antirésorptif et/ou antiangiogénique

Plusieurs études ont montré l'efficacité d'une santé orale optimale dans la

prévention et la réduction du risque d'ostéonécrose (14, 17). Un contrôle régulier de l'état bucco-dentaire est conseillé (14, 21).

### 3.4. Conduite à tenir en pratique odonto-stomatologique

#### 3.4.1. En chirurgie orale

##### a. L'anesthésie

Les dernières recommandations n'indiquent pas de limite à l'utilisation des vasoconstricteurs. Il est possible d'utiliser des anesthésiques adrénalinés à 1/200 000. Par contre, les techniques d'anesthésie intra-ligamentaire, intra-septale et intra-osseuse sont contre-indiquées (1).

##### b. La place de l'interruption du traitement

L'interruption momentanée du traitement peut être discutée entre le médecin prescripteur et l'odonto-stomatologiste.

Dans le cas des BP, selon l'International Task Force on Osteonecrosis of the Jaw, elle peut être proposée jusqu'à la cicatrisation des tissus mous. Par contre, elle n'est pas nécessaire selon les sociétés savantes Françaises (14, 17, 18).

Dans le cas du dénosumab, elle est recommandée en sautant une injection et en programmant les avulsions dans ce délai, sachant que le traitement est injecté toutes les 4 semaines en oncologie et tous les 6 mois dans une thérapie anti-ostéoporotique (1).



c. En préopératoire

Il est préférable d'évaluer les facteurs de risque, la possibilité ou non du report du traitement et la prévision des actes chirurgicaux (1).

Les extractions dentaires doivent être réalisées secteur par secteur avec un délai de deux mois d'intervalle entre deux interventions. Une antibioprofylaxie et une prescription antiseptique sont préconisées avant et après l'intervention (14).

d. En peropératoire

La technique adoptée doit permettre une fermeture muqueuse plus rapide et moins traumatisante. La régularisation des bords osseux est obligatoire. La tension exercée sur les tissus lors de la suture doit être minimale (1).

L'utilisation des préparations comme le *platelet rich in growth factor* (PRGF) ou plus récemment le *platelet rich in fibrin* (PRF) permet d'accélérer la cicatrisation. On peut aussi utiliser une colle biologique pour assurer l'herméticité des plaies (1, 18).

e. En postopératoire

Les antibiotiques et les antiseptiques locaux doivent être poursuivis jusqu'à la cicatrisation (4 à 6 semaines).

Il faut aussi contrôler l'évolution de la cicatrisation muqueuse et osseuse sous-jacente (1).

Le médecin prescripteur doit être informé des soins effectués et des complications rencontrées (1).

3.4.2. En orthopédie dento-faciale

Pour diminuer le risque d'ostéonécrose, Cheng et al. en 2005, proposent de faire une extraction dentaire atraumatique par extrusion orthodontique (21).

Cette méthode consiste à tracter une dent dans le sens de l'éruption par le biais d'un appareil multiattache (21).

Le déplacement dentaire est contrôlé radiologiquement. La durée moyenne de l'extrusion est de 5,8 semaines selon Regev et al. Une contention après l'extrusion est indiquée pour permettre le remodelage parodontal (22).

Cette technique est à proscrire en présence d'une ankylose ou d'une hypercémentose car celles-ci peuvent entraîner l'ingression des dents d'ancrage (22).

Le traitement orthodontique est possible devant une thérapie anti-ostéoporotique, et contre-indiqué devant un traitement à visée anti-résorptif (22).

La durée du traitement peut être allongée, le mouvement dentaire ralenti et la fermeture des espaces laissés par le déplacement incomplète (22).

3.4.3. En parodontologie et en implantologie

Les soins parodontaux non chirurgicaux (détartrage) pour maintenir la santé orale sont possibles. La chirurgie parodontale et la chirurgie implantaire sont réalisables en cas de la thérapie anti-ostéoporotique, et

proscrites devant un traitement à visée anti-résorptive (1, 21).

#### 3.4.4. En odontologie conservatrice et endodontie

L'indication des soins restaurateurs et cosmétiques n'est pas discutée.

Les traitements endodontiques sont indiqués mais la mise en place de la digue doit être atraumatique. Il faut éviter tout dépassement apical des matériels d'alésage et des matériaux d'obturations. Une antibioprofylaxie peut être préconisée en fonction des facteurs associés (comorbidités, pulpe gangrénée etc...) (1).

Selon Campisi et al, la chirurgie endodontique est possible devant une thérapie anti-ostéoporotique, et à éviter devant un traitement à visée anti-résorptive (20).

#### 3.4.5. En prothèse

Le port de prothèse est envisageable mais il faut que sa confection et sa mise en place respectent les muqueuses buccales.

Des contrôles réguliers doivent être effectués pour anticiper toute infection (1).

#### 3.5. Prise en charge des ostéonécroses du maxillaire

La prise en charge doit être la plus précoce possible. Elle peut être conservatrice ou chirurgicale (1).

##### 3.5.1. Prise en charge conservatrice

Elle consiste à prévenir les complications liées à la chirurgie, à maintenir une hygiène

bucco-dentaire optimale, à instaurer un contrôle régulier de l'état bucco-dentaire et à éliminer tout foyer infectieux potentiel. La prescription d'antiseptique et d'antibiotique est recommandée (14).

Selon l'International Task Force on Osteonecrosis of the Jaws, la thérapeutique conservatrice doit être poursuivie dans le cas où la pathologie ne progresse pas, la douleur est contrôlée et le traitement anti-résorptif n'a pas été interrompu (18).

##### 3.5.2. Prise en charge chirurgicale

Elle donne de bons résultats que ce soit une simple séquestrotomie des bords osseux ou une résection complète des os lésés. Une mandibulotomie ou une maxillotomie peuvent être envisagées en présence d'une fistule exo-buccale ou de communication bucco-sinusienne ou bucco-nasale. La cicatrisation peut être optimisée en utilisant le PRGF ou le PRF (14, 18).

##### 3.5.3. Traitements adjuvants

Le laser associé ou non à un traitement conservateur ou chirurgical contribue à l'obtention d'un bon résultat (14).

L'ozonothérapie et/ou l'oxygène hyperbare ont également montré leur efficacité. Des études ont pu montrer un résultat positif dans la guérison muqueuse après l'application d'oxygène huileux sur une zone nécrosée (14).



## CONCLUSION

La prévention est la meilleure façon d'éviter l'ostéonécrose des maxillaires. Le patient doit être conscient des risques potentiels engendrés par le médicament et doit aussi être en mesure d'informer les professionnels de santé de son traitement. Dans chaque acte médical, un échange d'informations entre l'oncologue et l'odonto-stomatologiste est capitale pour anticiper la survenue des complications.

Actuellement, les moyens utilisés dans la prise en charge de l'ostéonécrose font encore

l'objet de controverses et le protocole de traitement est discuté. Le diagnostic précoce permet d'optimiser sa prévention. Des études bien menées dans ce domaine sont alors nécessaires.

Pour Madagascar, des recherches sont nécessaires pour connaître la prévalence exacte de cet effet indésirable, pour comprendre son étiopathogénie, pour mieux cibler sa prise en charge et surtout pour mieux adapter les doses thérapeutiques.

## REFERENCES

1. Schmouchkovitch A, Remaud M, Simon H, Herry H, LeToux G, Boisramé S. Les médicaments inducteurs d'ostéonécroses des maxillaires. *PresseMed.* 2017, <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2017.10.009>. Consulté le mois de Janvier 2018.
2. Abi Najm S, Lesclous P, Tommaso L, Bouzouita I, Carrel J P, Samson J. Ostéonécrose des maxillaires due aux bisphosphonates (2e partie) : expérience genevoise. *Med Buccale Chir Buccale* 2008 ; 14 : 63-84. Consulté le mois de Janvier 2018.
3. Wang J, Goodger N M, et Pogrel M A. Osteonecrosis of the jaws associated with cancer chemotherapy. *J Oral Maxillofac Surg* 2003 ; 61 :1104–11071.
4. Magremanne M, Aubert C, Vervaeet C, Dufasne L, Evrard L et Daelemans P. Osteonecrosis of the jaws and bisphosphonates : a case report and literature review. *Rev Med Brux* 2007 ; 28 : 453-8.
5. Gunepin M, Derache F, Jaureguibery JPD, Bladé JS, Gisserot O, Cathelinaud O, Bédrune B, Rivière. Ostéonécroses des maxillaires dues aux bisphosphonates administrés par voie intraveineuse : incidence et facteurs de risque. *Med Buccale Chir Buccale* 2013 ;19 : 21-31.
6. Wood J, Bonjean K, Ruetz S, Bellahcene A, Devy L, Foidart JM,

- Castronovo V, Green JR. Novel antiangiogenic effects of the bisphosphonate compound zoledronic acid. *J Pharm Exp Therapeutics* 2002 ; 302 : 1055-61.
7. Ruggiero S, Fantasia J, Carlson E : Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw : background and guidelines for diagnosis, staging and treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006 ; 102 : 433-41.
8. Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR. Narrative review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Inter Med* 2006;144:753–61.
9. Senaratne SG, Pirianov G, Mansi JL, Arnett TR, Colston KW. Bisphosphonates induce apoptosis in human breast cancer cell lines. *Br J Cancer* 2000 ; 82: 1459-68.
10. Amital H, Applbaum H, Aamar S, Daniel N, Rubinow A. Sapho syndrome treated with pamidronate: an open-label study of 10 patients. *Rheumatology* 2004; 43: 658-61.
11. Bezzi M, Hasmim M, Bieler G, Dormond O, Ruegg C. Zolendronate sensitizes endothelial cells to tumor necrosis factor-induced programmed cell death: evidence for the suppression of sustained activation of focal adhesion kinase and protein kinase B/Akt. *J Biol Chem* 2003; 278: 43603-14.
12. Chevreau M, Romand X, Gaudin P, Juvin J, Baillet A. Bisphosphonates for treatment of Complex Regional Pain Syndrome type 1: A systematic literature review and meta-analysis of randomized controlled trials versus placebo. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2017.03.009> ; 1297-319X/© 2017. Elsevier Masson SAS.
13. Société française de stomatologie et de chirurgie maxillo-faciale et chirurgie orale. Recommandations « Ostéonécrose des mâchoires en chirurgie oro-maxillo-faciale et traitements médicamenteux à risque (antirésorpteurs osseux, antiangiogéniques) » ; 2013, <http://www.sfscmfco.fr/>.
14. Afssaps “Ostéonécrose de la mâchoire chez des patients traités par sunitinib et ayant reçu précédemment ou de façon concomitante des bisphosphonates” December 2010. [afssaps.sante.fr](http://afssaps.sante.fr)
15. MHRA “Osteonecrosis of the jaw in cancer patients in association with bevacizumab, Avastin® and concomitant or previous use of bisphosphonates” November 2010. [www.mhra.gov.uk](http://www.mhra.gov.uk).
16. Société française de chirurgie orale. Recommandations « Prise en charge des foyers infectieux bucco-dentaires » ;2012, <http://societechirorale.com>.
17. Khan A A, Morrison A, Hanley D A, Felsenberg D, McCauley L K, O’Ryan

F,et al. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw : a systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res* 2015 ;30(1) :3–23.

18. Fizazi K, Carducci M, Smith M, Damião R, Brown J, Karsh L, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer : a randomised, double-blind study. *Lancet* 2011 ;377 :813–22.

19. Assouline-Dayana Y, Chang C, Greenspan A, Shoenfeld Y, Gershwin M E : Pathogenesis and Natural History of Osteonecrosis. *Semin Arthritis Rheum* 2002 ; 32 : 94-124.

20. Campisi G, Fedele S, Fusco V, Pizzo G, Di Fede O, Bedogni A. Epidemiology,

clinical manifestations, risk reduction and treatment strategies of jaw osteonecrosis in cancer patients exposed to antiresorptive agents. *Future Oncol* 2014;10(2):257–75.

21. Bennani A, Rerhrhaye W, Soualhi H, El Wady W. Non traumatic tooth extraction in patients treated by bisphosphonate. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 2008;109:405-407. Elsevier Masson.

22. Jame J, Zahrowski. Optimized orthodontic treatment in patients taking bisphosphonates for osteoporosis. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2009 ; 135 : 361-74.