

# Bisphosphonates et pratique bucco-dentaire.

## Mots clés :

Bisphosphonates  
Ostéonécroses  
Chirurgie dentaire



## Keywords:

Bisphosphonates  
Osteonecrosis  
Dental surgery

## *Biphosphonates and dental practice.*

Ph. LESCLOUS\*, S. ABI NAJM\*\*, J. SAMSON\*\*\*.

\* PU-PH, Faculté de Chirurgie Dentaire Paris Descartes.

\*\* Maître Assistant, École de Médecine Dentaire, Genève (Suisse).

\*\*\* Professeur, École de Médecine Dentaire, Genève (Suisse).

## RÉSUMÉ

Les bisphosphonates sont des molécules antirésorbantes osseuses qui peuvent occasionner des effets indésirables, en particulier une ostéonécrose maxillaire ou mandibulaire. Il est bien étayé aujourd'hui que la nature chimique du bisphosphonate, sa voie d'administration et sa durée de prescription sont des facteurs de risque importants. D'autres, plus mineurs, sont avancés. Il n'en demeure pas moins que la grande majorité des patients traités par bisphosphonates présente très peu de risque de telles ostéonécroses et peut être prise en charge dans tout cabinet dentaire.

## ABSTRACT

Bisphosphonates are antiresorptive bone molecules that bring significant therapeutic benefits. However, their major adverse effects, osteonecrosis of the jaw, should encourage any practitioner to investigate on the intake of these drugs and recognize the inherent risks related to the way it is prescribed. It is now well documented that the chemical nature of bisphosphonate, its route of administration and its duration of prescription are important risk factors including other latest minor risks. The fact remains that the vast majority of patients treated with bisphosphonates present little risk of such osteonecrosis and can be treated in all dental clinics.



## Introduction

Depuis quelques années, les bisphosphonates (BPs) et le risque inhérent d'ostéonécrose des maxillaires (ONMBPs) chez les patients traités par BPs abreuvent la presse professionnelle. Dès 1995, Starck et Epker rapportent un échec implantaire qu'ils attribuent aux BPs. Mais c'est en 2003 que Wang et al. puis Marx décrivent de manière plus exhaustive cette affection qu'ils imputent directement aux BPs, en particulier aux plus puissants d'entre eux, les aminoBPs. Depuis 2003, plusieurs centaines de publications sur ce sujet ont vu le jour. La défiance de notre profession vis à vis de ces médicaments est non seulement alimentée par un risque d'ONMBPs difficilement quantifiable mais bien réel, mais aussi par l'absence de traitement efficace, reproductible et universel de cette complication ainsi que par la pauvreté des explications étayées quant à son mécanisme générateur. Cette ignorance est à l'origine de la multiplicité des recommandations de bonnes pratiques cliniques chez ces patients et parfois même de leur non concordance. Cependant des avancées récentes dans plusieurs de ces domaines permettent aujourd'hui de mieux appréhender les soins bucco-dentaires chez les patients traités par BPs.

## Les bisphosphonates :

**molécules antirésorbantes osseuses d'une grande efficacité thérapeutique.**

Les BPs sont des analogues structuraux des pyrophosphates inorganiques, prescrits pour leur propriété antirésorbante osseuse dans le traitement des maladies ostéopéniques malignes (myélome multiple, métastases osseuses de tumeurs solides : sein, prostate, ...) ou bénignes (ostéoporose, maladie de Paget, ...). Les BPs, une fois absorbés, se fixent de façon sélective sur la structure cristalline de l'hydroxyapatite de la phase minérale du tissu osseux. Ils sont alors phagocytés par les ostéoclastes lors de leur activité de résorption et vont provoquer leur apoptose en induisant des défauts de maturation de protéines essentielles au bon fonctionnement ostéoclastique (Rogers et coll., 2000). Ils sont alors relargués in situ de sorte que la durée de survie intra-osseuse des BPs est extrêmement longue, plusieurs années, peut-être même supérieure à 10 ans (Woo et coll., 2006).

Ces molécules existent sous deux formes physico-chimiques, les BPs sans groupement amine, historiquement les premiers apparus, et les BPs avec groupement amine, actuellement les plus puissants et donc les plus utilisés (**Tab. 1**). Ces molécules constituent un progrès important dans la prise en charge des patients atteints de ces maladies avec des bénéfices thérapeutiques indéniables. Administrés au long cours par voie IV, les aminoBPs réduisent de façon significative la survenue et la progression de métastases osseuses d'origine maligne et des complications osseuses associées (fractures, com-

## Introduction

In recent years, Bisphosphonates (BPs) and the inherent risk of osteonecrosis of the jaws (BRONJ) in patients treated by BPs have been overwhelming the scientific journals. In 1995, Starck and Epker reported an implant failure that they attributed to the BPs. But it was in 2003 that Wang et al. then Marx described in detail the condition that they attributed directly to BPs, especially the most powerful among them, the amino-BPs. Since 2003, several hundreds of publications on the subject were written. Skepticism of our profession towards these drugs is not only driven by the risk of BRONJ that is difficult to quantify yet very real, but also by the lack of effective treatment, the reproducible and comprehensiveness of this complication as well as poor substantial explanations as to its generating mechanism. This ignorance is the cause of the multiplicity of recommendations for good clinical practice in these patients and sometimes their discordance. However recent advances in several of these fields can now allow better understanding of the oral care in patients treated with BPs.

## Bisphosphonates:

**antiresorptive bone molecules of great therapeutic efficacy.**

BPs are structural analogues of inorganic pyrophosphates, prescribed for their bone antiresorptive property in the treatment of malignant (multiple myeloma, bone metastasis of solid tumors: breast, prostate, etc.) or benign osteopenic diseases (osteoporosis, Paget's disease, etc.). The BPs, once absorbed, bind selectively to the crystalline structure of hydroxyapatite mineral phase of bone tissue. They are then phagocytosed by osteoclasts during their resorbing activity and causing their apoptosis by inducing defects in the maturation of proteins essential for the proper osteoclastic functioning (Rogers et al., 2000). They are then leached in situ so that the survival time of intraosseous BPs is extremely long, several years, perhaps even more than 10 years (Woo et al., 2006).

These molecules exist in two physicochemical forms: the BPs without the amine group, historically the first to appear and the BPs with amine group, currently the most powerful and therefore most used (**Tab. 1**). These molecules, with definite therapeutic benefits, represent an important progress in the management of patients with osteopenic diseases. Administered through IV at long-term, the aminoBPs reduces significantly the occurrence and progression of malignant bone metastasis and associated bone complications (fractures, compression of the spinal cord, pain, etc.) (Rosen et al., 2003). Per os and recently by IV, these aminoBPs



pression de la moelle épinière, douleurs, ...) (Rosen et coll., 2003). Par voie orale et plus récemment par voie IV, les aminoBPs ont montré une action positive sur la densité minérale osseuse et sur les complications de l'ostéoporose (fractures de l'extrémité supérieure du fémur, tassements vertébraux, ...) (Black et coll., 2007). Mieux encore, dans ce cadre, les aminoBPs réduisent la mortalité induite par ces complications osseuses (Lykes et coll., 2007). Les aminoBPs sont donc aujourd'hui des molécules indispensables en thérapeutique osseuse.

showed a positive action on the bone mineral density and on the complications of osteoporosis (fractures of the superior end of the femur, compression of the spinal column, etc.) (Black et al., 2007). Better yet, in this context, the aminoBPs reduce the mortality induced by these bone complications (Lykes et al., 2007). Therefore, the aminoBPs are presently the molecules essential for bone therapy.

**Tableau 1 - Table 1**

	<b>DC-CN</b>	<b>DCI-INN</b>	<b>Per os</b>	<b>IV</b>	<b>RP-PR</b>	<b>Indications</b>
<b>BPs non nitrogenés</b> <i>Non-nitrogenous BPs</i>	Didronel®	Etidronate	*		1	Ostéoporose <i>Osteoporosis</i>
	Clastoban®	Clodronate	*	*	10	Onco-hématologie <i>Oncohematology</i>
	Lytos®		*	*		
	Skélid®	Tiludronate	*		10	Maladie de Paget <i>Paget's disease</i>
<b>Amino-BPs</b> <i>AminoBPs</i>	Aredia®	Pamidronate		*	100	Onco-hématologie <i>Oncohematology</i> Maladie de Paget <i>Paget's disease</i>
	Osteopam®					
	Fosamax® Fosavance® Adroavance®	Alendronate	*		1 000	Ostéoporose <i>Osteoporosis</i>
	Actonel®		*			
	Bonviva® Bondronat®	Ibandronate	*	*	10 000	Ostéoporose <i>Osteoporosis</i> Onco-hématologie <i>Oncohematology</i>
	Zoneta® Aclasta®			*		
	Zoledronate		*			

**BPs commercialisés en France (janvier 2011)** - DC : dénomination commerciale, DCI : dénomination commune internationale, RP : rapport de puissance, IV : intra-veineux. **BPs commercialized in France (January 2011)** - CN: commercial name, INN: international nonproprietary name, PR: power ratio, IV: intravenous.





## Les ostéonécroses des maxillaires associées aux bisphosphonates (ONMBPs)

### Définition

Selon l'American Society of Bone and Mineral Research (ASBMR in Khosla et coll. 2007), l'ONMBPs se traduit par une exposition d'os nécrosé dans la cavité buccale depuis au moins 8 semaines chez un patient traité ou ayant été traité par BPs, sans antécédent d'irradiation cervico-faciale et en l'absence de toute métastase dans les maxillaires (fig. 1). Cette définition, essentiellement clinique, permet de distinguer l'ONMBPs d'un retard de cicatrisation (délai de 8 semaines), d'une ostéoradionécrose (absence d'irradiation cervico-faciale) et d'une métastase maxillaire ou mandibulaire d'un processus malin (ce qui suppose l'examen histologique d'un échantillon osseux). Cette définition tient aussi compte de la durée de vie de plusieurs années des BPs dans le du tissu osseux puisqu'elle légitime les ONMBPs chez des patients ayant été traités par ces médicaments.

## Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ)

### Definition

According to the American Society of Bone and Mineral Research (ASBMR) (Khosla et al. 2007), the BRONJ results in exposure for at least 8 weeks of necrotic bone in the oral cavity of patients receiving or having been treated with BPs without history of head and neck irradiation and in the absence of metastasis in the maxilla (fig. 1). This essentially clinical definition distinguishes the BRONJ from a delayed in healing (8 weeks), an osteoradionecrosis (absence of head and neck irradiation) and from a maxillary or mandibular metastasis of a malignant process (which involves histological examination of a bone sample). This definition also takes into account of the existence of several years of BPs in the bone as it justifies BRONJ in patients treated with these drugs.



**Fig. 1 :** ONMBP maxillaire droite chez une patiente traitée depuis plus de 3 ans par pamidronate IV pour métastases osseuses d'un adénocarcinome mammaire.  
*BRON of the right maxilla of a patient treated for more than 3 years with IV pamidronate for bone metastasis of a mammary adenocarcinoma.*

## Épidémiologie

Quelques études prospectives permettent d'avoir une estimation de la prévalence des ONMBPs dans une population définie. Chez des patients atteints d'une ostéopathie maligne traités par aminoBPs IV, l'incidence moyenne des ONMBPs varie de 1 à 11 % (Bamias et coll., 2005 ; Durie et coll., 2005 ; Dimopoulos et coll., 2006 ; Zervas et coll., 2006 ; Hoff et coll., 2010). Dans une population ostéoporotique bien identifiée, traitée le plus souvent par aminoBPs oraux, les données les plus fiables sont fournies par Felsenberg et coll. en 2006 qui rapportent une prévalence de 1 : 100 000 patients. Chez le même type de patients, avec le même traitement, mais dans une population mal identifiée, Mavrokokki et coll. en 2007 aboutissent à une prévalence plus importante, variant de 10 : 100 000 à 40 : 100 000 en l'absence de tout acte chirurgical. Malgré leur disparité, ces chiffres permettent de conclure que l'association aminoBPs et ONMBPs est peu fréquente pour les ostéopathies malignes et extrêmement rare dans le traitement de l'ostéoporose.

## Aspect clinique

L'ONMBPs se traduit généralement par une exposition osseuse dans la cavité buccale, plus ou moins douloureuse, sans tendance à la guérison spontanée; l'os exposé est blanc jaunâtre ou grisâtre, de consistance dure. La muqueuse en périphérie est fréquemment érythémateuse, œdématisée, voire ulcérée (fig. 1). Cette exposition osseuse est parfois accompagnée d'une suppuration.

Mais en réalité, l'aspect clinique est très variable et dépend du stade évolutif de l'ONMBPs. Initialement, l'ONMBPs se traduit par une inflammation modérée de la muqueuse de surface, peu douloureuse, sans limites nettes (fig. 2), reflet du processus ostéonécrotique sous-jacent (Lesclous et coll. 2009).

## Epidemiology

Some prospective studies allow an estimate of the prevalence of BRONJ in a designated population. In patients with malignant bone disease treated by IV aminoBPs, the average incidence of BRONJ varies from 1 to 11% (Bamias et al., 2005; Durie et al., 2005; Dimopoulos et al., 2006; Zervas et al., 2006; Hoff et al., 2010). In a well-identified osteoporotic population, most often treated by oral aminoBPs, the most reliable data are provided by Felsenberg et al. in 2006, which reported prevalence of 1:100 000 patients. In the same type of patients, with the same treatment, but in a poorly identified population, Mavrokokki et al. in 2007 resulted in a higher prevalence, ranging from 10:100 000 to 40:100 000 in the absence of any surgical act. Despite their differences, these figures allow to conclude that the association aminoBPs and BRONJ is uncommon for malignant bone disease and extremely rare in the treatment of osteoporosis.

## Clinical aspect

The BRONJ usually results in an exposed bone in the oral cavity, more or less painful, no tendency to spontaneous healing, the exposed bone is yellowish white or grayish and of hard consistency. The peripheral mucous membrane is often erythematous, oedematous or ulcerated (fig. 1). This bone exposure is sometimes accompanied by suppuration. But in reality, the clinical appearance is highly variable and depends on the evolutionary stage of the BRONJ. Initially, the BRONJ results in a moderate inflammation of the mucous surface lining, painless, without clear boundaries (fig. 2), a reflection of the underlying osteonecrotic process (Lesclous et al. 2009).



**Fig. 2 :** ONMBP mandibulaire débutante chez une patiente traitée depuis 2 ans par acide zolédronique IV pour métastases osseuses d'un carcinome pulmonaire. L'os nécrotique est perceptible sous la fine muqueuse érythémateuse.

*Early mandibular BRON in a patient treated for 2 years with IV zoledronic acid for bone metastasis of a pulmonary carcinoma. The necrotic bone can be seen under the thin erythematous mucous membrane.*



L'extension de l'ONMBPs entraîne l'apparition de mobilités dentaires, voire la chute spontanée des dents, souvent attribuée à tort à une atteinte parodontale (fig. 3a-b) ; (Abi Najm et coll., 2005 ; Abi Najm et coll., 2008). En l'absence de traitement approprié ou si la prise en charge est inefficace, l'exposition osseuse s'étend. Cette extension s'accompagne le plus souvent d'une surinfection bactérienne fréquemment associée à des complications loco-régionales: cellulite (fig. 4), fistule muqueuse ou cutanée (fig. 5), sinusite maxillaire (fig. 6), de douleurs et d'une gêne fonctionnelle parfois importante.

The extension of the BRONJ leads to the appearance of tooth mobility, or the spontaneous loss of teeth, often erroneously attributed to periodontal disease (fig. 3a-b); (Abi Najm et al., 2005; Abi Najm et al., 2008). In the absence of appropriate or if the treatment is ineffective, the bone exposure broadens. This increase is often accompanied by a secondary bacterial infection often associated with locoregional complications: cellulitis (fig. 4), mucus or cutaneous fistula (fig. 5), maxillary sinusitis (fig. 6), pain and sometimes, significant functional impairment.

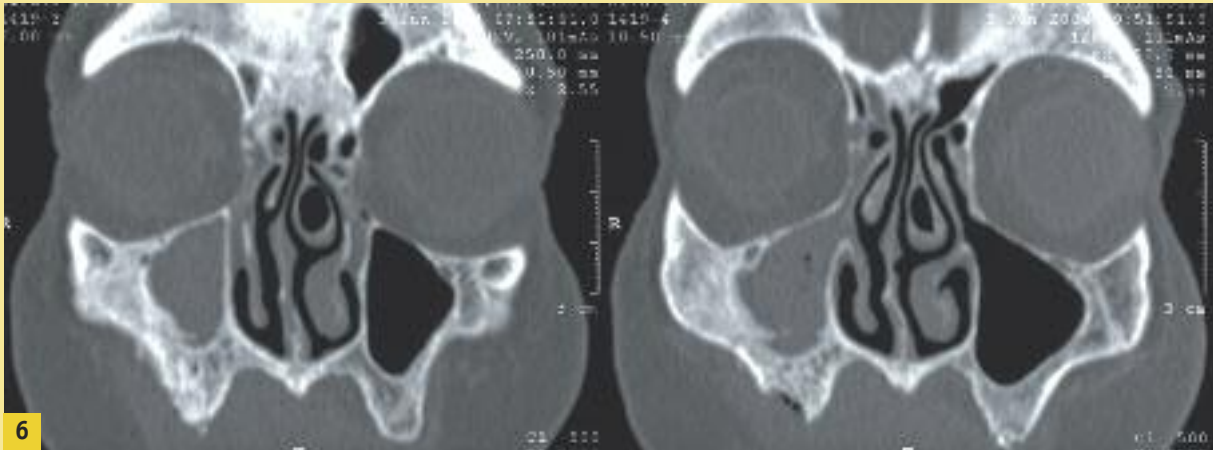


**Fig. 3a :** perte spontanée de la 37 chez un patient atteint d'un myélome multiple traité par pamidronate IV puis par acide zolédronique IV depuis plus de 6 ans, révélant une ONMBP sous jacente. **3b :** l'orthopantomogramme ne montre aucun processus infectieux osseux associé.  
**Fig. 3a:** spontaneous loss of tooth 37 in a patient with multiple myeloma treated with IV pamidronate then by IV zoledronic acid for more than 6 years. View reveals underlying BRONJ. **3b:** panoramic x-ray does not show any associated infection.



**Fig. 4 :** même patient que la figure 3. Une cellulite génienne basse gauche est associée à l'ONMBPs.  
*Same patient in figure 3. A lower left cellulitis is associated with BRONJ.*

**Fig. 5 :** même patiente que la figure 2. Des fistules cutanées sous mentales sont associées au développement de l'ONMBPs.  
*Same patient in figure 2. Submental cutaneous fistulas are associated in the development of BRONJ.*



**Fig. 6 :** même patiente que la figure 1. Le CT objective l'atteinte généralisée du maxillaire droit avec de nombreuses zones ostéolytiques et quelques zones d'ostéocondensation. La sinusite maxillaire homolatérale est parfaitement objectivée.  
*Same patient in figure 1. The CT scan shows a generalized involvement of the right maxilla with several osteolytic and some osteocondensation zones. The homolateral maxillary sinusitis is clearly objectified.*

### Aspect en imagerie

En imagerie conventionnelle (cliché rétro-alvéolaire, orthopantomogramme), les signes radiologiques sont souvent absents en début d'évolution même lorsque l'ostéonécrose est déjà visible en bouche. Tout au plus peut-on noter parfois des images d'ostéocondensations inhomogènes (Raje et coll., 2008) qui sont probablement le reflet de l'hyperminéralisation consécutive et à la diminution du remodelage osseux engendrée par les BPs. L'élargissement de l'espace desmodontal, sans atteinte parodontale, est un signe d'appel assez précoce qui reflèterait l'inadaptabilité de l'os alvéolaire hyperminéralisé aux contraintes mécaniques transmises par les dents (fig. 7a-b). Des images d'ostéolyse mal définies, plus ou moins pommelées, apparaissent plus tard. La persistance des alvéoles dentaires, sans aucun signe de cicatrisation osseuse plusieurs mois après des extractions constitue également une image fréquemment retrouvée (fig. 8a-b-c). Le CT-Scan fournit des images plus précoces que l'imagerie conventionnelle, parfois même avant l'apparition des signes cliniques (Junquera et al. 2008, Raje et al. 2008, Lesclous et coll., 2009). Des zones de condensation osseuse voisinent avec des zones d'ostéolyse et de fragmentation osseuse (fig. 6). A un stade plus tardif, la formation d'un séquestre est souvent observée (fig. 9a-b). Le CT-Scan permet également de confirmer la sinusite systématiquement associée aux ONMBPs touchant les régions postéro-latérales maxillaires (fig. 6). Le CT-Scan constitue donc l'examen de choix pour le diagnostic précoce et le bilan d'extension des ONMBPs.

### Imagery aspect

In conventional imagery (retro-alveolar film, panoramic x-ray), the radiographic signs are often absent at the start of the evolution even when osteonecrosis is already visible in the mouth. At most, we can note some images of inhomogeneous osteosclerosis (Raje et al., 2008), which probably reflects the consecutive hypermineralisation and the reduction of bone remodeling generated by the BPs. The enlargement of the periodontal ligament space, without periodontal disease, is an early sign that would reflect the inadaptability of the hypermineralized alveolar bone to the mechanical stress transmitted by the teeth (fig. 7a-b). Images of ill-defined osteolysis, more or less dappled, appear later. The persistence of alveolar sockets without any sign of bone healing several months after the extractions is also an image frequently found (fig. 8a-b-c).

The CT scan provides images earlier than conventional imagery, sometimes even before the appearance of the clinical signs (Junquera et al. 2008, Raje et al. 2008, Lesclous et al., 2009). Surrounding areas of bone condensation with zones of osteolysis and bone fragmentations (fig. 6). At a later stage, the formation of a sequestrum is often observed (fig. 9a-b). The CT scan also confirms the systematic association of sinusitis with BRONJ affecting the posterior-lateral maxilla (fig. 6). The CT scan is therefore the examination of choice for early diagnosis and extension assessment of BRONJ.



7a



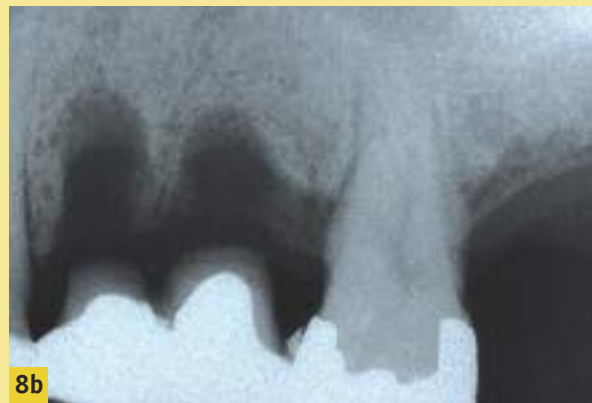
7b

**Fig. 7a :** ONMBP mandibulaire gauche révélée par l'extraction de la 38 chez un patient traité pour un adénocarcinome prostatique avec métastases osseuses par acide zolédronique IV depuis un peu plus de 2 ans. **7b :** l'orthopantomogramme montre un élargissement desmodontal au niveau de la 37 avec une légère réaction ostéocondensante périphérique.

**Fig. 7a:** left mandibular BRON was underlined by the extraction of tooth 38 in a patient treated with IV zoledronic acid for more than 2 years for prostate adenocarcinoma with bone metastasis. **7b:** the panoramic x-ray show widening of the lamina dura of tooth 37 with little peripheral osteocondensing reaction.



8a



8b



8c

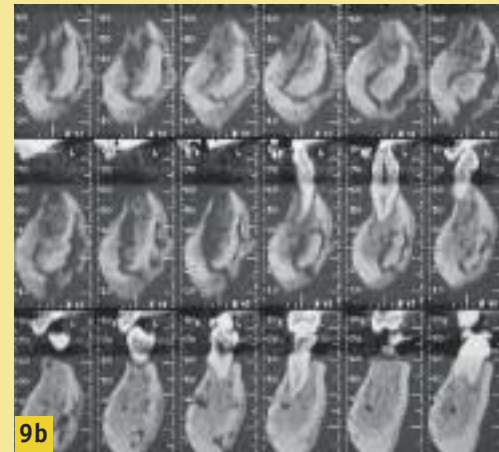
**Fig. 8a :** 24 et 25 douloureuses, mobiles et présentant un élargissement desmodontal vont être extraites chez cette patiente atteinte d'un carcinome cervical utérin avec métastases osseuses, traitée depuis un peu plus d'un an par acide zolédronique IV. **8b :** un an plus tard, alors que la restauration prothétique de l'édentement est achevée, un cliché retro-alvéolaire montre la persistance des alvéoles osseuses soulignant l'extrême faiblesse du remaniement osseux cicatriciel post-extractionnel. **8c :** ces extractions ont révélé une ONMBP.

**Fig. 8a:** pain, mobility and widening of the lamina dura on teeth 24 and 25 that will be extracted in this patient with cervical uterine carcinoma with bone metastasis, treated for more than a year with IV zoledronic acid. **8b:** a year later, when the prosthesis was completed, the retro-alveolar x-ray showed the persistence of bone sockets showing the extreme sluggishness in the post-extraction bone healing. **8c:** these extractions underlined a BRONJ.





9a



9b

**Fig. 9 :** même patiente que la figure 2. **9a :** en coupe axiale, le CTScan objective un volumineux séquestre symphysaire. Remarquez le haut degré de minéralisation de toute la mandibule suggérant un remodelage osseux très altéré. **9b :** les reconstitutions 2D obliques précisent l'étendue de ce séquestre.

**Fig. 9:** same patient in figure 2s. **9a:** the CT scan axial cut shows a large sequestrum of the symphysis. Notice the high degree of mineralization of the entire mandible suggesting a much altered bone remodeling. **9b:** oblique 2D reconstructions identify the extent of this sequestration.

## Facteurs de risque d'ONMBPs

Les quelques études bien menées sur le plan méthodologique permettent de dégager certains facteurs de risque que tout praticien doit connaître et rechercher pour appréhender au mieux le risque d'ONMBPs.

## Risk factors of BRONJ

The few well-conducted studies methodologically possible to identify certain risk factors that every practitioner must know and seek to better understand the risk of BRONJ.

### Tableau 2 - Table 2

#### Facteurs suspectés ou établis pour l'augmentation du risque d'ONMBP

#### Suspected or proven factors leading to the increase in the risk of BRONJ

##### FACTEURS DE RISQUE DES ONMBPS - RISK FACTORS OF BRONJ

###### FACTEURS ASSOCIÉS AU TRAITEMENT BP - FACTORS ASSOCIATED IN THE TREATMENT OF BPS

**Nature de la molécule :** amino-BP.

**Voie d'administration :** IV+++ ; per os--.

**Puissance :** en IV, zoledronate > pamidronate.

**Durée de traitement :** en IV, dès les premiers mois ; per os, après 3 ans de traitement continu.

**Nature of the molecule:** amino-BP.

**Route of administration:** IV+++; per os--.

**Strength:** in IV, zoledronate > pamidronate.

**Duration of treatment:** in IV, as of the first months; per os, after 3 years of continuous treatment.

###### FACTEURS GÉNÉRAUX - GENERAL FACTORS

**Traitements médicaux associés :** chimiothérapie cytotoxique, corticothérapie.

**Addiction tabagique.**

**Pathologie primaire :** pathologie maligne > ostéoporose.

**Pathologies associées :** obésité, diabète, HTA.

**Associated medical treatments:** cytotoxic chemotherapy, corticotherapy.

**Tobacco addiction.**

**Primary pathology:** malignant pathology > osteoporosis

**Associated pathology:** obesity, diabetes, AHT.

###### FACTEURS LOCAUX - LOCAL FACTORS

**Geste chirurgical intéressant le tissu osseux.**

**Hygiène buccale de mauvaise qualité.**

**Port d'une prothèse amovible.**

**Présence de foyers parodontaux.**

**Facteurs anatomiques :** mandibule > maxillaire, reliefs osseux.

**Surgical acts involving bone tissue.**

**Poor oral hygiene.**

**Wearing removable prosthesis.**

**Presence of periodontal disease.**

**Anatomical factors:** mandible > maxilla, bone prominences.



### Facteurs inhérents au traitement BPs

- Nature et puissance de la molécule BPs : la quasi-totalité des ONMBPs survient avec les aminoBPs les plus puissants au premier rang desquels l'acide zoledronique (AAOMS in Ruggiero et coll., 2009).
- Voie d'administration du BPs : il s'agit d'un facteur de risque déterminant. En effet, plus de 93 % des ONMBPs rapportées concernent des patients traités par aminoBPs IV (Edwards et al. 2008, Silverman et coll., 2009). Cette voie d'administration est principalement utilisée pour les patients atteints d'une ostéopathie maligne ; elle l'est aussi de manière croissante pour le traitement de l'ostéoporose, mais aucun cas d'ONMBPs n'a encore été, à ce jour, rapporté pour le traitement IV de l'ostéoporose (Grbic et coll. 2008). Cependant, il convient de rester vigilant car l'introduction de cette voie d'administration pour le traitement de l'ostéoporose est très récente. La voie orale représente donc un facteur de risque extrêmement faible et, si l'alendronate est le plus souvent incriminé, c'est probablement parce qu'il est le plus prescrit. Quelques cas d'ONMBPs sont également rapportés avec le risédronate et l'ibandronate per os (Ruggiero et coll., 2004).
- Durée de traitement : il s'agit là encore d'un facteur de risque déterminant. Le risque d'ONMBPs croît de manière exponentielle avec le temps d'exposition aux BPs ; plus exactement avec la dose cumulée et la biodisponibilité des BPs qui ont une très longue durée de vie intra-osseuse et une absorption très faible par voie orale. Chez les patients traités par aminoBPs IV, le risque apparaît dès les premiers mois de traitement et augmente de manière significative après 18 à 24 mois de traitement avec le zoledronate et 60 mois avec le pamidronate (Bamias et coll., 2005 ; Hoff et coll., 2010). Cette corrélation dose/risque est simplement évoquée mais non validée statistiquement chez les patients ostéoporotiques traités par alendronate per os à partir de 3 années de traitement continu sur la foi d'observations cliniques (Marx 2003 ; Ruggiero et coll., 2004 ; Marx et coll., 2005).

### Facteurs généraux inhérents au patient

- Traitements médicamenteux associés : en onc-hématologie, plusieurs auteurs ont constaté que les agents cytotoxiques et la corticothérapie majorent le risque d'ONMBPs, (Badros et coll., 2006 ; Dimopoulos et coll., 2006, Hoff et coll., 2008). De plus, les effets délétères des corticoïdes sur le remaniement osseux sont bien documentés. Comme il s'agit de la co-prescription la plus fréquemment associée aux ONMBPs dans une population ostéoporotique (Hess et coll., 2008), il convient en pratique de considérer la corticothérapie comme un facteur ag-

### Inherent factors in the treatment of BPs

- Molecular nature and power of BPs: almost all BRONJ occurs with the most powerful aminoBPs, first and foremost, the zoledronic acid (AAOMS, Ruggiero et al., 2009).
- Route of administration of BPs: it is a determinant risk factor. Indeed, more than 93% of the reported BRONJ concerns patients treated by IV aminoBPs (Edwards et al. 2008, Silverman et al., 2009). This route of administration is principally used for the patients with malignant bone disease. It is also increasingly used for the treatment of osteoporosis, but no cases of BRONJ have been to date reported for the IV treatment of osteoporosis (Grbic et al. 2008). However, we should remain vigilant because the introduction of this route of administration for the treatment of osteoporosis is very recent. The oral route is therefore an extremely low risk factor and if alendronate is most often implicated, it is probably because it is the most prescribed. Several cases of BRONJ are also reported with per os risedronate and ibandronate (Ruggiero et al., 2004).
- Treatment duration: it is again another determinant risk factor. The risk of BRONJ increases exponentially with the time of exposure to BPs. More precisely with the accumulated dose and the biodisponibility of BPs that have a very long life intraosseously and a very weak per os absorption. In patients treated with IV aminoBPs, the risks appear at the first months of treatment and increase in a significant manner after 18 to 24 months of treatment with zoledronate and 60 months with pamidronate (Bamias et al., 2005; Hoff et al., 2010). This dose-risk correlation is just mentioned but statistically non-validated on the basis of clinical observations in osteoporotic patients continuously treated for 3 years with per os alendronate (Marx 2003; Ruggiero et al., 2004; Marx et al., 2005).

### General factors inherent in the patient

- Associated medical treatments: in oncohematology, several authors have noted that the cytotoxic agents and corticotherapy raise the risk of BRONJ (Badros et al., 2006; Dimopoulos et al., 2006, Hoff et al., 2008). Moreover, the noxious effects of corticoids on bone reconstruction are well documented. As it acts as the co-prescription most frequently associated with BRONJ in an osteoporotic population (Hess et al., 2008), it is advisable in practice to consider the corticotherapy as a worsening factor of BRONJ whatever the target population. Very recently, the



gravant d'ONMBPs quelle que soit la population cible. Très récemment, l'association de certains agents anti-angiogéniques utilisés en oncologie, le sunitinib et le bévacicumab, avec le zolédronate IV a été pointée du doigt et a fait l'objet de messages d'alerte de la part de plusieurs autorités sanitaires (Guarneri et coll., 2010).

- Addiction tabagique : Wessel et coll. (2008) ont rapporté un risque plus élevé d'ONMBPs chez les patients fumeurs traités par aminoBPs IV. Ce facteur n'est pas suffisamment documenté dans la population ostéoporotique traitée par voie orale mais, comme les effets délétères du tabac sur la cicatrisation osseuse sont bien connus, il doit être considéré comme facteur de risque dans toute population.

- Pathologie primaire : la pathologie ayant justifié la prescription d'un aminoBP semble un facteur important. Les ONMBPs se rencontrent beaucoup plus rarement chez les patients ostéoporotiques traités par aminoBPs oraux que chez les patients traités par aminoBPs IV sans que l'on sache quel rôle véritablement attribuer à l'ostéoporose dans cette faible incidence. En revanche, pour les patients traités par aminoBPs IV, certains auteurs notent que le risque d'ONMBPs est deux fois plus élevé chez les patients atteints d'un myélome multiple que chez les patientes présentant une tumeur primaire mammaire (Hoff et coll. 2010).

- Pathologies associées : l'obésité, le diabète et, dans une moindre mesure, l'hypertension artérielle semblent constituer des facteurs de risque non négligeables chez les patients traités par aminoBPs IV (Jadu et coll., 2007 ; Khamasaisi et coll., 2007 ; Wessel et coll., 2008). Le rôle de ces facteurs n'est pas encore bien documenté dans la population ostéoporotique, même s'ils sont parfois mis en avant.

### Facteurs locaux inhérents au patient

- Gestes chirurgicaux : il s'agit du facteur aggravant le plus fréquemment mentionné dans la littérature. Tout acte de chirurgie buccale ayant une incidence osseuse, en particulier les extractions dentaires, favorise le développement d'une d'ONMBPs. Cette corrélation est parfaitement démontrée dans la population traitée par aminoBPs IV en onco-hématologie (Badros et coll., 2006 ; Hoff et coll., 2008) où le risque est alors en moyenne multiplié par 7 (AAOMS in Ruggiero, 2009). Chez les patients traités par aminoBPs oraux pour une ostéoporose, cette relation est hypothétique : certains auteurs la retrouvent (Mavrokokki et coll., 2007, Hess et coll., 2008), d'autres non (Grant et coll., 2008). C'est pour cette raison que la mise en place d'implants dentaires chez ces patients n'est pas contre-indiquée en l'absence d'ONMBPs évolutive (Afssaps 2007 ; Richards 2008). Il faut cependant rappeler que des ONMBPs peuvent apparaître en dehors de tout contexte chirurgical, ce sont les ONMBPs dites spontanées.

associations of certain antiangiogenic agents used in oncology like sunitinib, bevacizumab and IV zoledronate were identified and signaled by several health authorities (Guarneri et al., 2010).

- Tobacco addiction: Wessel et al. (2008) have reported a higher risk of BRONJ in patient smokers treated with IV aminoBPs. This factor is not sufficiently documented in the osteoporotic population treated per os but since the noxious effects of the tobacco on bone healing is well-known, it must be considered as a risk factor in all populations.

- Primary pathology: the pathology having justified the prescription of aminoBP seems to be an important factor. The BRONJ are rare in osteoporotic patients treated with oral aminoBPs than in patients treated with IV aminoBPs without us knowing the real role attributed to osteoporose in this weak incidence. On the otherhand, for the patients treated with IV aminoBPs, certain authors observed that the risk of BRONJ is twice higher in patients with multiple myomas that in patients presenting a primary mammary tumor (Hoff et al., 2010).

- Associated pathologies: obesity, diabetes and to a lesser extent, arterial hypertension seem to constitute considerable risk factors among patients treated by IV aminoBPs (Jadu et al., 2007; Khamasaisi et al., 2007; Wessel et al., 2008). The role of these factors is not yet well documented in the osteoporotic population although they are sometimes highlighted.

### Local factors inherent in the patient

- Surgical act: it is the most frequent aggravating factor mentioned in the literature. All types of dental surgery involving the bone, in particular dental extractions, contribute to the development of BRONJ. This correlation is clearly shown in the population treated by IV aminoBPs en oncohematology (Badros et al., 2006; Hoff et al., 2008) where the risk is then on average multiplied by 7 (AAOMS, Ruggiero, 2009). In patients treated with oral aminoBPs for osteoporosis, this relation is hypothetical: certain authors have found a correlation (Mavrokokki et al., 2007, Hess et al., 2008), while others have not (Grant et al., 2008). It is for this reason that dental implant placement in these patients is not a contraindication in the absence of an evolutive BRONJ (Afssaps 2007; Richards 2008). It is however necessary to recall that BRONJ can appear apart from any surgical context, these are the so-called spontaneous BRONJ.





- Niveau d'hygiène buccale : il a été montré qu'un bon niveau d'hygiène buccale réduit de manière significative l'incidence des ONMBPs dans une population traitée par zoledronate IV en onco-hématologie (Ripamonti et coll., 2009). Bien qu'aucune donnée ne soit disponible pour la population ostéoporotique, un mauvais niveau d'hygiène est souvent considéré comme favorisant (Woo et coll., 2006 ; Hess et coll., 2008 ; Silverman et coll., 2009).
- Port d'une prothèse amovible : Il est souvent associé à un risque accru d'ONMBPs mais il est peu documenté (Woo et coll., 2006). Un traumatisme prothétique peut être à l'origine d'une exposition osseuse. Par ailleurs, les aminoBPs ont un effet délétère sur le renouvellement des cellules épithéliales et conjonctives de la muqueuse buccale (Landesberg et coll., 2008 ; Scheper et coll., 2009) ce qui pourrait favoriser les ulcérations traumatiques et les expositions osseuses.
- Présence de foyers parodontaux : en onco-hématologie, pour les patients traités par aminoBPs IV, la présence de foyers parodontaux constitue un facteur augmentant l'incidence des ONMBPs (Hoff et coll., 2008). Cette corrélation n'a pas été mise en évidence pour les patients traités par aminoBPs oraux.
- Facteurs anatomiques : certains facteurs anatomiques interviennent dans le développement des ONMBPs. Elles sont plus fréquentes à la mandibule qu'au maxillaire, dans un rapport d'environ 2 :1 (Woo et coll., 2006 ; AAOMS in Ruggiero 2009). Ceci s'expliquerait par l'épaisseur plus importante des corticales et la vascularisation moins dense de la mandibule. Les reliefs osseux recouverts d'une muqueuse de fine épaisseur (tori mandibulaires et palatins, ligne mylohyoïdienne, exostoses) semblent favoriser le développement des ONMBPs (AAOMS in Ruggiero 2009).

## Prise en charge des patients sous BPs

Les recommandations préventives et thérapeutiques en ce domaine sont nombreuses mais pas toujours concordantes. Ces discordances reflètent l'insuffisance des connaissances concernant le mécanisme conduisant à l'ONMBPs et le manque de données sur le suivi des patients traités selon ces recommandations.

La dernière version des recommandations issues de l'American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) est à ce jour la plus complète et la plus avancée (in Ruggiero et coll., 2009). L'AAOMS distingue différents groupes de patients à risque d'ONMBPs et proposent des stratégies thérapeutiques adaptées à chacun d'entre eux (Tab. 3).

- Level of oral hygiene: it has been shown that a high level of oral hygiene reduces significantly the incidence of BRONJ in the population treated by IV zoledronate in oncohematology (Ripamonti et al., 2009). Although no data is available for the osteoporotic population, it is considered that a poor level of oral hygiene often favors BRONJ (Woo et al., 2006; Hess et al., 2008; Silverman et al., 2009).
- Wearing removable prosthesis: It is often associated with an increased risk to BRONJ but this is hardly documented (Woo et al., 2006). Trauma from a dental prosthesis can be the origin of a bone exposure. In addition, aminoBPs have a noxious effect on the renewal of the epithelial and connective cells of the mucous membrane (Landesberg et al., 2008; Scheper et al., 2009), which can lead to traumatic ulcerations and bone exposures.
- Presence of periodontal infection: in oncohematology, for patients treated with IV aminoBPs, the presence of periodontal infections constitutes a factor in the increasing incidence of BRONJ (Hoff et al., 2008). This correlation was not seen in patients treated with oral aminoBPs.
- Anatomic factors: certain anatomic factors intervene in the development of BRONJ. They are more frequent in the mandible than the maxilla, reported in about 2:1 (Woo et al., 2006; AAOMS, Ruggiero 2009). This is explained by the thickness of cortical bone and a less dense vascularization of the mandible. Bone prominences covered with a thin mucous membrane (torus mandibularis and palatinus, mylohyoid line, exostosis) seems to favor the development of BRONJ (AAOMS, Ruggiero 2009).

## Treatment of patients under BPs

The preventive and therapeutic recommendations in this field are numerous but not always in agreement. These disagreements reflect the inadequate understanding of the mechanisms that lead to BRONJ and the lack of data on the follow-up of treated patients according to the recommendations.

The latest version of the recommendations issued by the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) is to date the most complete and advanced (Ruggiero et al., 2009). The AAOMS differentiate varying groups of patients at risk of BRONJ and propose therapeutic strategies adapted for each (Tab. 3).



### Tableau 3 - Table 3

#### Classification du risque d'ONMBPs et stratégies thérapeutiques appropriées (d'après American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, in Ruggiero et coll., 2009).

#### Classification of risks to BRONJ and appropriate therapeutic strategies (according to the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, Ruggiero et coll., 2009).

GROUPE GROUP	DESCRIPTION DESCRIPTION	STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE THERAPEUTIC STRATEGIES
À risque - <i>At risk</i>	Aucun os nécrotique apparent chez les patients qui ont été traités par bisphosphonates oraux ou intraveineux. <i>Absence of apparent bone necrosis in patients who have been treated by oral or IV BPs.</i>	Aucun traitement spécifique. Information du risque d'ONM et des signes précurseurs. <i>Absence of specific treatment. Information on the risk of ONJ and precursory signs.</i>
Niveau - <i>Level 0</i>	Aucun signe clinique apparent d'os nécrotique mais présence de signes et symptômes cliniques non spécifiques. <i>Absence of apparent clinical sign of bone necrosis but with nonspecific clinical signs and symptoms.</i>	Prise en charge systémique avec recours à des antalgiques et des antibiotiques. <i>Systematic treatment using analgesics and antibiotics.</i>
Niveau - <i>Level 1</i>	Os nécrotique apparent chez des patients asymptomatiques sans infection associée. <i>Bone necrosis apparent in asymptomatic patients without associated infection.</i>	Bains de bouche antiseptiques. Suivi clinique trimestriel. Information du patient et réévaluation de la poursuite du traitement par BPs. <i>Antiseptic mouthwash. Trimestrial clinical follow-up. Patient information and re-evaluation of the continuation with BPs treatment.</i>
Niveau - <i>Level 2</i>	Os nécrotique apparent associé à une infection avec présence de douleurs et d'érythème dans la zone exposée avec ou sans écoulement purulent. <i>Apparent bone necrosis associated with an infection, pain and erythema in the exposed zone with or without purulent pus.</i>	Traitement symptomatique à l'aide d'antibiotiques oraux et de bains de bouche antiseptiques. Contrôle de la douleur. Débridement superficiel pour soulager une irritation muqueuse. <i>Symptomatic treatment with oral antibiotics and antiseptic mouthwash. Pain control. Superficial debridement to relieve mucous irritation.</i>
Niveau - <i>Level 3</i>	Os nécrotique apparent associé à des douleurs et une infection et un ou plusieurs des signes suivants : os nécrotique apparent s'étendant au-delà de l'os alvéolaire (bord inférieur et 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 du plancher sinusien <i>Apparent bone necrosis associated with pain, infection and the following signs: bone necrosis extends beyond the alveolar bone (inferior border, ramus, maxillary sinus and the zygomatic bone) leading to fracture, extra-oral fistula, oro-antral or oro-nasal communication or the osteolysis reaching the inferior mandibular border or the floor of the sinus.</i>	Bains de bouche antiseptiques. Traitement antibiotique et contrôle de la douleur. Débridement chirurgical/résection pour atténuer sur une durée plus longue l'infection et la douleur. <i>Antiseptic mouthwash. Antibiotic treatment and pain control. Surgical debridement/resectioning to reduce infection and pain at long-term.</i>

Il est à noter que cette classification reconnaît l'existence d'ONMBPs sans exposition osseuse (niveau 0), ce qui non seulement déroge à la définition communément admise de l'ONMBPs mais aussi s'appuie sur l'hypothèse selon laquelle il s'agit d'un processus ostéonécrotique aseptique primaire qui ne s'extériorise que dans un second temps. L'AAOMS distingue aussi des stratégies de traitement en fonction du patient et du type de traitement par BPs (Tab. 4).

It is mentioned that this classification recognizes the existence of BRONJ without bone exposure (level 0), which not only deviates from the commonly accepted definition of BRONJ but also relies on the assumption that there is a primary aseptically osteonecrotic process that is subsequently externalized. The AAOMS also differentiates treatment strategies depending on the patient and the type of treatment with BPs (Tab. 4).





## Tableau 4 - Table 4

### Recommandations pour la prise en charge bucco-dentaire des patients traités par BPs (d'après AAOMS in Ruggiero et coll., 2009).

#### *Dental treatment recommendations for patients treated with BPs (according to the AAOMS, Ruggiero et al., 2009).*

##### PATIENTS CANDIDATS À UN TRAITEMENT BPS IV - PATIENT CANDIDATES FOR IV BPS TREATMENT

- Chez ces patients, l'objectif est de réduire le risque de développer une ONMBPs.
  - Les dents non restaurables et celles ayant un pronostic réservé doivent être extraites.
  - Le traitement par BPs, si les conditions systémiques le permettent, ne devrait débuter qu'une fois la santé bucco-dentaire optimisée et la cicatrisation muqueuse établie ou à partir du moment où une cicatrisation osseuse correcte est obtenue.
  - La prophylaxie, le contrôle de la maladie carieuse et la dentisterie restauratrice sont fondamentaux et poursuivis de manière indéfinie.
  - Chez les patients porteurs de prothèses amovibles, il faut faire très attention aux traumatismes muqueux, en particulier au niveau du frein de la langue.
  - L'éducation à l'hygiène et au contrôle bucco-dentaire régulier est fondamentale.
  - Le patient doit être invité à se mettre en relation avec son praticien en cas de douleur, de tuméfaction ou d'exposition osseuse.
- *In these patients the objective is to reduce the risk of developing BRONJ.*
  - *Nonrestorable teeth and those with a reserved prognostic must be extracted.*
  - *The treatment by BPs, if the systematic conditions allow, should only start once there is optimal oral health and the mucous healed or from the time a correct bone healing is achieved.*
  - *Prophylaxis, control of carious disease and restorative dentistry are fundamental and continued indefinitely.*
  - *In patients with removable prosthesis: pay close attention to mucosal trauma especially at the lingual frenum.*
  - *Oral hygiene education and regular oral control is fundamental.*
  - *The patient must be encouraged to consult his/her practitioner in case of pain, swelling and bone exposure.*

##### PATIENTS ASYMPTOMATIQUES TRAITÉS PAR BPS IV - ASYMPTOMATIC PATIENTS TRAITED WITH IV BPS

- Le maintien d'une bonne hygiène orale et les soins dentaires sont d'une importance capitale.
  - Les soins impliquant un abord osseux direct doivent être évités.
  - Les dents non restaurables peuvent être traitées par amputation coronaire et traitement endodontique.
  - Les implants dentaires doivent être évités chez les patients d'onco-hématologie soumis aux plus puissants des bisphosphonates IV (acide zoledronique et pamidronate) administrés fréquemment (4 à 12 fois par an).
  - Chez les patients ostéoporotiques recevant une dose annuelle d'acide zoledronique, des études complémentaires sont nécessaires.
- *Maintenance of good oral hygiene and dental care are of paramount importance.*
  - *Treatments involving a direct bone contact should be avoided.*
  - *Nonrestorable teeth can be treated by coronal amputation and endodontic treatment.*
  - *Dental implants must be avoided in oncohematology patients subjected to the most potent IV bisphosphonates (zoledronic acid and pamidronate) administered frequently (4 to 12 times/year).*
  - *Complimentary studies are necessary in osteoporotic patients receiving a yearly dose of zoledronic acid.*

##### PATIENTS ASYMPTOMATIQUES TRAITÉS PAR BPS ORAUX - ASYMPTOMATIC PATIENTS TRAITED WITH ORAL BPS

###### **Chez les patients ayant pris un BP oral pendant moins de 3 ans :**

- Les actes chirurgicaux bucco-dentaires intéressant l'os alvéolaire ne sont pas contre-indiqués.
- Le patient doit être informé du faible risque de perturbation de la cicatrisation osseuse.

###### **Chez les patients ayant pris un BP oral pendant plus de 3 ans et qui n'ont aucun facteur de risque clinique :**

- Aucune précaution spécifique concernant un traitement chirurgical buccal ou maxillo-facial n'est requise.
- Si des implants dentaires sont mis en place, le patient doit être informé du risque d'échec et d'ostéonécrose possible s'il continue à prendre son traitement BP. Un contrôle régulier doit être instauré. Il est aussi possible de contacter le praticien prescripteur du BP pour envisager un aménagement de son traitement BP.

###### **In patients who took oral BP for less than 3 years:**

- *Oral surgical acts that involve the alveolar bone are not contraindicated.*
- *The patient must be informed of the low risk of disruption in bone healing.*

###### **In patients who took oral BP for more than 3 years and do not have clinical risk factors:**

- *No specific precaution for oral or maxillofacial surgery is required.*
- *If dental implants are in place, the patient must be advised of the possibility of failure and osteonecrosis if the treatment with BP is continued. Regular monitoring should be initiated. It is also possible to contact the prescribing practitioner to consider the planning of the BP treatment.*

**Chez les patients qui ont pris un BP oral pendant plus de 3 ans et qui ont pris des corticoïdes de manière concomitante :**

- Le prescripteur du traitement par BP doit être contacté pour envisager une interruption d'au moins 3 mois avant un acte de chirurgie buccale si les conditions générales le permettent.
- Le traitement BP ne doit être restauré qu'une fois la cicatrisation osseuse établie.
- Des études prospectives à long terme sont nécessaires pour établir le bénéfice d'une interruption provisoire du traitement par BP sur la réduction du risque d'ONMBPs chez ces patients.

**Chez les patients qui ont pris un BP oral pendant plus de 3 ans avec ou sans traitement concomitant de prednisone ou autre stéroïde :**

- Le prescripteur du traitement par BP doit être contacté pour envisager une interruption d'au moins 3 mois avant un acte de chirurgie orale si les conditions systémiques le permettent.
- Le traitement BP ne doit être restauré qu'une fois la cicatrisation osseuse établie.

***In patients who took oral BP for more than 3 years and concomitantly took corticosteroids:***

- *The prescribing practitioner of the BP treatment must be contacted to consider an interruption of at least 3 months before the oral surgery if the general condition allows.*
- *The BP treatment should only be restored once bone healing is established.*
- *The long-term prospective studies are needed to establish the benefit of a temporary interruption of the treatment with BP in reducing the risk of BRONJ in these patients.*

***In patients who took oral BP for more than 3 years with or without concomitant treatment of prednisone or another steroid:***

- *The prescribing practitioner of the BP treatment must be contacted to consider an interruption of at least 3 months before the oral surgery if the general condition allows.*
- *The BP treatment should only be restored once bone healing is established.*

**PATIENTS ATTEINTS D'UNE ONMBPS AVÉRÉE - PATIENTS WITH ESTABLISHED BRONJ**

- Chez ces patients, l'objectif est d'éliminer la douleur, de contrôler l'infection et de minimiser l'extension ou l'apparition d'une nouvelle ostéonécrose.
- Le débridement chirurgical doit être réservé aux patients de niveau 3 ou chez ceux présentant un séquestre osseux bien identifiable.
- Les épines osseuses irritatives doivent être éliminées sans exposer davantage l'os environnant.
- L'extraction des dents symptomatiques siégeant dans l'os nécrotique exposé peut être réalisée car il est improbable que ce geste exacerbe le processus nécrotique.
- Tout geste intéressant le tissu osseux alvéolaire dans une zone indemne est à éviter car cela pourrait révéler une nouvelle zone d'ostéonécrose.
- Les patients symptomatiques de niveau 3 peuvent être candidats à une résection osseuse avec reconstruction immédiate à l'aide de plaques d'ostéosynthèse ou d'un obturateur. La reconstruction immédiate à l'aide d'une greffe osseuse libre ou vascularisée est considérée comme potentiellement problématique car un processus d'ostéonécrose pourrait se développer au niveau du site récepteur.
- L'efficacité de l'oxygénothérapie hyperbare n'est pas établie dans cette indication.

- *In these patients, the objective is to eliminate pain, control the infection and to limit the extension and appearance of new osteonecrosis.*
- *Surgical debridement must be reserved for Level 3 patients or to those with a well-defined bone sequestrum.*
- *Irritating bony spurs must be eliminated without further exposure of the surrounding bone.*
- *The extraction of symptomatic teeth in the exposed necrotic bone can be done, as it is unlikely that this action worsens the necrotic process.*
- *Any action involving the alveolar bone in an unscathed zone should be avoided, as this could be a new area of osteonecrosis.*
- *Level 3 symptomatic patients can be candidates of a bone resection with immediate reconstruction using osteosynthesis plates or an obturator. The immediate reconstruction with free or vascularized bone grafts is considered potentially problematic because osteonecrosis may develop at the recipient site.*
- *The efficacy of hyperbaric oxygen therapy is not proven in this type of indication.*

Il est à noter que ces recommandations ne sont pas classées selon la pathologie primaire du patient, ostéopathie maligne ou bénigne, mais selon le mode d'administration du BP, IV ou per os, ce qui souligne l'importance de ce facteur de risque. Globalement, ces recommandations marquent un progrès dans la définition des patients à risque par rapport à d'autres recommandations antérieures comme celles émanant de l'Afssaps en 2007 par exemple. Ainsi, il n'existe aucune prise en charge spécifique chez les patients ostéoporotiques ou atteints d'une autre ostéopathie bénigne, traités par BPs pendant moins de 3 ans. Aucune mention n'est faite concernant la contre-indication d'une anesthésie locale ou locorégionale avec vasoconstricteur (ce qui laisse supposer que l'effet antiangiogénique des BPs intervient peu dans la pathogénèse de l'ONMBPs).

It should be noted that these recommendations are not classified according to the primary pathology of the patient, malignant or benign osteopathy, but according to the route of administration of BP (IV or per os), which emphasizes on the importance of this risk factor. Generally, these recommendations mark a progress in the definition of patients at risk compared to former recommendations such as that of the Afssaps in 2007. Thus, there is no specific treatment in osteoporotic patients or those with benign osteopathy treated by BPs for less than 3 years. No mention is made on the contraindication of local anesthesia or locoregional with vasoconstrictor, which supposes that the antiangiogenic effect of BPs intervene little in the pathogenesis of BRONJ.



Un nombre croissant d'auteurs prône une attitude moins attentiste en cas d'ostéonécrose avérée. Sur de petites séries de patients, la résection de l'os exposé est suivie d'une cicatrisation muqueuse stable dans un fort pourcentage de cas (Carlson et Basile, 2009); cette prise en charge avait déjà été proposée antérieurement (Abi Najm et coll., 2005). L'interposition d'un film biologique entre la plaie osseuse et la muqueuse sus jacente, PRF (Lee et coll., 2007) ou colle biologique (Abi Najm et coll., 2005 ; Tubiana-Hulin et coll., 2008 ; Lesclous et coll., 2009) semble favoriser le processus cicatriciel (fig. 10a-b-c). Il est à noter que ces résultats sont obtenus sans interruption du traitement BP et qu'ils sont plus favorables chez les patients traités par BPs oraux. L'apport de la photothérapie laser dans le traitement des patients atteints d'ONMBPs avérée, avec ou sans geste chirurgical associé, semble prometteuse mais nécessite encore des investigations complémentaires (Vescovi et coll., 2007 ; Angiero et coll., 2009). De même, l'apport d'un traitement hormonal anabolique osseux, l'hormone parathyroïdienne, montre des résultats encourageants chez les patients atteint d'ONMBPs sous BPs oraux qui demandent à être confirmés (Harper et Fung, 2007 ; Cheung et Seeman, 2010).

A growing number of authors recommend immediate action in the event of established osteonecrosis. In a small number of patients, a stable mucous healing is observed following the resection of exposed bone in most of the cases (Carlson & Basile, 2009). In 2005, this treatment was already proposed (Abi Najm et al.). The interposition of a biologic film between the wound and the surrounding mucous membrane, PRF (Lee et al., 2007) or biological adhesive (Abi Najm et al., 2005; Tubiana-Hulin et al., 2008; Lesclous et al., 2009) seems to favor the healing process (fig. 10a-b-c). It should be noted that these results have been obtained without interruption in the treatment of BP and they are more favorable in patients treated with oral BPs. The use of laser phototherapy in the treatment of patients with established BRONJ, with or without associated surgery, seems promising but still requires complementary research (Vescovi et al., 2007; Angiero et al., 2009). In the same way, the use of bone anabolic hormone and parathyroid hormone show encouraging results in patients with BRONJ treated with oral BPs but requires to be confirmed (Harper & Fung, 2007; Cheung & Seeman, 2010).



10a



10b



10c

**Fig. 10a :** une 24 fracturée douloureuse est extraite chez cette patiente traitée par acide zolédronique IV depuis un peu plus d'un an pour un myélome multiple. **10b :** ce geste a mis en évidence une ONMBP quelques semaines plus tard. **10c :** une ostéoectomie suivie d'une application d'une couche de colle biologique entre le tissu osseux et la muqueuse de recouvrement avec fermeture hermétique du site opératoire a été pratiquée. Un an plus tard, la cicatrisation muqueuse obtenue en première intention est toujours complète.

**Fig. 10a:** a fractured and painful tooth 24 is extracted in this patient with multiple myeloma treated with IV zoledronic acid for more than a year. **10b:** this act pointed out a BRONJ several weeks after. **10c:** an osteoectomy followed by the application of a layer of a biological adhesive between the bone and the mucous membrane covering which was then hermetically sutured. A year later, the mucosa healed by first intention is still intact.





## Conclusion

---

**De nombreuses inconnues demeurent dans la prise en charge des patients traités par BPs. La progression dans la connaissance du mécanisme pathogénique de cette affection devrait ouvrir des pistes thérapeutiques et préventives ciblées. Cependant, le probable caractère plurifactoriel de cette pathologie devrait faire envisager des attitudes multiples.**

**Many unknown factors remain unrevealed in the treatment of patients under BPs. The avances in the understanding of the pathogenic mechanism of this condition must lead to therapeutic tracks and preventive targets. However, the probable multifactoral character of this pathology must take into account diverse viewpoints.**

*Traduction : Marie-Grace Poblete-Michel*

**Demande de tirés-à-part :**

**Dr. Ph. Lesclous - Faculté de chirurgie dentaire Paris Descartes - 1, rue Maurice Arnoux - 92120 Montrouge**



- AFSSAPS.  
Lettres aux professionnels de santé.  
Recommandations sur la prise en charge bucco-dentaire des patients traités par bisphosphonates.  
18 déc 2007; www.afssaps.sante.fr. Cat 1
- ABI NAJM S., LESCLOUS P.H., LOMBARDI T., BOUZOUITA I., CARREL J.P., SAMSON J.  
Ostéonécrose des maxillaires dues aux bisphosphonates : mise au point. *Med Buc Chir Buc* 2008;**14**:5-18. Cat 4
- ABI NAJM S., LYSITSA S., CARREL J.P., LESCLOUS P., LOMBARDI T., SAMSON J.  
Ostéonécroses des maxillaires chez des patients traités par bisphosphonates. *Presse Med* 2005; **34**:1073-1077. Cat 4
- ANGIERO F., SANNINO C., BARBARI R., CRIPPA R., BENEDECENTI S., RAMANOS G.E.  
Osteonecrosis of the jaws caused by bisphosphonate: evaluation of a new therapeutic approach using the Er:YAG laser. *Lasers Med Sci* 2009;**24**:849-856. Cat 1
- BADROS A., WEIKEL D., SALAMA A., GOLOUBEVA O., SCHNEIDER A., RAPOPORT A., FENTON R., GAHRES N., SAUSVILLE E., ORD R., MEILLER T.  
Osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients: clinical future and risk factors. *J Clin Oncol* 2006;**24**:945-952. Cat 1
- BAMIAS A., KASTRITIS E., BAMIA C., MOULOPOULOS L.A., MELAKOPOULOS I., BOZAS G., KOUTSOUKOU V., GIKA D., ANAGNOSTOPOULOS A., PAPADIMITRIOU C., TERPOS E., DIMOPOULOS M.A.  
Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol* 2005;**34**:8580-8587. Cat 1
- BLACK D.M., DELMAS P.D., EASTELL R., REID I.R., BOONEN S., CAULEY J.A., COSMAN F., LAKATOS P., LEUNG P.C., MAN Z., MAUTALEN C., MESENBRINK P., HU H., CAMINIS J., TONG K., ROSARIO-JENSEN T., KRASNOW J., HUE T.F., SELLMAYER D., ERIKSEN E.F., CUMMINGS S.R.  
HORIZON pivotal fracture trial. *N Eng J Med* 2007;**356**:1809-1822. Cat 1
- CARLSON E.R., BASILE J.D.  
The role of surgical resection in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;**67** Suppl 1:85-95. Cat 4
- CHEUNG A., SEEMAN E.  
Teriparatide therapy for alendronate-associated osteonecrosis of the jaw. *N Engl J Med* 2010; 10.1056/NEJMc1002684. Cat 4
- DIMOPOULOS M.A., KASTRITIS E., ANAGNOSTOPOULOS A., MELEKAPPOULOS I., GIKA D., MOULOPOULOS L.A., BAMIA C., TERPOS E., TSIONOS K., BAMIAS A.  
Osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates; evidence of increased risk after treatment with zoledronic acid. *Haematologica* 2006;**91**:968-971. Cat 1
- DURIE B.G.M., KATZ M., CROWLEY J.  
Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. *N Engl J Med* 2005;**353**:399-100. Cat 1
- EDWARDS B.J., GOUNDER M., MC KOY J.M., BOYD L., FARRUGIA M., MIGLIORATI C., MARX R., RUGGIERO S., DIMOPOULOS M., RAISH D.W., SINGHAL S., CARSON K., OBADINA E., TRIFILIO S., WEST D., MEHTA J., BENNETT C.L.  
Pharmacovigilance and reporting oversight in US FDA fast-track process: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. *Lancet Oncol* 2008;**9**:1166-1172. Cat 1
- FELSENBERG D., HOFFMEISTER B., AMLING M.  
Kiefernekrosen nach hoch dosierter bisphosphonattherapie. *Dtsch Arztebl* 2006;**103**:3078-3081. Cat 1
- GRANT B.T., AMENEDO C., FREEMAN K., KRAUT R.A.  
Outcomes of placing dental implants in patients taking oral bisphosphonates: A review of 115 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2008;**66**:223-230. Cat 1
- GRBIC J.T., LANDESBERG R., LIN S.Q., MESENBRINK P., REID I.R., LEUNG P.C., CASAS N., RECKNOR C.P., HUA Y., DELMAS P.D., ERIKSEN E.F.  
Incidence of osteonecrosis of the jaw in women with postmenopausal osteoporosis in the health outcomes and reduced incidence with zoledronic acid once yearly pivotal fracture trial. *J Amer Dent Ass* 2008;**139**:32-40. Cat 1
- GUARNERI V., MILES D., ROBERT N., DIÉRAS V., GLASPY J., SMITH I., THOMSSSEN C., BIGANZOLI L., TARAN T., CONTE P.  
Bevacizumab and osteonecrosis of the jaw: incidence and association with bisphosphonate therapy in three large prospective trials in advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010;**122**:181-188. Cat 1
- HARPER R.P., FUNG E.  
Resolution of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the mandible: possible application for intermittent low-dose parathyroid hormone (rPTH(1-34)). *J Oral Maxillofac Surg* 2007; **65**:573-580. Cat 4
- HESS L.M., JETER J.M., BENHAM-HUTCHINS M., ALBERTS D.S.  
Factors associated with osteonecrosis of the jaw among bisphosphonate users. *Amer J Med* 2008; **121**:475-483. Cat 1
- HOFF A.O., TOTTH B.B., ALTUNDAG K., JOHNSON M.M., WARNEKE C.L., HU M., NOOKA A., SAYEGH G., GUARNERI V., DESROULEAUX K., CUI J., ADAMUS A., GAGEL R.F., 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. Cat 1
- HOFF A.O., TOTTH B., HU M., HORTOBAGYI G.N., GAGEL R.F.  
Epidemiology and risk factors for osteonecrosis of the jaw in cancer patients. *Ann NY Acad Sci* 2010; doi 10.1111/j.1749-6632.201005771.x. Cat 1
- JADU F., LEE L., PHAROAH M., REEVE D., WANG L.  
A retrospective study assessing the incidence, risk factors and comorbidities of pamidronate-related necrosis of the jaws in multiple myeloma patients. *Ann Oncol* 2007;**18**:2015-2022. Cat 1
- JUNQUERA L., GALLEGO L.  
Nonexposed bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: Another clinical variant? *J Oral Maxillofac Surg* 2008;**66**:1516-1517. Cat 4
- KHAMAISI M., REGEV E., YAROM N., AVNI B., LEITERSDORF E., RAZ I., ELAD S.  
Possible association between diabetes and bisphosphonate-related jaw osteonecrosis. *J Clin Endocrin Metab* 2007;**92**:1172-1175. Cat 1
- KHOSLA S., BURR D., CAULEY J., DEMPSTER DW., EBELING PR., FELSENBERG D., GAGEL RF, GILSANZ V, GUISE T, KOKA S, MC CAULEY LK, MC GOWAN J, MC KEE MD, MOHLA S, PENDRY'S DG, RAISZ LG, RUGGIERO SL, SHAFER DM, SHUM L, SILVERMAN SL, VAN POZNAK CH, WATTS N, WOO SB, SHANE E.  
Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the american society for bone and mineral research. *J Bone Miner Res* 2007; **22**:1479-1491. Cat 1

LANDESBURG R., COZIN M., CREMERS S., WOO V., KOSTENI S., SINHA S.

Inhibition of oral mucosal cells wound healing by bisphosphonates. *J Oral Maxillofac Surg* 2008;**66**:839-847. Cat 2

LEE C.Y., DAVID T., NISHINE M.

Use of platelet-rich plasma in the management of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a report of two cases. *J Oral Implant* 2007;**33**:371-376. Cat 4

LESCLOUS P., ABI NAJM S., CARREL J.P., BAROUKH B., LOMBARDI T., WILLI J.P., RIZZOLI R., SAFFAR J.L., SAMSON J.

Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a key role of inflammation? *Bone* 2009;**45**:843-852. Cat 1

LYKES K.W., COLON-EMERIC C.S., MAGAZINER J.S., ADACHI J.D., PIEPER C.F., MAUTALEN C., HYLDSTRUP L., RECKNER C., NORDSLETTEN L., MOORE K.A., LA VECCHIA C., ZHANG J., MESENBRINK P., HODGSON P.K., ABRANS K., ORLOFF J.J., HOROWITZ, ERIKSEN B.F., BOONEN S. For the HORIZON recurrent fracture trial *N Engl J Med* 2007;**357**:1799-1809. Cat 1

MARX R.E.

Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;**61**:1115-1117. Cat 4

MARX R.E., SAWATARI Y., FORTIN M., BROUMAND V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors recognition, prevention and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2005;**63**:1567-1573. Cat 4

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**:415-425. Cat 1

RAJE N., WOO S.B., HANDE K., YAP J.T., RICHARDSON P.G., VALLET S., TREISTER N., HIDESHIMA T., SHEEHY N., CHHETRI S., CONNELL B., XIE W., TAJ Y.T., SZOT-BARNES A., TIAN M., SCHLOSSMAN R.L., WELLER E., MUNSHI N.C., VAN DEN ABBELE A.D., ANDERSON K.C.

Clinical, radiographic, and biochemical characterization of multiple myeloma patients with osteonecrosis of the jaw. *Clin Cancer Res* 2008;**14**:2387-2395. Cat 1

RICHARDS D.

Guidelines for bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. *Evid Bas Dentist* 2008;**9**:101-102. Cat 1

RIPAMONTI C.I., MANIEZZO M., CAMAPA T., FAGNONI E., BRUNELLI C., SAIBENE G., BAREGGI C., ASCANI L., CISLAGHI E.

Decreased occurrence of osteonecrosis of the jaw after implementation of dental preventive measures in solid tumor patients with bone metastases treated with bisphosphonates. The experience of the National Cancer Institute of Milan. *Ann Oncol* 2009;**20**:137-145. Cat 1

ROGERS M.J., GORDON S., BENFORD H.L., COXON F.P., LUCKMAN S.P., MONKONNEN J., FRITH J.C.

Cellular and molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Cancer* 2000;**88**(12 Suppl.):2961-2978. Cat 3

ROSEN L.S., GORDON D., KAMINSKI M., HOWELL A., BELCH A., MACKAY J., APPFELSTAEDT J., HUSSEIN M.A., COLEMAN R.E., REITSMA D.J., CHEN B.L., SEEMAN J.J.

Long term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast

carcinoma: a randomized, double-blind, multicenter, comparative trial. *Cancer* 2003;**98**:1735-1744. Cat 1

RUGGIERO S.L., DODSON T.B., ASSAEL L.A., LANDESBURG R., MARX R.E., MEHROTRA B.

American association of oral and maxillofacial surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws-2009 update. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;**67** Suppl 1:2-12. Cat 1

RUGGIERO S.L., MEHROTRA B., ROSENBERG T.J., ENGROFF S.L.

2004 Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2004;**62**:527-534. Cat 4

SCHEPER M.A., BADROS A., CHAISUPARAT R., CULLEN K.J., MEILLER T.F.

Effect of zoledronic acid on oral fibroblasts and epithelial cells: a potential mechanism of bisphosphonate-associated osteonecrosis. *Brit J Haematol* 2009;**144**:667-676. Cat 2

SILVERMAN S.L., LANDESBURG R.

Osteonecrosis of the jaw and the role of bisphosphonates: a critical review. *Amer J Med* 2009;**22**:S33-S45. Cat 1

STARCK W.J., EPKER B.N.

Failure of osseointegrated dental implants after diphosphonate therapy for osteoporosis: a case report. *Int J Oral Maxillofac Impl* 1995;**10**:74-78. Cat 4

TUBIANA-HULIN M., SPIELMANN M., ROUX C., CAMPONE M., ZELEK L., GLIGOROV J., SAMSON J., LESCLOUS P., LAREDO J.D., NAMER M.

Physiopathology and management of osteonecrosis of the jaws related to bisphosphonate therapy for malignant bone lesions. A french expert panel analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008;**71**:12-21. Cat 1

VESCOVI P., MERIGO E., MELETI M., FORNAINI C., NANMOUR S., MANFREDI M.

Nd:YAG laser biostimulation of bisphosphonate-associated necrosis of the jawbone with and without surgical treatment. *Brit J Oral Maxillofac Surg* 2007;**45**:628-632. Cat 1

WANG J., GOODGER N.M., POGREL M.A.

Osteonecrosis of the jaws associated with cancer chemotherapy. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; **61**:1104-1111. Cat 4

WESSEL J.H., DODSON T.B., ZAVRAS A.

Zoledronate, smoking, and obesity are strong risk factors for osteonecrosis of the jaw: a case-control study. *J Oral Maxillofac Surg* 2008; **66**:625-632.

WOO S.B., HELLSTEIN J.W., KALMAR J.R.

Systematic review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med* 2006;**144**:753-761. Cat 1

ZERVAS K., VERROU E., TELEIOUDIS Z., VATHSEVANOS K., BOUTI A., MIHOU D., KRIKELIS D., TERPOS E.

Incidence risk factors and management of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma: a single centre experience in 303 patients. *Brit J Haematol* 2006;**134**:620-623. Cat 1