

OSTEONECROSE DE LA MACHOIRE ET BISPHOSPHONATES QUOI DE NEUF ?

Philippe Brissaud

L'ostéonécrose de la mâchoire (ONM) est une complication redoutable des traitements par bisphosphonates (BP).

La plupart des cas surviennent chez des patients traités par fortes doses pour des métastases osseuses mais l'incidence des cas survenant pour les traitements de l'ostéoporose est sans doute plus importante

que prévue, risque qui va augmenter avec la durée des traitements.

La physiopathologie pourrait associer une toxicité directe des BP et une infection, souvent à la suite d'un traumatisme local.

La prise en charge est mieux codifiée et les traitements préventifs sont fondamentaux.

Une définition précise

De nombreux cas rapportés ne sont pas stricto sensu des ostéonécroses de la mâchoire, c'est pourquoi il faut s'en tenir à la définition précise [8, 10, 13, 14] :

l'ostéonécrose de la mâchoire est une surface osseuse de la mâchoire mise à nu qui ne cicatrise pas après 8 semaines d'évolution, après constatation par un professionnel de santé, chez un patient recevant des bisphosphonates et qui n'a pas eu de radiothérapie régionale.

L'épidémiologie est encore controversée

Plus d'un millier de cas ont été répertoriés à travers le monde.

A l'heure actuelle la prévalence exacte de l'ONM n'est pas connue, faute d'étude prospective d'une large population et on ne sait pas si la dose cumulée des BP contribue au développement de l'ONM [13].

Dans la base de données de la FDA, 93% des cas sont liés à un traitement par BP intraveineux pour lésions osseuses tumorales, 7% sont liés à un traitement per os pour une ostéoporose.

Dans le myélome, les données des laboratoires donnent une incidence de 0,1 à 1,8% d'ONM, mais les études indépendantes estiment l'ONM à 5-10% [6].

Epidémiologie sur 626 cas [10]

| Traitements | |
|---------------------------|------|
| Zoledronate | 43% |
| Pamidronate | 27% |
| Zoledronate + pamidronate | 23% |
| Ibandronate iv | 2% |
| alendronate | 4% |
| Ibandronate per os | 0,5% |
| risedronate | 0,5% |
| clodronate | 0,2% |

| Pathologie | |
|-----------------------|-----|
| Myélome | 48% |
| Cancer du sein | 36% |
| Cancer de la prostate | 7% |
| Autres cancers | 3% |
| Ostéoporose | 5% |

Ostéoporose : pas si rare que ça !

Une étude de surveillance a permis de retrouver des cas d'ONM chez des patients traités pour ostéoporose avec une incidence sans doute très basse, inférieure à 1/10 ou 100 000 patients-années de traitement. Cette incidence très basse est observée avec tous les traitements, alendronate, risedronate, ibandronate. Les études récentes montrent la même incidence très faible pour le zoledronate en perfusion annuelle. L'incidence de l'ONM est aussi très faible dans la maladie de Paget et dans l'ostéogénèse imparfaite traitées par BP [10, 13].

Mais une étude parue très récemment entreprise par les dentistes de l'université de Californie du sud semble montrer un risque plus élevé que les estimations antérieures. Selon les données de la clinique dentaire, sur 208 patients ayant un traitement par alendronate, 9 (soit 4,3%) ont développé une

ostéonécrose de la mâchoire. 4 cas ont suivi une extraction dentaire, alors que les 5 autres sont survenus après des travaux dentaires autres. Les patientes avaient pris l'alendronate pendant 12 mois ou plus [12].

Il paraît donc judicieux de prendre des précautions lors des traitements prolongés par BP pour ostéoporose, notamment en ce qui concerne les extractions dentaires, et il semble logique de ne pas dépasser 5 ans de traitement afin d'éviter une trop forte accumulation de BP dans l'os.

Cancers : pourquoi myélome et cancer du sein ?

Le risque d'ONM chez les patients atteints de cancer est de 1 à 10% des patients mais les doses de BP sont bien supérieures à celles utilisées pour l'ostéoporose.

Avec le zoledronate, le risque d'ONM est multiplié par 30 [13].

La majorité des cas sont survenus chez des patients traités pour cancer du sein métastatique ou de myélome, sans doute parce que les BP iv sont largement utilisés dans ces indications et beaucoup moins dans les autres cancers. De plus, les risques d'infection sont plus importants dans une pathologie comme le myélome [14].

Dans le cancer du sein, l'incidence de l'ONM est de 3% à 5%, les facteurs de risque étant l'extraction dentaire et le nombre de perfusions de zoledronate effectuées. De nombreuses patientes avaient aussi reçu des corticoïdes ou avaient eu une radiothérapie [7].

Dans ces pathologies, le principal facteur de risque est la durée d'exposition aux bisphosphonates. L'ONM peut survenir moins de 6 mois après l'instauration du traitement et le risque augmente avec la durée du traitement. Le délai est plus court pour le zoledronate que pour le pamidronate [7, 10, 15].

Facteurs déclenchant

Les événements déclenchant sont maintenant bien connus : extraction dentaire, exostose, traumatisme localisé. Les implants ont été aussi impliqués, mais ils ne sont peut être pas en cause, notamment dans les traitements pour ostéoporose, quoi qu'il en soit il faut rester prudent.

D'autres facteurs jouent un rôle favorisant : mauvaise hygiène buccale, tabac, obésité, diabète, corticothérapie [10].

Traitements anti angiogéniques : attention !

Dans le myélome, l'utilisation de thalidomide ou de lenalidomide ne semble pas avoir d'incidence sur la nécrose de la mâchoire.

Par contre, le bevacizumab et le sunitinib semblent avoir un effet aggravant sur les risques d'ONM induite par les BP.

Une étude de phase II effectuée chez 60 patients atteints de cancer de la prostate métastatique résistant après castration comprenait du bevacizumab, du docetaxel, du

thalidomide et de la prednisone. Une incidence très élevée de nécrose de la mâchoire a été constatée : 11/60 soit 18% (95% IC : 9-28%). La plupart des patients ont reçu des perfusions de zoledronate.

L'incidence de la nécrose sous zoledronate est de 20% dans cette série, avec un délai de survenue moyen de 19 mois.

Un patient avait une hyperfixation scintigraphique avant le début du traitement, en rapport avec une infection dentaire.

La combinaison de deux agents antiangiogéniques, le bevacizumab et le thalidomide, a probablement augmenté l'effet anti angiogénique du zoledronate [1]

Dans une série de 116 patients traités par BP pour des métastases osseuses, 5 ont développé une ONM, dont 3 recevaient du bevacizumab et un du sunitinib.

Le risque d'ONM est estimé à 1,1% avec les BP et monte à 16% en cas d'association avec un agent antiangiogénique [3].

Diagnostic

Clinique : parfois asymptomatique

Dans la majorité des cas, l'ostéonécrose survient après extraction dentaire ou implant.

La douleur est le principal symptôme mais elle peut être absente.

En effet, l'ostéonécrose peut être asymptomatique et n'être révélée qu'au stade de nécrose extériorisée [2].

La nécrose se présente comme une mise à nue de l'os avec une muqueuse inflammatoire douloureuse et une surinfection, plus rarement par une fistule externe [14].

Imagerie : diagnostic précoce

Les radios et le scanner montrent une zone d'ostéolyse ou une condensation dans un tiers des cas.

Le scanner montre au début une sclérose et une ostéolyse autour du ligament périodontal et du cortex, puis des lésions ostéolytiques, une rupture de la corticale et une fragmentation osseuse.

Le premier signe en IRM est la perte de l'hypersignal en T1 de la graisse médullaire [9]. Puis les images montrent une ostéolyse, un œdème des tissus mous, une atteinte du nerf

alvéolaire inférieur, un œdème du muscle ptérygoïde.

La scintigraphie osseuse détecte des lésions infra radiologiques et montre une hyperfixation localisée précoce [9]. Le PET scan montre un foyer de fixation dû à la surinfection [14].

Marqueurs du remodelage osseux : aucun intérêt

Une équipe a trouvé une corrélation entre des taux de CTX le matin inférieur à 100 pg/ml et la présence d'une nécrose de la mâchoire. Mais cette série ne comportait pas de sujets contrôle et l'attente d'un traitement par BSP est de faire baisser au maximum la résorption osseuse [13].

Il semble bien qu'aucun marqueur du remodelage osseux ne soit prédictif du risque d'ostéonécrose de la mâchoire [2].

Physiopathologie : infection et toxicité directe ?

Remodelage osseux : est-ce vraiment une nécrose ?

L'hypothèse principale est celle d'une diminution du remodelage osseux qui pourrait être aggravée par une hypovascularisation osseuse (effet anti-angiogénique propre de certains bisphosphonates comme le pamidronate ou le zolédronate. Le remodelage osseux favorisé par le stress régulier auquel sont soumis les maxillaires est inhibé par les bisphosphonates et favoriserait ainsi la nécrose. Cette inhibition associée à une réduction de la vascularisation de la muqueuse due à un possible effet anti-angiogénique expliquerait que tout traumatisme mineur (défaut d'hygiène, soins dentaires...) puisse entraîner une exposition de l'os nécrosé sous-jacent [8].

Mais les études histologiques ne montrent pas de diminution des ostéoclastes, au contraire, et la scintigraphie montre que le turnover osseux n'est pas ralenti localement et donne un foyer d'hyperfixation en cas de nécrose précoce [10].

Par ailleurs, le denosumab ralentit considérablement le turnover osseux mais n'est pas associé au risque de nécrose de la mâchoire [10].

La surface de l'os est criblée de zones de résorption caractéristiques d'une ostéomyélite avec hyperostéoclastose.

Les bisphosphonates ne provoquent pas expérimentalement de nécrose de l'os normal. On ne retrouve pas de signes histologiques d'une nécrose aseptique mais une inflammation et une ulcération gingivale,

comme dans les ostéomyélites habituellement due à actinomyces.

Donc le terme d'ostéonécrose n'est pas approprié [5].

Infection : au centre du processus

L'infection joue un rôle aggravant mais ne semble pas la cause primaire [13].

On retrouve dans l'ONM une surinfection, notamment à actinomyces, bactéries anaérobies, sous la forme de biofilms qui pourraient être facilités par la présence de BP à la surface de l'os. Cette infection explique la présence d'une résorption osseuse localisée malgré la présence de BP. La microscopie électronique a retrouvé la présence d'un biofilm contenant des microorganismes variés, en métabolisme ralenti, dans une matrice de polysaccharide qui les rend inaccessibles au système immunitaire et aux antibiotiques. La présence d'ostéoclastes, en rapport avec une infection, permet de libérer des BP qui peuvent ensuite se propager à d'autres cellules et entraîner leur apoptose. *Porphyromonas gingivalis* (impliquée par ailleurs dans l'autoimmunité de la polyarthrite rhumatoïde) active RANKL dans le ligament périodontal et dans les fibroblastes gingivaux stimulant ainsi les ostéoclastes [10].

Toxicité directe des BP sur l'épithélium

Les bisphosphonates ont une action délétère sur les cellules épithéliales.

L'os de la mâchoire est très vascularisé ce qui peut expliquer une plus grande concentration osseuse de BP [13].

Les BP bloquent la voie du mévalonate et provoquent l'apoptose des ostéoclastes. De fortes concentrations de BP pourraient aussi entraîner l'apoptose d'autres cellules et les BP se concentrent sélectivement plus dans la mâchoire [8].

Un scénario possible

On peut imaginer le scénario suivant : un traumatisme local (extraction dentaire, chirurgie) libère des BP vers la muqueuse proche l'empêchant de cicatriser correctement. Les BP libérés par une extraction dentaire sont toxiques pour l'épithélium gingival, empêchant la cicatrisation et favorisant l'infection [5, 13].

Prise en charge : encore discutée

Aucune stratégie thérapeutique claire n'a été établie et les risques d'extension et de mise à nue de l'os sont fréquents, avec des complications infectieuses ou de séquestration osseuse [14].

Les traitements doivent être radicaux si on utilise les amino bisphosphonates iv (zoledronate, pamidronate) et moins agressifs avec les BP oraux utilisés dans l'ostéoporose (alendronate, risedronate, ibandronate) [8].

Chirurgie

Le traitement chirurgical comporte une résection de la zone nécrosée qui cicatrise le plus de 90% des cas. En cas d'échec ou de récurrence, il faut pratiquer une résection segmentaire de la mandibule, avec une cicatrisation dans tous les cas [3].

Myélome

L'American Society of Clinical Oncology a émis une recommandation en préconisant l'arrêt du traitement au bout de 2 ans en cas de rémission, quitte à le reprendre en cas de rechute. Aucune étude prospective ne confirme cette recommandation.

On ne sait pas s'il faut arrêter le traitement jusqu'à cicatrisation, mais cette attitude est majoritaire. La reprise du traitement est ensuite une question individuelle [2].

Le risque d'ONM dans le myélome est beaucoup plus important avec le zoledronate

et il est recommandé actuellement d'utiliser plutôt le pamidronate, en essayant de limiter la durée de traitement à moins de 2 ans, ou bien en diminuant les doses ensuite [5].

Indications

| Stade | Stratégie |
|--|---|
| Sujet à risque Pas de nécrose | Pas de traitement Conseils d'hygiène buccale |
| Stade 1 Os exposé ou nécrotique Asymptomatique Absence d'infection | Bains de bouche antibactériens Hygiène buccale Revoir l'indication des bisphosphonates |
| Stade 2 Nécrose avec infection, douleur, érythème | Antibiotiques per os à large spectre Bains de bouche antibactériens Antalgiques Débridement superficiel |
| Stade 3 Nécrose, infection Avec au moins une complication : fracture, fistule extérieure, ostéolyse extensive | Bains de bouche antibactériens Antibiotiques par voie générale Antalgiques Débridement chirurgical, résection, |

[5, 14]

Prévention : fondamentale

La meilleure connaissance des facteurs de risque d'ONM au cours des traitements par bisphosphonates a conduit plusieurs groupes d'experts à l'élaboration de recommandations concernant la prévention et la prise en charge des ONM survenant sous bisphosphonates [8] :

- le respect des modalités de prescription des bisphosphonates ;

- le contrôle de l'état buccodentaire, suivi des soins dentaires nécessaires avant l'initiation d'un traitement par bisphosphonates ;
- la surveillance régulière de l'état buccodentaire (tous les quatre mois et au moindre symptôme pendant le traitement par BP) ;
- la limitation des soins dentaires pendant la durée du traitement par BP

(extractions dentaires réservées aux dents non conservables et contre-indications concernant l'implantologie et les traitements parodontaux chirurgicaux).

- la limitation de la durée d'administration en fonction du rapport bénéfice/risque attendu ;
- en cas d'ONM avérée, la prise en charge en milieu spécialisé s'impose mais les traitements chirurgicaux ne doivent être envisagés qu'à minima. L'arrêt des BP est recommandé, même si l'impact de cet arrêt sur l'amélioration de la prise en charge de l'ONM n'a pas été démontré, ce qui se conçoit aisément du fait de la rémanence de cette classe thérapeutique ;

Le traitement préventif est essentiel avant de débiter un traitement par bisphosphonates : bilan dentaire, extraction si nécessaire, soins, prothèses, hygiène buccale.

Si une extraction dentaire est nécessaire, il faut la faire sous antibiotiques et avec des soins locaux précautionneux, effectuer une régularisation osseuse et protéger l'os par un lambeau muqueux. Les implants sont à éviter [5, 14].

Dans le myélome et les cancers

Chez les malades traités pour myélome ou cancer métastatique, un bilan dentaire est indispensable avant traitement, avec réalisation des travaux nécessaires avant traitement, ensuite une hygiène buccale rigoureuse doit être appliquée ainsi qu'une surveillance régulière 2 à 4 fois par an.

Certains préconisent d'effectuer une scintigraphie osseuse régulièrement dans le suivi pour détecter une nécrose infraclinique.

Chez les patients traités pour cancer métastatique, on peut utiliser des bisphosphonates intraveineux (zoledronate ou pamidronate) pendant 6 à 12 mois puis, si le patient est en rémission, discuter l'espacement des perfusions ou le passage à un bisphosphonate per os.

Pour le myélome, l'équipe de la Mayo Clinic et l'ASCO préconisent l'arrêt des perfusions de zoledronate mensuelles au bout de 2 ans si le malade est en rémission ou en plateau.

Chez les patients métastatiques, une élévation des marqueurs osseux NTX et CTX est corrélée à une progression des lésions osseuses. Il est donc important de les mesurer régulièrement tout au long de l'évolution. Mais ces marqueurs ne sont pas corrélés à la survenue d'une nécrose de la mâchoire.

Une équipe italienne a appliqué les recommandations pour éviter les ONM depuis avril 2005 chez les patients traités par BP iv pour des lésions osseuses tumorales.

Ils ont observé une baisse d'incidence de 3,2 à 1,3%. Cette baisse est particulièrement nette dans le groupe traité par zoledronate avec une incidence de 1,7% au lieu de 7,8% [11].

Au cours du traitement de l'ostéoporose

Chez les malades traités pour ostéoporose, les contraintes sont nettement moindres et ces précautions draconiennes ne sont pas nécessaires. Il faut simplement assurer une bonne hygiène buccale et entourer les interventions dentaires par des antibiotiques [10].

Conclusion

On ne devrait peut être plus parler d'ostéonécrose de la mâchoire, mais d'ostéomyélite avec nécrose de l'épithélium.

Ces lésions surviennent essentiellement avec les BP les plus puissants (zoledronate), utilisés à fortes doses dans les lésions osseuses tumorales, mais les traitements oraux dans l'ostéoporose ne sont pas dénués de risque à long terme.

L'émergence de nouvelles classes thérapeutiques inhibant notamment la voie

RANKL semble être prometteuse tant en ce qui concerne l'efficacité que la tolérance [8] dans le traitement des lésions osseuses tumorales et de l'ostéoporose, sans risque d'ONM.

Bibliographie

1. Aragon-Ching JB, Christodoulou C, Pervena A, Klouvas G, Galani E, Falagas ME, Tsakalos G, Visvikis A, Nikolakopoulou A, Acholos V, Karapanagiotidis G, Batziou E, Skarlos DV. Combination of bisphosphonates and antiangiogenic factors induces osteonecrosis of the jaw more frequently than bisphosphonates alone. *Oncology*. 2009;76(3):209-11. Epub 2009 Feb 12.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19212145?ordinalpos=151&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum
2. Badros A, Terpos E, Katodritou E, Goloubeva O, Kastritis E, Verrou E, Zervas K, Baer MR, Meiller T, Dimopoulos MA. Natural history of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2008 Dec 20;26(36):5904-9.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19018084?ordinalpos=7&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum
3. Carlson ER, Basile JD. The role of surgical resection in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg*. 2009 May;67(5 Suppl):85-95
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19371819?ordinalpos=3&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum
4. Christodoulou C, Pervena A, Klouvas G, Galani E, Falagas ME, Tsakalos G, Visvikis A, Nikolakopoulou A, Acholos V, Karapanagiotidis G, Batziou E, Skarlos DV. Combination of bisphosphonates and antiangiogenic factors induces osteonecrosis of the jaw more frequently than bisphosphonates alone. *Oncology*. 2009;76(3):209-11. Epub 2009 Feb 12.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19212145?ordinalpos=151&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum
5. Dodson TB, Raju NS, Caruso PA, Rosenberg AE. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 9-2008. A 65-year-old woman with a nonhealing ulcer of the jaw. *N Engl J Med*. 2008 Mar 20;358(12):1283-91
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18354107?ordinalpos=14&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum
6. Edwards BJ, Gounder M, McKoy JM, Boyd I, Farrugia M, Migliorati C, Marx R, Ruggiero S, Dimopoulos M, Raisch DW, Singhal S, Carson K, Obadina E, Trifilio S, West D, Mehta J, Bennett CL. Pharmacovigilance and reporting oversight in US FDA fast-track process: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. *Lancet Oncol*. 2008 Dec;9(12):1166-72.
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19038763?ordinalpos=1&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DiscoveryPanel.Pubmed_Discovery_RA&linkpos=4&log\\$=relatedreviews&logdbfrom=pubmed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19038763?ordinalpos=1&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DiscoveryPanel.Pubmed_Discovery_RA&linkpos=4&log$=relatedreviews&logdbfrom=pubmed)
7. Fehm T, Beck V, Banys M, Lipp HP, Hairass M, Reinert S, Solomayer EF, Wallwiener D, Krimmel M. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw (ONJ): Incidence and risk factors in patients with breast cancer and gynecological malignancies. *Gynecol Oncol*. 2009 Jan 9. [Epub ahead of print]
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19136147?ordinalpos=1&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DiscoveryPanel.Pubmed_Discovery_RA&linkpos=3&log\\$=relatedarticles&logdbfrom=pubmed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19136147?ordinalpos=1&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DiscoveryPanel.Pubmed_Discovery_RA&linkpos=3&log$=relatedarticles&logdbfrom=pubmed)
8. Gligorov J, Launay-Vacher V, Debrix I. Ostéonécrose mandibulaire et bisphosphonates : état actuel et perspectives *Rev Med Interne*. 2009 Mar 19. [Epub ahead of print]
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19303673?ordinalpos=3&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum
9. Krishnan A, Arslanoglu A, Yildirim N, Silbergleit R, Aygun N. Imaging findings of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw with emphasis on early magnetic resonance imaging findings. *J Comput Assist Tomogr*. 2009 Mar-Apr;33(2):298-304.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19346864?ordinalpos=1&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum
10. Reid IR. Osteonecrosis of the jaw: who gets it, and why? *Bone*. 2009 Jan;44(1):4-10. Epub 2008 Oct 7
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18948230?ordinalpos=5&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum
11. Ripamonti CI, Maniezzo M, Campa T, Fagnoni E, Brunelli C, Saibene G, Bareggi C, Ascani L, Cislighi E. Decreased occurrence of osteonecrosis of the jaw after implementation of dental preventive measures in solid tumour patients with bone metastases treated with bisphosphonates. The experience of the National Cancer Institute of Milan. *Ann Oncol*. 2009 Jan;20(1):137-45.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18647964?ordinalpos=1&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum
12. Sedghizadeh PP, Stanley K, Caligiuri M, Hofkes S, Lowry B, Shuler CF. Oral bisphosphonate use and the prevalence of osteonecrosis of the jaw: an institutional inquiry. *J Am Dent Assoc*. 2009 Jan;140(1):61-6.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19119168?ordinalpos=3&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum
13. Silverman SL, Landesberg R. Osteonecrosis of the jaw and the role of bisphosphonates: a

critical review. Am J Med. 2009 Feb;122(2 Suppl):S33-45.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19187811?ordinalpos=3&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum

14. Tubiana-Hulin M, Spielmann M, Roux C, Campone M, Zelek L, Gligorov J, Samson J, Lesclous P, Laredo JD, 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 Dec 11. [Epub ahead of print]
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19070505?ordinalpos=7&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum
15. Walter C, Al-Nawas B, du Bois A, Buch L, Harter P, Grötz KA. Incidence of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in breast cancer patients. Cancer. 2009 Apr 15;115(8):1631-7.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19156913?ordinalpos=9&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum