

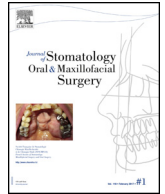


Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Article original

Évaluation des délais de guérison des ostéochimionécroses des maxillaires après traitement chirurgical : étude rétrospective monocentrique et revue de la littérature



Evaluation of healing time of osteochemonecrosis of the jaw after surgery: Single-center retrospective study and review of the literature

A. Berquet^{a,c,*}, A. Louvrier^{b,c}, F. Denis^{d,e,f}, F. Bornert^{g,h,i}, E. Weber^{c,j}, C. Meyer^{a,c,j}

^a Département d'odontologie et de chirurgie orale, CHU François Mitterrand, Dijon, France

^b Faculté de médecine, université de Franche-Comté, Besançon, France

^c Département de chirurgie maxillo-faciale, stomatologie et odontologie hospitalière, CHRU Jean-Minjoz, 3, boulevard Alexandre-Fleming, 25030 Besançon, France

^d Département de chirurgie orale, service d'odontologie, hôpital de la Maison-Blanche, université Champagne-Ardennes, Reims, France

^e EA 481 neurosciences intégratives et cliniques, Besançon, France

^f Centre hospitalier La Chartreuse, 21033 Dijon, France

^g Inserm (French National Institute of Health and Medical Research), "Osteoarticular and Dental Regenerative Nanomedicine" laboratory, UMR 1109, faculté de médecine, FMTS, 67085 Strasbourg cedex, France

^h Université de Strasbourg, faculté de chirurgie dentaire, Strasbourg, France

ⁱ Pôle de médecine et de chirurgie bucco-dentaires, unité de pathologie-chirurgie buccale, hôpitaux universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France

^j EA 4662 Nanomedicine Lab, université de Franche-Comté, 25000 Besançon, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 28 août 2016

Accepté le 24 octobre 2016

Disponible sur Internet le 3 février 2017

Mots clés :

Ostéonécrose

Maxillaire

Chirurgie

Prise en charge

Guérison

RÉSUMÉ

Introduction. – L'ostéochimionécrose des maxillaires (ONM) est une exposition osseuse ischémique, chronique, d'incidence croissante. Elle est principalement liée aux bisphosphonates en contexte carcinologique, ainsi qu'au dénosumab. L'ONM est réputée de résolution longue et incertaine. Les recommandations internationales suggèrent de traiter les ONM de manière symptomatique en première intention. L'indication d'un geste chirurgical, potentiellement lourd, est souvent délicate à poser concernant des patients fragiles et à l'espérance de vie souvent limitée. Pourtant, le traitement chirurgical semble permettre un taux élevé de rémission clinique. Les délais moyens de rémission postopératoires, lorsqu'ils sont indiqués dans les études, sont disparates. Le but de cette étude était de préciser les délais de guérison des ONM après prise en charge chirurgicale.

Méthode. – Une étude rétrospective a été réalisée au service de chirurgie maxillo-faciale et stomatologie du CHU de Besançon (France) de janvier 2006 à septembre 2015 chez tous les patients opérés pour une ONM de stades 2 et 3. La guérison était définie comme une cicatrisation muqueuse complète et l'absence de symptômes. Ont principalement été notés le nombre et le type d'interventions chirurgicales réalisées et la durée entre la dernière intervention et la guérison. Ces données ont été comparées à une revue exhaustive de la littérature sur la base de donnée Pubmed avec les mots clés « osteonecrosis » AND « jaw » AND « surgery » AND « management ». Seuls les articles mentionnant les délais de guérison ont été retenus.

Résultats. – Concernant l'étude rétrospective monocentrique, les dossiers de 23 patients correspondaient aux critères d'inclusion. Quinze pour cent des patients ont bénéficié de plusieurs interventions chirurgicales sous anesthésie générale. Vingt pour cent des patients présentaient un stade 3 et 80 % un stade 2. Vingt-cinq interventions ont été réalisées sur 23 sites chez 20 patients. Le taux de guérison immédiat après chirurgie était de 35 %. À 6 mois postopératoires, la guérison concernait 57 % des sites traités. Vingt pour cent des patients étaient décédés. Le taux de guérison était stable au bout de 6 mois postopératoires. Concernant la revue de la littérature, 7 articles ont répondu aux critères d'inclusion. La

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : alexberquet@yahoo.fr (A. Berquet).

durée moyenne de guérison postopératoire était de 60,7 % à 6 mois, de 71,1 % à 12 mois et de 69,5 % à 18 mois.

Discussion. – Notre étude permet d'estimer que le taux de succès du traitement chirurgical des ONM est compris entre 57 et 60,7 % à 6 mois et que ce taux de succès était optimisé de l'ordre de 10 % à 12 mois puis stable à 18 mois post opératoire. Les ONM de notre série étaient liées partiellement ou totalement à d'autres molécules que les bisphosphonates dans 70 % des cas : 50 % concernaient le denosumab seul ou associé et 35 % incriminaient une association avec les molécules anti-angiogéniques, bévacizumab essentiellement.

© 2016 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

A B S T R A C T

Keywords :
Osteonecrosis
Jaw
Surgery
Care
Healing

Introduction: Osteonecrosis of the jaw (ONJ) is a chronic ischemic bone exposure. It has an increasing incidence. ONJ is mainly related to bisphosphonate and denosumab therapies in oncologic settings. Healing is considered uncertain and as occurring slowly. International recommendations suggest to treat ONJ symptomatically in a first attempt. A surgical procedure, potentially aggressive, should be carefully weight up in patients in poor condition and whose life expectancy is often limited. However, surgical treatment seems to allow for a high rate of clinical remission. Postoperative remission periods, when mentioned in the studies, are disparate. The aim of our study was to clarify the remission period of ONJ after surgical management.

Method: A retrospective study was conducted on all patients operated for an ONJ at stage 2 and 3 in the Department for Oral and Maxillofacial Surgery – University Hospital of Besançon (France) from January 2006 to September 2015. Healing was defined as complete mucosal closure and asymptomatic site. Stage of the disease, the number and the type of surgery and the time between the last operation and the healing was noticed. These data were compared to an exhaustive review of the literature on PubMed with the following key-words: "osteonecrosis" AND "jaw" AND "surgery" AND "management". Only the articles giving the healing period were included.

Results: Regarding the single-center retrospective study, the files of 23 patients could be included. Fifteen percent of the patients benefited from several procedures under general anesthesia. Twenty percent had a stage 3 ONJ and 80 % had a stage 2 ONJ. Twenty-five interventions were performed on 23 sites in 20 patients. Immediate healing after surgery occurred in 35 % of the patients. At 6 months after surgery, 57 % of the treated areas were healed. Twenty percent of the patients had died. The healing rate did not improve further after 6 months postoperatively. Regarding the review of the literature, 7 articles could be included. The mean postoperative healing period was 60.7 % at 6 months, 71.1 % at 12 months and 69.5 % at 18 months.

Discussion: Our study shows that the postoperative healing rate of ONJ lies between 57 and 66.7 % at 6 months and that this rate was optimized in the order of 10 % to 12 months and stable at 18 months postoperatively. The ONJ of our series were partially or fully linked to other drugs than bisphosphonates in 70 % of the cases: 50 % were related to denosumab, alone or in combination and 35 % were related to an association with antiangiogenics, bevacizumab mainly.

© 2016 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Introduction

L'ostéochimionécrose des maxillaires (ONM) est une exposition osseuse ischémique prolongée, invalidante et généralement iatrogène. Elle est principalement liée aux inhibiteurs de la résorption osseuse.

Les amino-bisphosphonates (BP) inhibent durablement la résorption osseuse médiée par les ostéoclastes et possèdent des propriétés anti-angiogéniques et anti-tumorales. Ils sont communément utilisés dans le traitement de l'ostéoporose et des maladies inflammatoires chroniques affectant la densité osseuse, ainsi qu'en oncologie, au cours du traitement des lésions osseuses secondaires et de certaines hémopathies telles que le myélome multiple [1–3].

L'ONM est une pathologie d'incidence croissante depuis le début du siècle. Liée initialement aux BP, sa prévalence est de 0,01 à 0,5 % concernant le traitement des pathologies bénignes et de 7 à 10 % concernant les pathologies malignes [1–4]. Son incidence est croissante avec la prescription conjointe d'autres molécules chimiotoxiques (corticoïdes, molécules anti-angiogéniques...) ainsi qu'avec les années d'exposition aux BP, dont la demi-vie au sein de l'os est de plusieurs années [1–4]. Actuellement, les BP sont de plus en plus substitués par les inhibiteurs du *receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand*

(RANKL), inhibiteurs de la résorption osseuse. Ils peuvent induire une ONM isolément ou potentialiser l'incidence des ONM liées aux BP [1,2,4–7].

L'ONM touche une population souvent co-morbide. Elle est réputée de résolution longue et incertaine. Les recommandations de prise en charge actuelles ne sont pas définies et reposent essentiellement sur des avis d'experts sous forme de recommandations de faible grade [3,8,9]. La prise en charge chirurgicale serait la modalité thérapeutique permettant d'apporter la guérison dans la majorité des cas symptomatiques aux stades 2 et 3 selon l'American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) [3,7,8,10–12]. En revanche, les délais de guérison des ONM rapportés dans la littérature sont rarement précisés, disparates entre eux et difficilement comparables.

La question de l'estimation du délai de guérison devient pertinente lorsque l'on considère la perte de chance induite par la perturbation de protocoles thérapeutiques oncologiques. La présence d'une cicatrisation pathologique latente, intrabuccale et potentiellement septique, dont le délai de rémission est inconnu, peut occasionner la mise en suspend prolongée des traitements oncologiques. L'oncologue devrait pouvoir être avisé des délais de guérison liés à la prise en charge d'une ONM et le patient pouvoir bénéficier d'une information fiable préopératoire concernant les

taux de succès des thérapeutiques envisagées. Cette interrogation se justifie également lorsque nous avons connaissance du terrain co-morbide et des suites potentiellement difficiles de la chirurgie. En effet, l'indication opératoire reste actuellement délicate à poser pour les équipes chirurgicales. Enfin, sur un plan éthique, le soignant doit pouvoir donner une information éclairée à son patient concernant sa maladie et ses chances de guérison.

Dans ce contexte, le but de notre travail est de préciser les délais de guérison des ONM au décours d'une prise en charge chirurgicale, au moyen d'une étude rétrospective monocentrique complétée d'une revue de la littérature.

2. Patients et méthodes

2.1. Étude rétrospective au CHU de Besançon

Une étude rétrospective a été réalisée sur la base des registres de données du bloc opératoire du service de chirurgie maxillo-faciale et stomatologie du CHU de Besançon (France) de janvier 2006 à septembre 2015 inclus. La population étudiée porte sur des ONM de stades 2 et 3 (AAOMS) ayant bénéficié d'une intervention chirurgicale sous anesthésie générale par l'un des chirurgiens de l'équipe, dont le protocole est décrit plus loin.

Nous avons relevé l'âge, le sexe, le site, l'étiologie en lien avec l'administration d'un traitement inhibiteur de la résorption osseuse ainsi que les autres traitements administrés potentiellement imputables. Le stade de l'ONM, le facteur déclenchant de l'ONM, ainsi que les comorbidités du patient ont également été relevées. Nous avons également relevé le délai moyen entre la 1^{re} consultation et la date opératoire, le nombre d'actes chirurgicaux sous anesthésie générale pour un même patient ainsi que les délais de guérison des patients atteints d'ONM, immédiatement après la chirurgie, à 6 mois et 12 mois postopératoires.

L'AAOMS décrit le stade 2 comme une exposition osseuse macroscopique ou via une fistule, avec des signes d'infection ; le patient est symptomatique. Le stade 3 est défini comme une exposition osseuse, macroscopique ou via une fistule, présentant au moins l'un des signes suivants : exposition osseuse dépassant le cadre anatomique de l'os alvéolaire, atteinte de l'os basal mandibulaire ou du sinus maxillaire, fracture pathologique, fistule extra-orale, communication bucco-nasale et ou bucco-sinusienne.

Nous définissons la guérison par une rémission complète et définitive, sans déhiscence cicatricielle muqueuse locorégionale ni symptomatologie résiduelle. L'amélioration est définie par une persistance de l'exposition ou réexposition osseuse du site, sans symptomatologie significative et sans nécessité de nouvelle intervention chirurgicale majeure. Elle équivaut à un retour au stade 1. L'échec est défini par l'absence de retour à un stade inférieur et/ou nécessité de reprise chirurgicale majeure ultérieure.

Le protocole chirurgical validé dans le service de chirurgie maxillo-faciale du CHU de Besançon consiste en l'élévation d'un lambeau muco-périosté de pleine épaisseur, au-delà de l'os nécrotique, avec éradication de l'os nécrosé (ostectomie) jusqu'en marges osseuses saines (os d'apparence vascularisé : *bleeding bone*), lissage des bordures osseuses, avivement des berges muqueuses et fermeture étanche sans tension associé à une antibiothérapie efficace périopératoire (amoxicilline et acide clavulanique un gramme trois fois par jour en première intention ; clindamycine 600 mg trois fois par jour en cas d'allergie aux pénicillines). En cas de 2^e site ostéonécrotique synchrone, le même geste opératoire y était réalisé, à titre systématique et au cours de la même intervention sous anesthésie générale. Enfin, lorsque celle-ci était indiquée, une résection interruptrice avec reconstruction était réalisée. Par ailleurs, les inhibiteurs de la résorption osseuse incriminés dans l'ONM étaient tous arrêtés en

préopératoire, selon des délais variables. Ce protocole a été utilisé pour tous les patients de la cohorte.

Nous avons exclu toutes les lésions maxillaires ou mandibulaires ne répondant pas aux critères diagnostiques de l'AAOMS 2014. Les examens anatomopathologiques ont été réalisés en préopératoire (biopsie) et ou en postopératoire, à titre systématique.

Les dossiers avec examens anatomopathologiques n'identifiant pas clairement la lésion comme compatible avec une ONM ont été exclus.

2.2. Revue de la littérature

Dans le même temps, des recherches au sein de la base PubMed depuis 1993 à nos jours, ont été réalisées avec l'équation suivante : « osteonecrosis » AND « jaw » AND « surgery » AND « management ».

Nous avons retenu toutes les études exposant les taux de guérison d'ONM, après traitement chirurgical, pour toute molécule(s) incriminée(s). Nous avons exclu les séries de moins de dix cas par groupe ou au total, les cas cliniques, les études portant sur des animaux, celles qui ne se réfèrent pas aux critères diagnostiques et aux prises en charges dictées par l'AAOMS. Ont été exclues les études ne définissant pas la guérison comme un site fermé et asymptomatique ; ne précisant pas les taux de guérison ou le type d'évolution suite à la prise en charge chirurgicale ; portant exclusivement ou majoritairement sur des populations non oncologiques ; ne précisant pas le type de population (oncologique/non oncologique) ; portant majoritairement sur les résections et reconstructions chirurgicales majeures ; ne présentant pas au moins 6 mois de suivi et ne spécifiant pas les résultats dans les 18 mois de suivi au plus tard, ne précisant pas le taux de décès ou les perdus de vue.

Les études identifiées ont d'abord été sélectionnées sur la base de leur titre et résumé. Des études ont été exclues s'il était clair dès le titre de l'article ou le résumé que le sujet n'était pas pertinent ou ne répondait pas aux critères d'inclusion. Deux examinateurs ont sélectionné les articles en fonction de leur contenu. En cas de désaccord, un troisième examinateur a été consulté. Ainsi, les manuscrits complets retenus ont été étudiés pour vérifier les critères d'inclusion et d'exclusion.

Ces données ont été croisées avec une nouvelle recherche réalisée à partir des bibliographies des articles retenus au départ.

Les données épidémiologiques relevées portaient sur le sexe, le site, le contexte clinique dont la pathologie causale, la ou les molécules incriminées dans l'ONM, les comorbidités pouvant influencer le pronostic de la maladie, le facteur déclenchant incriminé dans l'ONM, le stade de la maladie ainsi que les délais de guérison postopératoire des ONM aux dates indiquées comprises entre 6 et 18 mois selon nos critères d'inclusion.

3. Résultats

3.1. Étude rétrospective au CHU de Besançon

Parmi les 23 dossiers examinés, un dossier a été exclu en raison d'une incertitude résidant dans le compte rendu d'examen anatomopathologique, évoquant la possibilité d'une inclusion plasmocytaire. Deux autres dossiers ont été exclus en raison d'un décès 3 jours avant la date opératoire et d'un refus de prise en charge chirurgicale. Au total, 20 patients ont donc été inclus dans l'analyse (Fig. 1).

3.1.1. Caractéristiques de la population

L'âge moyen de notre population était de 69,1 ans. On observait une nette prédominance féminine (80 %), de localisations mandibulaires (70 %) ainsi que de patients traités pour un cancer

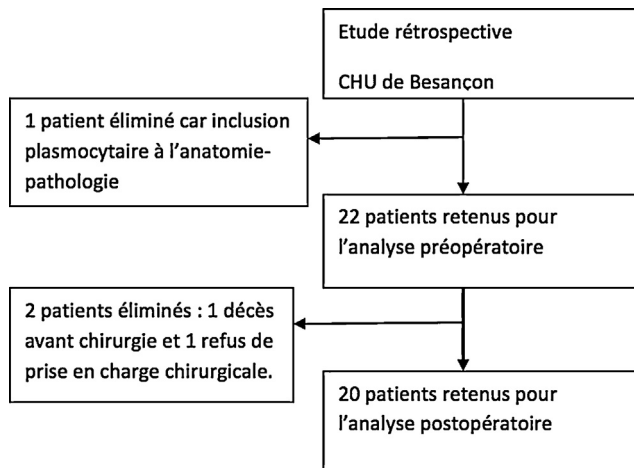


Fig. 1. Organigramme de l'étude rétrospective.

(85 %). La majorité concernait des cancers du sein métastatiques (60 %). Une majorité de stades 2 (80 %) était également rapportée. Les ONM étaient liées dans 30 % des cas uniquement aux BP, 50 % étaient liées totalement ou partiellement au dénosumab et 35 % étaient liées partiellement à des molécules anti-angiogéniques. Le

Tableau 1

Données descriptives agglomérées de la population atteinte d'ONM, relevant d'une indication chirurgicale sous AG, au CHU de Besançon.

	n	%
Nombre de patients	20	100
Nombre de sites d'ONM	23	100
Âge moyen des patients (années)	69,1 (44–83)	
Sex-ratio		
Homme	4	20
Femme	16	80
Traitements imputés dans l'ONM		
Monothérapie	9	45
Bisphosphonates oraux	3	15
Zolédronate	3	15
Dénosumab	3	15
Bithérapie	11	55
Z et D	4	20
Z et B	3	15
D et B	3	15
Z et S	1	5
Comorbidités		
Diabète de type 2	2	10
Corticothérapie au long cours	2	10
Artérite	2	10
Tabagisme	1	5
Localisation/patient		
Mandibulaire	14	70
Maxillaire ^a	4	20
Les deux	2	10
Stade de l'ONM/site		
Stade 2	16	80
Stade 3	4	20
Indications médicamenteuses à risque d'ONM		
Pathologie bénigne	3	15
Pathologie maligne	17	85
Cancer du sein M+	12	60
Cancer de la prostate M+	2	10
Cancer du rein M+	2	10
Cancer du côlon M+	1	5
Facteur déclenchant de l'ONM/site		
Chirurgie buccale	7	35
Prothèse	4	20
Parodontite chronique	2	10
ONM Spontanée	3	15
Inconnu	4	20

ONM : ostéonécrose des maxillaires ; Z : zolédronate ; D : dénosumab ; B : bévacizumab ; S : sunitinib ; M+ : avec métastases osseuses.

^a Dont un double site maxillaire.

facteur déclenchant de l'ONM le plus fréquemment retrouvé était l'avulsion dentaire (35 %) (Tableau 1).

Les données descriptives et résultats postopératoires individuels sont représentés au sein du Tableau 2.

Le délai moyen entre la 1^{re} consultation auprès du chirurgien et l'intervention chirurgicale était de 81 jours (médiane : 42 jours, extrêmes : 2–656 jours).

Vingt-cinq interventions sous anesthésie générale (AG) ont eu lieu concernant 20 patients et 23 sites d'ONM.

Dix-sept patients (85 %) ont bénéficié d'une seule intervention chirurgicale sous AG et 3 patients (Tableau 2, patients 16 à 18) ont nécessité 2 à 3 interventions chacun (respectivement 5 et 10 %) espacées de 238 jours (7,8 mois) en moyenne (extrêmes : 96–448 jours ; 3,1–14,7 mois).

3.1.2. Les résultats immédiats de la chirurgie

Les résultats immédiats de la chirurgie (au cours du premier mois postopératoire) montraient 36 % de sites guéris, 44 % de sites en rémission lente et 20 % d'échec (Fig. 2a et b).

Nous pouvons considérer les résultats des interventions chirurgicales dans leur intégralité ou se limiter aux sites d'ONM dans leur intégralité afin de présenter les résultats de la prise en charge des ONM.

La guérison immédiate et définitive (sans récurrence locorégionale après 12 mois de suivi minimum) postopératoire, a été observée au décours de 8 interventions sous AG concernant 8 patients et 9 sites (Tableau 2 : patients 1 à 4 et 15 à 18).

L'amélioration a été retrouvée au décours de 11 interventions sous AG concernant 11 patients et 11 sites (Tableau 2 : patients 5 à 15). Les déhiscences cicatricielles muqueuses avec réexposition osseuse ont été observées le plus souvent dans les 3 semaines succédant à la chirurgie.

L'échec a été constaté dans les suites de 8 interventions sous AG concernant 5 patients et 5 sites (Tableau 2 : patients 16 à 20).

Parmi ces derniers, 3 présentaient un stade 3 mandibulaire avant l'intervention. Ces 3 patients étaient toujours étiquetés stade 3 en postopératoire, bien que leur symptomatologie fut globalement améliorée dans les suites de l'intervention (Tableau 2 : patients 18 à 20). Le patient 18 (Tableau 2) a bénéficié de 3 interventions chirurgicales. Les 2 premiers gestes chirurgicaux incluant une résection interruptrice suivie d'une reconstruction prothétique ont échoué. Les patients 16 et 17 (Tableau 2) ont bénéficié d'autres interventions chirurgicales à distance. Ces trois derniers patients sont répertoriés dans la guérison à 3 reprises et dans l'échec à 6 reprises, concernant 8 interventions dont l'une porte sur 2 sites avec des résultats différents sur chacun des 2 sites.

3.1.3. Les résultats à 6 mois de la dernière intervention

Les résultats à 6 mois de la dernière intervention chirurgicale sous AG montrent 57 % de sites guéris (Tableau 2 : patients 1 à 8 et 15 à 18), 26 % de sites en amélioration (Tableau 2 : patients 9 à 13 et 15), 9 % de sites en échec (Tableau 2 : patients 19 et 20) et 9 % de sites non guéris chez des patients décédés (Tableau 2 : patients 14 et 16).

3.1.4. Les résultats à 12 mois de la dernière intervention

Les résultats à 12 mois de la dernière intervention chirurgicale sous AG montrent 52 % de sites guéris (Tableau 2 : patients 1 à 8 et 15, 17 et 18), 22 % de sites en amélioration (Tableau 2 : patients 9 à 12 et 15), 9 % de sites en échec (Tableau 2 : patients 19 à 20) et 17 % de sites non guéris chez des patients décédés (Tableau 2 : patients 13, 14 et 16).

La guérison définitive a été obtenue chez 12 patients en 121 jours (4 mois) en moyenne par rapport à la première intervention chirurgicale (extrêmes : 0–554 jours ; 0–18,2 mois) et en 37 jours (1,2 mois) en moyenne par rapport à la dernière

Tableau 2

Données descriptives individuelles et résultats postopératoires de 20 patients atteints d'ONM, cohorte rétrospective du CHU de Besançon.

Patient	Sexe	Âge	Maladie	Comorbidités	Molécules Incriminées	Site(s)	Durée du suivi (mois)	Résultats		
								Immédiat	À 6 mois	À 12 mois
1	F	58	Sein, M+	–	Z+B	Max	23,0	G	G	G
							23,0	G	G	G
2	F	82	Op	–	BP	Mand	49,0	G	G	G
3	F	65	Op	–	BP	Mand	11,8	G	G	G
4	F	58	Sein, M+	–	D+B	Max	15,0	G	G	G
5	F	44	Sein, M+	–	Z	Mand	12,7	RL	G	G
6	M	63	Côlon, M+	–	D+B	Mand	17,0	RL	G	G
7	F	77	Sein, M+	–	D	Mand	12,2	RL	G	G
8	F	62	Sein, M+	–	Z+B	Max	22,0	RL	G	G
9	M	83	Prostate, M+	Artérite, DNID	Z	Mand	38,0	RL	RL	RL
10	F	56	Sein, M+	–	Z+D	Mand	22,0	RL	RL	RL
11	F	78	Sein, M+	–	Z+D	Mand	12,4	RL	RL	RL
12	F	74	Sein, M+	–	D+B	Mand	6,2	RL	RL	RL
13	F	70	Sein, M+	ONM de stade 3	Z+S	Max	5,9	RL	RL	DC
14	M	67	Prostate, M+	–	Z+D	Mand	3,5	RL	DC	DC
15	F	79	Rein, M+	DNID, corticoïde	D	Max	16,1	G	G	G
						Max	16,1	RL	RL	RL
16	F	82	Sein, M+	–	Z+D	Max	8,1	G	G	DC
						Mand	8,1, (1 ^{re} IC)	E	–	–
							2 ^e IC à 3,1 mois	E	E	–
							3 ^e IC à 7,6 mois	E (DC)	DC	DC
17	F	79	Sein, M+	–	Z	Mand	24, (1 ^{re} IC)	E	E	E
							2 ^e IC à 14,7 mois	G	G	G
18	M	57	Rein, M+	Artérite, tabac, ONM de stade 3	Z+B	Mand	39,6, 1 ^{re} IC	E	E	–
							2 ^e IC à 6,7 mois	E	E	E
							3 ^e IC à 18,2 mois	G	G	G
19	F	64	Sein, M+	ONM de stade 3	D	Mand	12,0	E	E	E
20	F	83	PR	Corticoïde, ONM de stade 3	BP	Mand	9,9	E	E	E

M+ : métastases osseuses ; DNID : diabète non insulino-dépendant ; Op : ostéoporose ; ONM : ostéonécrose des maxillaires ; BP : bisphosphonate oral ; Z : zolédronate ; D : dénosumab ; B : bévacizumab ; S : sunitinib ; max : maxillaire ; mand : mandibule ; IC : intervention chirurgicale ; G : guérison ; RL : rémission lente ; E : échec ; DC : décès ; NC : non connu.

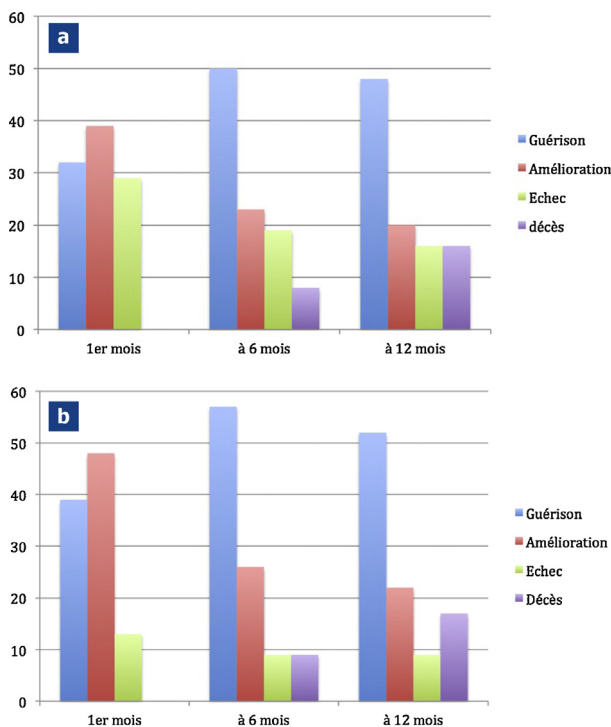


Fig. 2. a : taux de succès (en %) des interventions chirurgicales portant sur les ostéonécroses des maxillaires (ONM), au cours du temps, étude rétrospective au CHU de Besançon. Résultats immédiats : 25 interventions sous AG sur 28 sites (dont 5 sites multi-opérés). Résultats à 6 mois de l'AG : 23 interventions sur 26 sites. Résultats à 12 mois de l'AG : 22 interventions sur 25 sites ; b : taux de guérison (en %) des sites d'ONM au cours du temps, étude rétrospective au CHU de Besançon. Résultats immédiats (23 sites). Résultats à 6 mois de la dernière intervention chirurgicale sous AG (23 sites). Résultats à 12 mois de la dernière intervention chirurgicale sous AG (23 sites).

intervention chirurgicale (extrêmes : 0–165 jours ; 0–5,4 mois). Parmi ces 12 patients, 8 (40 %) ont guéri immédiatement et définitivement après la chirurgie et 4 patients (20 %) ont guéri dans les 6 mois de la chirurgie en 112 jours (3,7 mois) en moyenne (extrêmes : 23–165 ; 0,8–5,4 mois).

Six patients étaient en « amélioration » que nous caractérisons par plus de 6 mois de suivi postopératoire, sans répondre à tous « les critères de guérison », après une moyenne de 470 jours soit 15,4 mois depuis la chirurgie (extrêmes : 6–38 mois).

Deux patients toujours étiquetés au même stade qu'en préopératoire (stades 3) sont classés en échec après 10 et 12 mois de suivi.

Enfin, le décès est survenu avant la guérison chez 4 patients (Tableau 2 : patients 13 à 16) qui présentaient 6 sites d'ONM. Deux de ces patients avaient guéri définitivement d'un de leurs 2 sites synchrones. Le décès est survenu après 272 jours (8,9 mois) de suivi en moyenne après la chirurgie (extrêmes : 107–492 jours ; 3,5–16,1 mois).

Les résultats sont exposés au sein du Tableau 2 et de la Fig. 2.

3.2. Recherche bibliographique

Nous avons trouvé 94 études en rapport avec notre sujet à partir de la recherche électronique initiale. Onze étaient en rapport avec nos critères de sélection. Dix ont été exclues car ne répondaient pas à nos critères d'inclusion dont deux revues systématiques [11,12]. Les études citées par les articles sélectionnés ont été également revues et dix d'entre elles répondaient à nos critères. Quatre de ces dix études ont été éliminées en raison de leurs imprécisions concernant les facteurs épidémiologiques de leurs cohortes respectives et ou imprécisions concernant les effectifs réellement suivis au cours du temps et correspondant aux résultats cités. Au final, sept articles ont été retenus pour l'analyse (Fig. 3).

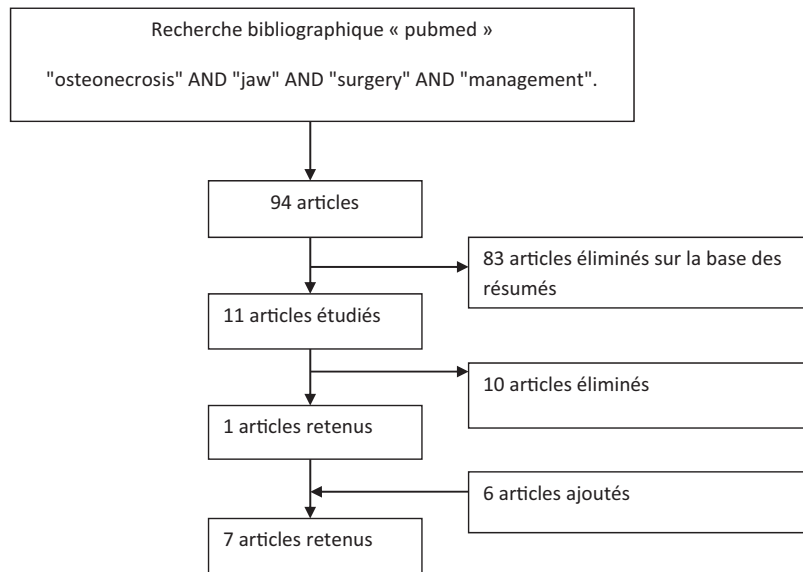


Fig. 3. Organigramme de la recherche bibliographique.

3.2.1. Caractéristiques de la population

L'âge moyen de la population était de 67,1 ans. Une prédominance féminine était relevée (54,7 %). La localisation mandibulaire prédominait également (69,7 %) et les patients traités présentaient majoritairement un contexte oncologique (86,8 %) avec une majorité de cancers du sein métastatiques (32,2 %) et de myélomes multiples (30,0 %). Les BP étaient rapportés au sein de l'intégralité des populations issues des 6 études. Certaines précisaient l'administration de chimiothérapies dans leur population mais sans détailler ni les molécules en cause, ni leur imputabilité vis-à-vis de l'ONM (Tableau 3). Les résultats sont exposés au sein du Tableau 4 et de la Fig. 4.

3.2.2. Les résultats immédiats de la chirurgie

Le taux de guérison immédiat et définitif (sans désunion postopératoire), n'était pas précisé.

3.2.3. Les résultats à 6 mois de la chirurgie

Le taux de guérison à 6–6,5 mois postopératoires était de 60,7 %

3.2.4. Les résultats à 12 et 18 mois de la chirurgie

Ce taux était de 71,1 % entre 9,5 et 13,5 mois, et de 69,5 % entre 16,5 et 18,5 mois postopératoires (Fig. 4).

4. Discussion

La gestion de l'ONM pose problème pour les chirurgiens étant donné les recommandations de prise en charge de faible grade et le pronostic incertain quelle que soit la thérapeutique envisagée. Les ONM interrogent aussi l'oncologue en ce qui concerne la gestion de ses protocoles thérapeutiques, ne disposant pas de pronostic fiable concernant l'évolution de l'ONM.

Tableau 3

Données descriptives de la population issue de la revue de la littérature.

Auteurs	Freiberger et al. (2012) [13]	Holzinger et al. (2013) [14]	Mücke et al. (2011) [15]	Scoletta et al. (2010) [16]	Stockmann et al. (2010) [17]	Martins et al. (2011) [18]	Wilde et al. (2011) [19]
Nombre de sites d'ONM retenus dans notre étude	46	88	102	13	44	14	33
Nombre de patients ou sites d'ONM suivis relevé dans chaque étude	46	88	109	37	50	22	33
Âge moyen des patients (années)	66,2	NR	68,5	68	68,4	58,1	NR
Sex-ratio (en %)							
Homme	31,3	60,2	NR	29,7	48	28	50
Femme	68,7	39,8	NR	70,3	52	72	50
Indications des BP (en %)							
Myélome	36	29,5	36,2	27	24	9	29
Cancer du sein	29	22,7	28,7	46	42	59	25
Cancer de la prostate	10	NR	14,9	10,8	30	27	29
Autre cancer	NR	30,7	2,7	16,2	2	5	17
Ostéoporose	12	17	15,7	0	2	0	0
Localisation (en %)							
Mandibule	65,5	73,9	72,2	62,2	72	77	56
Maxillaire	30,5	20,4	21,3	27	26	14	44
Les deux	4	5,7	6,5	10,8	2	9	NR
Stade de l'ONM (en %)							
Stade 1	NR	19	16,7	NR	26	41	18
Stade 2	NR	56	42,6	NR	46	45	36
Stade 3	NR	25	40,7	NR	28	14	46

ONM : ostéonécrose des maxillaires ; BP : bisphosphonate oral ; NR : non renseigné.

Tableau 4

Taux de guérison postopératoire précisé pour chaque cohorte de sites d'ONM issue des articles relevés au sein de la revue de la littérature.

Auteurs	Effectifs (nombre de sites d'ONM)	À 6 mois	À 12 mois	À 18 mois
Freiberger et al. (2012) [13]	40	40 %		
	24		37,5 %	
	18			33,3 %
Holzinger et al. (2013) [14]	88	59 %		
Mücke et al. (2011) [15]	98	70 %		
Scoletta et al. (2010) [16]	13	38,1 %	72,5 %	72,5 %
Stockmann et al. (2010) [17]	44		89 %	
Martins et al. (2011) [18]	14	86 %		
Wilde et al. (2011) [19]	33			88 %

ONM : ostéonécrose des maxillaires.

Dans ce contexte le but de cette étude était d'estimer les délais de guérison de l'ONM après prise en charge chirurgicale et de préciser son pronostic.

Les résultats montrent au sein de la cohorte rétrospective du CHU de Besançon, qu'à 6 mois de la chirurgie, un patient sur deux est guéri de son ONM et qu'il n'y a pas d'amélioration du taux de guérison à 12 mois. Au sein de la littérature, les taux de guérison estimés sont de 60,7 et 71,1 % à 6 et 12 mois postopératoires respectivement. Au sein de l'étude rétrospective du CHU de Besançon, le taux de guérison n'a pas été optimisé de 6 à 12 mois après la première intervention chirurgicale mais seulement au-delà d'1 an et après d'autres interventions chirurgicales (patients 17 et 18). La littérature montre 10,4 % de guérison supplémentaire de 6 à 12 mois postopératoires et 8,8 % de guérison supplémentaire de 6 à 18 mois postopératoires. En l'absence de guérison, dans les 6 à 12 mois succédant à la chirurgie, l'exposition osseuse semble être pérenne et relèverait d'une guérison lente et incertaine.

Notons que la cohorte issue de la base de données du CHU de Besançon n'est pas représentative de la population issue de la revue de la littérature. En effet, beaucoup de patients y sont suivis et pris en charge par un traitement médical et ou chirurgical mineur sous anesthésie locale à type de débridements superficiels tel que le recommande la Société française de stomatologie, chirurgie maxillo-faciale et chirurgie orale (SFSCMFCO) [3]. Notons également que les données relatives à la cohorte rétrospective du CHU de Besançon ne sont pas parfaitement comparables aux données issues de la revue de la littérature. En effet, notre étude rétrospective porte exclusivement sur les résultats de patients pris en charge chirurgicalement sous anesthésie générale. Les ONM y étaient possiblement plus étendues. Cette cohorte ne concernait que des stades 2 et 3. De plus, la proportion d'ONM liées à d'autres molécules que les BP seuls (65 %) confère à celle-ci une originalité

indéniable comparativement aux études issues de l'analyse de la littérature. En effet, ces dernières portent intégralement sur des ONM liées aux BP (« Bisphosphonate-Related OsteoNecrosis of the Jaw – BRONJ ») sans autres précisions. Enfin, nous considérons dans nos résultats l'intégralité des interventions chirurgicales concernant l'effectif exposé, dans son intégralité également (avec inclusion du taux de décès, ce qui explique la diminution du taux de réussite de 6 à 12 mois postopératoires : patient 16) alors qu'aucune donnée n'est spécifié quant au traitement statistique des effectifs liés aux décès au sein des cohortes de patients issus de la plupart des études relevées dans la littérature.

Concernant la cohorte rétrospective, trois cas de stade 3 ont été classés dans le groupe « échec » (Tableau 2 : patients 18 à 20). Ceci peut s'expliquer pour deux d'entre eux (Tableau 2 : patients 19 et 20) par leurs comorbidités qui ont imposé la réalisation d'un geste chirurgical limité, réduisant ainsi leur chance de succès. De manière optimale, en présence d'importants segments d'os nécrosé, une chirurgie radicale avec reconstruction par lambeau libre ou pédiculé si nécessaire pourrait être proposée [3,8,10]. Le troisième patient (Tableau 2 : patient 18) présentait des comorbidités dont un traitement anti-angiogénique périopératoire avec une courte fenêtre thérapeutique concernant les 2 premières interventions qui n'ont pas apporté la guérison.

Les molécules incriminées dans l'ONM étaient :

- les BP oraux et IV quelle que soit leur date de prise par rapport à la survenue de la pathologie ;
- le dénsumab et le bévacizumab s'ils étaient prescrits dans les 6 mois et 5 mois respectivement, précédant la constatation de la nécrose osseuse ;
- le sunitinib n'a été relevé qu'une fois et son administration était en cours lors de la survenue de la nécrose osseuse.

Le dénsumab a été retrouvé comme imputable au sein de 50 % de notre population. Le risque d'ONM semble équivalent entre le zolédronate et le dénsumab [1,4,20]. Cependant, il est important de souligner que les ONM liées au dénsumab surviennent beaucoup plus tôt et indépendamment du nombre d'administrations précédentes, tandis que celles liées aux BP surviennent au-delà de 2 et 4 ans d'administration en moyenne, au sein des populations oncologiques et ostéoporotiques respectivement [20].

Les agents anti-angiogéniques ont été retenus imputables au sein de 35 % de notre population, majoritairement représenté par le bévacizumab. On distingue deux catégories : les anticorps monoclonaux inhibant le *vascular endothelial grow factor* (VEGF) comme le bévacizumab et les inhibiteurs de tyrosines-kinases du récepteur au VEGF comme le sunitinib [20].

Plusieurs cas d'ONM ont également été sporadiquement rapportés avec les thérapies ciblées anti-angiogéniques. Dans la majorité des cas, un traitement par BP était associé [21]. Une étude rétrospective menée au sein d'une population oncologique montre que l'association zolédronate et bévacizumab augmente le risque

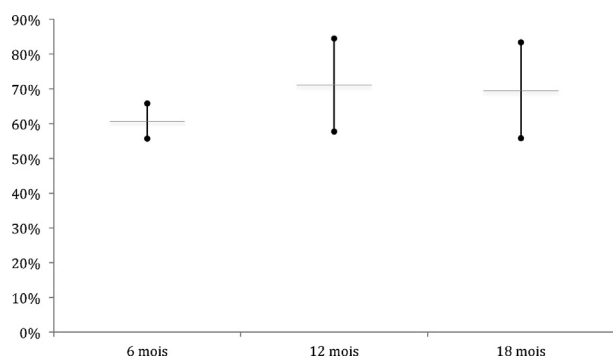


Fig. 4. Taux de guérison des ostéonécroses des maxillaires (ONM) en fonction du délai postopératoire, revue de la littérature. Les lignes horizontales désignent la moyenne du taux de guérison, au cours du temps, calculé à partir des études issues de la revue de la littérature. L'écart-type est représenté par le segment vertical.

d'ONM de 3,7 fois, avec un risque accru (6,07) de développer une ONM spontanée comparé à l'exposition au zolédronate seul [22].

Les ONM liées aux thérapies anti-angiogéniques sont susceptibles d'avoir un profil différent concernant leur présentation et évolutivité, car leur mécanisme diffère significativement de celui des agents anti-résorbeurs [7]. D'autre part, le taux de réussite du traitement des ONM liées au dénosumab pourrait être supérieur à celui observé avec les BP étant donné entre autre la demi-vie plus courte du dénosumab par rapport aux BP et leur absence de réservoir osseux [5]. Cependant, l'effectif restreint de notre étude ne nous permet pas d'établir de tests statistiques permettant d'évaluer les sous-groupes entre eux (7 sous-groupes avec des effectifs répartis de 1 à 4).

Concernant le zolédronate, nous ne disposons pas de données exhaustives sur la cohorte concernant son arrêt ou non au cours de la prise en charge de l'ONM. Sa demi-vie osseuse est très longue, et les données relatives à son arrêt sont encore controversées [3]. Certains auteurs préconisent l'arrêt des BP [4,20,23], en particulier avant une prise en charge chirurgicale, ce qui optimiserait le délai de guérison d'approximativement 6 mois [24]. Cependant, cette problématique ne semble pas être déterminante, plusieurs auteurs ayant rapporté le succès de traitements chirurgicaux avec différentes périodes d'arrêt ou non de la thérapie BP [25]. L'arrêt des BP ne serait pas toujours associé à un taux plus élevé de guérison [2,8].

Le taux de réussite du traitement médical est compris entre 20 % et 50 %. Ceci est significativement plus faible que le succès rapporté par le traitement chirurgical de plus de 85 % relevé dans la littérature [8]. En effet, le rapport de la Société française de stomatologie, chirurgie maxillo-faciale et chirurgie orale (SFSCMFCO) [3] nous indique que le recours à une technique chirurgicale visant à retirer l'os nécrosé et à obtenir une fermeture fiable des tissus mous donne des résultats satisfaisants dans 60 à 100 % des cas et que ces résultats doivent être évalués à long terme. Effectivement, les délais concernant ce taux de réussite ne sont pas spécifiés et les études sur lesquelles s'appuie la SFSCMFCO exposent leurs résultats pour des suivis allant de 1 à 40 mois. La SFSCMFCO précise par ailleurs que les patients doivent prendre conscience de la pérennité de l'exposition osseuse.

Les résultats au sein de la littérature sont relativement disparates [10–12]. L'une des explications provient de la diversité des techniques utilisées avec notamment, le degré de résection osseuse réalisée. Le bon sens dicte qu'il serait préférable de réséquer autant que nécessaire mais aussi peu que possible [8]. Deux approches chirurgicales ont donc vu le jour. Une attitude non agressive basée sur le retrait du séquestre avec un minimum d'interventions au niveau des tissus mous : simple débridement par curetage osseux prudent et empirique, pour réduire sans éliminer complètement l'os nécrotique. Cette modalité chirurgicale serait à privilégier autant que possible pour certains patients [10,20]. Une attitude chirurgicale plus radicale est basée sur la résection osseuse large et exhaustive de l'os nécrotique, jusqu'en zone saine. Cette dernière apporterait de meilleurs résultats qu'un débridement chirurgical limité [23] et serait pertinente dès le début de la prise en charge [8,10]. Cependant, sa morbidité la rend difficilement adaptée dans certains contextes médicaux [9,20].

D'autres modalités thérapeutiques alternatives et adjuvantes sont évoquées comme potentiellement efficaces : l'utilisation de molécules optimisant la démarcation de la nécrose [8], la fermeture tissulaire avec lambeau mylohyoïdien [15], l'utilisation de laser [26], la temporisation comme le montrent Ferlito et al. [27] au sein d'une cohorte de stades 1 et 2 liées aux BP, par une approche chirurgicale temporisée, dans l'attente d'obtenir un séquestre. Ce dernier apparaîtrait en moyenne en 8 mois au sein de leur cohorte et son apparition permettrait de réaliser un

acte chirurgical sans réexposition osseuse secondaire. Ces résultats sont à nuancer en raison de leurs nombreux critères d'exclusion. Enfin, il a été observé un taux de réussite similaire concernant les résultats de traitements conservateurs et chirurgicaux de patients atteints d'ONM liés au dénosumab, avec les mêmes stratégies de prise en charge qu'avec les BP [2].

Une autre raison concernant la variabilité des résultats dans la littérature est la disparité concernant les critères de jugement relatifs aux différents critères liés à la description clinique postopératoire des patients. Pour cette raison, nous n'avons pas précisé ces résultats en dehors de la guérison telle que nous l'avions précédemment défini.

Enfin, l'évaluation du stade de la maladie concernant notre population ne peut s'établir qu'entre les stades 2 et 3. En effet, le recrutement de notre étude basé sur un registre de bloc opératoire, sous-entend que ces derniers relèvent d'une indication opératoire majeure. Ils étaient donc symptomatiques de leur affection, et réfractaires ou non accessibles aux prises en charges médicales ou chirurgicales mineures seules, ce qui exclut les stades 1 et les stades 2 les moins étendus. L'étude de la disparité des délais de prise en charge chirurgicale rend bien compte de nos propos avec des patients probablement au stade 1 au début de leur prise en charge, qui n'ont été éligibles à la chirurgie que des mois à des années plus tard.

Notre analyse n'a pas comparé les résultats en fonction des stades cliniques des effectifs exposés dans le [Tableau 2](#). La raison principale est également la disparité que l'on retrouve quant au classement des différents stades de la maladie au sein de la littérature. Certains patients symptomatiques de stade 2 auront pu être « refroidis » par un traitement médical et être opérés à distance, étant alors étiquetés stade 1 au moment de l'intervention.

L'ONM des maxillaires répondrait favorablement à la chirurgie dans un peu moins de deux tiers des cas, avec une stabilité dans les 6 mois succédant à l'intervention. Cependant, il ne semblerait plus y avoir de bénéfice significatif du traitement chirurgical au-delà des 6 premiers mois post-opératoires. Au-delà de ce délai, une seconde intervention chirurgicale pourrait être envisagée avec pertinence.

La revue de la littérature montre de meilleurs résultats au décours de prises en charges chirurgicales radicales comparativement aux prises en charges chirurgicales minimalement invasives. Toutefois, ces résultats sont relativement disparates et d'excellents taux de guérison ont été relevés au décours d'actes chirurgicaux temporisés, dans l'attente d'une délimitation spontanée de la nécrose, sous forme de séquestre [27].

Notre estimation issue des données de la littérature porte exclusivement sur des ONM liées aux BP, alors que les données issues de la cohorte rétrospective de Besançon portent sur un effectif composé de 50 % d'ONM liées au dénosumab. Et bien que les populations issues de ces deux analyses ne soient pas comparables, nous soulignons la différence de résultats entre ces deux dernières. En effet, les ONM liées au dénosumab auraient des caractéristiques qui leur sont propres et qui diffèrent de celles des ONM liées aux BP : physiopathogénie différente, délai de survenu précoce de l'ONM, demi-vie de la molécule... Cependant, son efficacité au sein de l'os pourrait être supérieure à 6 mois et les ONM liées au dénosumab pourraient avoir une incidence supérieure aux BP, ces ONM semblent être également résistantes aux traitements médicaux et chirurgicaux [28].

Le dénosumab substituant actuellement les BP dans la plupart de leurs indications, il serait donc pertinent de disposer d'autres études portant sur les ONM liées uniquement au dénosumab.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Remerciements

Mourad Benassarou, Victorin Ahossi, Pierre Antoine Dubreuil, Brice Chatelain, Édouard Euvrard, Annabelle Girard.

Références

- [1] Body JJ. Denosumab for the management of bone disease in patients with solid tumors. *Expert Rev Anticancer Ther* 2012;12:307–22.
- [2] Dupic G, Collangettes D, Dillies AF, Calvet L, Tournilhac O, Bay JO, et al. Ostéonécrose des maxillaires liée aux bisphosphonates et denosumab : épidémiologie, diagnostic et traitement. *Bull Cancer* 2015;102:1010–9.
- [3] Société française de stomatologie et de chirurgie maxillofaciale et chirurgie orale. Ostéonécrose des mâchoires en chirurgie oromaxillofaciale et traitements médicamenteux à risque (anti-résorbeurs osseux, anti-angiogéniques). Recommandations de bonne pratique; 2013. <http://www.sfscmfco.fr/>.
- [4] Ata-Ali F, Ata-Ali J, Flichy-Fernández AJ, Bagan JV. Osteonecrosis of the jaws in patients treated with bisphosphonates. *J Clin Exp Dent* 2012;4:e60–5.
- [5] Demoersman J, Soueidan A, Corre P, Pers JO. Prise en charge des patients sous anticorps thérapeutiques en odontostomatologie. *Rev Stomatol Chir Maxillofac Chir Orale* 2014;115:152–63.
- [6] Guarneri V, Miles D, Robert N, Diéras V, Glaspy J, Smith I, et al. 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;122:181–8.
- [7] Ruggiero SL, Kohn N. Disease stage and mode of therapy are important determinants of treatment outcomes for medication-related osteonecrosis of the jaw. *J Oral Maxillofac Surg* 2015;73:S94–100.
- [8] Otto S, Ristow O, Pache C, Troeltzsch M, Fliefel R, Ehrenfeld M, et al. Fluorescence-guided surgery for the treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw: a prospective cohort study. *J Craniomaxillofac Surg* 2016;44:1073–80.
- [9] Spanou A, Lyritis GP, Chronopoulos E, Tournis S. Management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a literature review. *Oral Dis* 2015;21:927–36.
- [10] Carlson ER, Schlott BJ. Anti-resorptive osteonecrosis of the jaws: facts forgotten, questions answered, lessons learned. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2014;26:171–91.
- [11] Rupel K, Ottaviani G, Gobbo M, Contardo L, Tirelli G, Vescovi P, et al. A systematic review of therapeutical approaches in bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *Oral Oncol* 2014;50:1049–57.
- [12] Fliefel R, Tröltzsch M, Kühnisch J, Ehrenfeld M, Otto S. Treatment strategies and outcomes of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) with characterization of patients: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2015;44:568–85.
- [13] Freiburger JJ, Padilla-Burgos R, McGraw T, Suliman HB, Kraft KH, Stolp BW, et al. What is the role of hyperbaric oxygen in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a randomized controlled trial of hyperbaric oxygen as an adjunct to surgery and antibiotics. *J Oral Maxillofac Surg* 2012;70:1573–83.
- [14] Holzinger D, Seemann R, Klug C, Ewers R, Millesi G, Baumann A, et al. Long-term success of surgery in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws (BRONJs). *Oral Oncol* 2013;49:66–70.
- [15] Mücke T, Koschinski J, Deppe H, Wagenpfeil S, Pautke C, Mitchell DA, et al. Outcome of treatment and parameters influencing recurrence in patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Cancer Res Clin Oncol* 2011;137:907–13.
- [16] Scoletta M, Arduino PG, Dalmasso P, Broccoletti R, Mozzati M. Treatment outcomes in patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a prospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2010;110:46–53.
- [17] Stockmann P, Vairaktaris E, Wehrhan F, Seiss M, Schwarz S, Spriewald B, et al. Osteotomy and primary wound closure in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a prospective clinical study with 12 months follow-up. *Support Care Cancer* 2010;18:449–60.
- [18] Martins MA, Martins MD, Lascala CA, Curi MM, Migliorati CA, Tennis CA, et al. Association of laser phototherapy with PRP improves healing of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in cancer patients: a preliminary study. *Oral Oncol* 2012;48:79–84.
- [19] Wilde F, Heufelder M, Winter K, Hendricks J, Frerich B, Schramm A, et al. The role of surgical therapy in the management of intravenous bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2011;111:153–63.
- [20] Rosella D, Papi P, Giardino R, Cicalini E, Piccoli L, Pompa G. Medication-related osteonecrosis of the jaw: clinical and practical guidelines. *J Int Soc Prev Community Dent* 2016;6:97–104.
- [21] Sibaud V, Boralevi F, Vigarios E, Fricain JC. Toxicité endobuccale des thérapies ciblées anticancéreuses. *Ann Dermatol Venerol* 2014;141:354–63.
- [22] Lescaille G, Coudert AE, Baaroun V, Ostertag A, Charpentier E, Javelot MJ, et al. Clinical study evaluating the effect of bevacizumab on the severity of zole-dronic acid-related osteonecrosis of the jaw in cancer patients. *Bone* 2014;58:103–7.
- [23] Khan A, Morrison A, Cheung A, Hashem W, Compston J. Osteonecrosis of the jaw (ONJ): diagnosis and management in 2015. *Osteoporos Int* 2016;27:853–9.
- [24] Hinson AM, Siegel ER, Stack BC. Temporal correlation between bisphosphonate termination and symptom resolution in osteonecrosis of the jaw: a pooled case report analysis. *J Oral Maxillofac Surg* 2015;73:53–62.
- [25] Jacobsen C, Metzler P, Obwegeser JA, Zemann W, Graetz KW. Osteopathology of the jaw associated with bone resorption inhibitors: what have we learned in the last 8 years? *Swiss Med Wkly* 2012;142:w13605.
- [26] Weber JB, Camilotti RS, Ponte ME. Efficacy of laser therapy in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): a systematic review. *Lasers Med Sci* 2016;31:1261–72.
- [27] Ferlito S, Puzzo S, Palermo F, Verzì P. Treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: presentation of a protocol and an observational longitudinal study of an Italian series of cases. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2012;50:425–9.
- [28] Pichardo SE, van Merkesteyn JP. Evaluation of a surgical treatment of denosumab-related osteonecrosis of the jaws. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2016;122:272–8.