

Disponible en ligne sur www.mdn.dz, www.asjp.cerist.dz et sur www.atrss.dz /Revue Médicale de l'HMRUO, Volume 9 N°1



Hôpital Militaire Régional Universitaire d'Oran
Docteur Amir Mohammed BENAÏSSA
LA REVUE MÉDICALE DE L'HMRUO
B.P 35 AHMED MEDAGHRI ORAN Tél: 041.58.71.79-83
Fax : 041.58.71.90 Email : hmruo@mdn.dz



Observations cliniques

Nécrose des maxillaires liée aux médicaments : à propos de deux cas et revue de littérature.

**M.Bendoukha⁽¹⁾, M.Oukil⁽¹⁾, S.Abderahmani⁽²⁾, S.Baghdad⁽²⁾, SE.Belakehal⁽²⁾, S.Bousseka⁽¹⁾
F.Bouzouina⁽³⁾**

(1) Service de Médecine Dentaire / Hôpital Militaire Régional Universitaire d'Oran.

(2) Service d'Hématologie / Hôpital Militaire Régional Universitaire d'Oran.

(3) Service de pathologie et chirurgie Buccales / Centre Hospitalo- Universitaire d'Oran.



Résumé

L'ostéonécrose des mâchoires liée aux médicaments : Medication-related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ) est devenue ces dernières années une maladie émergente en raison des importantes prescriptions de médicaments anti-résorptifs pour traiter les patients oncologiques et ostéoporotiques.

Si les bisphosphonates sont largement connus comme étant des inducteurs de nécrose maxillaire, la littérature rapporte actuellement des cas de MRONJ liés à d'autres molécules notamment les médicaments anti-angiogéniques et d'autres. La MRONJ a un impact négatif sur la santé orale et la qualité de vie des patients. Leur prise en charge nécessite une concertation entre le médecin prescripteur (oncologue, hématologue, rhumatologue et médecin rééducateur ...) et le professionnel de santé orale pour établir un plan de traitement optimisé. Le traitement de la MRONJ est réputé de résolution longue et incertaine.

Les recommandations internationales suggèrent de traiter les MRONJ de manière symptomatique en première intention et la prévention fait l'unanimité.

Mots Clés : Nécrose Maxillaire, Antirésorbeur, Antiangiogénique, MRONJ, Prévention.

Summary:

Drug-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) has become an emerging disease in recent years due to the large prescriptions of anti-resorptive drugs to treat oncology and osteoporosis patients.

While bisphosphonates are widely known as inducers of maxillary necrosis, the literature currently reports cases of MRONJ linked to other molecules including anti-angiogenic drugs and others. MRONJ has a negative impact on patients' oral health and quality of life. Their management requires consultation between the prescribing doctor (oncologist, hematologist, rheumatologist and rehabilitation doctor, etc...) and the oral health professional to establish an optimized treatment plan. The treatment of MRONJ is reputed to be of long and uncertain resolution.

International recommendations suggest treating MRONJ symptomatically as a first-line treatment and prevention is unanimous.

Keywords: Maxillary Necrosis, Antiresorptive, Antiangiogenic, MRONJ, Prevention

Introduction

La nécrose des maxillaires est une entité pathologique ancienne. Sa dénomination a vu plusieurs variations en fonction de l'agent ou les agents qui l'occasionnent. La forme la plus anciennement connue a été décrite au XIX^e et au début du XX^e siècle chez les ouvriers des manufactures d'allumettes. Elle était provoquée par le phosphore blanc et connue sous le terme de « *Phossy jaw* » (nécrose phosphorée de la mâchoire) [1,2].

En 2003, Marx a décrit l'ostéochimionécrose des maxillaires liée aux traitements par biphosphonates d'où l'appellation de « bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) » [3,4]. En 2010 des cas d'ostéochimionécrose ont été rapportés chez des patients traités par les anticorps anti-RANKL (Dénosumab®) en l'absence d'antécédents de traitement par les biphosphonates et le terme de DRONJ (Denosumab related osteonecrosis of the jaw) lui a été ainsi attribué. Récemment l'emploi de nouveaux anti-angiogéniques tel le bévacicumab ou le sunitinib, utilisés dans le traitement des métastases osseuses, ont également été la cause de survenue d'ostéochimionécrose [4,5]. C'est ainsi que le terme plus large de MRONJ (medication related osteonecrosis of the jaw) « ostéonécrose des maxillaires liée aux médicaments » a été proposé en 2014 par l'American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) [3,5].

La MRONJ se définit classiquement mais pas exclusivement, comme l'exposition intra-orale d'os nécrotique dans la sphère oro-faciale qui a persisté pendant plus de 8 semaines chez un patient recevant ou ayant reçu un traitement avec des médicaments antirésorptifs ou antiangiogéniques et avec absence d'antécédents de radiothérapie ou de maladie métastatique diagnostiquée aux maxillaires [6, 7,8]. Elle se produit fréquemment dans la mandibule que dans le maxillaire (65 % de mandibule, 28,4 % de maxillaire). Elle est plus fréquente dans le cadre oncologique versus contexte bénin (ostéoporotique). Les myélomes, cancers du sein, prostatiques, rénaux et lymphomes sont principalement les pathologies malignes concernées [6, 7, 8,9]. Le diagnostic est d'abord clinique, les aspects radiologiques sont absents au début même si la symptomatologie clinique est présente. Dans les cas avancés une séquestration osseuse peut être visible. Les techniques d'imagerie 3D, la tomographie par émission monophotonique et la résonance magnétique (RM), sont indispensables pour confirmer les soupçons cliniques et permettent de détecter des lésions infra cliniques et l'atteinte des tissus mous [7, 10, 11,12].

Pour codifier la démarche diagnostique et thérapeutique de la MRONJ, l'Association Américaine de la Chirurgie Orale et Maxillo-Faciale (American Association of Oral and

Maxillofacial Surgeons : AAOMS) en 2014 a établi une classification qui fait actuellement référence [7]. La MRONJ a été classée ainsi en 04 stades (**Tableau I**)

Tableau I : Classification de la MRONJ selon l'Association Américaine de la Chirurgie Orale et Maxillo-Faciale [7]

Stade de MRONJ	Signes cliniques et radiologiques
Stade 0	Aucune exposition osseuse Signes cliniques et radiographiques non spécifiques
Stade 1	Exposition d'os nécrotique ou présence de fistule(s) communiquant avec une région d'os nécrotique, chez un patient asymptomatique sans signe d'infection
Stade 2	Exposition d'os nécrotique ou présence de fistule(s) communiquant avec une région d'os nécrotique, chez un patient symptomatique avec douleurs et érythème dans la région d'os exposé, avec ou sans suppuration
Stade 3	<ul style="list-style-type: none"> Exposition d'os nécrotique ou présence de fistule(s) communiquant avec une région d'os nécrotique chez un patient symptomatique avec douleurs et infection et un ou plusieurs des signes suivants : Exposition d'os nécrotique s'étendant au-delà de la région de l'os alvéolaire (rebord basilaire, branche montante, sinus maxillaire, os zygomatique) Fracture pathologique Fistule extra-orale Communication bucco-nasale et/ou bucco-sinusienne

Le stade 0 est celui qui cause le plus de doutes en raison de la présence de symptômes cliniques ou radiographiques non spécifiques et avant toute preuve d'exposition osseuse. Les symptômes peuvent se manifester cliniquement par un mal de dents d'une cause non odontogène, une douleur irradiante, une douleur inexplicable ou un épaissement de la paroi sinusale et une sensation altérée. Sur le plan radiologique, il peut s'agir d'une perte osseuse inexplicable non attribuée à une inflammation parodontale avec modifications de la structure osseuse trabéculaire [10, 13,14].

Nous allons illustrer ce travail par deux observations cliniques de MRONJ suivies d'une discussion dans laquelle nous aborderons les facteurs de risque, les possibilités thérapeutiques et surtout de mettre le point sur la nécessité de l'interdisciplinarité qui permet l'optimisation des mesures préventives afin de diminuer le nombre des cas et la gravité de la MRONJ.

Observations

Observation clinique N°01

Le premier cas rapporté est celui d'une patiente âgée de 65 ans qui s'est présentée à notre consultation pour des douleurs post extractionnelles. Les antécédents médicaux

ont révélé une ostéoporose traitée par Prosimax ® (biphosphonate) pendant 03 ans à raison d'01cp /semaine et qui a subi dernièrement une extraction dentaire à titre externe et ceci suite à des algies. L'examen endo buccal a révélé au niveau du bloc prémolaire supérieur gauche un site post extractionnel non cicatrisé, une fistule muqueuse productive de pus et une dénudation osseuse (**Figure 01**). L'examen radiologique conventionnel (panoramique dentaire et la radiovisiographie RVG) était assez flou d'où la nécessité de demander une TDM et qui a objectivé une faible densité osseuse et la présence d'un séquestre osseux au niveau du site de l'extraction (**Figure 02**). Le diagnostic d'une MRONJ stade 2 a été posé. Vu les recommandations qui optent pour un traitement conservateur ou un traitement chirurgical à minima, on a opté pour un curetage osseux à minima sous antibiothérapie et détersion au sérum salé. Le séquestre a été expulsé et la lésion a été stabilisée au bout de 14 mois de suivi (**Figure 03**).



Figure 01 :Dénudation osseuse post Extractionnelle (03 mois)

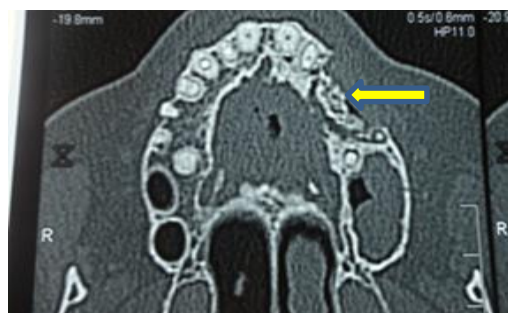


Figure 02: Visualisation du séquestre osseux sur coupe TDM



Figure 03: Cicatrisation obtenue à 14 mois.

Observation clinique N°02

Le second cas rapporté est celui d'une patiente âgée de 62 ans qui s'est présentée pour des douleurs spontanées irradiantes mandibulaires droites avec des épisodes de tuméfaction régressant à la prise d'antibiotiques. L'interrogatoire rapporte sur le plan général un diabète de type I non équilibré, une cardiopathie ischémique et une polyarthrite rhumatoïde traitée avec Méthotrexate et corticoïdes et notion de prise de l'Alendronate. L'examen exo buccal a révélé une légère tuméfaction génienne basse du côté droit douloureuse recouverte d'une peau normale avec signe de Vincent positif et présence d'une adénopathie sous angulo-mandibulaire. À l'examen endo buccal, la patiente est édentée totale, on retrouve dans la région présumée de la 44 ,45 un os exposé nécrosé mobile entouré d'une muqueuse rouge enflammée (**Figure 04**) avec production du pus à la pression (**Figure 05**).

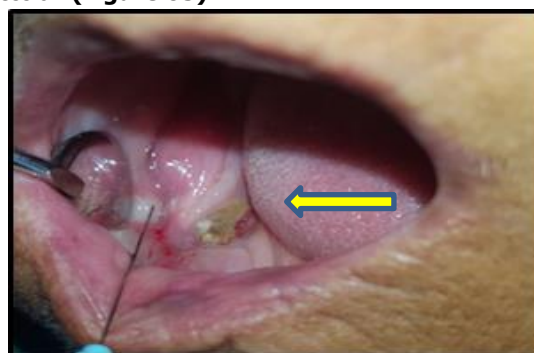


Figure 04 : Exposition d'un os nécrosé entouré d'une muqueuse rouge enflammée.

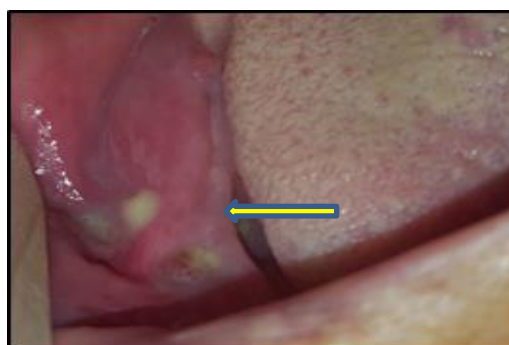


Figure 05 : Présence de pus au niveau du site de la nécrose.



Figure 06: Visualisation d'un séquestre sur OPT

L'ortopantomogramme(OPT) demandé en 1ère intention (**Figure 06**) complété par la TDM ont montré la présence d'images radio opaques bien limitées, de taille et de densité variables au niveau des maxillaires ainsi qu'une image radio opaque mandibulaire droite (zone d'appel) bien limitée ; de contours réguliers rompant la corticale externe entourée d'un liseré radio clair de forme ovale 37 / 10 mm ,infiltration hyperdense des parties molles sous cutanées en regard et intégrité du canal dentaire inférieur (**Figure 07**).

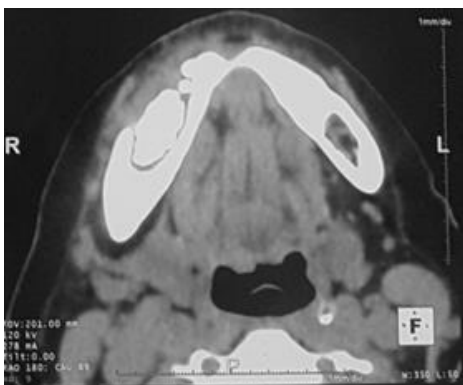


Figure 07 : Visualisation sur coupe TDM du séquestre au niveau de la zone d'appel



Figure 08 : Élimination du séquestre par voie chirurgicale



Figure 09 : 1^{er} contrôle Tarissement du pus et début de cicatrisation

Le diagnostic de MRONJ stade 3 est posé, la patiente a été mise sous médication : antibiothérapie ciblée et antalgique. Un curetage et ablation du séquestre ont été réalisés (**Figure 08**). Le 1^{er} contrôle montre un tarissement de l'écoulement purulent et un début de cicatrisation de deuxième intention (**Figure 09**).

Discussion

Ces dernières années, une meilleure compréhension des mécanismes de nombreuses pathologies a permis une amélioration des traitements. Ainsi dans le domaine des pathologies osseuses bénignes (ostéoporose) ou malignes (métastases osseuses, myélome...), de nombreuses molécules sont apparues. Les bisphosphonates étaient en 2015 la 12^{ème} classe de médicaments la plus prescrite au monde. D'autres traitements ont succédé aux bisphosphonates, on cite les antirésorptifs, les antiangiogéniques, les anti TNF alpha et d'autres [7,14,15]. Si ces thérapeutiques ont montré leur efficacité pour leurs indications respectives ; elles présentent néanmoins des effets indésirables comme le risque majoré de survenue d'ostéochimionécrose des maxillaires. L'utilisation croissante de ces traitements risque d'augmenter ainsi l'incidence des MRONJ en l'absence d'une prévention correcte. La MRONJ représente actuellement un véritable enjeu de santé publique.

Le mécanisme étiopathogénique de la MRONJ n'est pas totalement élucidé et il est certainement multifactoriel. Les hypothèses évoquées sont l'inhibition du remodelage osseux et de l'angiogenèse, la toxicité sur les tissus mous, l'inflammation et l'infection, le rôle de l'immunité et des facteurs génétiques [6, 7,10]. Une des questions les plus intrigantes relative à la physiopathologie de l'ONM concerne la ou les raisons de la spécificité maxillo-mandibulaire de cette pathologie. Vraisemblablement, celle-ci pourrait être expliquée par le remodelage osseux important lié aux contraintes biomécaniques des forces masticatoires, mais également par les spécificités de

l'environnement buccal où l'os est rapidement en contact direct de la flore orale en cas de brèche muqueuse. Néanmoins, il conviendra de noter que des fractures fémorales atypiques ont également été décrites après traitements antirésorptifs osseux en contexte oncologique [11,12,13].

L'évaluation des facteurs de risque

La détermination des facteurs de risque dans l'apparition des « MRONJ » a été traitée dans de nombreux ouvrages et plusieurs facteurs de risque ont été ainsi énoncés. L'indication, le type, la puissance et le mode de prescription (voie orale ou injectable) des molécules, le temps d'exposition, la présence de facteurs de risque, les mécanismes impliqués dans le remodelage osseux, les polymorphismes génétiques et le geste thérapeutique dentaire sont les mécanismes les plus impliqués dans l'apparition de la MRONJ [7,11,12].

Les indications du traitement médical

Le critère selon l'indication des traitements anti résorptifs et anti angiogéniques est le plus retrouvé dans la littérature. Son étude a permis une dichotomie du risque ; il est considéré comme très faible dans le cadre d'un traitement de l'ostéoporose et significatif en onco-hématologie [6, 7,13]. Cependant il faut signaler que le nombre absolu dans le contexte ostéoporotique est loin d'être négligeable et augmente dans le temps comme le premier cas présenté qui était traité par une biphosphonate pour une ostéoporose. Dans le contexte onco-hématologique et selon une revue systématique menée en 2017 qui a rapporté que le cancer du rein a le taux associé le plus élevé d'apparition de MRONJ suivi par le sein, la prostate et le myélome multiple. Ceci peut s'expliquer par l'utilisation combinée de bisphosphonates et des médicaments antiangiogéniques [14,15].

Les molécules incriminées

Les bisphosphonates, les anticorps anti-RANKL (Dénosumab) et les médicaments anti-angiogéniques (Sunitinib, Bévacicumab ou Aflibercept) sont les molécules les plus impliquées dans la survenue de la MRONJ [7, 14,15]. Récemment, des cas de MRONJ liée aux agents anti-TNF ont également été publiés (Adalimumab, Etanercept). Dans le cadre oncologique, on estime que jusqu'à 10 % des patients traités par les inhibiteurs de la résorption osseuse développeraient une MRONJ [7,16].

Le mode d'administration et le temps d'exposition

Ces risques peuvent être considérés comme dose-temps dépendants. Initialement, il a été établi que le risque est important en cas d'administration par voie intraveineuse

(IV) versus très faible en cas d'administration par voie orale. Il faut cependant rappeler que la voie IV n'est pas associée à un risque plus important de MRONJ dans le contexte d'ostéoporose [7,12]. Le risque augmente avec la durée des traitements, notamment au-delà de 5 ans, et donc, par effet de rémanence, avec la dose cumulée de bisphosphonates azotés mais aussi avec l'âge, l'administration combinée d'immunosuppresseurs, notamment les corticoïdes, les comorbidités, en particulier le diabète et la consommation d'alcool et de tabac [7, 16,17]. Dans ce contexte, la patiente de la 2ème observation répond à ces critères puisqu'elle présente des pathologies générales associées (diabète et cardiopathie), une médication combinée (Méthotrexate, corticoïdes et Alendronate).

La santé orale

La littérature est unanime sur l'implication de la santé orale (bucco-dentaire) dans la survenue de MRONJ, notamment la présence des foyers infectieux bucco-dentaires qui sont représentés par des lésions inflammatoires péri radiculaires d'origine endodontique se manifestant radiologiquement par des images radio claires appendues aux apex des dents et les maladies parodontales. Selon Ueda N *et al* Une destruction de l'os alvéolaire supérieure à la moitié de la hauteur radiculaire est ainsi considérée comme un facteur de risque [7,18,19,20]. Un autre point à relever concerne les forces occlusales qui semblent être aussi un facteur déclenchant de la MRONJ notamment dans les zones molaires et le côté lingual mandibulaire [7,18,19]. L'absence d'une hygiène bucco-dentaire satisfaisante est considérée comme un facteur de risque conséquent [20,21].

Les gestes invasifs inducteurs de MRONJ sont dominés par l'extraction dentaire (52-61%); elle est ainsi considérée comme étant le facteur précipitant et le plus courant pour aboutir à l'installation de la maladie [10,20]. Ceci est bien décrit dans notre première observation où l'installation de la MRONJ a eu lieu après la réalisation d'une extraction dentaire sans précautions. Les péri-implantites sont aussi incriminées mais à un degré moindre dans la MRONJ. Les prothèses dentaires peuvent aussi être un facteur favorisant lorsqu'elles ne sont pas adaptées car elles provoquent des irritations chroniques notamment en présence des tori mandibulaires [7, 22,23]. La littérature rapporte que la majorité des cas de MRONJ sont apparus après la réalisation d'un acte invasif et que certains cas se développent spontanément [13,24]. Cette apparition spontanée a été retrouvée chez la patiente de la 2ème observation.

Cette spontanéité peut être mise à discussion dans le sens que la muqueuse buccale est sujette à des

microtraumatismes lors des fonctions orales. La suspicion de survenue de lésions muqueuses chez notre malade (2^{ème} observation) lors de la mastication étant donné que la patiente était édentée a été évoquée.

Le traitement de la MRONJ

De nombreuses études et recommandations ont été publiées sans qu'aucun consensus sur la prise en charge des patients n'ait été adopté jusqu'à l'heure actuelle. Effectivement, une revue Cochrane de 2016 n'avait pas pu recommander un traitement par rapport aux autres [7,25]. La MRONJ est réputée de résolution longue et incertaine et les recommandations internationales suggèrent de la traiter de manière symptomatique en première intention [1, 24,25].

Par conséquent, la prévention reste fondamentale et essentielle. L'optimisation de cette prévention passe par l'interdisciplinarité (le médecin prescripteur et médecin dentiste), la sensibilisation du patient, sa motivation pour une bonne hygiène bucco-dentaire et un suivi régulier. Ceci a été confirmé par les résultats d'une étude portant sur la prévention de la MRONJ, publiée en 2009 qui a démontré une réduction de 33% de l'incidence de la MRONJ avec des traitements dentaires préventifs appropriés. D'autres auteurs ont rapporté une réduction de 50% du risque de développer MRONJ chez les patients qui ont eu un examen dentaire préventif [7, 25, 26,27]. Le médecin dentiste doit donc identifier les patients à risque et éliminer les foyers infectieux aigus et de prévenir d'éventuelles apparitions futures.

Le protocole du traitement de la MRONJ dépend du stade, de l'état du patient et des symptômes (**Tableau II**). De multiples approches de traitement ont été introduites y compris le traitement conservateur, le débridement chirurgical et la résection des lésions [5,7, 26, 27,28].

L'approche conservatrice ou mini-invasive par débridement à minima est préconisée pour les premiers stades notamment dans un contexte ostéoporotique, et s'avère pertinente et efficace jusqu'au stade 2 selon certaines équipes. D'autres auteurs envisagent une résection chirurgicale dès le stade 1. Les chirurgies extensives sont indiquées pour le stade 3 compliqué [28, 29, 30].

Récemment de nombreux traitements adjuvants ont été proposés pour traiter ou prévenir les MRONJ, comme l'oxygénothérapie hyperbare, la chirurgie guidée par fluorescence, le laser, l'utilisation de Platelet-Rich Fibrin, le téraparotide ou l'association Pentoxifylline/Tocophérol, mais le manque d'essais cliniques randomisés ne permet pas de conclure dans un sens ou un autre quant à leur efficacité [28,29, 30]. Des recherches récentes liées à l'implication de l'ostéomalacie due à de faibles niveaux de vitamine D comme facteur déclenchant de MRONJ et

optent pour un dosage et correction du taux de la vitamine D avant tout acte invasif en milieu buccal [6].

Tableau II : Traitement de la MRONJ selon les stades [5]

Stade	Traitement
Stade 0	Prise en charge systémique Antalgiques et antibiotiques
Stade 1	Bain de bouche antibactérien Suivi clinique trimestriel Éducation du patient et revue des indications de poursuite de la thérapie
Stade 2	Traitement symptomatique Antibiothérapie Bain de bouche antibactérien oral Antalgiques Débridement chirurgical
Stade 3	Bain de bouche antibactérien Antibiothérapie et antalgique Débridement chirurgical/résection à plus long terme Antibiotiques et Antalgiques

Conclusion

Les bisphosphonates ne sont pas les seules molécules inductrices de MRONJ. Une liste croissante de médicaments avec le même effet secondaire avec un risque plus ou moins élevé est retrouvée actuellement. La MRONJ qui est une complication non exceptionnelle et non négligeable et dont la physiopathologie n'est pas complètement élucidée. Jusqu'à l'heure actuelle une thérapie efficace et appropriée est toujours en voie de recherche.

En conséquence, il serait donc important d'optimiser la prévention en appliquant des protocoles identiques ou similaires à ceux utilisés pour les patients recevant des Bisphosphonates ou du Dénosumab [16, 29]. Il convient aussi de traiter avec un soin particulier les patients sous de nouveaux antirésorptifs biologiques et anti-inflammatoires, et tout autre nouvel antiangiogénique ou immunosuppresseur [30]. Une bonne stratégie préventive passe par la sensibilisation des prescripteurs sur l'intérêt de la prise en charge bucco-dentaire avant et pendant les thérapeutiques antirésorptives et antiangiogéniques, et la sensibilisation des patients pour le maintien d'une bonne hygiène bucco-dentaire

Bibliographie

- [1] Arnal E A, Debieve M, De Roissart J, Magremanne M. Ostéochimionécroses des mâchoires. EMC Chirurgie orale et maxillo-faciale.2021; 34 (3) [http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3999\(21\)42274](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3999(21)42274)
- [2] Hellstein JW, Marek CL. Bisphosphonate-associated jaw osteonecrosis: a 21st century challenge.

- complications of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2004;62:1563–6.
- [3] Carrel JP, Seeman A, Lysitsa L. Phosphore et bisphosphonates: ou quand on oublie les leçons du passé. *Med Buccale Chir Buccale* 2006;2006:8-14.
- [4] Carbonare L, Mottes M, Valenti M T. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ): Are Antiresorptive Drugs the Main Culprits or Only Accomplices? The Triggering Role of Vitamin D Deficiency. *Nutrients* 2021, 13, 561. <https://doi.org/10.3390/nu13020561>
- [5] Ruggiero SL, Dodson T B, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw—2014 Update. *J Oral Maxillofac Surg* 2014;72:1938–56.
- [6] Salmon B, et al. Inhibiteurs de la résorption osseuse et risque d'ostéonécrose des mâchoires (ONM), *Revue du rhumatisme* monographies, <https://doi.org/10.1016/j.monrhu.2021.07.000>
- [7] Kim KM, Rhee Y, Kwon YD, et al: Medication related osteonecrosis of the jaw: 2015 Position Statement of the Korean Society for Bone and Mineral Research and the Korean Association of Maxillofacial Surgeons. *J Bone Metab* 2015;22:151-165
- [8] McGowan K, McGowan T, Ivanovski S. Risk factors for medication-related osteonecrosis of the jaws: a systematic review. *Oral Dis* 2018;24:527–36
- [9] Aldhalaan N A, Baqais A, Al-Omar A . Medication-related Osteonecrosis of the Jaw: A Review . 2020 *Cureus* 12(2): e6944. DOI 10.7759/cureus.694
- [10] Eglhoff-Juras C, Gallois A, Salleron J, et al. Denosumab-related osteonecrosis of the jaw: A retrospective study. *J Oral Pathol Med.* 2018;47:66–70. <https://doi.org/10.1111/jop.12646>
- [11] Khan AA, Morrison A, Hanley DA, Felsenberg D, McCauley LK, O'Ryan F, et al. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: A systematic review and international consensus: osteonecrosis of the jaw: report from the international ONJ task force. *J Bone Miner Res* 2015;30:3–23
- [12] Schiodt M, Otto S, Fedele S, Bedogni A, Nicolatou-Galitis O, Guggenberger R, et al. Workshop of European task force on medication-related osteonecrosis of the jaw—Current challenges. *Oral Dis* 2019;25: 1815–21.
- [13] Rosenberg, S. A., Migliorati, C., & Romanos, G. E. (2020). Is Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ) Associated with TNF-alpha Inhibition? *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology.* doi:10.1016/j.oooo.2020
- [14] Eguia A, Bagan I, Cardona F. Review and update on drugs related to the development of osteonecrosis of the jaw. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2020;25 (1):71-83
- [15] Sacco R, Shah S, Leeson R, et al. Osteonecrosis and osteomyelitis of the jaw associated with tumour necrosis factor-alpha (TNF)-inhibitors: a systematic review. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2020;58:25–33.
- [16] Toriumi S, Kobayashi A, Uesawa Y. Comprehensive study of the risk factors for medication-related osteonecrosis of the jaw based on the Japanese Adverse Drug Event Report Database. *Pharmaceuticals (Basel)* 2020;13:467.
- [17] Rosella D, Papi P, Giardino R, Cicalini E, Piccoli L, Pompa G. Medication-related osteonecrosis of the jaw: Clinical and practical guidelines. *Journal of international society and community dentistry.* 2016 ;6 (2) :95-104
- [18] Akashi M, Wanifuchi S, Iwata E, et al. Differences between osteoradionecrosis and medication-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Maxillofac Surg* 2018;22:59–63.
- [19] Kim HY. Review and Update of the Risk Factors and Prevention of Antiresorptive-Related Osteonecrosis of the Jaw. *Endocrinol Metab* 2021;36:917-927
- [20] Lorenzo-Pouso AI, Pérez-Sayáns M, Chamorro-Petronacci C, et al. Association between periodontitis and medication-related osteonecrosis of the jaw: a systematic review and meta-analysis. *J Oral Pathol Med* 2020;49: 190–200.
- [21] Wan J T, Sheeley D M, Somerman M, Lee J S. Mitigation osteonecrosis of the jaw (ONJ) through preventive dental care and understanding of risk factors. *Bone Research* .2020 ; 8(14) :1-12.
- [22] Troeltzsch M, Cagna D, Stähler P, et al. Clinical features of peri-implant medication-related osteonecrosis of the jaw: is there an association to peri implantitis? *J Craniomaxillofac Surg* 2016;44:1945–51.
- [23] Rollason V, Laverrière A, MacDonald LCI, et al. Interventions for treating bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *Cochrane Database Syst Rev* 2016;2. CD008455.
- [24] Ueda N, Aoki K, Shimotsuji H, et al. Oral risk factors associated with medication-related osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. *J Bone Mineral Metab* 2021;8:1–8.
- [25] Khan AA, Morrison A, Hanley DA, et al. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res* 2014;30:3–23.
- [26] De Souza E, De Castro F, Michellon F, Da Silva M. Adjuvant therapies in the management of medication-related osteonecrosis of the jaws: Systematic review. *Head & Neck.* 2019;41:4209–4228.
- [27] Kuroshima S, Kaku M, Matsuura T, et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw; what should we do as prosthodontists? *J Prosthodont Res* 2016;60:229–30.
- [28] Favia G. et al: Infliximab-related osteonecrosis of the jaw © *Am J Case Rep*, 2017; 18: 1351-1356
- [29] Ebker T, Rech J, von Wilmowsky C et al: Fulminant course of osteonecrosis of the jaw in a rheumatoid arthritis patient following oral bisphosphonate intake and biologic therapy. *Rheumatology*, 2013; 52(1): 218–20
- [30] Komatani T, Sonobe J, Takahashi K, Bessh k. Methotrexate-related osteonecrosis of the jaw: Report of two cases. *Journal of Stomatology, Oral and Maxillofacial Surgery* 2017 ; 118(1) :11-19.