

OSTEONECROSE DES MAXILLAIRES LIEE AUX MEDICAMENTS (MRONJ) : *A propos d'un cas clinique et revue de la littérature*

YKHLEF S, AISSOUG H.

Service de Pathologie et Chirurgie Buccales, Faculté de Médecine,
Université 3, Constantine.

E-mail : Ykhlef S : ykhlefsoumi@gmail.com , Aissoug H: asghajer@gmail.com

RÉSUMÉ :

L'ostéonécrose des maxillaires liée aux médicaments (MRONJ) constitue une complication sévère et invalidante associée aux traitements anti-résorptifs tels que les bisphosphonates. Son incidence, bien que faible, a un impact majeur sur la qualité de vie des patients. Nous rapportons le cas d'une patiente suivie pour un cancer du sein métastatique, traitée par bisphosphonates dans un contexte oncologique, qui a développé une ostéonécrose mandibulaire compliquée par une cellulite récidivante et une fistule cutanée. La prise en charge a nécessité une stratégie conservatrice initiale, puis une approche chirurgicale incluant séquestrectomie, curetage osseux, irrigations locales et antibiothérapie adaptée. Malgré une amélioration initiale, un second foyer d'ostéonécrose est apparu, nécessitant une nouvelle intervention. Ce cas illustre la complexité diagnostique et thérapeutique de la MRONJ et confirme l'importance d'une approche multidisciplinaire impliquant chirurgiens-dentistes, chirurgiens maxillo-faciaux et oncologues. La prévention primaire reste essentielle et doit s'appuyer sur l'évaluation bucco-dentaire, la prise en charge des foyers infectieux et l'information du patient sur le risque avant toute prescription d'anti-résorptifs. Conclusion, la MRONJ reste une pathologie redoutable. Sa prévention, basée sur la collaboration interdisciplinaire et l'éducation thérapeutique du patient, représente la meilleure stratégie pour réduire son incidence et ses complications.

Mots-clés : Ostéonécrose des maxillaires, Bisphosphonates, Médicaments anti-résorptifs, Prévention, Prise en charge.

ABSTRACT : MEDICATION-RELATED OSTEONECROSIS OF THE JAWS (MRONJ) : A Case Report and Literature Review.

Medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) is a severe and debilitating complication associated with antiresorptive therapies such as bisphosphonates. Although its incidence is relatively low, it has a major impact on patients' quality of life. We report the case of a female patient with metastatic breast cancer treated with bisphosphonates in an oncological setting, who developed mandibular osteonecrosis complicated by recurrent cellulitis and a cutaneous fistula. Management initially relied on a conservative approach, followed by surgical intervention consisting of sequestrectomy, bone curettage, local irrigations, and appropriate antibiotic therapy. Despite initial improvement, a second site of osteonecrosis subsequently developed, requiring another surgical procedure. This case highlights the diagnostic and therapeutic challenges of MRONJ and emphasizes the importance of a multidisciplinary approach involving dentists, maxillofacial surgeons, and oncologists. Primary prevention remains crucial and should include thorough oral evaluation, elimination of infectious foci, and patient education regarding the risk prior to initiating antiresorptive therapy. Conclusion, MRONJ remains a serious condition. Prevention, based on interdisciplinary collaboration and patient education, represents the most effective strategy to reduce its incidence and complications.

Key words : Medication-related osteonecrosis of the jaws, Bisphosphonates, Antiresorptive drugs, Prevention, Management.

INTRODUCTION

L'ostéonécrose des maxillaires induite par les bisphosphonates, actuellement désignée sous le terme de « Medication-Related Osteo Necrosis of the Jaw » (MRONJ), constitue une complication rare mais grave des traitements anti-résorptifs et anti-angiogéniques. Décrite pour la première fois par Marx en 2003 [1], elle a fait l'objet d'une définition et de critères diagnostiques standardisés par l'American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) dès 2007, révisés en 2014 et 2022 [2,3]. Selon cette définition, la MRONJ correspond à une exposition osseuse persistante de plus de 8 semaines, chez un patient traité par Bisphosphonates, Dénosumab ou inhibiteurs de l'angiogenèse, sans antécédent de radiothérapie cervico-faciale [3].

Sur le plan épidémiologique, la prévalence de la MRONJ varie selon le type de molécule, la voie d'administration et la durée du traitement. Elle est estimée entre 0,001 et 0,01% chez les patients ostéoporotiques traités par bisphosphonates oraux [4,5], mais peut atteindre 1–12% chez les patients cancéreux recevant des bisphosphonates intraveineux à fortes doses [6-8]. Les facteurs de risque incluent les extractions dentaires, la chirurgie orale, une hygiène bucco-dentaire déficiente, le port de prothèses traumatiques, ainsi que certaines comorbidités (diabète, corticothérapie, tabagisme) [9-11].

La physiopathologie est multifactorielle : inhibition prolongée du remodelage osseux par blocage de l'activité ostéoclastique [12,13], toxicité directe des bisphosphonates sur les tissus mous [14], altération de la vascularisation locale par effet anti-angiogénique [15,16], et présence d'une infection ou d'une inflammation chronique favorisant la nécrose [17,18]. L'accumulation de bisphosphonates dans l'os maxillaire, riche en remodelage, expliquerait la prédisposition pour ce site [19,20].

Cliniquement, la MRONJ se manifeste par une douleur persistante, une exposition osseuse, une suppuration, des fistules ou des fractures pathologiques. Les stades AAOMS vont d'une atteinte asymptomatique (stade 0) à une ostéolyse étendue avec complications loco-régionales (stade 3) [2,3].

La prise en charge associe la prévention, le traitement conservateur (antibiothérapie, bains de bouche antiseptiques, débridements locaux) et, dans certains cas, une chirurgie plus extensive incluant résection segmentaire [21-24]. Les recommandations actuelles privilégient une approche personnalisée en tenant compte de la gravité de la lésion et l'état général du patient [25,26].

L'objectif de ce travail est de rapporter un cas clinique d'ostéonécrose des maxillaires liée aux médicaments (MRONJ), d'en analyser les particularités diagnostiques et thérapeutiques, et de le mettre en perspective à travers une revue de la littérature récente, afin de mieux comprendre les facteurs de risque, les mécanismes physiopathologiques et les stratégies actuelles de prise en charge.

OBSERVATION CLINIQUE

1. Anamnèse

En janvier 2017, une patiente âgée de 65 ans a été adressée au service de pathologie et chirurgie buccales du centre hospitalo-universitaire Benbadis de Constantine, pour une exposition osseuse mandibulaire évoluant depuis environ huit mois. Ses antécédents médicaux rapportaient un carcinome mammaire métastatique traité par hormonothérapie (Anastrozole, 1 comprimé/jour pendant 3 mois) et par acide zolédronique administré par voie intraveineuse (4 mg toutes les 4 semaines, soit 36 cycles sur une durée de 48 mois). La patiente était également suivie pour un diabète de type 2 sous insuline et une cardiopa-

thie traitée par acide acétylsalicylique.

2. Examen clinique

2.1. Examen clinique exobuccal

Une tuméfaction génienne basse, puis après plusieurs épisodes infectieux répétés, apparition d'une fistule cutanée productive.

2.2. Examen endobuccal

Il a mis en évidence une hygiène bucco-dentaire très mauvaise, une inflammation gingivale généralisée et la présence de racines résiduelles et de dents parodontolysées.

2.3. Examen de la région causale

Il a révélé une exposition osseuse siégeant au niveau de la crête mandibulaire gauche, en regard de la région mylohyoïdienne, s'étendant de la première molaire inférieure gauche 36 à la troisième molaire inférieure gauche 38 (Figure 1).

La dent 36 présentait une mobilité importante et avait été perdue spontanément dans un contexte d'infection parodontale, ce qui avait été suivi de l'apparition de la zone d'ostéonécrose.



Figure 1. A : Tuméfaction génienne basse gauche;

B : Fistule cutanée productive;

C : Exposition osseuse au niveau de la région mylohyoïdienne gauche.

(Iconographie personnelle).

3. Examens complémentaires

3.1. Examens radiologiques

3.1.1. Orthopantomogramme

Il a objectivé une lyse parodontale de la 36 en regard du site d'ostéonécrose, avec persistance de l'alvéole de cette dent, après sa chute spontanée, ainsi que la formation d'un volumineux séquestre osseux (Figure 2).



Figure 2. A : Lyse parodontale de la 34,35 et 36 ;

B : Persistance de l'alvéole de la 36 et formation d'un séquestre ;

C : TDM (coupe axiale), lyse osseuse + fragment d'un séquestre ;

D : Après séquestrectomie.

(Iconographie personnelle).

3.1.2. Tomodensitométrie

Elle a montré une ostéolyse de l'angle mandibulaire gauche, associée à la présence d'un fragment séquestré et à une réaction périostée discontinue de la corticale externe.

3.1.3. Examen microbiologique

Il a permis l'isolement d'une souche de streptocoque.

3.1.4. Examen histopathologique

Il n'a montré aucun signe de malignité, mais une nécrose osseuse.

4. Diagnostic

Le diagnostic était en faveur d'une ostéonécrose mandibulaire médicamenteuse de stade 3.

5. Prise en charge thérapeutique

- La prise en charge a été discutée en concertation avec l'équipe oncologique, avec suspension temporaire de l'acide zolédronique.
- La patiente rapportait la survenue d'infections récidivantes, accompagnées d'une tuméfaction mandibulaire gauche, évoluant secondairement vers l'apparition d'une fistule cutanée.
- Un traitement conservateur a été instauré, associant une antibiothérapie (amoxicilline-acide clavulanique et métronidazole), des antalgiques, ainsi que des soins locaux comprenant des bains de bouche antiseptiques et des irrigations au peroxyde d'hydrogène et à la povidone iodée buccale. L'antibiothérapie ciblée a permis une amélioration transitoire du processus infectieux.
- Un drainage cutané a ensuite été réalisé, suivi d'une prise en charge chirurgicale associant une séquestrectomie, un curetage osseux, et des irrigations locales à la povidone iodée et au peroxyde d'hydrogène. Une antibioprophylaxie a été instaurée avant l'intervention chirurgicale et poursuivie jusqu'à obtention de la cicatrisation complète.
- Des recommandations postopératoires strictes ont également été prodiguées, incluant une alimentation liquide et un nettoyage du site afin de favoriser la guérison.
- Néanmoins, douze mois plus tard, un second foyer d'ostéonécrose est apparu en regard de la 35, entraînant une irritation du plancher lingual et nécessitant une nouvelle intervention chirurgicale sous anesthésie locale, avec antibioprophylaxie associée, à une irrigation locale, ainsi qu'une fermeture du site par sutures hermétiques.
- Les recommandations post-opératoires comprenaient le maintien d'une alimentation liquide, une hygiène bucco-dentaire stricte ainsi qu'un nettoyage soigneux du site opératoire (Figure 3).

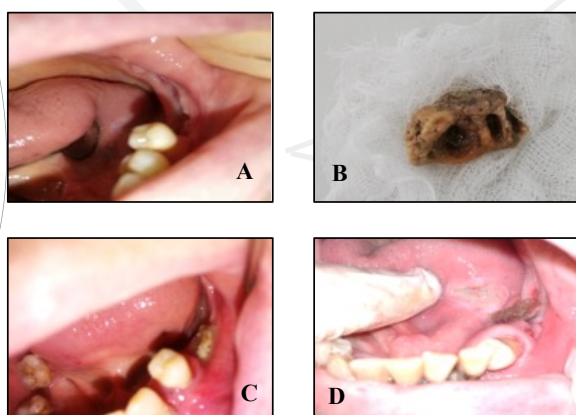


Figure 3. A : Cicatrisation du 1^{er} site d'ONM mandibulaire ;
B : Gros séquestre ;
C : Extension de l'ONM (2^{ème} site) ;
D : Cicatrisation du 2^e site d'ONM mandibulaire d'un séquestre,
après séquestrectomie.
(Iconographie personnelle).

6. Suivi et évolution

Un suivi clinique hebdomadaire durant le premier mois, bimensuel pendant les deux mois suivants, puis mensuel pendant un an. Après 6 mois, il y a eu cicatrisation complète du site d'Oséo-Nécrose Maxillaires (ONM).

DISCUSSION

Les bisphosphonates (BP) sont des analogues stables du pyrophosphate, utilisés depuis les années 1990 pour le traitement de l'ostéoporose, des métastases osseuses, du myélome multiple et de la maladie de Paget. Ces composés inhibent la résorption osseuse en induisant l'apoptose des ostéoclastes et en altérant la

réplication cellulaire via la voie du mévalonate [27-31]. L'acide zolédronique est la molécule la plus utilisée dans la prise en charge des métastases osseuses des cancers solides, elle est reconnue comme l'un des agents les plus fréquemment impliqués dans la genèse de la MRONJ [32-34]. Sa forte affinité pour l'os, sa longue demi-vie et son effet puissant d'inhibition du remodelage osseux expliquent le risque élevé de nécrose osseuse, particulièrement au niveau mandibulaire, dont la vascularisation terminale rend le site plus vulnérable [35]. Dans notre cas, la patiente avait reçu 36 cycles d'acide zolédronique, ce qui constitue un facteur de risque majeur de MRONJ, en accord avec les observations de plusieurs études longitudinales [36,37].

Les données épidémiologiques récentes confirment que la MRONJ demeure un événement rare chez les patients ostéoporotiques, avec une incidence généralement comprise entre 0,02 et 0,05% tandis qu'il peut atteindre jusqu'à 8% chez les patients oncologiques, particulièrement ceux recevant une corticothérapie concomitante ou étant immunodéprimés, selon les dernières recommandations de l'American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS 2022) [38]. Cependant, certaines études rapportent les taux suivants : au Japon [38], une incidence de 0,06% (22,9 cas pour 100 000 personnes-années) a été observée chez les patients ostéoporotiques, contre 1,47% chez les patients atteints de cancers métastatiques [39]. En Italie, une incidence globale de 0,17% a été rapportée dans la même population, avec une prédominance féminine [40]. En Europe, des registres italiens ont mis en évidence une augmentation notable des cas liés à l'ostéoporose, représentant jusqu'à 29% des MRONJ enregistrées entre 2018 et 2022 [41]. Parallèlement, une revue systématique a estimé une incidence moyenne de 4,3%, avec des variations marquées selon les populations : 0,58% en cas d'ostéoporose contre 6,2% en oncologie [42].

En termes de prévalence, les rapports indiquent également des taux nettement plus élevés chez les patients oncologiques (1-10%), en particulier en cas de traitements prolongés, corticothérapie ou immunosuppression associée, alors qu'elle demeure extrêmement faible dans l'ostéoporose (0,001-0,01%) [4,8,38]. Plusieurs études longitudinales confirment par ailleurs que la durée du traitement (> 3-5 ans) constitue un facteur déterminant, augmentant significativement le risque de développer une MRONJ [10,12,38].

Sur le plan physiopathologique, des données expérimentales récentes confirment plusieurs mécanismes contributifs à la MRONJ. L'inhibition du remodelage osseux est démontrée via le blocage de la fonction ostéoclastique, selon la voie du mévalonate [12,13,43]. Par ailleurs, des études in vitro récentes montrent une cytotoxicité directe des bisphosphonates azotés sur les fibroblastes et les kératinocytes buccaux, avec une diminution marquée de leur viabilité [14,44]. L'angiogenèse locale est également altérée, notamment via une réduction des signaux pro-angiogéniques, contribuant à la chronicité des lésions [15,16,45]. Enfin, des altérations du fonctionnement des ostéoblastes démontrées par des recherches in vitro qualifiées en 2025 suggèrent une perturbation globale du turnover osseux. Ces mécanismes, associés à une flore buccale polymicrobienne, expliquent en partie la résistance des lésions MRONJ au traitement conservateur [17,18].

Les facteurs systémiques associés, notamment le diabète insulinodépendant et la cardiopathie chronique, ont probablement contribué à l'altération de la microvascularisation et à la diminution des capacités de cicatrisation, renforçant ainsi la susceptibilité de la patiente à développer une ostéonécrose [46,47]. L'association à une hygiène bucco-dentaire déficiente, la présence de foyers infectieux, et la perte spontanée de dents constituent

des facteurs déclenchants documentés, fréquemment identifiés dans la littérature comme éléments précipitants de la MRONJ [48,49].

Le cas rapporté illustre une complication bien documentée mais encore sous-estimée du traitement par Bisphosphonates par voie intraveineuse (IV). La patiente a été exposée depuis plus de 3 ans à l'acide zoldronique par voie IV, ce qui constitue un facteur déclenchant pour le BRONJ (Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws). Nos résultats concordent avec les observations décrites dans plusieurs séries cliniques [2,34,35]. L'évolution lente mais persistante du processus confirme le rôle important du remodelage osseux inhibé et des phénomènes infectieux locaux dans la physiopathologie.

Sur le plan clinique, le cas rapporté est typique des formes évoluées de MRONJ : douleur persistante, exposition osseuse prolongée, séquestre osseux, tuméfaction associée et extension mandibulaire avec réaction périostée. Selon la classification de l'AAOMS (2014, actualisée en 2022), il s'agit d'un stade 3, nécessitant une prise en charge chirurgicale [3].

Plusieurs auteurs ont souligné l'importance d'une approche pluridisciplinaire en matière de MRONJ, soulignant les stratégies de prévention, les modalités diagnostiques et les recommandations thérapeutiques proposées dans ce contexte oncologique complexe [35].

La prise en charge thérapeutique de l'ostéonécrose médicamenteuse des maxillaires (MRONJ) dépend étroitement du stade évolutif de la lésion. Plusieurs auteurs ont montré que, dans les formes précoces, une approche conservatrice reposant sur des mesures locales et une antibiothérapie adaptée peut être suffisante, alors que les stades avancés nécessitent une chirurgie osseuse plus ou moins extensive [35].

Sur le plan thérapeutique, la littérature rapporte également que le traitement chirurgical isolé expose à un taux de récurrence pouvant atteindre 16%, contre 3% lorsque l'exérèse osseuse est complétée par un curetage périphérique soigneux [2,21-23]. De plus, l'utilisation d'un traitement adjuvant, tels que le plasma riche en plaquettes, les membranes de collagène ou encore les thérapies au laser, a été rapporté dans certaines séries avec un bénéfice potentiel, bien que son efficacité reste encore discutée et hétérogène [23,24,50]. Dans le cas présenté, l'approche thérapeutique adoptée combinait une antibiothérapie ciblée, une séquestrectomie, un curetage osseux et un suivi post-opératoire rigoureux. Cette stratégie intégrative, conforme aux recommandations internationales actuelles, a permis d'obtenir une cicatrisation satisfaisante et l'absence de récurrence à moyen terme. Ce résultat corrobore les données récentes en faveur d'une prise en charge chirurgicale raisonnée mais suffisamment radicale, associée au contrôle de l'inflammation et à l'assainissement des facteurs locaux de risque [21,26].

Ce cas illustre l'importance d'une prise en charge multidisciplinaire associant les chirurgiens-dentistes, les chirurgiens maxillo-faciaux et les oncologues, afin de prévenir et de traiter efficacement la MRONJ. Conformément aux recommandations de l'AAOMS (2022), la prévention repose notamment sur une évaluation rigoureuse de l'état bucco-dentaire, la réalisation des soins nécessaires et l'éradication de tous les foyers infectieux avant l'instauration du traitement par Bisphosphonates [2,25].

Néanmoins, la récurrence observée au niveau de la 35 après douze mois souligne la chronicité et la difficulté de maîtrise de la MRONJ, même après traitement chirurgical. Plusieurs séries rapportent un taux élevé de récurrence, particulièrement chez les patients présentant des facteurs de risque systémiques persistants et une exposition prolongée aux Bisphosphonates [51].

Ainsi, notre observation souligne que la prévention primaire

reste la pierre angulaire, et que toute prescription d'un agent anti-résorptif doit impérativement s'accompagner d'une information claire du patient concernant le risque de survenue de la MRONJ.

CONCLUSION

L'ostéonécrose des maxillaires liée aux médicaments (MRONJ) demeure une complication redoutable des thérapies antirésorptives, en particulier chez les patients atteints de cancers métastatiques sous Bisphosphonates intraveineux. L'observation rapportée illustre la sévérité et la complexité de cette pathologie, où se conjuguent des facteurs iatrogènes (durée et dose cumulée du traitement par acide zolédronique), systémiques (diabète insulino-dépendant, cardiopathie) et locaux (foyers infectieux bucco-dentaires, mauvaise hygiène). La présentation clinique au stade avancé, la nécessité d'un recours chirurgical et la récurrence secondaire malgré une prise en charge conforme aux recommandations internationales soulignent les limites actuelles des stratégies thérapeutiques et mettent en évidence le caractère chronique et multifactoriel de cette complication.

CONFLIT D'INTÉRÊTS : *Aucun.*

Date de soumission : 16/09/2025.

Date d'acceptation : 24/02/2026.

Date de publication : 08/07/2026.

RÉFÉRENCES

1. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003; 61(9): 1115–7.
2. Ruggiero SL, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw update. *J Oral Maxillofac Surg.* 2014; 72(10): 1938–56.
3. Ruggiero SL, et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw update. *J Oral Maxillofac Surg.* 2022; 80(5): 920–43.
4. Khan AA, et al. Case-based review of osteonecrosis of the jaw (ONJ) and application of the international recommendations for management from the International Task Force on ONJ. *J Clin Densitom.* 2017; 20(1): 8–24.
5. Malden N, Lopes V. An epidemiological study of alendronate-related osteonecrosis of the jaw: The importance of case definition. *Br Dent J.* 2012; 213(2): E12.
6. Dimopoulos MA, et al. Osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with Bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol.* 2006; 24(6): 945–52.
7. Hoff AO, et al. Frequency and risk factors associated with osteonecrosis of the jaw in cancer patients receiving IV bisphosphonates. *J Bone Miner Res.* 2008; 23(6): 826–36.
8. Vahsevanos K, et al. Longitudinal cohort study of risk factors in cancer patients of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Clin Oncol.* 2009; 27(32): 5356–62.
9. Migliorati CA, et al. Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis. *J Am Dent Assoc.* 2005; 136(12): 1658–68.
10. Lo JC, et al. Prevalence of osteonecrosis of the jaw in patients with oral bisphosphonate exposure. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010; 68(2): 243–53.
11. Walter C, et al. Prevalence and risk factors of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in osteoporotic patients. *J Cranio-maxillofac Surg.* 2009; 37(7): 442–7.
12. Allen MR, Burr DB. The pathogenesis of bisphosphonate-rela-

ted osteonecrosis of the jaw: so many hypotheses, so few data. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009 ;67(5 Suppl): 61–70.

13. Reid IR, et al. Pathophysiology and management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a clinical review. *Curr Osteoporos Rep.* 2011; 9(3): 111–6.

14. Landesberg R, et al. Inhibition of oral mucosal cell wound healing by bisphosphonates. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008; 66(5): 839–47.

15. Santini D, et al. Zoledronic acid induces significant and long-lasting modifications of circulating angiogenic factors in cancer patients. *Clin Cancer Res.* 2003; 9(8): 2893–7.

16. Favia G, et al. Osteonecrosis of the jaw: a possible pathogenetic role of suppression of angiogenesis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2007; 12: E331–6.

17. Thumbigere-Math V, et al. Oral microbiome and medication-related osteonecrosis of the jaw. *J Dent Res.* 2016; 95(10): 1104–11.

18. Sedghizadeh PP, et al. Microbial biofilms in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008; 66(4): 767–75.

19. Allen MR, et al. Bisphosphonates and bone quality. *J Bone Miner Res.* 2006; 21(12): 1879–85.

20. Aghaloo TL, et al. Osteonecrosis of the jaw in a rat model after therapy with zoledronic acid and dexamethasone. *J Bone Miner Res.* 2011; 26(8): 1871–82.

21. Fliefel R, et al. Treatment strategies and outcomes of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2015; 44(5): 568–85.

22. Bodem JP, et al. Surgical management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): a 10-year single-center experience. *J Craniomaxillofac Surg.* 2016; 44(10): 1689–94.

23. Agrillo A, et al. New therapeutic protocol in the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Craniofac Surg.* 2006; 17(6): 1080–3.

24. Vescovi P, et al. Surgical approach and laser applications in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws (BRONJ): a 5-year experience. *Oral Oncol.* 2012; 48(5): 469–74.

25. Yarom N, et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: MASCC/ISOO/ASCO clinical practice guideline. *J Clin Oncol.* 2019; 37(25): 2270–90.

26. Otto S, et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: prevention, diagnosis and management in 2019. *J Craniomaxillofac Surg.* 2019; 47(4): 245–53.

27. Russell RG, Watts NB, Ebtino FH, Rogers MJ. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. *Osteoporos Int.* 2008; 19(6): 733–59.

28. Green J, et al. Bisphosphonates : the first 40 years. *Bone.* 2011.

29. Drake MT, Clarke BL, Khosla S. Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice. *Mayo Clin Proc.* 2008; 83(9): 1032–45.

30. Russell RG. Bisphosphonates: from bench to bedside. *Ann N Y Acad Sci.* 2006; 1068: 367–401.

31. Heymann D. Bisphosphonates and bone diseases: past, present and future. *Curr Pharm Des.* 2010; 16(27): 2948–2949.

32. Rogers MJ, Mönkkönen J, Munoz MA. Molecular mechanisms of action of bisphosphonates and new insights into their effects outside the skeleton. *Bone.* 2020; 139: 115493.

33. Saad F, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. *Ann Oncol.* 2012; 23(5): 1341–1347.

34. Khan AA, et al. International Task Force on Osteonecrosis of the Jaw. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res.* 2015; 30(1): 3–23.

35. Otto S, et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: prevention, diagnosis and management in patients with cancer and bone metastases. *Cancer Treatment Reviews.* 2018; 69: 177–187.

36. Boonyapakorn T, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws: a review of 13 patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007; 103(5): 625–630.

37. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003; 61(9): 1115–1117.

38. Ishimaru M et, al. Prevalence, incidence rate, and risk factors of medication-related osteonecrosis of the jaw in patients with osteoporosis and cancer: a nationwide population-based study in Japan. *J Oral Maxillofac Surg.* 2022; 80(7): 714–727.

39. Su-Youn Ko. Osteonecrosis of the jaw in patients with osteoporosis using data from a Korean nationwide sample cohort in 2002 to 2019: a retrospective study. *J Yeungnam Med Sci.* 2024; 41(1): 39–44

40. Karimi D. A Multi-Center Observation Study on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ) in Patients with Osteoporosis, and Other Non-Malignant Bone Diseases, in Northwestern Italy over 16 Years. *Biomedicine.* 2024; 12, 2179 :1-9

41. Emuss Clark AS, Glenny AM. The issue with incidence: a scoping review of reported medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) incidence around the globe. *BMJ Public Health.* 2025; 5, 3(1): e002009.

42. Tetradis S, Allen MR, Ruggiero SL. Pathophysiology of medication-related osteonecrosis of the jaw -a mini-review-. *JBMIR Plus.* 2023; 7(8): e10785.

43. Frontiers in Oral Health. *In vitro* Effect of Geranylgeraniol (GGOH) on Bisphosphonate-Induced Toxicity to Oral Mucosa Cells. 2022.

44. He L, Sun X, Liu Z, et al. Pathogenesis and multidisciplinary management of medication-related osteonecrosis of the jaw. *Int J Oral Sci.* 2020; 12: 30.

45. Systematic Review. Effects of bisphosphonates on osteoblast lineage cells – *in vitro* studies. 2025.

46. Kyrgidis A, et al. Quality of life in breast cancer patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws and patients with head and neck cancer: a comparative study using the EORTC QLQ-C30 and QLQ-HN35 questionnaires. *Anticancer Res.* 2012; 32(8): 3527–3534.

47. Migliorati CA, Woo SB, et al. A systematic review of bisphosphonate osteonecrosis (BON) in cancer. *Support Care Cancer.* 2010; 18(8): 1099–1106.

48. Bagan J, et al. Oxidative stress in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Pathol Med.* 2014 May; 43(5): 371–377.

49. Hayashida S et al. Evaluation of the treatment strategies for medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) and the factors affecting treatment multicenter retrospective study with propensity score matching analysis. *Journal of Bone and Mineral Research.* 2017; 32(10): 2022–2029.

50. Mücke T et al. Prevention of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in patients with prostate cancer treated with zoledronic acid – a prospective study over 6 years *Craniomaxillofac Surg.* 2016; 44(10): 1689–1693.

51. Scoletta M, et al. 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(1): 46–53.