

UNIVERSITE de NANTES

Faculté de Médecine

Année 2014

N° 136

THESE

pour le

DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE
DES de Chirurgie Générale

par

Fabien FAUVEL

Né le 17 octobre 1983 à Villeneuve-Saint-Georges (94)

Présentée et soutenue publiquement le Vendredi 17 Octobre 2014

L'Ostéoradionécrose Mandibulaire :
Evaluation de la prise en charge thérapeutique au
CHU de Nantes

Président

Monsieur le Professeur Jacques Marie MERCIER

Directrice de thèse

Madame le Docteur Julie LONGIS

Membres du jury

Monsieur le Professeur Dominique GOGA

Monsieur le Docteur Florent ESPITALIER

Monsieur le Docteur Etienne BARDET

TABLE DES MATIERES

I. INTRODUCTION.....	8
II. L'OSTEORADIONECROSE MANDIBULAIRE.....	10
II.1. Physiopathologie	10
II.1.1. Théorie de Meyer (1970) : « radiation, trauma, infection » ²	10
II.1.2. Théorie de Marx (1983) : « hypocellularity, hypovascularity, hypoxie »	11
II.1.3. Théorie vasculaire de Bras (1990)	13
II.1.4. The Radiation Induced Fibrosis theory (2004).....	16
II.1.5. Théorie de Store (2005).....	18
II.2. Quelques notions de radiothérapie en carcinologie cervico-faciale	18
II.2.1. Modalités d'action sur les tissus.....	18
II.2.2. Protocoles en radiothérapie cervico-faciale	20
II.2.3. Radiothérapie Conformationnelle par modulation d'intensité (Intensity Modulated RadioTherapy – IMRT) ¹³	21
II.3. Facteurs de risques de survenue de l'ORN Mandibulaire.....	22
II.3.1. Facteurs de risques tumeur-dépendant	23
II.3.1.a. Localisation tumorale initiale	23
II.3.1.b. Envahissement osseux.....	23
II.3.1.c. Stade tumoral	23
II.3.2. Facteurs de risques traitement-dépendant	24
II.3.2.a. Chirurgie osseuse préalable.....	24
II.3.2.b. Liés à la radiothérapie	24
II.3.2.c. Liés à la chimiothérapie concomitante	24
II.3.3. Facteurs de risques patient-dépendant.....	25
II.3.3.a. Parodontopathie & hygiène bucco-dentaire	25
II.3.3.b. Extractions dentaires.....	25
II.3.3.c. Intoxication alcool-tabagique	25
II.3.3.d. Dénutrition et BMI	25
II.4. Diagnostic de l'Ostéoradionécrose Mandibulaire.....	26
II.4.1. Délai d'apparition	26
II.4.2. Diagnostic clinique ⁴¹	27
II.4.3. Diagnostic et bilan radiologiques.....	28
II.4.4. Diagnostic histologique	29
II.5. Modalités de traitements de l'ORN.....	29
II.5.1. Traitements médicaux	30
II.5.1.a. Antibiothérapie.....	30
II.5.1.b. Oxygénothérapie hyperbare	30
II.5.1.c. Antioxydants : pentoxifylline / tocophérol	31
II.5.1.d. Thérapie par ultrasons	32
II.5.1.e. Traitement par ondes de choc.....	33
II.5.2. Traitements chirurgicaux.....	33
II.5.2.a. Séquestrectomie / Curetage / Mandibulectomie non interromptrice	33
II.5.2.b. Mandibulectomie interromptrice et reconstruction	34
• Lambeau libre osseux.....	35
• Lambeau musculo-cutané et macro-plaque de reconstruction	35
II.5.2.c. Autogreffes de moelle osseuse – Biomatériaux – Thérapie cellulaire.....	36
III. ETUDE RETROSPECTIVE.....	37
III.1. Objectifs de l'étude – Matériel & Méthodes	37
III.1.1. Objectifs de l'étude	37

III.1.2.	Matériel & Méthodes	37
III.2.	Proposition de classification des lésions d'ORN	40
III.3.	Résultats	43
III.3.1.	Epidémiologie de la population.....	43
III.3.2.	Cancer et thérapeutiques anticancéreuses.....	43
III.3.2.a.	Pathologie cancéreuse	43
•	Type de cancer	43
•	Taille de la tumeur	44
•	Localisation tumorale.....	44
III.3.2.b.	Thérapeutiques anti-cancéreuses utilisées.....	45
III.3.3.	Détails de l'ostéoradionécrose.....	47
III.3.3.a.	Localisation des lésions d'ORN.....	47
III.3.3.b.	Profondeur du foyer d'ORN	48
III.3.3.c.	Longueur du foyer d'ostéoradionécrose	48
III.3.3.d.	Atteinte du canal alvéolaire	49
III.3.3.e.	Imagerie utilisée pour le bilan initial radiologique	49
III.3.3.f.	Délai entre fin de radiothérapie et apparition des lésions d'ORN	49
III.3.4.	Traitements de l'ostéoradionécrose	50
III.3.4.a.	Nombre de lignes thérapeutiques utilisées.....	50
III.3.4.b.	Durée de suivi après la dernière ligne thérapeutique.....	51
III.3.4.c.	Efficacité totale des thérapeutiques utilisées.....	51
III.3.4.d.	Efficacité selon le type de thérapeutique	53
•	Soins locaux et Antibiothérapie (n = 33)	53
•	Pentoxifylline / Tocophérol (n = 25).....	54
•	Oxygénothérapie Hyperbare (n = 37).....	55
•	Curetage / Séquestrectomie (n = 97)	55
•	Mandibulectomie non Interruptrice (n = 34)	56
•	Ostéosynthèse mandibulaire directe (n = 4).....	57
•	Mandibulectomie interruptrice avec lambeau libre osseux (n = 51)	58
•	Mandibulectomie interruptrice avec lambeau musculo-cutané (n = 56).....	58
III.3.4.e.	Efficacité selon le niveau de lyse osseuse	60
•	Niveau 1 : 0 à 24% de lyse osseuse mandibulaire (n = 26).....	60
•	Niveau 2 : 25 à 49% de lyse osseuse mandibulaire (n = 33).....	61
•	Niveau 3 : 50 à 74% de lyse osseuse mandibulaire (n = 28).....	62
•	Niveau 4 : 75 à 100% de lyse osseuse mandibulaire, sans fracture (n = 20)	63
•	Niveau 5 : fracture pathologique (n = 55)	64
•	Thérapeutiques efficaces, au total (n = 162).....	65
IV.	ETUDE PROSPECTIVE.....	66
IV.1.	Objectifs – Matériel & Méthodes.....	66
IV.1.1.	Objectifs.....	66
IV.1.2.	Matériel & Méthodes	66
IV.2.	Résultats	69
IV.2.1.	Diagramme de flux (Flow chart)	69
IV.2.2.	Epidémiologie de la population (23 patients).....	70
IV.2.3.	Epidémiologie de la pathologie cancéreuse (23 patients).....	70
IV.2.3.a.	Type de tumeur	70
IV.2.3.b.	Localisation de la tumeur	70
IV.2.3.c.	Classification TNM des tumeurs	71
IV.2.4.	Caractéristiques des thérapeutiques anti-cancéreuses (23 patients)	71
IV.2.5.	Facteurs déclenchant et facteurs de risque d'ostéoradionécrose (23 patients)	72
IV.2.6.	Répartition des lésions selon leur localisation mandibulaire (n=24).....	74
IV.2.7.	Délai de survenue des lésions d'ORN après radiothérapie (n = 24)	75
IV.2.8.	Répartition des lésions selon le niveau de lyse osseuse mandibulaire (n = 24)	75
IV.2.9.	Thérapeutiques utilisées contre l'ostéoradionécrose (n = 24)	76

V. DISCUSSION	78
V.1. Classifications des lésions d'ORN	78
V.2. Caractéristiques de la population.....	81
V.3. Thérapeutiques anti-cancéreuses.....	83
V.3.1. Influence sur le délai de survenue et sur l'incidence des lésions d'ORN	83
V.3.2. Influence sur le niveau initial de lyse osseuse mandibulaire	84
V.4. Caractéristiques des lésions d'ORN	84
V.4.1. Niveau de lyse osseuse mandibulaire	84
V.4.2. Localisations des lésions d'ORN	85
V.4.3. Délai de survenue des lésions d'ORN	85
V.5. Facteurs de risques de survenue des lésions d'ORN	86
V.5.1. Traumatisme osseux	86
V.5.2. Intoxication alcoolo-tabagique	87
V.5.3. Parodontopathie et hygiène bucco-dentaire.....	88
V.5.4. Dénutrition et ostéoradionécrose	89
V.5.5. Dose de rayonnement	89
V.6. Traitements de l'ostéoradionécrose.....	90
V.6.1. Efficacité globale	90
V.6.2. Soins locaux et antibiothérapie prolongée	92
V.6.3. Protocole Pentoxifylline – Tocophérol.....	93
V.6.4. Oxygénothérapie hyperbare.....	95
V.6.5. Traitement chirurgical non interrupteur	97
V.6.6. Traitement chirurgical interrupteur & reconstruction.....	98
V.6.7. Autres thérapeutiques	101
V.7. Principaux biais.....	101
VI. PROTOCOLE THERAPEUTIQUE.....	103
VII. CONCLUSION	106

INDEX DES FIGURES

FIGURE 1 : THEORIE DE MARX "HYPOVASCULARITY, HYPOXY, HYPOCELLULARITY"	13
FIGURE 2 : SCHEMATISATION DE LA VASCULARISATION MANDIBULAIRE - COUPE TRANSVERSALE DE MANDIBULE EN REGION SYMPHYSAIRE	14
FIGURE 3 : SCHEMATISATION DE LA VASCULARISATION MANDIBULAIRE - COUPE TRANSVERSALE DE MANDIBULE EN REGION RETRO- MOLAIRE.....	15
FIGURE 4 : THEORIE DE LA FIBROSE RADIO-INDUITE.....	17
FIGURE 5 : EVOLUTION DE LA DOSE DE RAYONNEMENT DES ELECTRONS (GAUCHE) ET DES PHOTONS (DROITE) SELON LA PROFONDEUR DES TISSUS TRAVERSES	19
FIGURE 6 : EFFET DIFFERENTIEL - CAS FAVORABLE, LA DOSE CUMULEE NECESSAIRE A UNE REPONSE MAJEURE DU TISSU TUMORAL N'ENTRAINE QUE PEU DE DOMMAGES DES TISSUS SAINS ; CAS NON FAVORABLE, LA REPONSE RISQUE D'ETRE IDENTIQUE ENTRE TISSU TUMORAL ET TISSU SAIN.....	19
FIGURE 7 : EXEMPLE DE DOSIMETRIE EN IMRT EN COUPE AXIALE (CARCINOME EPIDERMOÏDE DE L'AMYGDALE GAUCHE, T1N0, RADIOTHERAPIE POST-OPERATOIRE)	22
FIGURE 8 : EXPOSITION OSSEUSE ENDOBUCCALE INTERNE / EXPOSITION OSSEUSE EXOBUCCALE SOUS-MANDIBULAIRE	28
FIGURE 9 : CLASSIFICATION DE PERTE DE SUBSTANCE INTERRUPTRICE DE MANDIBULE	38
FIGURE 10 : CORRESPONDANCE SCANOGRAPHIQUE DE LA CLASSIFICATION DE PSIM	38
FIGURE 11 : SCHEMA RECAPITULATIF DE LA MISE EN PLACE DE LA CLASSIFICATION PAR NIVEAU, SUR UNE COUPE TRANSVERSALE MANDIBULAIRE, EN REGION RETRO-MOLAIRE	41
FIGURE 12 : CALCUL DU NIVEAU DE LYSÉ OSSEUSE MANDIBULAIRE	41
FIGURE 13 : CLASSIFICATION PAR NIVEAU DE LYSÉ OSSEUSE	43
FIGURE 14 : LOCALISATION INITIALE DU CANCER (EN PATIENT ET POURCENTAGE).....	45
FIGURE 15 : TYPE DE THERAPEUTIQUES ANTI-CANCEREUSES EFFECTUEES.....	46
FIGURE 16 : LOCALISATION DU FOYER D'ORN	47
FIGURE 17 : REPARTITION DES LESIONS SELON LE NIVEAU DE LYSÉ OSSEUSE MANDIBULAIRE	48
FIGURE 18 : SURVENUE DES LESIONS D'ORN SELON LE DELAI DE LA RTE.....	50
FIGURE 19 : SURVENUE DES LESIONS D'ORN SELON LE DELAI DE LA RTE EN POURCENTAGE CUMULE.....	50
FIGURE 20 : REPARTITION DU NOMBRES DE LESIONS (EN ORDONNEE) SELON LE NOMBRE DE LIGNES THERAPEUTIQUES (EN ABCISSE) ..	51
FIGURE 21 : POURCENTAGE DE LESIONS GUERIES, APRES LA 1ERE LIGNE THERAPEUTIQUE ET AU TOTAL.....	52
FIGURE 22 : POURCENTAGE DE GUERISON SELON LE NIVEAU ET LES LIGNES THERAPEUTIQUES UTILISEES.....	53
FIGURE 23 : EFFICACITE SOINS LOCAUX / ANTIBIOTHERAPIE (SELON LE NOMBRE D'UTILISATIONS).....	53
FIGURE 24 : EFFICACITE DU PROTOCOLE PENTO / TOCO (SELON LE NOMBRE D'UTILISATIONS)	54
FIGURE 25 : EFFICACITE DU PROTOCOLE HBO (SELON LE NOMBRE D'UTILISATIONS).....	55
FIGURE 26 : EFFICACITE DU CURETAGE / SEQUESTRECTOMIE (SELON LE NOMBRE D'UTILISATIONS).....	56
FIGURE 27 : EFFICACITE DE LA MANDIBULECTOMIE NON INTERRUPTRICE (SELON LE NOMBRE D'UTILISATIONS).....	57
FIGURE 28 : EFFICACITE DE L'OSTEOSYNTHESE DIRECTE.....	57
FIGURE 29 : EFFICACITE DE LA MANDIBULECTOMIE INTERRUPTRICE + LLO (SELON LE NOMBRE D'UTILISATIONS)	58
FIGURE 30 : EFFICACITE DE MANDIBULECTOMIE INTERRUPTRICE + LMC (SELON LE NOMBRE D'UTILISATIONS)	59
FIGURE 31 : DETAILS DES THERAPEUTIQUES EFFICACES POUR LE NIVEAU 1	60

FIGURE 32 : DETAILS DES THERAPEUTIQUES EFFICACES POUR LE NIVEAU 2	61
FIGURE 33 : DETAILS DES THERAPEUTIQUES EFFICACES POUR LE NIVEAU 3	62
FIGURE 34 : DETAILS DES THERAPEUTIQUES EFFICACES POUR LE NIVEAU 4	63
FIGURE 35 : DETAILS DES THERAPEUTIQUES EFFICACES POUR LE NIVEAU 5	64
FIGURE 36 : DETAILS DES THERAPEUTIQUES EFFICACES AU TOTAL	65
FIGURE 37 : QUESTIONNAIRE DE L'ETUDE PROSPECTIVE, FEUILLE 1	67
FIGURE 38 : QUESTIONNAIRE DE L'ETUDE PROSPECTIVE, FEUILLE 2	68
FIGURE 39 : DIAGRAMME DE FLUX DE L'ETUDE PROSPECTIVE	69
FIGURE 40 : LOCALISATION CANCEREUSE – PROSPECTIF.....	71
FIGURE 41 : REPARTITION DES PATIENTS SELON LE DEGRE DE DENUTRITION	74
FIGURE 42 : CLASSIFICATION DES PERTES DE SUBSTANCES INTERRUPTICES DE MANDIBULE (PSIM).....	74
FIGURE 43 : LOCALISATION DES LESIONS D'ORN SELON PSIM.....	74
FIGURE 44 : REPARTITION DES LESIONS D'ORN SELON LE NIVEAU DE LYSE OSSEUSE MANDIBULAIRE	75
FIGURE 45 : EFFICACITE DES THERAPEUTIQUES / DEVENIR DES LESIONS – PROSPECTIF	77
FIGURE 46 : CLASSIFICATION PROPOSEE PAR EPSTEIN.....	78
FIGURE 47 : CLASSIFICATION PROPOSEE PAR GLANZMANN ET GRATZ	79
FIGURE 48 : CLASSIFICATION PROPOSEE PAR STORE ET BOYSEN	79
FIGURE 49 : CLASSIFICATION LENT / SOMA.....	80
FIGURE 50 : PROTOCOLE THERAPEUTIQUE SELON LES NIVEAUX DE LYSE OSSEUSE MANDIBULAIRE	105

INDEX DES TABLEAUX

TABLEAU 1 : THEORIE VASCULAIRE DE BRAS	14
TABLEAU 2 : REPARTITION DES AGES SELON LE SEXE	43
TABLEAU 3 : REPARTITION SELON LE TYPE DE CANCER.....	43
TABLEAU 4 : LOCALISATION INITIALE DU CANCER (EN NB DE PATIENT)	44
TABLEAU 5 : COMPARAISONS DES SOUS-GROUPES DE TRAITEMENT ANTI-CANCEREUX SELON LE DELAI DE SURVENUE DES LESIONS ET LE NIVEAU D'OSTEOLYSE	47
TABLEAU 6 : REPARTITION DES AGES SELON LE SEXE - PROSPECTIF	70
TABLEAU 7 : LOCALISATION CANCEREUSE - PROSPECTIF	70
TABLEAU 8 : REPARTITION TNM DES TUMEURS - PROSPECTIF	71
TABLEAU 9 : CHIRURGIE REALISEE POUR TRAITER LE CANCER (SELON NOMBRE DE PATIENT).....	72
TABLEAU 10 : REPARTITION DES DOSES TOTALES DE RAYONNEMENT REÇU (SELON NOMBRE DE PATIENT).....	72
TABLEAU 11 : FACTEURS DE RISQUES DE SURVENUE DE LESION D'ORN.....	73
TABLEAU 12 : ETAT NUTRITIONNEL DES PATIENTS - PROSPECTIF	73
TABLEAU 13 : DIFFERENTES THERAPEUTIQUES UTILISEES SELON LES PATIENTS ET LES NIVEAUX DE LYSE OSSEUSE	76
TABLEAU 14 : EFFECTIFS DES DIFFERENTES SERIES RETROSPECTIVES ET PROSPECTIVES	81
TABLEAU 15 : DELAI MOYEN DE SURVENUE DES LESIONS DANS LES DIFFERENTES SERIES RETROSPECTIVES ET PROSPECTIVES (EN MOIS ET EN ANNEES).....	86
TABLEAU 16 : POURCENTAGE DE GUERISON DES LESIONS DANS LES DIFFERENTES SERIES RETROSPECTIVES ET PROSPECTIVES	91

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN = Acide Désoxyribonucléique

ARN = Acide Ribonucléique

BMI = *Body Mass Index* (Indice de masse corporelle)

BPCO = Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive

CBCT = *Cone Beam Computerized Tomodensitometry*

CHIM = Chimiothérapie

CHIR = Traitement chirurgical

CURIE = Curiethérapie

HBO = Oxygénothérapie Hyperbare

IMRT = *Intensity Modulated RadioTherapy* (Radiothérapie par modulation d'intensité)

IRM = Imagerie par Résonance Magnétique

MI = Mandibulectomie Interruptrice

MNA ® = *Mini Nutritional Assessment* ®

MNI = Mandibulectomie Non Interruptrice

ORN = Ostéoradionécrose

LENT = *Late Effects of Normal Tissus*

LLO = Lambeau Libre Osseux

LMC = Lambeau Musculo-Cutané

(P) = Etude Prospective

PCR = *Polymerase Chain Reaction*

PSIM = Perte de Substance Interruptrice de Mandibule

PTX = Pentoxifylline

(R) = Etude rétrospective

RIF = *Radiation Induced Fibrosis* (Fibrose Radio-Induite)

RTE = Radiothérapie Externe

SOMA = *Subjective Objective Management Analytic*

TDM = Tomodensitométrie

I. INTRODUCTION

La prise en charge contemporaine des pathologies en carcinologie cervico-faciale repose sur trois grands axes de traitement : chirurgie, chimiothérapie et radiothérapie.

Chacune de ces thérapies a ses propres effets secondaires, non négligeables, dont la prévention et le traitement sont tout autant un challenge pour les thérapeutes que la lutte contre le cancer.

Lors de l'utilisation de la radiothérapie externe, il est décrit deux grandes catégories de complications : les effets à court terme et les effets à long terme.

Parmi les effets secondaires à long terme de la radiothérapie cervico-faciale, la survenue de lésions d'ostéoradionécrose mandibulaire a des implications majeures dans la qualité de vie de patients bien souvent considérés en rémission.

Depuis sa première description en 1922 par Régaud ¹, la compréhension de la physiopathologie de l'ostéoradionécrose reste floue.

Même si des progrès ont été faits aussi bien dans le domaine de la radiothérapie cervico-faciale que dans la prévention de cette complication, les conséquences de l'ostéoradionécrose sur le plan fonctionnel, esthétique et psychologique sont une épreuve de plus pour les patients.

De multiples définitions et classifications ont été proposées montrant bien la complexité de la compréhension fine de cette pathologie.

Différents traitements ont été instaurés au cours du temps et évalués : médicaux (antibiothérapie, oxygénothérapie hyperbare, antioxydants) ou chirurgicaux (résection non interruptrice, résection interruptrice, lambeaux libres)

Mais actuellement aucun protocole ni aucun consensus ne permet de proposer une thérapeutique adaptée aux différents degrés de gravité et aux différentes formes cliniques et radiologiques que peut prendre l'ostéoradionécrose mandibulaire.

La première partie de ce travail de recherche a permis de faire une mise au point sur la physiopathologie de l'ostéoradionécrose mandibulaire, sur ses facteurs déclenchant et ses modalités de diagnostic ainsi que sur l'ensemble des thérapeutiques disponibles.

Dans une deuxième partie, nous avons évalué la prise en charge thérapeutique de l'ostéoradionécrose dans les services de Chirurgie Maxillo-faciale et de Chirurgie ORL du CHU de Nantes par une double analyse rétrospective et prospective.

Enfin, dans une troisième et dernière partie, sera proposée un protocole thérapeutique adaptable selon le niveau de lyse osseuse mandibulaire.

II. L'OSTEORADIONECROSE MANDIBULAIRE

II.1. Physiopathologie

Différentes théories ont été proposées pour expliquer la survenue de l'ostéoradionécrose mandibulaire.

Le développement permanent des techniques de microscopie et d'analyse tissulaire continue encore de modifier ces théories, apportant ainsi de nouveaux axes thérapeutiques.

II.1.1. Théorie de Meyer (1970) : « radiation, trauma, infection »²

En 1970, dans son ouvrage sur la classification des infections des mâchoires, Meyer propose son explication de la physiopathologie de l'ostéoradionécrose par la séquence suivante :

- *Radiation* : l'irradiation thérapeutique des tissus produit des lésions aiguës le plus souvent réversibles sur la peau et les muqueuses. Elle produit par contre sur le tissu osseux, des lésions irréversibles (nécrose ostéocytaire, ostéoblastique et ostéoclastique, diminution de la vascularisation du tissu osseux)³
- *Trauma* : le traumatisme induit par une extraction en terrain irradié, une effraction muqueuse liée à une prothèse ou le caractère tranchant du bord alvéolaire créent une porte d'entrée infectieuse pour les germes de la flore bactérienne orale.
- *Infection* : l'infection progresse rapidement au sein d'un tissu fragilisé et conduit à la constitution d'une ostéomyélite radio-induite

La constatation de cette ostéomyélite ou ostéite radio-induite conduit alors à l'utilisation d'antibiothérapies à large spectre et de durée prolongée.^{2,4,5}

II.1.2. Théorie de Marx (1983) : « hypocellularity, hypovascularity, hypoxia »

En 1983, Marx publie les résultats de son étude sur la physiopathologie de l'ostéoradionécrose ⁶. Il remet alors en cause la séquence de Meyer : Radiation → Trauma → Infection → Ostéoradionécrose.

En effet, sur les 26 cas qu'il étudie, Marx retrouve 9 cas d'ostéoradionécroses spontanées sans épisode traumatique associé.

Par la suite, il reproche à Meyer des conclusions un peu « hâtives » concernant le rôle de l'infection dans la physiopathologie de l'ostéoradionécrose.

« Il {Meyer} n'a cependant pas démontré, à travers des cultures ou des analyses tissulaires une telle propagation de l'ostéomyélite et des micro-organismes à travers le tissu osseux ; ni de destruction de ces tissus si peu vascularisés qui ne peuvent développer de réaction inflammatoire et se défendre de ces micro-organismes »

Marx ajoute que si ces lésions persistantes de tissu osseux irradié ne produisent jamais de suppuration majeure et ne provoquent que trop rarement de sepsis généralisé, alors *« ces micro-organismes ne doivent certainement pas jouer un rôle si essentiel dans la physiopathologie de l'ostéoradionécrose »*.

Marx nous propose l'explication suivante.

Lors de l'irradiation des tissus, l'ADN, l'ARN et les enzymes ne sont pas directement endommagés par le rayonnement. Celui-ci produit des radicaux libres à partir des molécules d'H₂O tels que H, OH ou H₂O + e⁻.

Ce sont ces radicaux libres qui vont endommager les séquences nucléotidiques de l'ADN, de l'ARN ou des enzymes et ainsi altérer le fonctionnement cellulaire.

En réponse à ces modifications, la cellule réagit de 3 façons différentes :

- soit elle meurt rapidement
- soit la cellule a la capacité de réparer son ADN ou ses enzymes et peut ainsi survivre mais avec des fonctions altérées tel que son renouvellement cellulaire ou ses capacités de synthèse
- soit elle répare son ADN et survit normalement sans altération

Marx suggère que « *lors de l'irradiation des mâchoires, les cellules de chaque tissu subissent un certain pourcentage de chaque type de réponse au rayonnement* »

Ainsi, il observe les lésions suivantes sur les différents tissus : nécrose du tissu endothélial, hyalinisation des tissus, thrombose des capillaires, fibrose du tissu périosté, nécrose des ostéocytes et des ostéoblastes, fibrose des espaces médullaires ainsi que des tissus muqueux et cutané.

Il observe ainsi un tissu « ***hypovasculaire, hypocellulaire et hypoxique*** »

Ces tissus ainsi fragilisés, non pas par l'agression d'un micro-organisme, mais bien par les radiations elles-mêmes, n'ont alors plus le potentiel de se régénérer comme le ferait un tissu sain.

Ainsi, selon la dose initiale de rayonnement reçu, selon le pourcentage d'atteinte des différents tissus, la moindre perturbation ou le moindre traumatisme bouleverse le cycle classique de renouvellement tissulaire.

Le cercle est brisé. La phase de dégradation tissulaire dépasse celle du renouvellement. Le tissu ne se renouvelle plus. La lésion persiste, s'étend. L'ostéoradionécrose apparaît.

L'hypoxie tissulaire des tissus irradiés a été confirmée par Thorn ⁷ qui mesure la pression en oxygène au niveau de la muqueuse gingivale chez des patients non irradiés et irradiés. Il retrouve respectivement des pressions moyennes en oxygène de 40,5 mmHg et 20,4 mmHg. Marx confirme ces données dans son étude ⁸ qui mesure des pressions de 100 mmHg sur les tissus non irradiés et 30 mmHg sur les tissus irradiés.

Marx propose en définitif la séquence suivante :

1. ***Radiation***
2. Formation d'un tissu ***hypoxique, hypovasculaire, hypocellulaire***
3. ***Tissu breakdown*** (la lyse collagénique et cellulaire dépasse les capacités de synthèse et de régénération cellulaire)
4. ***Chronic non-healing wounds*** (les besoins énergétiques, d'oxygène et de précurseurs tissulaires dépassent les réserves disponibles)

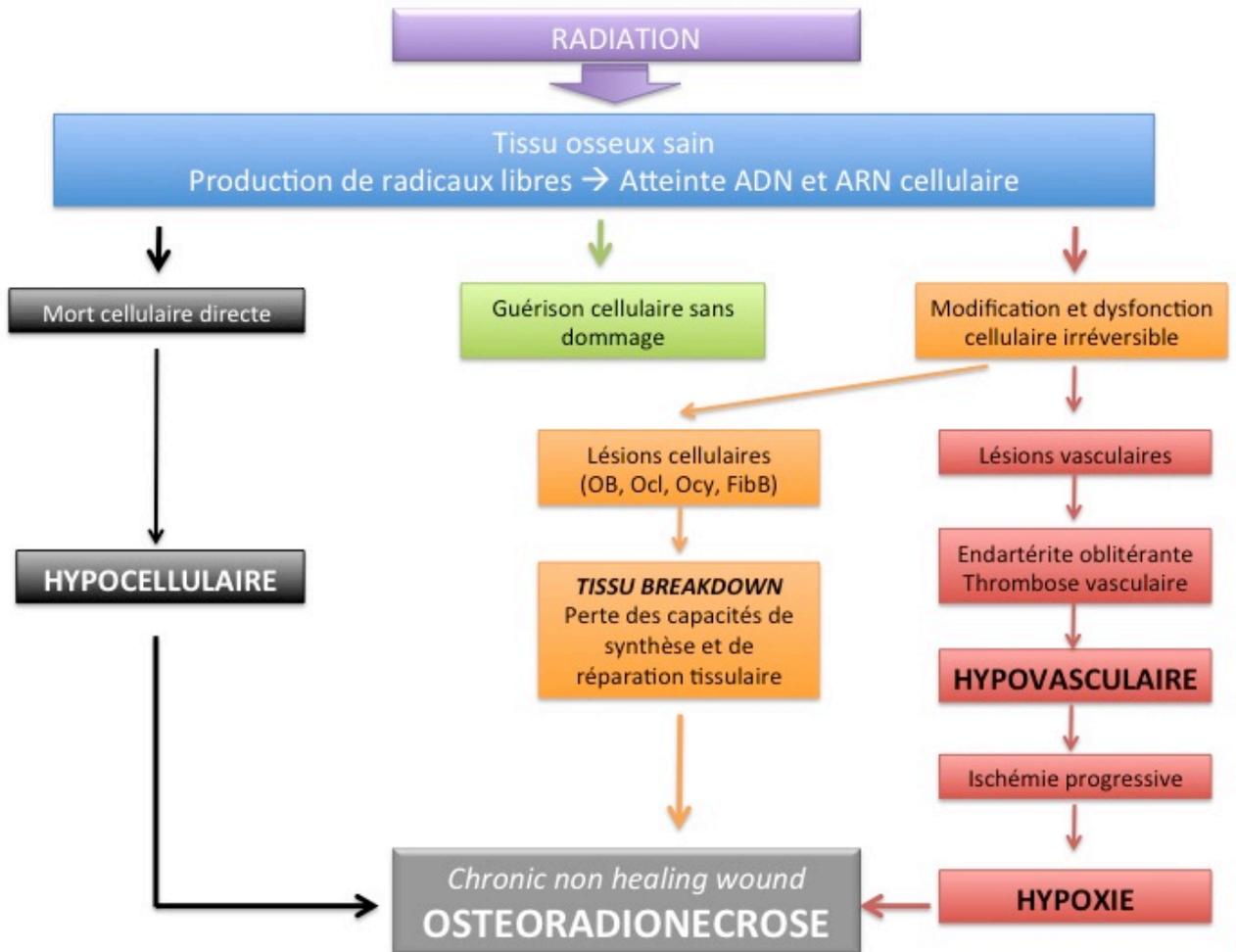


Figure 1 : Théorie de Marx "hypovascularity, hypoxia, hypocellularity"
(OB = ostéoblaste ; Ocl = Ostéoclaste ; Ocy = Ostéocyte ; FibB = Fibroblaste)

II.1.3. Théorie vasculaire de Bras (1990)

En 1990, Bras ⁹ compare histologiquement les fragments de résection mandibulaire de patients porteurs de lésions d'ostéoradionécrose à ceux de patients irradiés sans lésion d'ostéoradionécrose ainsi qu'à des fragments de résection mandibulaire de patients non irradiés (dans le cadre de résection carcinologique de carcinomes épithélioaux).

Les résultats de son étude sont résumés dans le tableau suivant :

	<i>Non irradié / ORN -</i>	<i>Irradié / ORN -</i>	<i>Irradié / ORN +</i>
Corticale osseuse	Vitalité +	Vitalité +	Nécrose corticale buccale uniquement
Moelle osseuse	Riche	Riche	Tissu fibreux avasculaire
Périoste	Bien vascularisé	Signes de fibrose	Fibrose / Non attaché à la corticale osseuse
Muqueuse	Bien vascularisée	Signes de fibrose	Fibrose / Nécrose
Artère alvéolaire inf.	Pas/peu de fibrose intimale	Fibrose intimale modérée	Thrombose et fibrose intimaux importantes

Tableau 1 : Théorie vasculaire de Bras

Bras tente alors d'expliquer la survenue de l'ostéoradionécrose en analysant les différentes composantes vasculaires de la mandibule dans ses différentes régions.

En effet, la mandibule est vascularisée par 2 systèmes distincts : un système périosté et un système médullaire. Chacun de ces systèmes dépend de la vascularisation de l'artère alvéolaire inférieure et de branches de l'artère faciale.

Dans la région symphysaire, la vascularisation du corps de la mandibule est assurée par l'artère alvéolaire inférieure alors que la vascularisation du périoste et de la muqueuse est assurée par des branches de l'artère faciale.

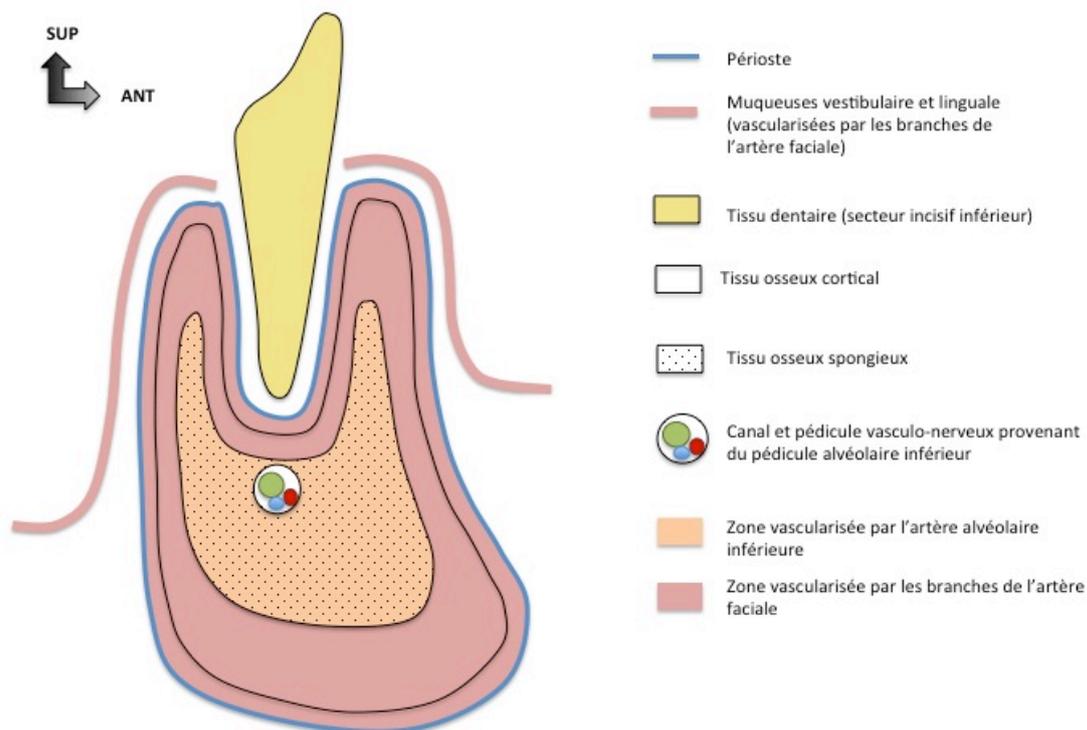
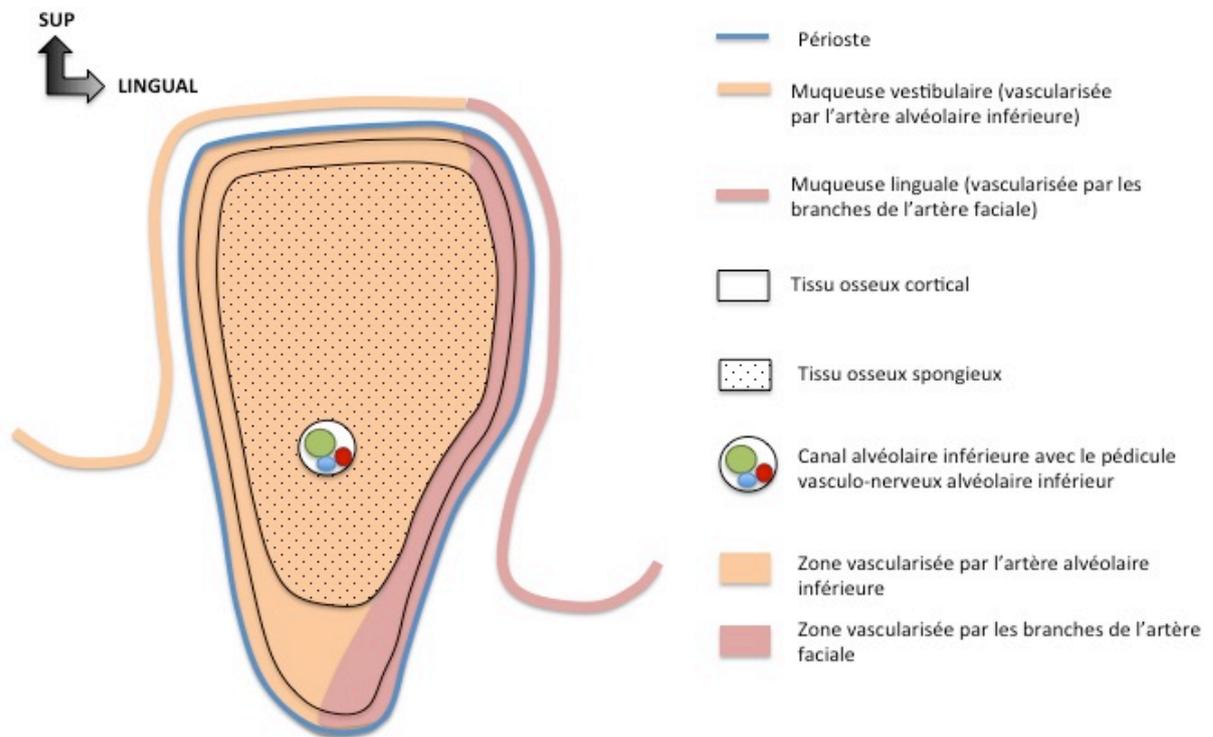


Figure 2 : Schématisation de la vascularisation mandibulaire - Coupe transversale de mandibule en région SYMPHYSAIRE

Dans les régions canine, prémolo-molaire et rétromolaire, l'artère alvéolaire inférieure assure la vascularisation du corps de la mandibule ainsi que la vascularisation périostée et muqueuse du processus alvéolaire et de la partie supérieure de la muqueuse buccale. Les branches de l'artère faciale quant à elles, assurent uniquement la vascularisation périostée et muqueuse du versant lingual et inférieur.



J.F.

Figure 3 : Schématisation de la vascularisation mandibulaire - Coupe transversale de mandibule en région RETRO-MOLAIRE

Ainsi lors d'une irradiation, l'artère alvéolaire inférieure est en partie ou totalement thrombosée et/ou fibrosée et ne peut plus assurer sa part de vascularisation. Les branches de l'artère faciale, elles aussi atteintes en partie par l'irradiation, tentent alors de suppléer cette carence vasculaire.

La région symphysaire bénéficie en première de cette suppléance et est donc plus épargnée par l'ischémie et la nécrose. A l'inverse, les régions canine, prémolo-molaire et rétromolaire sont les premières exposées à l'ischémie et à la nécrose du fait de l'absence de compensation vasculaire par l'artère faciale.

II.1.4. The Radiation Induced Fibrosis theory (2004)

Les dernières réflexions sur la physiopathologie de l'ostéoradionécrose concernent le concept de fibrose radio-induite (*RIF = Radiation Induced Fibrosis*) bien expliquée par Delanian ¹⁰.

Cette théorie n'est en rien en contradiction avec celle de Marx ⁶ ou de Bras ⁹ (elles-mêmes complémentaires entre elles). Elle apporte cependant des précisions concernant les notions « d'hypocellularité » et de « *Tissu Breakdown* ».

La RIF est une atteinte irréversible et inévitable des tissus ayant subi une irradiation. Elle concerne aussi bien la peau, les tissus sous-cutanés que parfois les tissus osseux comme dans le cas de l'ostéoradionécrose mandibulaire.

Elle évolue de manière graduelle dès le début de l'irradiation jusqu'à des années après la fin de la radiothérapie.

La RIF est schématiquement décrite en 3 phases :

- une phase initiale pré-fibrotique
- une phase constitutive organisée
- une phase tardive fibro-atrophique

La phase initiale pré-fibrotique débute dès les premiers mois après la radiothérapie et est souvent asymptomatique. Suite à « l'agression » tissulaire, il se produit une réaction inflammatoire non spécifique, classique, caractérisée par une augmentation de la perméabilité vasculaire et la formation d'un œdème. L'accumulation de fragments de dégradation collagénique, de cellules épithéliales, sanguines ou endothéliales conduit à une thrombose des microvaisseaux et à la formation d'une ischémie locale. Du fait de la destruction de la barrière endothéliale, le tissu conjonctif se retrouve alors directement exposé aux agressions et est alors susceptible de déclencher, entre autre, une activation fibroblastique.

Les fibroblastes activés vont alors se transformer en myofibroblastes le temps de la phase de cicatrisation tissulaire avant de se désactiver ou simplement de mourir.

Cependant, lors de l'irradiation tissulaire, la transformation en myofibroblastes devient irréversible. Ceux-ci vont ainsi s'accumuler dans les tissus, synthétiser en masse une matrice extracellulaire défailante tout en freinant le renouvellement cellulaire et collagénique donnant l'aspect histologique de fibrose. C'est la phase constitutive

organisée, où s'alternent zones de fibrose et zones pauci-cellulaires. L'état de RIF devient permanent.

A terme, au bout de plusieurs années, la raréfaction des cellules fibroblastiques associée à la diminution du renouvellement cellulaire conduit à l'état histologique de tissu fibrotique pauci-cellulaire ou à l'état clinique d'atrophie cellulaire et de radionécrose. Les cellules ont perdu leur capacité à réagir au stress et à l'agression. C'est la phase tardive fibroatrophique.

Les thérapeutiques médicales de traitement par association Pentoxifylline / Tocophérol ont pour objectif d'agir sur la phase initiale pré-fibrotique.

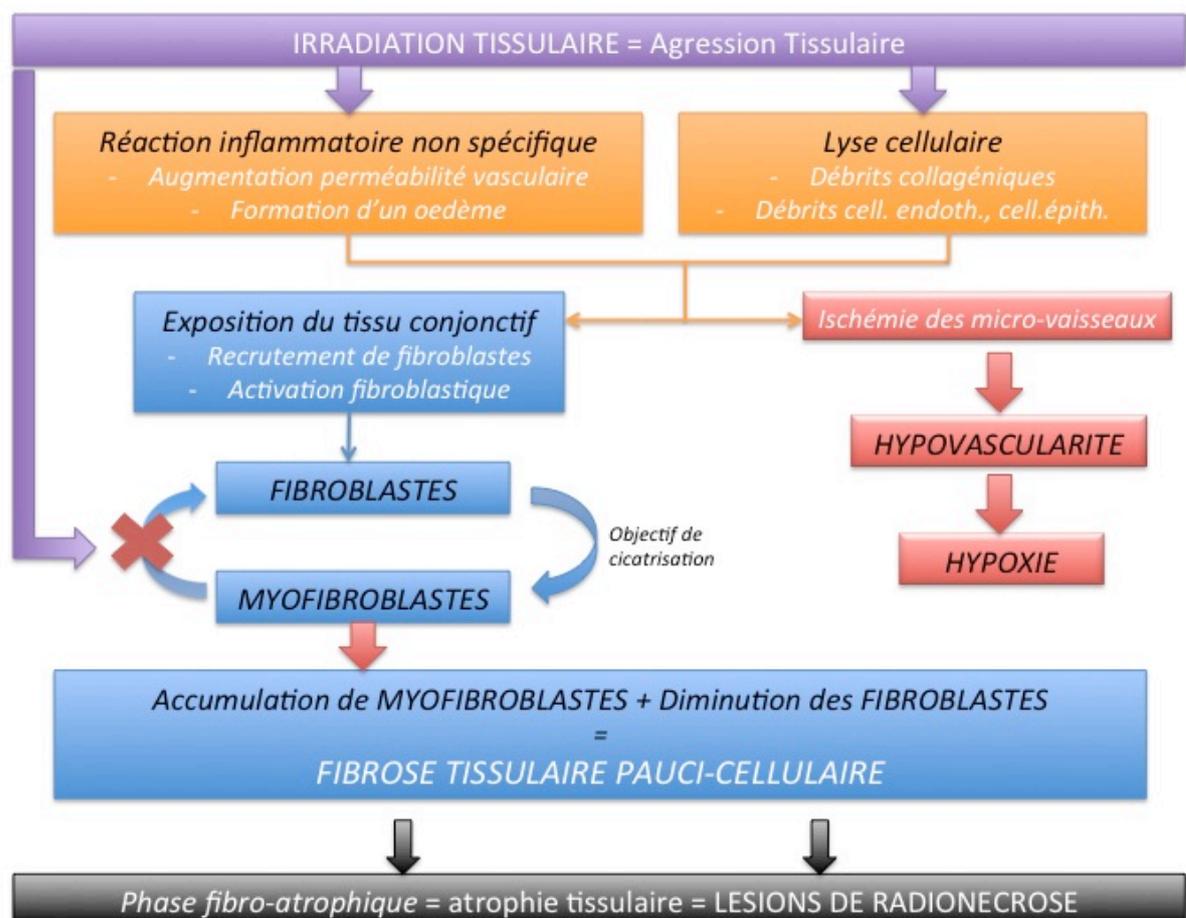


Figure 4 : Théorie de la fibrose radio-induite

II.1.5. Théorie de Store (2005)

Plus récemment, en 2005, Store soumet des fragments de tissus nécrotiques irradiés à de nouvelles analyses bactériologiques utilisant des techniques plus modernes à savoir la microscopie par scanner et transmission d'électrons (*Scanning and transmission electron microscopy*)¹¹.

Il retrouve ainsi la présence de nombreuses colonies bactériennes d'espèces différentes. Hansen confirme cette étude en mettant en évidence par des techniques spécifiques de PCR la présence d'*Actinomyces* dans différents fragments d'ORN¹².

Ces nouvelles analyses remettent probablement en question l'importance du processus infectieux dans la chronicité de la pathologie.

II.2. Quelques notions de radiothérapie en carcinologie cervico-faciale

II.2.1. Modalités d'action sur les tissus

La radiothérapie repose sur l'utilisation de rayonnements ionisants à base de photons ou d'électrons, d'énergie variable, ayant pour objectif la destruction ou l'altération de l'ADN cellulaire de tissus tumoraux.

L'effet sur l'ADN est direct par action de l'électron sur le brin d'ADN ou indirect par réaction entre l'électron et une molécule d'eau H₂O, production de radicaux libre OH[·] et altération du brin d'ADN par ces mêmes radicaux libres.

Si l'objectif est la destruction des tissus tumoraux, les tissus sains environnants ne peuvent être totalement épargnés.

Les premiers effets sur les tissus sains débutent dans les minutes suivant l'irradiation (effets immédiats), puis continuent dans les heures et jours suivants (effets précoces) jusque dans les mois et années après irradiation (effets tardifs).

Le processus de réparation tissulaire peut alors conduire à une restitution *ad integrum* du tissu si la réparation est totale, ou dans le cas contraire à une mort cellulaire différée ou à des mutations cellulaires (cancérisation secondaire, affections héréditaires).

Pour limiter l'irradiation des tissus sains tout en irradiant au maximum les tissus tumoraux, le radiothérapeute dispose de différentes variables d'ajustement :

- Le type de rayonnement (photons ou électrons) et l'énergie du rayonnement, choisis selon la profondeur et la densité de la lésion à irradier

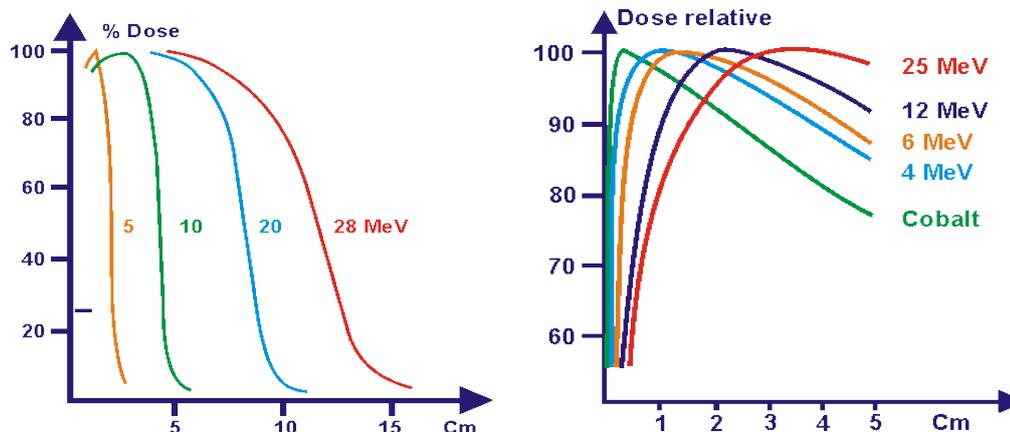


Figure 5 : Evolution de la dose de rayonnement des électrons (gauche) et des photons (droite) selon la profondeur des tissus traversés

- La dose totale, le fractionnement et l'effet différentiel : les tissus sains vont se réparer plus rapidement que les tissus tumoraux. Si l'on permet aux cellules saines de se réparer totalement, elles peuvent être ré-irradiées alors que les cellules tumorales qui n'ont pu se réparer totalement, vont accumuler les lésions ADN et mourir. L'effet différentiel correspond ainsi au rapport entre cellules tumorales tuées et cellules saines tuées. La dose totale nécessaire (dose cumulée) et le fractionnement sont ainsi choisis pour avoir un effet différentiel maximal.

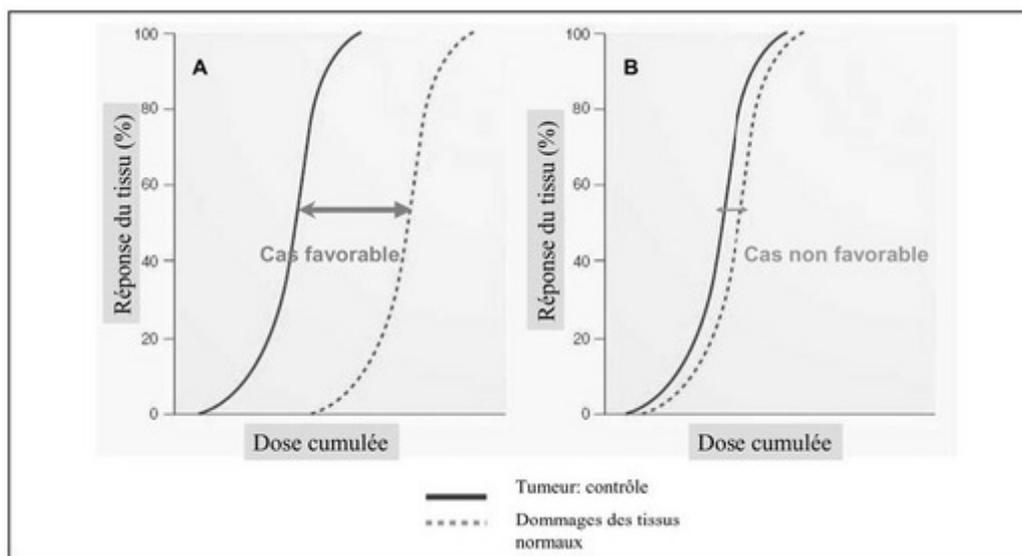


Figure 6 : Effet différentiel - cas favorable, la dose cumulée nécessaire à une réponse majeure du tissu tumoral n'entraîne que peu de dommages des tissus sains ; cas non favorable, la réponse risque d'être identique entre tissu tumoral et tissu sain

II.2.2. Protocoles en radiothérapie cervico-faciale

La cancérologie cervico-faciale pose 3 problématiques pour la radiothérapie ¹³:

- le caractère parfois large et faiblement radiosensible de certaines tumeurs (notamment lors d'atteintes osseuses) impose l'utilisation de doses d'irradiation importantes
- la configuration balistique est plus complexe du fait de la forme de la tumeur, bien souvent très différente des formes géométriques standards
- l'anatomie cervico-faciale comporte un grand nombre de structures vitales et/ou fonctionnellement essentielles, qu'il convient d'épargner au maximum des champs d'irradiation.

Nous considérons le cas de tumeurs de la cavité buccale et de l'oropharynx, qui sont les localisations néoplasiques les plus retrouvées chez les patients porteurs de lésions d'ostéoradionécrose mandibulaire.

La segmentation des volumes de traitement se fait ainsi ¹⁴:

- **CTV 1 (Clinical Target Volume 1)**
 - Haut Risque : tumeur macroscopique et structures adjacentes
 - Lit d'exérèse et aire ganglionnaire :
 - Haut Risque : marges positives (R1) et/ou extension ganglionnaire extracapsulaire (N+/R+)
 - Risque Intermédiaire :
 - Marges négatives (R0) et pas de rupture capsulaire (N+/R-)
 - Aires ganglionnaires non évidées (N0) avec risque > 10%
- **CTV 2 (Clinical Target Volume 2)**
 - Aires ganglionnaires
 - N- après évidement
 - Aires ganglionnaires non évidées (N0) avec risque < 10%

En fonction de cette segmentation, les protocoles d'irradiation sont les suivants (dose totale / étalement / fractionnement) :

- **CTV 1 (Clinical Target Volume 1)**
 - Haut risque :
 - RTE conventionnelle exclusive : 70 Gy / 7 semaines / 35 fractions
 - RTE conventionnelle post-opératoire : 66 Gy / 6,5 sem. / 33 fractions
 - IMRT exclusive : 70 Gy / 6 sem. / 30 fractions
 - IMRT post-opératoire : 66 Gy / 6 sem. / 30 fractions
 - Risque intermédiaire : 60 Gy / 6 sem. / 30 fractions
- **CTV 2 (Clinical Target Volume 2)**
 - RTE conventionnelle : 50 Gy / 5 sem. / 25 fractions
 - IMRT : 54 Gy / 6 sem. / 30 fractions

II.2.3. Radiothérapie Conformationnelle par modulation d'intensité (Intensity Modulated RadioTherapy – IMRT) ¹³

L'évolution des techniques d'imagerie, le développement du scanner et des possibilités de reconstruction ont permis de passer d'une radiothérapie bidimensionnelle par faisceaux coplanaires opposés où le calcul de distribution des doses ne prenait en compte que partiellement l'hétérogénéité des tissus environnants, à une radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle associant reconstruction 3D, prise en compte des différences de densités tissulaires dans le calcul des doses, considération des contours internes de la tumeur (impossible en 2D). Le contourage devient plus précis permettant d'appliquer des caches plus précis pour protéger les tissus sains (techniques multi-lames). Mais la dose délivrée par chaque faisceau reste la même.

L'apport de la Radiothérapie Conformationnelle par Modulation d'Intensité (*Intensity Modulated RadioTherapy – IMRT*) sur l'efficacité du traitement est majeur.

L'IMRT permet une escalade de doses sur le volume cible, tout en limitant la dose sur les tissus sains. L'intensité du faisceau varie tout le long du champ d'irradiation en fonction de la radiosensibilité des tissus sains traversés. Cela permet d'augmenter le contrôle du volume tumoral, de diminuer la durée du traitement et donc les effets sur les tissus sains.

L'IMRT impose cependant une rigueur plus importante durant le traitement. Le temps de planification et de contourage est plus long du fait de la multitude de faisceaux disponibles, et les séances d'irradiation sont plus longues. De part l'augmentation de la précision de l'irradiation, les plus petites variations anatomiques en cours de traitement

modifient la dosimétrie et augmentent le risque de sous-traiter le volume tumoral et de sur-irradier les tissus sains (exemple : perte de poids durant le traitement, mouvements de déglutition, fonte progressive du volume tumoral)

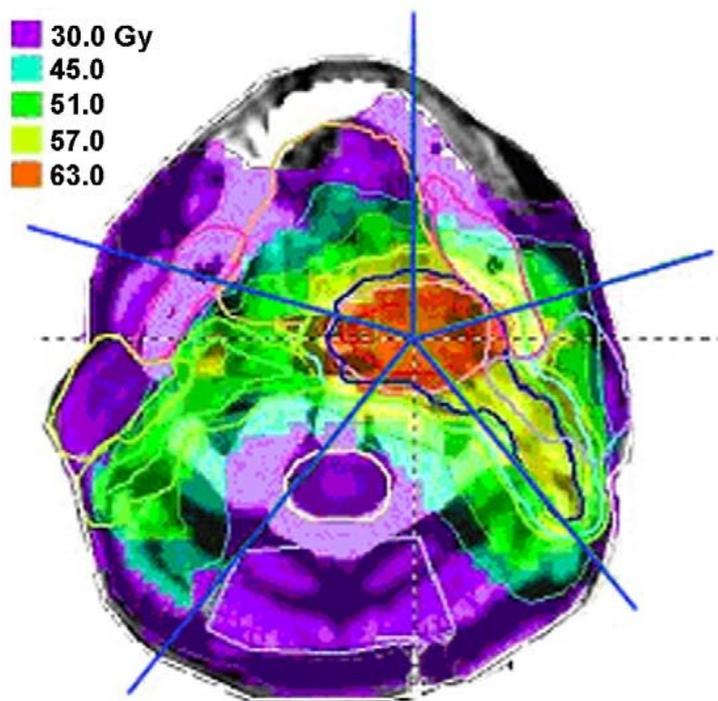


Figure 7 : exemple de dosimétrie en IMRT en coupe axiale (carcinome épidermoïde de l'amygdale gauche, T1N0, radiothérapie post-opératoire)

II.3. Facteurs de risques de survenue de l'ORN Mandibulaire

Les facteurs de risques de survenue d'ostéoradionécrose ont été clairement identifiés dans la littérature. Ils sont classés en 3 catégories : tumeur-dépendant, traitement-dépendant, patient-dépendant.

II.3.1.Facteurs de risques tumeur-dépendant

II.3.1.a. Localisation tumorale initiale

Les zones les plus susceptibles de développer des lésions d'ostéoradionécrose sont les tumeurs de la cavité orale (langue mobile, trigone rétromolaire, plancher buccal), suivies des tumeurs de l'oropharynx (loge amygdalienne, voile du palais, base de langue) puis des tumeurs de l'hypopharynx et du larynx pour lesquelles le risque d'ORN est beaucoup plus faible.^{15 16 17.}

Cela s'explique d'une part par la localisation des champs d'irradiation qui vont beaucoup plus cibler la mandibule pour les tumeurs de la cavité orale et de l'oropharynx ; d'autre part, les techniques chirurgicales utilisées pour traiter ces tumeurs nécessitent bien souvent une ostéotomie mandibulaire (voie de mandibulotomie, mandibulectomie interromptrice ou non) ou bien encore un sacrifice vasculaire mandibulaire, créant ainsi un traumatisme osseux et par conséquent une « porte d'entrée » d'ostéoradionécrose.

II.3.1.b. Envahissement osseux

L'envahissement osseux tumoral est un facteur de risque important, aisément compréhensible, qui agit de façon directe du fait de la nécrose osseuse induite par la tumeur, de l'atteinte possible du pédicule alvéolaire inférieur, ou bien de manière indirecte du fait des thérapeutiques nécessaires pour cette localisation.^{18 16 19}

II.3.1.c. Stade tumoral

Le stade tumoral et la taille de la tumeur ne semblent pas être des facteurs de risques directs d'ORN.¹⁹

Les tumeurs de la cavité orale classée T4, envahissant l'os mandibulaire constituent bien entendu un facteur de risque d'ORN. Mais il n'existe pas de différence retrouvée entre les tumeurs classées T1, T2 ou T3.¹⁸

II.3.2. Facteurs de risques traitement-dépendant

II.3.2.a. Chirurgie osseuse préalable

Un antécédent de chirurgie osseuse mandibulaire préalable à la radiothérapie constitue le facteur de risque le plus important et le plus significatif.^{16 18.}

Bien souvent, la radiothérapie survient dans les quelques semaines suivant la chirurgie, et même si la consolidation osseuse paraît acquise, le tissu osseux est toujours en phase de cicatrisation. L'irradiation tissulaire durant cette phase perturbe alors le cycle de cicatrisation et peut être responsable de lésions d'ORN.

II.3.2.b. Liés à la radiothérapie

Selon les données de la littérature, de nombreux paramètres de la radiothérapie influent sur le risque de survenue d'une ostéoradionécrose : dose totale d'irradiation^{18 20 21}, taille du champs d'irradiation²², type de fractionnement en faveur de l'hyperfractionnement^{19 23} ou en sa défaveur²².

L'association curiethérapie / radiothérapie externe augmente également la survenue d'ORN^{18 21 24}, tout comme la dose totale délivrée en curiethérapie seule^{21 25}.

Le développement de la radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité (*IMRT*) semblerait diminuer la survenue d'ORN mandibulaire^{26 24} mais les études restent encore peu nombreuses.

II.3.2.c. Liés à la chimiothérapie concomitante

L'association d'une radiothérapie (conformationnelle 3D ou IMRT) à une chimiothérapie concomitante semblerait également être responsable d'une incidence plus élevée de survenue d'ORN²⁷. Mais certaines études avancent le contraire¹⁹.

II.3.3.Facteurs de risques patient-dépendant

II.3.3.a. Parodontopathie & hygiène bucco-dentaire

Le mauvais état bucco-dentaire ^{18 28} et un état avancé de parodontopathie ²² constituent des facteurs de risques de survenue d'ORN de part la porte d'entrée infectieuse qu'ils constituent et du fait de la nécessité d'extractions dentaires qu'ils peuvent entraîner.

II.3.3.b. Extractions dentaires

Comme l'a décrit Marx ⁶, le traumatisme osseux n'est pas nécessaire à la survenue d'ORN. Cependant une extraction dentaire en terrain irradié ou dans les jours précédents une irradiation constitue un facteur de risque majeur de lésion ostéoradionécrotique. ^{28 29}
^{30 31}

II.3.3.c. Intoxication alcoolo-tabagique

En comparant 2 groupes de patients avec et sans ORN, Kluth ^{30 32} retrouve une incidence très importante de patients dans le groupe ORN qui poursuivent une intoxication alcoolique, tabagique ou mixte. Le facteur agressif du tabac et de l'alcool sur la cicatrisation est indiscutable. Sur un tissu déjà fragile ayant de grandes difficultés à cicatriser, l'intoxication alcoolo-tabagique ne peut qu'aggraver les choses, sans compter l'augmentation du risque de récurrence néoplasique chez ces patients.

II.3.3.d. Dénutrition et BMI

En 2007, Goldwaser ³³ montre une relation de protection entre un BMI élevé et le risque de survenue d'ORN : pour chaque point gagné de BMI, le risque d'ORN diminue de 27%. La lutte contre la dénutrition semble être un enjeu majeur dans la prévention de l'ORN, d'autant plus que les thérapies anti-cancéreuses (chirurgie, radiothérapie et chimiothérapie) s'avèrent bien souvent source de dénutrition sévère, autant que la pathologie cancéreuse elle-même.

II.4. Diagnostic de l'Ostéoradionécrose Mandibulaire

II.4.1. Délai d'apparition

La plupart des auteurs tente d'introduire une notion de durée dans leurs définitions de l'ostéoradionécrose :

« Zone d'exposition osseuse de plus de 1 cm dans un champ d'irradiation ne répondant pas aux traitements proposés pendant **plus de 6 mois** »³⁴

« Nécrose de tissus mous, et osseuse évoluant **depuis plus de 6 mois**, en excluant les dégradations parodontales radio-induites »³¹

« Exposition osseuse mandibulaire, ou maxillaire dans le cadre d'un traitement par irradiation évoluant depuis **plus de 3 mois** »³⁵

« Ulcération ou nécrose de la muqueuse (radiomucite) avec dénudation osseuse de **plus de 3 mois** »³⁶

« Ulcération muqueuse, ou fistule cutanée associée à une exposition osseuse ne cicatrisant pas **au bout de 3 mois d'évolution** »³⁷

« Exposition osseuse ne guérissant pas **après une période de 3 mois d'évolution**, en dehors de toute récurrence tumorale »³⁸

Cependant certains auteurs remettent en cause ces différentes durées, voire même la notion de durée dans la définition qui, selon Wong, n'a pas sa place dans la physiopathologie de l'ostéoradionécrose.³⁹

Chrcanovic⁴⁰ recommande que des précautions soient prises concernant la notion de durée.

En terrain irradié, la cicatrisation osseuse secondaire à une chirurgie ou à des extractions peut parfois être supérieure à 1 mois.

D'autre part, attendre 6 mois avant de poser le diagnostic d'ostéoradionécrose fait prendre un retard considérable sur la prise en charge de ces patients.

II.4.2.Diagnostic clinique ⁴¹

Avant d'envisager un diagnostic d'ostéoradionécrose, Wong conseille d'éliminer au préalable une récurrence tumorale, une localisation métastatique ou une localisation secondaire de la tumeur ³⁹ dont le traitement est radicalement différent de celui de l'ostéoradionécrose.

La présence d'une récurrence tumorale n'exclut pas pour autant l'existence de foyers d'ostéoradionécrose car celle-ci peut être responsable d'une exposition osseuse, agir comme facteur traumatique, entraîner une contamination et ainsi favoriser le développement de lésions ostéoradionécrotiques.

Par la suite, deux situations cliniques peuvent se présenter : patient symptomatique ou non symptomatique.

Le patient symptomatique se présente avec des épisodes de douleurs mandibulaires récentes ou un tableau infectieux de cellulite mandibulaire.

La douleur peut être isolée, sans signe infectieux extérieur, sans effraction muqueuse, en rapport précis avec une dent ou plus diffuse, ou bien associée à d'autres signes cliniques. La notion de craquement suivi de douleur est de mauvais pronostic car souvent associée à une fracture pathologique de la mandibule et donc à une ORN déjà avancée.

Le tableau infectieux peut associer une tuméfaction inflammatoire péri-mandibulaire, un comblement vestibulaire, un écoulement endo-buccal, une fistulisation cutanée, un érythème cutané.

La symptomatologie peut être indirecte avec une altération de l'état général secondaire à une douleur chronique, une baisse de l'alimentation orale ou au sepsis.

Dans d'autres situations, le patient est asymptomatique et le diagnostic se fait lors d'un examen médical de la cavité orale dans le cadre du suivi de la pathologie cancéreuse. Le diagnostic repose alors sur la visualisation d'une exposition osseuse endobuccale ou parfois exo-buccale.



Figure 8 : Exposition osseuse endobuccale interne / Exposition osseuse exobuccale sous-mandibulaire

II.4.3. Diagnostic et bilan radiologiques

Si la plupart du temps, le premier examen réalisé est le panoramique dentaire, l'examen de référence pour le bilan de découverte ou de suivi d'une ORN mandibulaire est la tomodensitométrie (TDM) cervico-faciale.⁴²

Elle permet une analyse tridimensionnelle de l'atteinte mandibulaire (localisation, hauteur, longueur), l'analyse des corticales interne et externe, l'envahissement du pédicule alvéolaire inférieure, l'atteinte du bord basilaire, la recherche d'une atteinte bilatérale, d'une fracture pathologique.

Les signes tomodensitométriques retrouvent une ostéolyse (interruption corticale, perte de la trame trabéculaire du tissu spongieux).

Il peut également être réalisé un CBCT (*Cone Beam Computerized Tomodensitometry*) qui a une meilleure définition osseuse que la TDM. Il est également plus facilement disponible et peut donc être aisément réalisé en consultation lors du bilan initial. Il ne permet cependant pas une visualisation correcte des tissus mous.

La localisation la plus fréquente est la région rétro-molaire⁴² pour les raisons expliquées par Bras dans son étude sur la vascularisation mandibulaire⁹.

La différenciation radiologique entre une atteinte osseuse liée à une lésion d'ORN ou une récurrence tumorale avec ostéolyse n'est pas possible sur une TDM car les signes

sont les mêmes. L'existence d'une ostéolyse à distance de la localisation tumorale initiale évoque préférentiellement un probable foyer d'ostéoradionécrose. ⁴¹

L'Imagerie par Résonance Magnétique n'a pas montré d'intérêt supérieur par rapport à la TDM dans le bilan de l'ORN ⁴³. Elle permet une meilleure visualisation de la trame médullaire ainsi que des tissus mous environnants mais a une moins bonne définition concernant la corticale mandibulaire. Du fait de sa moins bonne disponibilité et de son coût plus important, elle n'est pas prescrite à titre systématique.

La scintigraphie osseuse au Technétium 99 n'a que peu d'intérêt du fait de sa très faible spécificité. Le signal sera identique en cas d'ostéite ou de récurrence tumorale. Dans son étude ³⁰, Thorn a comparé l'étendue des lésions visibles en radiologie standard avec la scintigraphie au Technétium 99 et n'a pas retrouvé de différence significative, ni d'intérêt positif pour la prise en charge thérapeutique à réaliser une scintigraphie.

II.4.4. Diagnostic histologique

Le prélèvement histologique doit être systématiquement réalisé aussi bien sur le tissu osseux nécrotique, que sur les muqueuses ulcérées autour de la lésion. Les prélèvements peuvent être réalisés sous anesthésie locale, lors d'un traitement conservateur ou lors d'une panendoscopie des voies aéro-digestives supérieures qui peut s'imposer dans certains cas de forte suspicion de récurrence tumorale.

L'objectif n'est pas tant le diagnostic positif d'une ostéoradionécrose que l'élimination d'une récurrence tumorale.

L'histologie classique de l'ostéoradionécrose retrouve un tissu fibrotique, paucicellulaire, nécrotique au sein de la médullaire, des corticales osseuses amincies, des vaisseaux présentant des parois hyalinisées. ⁴¹.

II.5. Modalités de traitements de l'ORN

Dans ce chapitre, seront évoquées les différentes modalités de traitements utilisées et proposées dans la littérature. Les indications précises ne seront pas exposées dans ce chapitre puisqu'il n'existe justement aucun consensus clair sur l'utilisation de ces thérapeutiques.

II.5.1. Traitements médicaux

II.5.1.a. Antibiothérapie

L'utilisation d'antibiotiques dans le traitement de l'ORN mandibulaire constitue le premier traitement décrit dans cette pathologie. A l'époque, l'analogie entre lésions d'ostéite, d'ostéomyélite et d'ostéoradionécrose était fréquente. Dans son explication de la physiopathologie de l'ORN, Meyer ² intègre à part entière le processus infectieux et préconise donc l'utilisation d'antibiotiques sur de longue durée.

L'antibiotique majoritairement utilisé est l'amoxicilline + acide clavulanique (AUGMENTIN ®) à la dose de 3 grammes par jour, permettant une couverture satisfaisante des germes de la flore orale.

En cas d'allergie aux bêta-lactamines, il est possible d'utiliser de la Clindamycine (DALACINE ®) à la dose de 600 mg x 3 / jour.

II.5.1.b. Oxygénothérapie hyperbare

Hart et Mainous proposent en 1976 d'utiliser l'oxygénothérapie hyperbare (*Hyperbaric Oxygenotherapy* - HBO) pour traiter les lésions de nécrose radio-induite. ⁴⁴. Par la suite, Marx propose une nouvelle explication physiopathologique de l'ORN ⁶ et propose ainsi un protocole de prise en charge de l'ORN par oxygénothérapie hyperbare ³⁴.

Marx établit ainsi un protocole combinant HBO et chirurgie, en 3 étapes. Dans un premier temps (*stage I*), les patients bénéficient de 30 séances d'HBO (100% d'oxygène, pression atmosphérique x 2,4, 90 minutes par séances, 5 séances par semaine). La lésion est ensuite réexaminée. En cas de bonne évolution, 30 séances supplémentaires sont prévues. En cas d'échec (*stage II*), il est réalisé une séquestrectomie avec fermeture directe suivi de 30 séances d'HBO. En cas de poursuite évolutive (*stage III*), une résection osseuse plus large est réalisée, accompagnée de 30 séances d'HBO complémentaires au maximum. Dix semaines après cicatrisation, le patient entre alors dans la phase de reconstruction (*Stage III-R*), 10 séances d'HBO sont réalisées en préparation de la reconstruction osseuse, puis 10 séances supplémentaires en post-opératoire.

Sur le plan physiopathologique, l'HBO est censée augmenter la perfusion tissulaire en oxygène, stimuler l'angiogenèse des tissus hypovasculaires, la prolifération des fibroblastes et des ostéoblastes et augmenter l'activité bactéricide des tissus et de certains antibiotiques. ⁴⁵.

Les contre-indications absolues de l'HBO sont la névrite optique et l'existence formelle d'une pathologie néoplasique ⁴⁰. Une pathologie néoplasique traitée ne représente pas une contre-indication à l'HBO ⁴⁶. Les autres contre-indications de ce traitement sont l'existence d'un pneumothorax non traité ou un antécédent de pneumothorax, l'emphysème pulmonaire, une pathologie virale active et les névrites en général, les infections des voies respiratoires, l'épilepsie, l'existence d'une BPCO, la sinusite chronique, un antécédent de chirurgie thoracique ou de chirurgie de l'oreille et la claustrophobie. ⁴⁰

II.5.1.c. **Antioxydants : pentoxifylline / tocophérol**

En se basant sur la théorie physiopathologique de la Fibrose Radio-induite (*RadioInduced Fibroatrophy*)¹⁰, Delanian & al. proposent une prise en charge des lésions d'ORN réfractaires par le schéma thérapeutique suivant ⁴⁷:

- PENTOXIFYLLINE : 400 mg x 2 / jour tous les jours
- TOCOPHEROL : 500 mg x 2 / jour tous les jours
- CLODRONATE : 1600 mg / jour 5 jours par semaine (du Lundi au Vendredi)
- PREDNISOLONE : 20 mg / jour 2 jours par semaine (Samedi et Dimanche)
- CIPROFLOXACINE : 1000 mg / jour 2 jours par semaine (Samedi et Dimanche)

La PENTOXIFYLLINE (PTX) est un dérivé méthylxanthique utilisé comme vasodilatateur dans certaines pathologies vasculaires telles que la claudication intermittente. In vivo, il a été montré que la PTX avait une activité anti-TNF α , augmentait la flexibilité des érythrocytes, avait un effet vasodilatateur et inhibait certaines réactions inflammatoires.

Ce traitement peut cependant augmenter le risque hémorragique chez les patients sous anticoagulants oraux. Des effets secondaires à type de nausées, vomissements, brûlures gastriques, diarrhées, thrombopénie et méningite aseptique ont également été décrits.

L'utilisation seule de PTX n'a cependant montré qu'une efficacité limitée et contradictoire selon les études. ¹⁰

Le TOCOPHEROL ou vitamine E a une action anti-oxydante. Il protège également la membrane cellulaire des peroxydases lipidiques, inhibe partiellement TGF- β 1 et semble réduire les lésions chromosomiques induites par les radicaux libres.

Encore une fois, son utilisation seule ne présente qu'une efficacité relative sur les lésions de RIF. ¹⁰

Toutefois l'association synergique des 2 molécules a montré une efficacité non négligeable sur les lésions de RIF et plus précisément sur les lésions d'ORN. ¹⁰

Le CLODRONATE est un biphosphonate utilisé dans ce protocole à une posologie suffisante pour conférer une activité antimacrophagique sans dérégler le métabolisme calcique.

L'association PREDNISOLONE / CIPROFLOXACINE permet une action anti-inflammatoire et antiseptique.

Ce protocole thérapeutique est proposé pour une durée de plusieurs mois, évaluée selon la réponse clinique et la bonne tolérance du traitement. ⁴⁷.

II.5.1.d. **Thérapie par ultrasons**

Les effets pro-cicatrisants de la thérapie par ultrasons ont été démontrés dans plusieurs études, effets prouvés sur la régénération tissulaire, sur l'augmentation du flux sanguin dans les ischémies musculaires chroniques, sur la cicatrisation des ulcères veineux, sur la cicatrisation tendineuse et la consolidation de fractures, comme le montre Schortinghuis dans sa revue de bibliographie sur le sujet. ⁴⁸

Harris a été le premier à utiliser cette thérapie dans le traitement de l'ostéoradionécrose mandibulaire ³⁸ chez 24 patients. Il applique en regard du foyer d'ORN une sonde ultrason calibrée à une intensité de 1 W / cm², une fréquence de 3 mHz, sur une durée de 10 à 15 minutes tous les jours sur une période variant de 40 à 100 jours

selon les patients. Seuls 10 patients ont été considérés comme guéris avec une thérapie par ultrasons associée à un débridement modéré.

Depuis Harris, aucune autre étude chez l'homme n'a été réalisée dans la prise en charge de l'ORN mandibulaire.

II.5.1.e. **Traitement par ondes de choc**

La thérapie par ondes de choc (*Shock Wave Therapy*) est actuellement utilisée en chirurgie orthopédique pour traiter les pathologies tendineuses chroniques calcifiées.⁴⁹⁻⁵¹

Mais ce traitement est également évalué pour la prise en charge des ostéonécroses aseptiques de tête fémorale et les fractures de fatigue avec selon les études de bons résultats autant sur le plan de l'ostéogénèse que sur le plan de la douleur.⁵²⁻⁵⁴

Le principe de cette thérapeutique repose sur l'induction d'une néoangiogénèse par microtraumatisme osseux et donc d'une régénération tissulaire avec l'objectif d'une cicatrisation osseuse.⁵⁵

Une série de 3 patients traités par ondes de chocs est présentée par Choukroun et al.⁵⁵. Cette étude montre des effets bénéfiques (sur 1 ostéochimionécrose mandibulaire et 2 ostéoradionécroses mandibulaires fracturaires) sur le plan de la douleur, des épisodes infectieux et surtout sur le plan de la cicatrisation osseuse avec une consolidation des fractures.

II.5.2. Traitements chirurgicaux

II.5.2.a. **Séquestrectomie / Curetage / Mandibulectomie non interruptrice**

Le processus physiologique de prise en charge d'une lésion ostéonécrotique va être la séquestration. Le fragment nécrotique va être isolé du reste du tissu osseux au sein d'une gaine de tissu inflammatoire jusqu'à son expulsion. Cette expulsion peut se faire spontanément ou chirurgicalement. Le tissu osseux environnant est a priori indemne ou en voie de cicatrisation.

En cas de non séquestration ou s'il persiste du tissu nécrotique une fois le séquestre évacué, il convient dans un premier temps de réaliser une mandibulectomie limitée, jusqu'à retrouver un tissu osseux vivant, hémorragique.

Ce geste se veut le plus conservateur possible, respecte l'intégrité du bord basilaire de la mandibule ainsi que le canal du pédicule vasculo-nerveux alvéolaire inférieure.

Il est réalisé à l'aide d'une pince Gouge ou d'un moteur avec fraise boule jusqu'à retrouver un os vascularisé sur toutes les faces du foyer.

Le décollement sous-périosté doit être réduit au strict nécessaire pour ne pas compromettre davantage la vascularisation mandibulaire.

Les fragments osseux sont conservés pour analyse anatomopathologique afin de dépister une probable récurrence néoplasique ou localisation secondaire néoplasique.

La fermeture muqueuse doit être la plus étanche possible, utilisant lambeaux locaux, incision de décharge périostée ou colle biologique.

Ce geste est le plus souvent encadré d'une antibiothérapie préventive et peut être associé à l'arrêt de l'alimentation orale durant toute la période de cicatrisation qui peut aller de 5-7 jours jusqu'à plusieurs semaines. En cas d'arrêt de l'alimentation orale, une sonde naso-gastrique doit être posée pour effectuer une alimentation entérale et éviter toute dénutrition.

Si la mandibulectomie s'avère d'une hauteur importante et que la solidité de la mandibule semble compromise, il faut effectuer un geste interrupteur.

II.5.2.b. **Mandibulectomie interruptrice et reconstruction**

La seconde approche chirurgicale dans la prise en charge des lésions d'ORN concerne les lésions plus importantes avec atteinte du canal alvéolaire, du bord basilaire et/ou fracture pathologique.

Elle consiste en la réalisation d'une mandibulectomie interruptrice associée à une reconstruction soit par lambeau libre osseux, soit par lambeau musculo-cutané (libre ou pédiculé) avec mise en place d'une macro-plaque de reconstruction.

- ***Lambeau libre osseux***

Le *Gold Standard* de la reconstruction d'une mandibulectomie interruptrice reste le lambeau libre osseux (ou ostéo-cutané, ostéo-fascio-cutané..). Il permet d'assurer une continuité mandibulaire osseuse, « physiologique », ramène du tissu osseux non irradié, normalement vascularisé et facilite grandement la réhabilitation prothétique ultérieure que ce soit par une prothèse amovible ou par la mise en place d'implants dentaires.

Les lambeaux les plus utilisés à cet effet sont les lambeaux libres de fibula ^{56 57} et les lambeaux libres de crête iliaque ^{58 59}. La préférence d'une technique pour une autre est à l'appréciation de chaque équipe puisqu'il ne semble pas qu'il y ait de différence de fiabilité entre les deux techniques notamment en terme de résorption osseuse et de possibilités implantaires ⁶⁰.

Le principal obstacle à ces techniques est la qualité vasculaire que ce soit des vaisseaux donneurs chez des patients avec un fort terrain athéromateux (obstacle plus important pour les lambeaux de fibula du fait de la distalité du pédicule fibulaire), ou bien des vaisseaux receveurs chez des patients avec antécédent d'irradiation cervicale ou d'évidement ganglionnaire cervical avec ligature ou section de branches artérielles ou veineuses.

Le bilan vasculaire est donc essentiel en préalable de cette chirurgie. Il est réalisé à l'aide d'une échographie doppler artérielle des membres inférieurs ou d'une angio-TDM des membres inférieurs afin d'obtenir un examen comparatif et détaillé de la perméabilité des 3 axes vasculaires de la jambe. L'exploration des vaisseaux cervicaux est quant à elle effectuée par une angio-TDM cervicale.

- ***Lambeau musculo-cutané et macro-plaque de reconstruction***

La mise en place d'une macro-plaque de reconstruction représente une alternative thérapeutique en cas de contre-indication à la réalisation d'un lambeau libre osseux : mauvais état vasculaire des membres inférieurs, mauvais état général du patient, refus du patient, échec d'un précédent lambeau libre osseux.

Cette technique montre des résultats beaucoup moins satisfaisants sur le plan fonctionnel en terme de réhabilitation prothétique mais également sur le plan esthétique.

Il est essentiel de mettre en place une plaque la plus épaisse possible car les contraintes masticatoires au niveau mandibulaire sont importantes.

Ces plaques doivent être recouvertes par suffisamment de tissus mous pour éviter une exposition du matériel d'ostéosynthèse.

Sur ces terrains irradiés, les lambeaux locaux sont bien souvent insuffisants pour garantir cette couverture. Il convient donc d'utiliser un lambeau de couverture musculo-cutané ou fascio-cutané, libre ou pédiculé.

Les techniques utilisables sont nombreuses : lambeau musculaire pédiculé de grand pectoral, lambeau musculaire libre ou pédiculé de grand dorsal, lambeau libre fascio-cutané anté-brachial, lambeau libre perforant antérolatéral de cuisse ⁶¹. Le choix d'une technique dépend de la taille de la perte de substance cutanéomuqueuse, de la morphologie du patient et des habitudes des équipes.

II.5.2.c. Autogreffes de moelle osseuse – Biomatériaux – Thérapie cellulaire

Certains auteurs ont proposé un comblement de la perte de substance osseuse engendrée par l'ORN en utilisant une autogreffe de moelle osseuse comme cela se fait dans le traitement des ostéites mandibulaires ou parfois en chirurgie pré-implantaire. ⁶² Les résultats en traitement primaire comme secondaire montrent un taux très faible de guérison et pour plusieurs patients l'évolution vers la fistule cutanée ou la fracture pathologique.

La thérapie cellulaire est actuellement une voie de recherche majeure dans la réflexion sur la régénération tissulaire. Son application dans la guérison des lésions d'ORN reste encore au stade de recherche mais certaines études associant greffe de cellules souches hématopoïétiques « transportées » par des mélanges de biomatériaux type *β -tricalcium-phosphate / hydroxyapatite* et de produits de concentration plaquettaire montrent des résultats intéressants, avec même des possibilités de réinnervation du nerf alvéolaire inférieur et de cicatrisation cutanéomuqueuse. ⁶³. Les études en cours chez l'animal cherchent à mettre au point le « mélange » idéal entre cellules souches et biomatériaux pouvant ainsi permettre une cicatrisation osseuse efficace et stable.

III. ETUDE RETROSPECTIVE

III.1. Objectifs de l'étude – Matériel & Méthodes

III.1.1. Objectifs de l'étude

L'objectif principal de cette étude a été l'analyse des différentes thérapeutiques utilisées pour le traitement de l'ostéoradionécrose mandibulaire et l'évaluation de la réussite ou de l'échec de ces différents traitements pour tenter de définir une conduite à tenir diagnostique et thérapeutique la plus standardisée possible.

Les objectifs secondaires ont été de recueillir les données épidémiologiques de la population étudiée ainsi que les données concernant les facteurs de risques de survenue d'ostéoradionécrose, à savoir les caractéristiques de la pathologie néoplasique initiale et les traitements anti-cancéreux reçus.

III.1.2. Matériel & Méthodes

Pour satisfaire à ces objectifs, nous avons répertorié les dossiers des patients présentant des lésions d'ostéoradionécrose mandibulaire. L'ensemble de ces patients a été pris en charge dans le service de chirurgie Maxillo-faciale et Stomatologique du CHU de Nantes en France entre Mai 1994 et Mai 2013.

Les critères d'exclusion de cette étude étaient les suivants :

- patient n'ayant reçu aucune thérapeutique à l'issue du diagnostic d'ostéoradionécrose (refus du patient, décès, décision médicale)
- patient ayant eu un diagnostic de récurrence tumorale lors du bilan initial, que celle-ci soit en regard ou non du foyer d'ostéoradionécrose (de part l'orientation thérapeutique différente que ce diagnostic a engendré)
- patient ayant une ostéoradionécrose autre que mandibulaire (exemple : maxillaire)
- patient pour lesquelles les données d'imagerie initiale n'étaient pas disponibles

Les données recueillies étaient :

- Concernant le patient : l'âge et le sexe
- Concernant la pathologie cancéreuse et les thérapeutiques utilisées : la date de découverte de la pathologie cancéreuse, le type histologique du cancer, sa classification TNM, sa localisation et les types de traitements utilisés (radiothérapie, curiethérapie, chirurgie, chimiothérapie).
- Concernant l'ostéoradionécrose : le délai entre fin de radiothérapie et diagnostic d'ORN, en mois, la localisation du foyer d'ORN selon la classification de PSIM (Perte de Substance Interruptrice de Mandibule) ⁶⁴, la hauteur d'atteinte mandibulaire (en mm et en pourcentage de hauteur), la longueur d'atteinte mandibulaire (en mm), l'atteinte ou non du canal alvéolaire et le type d'imagerie utilisée pour le bilan initial

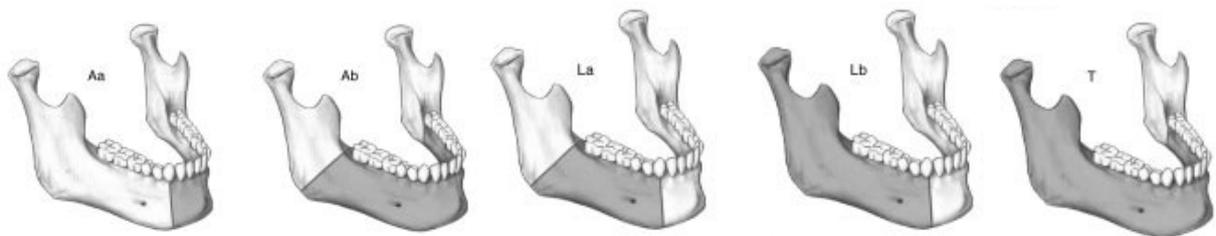
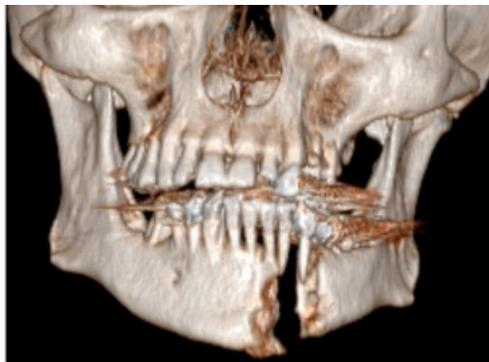


Figure 9 : Classification de Perte de substance interruptrice de mandibule



Localisation Aa



Localisation Ab



Localisation La



Localisation Lb

Figure 10 : Correspondance scannographique de la classification de PSIM

- Concernant le traitement de l'ostéoradionécrose : la date de chaque ligne thérapeutique, l'échec ou la réussite du traitement, la durée maximale de suivi de la dernière ligne thérapeutique, le nombre total de lignes thérapeutiques utilisées et le type de traitement utilisé seul ou associé :
 - Traitements médicaux (antibiothérapie, soins de bouche)
 - Association Pentoxifylline 800 mg/jour + Tocophérol 1000 mg/jour
 - Oxygénothérapie hyperbare
 - Curetage léger du foyer de nécrose ou séquestrectomie
 - Mandibulectomie non interromptrice (geste plus large, conservateur du bord basilaire)
 - Ostéosynthèse mandibulaire directe (sans mandibulectomie)
 - Mandibulectomie interromptrice avec reconstruction par lambeau libre osseux (fibula ou crête iliaque)
 - Mandibulectomie interromptrice avec reconstruction par plaque titane et lambeau musculo-cutané

Pour l'analyse des thérapeutiques, nous avons mis en place une nouvelle classification radiologique basée sur le niveau de hauteur de lyse osseuse mandibulaire (cf III.2), permettant de classer les patients en 5 groupes (Niveau 1 à 5).

L'analyse des thérapeutiques utilisées a été effectuée pour chacune des thérapeutiques, selon leur utilisation seule ou associée et au total, selon le niveau de lyse osseuse initial et au total, selon leur utilisation en 1ere ligne thérapeutique ou toutes lignes thérapeutiques confondues.

La réussite d'une thérapeutique est basée sur l'évaluation clinique (cicatrisation muqueuse endo-buccale ou cutanée exo-buccale en cas de fistulisation, absence de nouvel épisode infectieux, disparition des douleurs) et radiologique si besoin (absence d'évolution vers le stade fracturaire).

La lésion est donc considérée comme guérie si elle remplit les critères de cicatrisation et de non-fracture. Dans le cas contraire, elle est considérée en échec de guérison.

III.2. Proposition de classification des lésions d'ORN

Durant ce travail de recherche, il a été décidé de mettre en place un nouveau système de classification des lésions d'ORN qui soit, à terme, directement en lien avec une proposition thérapeutique.

L'objectif de notre nouvelle classification, uniquement radiologique, est de séparer les différents degrés d'atteinte de l'ORN mandibulaire par un critère objectif, aisément calculable et reproductible, à savoir le pourcentage de hauteur de lyse osseuse mandibulaire.

Le choix des types de niveaux (tranches de 25%) a été fait selon l'anatomie mandibulaire.

Nous avons initialement considéré 3 sous-unités : le processus alvéolaire, la zone du canal alvéolaire et le bord basilaire.

Nous avons ensuite considéré que le canal alvéolaire se situait dans la moitié inférieure de la mandibule (>50% de la hauteur) en observant dans notre étude rétrospective qu'il était envahi dans 93% des lésions dépassant 50% d'atteinte (96 lésions sur 103), et non envahi dans 94% des lésions inférieures à 50% d'atteinte (56 lésions sur 59).

La moitié supérieure correspondant à l'os alvéolaire a ensuite été divisée en 2 niveaux : superficiel (Niveau 1) et profond (Niveau 2). La moitié inférieure a été divisée en 2 niveaux : canal alvéolaire (Niveau 3) et bord basilaire (Niveau 4).

Le Niveau 5 correspond ensuite au stade fracturaire, distinction qu'il nous a semblé importante de préciser, car il s'agit bien souvent du moment où le patient devient symptomatique.

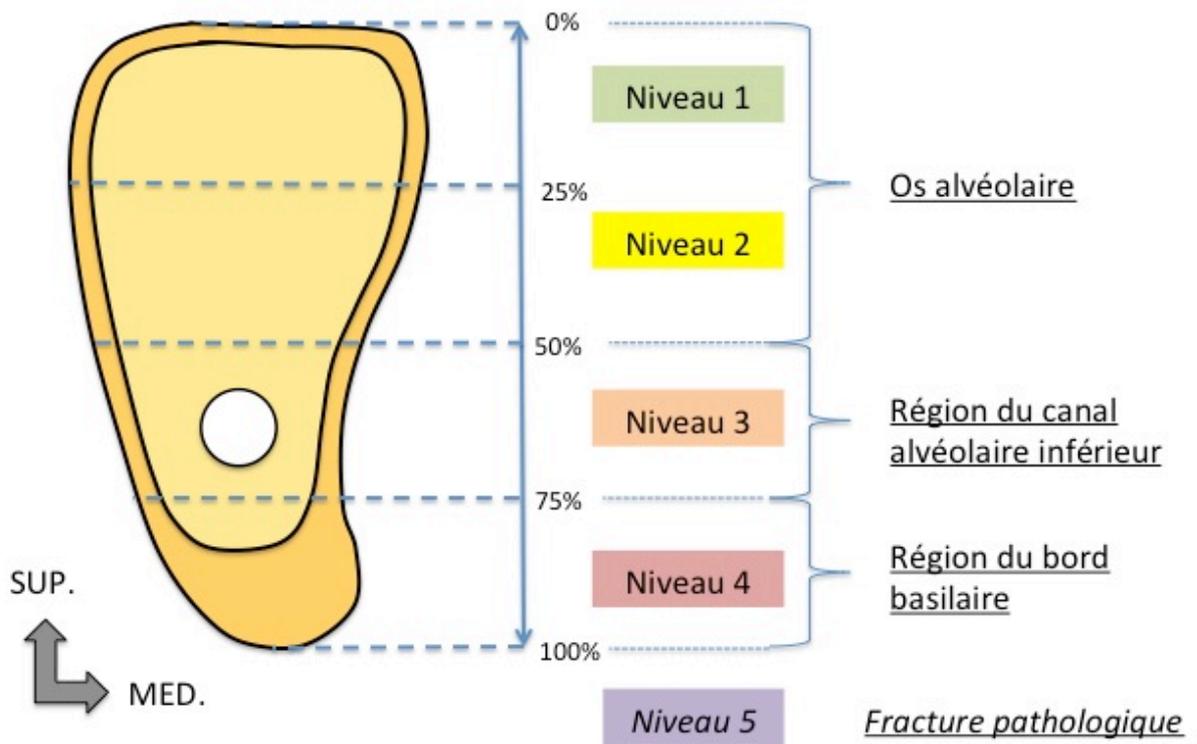
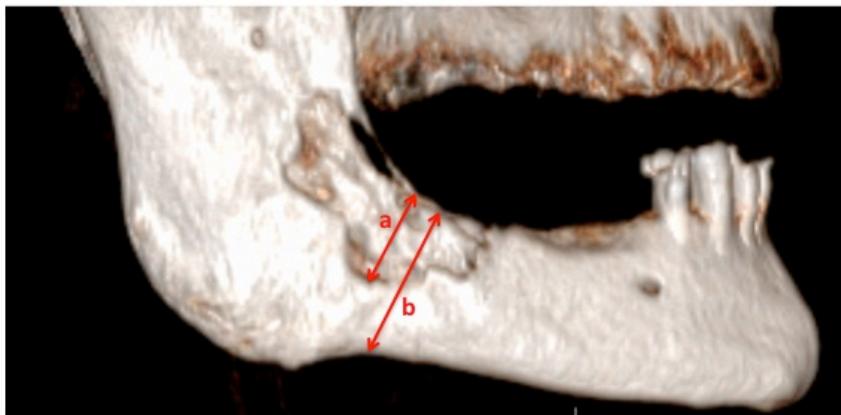


Figure 11 : Schéma récapitulatif de la mise en place de la classification par Niveau, sur une coupe transversale mandibulaire, en région rétro-molaire

Les mesures ont été effectuées par outil informatique lors d'imagerie numérisée, ou manuellement dans le cas contraire.

Le calcul du niveau de lyse osseuse est effectué selon la formule suivante :



Niveau de lyse osseuse mandibulaire = $a/b \times 100$ (en pourcentage)

Figure 12 : Calcul du niveau de lyse osseuse mandibulaire

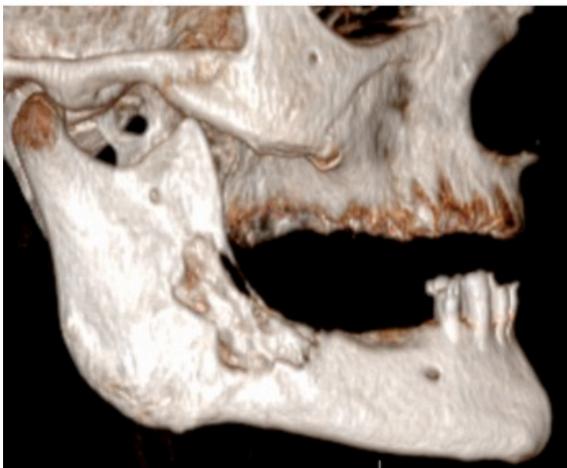
Les caractéristiques des 5 différents niveaux sont résumées ainsi :



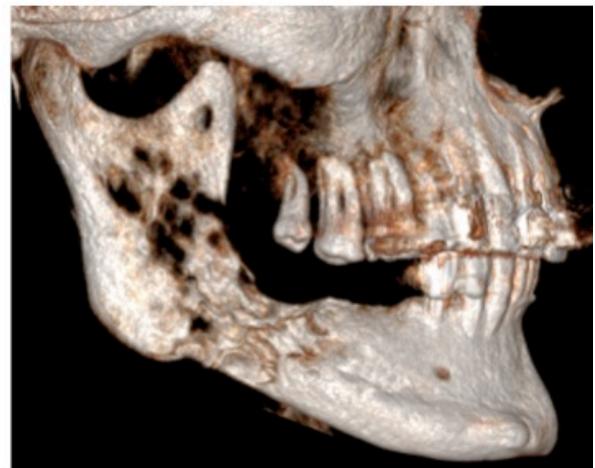
Niveau 1
de 0 à 24% de lyse osseuse mandibulaire



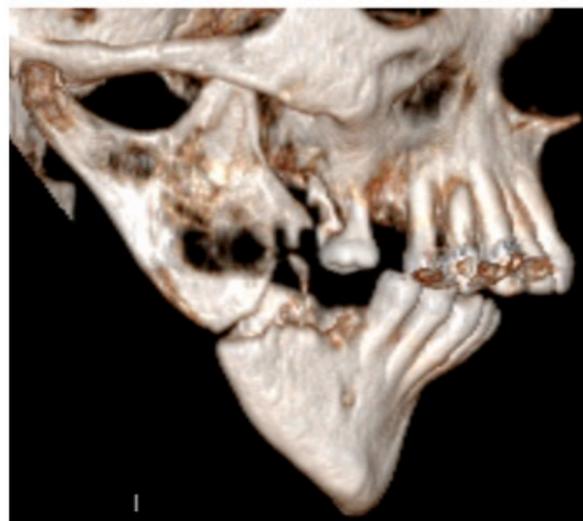
Niveau 2
de 25 à 49% de lyse osseuse mandibulaire



Niveau 3
de 50 à 74% de lyse osseuse mandibulaire



Niveau 4
de 75 à 100% de lyse osseuse mandibulaire sans fracture pathologique



Niveau 5
Fracture pathologique

III.3. Résultats

III.3.1. Epidémiologie de la population

Notre étude a inclus 148 patients entre Mai 1994 et Mai 2013 qui présentaient tous un ou plusieurs foyers d'ostéoradionécrose mandibulaire.

La population comprenait majoritairement des hommes (123, 83%, contre 25 femmes, 17%).

La moyenne d'âge de la population était de 58,6 ans (de 39 à 84 ans) avec une médiane à 57,5 ans.

Cette moyenne était légèrement inférieure chez les hommes (58,3 ans, de 39 à 80 ans, médiane = 58 ans) par rapport aux femmes (60,8 ans, de 41 à 84 ans, médiane = 56 ans).

	Nombre	AGE (en année)			
		Moyenne	Médiane	Min	Max
Homme	123	58,3	58	39	80
Femme	25	60,8	56	41	84
Total	148	58,6	57,5	39	84

Tableau 2 : Répartition des âges selon le sexe

III.3.2. Cancer et thérapeutiques anticancéreuses

III.3.2.a. Pathologie cancéreuse

- **Type de cancer**

Le type de cancer retrouvé était dans 93,9% des cas (139 patients) un carcinome épidermoïde. Pour 2 patients, il s'agissait d'un adénocarcinome (laryngé et parotidien) et 1 patient avait été traité pour un lymphome de Hodgkin.

Type de cancer	
Carcinome épidermoïde	139 (93,9%)
Adénocarcinome	2 (1,4%)
Autre : lymphome de Hodgkin	1 (0,7%)

Tableau 3 : Répartition selon le type de cancer

- **Taille de la tumeur**

La taille de la tumeur selon la classification TNM n'a pu être recensée que chez 64 patients : 14 patients classés T1 (9%), 18 classés T2 (12%), 17 classés T3 (12%), 15 classés T4 (10%).

- **Localisation tumorale**

Le cancer était majoritairement localisé au niveau de l'oropharynx, dans 49% des cas (72 patients dont 28 localisations amygdaliennes, 13 au niveau de la base de langue et 31 autres localisations de l'oropharynx non spécifiées) et dans la cavité buccale dans 40% des cas (59 patients dont 41 localisations au niveau du plancher buccal, 16 au niveau de la langue mobile et 2 mandibulaires).

Les autres localisations étaient au niveau de l'hypopharynx chez 6 patients, du larynx chez 3 patients, de la parotide chez 1 patient, au niveau ganglionnaire chez 1 patient (lymphome de Hodgkin) et non retrouvée chez 6 patients.

Localisation cancéreuse (en nb de patients)				
	G	D	médian	total
Amygdale	17	11	0	28
Oropharynx autre	0	0	31	31
Base de langue	2	7	4	13
Plancher buccal	15	9	17	41
Corps de langue	4	7	5	16
Mandibule	1	1	0	2
Hypopharynx	0	0	6	6
Larynx	0	0	3	3
Parotide	0	1	0	1
Lymphone	1	0	0	1
NR	0	0	0	6

Tableau 4 : Localisation initiale du cancer (en nb de patient)

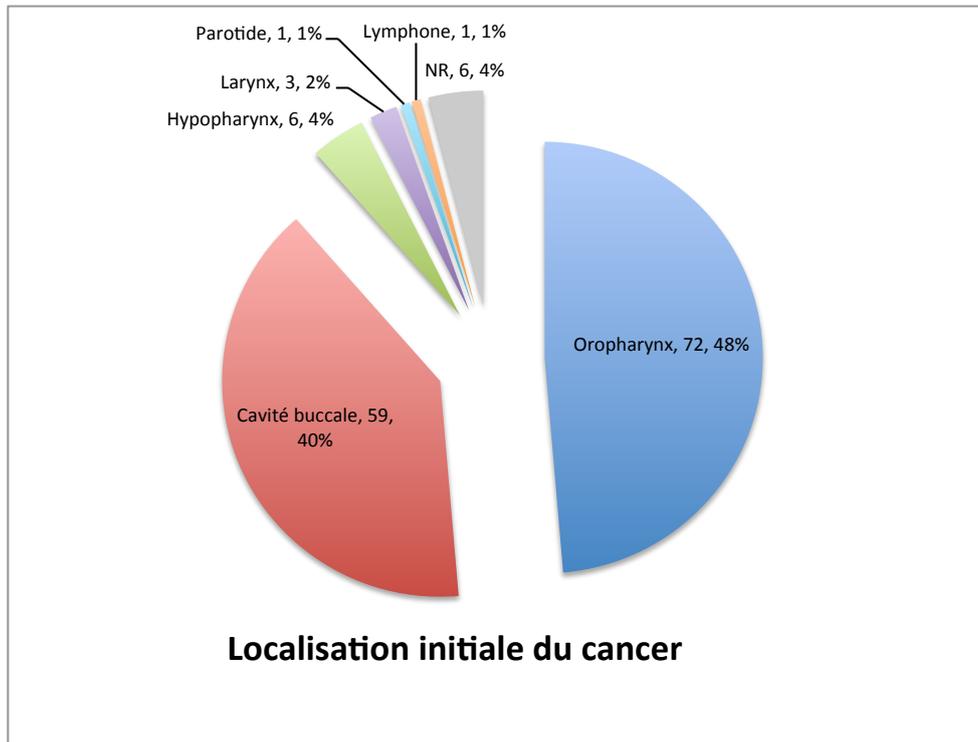


Figure 14 : Localisation initiale du cancer (en patient et pourcentage)

III.3.2.b. Thérapeutiques anti-cancéreuses utilisées

Les patients ont tous reçu un traitement irradiant, soit par radiothérapie externe (RTE), soit par curiethérapie (CURIE), plus ou moins associé à un traitement chirurgical (CHIR) et/ou à une chimiothérapie (CHIM).

Les schémas thérapeutiques les plus fréquemment retrouvés sont RTE + CHIM (42 patients, 28%), RTE + CHIR (35 patients, 24%), RTE seule (26 patients, 18%) et RTE + CHIR + CHIM (21 patients, 14%).

Puis suivent les schémas incluant de la curiethérapie : CURIE + CHIR (8 patients, 5%), CURIE seule (4 patients, 3%), CURIE + RTE + CHIM (2 patients, 1%), CURIE + RTE + CHIR (2 patients, 1%), CURIE + RTE + CHIR + CHIM (1 patient, 0,5%) et CURIE + RTE (1 patient, 0,5%).

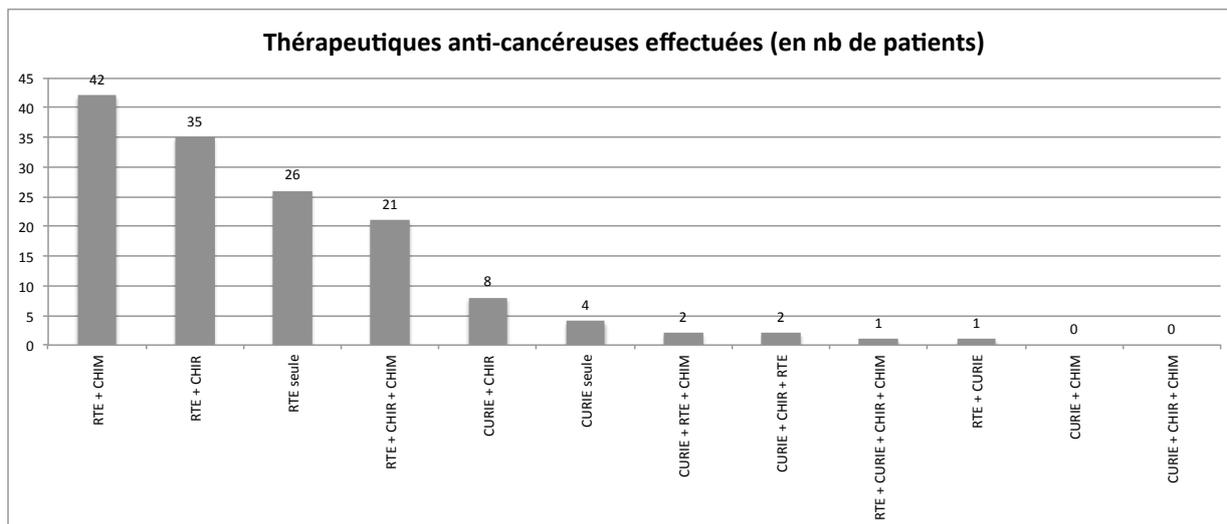


Figure 15 : Type de thérapeutiques anti-cancéreuses effectuées

Chez les 66 patients pour lesquels une chimiothérapie a été utilisée, 42 (64%) ont reçu ce traitement de manière concomitante à la radiothérapie, 3 (4%) de manière néoadjuvante et pour 21 patients, l'information n'est pas retrouvée.

Nous avons ensuite considéré les 4 sous-groupes de thérapeutiques anti-cancéreuses les plus importants afin de comparer le délai de survenue des lésions d'ORN ainsi que le niveau d'ostéolyse entre les 4 différents sous-groupes :

- Concernant le sous-groupe RTE + CHIM concomittante (n=27)
 - o délai moyen de survenue des lésions = 31 mois
 - o Niveau moyen d'ostéolyse = 4
- Concernant le sous-groupe RTE + CHIR (n=35)
 - o Délai moyen de survenue des lésions = 56 mois
 - o Niveau moyen d'ostéolyse = 3
- Concernant le sous-groupe RTE seule (n=26)
 - o Délai moyen de survenue des lésions = 62 mois
 - o Niveau moyen d'ostéolyse = 3
- Concernant le sous-groupe RTE + CHIR + CHIM (n=21)
 - o Délai moyen de survenue des lésions = 39 mois
 - o Niveau moyen d'ostéolyse = 4

Les tests de comparaisons des 4 sous-groupes ont été effectués selon le test de Kruskal-Wallis. Il n'est pas retrouvé de différence significative entre les 4 sous-groupes sur le délai de survenue des lésions ($p=0,32$) ou sur le niveau d'ostéolyse ($p=0,38$).

	RTE + CHIM	RTE + CHIR	RTE seule	RTE + CHIM + CHIR	p =
n (nombre patient)	27	35	26	21	
Délai moyen de survenue des lésions (en mois)	31	56	62	39	0,32
Niveau moyen d'ostéolyse	4	3	3	4	0,38

Tableau 5 : Comparaisons des sous-groupes de traitement anti-cancéreux selon le délai de survenue des lésions et le niveau d'ostéolyse

III.3.3. Détails de l'ostéoradionécrose

Nous avons recensé 162 foyers d'ostéoradionécroses mandibulaires pour 148 patients (soit 134 atteintes unilatérales et 14 atteintes bilatérales).

III.3.3.a. Localisation des lésions d'ORN

L'analyse topographique selon la classification de PSIM ⁶⁴ retrouve :

- zone La (branche horizontale) : 116 localisations, 71,6%
- zone Lb (branches horizontale + montante) : 24 localisations, 14,8%
- zone Aa (symphyse) : 9 localisations, 5,6%
- zone Ab (symphyse + 2 branches horizontales) : 12 localisations, 7,4%
- zone T (totomandibule) : 1 localisation, 0,6%

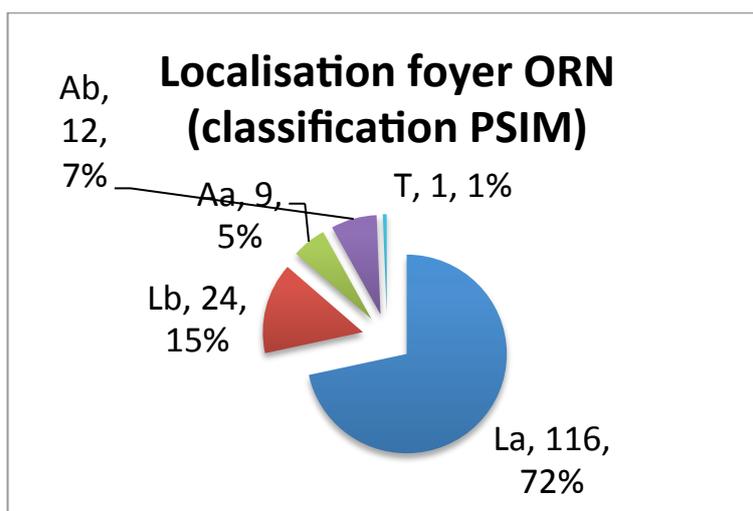


Figure 16 : Localisation du foyer d'ORN

Nous avons comparé 2 sous-groupes de localisations, La et (Aa+Ab), pour rechercher une différence entre les niveaux d'ostéolyse de ces 2 groupes :

- localisation La : niveau moyen d'ostéolyse = 3,1
- localisation symphysaire (Aa + Ab) : niveau moyen d'ostéolyse = 3,6

La comparaison de ces 2 groupes selon le test de Mann & Whitney ne retrouve pas de différence significative (p=0,165).

III.3.3.b. Profondeur du foyer d'ORN

La profondeur du foyer d'ostéoradionécrose a été calculée en pourcentage de lyse osseuse sur la zone la plus profonde du foyer sur le bilan d'imagerie initial. Les patients ont été répartis en 5 groupes comme expliqué précédemment.

En moyenne, le foyer d'ostéoradionécrose atteignait 66% (de 6 à 100%) de la hauteur mandibulaire pour une médiane de hauteur à 70,5%.

La répartition entre les 5 niveaux était la suivante :

- Niveau 1 (de 0 à 24% de lyse osseuse) : 26 localisations, 16%
- Niveau 2 (de 25 à 49% de lyse osseuse) : 33 localisations, 21%
- Niveau 3 (de 50 à 74% de lyse osseuse) : 28 localisations, 17%
- Niveau 4 (de 75 à 100% de lyse osseuse) : 20 localisations, 12%
- Niveau 5 (fracture pathologique) : 55 localisations, 34%

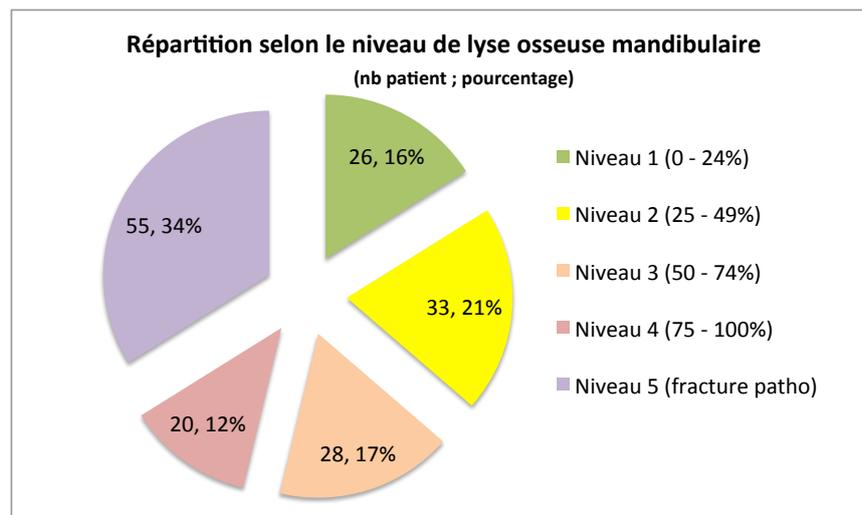


Figure 17 : Répartition des lésions selon le niveau de lyse osseuse mandibulaire

III.3.3.c. Longueur du foyer d'ostéoradionécrose

Mesurée en millimètres, la longueur moyenne des foyers d'ostéoradionécrose était de 32,5 mm (de 5 à 150 mm) avec une médiane à 28 mm.

La longueur de l'exposition osseuse endobuccale n'a pu être relevée.

III.3.3.d. **Atteinte du canal alvéolaire**

Le canal du pédicule vasculo-nerveux alvéolaire inférieur était considéré comme envahi dans 61% des lésions (99 cas) et indemne dans 39% (63 cas).

Le canal était considéré envahi dans 0% des lésions de niveau 1, 9% des lésions de niveau 2 (3 lésions sur 33), 75% des lésions de niveau 3 (21 lésions sur 28) et 100% des lésions de niveaux 4 et 5.

La corrélation clinique avec l'anesthésie ou l'hypoesthésie du territoire du V3 n'a pas pu être relevée.

III.3.3.e. **Imagerie utilisée pour le bilan initial radiologique**

Pour 73 patients (49,3%), il a été réalisé en bilan initial une tomodensitométrie du massif facial ; un panoramique dentaire a été réalisé chez 67 patients (45,3%) et un CBCT (*Cone Beam Computerized Tomodensitometry*) chez 8 patients (5,4%).

III.3.3.f. **Délai entre fin de radiothérapie et apparition des lésions d'ORN**

Nous avons calculé le délai entre la fin de la radiothérapie et la survenue de la première lésion d'ostéoradionécrose. Le délai moyen était de 48 mois (4 ans) (minimum = 1 mois, maximum = 348 mois (29 ans), médiane = 2,4 ans).

La répartition des patients en fonction du temps est la suivante :

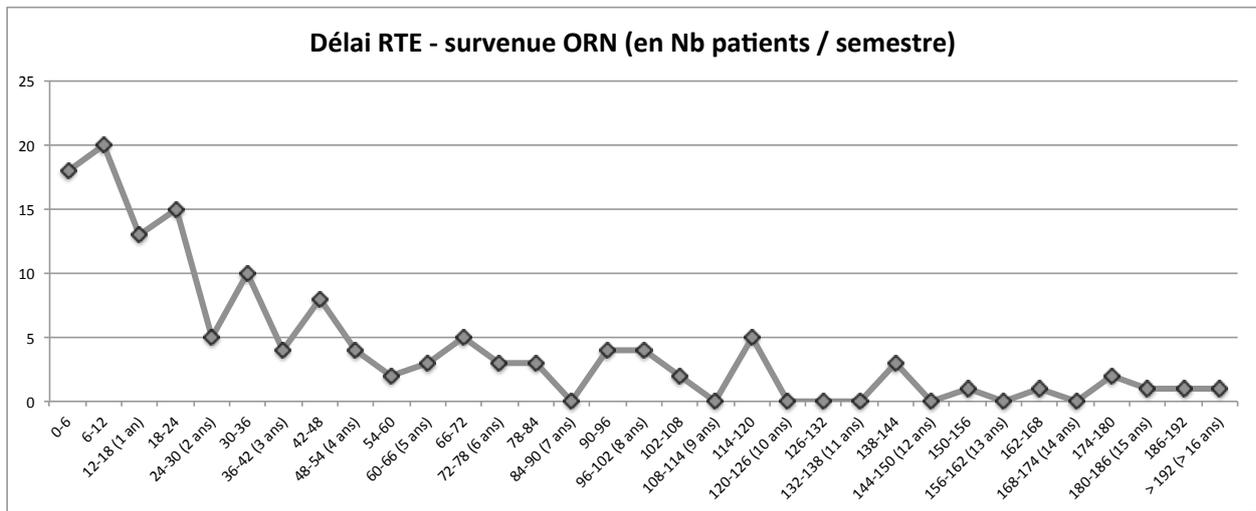


Figure 18 : Survenue des lésions d'ORN selon le délai de la RTE

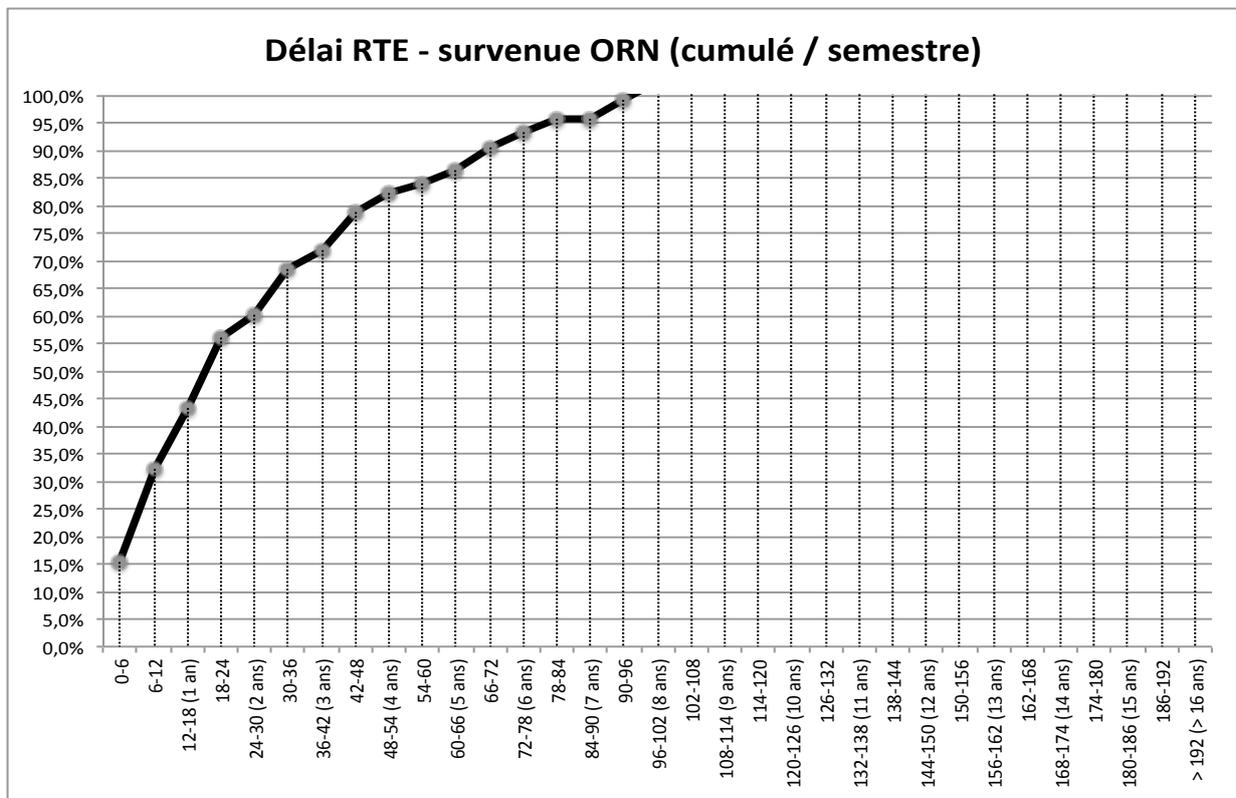


Figure 19 : Survenue des lésions d'ORN selon le délai de la RTE en pourcentage cumulé

III.3.4. Traitements de l'ostéoradionécrose

III.3.4.a. Nombre de lignes thérapeutiques utilisées

Pour le traitement des 162 lésions d'ORN, il a été utilisé entre 1 et 9 lignes thérapeutiques (2 thérapeutiques utilisées dans le même projet comptant pour 1 ligne,

exemple : oxygénothérapie hyperbare encadrant un geste chirurgical), avec une moyenne de 2,5 lignes thérapeutiques par lésion (médiane = 2).

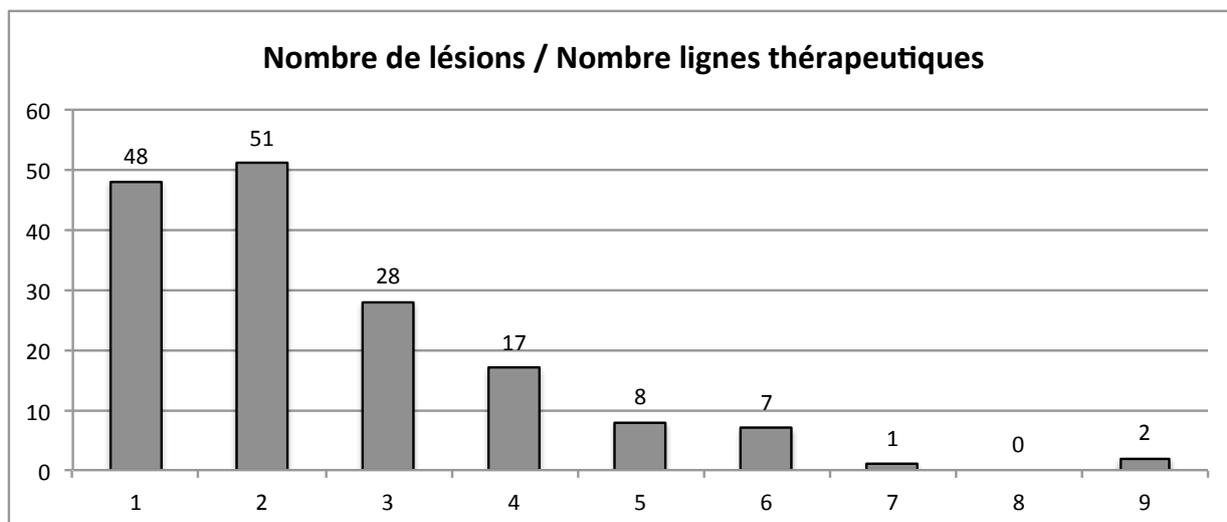


Figure 20 : Répartition du nombres de lésions (en ordonnée) selon le nombre de lignes thérapeutiques (en abscisse)

III.3.4.b. Durée de suivi après la dernière ligne thérapeutique

La durée de suivi à compter du début de la dernière ligne thérapeutique était comprise entre 1 mois et 168 mois (14 ans), pour une moyenne de 20,8 mois et une médiane de 12 mois.

Cependant parmi les 148 patients, 10 sont décédés entre 1 à 12 mois après le début du dernier traitement et 14 patients ont été perdus de vue précocement entre 1 et 8 mois après le début de la dernière ligne thérapeutique.

III.3.4.c. Efficacité totale des thérapeutiques utilisées

Sur les 162 lésions traitées :

- 44 lésions ont été guéries dès la première ligne thérapeutique, soit 27,2% de guérison en 1ere ligne thérapeutique
- 138 lésions ont été guéries au total, soit 85% de guérison au total

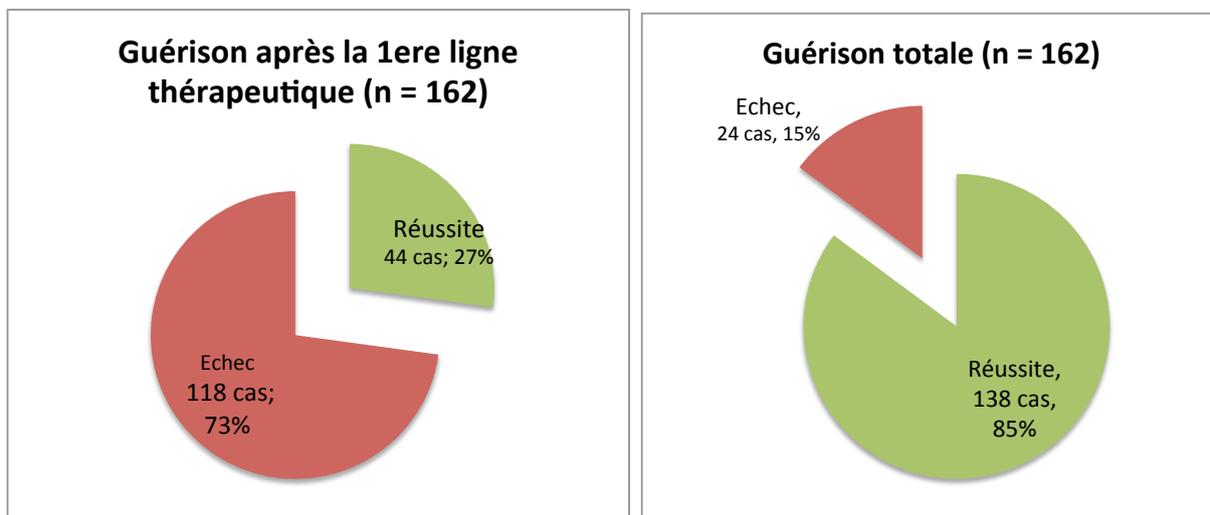


Figure 21 : Pourcentage de lésions guéries, après la 1ere ligne thérapeutique et au total

Pour les lésions de **Niveau 1** initialement (n = 26) :

- 3 lésions ont été guéries dès la 1ere ligne thérapeutique
- 19 lésions ont été guéries au total

Pour les lésions de **Niveau 2** initialement (n = 33) :

- 12 lésions ont été guéries dès la 1ere ligne thérapeutique
- 30 lésions ont été guéries au total

Pour les lésions de **Niveau 3** initialement (n = 28) :

- 5 lésions ont été guéries dès la 1ere ligne thérapeutique
- 22 lésions ont été guéries au total

Pour les lésions de **Niveau 4** initialement (n = 20) :

- 5 lésions ont été guéries dès la 1ere ligne thérapeutique
- 18 lésions ont été guéries au total

Pour les lésions de **Niveau 5** initialement (n = 55) :

- 19 lésions ont été guéries dès la 1ere ligne thérapeutique
- 49 lésions ont été guéries au total

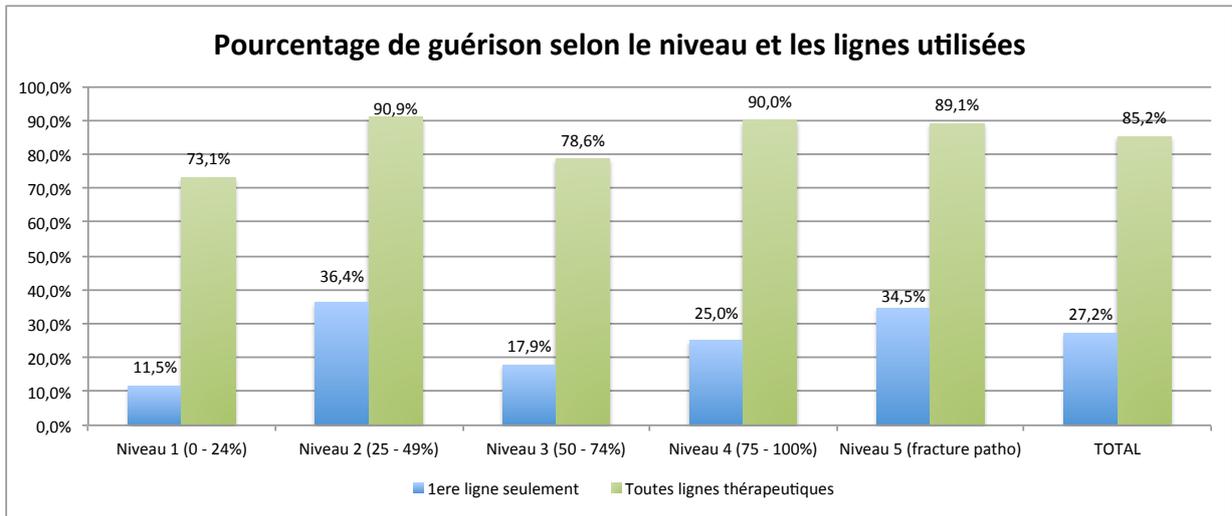


Figure 22 : Pourcentage de guérison selon le niveau et les lignes thérapeutiques utilisées

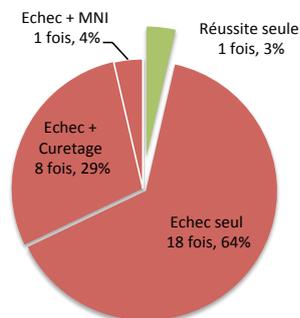
III.3.4.d. Efficacité selon le type de thérapeutique

- **Soins locaux et Antibiothérapie (n = 33)**

L'utilisation de soins locaux et d'antibiothérapie prolongée a été utilisée pour 33 lésions et a été réalisée :

- 28 fois en 1ere ligne thérapeutique : 19 fois en monothérapie, 9 fois associé (8 curetages, 1 MNI)
- **37 fois au total (1,12 fois par lésion en moyenne)** : 24 fois en monothérapie, 13 fois associé (12 curetages, 1 MNI)

Utilisation Soins Locaux / Antibiothérapie en 1ere ligne thérapeutique



Utilisation Soins Locaux / Antibiothérapie, au total

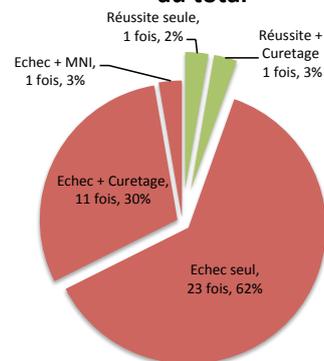


Figure 23 : Efficacité Soins Locaux / Antibiothérapie (selon le nombre d'utilisations)

L'utilisation de soins locaux et d'antibiothérapie prolongée a guéri :

- 1 lésion en 1ere ligne thérapeutique, en monothérapie

- 2 lésions au total, sur 33 lésions traitées, 1 fois en monothérapie, 1 fois associé à un curetage

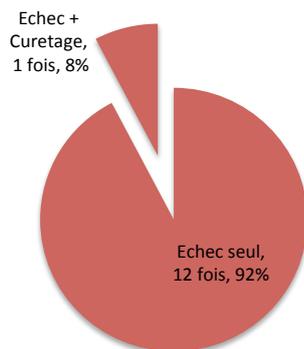
Les soins locaux et antibiothérapie prolongée ont donc permis la **guérison de 6% des lésions traitées (2 lésions sur 33)**.

- **Pentoxifylline / Tocophérol (n = 25)**

Le protocole Pentoxifylline 800 mg/jour associé au Tocophérol 1000 mg/jour a été utilisé pour 25 lésions et a été réalisé :

- 13 fois en 1ere ligne thérapeutique : 12 fois seul, 1 fois associé à un curetage
- **29 fois au total (1,16 fois par lésion en moyenne) : 20 fois seul, 9 fois associé à un curetage**

Utilisation du protocole Pento/ Toco en 1ere ligne thérapeutique



Utilisation du protocole Pento/ Toco, au total

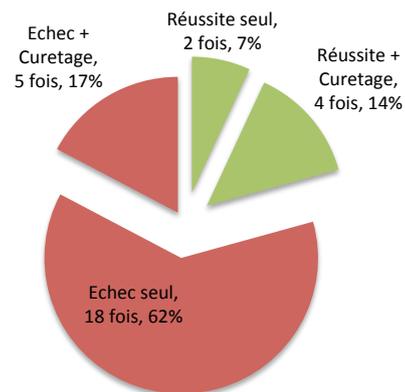


Figure 24 : Efficacité du protocole Pento / Toco (selon le nombre d'utilisations)

Le protocole PENTO / TOCO a guéri :

- 0 lésion en 1ere ligne thérapeutique
- 6 lésions au total, sur 25 traitées, en monothérapie pour 2 lésions, associé à un curetage pour 4 lésions.

Le protocole PENTO / TOCO a donc permis la **guérison de 25% des lésions traitées (6 lésions sur 25)**.

- **Oxygénothérapie Hyperbare (n = 37)**

L'oxygénothérapie hyperbare a été utilisée pour 37 lésions et a été réalisée :

- 16 fois en 1ere ligne thérapeutique : 1 fois seule, 15 fois associée (3 curetages, 6 MNI -, 3 MI+LMC -, 3 MI+LLO)
- **44 fois au total (1,16 fois par lésion en moyenne)** : 1 fois seule, 43 fois associée (14 curetages, 8 MNI, 11 MI+LLO, 10 MI+LMC)

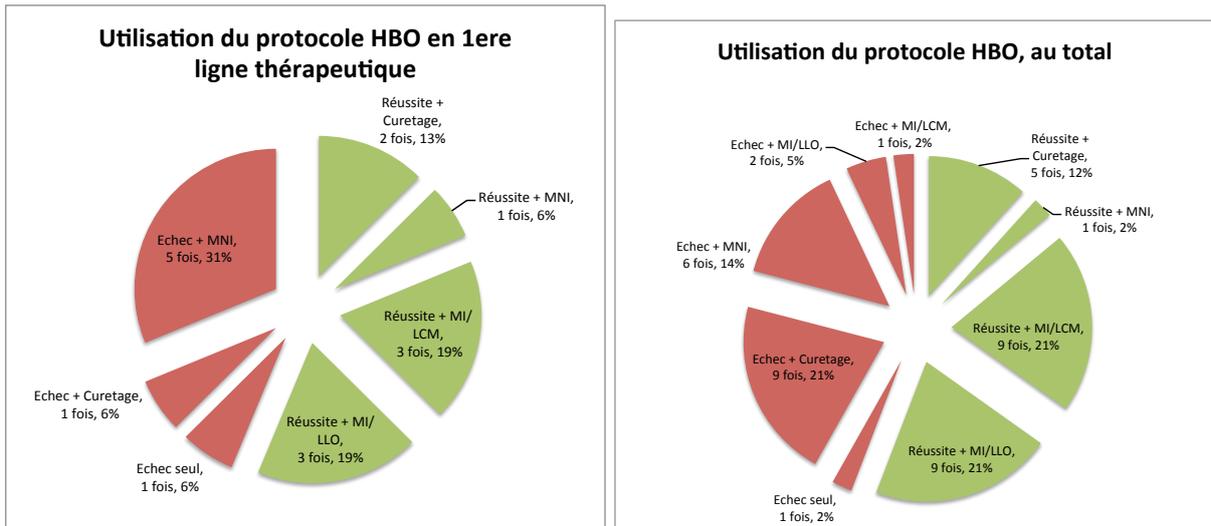


Figure 25 : Efficacité du protocole HBO (selon le nombre d'utilisations)

L'oxygénothérapie hyperbare a guéri :

- 9 lésions en 1ere ligne thérapeutique, à chaque fois associée (2 curetages, 1 MNI, 3 MI+LMC, 3 MI+LLO)
- 24 lésions au total, sur 37 traitées, à chaque fois associée (5 curetages, 1 MNI, 9 MI+LMC, 9 MI+LLO)

L'oxygénothérapie hyperbare a donc permis la **guérison de 65% des lésions traitées (24 lésions sur 37)**.

- **Curetage / Séquestrectomie (n = 97)**

La réalisation d'un curetage et/ou d'une séquestrectomie a été utilisée pour 97 lésions et a été réalisé :

- 68 fois en 1ere ligne thérapeutique : 57 fois en monothérapie, 11 fois associé (7 soins locaux/antibiothérapie, 1 protocole PENTO/TOCO, 3 protocoles HBO)

- **195 fois au total (2 fois par lésion en moyenne)** : 161 fois en monothérapie, 34 fois associé (12 soins locaux/antibiothérapie, 9 protocoles PENTO/TOCO, 13 protocoles HBO)

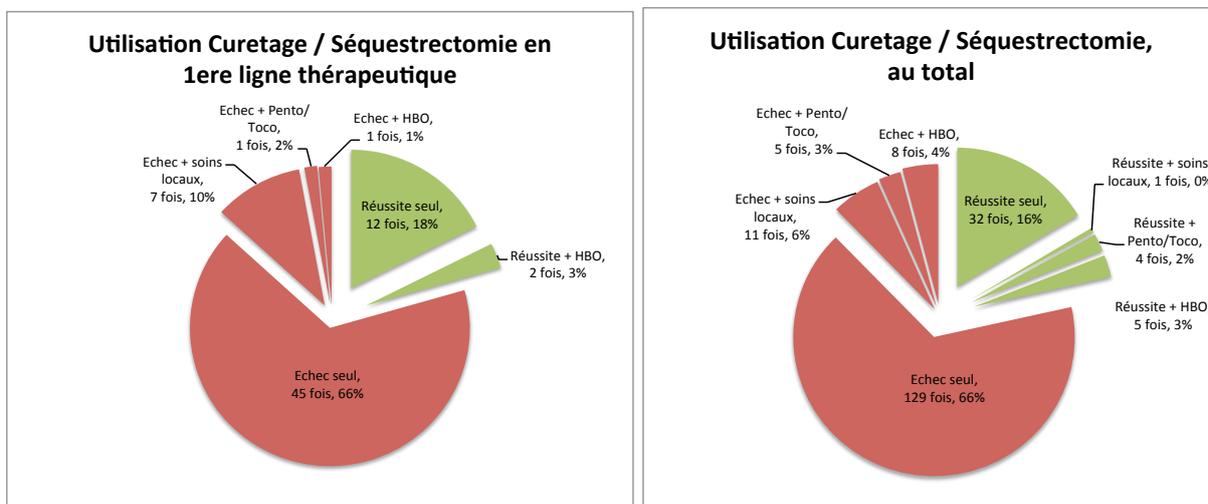


Figure 26 : Efficacité du Curetage / Séquestrectomie (selon le nombre d'utilisations)

La réalisation d'un curetage et/ou séquestrectomie a guéri :

- 14 lésions en 1ere ligne thérapeutique, 12 fois en monothérapie, 2 fois associé à un protocole HBO
- 42 lésions au total, sur 97 traitées, 32 fois en monothérapie, 10 fois associé (1 soins locaux/antibiothérapie, 4 protocoles PENTO/TOCO, 5 protocoles HBO)

La réalisation d'un curetage et/ou séquestrectomie a donc permis la **guérison de 43% des lésions traitées (42 lésions sur 97)**.

- **Mandibulectomie non Interruptrice (n = 34)**

Une mandibulectomie non interruptrice a été utilisée pour 34 lésions et a été réalisée :

- 23 fois en 1ere ligne thérapeutique : 16 fois seule, 7 fois associée (1 protocole Soins locaux / antibiothérapie prolongée, 6 protocoles HBO)
- **40 fois au total (1,17 fois par lésion en moyenne)** : 31 fois seule, 9 fois associée (1 protocole Soins locaux : antibiothérapie prolongée, 8 protocoles HBO)

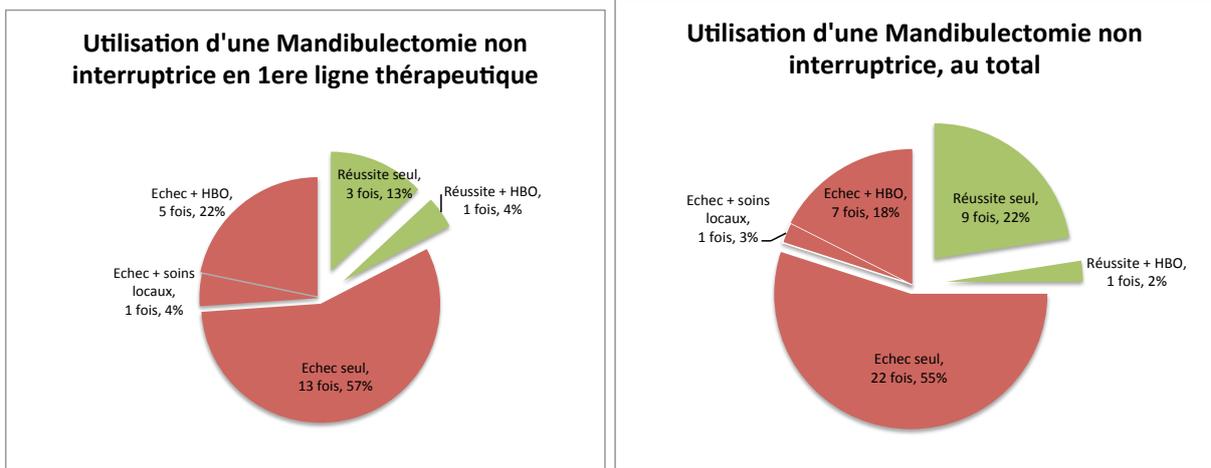


Figure 27 : Efficacité de la mandibulectomie non interromptrice (selon le nombre d'utilisations)

Une mandibulectomie non interromptrice a guéri :

- 4 lésions en 1ere ligne thérapeutique, 3 fois en monothérapie, 1 fois associée à un protocole HBO
- 10 lésions au total, sur 34 traitées, 9 fois en monothérapie, 1 fois associée à un protocole HBO

Une mandibulectomie non interromptrice a donc permis la **guérison de 29% des lésions traitées (10 lésions sur 34)**.

- **Ostéosynthèse mandibulaire directe (n = 4)**

Une ostéosynthèse mandibulaire directe sur fracture pathologique a été utilisée pour 4 lésions en 1ere ligne thérapeutique, en monothérapie et a **guéri la lésion dans 25% des cas (1 lésion)**.

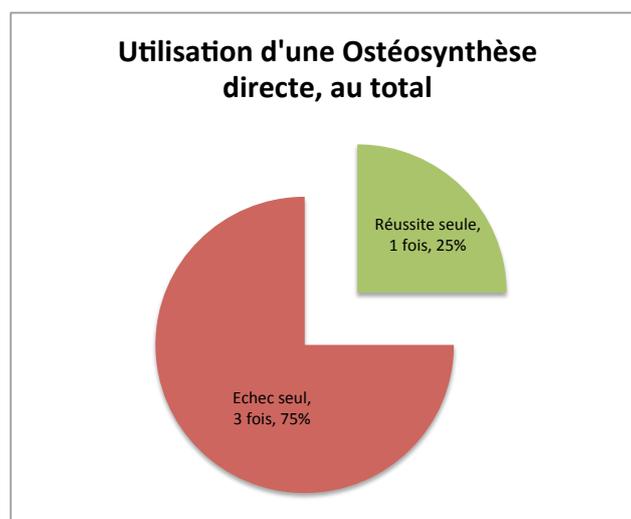


Figure 28 : Efficacité de l'ostéosynthèse directe

- **Mandibulectomie interruptrice avec lambeau libre osseux (n = 51)**

Une mandibulectomie interruptrice avec reconstruction par lambeau libre osseux a été utilisée pour 51 lésions et a été réalisée :

- 19 fois en 1ere ligne thérapeutique : 17 fois en monothérapie, 2 fois associée à un protocole HBO
- **55 fois au total (1,07 fois par lésion en moyenne)** : 44 fois en monothérapie, 11 fois associée à un protocole HBO

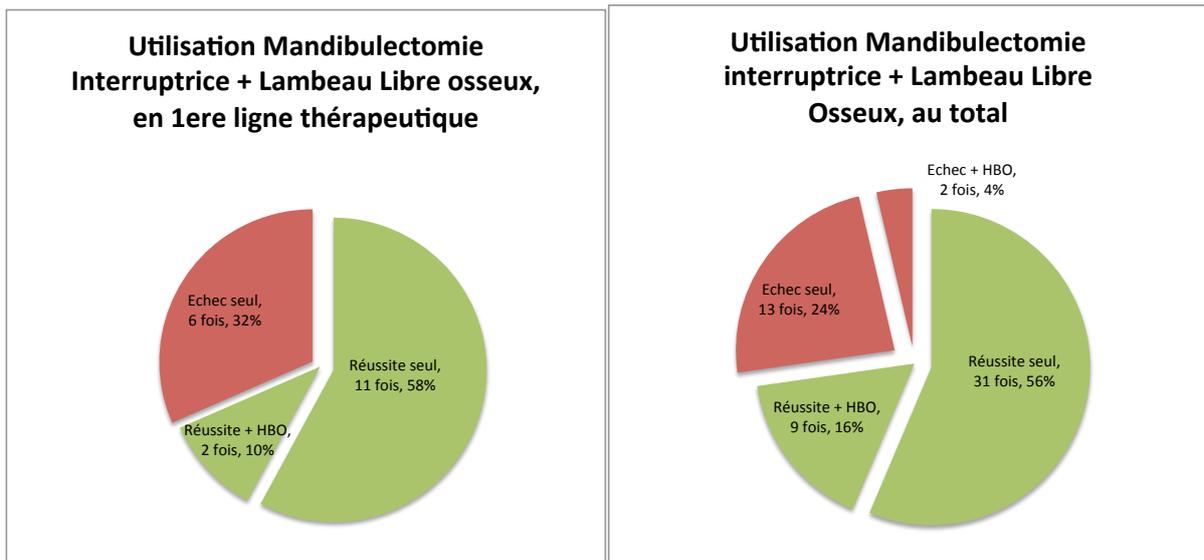


Figure 29 : Efficacité de la mandibulectomie interruptrice + LLO (selon le nombre d'utilisations)

Une Mandibulectomie interruptrice avec reconstruction par lambeau libre osseux a guéri :

- 13 lésions, en 1ere ligne thérapeutique, dont 11 fois en monothérapie et 2 fois associée à un protocole HBO
- 40 lésions au total, sur 51 traitées, dont 31 fois en monothérapie et 9 fois associée à un protocole HBO

Une mandibulectomie interruptrice avec reconstruction par lambeau libre osseux a donc permis la **guérison de 78% des lésions traitées (40 lésions sur 51)**.

- **Mandibulectomie interruptrice avec lambeau musculo-cutané (n = 56)**

Une mandibulectomie interruptrice avec reconstruction par lambeau musculo-cutané a été utilisée pour 56 lésions et a été réalisée :

- 17 fois en 1ere ligne thérapeutique : 13 fois en monothérapie, 4 fois associée à un protocole HBO

- **69 fois au total (1,23 fois par lésion en moyenne)** : 59 fois en monothérapie, 10 fois associée à un protocole HBO

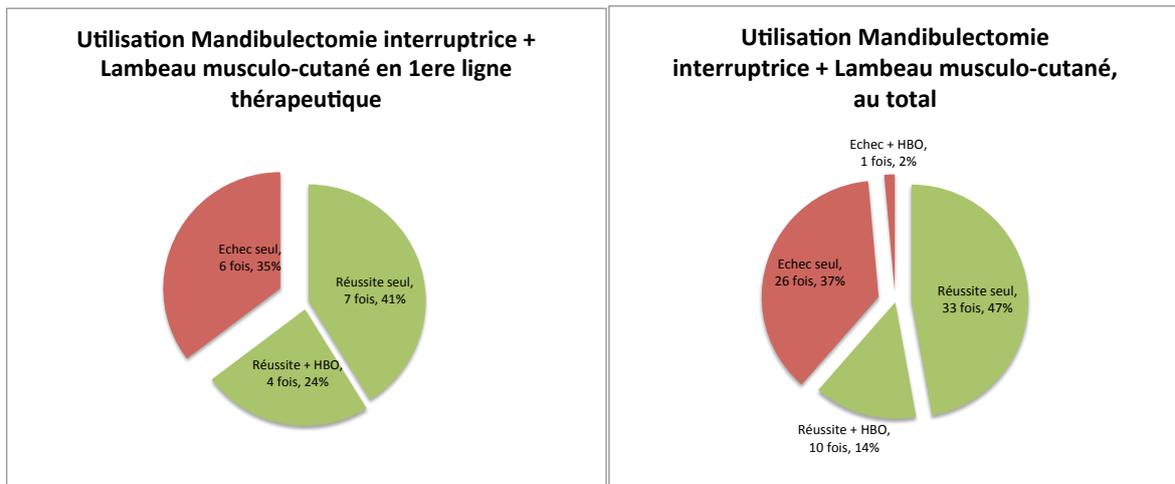


Figure 30 : Efficacité de mandibulectomie interruptrice + LMC (selon le nombre d'utilisations)

Une mandibulectomie interruptrice avec reconstruction par lambeau musculo-cutané a guéri :

- 11 lésions en 1ere ligne thérapeutique, dont 7 fois en monothérapie et 4 fois associée à un protocole HBO
- 42 lésions au total, sur 56 traitées, dont 33 fois en monothérapie et 9 fois associée à un protocole HBO

Une mandibulectomie interruptrice avec reconstruction par lambeau musculo-cutané a donc permis la **guérison de 75% des lésions traitées (42 lésions sur 56)**.

III.3.4.e. Efficacité selon le niveau de lyse osseuse

- **Niveau 1 : 0 à 24% de lyse osseuse mandibulaire (n = 26)**

Concernant les 26 lésions d'ORN de niveau 1, 19 ont été guéries (**73% de guérison**), par les thérapeutiques suivantes :

- Curetage / Séquestrectomie pour **12 lésions** (sur 40 utilisations)
- Curetage + Oxygénothérapie hyperbare (HBO) pour **1 lésion** (sur 5 utilisations)
- Curetage + Protocole Pentoxifylline / Tocophérol (Pento/Toco) pour **1 lésion** (sur 3 utilisations)
- MI+LMC pour **2 lésions** (sur 5 utilisations)
- MI + LMC et HBO pour **1 lésion** (sur 1 utilisation)
- MI+LLO pour **2 lésions** (sur 2 utilisations)

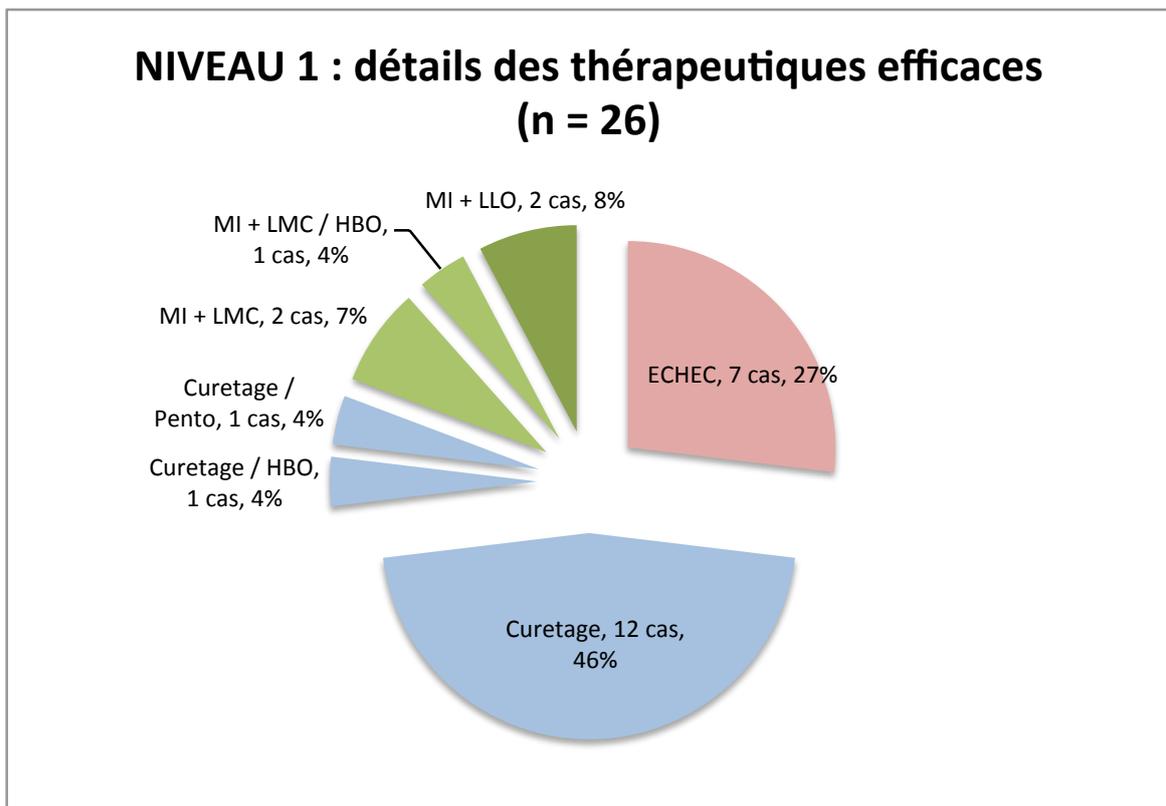


Figure 31 : Détails des thérapeutiques efficaces pour le Niveau 1

NB : En bleu, figurent les thérapeutiques chirurgicales non interruptrices ; en vert, figurent les thérapeutiques chirurgicales interruptrices ; en rouge les échecs.

- **Niveau 2 : 25 à 49% de lyse osseuse mandibulaire (n = 33)**

Concernant les 33 lésions de Niveau 2, 30 ont été guéries (**91% de guérison**), par les thérapeutiques suivantes :

- Protocole Pento/Toco pour **1 lésion** (sur 5 utilisations)
- Curetage / Séquestrectomie pour **13 lésions** (sur 45 utilisations)
- Curetage + Pento/Toco pour **1 lésion** (sur 1 utilisation)
- MNI pour **4 lésions** (sur 8 utilisations)
- MNI + HBO pour **1 lésion** (sur 3 utilisations)
- MI + LMC pour **1 lésion** (sur 3 utilisations)
- MI + LMC et HBO pour **3 lésions** (sur 3 utilisations)
- MI + LLO pour **4 lésions** (sur 5 utilisations)
- MI + LLO et HBO pour **1 lésion** (sur 1 utilisation)

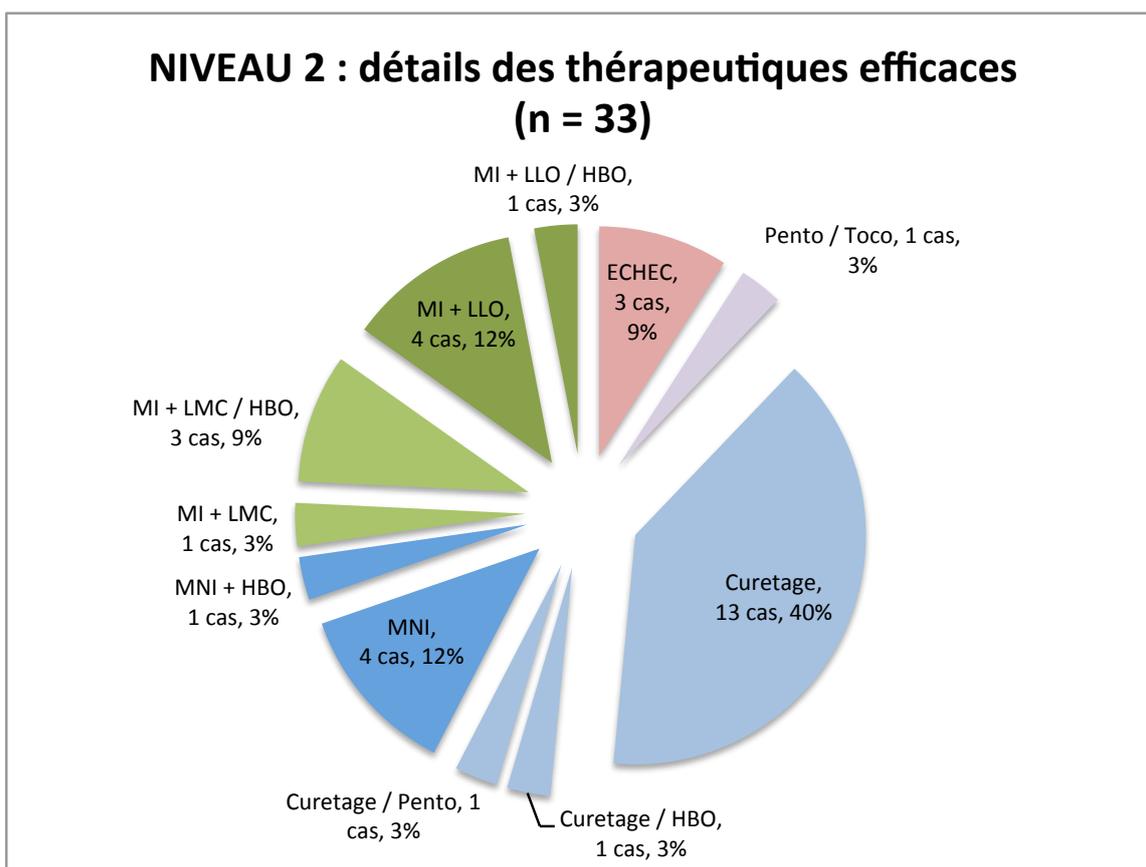


Figure 32 : Détails des thérapeutiques efficaces pour le Niveau 2

NB : En bleu, figurent les thérapeutiques chirurgicales non interruptrices ; en vert, figurent les thérapeutiques chirurgicales interruptrices ; en rouge les échecs ; en violet, les thérapeutiques médicales seules.

- **Niveau 3 : 50 à 74% de lyse osseuse mandibulaire (n = 28)**

Concernant les 28 lésions de Niveau 3, 22 ont été guéries (**78% de guérison**), par les thérapeutiques suivantes :

- Curetage / Séquestrectomie pour **4 lésions** (sur 32 utilisations)
- Curetage + Protocole Pento / Toco pour **2 lésions** (sur 5 utilisations)
- Curetage + Soins locaux pour **1 lésion** (sur 3 utilisations)
- MNI pour **2 lésions** (sur 8 utilisations)
- MI + LMC pour **4 lésions** (sur 11 utilisations)
- MI + LMC et HBO pour **2 lésions** (sur 2 utilisations)
- MI + LLO pour **5 lésions** (sur 8 utilisations)
- MI + LLO et HBO pour **2 lésions** (sur 2 utilisations)

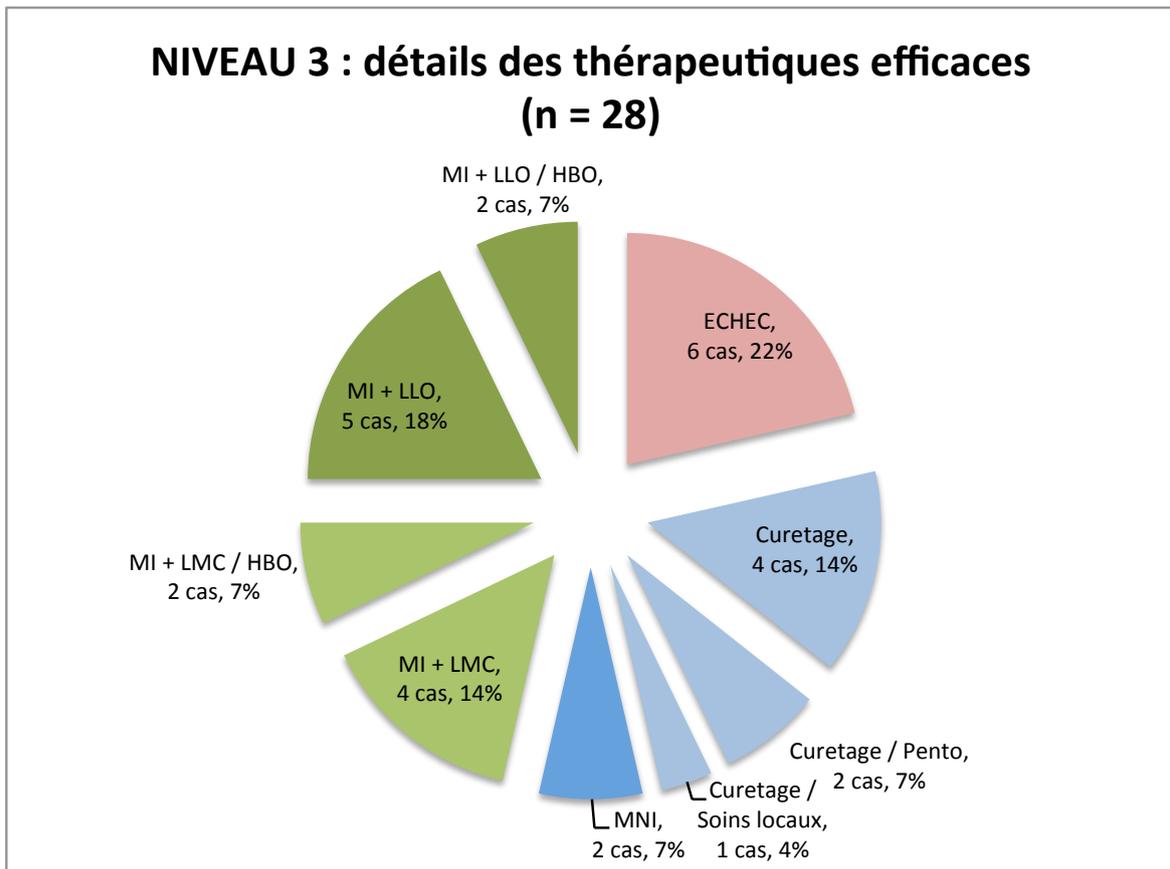


Figure 33 : Détails des thérapeutiques efficaces pour le Niveau 3

NB : En bleu, figurent les thérapeutiques chirurgicales non interromptrices ; en vert, figurent les thérapeutiques chirurgicales interromptrices ; en rouge les échecs.

- **Niveau 4 : 75 à 100% de lyse osseuse mandibulaire, sans fracture (n = 20)**

Concernant les 20 lésions de Niveau 4, 18 ont été guéries (**90% de guérison**), par les thérapeutiques suivantes :

- Curetage / Séquestrectomie pour **1 lésion** (sur 14 utilisations)
- Curetage + HBO pour **1 lésion** (sur 2 utilisations)
- MNI pour **3 lésions** (sur 6 utilisations)
- MI + LMC pour **4 lésions** (sur 10 utilisations)
- MI + LMC et HBO pour **1 lésion** (sur 1 utilisation)
- MI + LLO pour **5 lésions** (sur 5 utilisations)
- MI + LLO et HBO pour **3 lésions** (sur 5 utilisations)

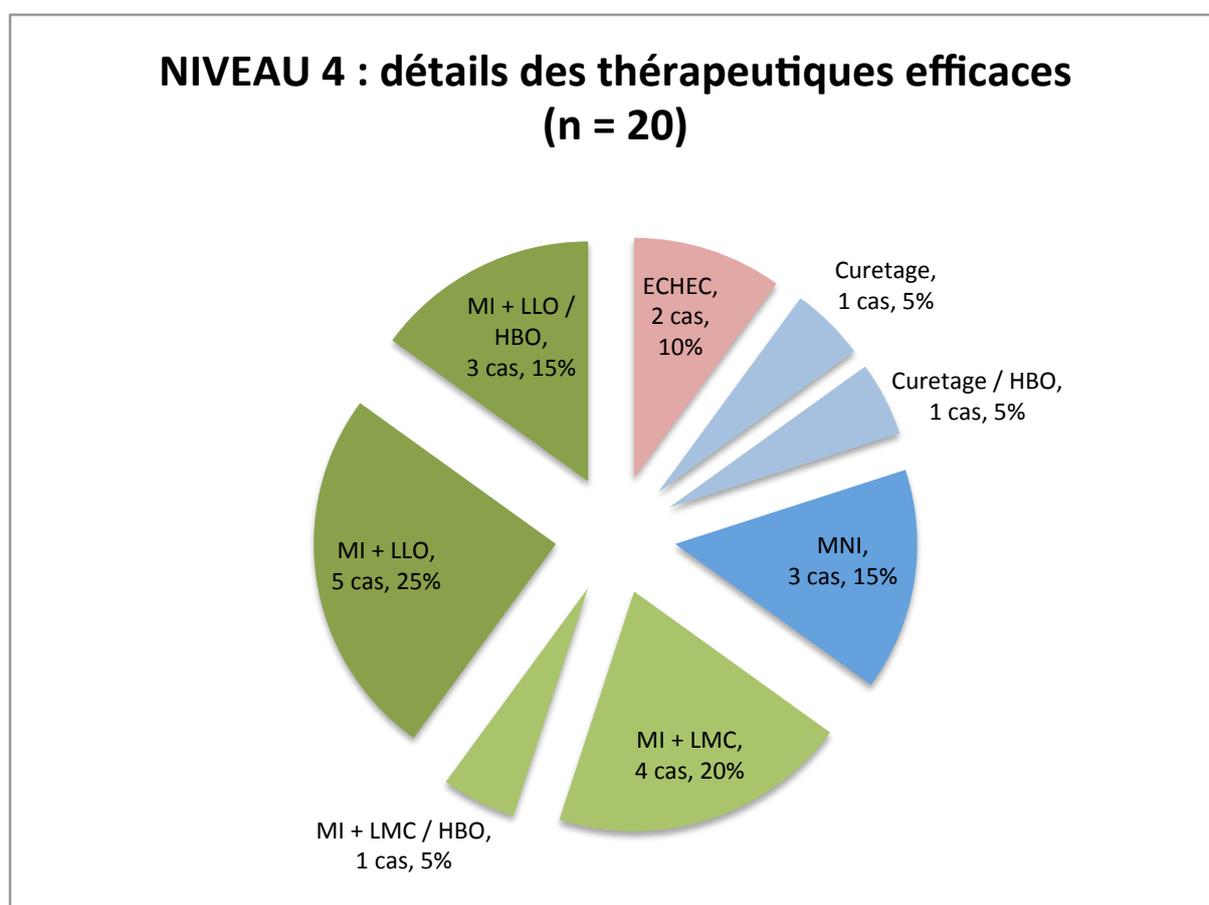


Figure 34 : Détails des thérapeutiques efficaces pour le Niveau 4

NB : En bleu, figurent les thérapeutiques chirurgicales non interromptrices ; en vert, figurent les thérapeutiques chirurgicales interromptrices ; en rouge les échecs.

- **Niveau 5 : fracture pathologique (n = 55)**

Concernant les 55 lésions de Niveau 5, 49 ont été guéries (**89% de guérison**), par les thérapeutiques suivantes :

- Soins Locaux / Antibiothérapie pour **1 lésion** (sur 6 utilisations)
- Protocole Pento / Toco pour **1 lésion** (sur 5 utilisations)
- Curetage / Séquestrectomie pour **2 lésions** (sur 27 utilisations)
- Curetage + HBO pour **2 lésions** (sur 2 utilisations)
- Ostéosynthèse directe pour **1 lésion** (sur 4 utilisations)
- MI + LMC pour **22 lésions** (sur 30 utilisations)
- MI + LMC et HBO pour **2 lésions** (sur 3 utilisations)
- MI + LLO pour **15 lésions** (sur 24 utilisations)
- MI + LLO et HBO pour **3 lésions** (sur 3 utilisations)

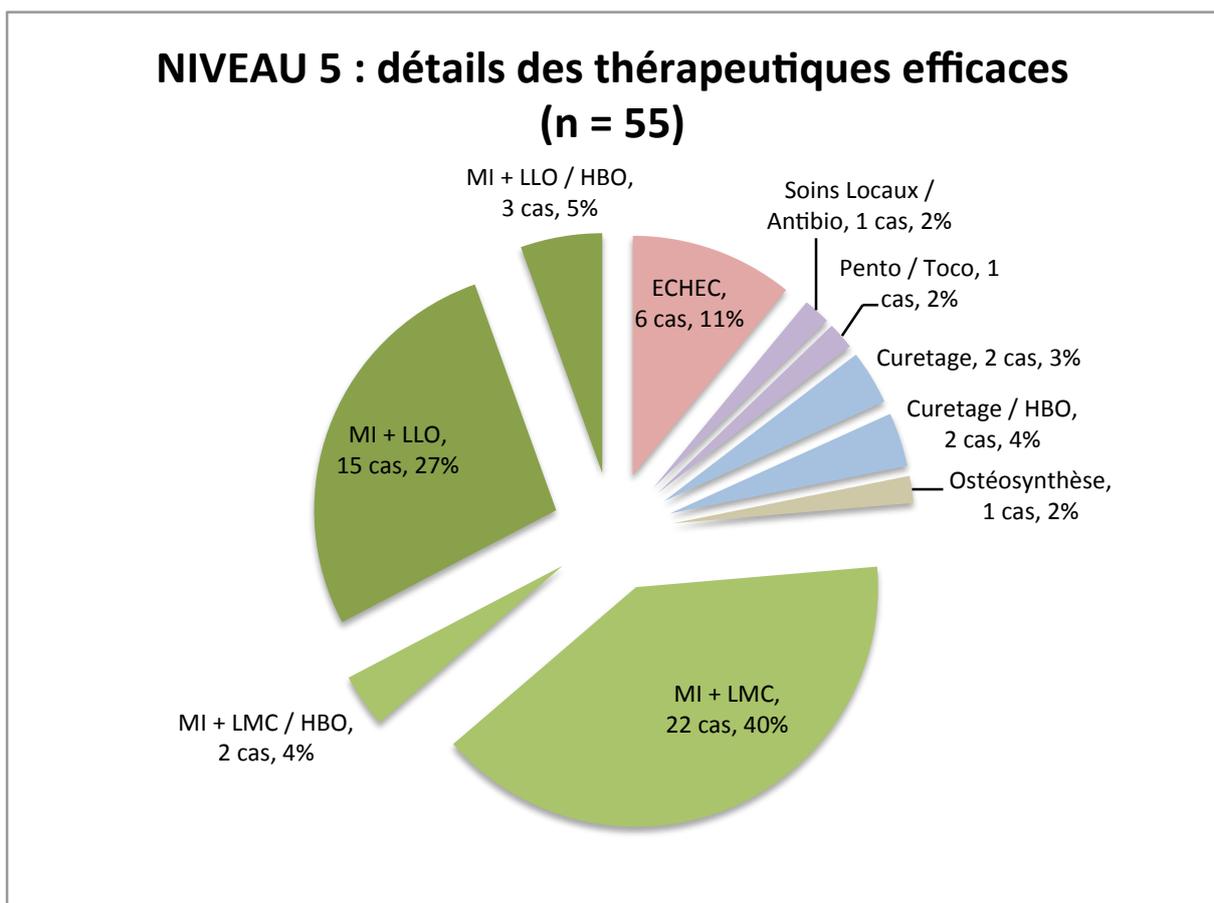


Figure 35 : Détails des thérapeutiques efficaces pour le Niveau 5

NB : En bleu, figurent les thérapeutiques chirurgicales non interruptrices ; en vert, figurent les thérapeutiques chirurgicales interruptrices ; en rouge les échecs ; en violet, les thérapeutiques médicales seules ; en marron, les autres thérapeutiques.

- **Thérapeutiques efficaces, au total (n = 162)**

Concernant les 162 lésions au total, 138 ont été guéries (**85% de guérison**), par les thérapeutiques suivantes :

- Soins Locaux + antibiothérapie pour 1 lésion
- Protocole Pento / Toco pour 1 lésion
- Curetage / Séquestrectomie seul pour 32 lésions
- Curetage + protocole HBO pour 5 lésions
- Curetage + protocole Pento / Toco pour 4 lésions
- Curetage + Soins Locaux pour 1 lésion
- MNI seule pour 9 lésions
- MNI + protocole HBO pour 1 lésion
- Ostéosynthèse directe pour 1 lésion
- MI + LMC pour 33 lésions
- MI + LMC + protocole HBO pour 9 lésions
- MI + LLO pour 31 lésions
- MI + LLO + protocole HBO pour 9 lésions

TOTAL : détails des thérapeutiques efficaces (n = 162)

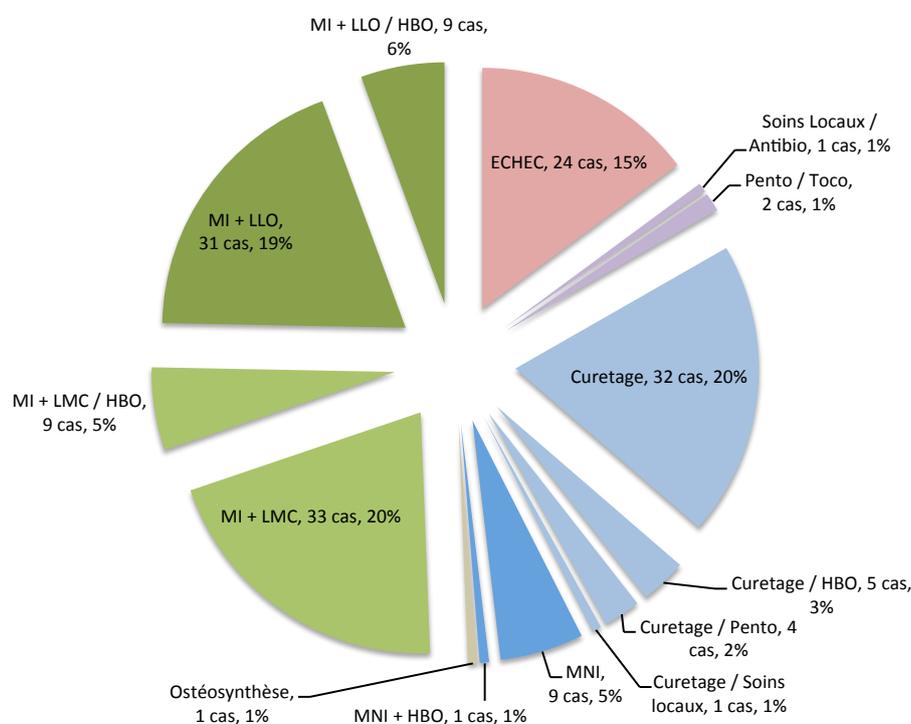


Figure 36 : Détails des thérapeutiques efficaces au total

NB : En bleu, figurent les thérapeutiques chirurgicales non interruptrices ; en vert, figurent les thérapeutiques chirurgicales interruptrices ; en rouge les échecs ; en violet, les thérapeutiques médicales seules ; en marron, les autres thérapeutiques.

IV. ETUDE PROSPECTIVE

IV.1. Objectifs – Matériel & Méthodes

IV.1.1. Objectifs

Les objectifs de l'étude prospective reprennent ceux de l'étude rétrospective à savoir l'analyse des différentes thérapeutiques utilisées et leurs efficacités en objectif primaire, et en objectif secondaire, le recueil des données épidémiologiques concernant la pathologie néoplasique et les détails de l'ostéoradionécrose.

Un objectif secondaire supplémentaire a été défini lors du recueil prospectif, à savoir le recueil des facteurs de risques de survenue d'ostéoradionécrose et les causes de la survenue de ces lésions pour chaque patient.

IV.1.2. Matériel & Méthodes

La période d'inclusion de l'étude prospective a duré 17 mois, de janvier 2013 à mai 2014 inclus.

Le recueil a concerné l'ensemble des nouveaux cas d'ostéoradionécrose diagnostiqués dans le service de chirurgie maxillo-faciale du CHU de Nantes durant la période d'inclusion. Une localisation controlatérale chez un patient connu du service était considérée comme un nouveau cas.

Les critères d'exclusion étaient :

- absence d'imagerie avant la mise en place de la première ligne thérapeutique
- autres localisations que mandibulaire (exemple : os maxillaire)

Un questionnaire initial était rempli en consultation afin de recueillir les informations suivantes :

Protocole ORN Database - Etude de la Prise en Charge diagnostique et thérapeutique de l'Ostéoradionécrose Mandibulaire - CHU de Nantes (Dr Benoit PIOT / Fabien FAUVEL)

Etiquette patient	Date de diagnostic de l'ORN :
	Médecin : Adressé(e) par :

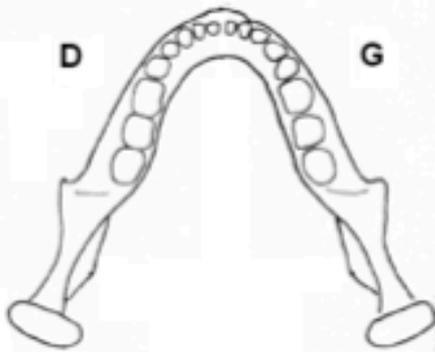
EXAMEN CLINIQUE INITIAL	
<p>Localisation du ou des foyers d'ORN</p> 	<p>Stade (selon STORE) = <input style="width: 50px; height: 30px;" type="text"/></p> <p>0 : ulcération muqueuse seule</p> <p>1 : lyse osseuse radiologique sans ulcération muqueuse</p> <p>2 : lyse osseuse radiologique + ulcération muqueuse</p> <p>3 : exposition osseuse, infection, fistule cutanée, fracture <i>Précisez :</i></p> <hr/> <p>Imagerie réalisée :</p>
FACTEURS DE RISQUES IDENTIFIES	
<p>Extractions dentaires : oui non</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>délai avant RadioTh (en jours):</i> - <i>contrôle cicatrisation (O/N):</i> - <i>antibioprophylaxie :</i> <p>Trauma osseux autre : oui non <i>Précisez :</i></p> <p>Hygiène bucco-dentaire : <i>(caries, racines, tartre...)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ☐ <i>Bonne</i> ☐ <i>Moyenne</i> ☐ <i>Mauvaise</i> <p>Mobilité dentaire : oui non</p> <p>Sevrage tabagique : oui non <i>Précisez :</i></p> <p>Sevrage Alcoolique : oui non <i>Précisez :</i></p>	<p>Etat Nutritionnel – Mini Nutritional Assessment®</p> <p>A- Le patient présente-t'il une perte d'appétit ? A-t'il moins mangé ces 3 derniers mois par manque d'appétit, problèmes digestifs, difficultés de mastication ou de déglutition ?</p> <p>0 = sévère baisse d'alimentation <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/></p> <p>1 = légère baisse d'alimentation</p> <p>2 = pas de baisse d'alimentation</p> <p>B- Perte récente de poids (< 3 mois)</p> <p>0 = perte de poids > 3 kg 2 = perte de poids entre 1 et 3 kg <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/></p> <p>1 = ne sait pas 3 = pas de perte de poids</p> <p>C- Motricité</p> <p>0 = du lit au fauteuil 2 = sort du domicile <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/></p> <p>1 = autonome à l'intérieur</p> <p>D- Maladie aiguë ou stress psychologique lors des 3 derniers mois ?</p> <p>0 = oui 2 = non <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/></p> <p>E- Problèmes neuropsychologiques ?</p> <p>0 = démence ou dépression sévère <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/></p> <p>1 = démence modérée</p> <p>2 = pas de problème psychologique</p> <p>F- Indice de Masse Corporelle (=poids / (taille)² en kg/m²)</p> <p>0 = IMC < 19 2 = 21 ≤ IMC < 23 <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/></p> <p>1 = 19 ≤ IMC < 21 3 = IMC ≥ 23</p> <p>Score Total (risque malnutrition si < 12) : <input style="width: 50px; height: 25px;" type="text"/> / 14</p>

Figure 37 : Questionnaire de l'étude prospective, feuille 1

Protocole ORN Database - Etude de la Prise en Charge diagnostique et thérapeutique de l'Ostéoradionécrose Mandibulaire - CHU de Nantes (Dr Benoit PIOT / Fabien FAUVEL)			
Etiquette patient		DECISION THERAPEUTIQUE et SUIVI à DISTANCE	
Traitement de 1ere intention :		Date début :	
Traitement Médical		Traitement Chirurgical	
> Soins locaux : oui non <i>Précisez :</i>		> Non interrupteur : oui non <i>Précisez :</i>	
> Oxygénothérapie HB : oui non <i>Précisez :</i>		> Mandibul. Interruptrice: oui non <i>Précisez :</i>	
> Pentoxifylline / Vit E : oui non <i>Précisez :</i>		> Autre traitement chirurgical : oui non <i>Précisez :</i>	
Contrôle J + <i>Commentaires :</i>		Cicatrisation : oui non	
Contrôle J + <i>Commentaires :</i>		Cicatrisation : oui non	
Traitement de 2e intention :		Date début :	
Traitement Médical		Traitement Chirurgical	
> Soins locaux : oui non <i>Précisez :</i>		> Non interrupteur : oui non <i>Précisez :</i>	
> Oxygénothérapie HB : oui non <i>Précisez :</i>		> Mandibul. interruprice : oui non <i>Précisez :</i>	
> Pentoxifylline / Vit E : oui non <i>Précisez :</i>		> Autre traitement chirurgical : oui non <i>Précisez :</i>	
Contrôle J + <i>Commentaires :</i>		Cicatrisation : oui non	
Contrôle J + <i>Commentaires :</i>		Cicatrisation : oui non	

Figure 38 : Questionnaire de l'étude prospective, feuille 2

Le reste des informations (identiques à celles de l'étude rétrospective) a été récupéré dans le dossier de cancérologie du patient.

Les mesures du foyer d'ostéoradionécrose ont été réalisées par outil informatique.

Le choix de la thérapeutique a été fait selon les habitudes du service.

Les modalités des différentes thérapeutiques utilisées ainsi que les critères de succès / échec sont les mêmes que ceux utilisés dans l'étude rétrospective.

IV.2. Résultats

IV.2.1. Diagramme de flux (Flow chart)

Durant la période de recueil, 27 diagnostics d'ostéoradionécrose ont été posés dans le service de chirurgie maxillo-faciale du CHU de Nantes, chez 26 patients.

Sur ces 27 diagnostics, 3 ont été exclus de l'étude : 2 pour absence d'imagerie réalisée avant initiation de la première ligne thérapeutique et 1 pour localisation maxillaire de l'ostéoradionécrose.

Sur les 24 diagnostics inclus (=23 patients) dans l'étude :

- 13 ont été considérés comme guéri en fin de période de suivi
- 4 ont eu une récurrence néoplasique en cours de suivi
- 3 ont été perdus de vue précocement
- 3 ont été considérés en échec thérapeutique en fin de période de suivi
- 1 patient n'a pas pu bénéficier des thérapeutiques indiquées en raison de comorbidités (anévrisme de l'aorte thoracique nécessitant une chirurgie vasculaire)

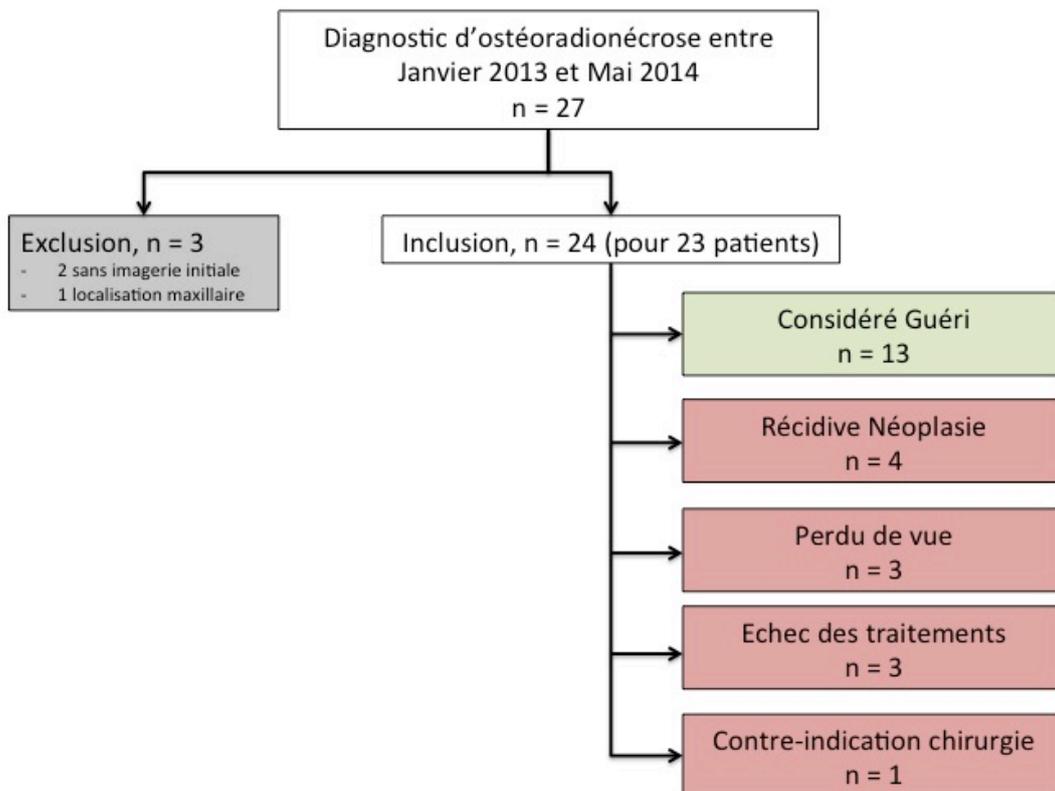


Figure 39 : Diagramme de flux de l'étude prospective

IV.2.2. Epidémiologie de la population (23 patients)

Les 23 patients inclus dans l'étude comprenaient 21 hommes (91%) et 2 femmes (8%). La moyenne d'âge était de 63,6 ans au total (de 49 ans à 80 ans).

	Nombre	Age Max	Age Min	Age Moy
Homme	21	80	49	64,3
Femme	2	60	53	56,5
TOTAL	23	80	49	63,6

Tableau 6 : Répartition des âges selon le sexe - Prospectif

IV.2.3. Epidémiologie de la pathologie cancéreuse (23 patients)

IV.2.3.a. Type de tumeur

La tumeur initiale était un carcinome épidermoïde pour 22 patients (95%) et un lymphome de Hodgkin pour 1 patient (5%).

IV.2.3.b. Localisation de la tumeur

La tumeur était localisée dans la cavité buccale pour 10 patients (43%, 9 tumeurs du plancher buccal, 1 tumeur du corps de la langue mobile), dans l'oropharynx pour 8 patients (35%, 3 tumeurs amygdaliennes, 3 tumeurs de la base de langue, 1 tumeur du voile du palais et 1 autre tumeur de l'oropharynx), dans l'hypopharynx pour 2 patients (9%), dans le larynx pour 2 patients (9%) et au niveau ganglionnaire cervical (lymphome de Hodgkin) pour 1 patient (4%).

Localisation cancéreuse				
	G	D	médian	total
Amygdale	1	2		3
Oropharynx autre			1	1
Voile du palais			1	1
Base de langue	1		2	3
Plancher buccal	5	1	3	9
Corps de langue			1	1
Hypopharynx			2	2
Larynx			2	2
Lymphome				1

Tableau 7 : Localisation cancéreuse - Prospectif

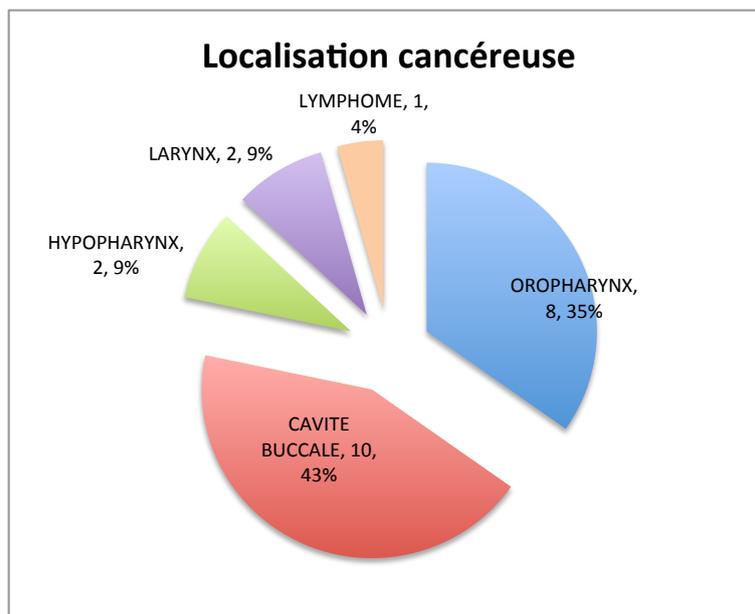


Figure 40 : Localisation cancéreuse - Prospectif

IV.2.3.c. Classification TNM des tumeurs

La répartition TNM des tumeurs des 23 patients était la suivante :

	T1	T2	T3	T4	Tx	TOTAL
N0	1	2	1	1		5
N1	1		1			2
N2a			2			2
N2b		1		1		2
N2c						
N3				1		1
Nx					11	11
TOTAL	2	3	4	3	11	

Tableau 8 : Répartition TNM des tumeurs - Prospectif

IV.2.4. *Caractéristiques des thérapeutiques anti-cancéreuses (23 patients)*

Les protocoles anticancéreux utilisés chez les 23 patients étaient :

- pour 7 patients, chirurgie puis radiothérapie
- pour 7 patients, chirurgie puis radiothérapie + chimiothérapie
- pour 5 patients, radiothérapie + chimiothérapie
- pour 2 patients, radiothérapie seule
- pour 2 patients, chirurgie puis curiethérapie

Les techniques chirurgicales utilisées chez 16 patients étaient :

TOTAL CHIRURGIE	16
Pelviglossectomie	3
Pelvectomie	4
Mandibulectomie Non interromptrice	3
Laryngectomie Partielle	1
Bucco-Pharyngectomie Trans-Mandibul	2
Glossectomie Partielle	1
NR	2

Tableau 9 : Chirurgie réalisée pour traiter le cancer (selon nombre de patient)

Chez les 12 patients ayant reçu une chimiothérapie, 10 patients l'ont reçu de manière concomitante à la radiothérapie, 1 en néoadjuvant, 1 patient non renseigné.

Les 2 patients ayant bénéficié de curiethérapie ont reçu une dose totale de 50 Gy.

Les 21 patients ayant bénéficié d'une radiothérapie externe (RTE) ont reçu les doses totales suivantes, pour une dose moyenne de 70 Gy :

RTE	21
56 GY	2
66 GY	2
70 GY	3
75 GY	1
90 GY	1
100 GY	1
NR	11

Tableau 10 : Répartition des doses totales de rayonnement reçu (selon nombre de patient)

IV.2.5. Facteurs déclenchant et facteurs de risque d'ostéoradionécrose (23 patients)

Sur les 23 patients, 3 ont déclaré avoir eu un bilan stomatologique pré-radiothérapie, 13 ont déclaré ne pas en avoir eu et 7 ne savaient pas.

Concernant les causes probables de survenue de l'ostéoradionécrose, un traumatisme osseux a été recensé chez 10 patients (43%) (7 ayant eu des extractions dentaires en terrain irradié, 2 ayant eu une mandibulotomie peu de temps avant la radiothérapie, 1 ayant eu un traumatisme par prothèse dentaire amovible). Aucun traumatisme osseux n'a été recensé chez 11 patients (47%). L'information n'est pas retrouvée chez 2 patients.

Une parodontopathie importante était présente chez 4 patients (17%).

Le sevrage alcoolo-tabagique était obtenu chez 15 patients sur 23 (65%).

L'hygiène bucco-dentaire était considérée bonne chez 8 patients (35%), moyenne chez 9 patients (39%), mauvaise chez 3 patients (13%), non évaluée chez 3 patients (13%).

	OUI	NON	NON RENSEIGNE	
BILAN DENTAIRE PRE-RTE	3	13	7	
TRAUMA OSSEUX	10	11	2	
extraction terrain irradié	7			
mandibulotomie	2			
prothèse	1			
PARODONTOPATHIE	4	16	3	
SEVRAGE ALCOOL	15	5	3	
SEVRAGE TABAC	15	5	3	
	bonne	moyenne	mauvaise	NR
HYGIENE BUCCO-DENTAIRE	8	9	3	3

Tableau 11 : Facteurs de risques de survenue de lésion d'ORN

La dénutrition des patients a été évaluée selon le *Mini Nutritional Assessment®* (MNA ®) publié par le *Nestlé Nutrition Institute* ⁶⁵.

Les résultats sont les suivants :

	Score MNA	Nombre de patients
Etat nutritionnel normal	14	6
	13	1
	12	
Risque de dénutrition	11	1
	10	2
	9	2
	8	1
Dénutrition avérée	7	
	6	
	5	1
	4	1
	3	
	2	1
Non renseigné		7

Tableau 12 : Etat nutritionnel des patients - Prospectif

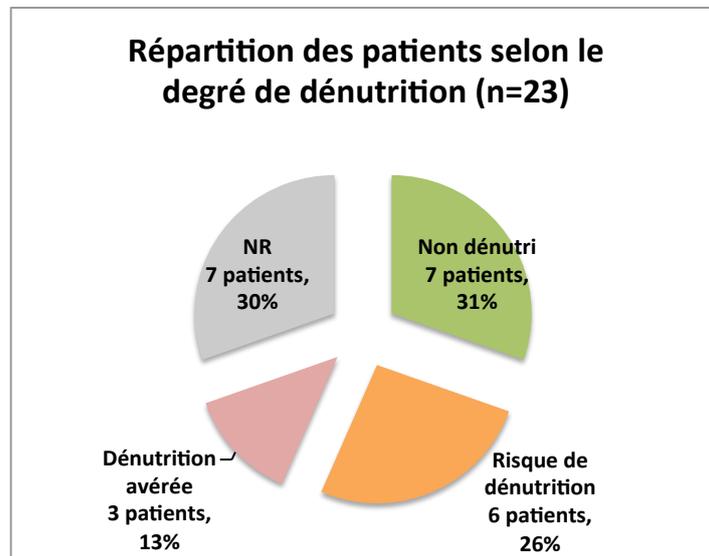


Figure 41 : Répartition des patients selon le degré de dénutrition

IV.2.6. Répartition des lésions selon leur localisation mandibulaire (n=24)

La répartition des 24 lésions diagnostiquées selon leur localisation mandibulaire a été effectuée selon la classification des Pertes de Substances Interruptrices de Mandibule (PSIM) de Cariou ⁶⁴.

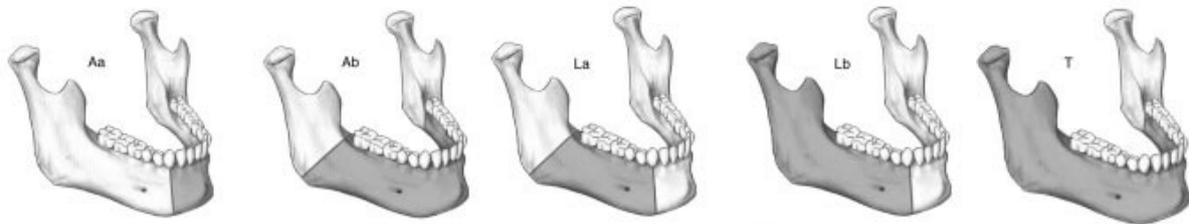


Figure 42 : Classification des Pertes de Substances Interruptrices de Mandibule (PSIM)

Elle montre les résultats suivants :

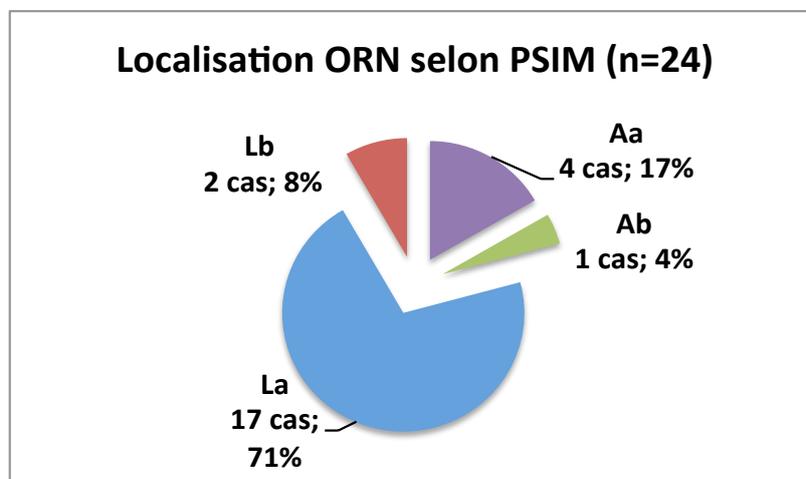


Figure 43 : Localisation des lésions d'ORN selon PSIM

IV.2.7. Délai de survenue des lésions d'ORN après radiothérapie (n = 24)

Le délai moyen de survenue des lésions d'ORN à partir de la fin de la radiothérapie est de 91,4 mois (7,6 ans) avec un délai minimum de 4,5 mois et maximum de 396 mois (33 ans) et une médiane à 84 mois (7 ans).

IV.2.8. Répartition des lésions selon le niveau de lyse osseuse mandibulaire (n = 24)

Sur les 24 lésions diagnostiquées, la répartition selon les niveaux de lyse osseuse mandibulaire était la suivante :

- Niveau 1 (0 à 24% d'ostéolyse) : 2 lésions
- Niveau 2 (25 à 49% d'ostéolyse) : 5 lésions
- Niveau 3 (50 à 74% d'ostéolyse) : 9 lésions
- Niveau 4 (75 à 100% d'ostéolyse) : 1 lésion
- Niveau 5 (fracture pathologique) : 7 lésions

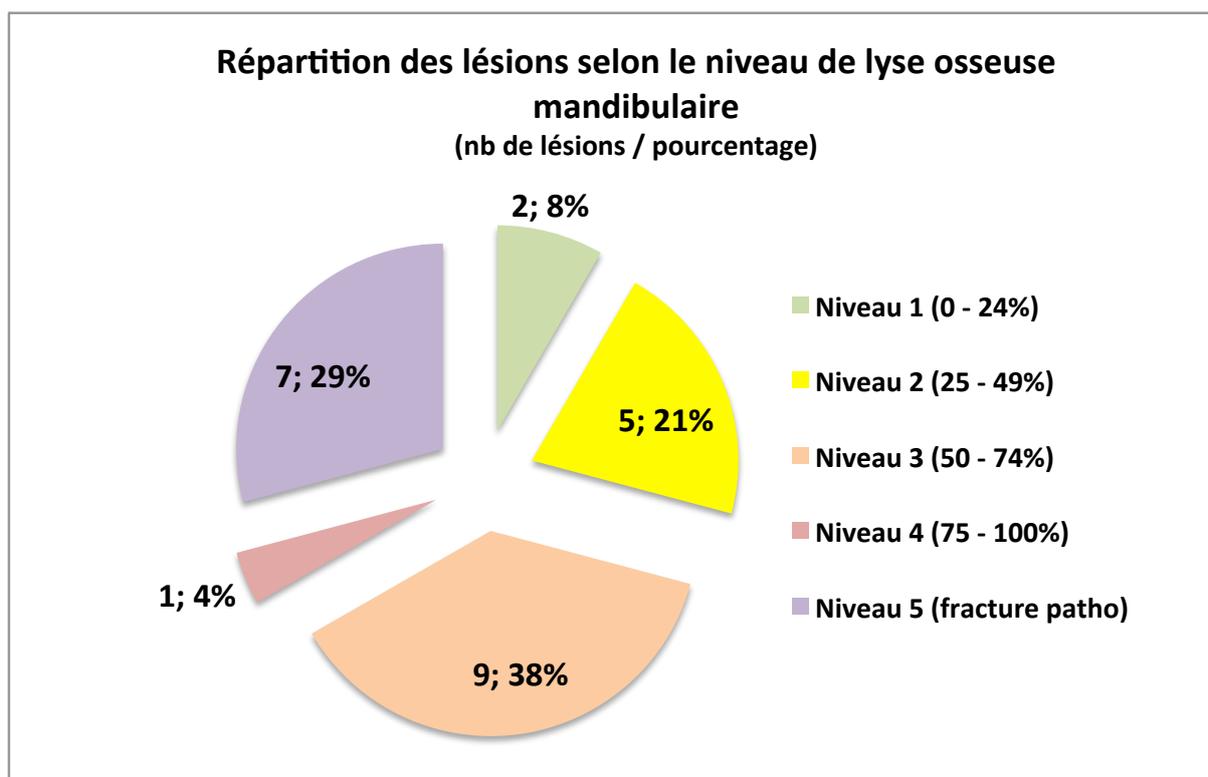


Figure 44 : Répartition des lésions d'ORN selon le Niveau de lyse osseuse mandibulaire

IV.2.9. Thérapeutiques utilisées contre l'ostéoradionécrose (n = 24)

Les différentes thérapeutiques utilisées sur les 24 lésions, ainsi que leur succès ou échec sont résumées dans le tableau suivant (en vert = guérison, en rouge = échec, en noir = obstacle à une prise en charge optimale) :

	Niveau de lyse osseuse	1ere ligne thérapeutique	2e ligne	3e ligne	4e ligne	5e ligne 10e ligne	11e ligne
Patient 1	1	PENTO / TOCO						
Patient 2	1	PENTO / TOCO	RECIDIVE NEOPLASIE					
Patient 3	2	SOINS LOCAUX / ANTIBIO	RECIDIVE NEOPLASIE					
Patient 4	2	PENTO / TOCO						
Patient 5	2	PENTO / TOCO	MAND INTERR + LMC					
Patient 6	2	CURETAGE	CURETAGE	PERDU DE VUE				
Patient 7	2	PENTO / TOCO	ATTENTE FIBULA					
Patient 8	3	CURETAGE	CURETAGE	CURETAGE				
Patient 9	3	SOINS LOCAUX / ANTIBIO	CURETAGE					
Patient 10	3	PENTO/TOCO + CURETAGE	CURETAGE	CURETAGE	CURETAGE	CURETAGE	CURETAGE	MAND INTERR + FIBULA
Patient 11	3	SOINS LOCAUX / ANTIBIO	MAND INTERR + LMC					
Patient 12	3	PENTO / TOCO	PENTO/TOCO + CURETAGE					
Patient 13 (gauche)	3	CURETAGE + SOINS LOCAUX	PENTO/TOCO + CURETAGE	PENTO/TOCO + CURETAGE				
Patient 13 (droit)	3	CURETAGE	CURETAGE	CURETAGE	CURETAGE			POURSUITE EVOLUTIVE
Patient 14	3	CURETAGE	CURETAGE	RECIDIVE NEOPLASIE				
Patient 15	3	MAND INTERR + LMC	RECIDIVE NEOPLASIE					
Patient 16	4	SOINS LOCAUX / ANTIBIO	SOINS LOCAUX / ANTIBIO	PENTO / TOCO	REFUS CHIRURGIE			
Patient 17	5	CURETAGE	CURETAGE	MAND INTERR + FIBULA				
Patient 18	5	CURETAGE	MAND INTERR + LMC					
Patient 19	5	SOINS LOCAUX / ANTIBIO	CURETAGE	MAND INTERR + LMC				
Patient 20	5	SOINS LOCAUX / ANTIBIO	MAND INTERR + LMC					
Patient 21	5	SOINS LOCAUX / ANTIBIO	PERDU DE VUE					
Patient 22	5	CURETAGE + SOINS LOCAUX	CONTRE INDICATION CHIR					
Patient 23	5	CURETAGE + SOINS LOCAUX	MAND INTERR + LMC	PERDU DE VUE				
Patient 24	EXCLUS car pas d'imagerie initiale avant la 1ere ligne thérapeutique							
Patient 25	EXCLUS car pas d'imagerie initiale avant la 1ere ligne thérapeutique							
Patient 26	EXCLUS car localisation maxillaire							

Tableau 13 : Différentes thérapeutiques utilisées selon les patients et les niveaux de lyse osseuse

Le nombre de lignes thérapeutiques utilisées était de 2,3 en moyenne par lésion (de 1 à 11 lignes thérapeutiques).

En fin de période d'inclusion, 13 lésions sur 23 ont été considérées guéries (56% des lésions) :

- 5 après réalisation d'une MI + LMC (1 lésion niveau 2, 1 lésion niveau 3, 3 lésions niveau 5)
- 2 après réalisation d'une MI + LLO (1 lésion niveau 3, 1 lésion niveau 5)
- 2 après réalisation d'un curetage du foyer d'ORN (2 lésions niveau 3)

- 2 après association d'un curetage du foyer et d'un protocole PENTO / TOCO (2 lésions niveau 3)
- 2 après réalisation d'un protocole PENTO / TOCO (1 lésion niveau 1, 1 lésion niveau 2)

Concernant les 11 autres patients :

- 4 ont présenté une récurrence néoplasique ou une seconde localisation néoplasique (17%)
- 3 ont été perdues de vue (respectivement à 3 semaines, 1,5 mois et 2 mois après le début de la dernière ligne thérapeutique) (13%)
- 3 sont considérées en poursuite évolutive (dont 1 en attente d'un geste interrupteur, 1 refusant toute chirurgie) (13%)
- 1 présentait une contre-indication à une chirurgie interruptrice pour cause d'un anévrisme de l'aorte abdominale en cours de bilan (4%)

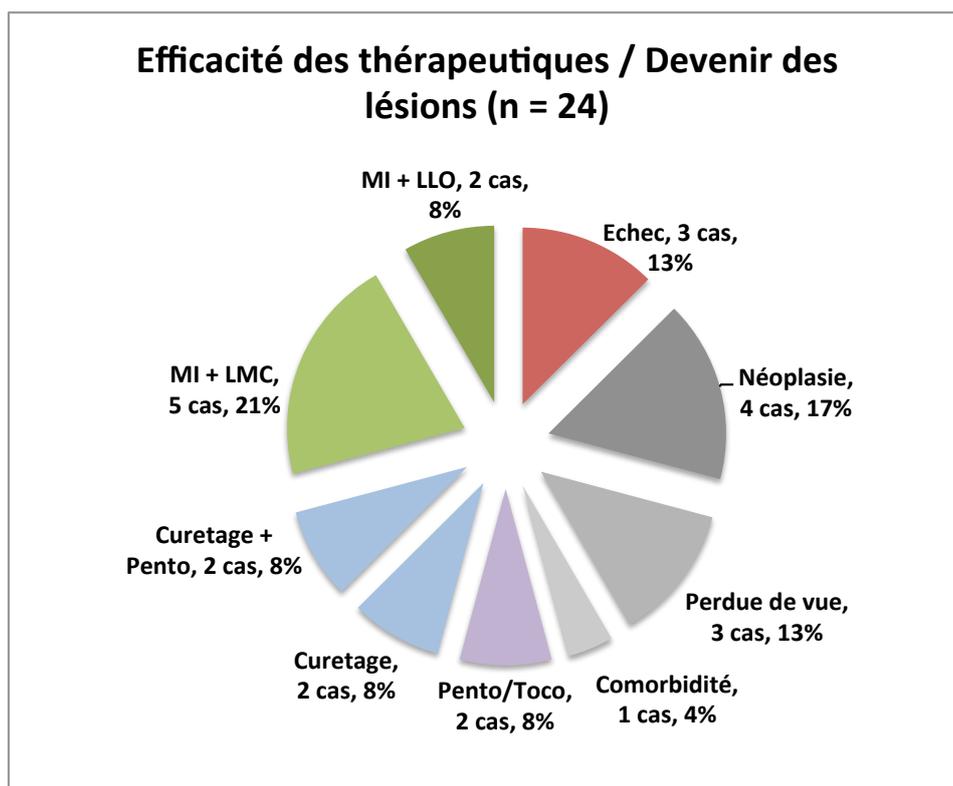


Figure 45 : Efficacité des thérapeutiques / Devenir des lésions - Prospectif

NB : en rouge figurent les échecs ; en gris, les patients dont la prise en charge a été interrompue ; en violet, les thérapeutiques médicales ; en bleu, les thérapeutiques chirurgicales non interruptrices ; en vert, les thérapeutiques chirurgicales interruptrices.

La durée moyenne de suivi des lésions considérées guéries était de 6 mois après le début de la dernière ligne thérapeutique (de 1 mois à 12 mois).

V. DISCUSSION

V.1. Classifications des lésions d'ORN

Les différentes classifications disponibles actuellement ne permettent pas de proposer un protocole thérapeutique adapté aux traitements disponibles et aux différents stades de l'ostéoradionécrose.

La classification de Marx de 1983 ³⁴ (cf II.5.1.b) implique nécessairement l'utilisation de l'oxygénothérapie hyperbare dans la prise en charge des lésions d'ORN. Elle n'est donc pas utilisable dans notre étude qui ne comprend pas une utilisation systématique de l'HBO.

La classification proposée par Epstein en 1987 ⁶⁶ est basée sur l'évolution des symptômes liés à l'ORN. Mis à part la notion de stade fracturaire, l'évolution radiologique des lésions n'est pas prise en compte. L'évaluation clinique seule n'est pas non plus très précise et peu utilisable pour comparer l'efficacité des thérapeutiques.

Stade I : Ostéoradionécrose résolue ou stabilisée, asymptomatique.

Stade II : Ostéoradionécrose chronique (> 3 mois), mais non évolutive ; peu de symptômes ou contrôlée médicalement.

Stade III : Ostéoradionécrose active, évolutive ; symptômes en aggravation

(Sans fracture associée stade a, avec fracture associée stade b)

Figure 46 : Classification proposée par Epstein

La classification de Glanzmann et Gratz en 1995 ¹⁹ est basée comme celle d'Epstein sur l'évolution de la symptomatologie, en y associant l'utilisation ou non de certaines thérapeutiques. L'évaluation clinique n'est cependant pas très précise et non utilisable pour évaluer l'efficacité des traitements. Les paramètres radiologiques ne sont pas pris en compte.

Grade 1 : exposition osseuse sans signe infectieux, persistante depuis au moins 3 mois
Grade 2 : exposition osseuse avec signes infectieux ou séquestre, sans signe des grades 3 à 5
Grade 3 : nécrose osseuse traitée par résection mandibulaire avec résultat satisfaisant
Grade 4 : nécrose osseuse persistante malgré une résection mandibulaire
Grade 5 : décès secondaire à l'ostéoradionécrose

Figure 47 : Classification proposée par Glanzmann et Gratz

La classification de Store et Boysen en 2000 ⁴³ est clinico-radiologique, basée principalement sur l'effraction muqueuse endobuccale et l'exposition d'os nécrotique. Store introduit dans sa classification le Stade 0, correspondant à une effraction muqueuse isolée sans atteinte osseuse.

Ce stade précurseur, qui selon son étude évolue irrémédiablement vers l'atteinte osseuse, permettrait un diagnostic et une prise en charge adaptée plus précoce.

Cependant, il n'est pas pris en compte l'importance de la nécrose osseuse, ni la symptomatologie du patient.

Stade 0 : effraction muqueuse isolée
Stade 1 : signes radiologiques de nécrose osseuse sans atteinte muqueuse
Stade 2 : signes radiologiques de nécrose osseuse avec dénudation osseuse endo-buccale
Stade 3 : exposition d'os nécrotique confirmée par l'imagerie, associée à une fistule et/ou une infection

Figure 48 : Classification proposée par Store et Boysen

La classification LENT/SOMA (*Late Effects of Normal Tissues / Subjective Objective Management Analytic*) proposée en 1995 ⁶⁷ est une classification essentiellement clinique, précise, reprenant les principaux symptômes des lésions d'ORN (trismus, mastication, douleur, lésions dentaires, exposition osseuse), évalués de manière subjective par le patient et de manière objective par le praticien. La possibilité d'obtenir un score est très intéressante pour l'évaluation de l'efficacité des thérapeutiques, l'objectif principal des traitements de l'ORN étant de rendre le patient asymptomatique. Cette classification est donc très utile dans l'instauration d'un traitement de l'ORN. Elle est cependant insuffisante, seule, pour juger de l'étendue des lésions ou pour décider de l'utilisation d'un traitement médical, chirurgical non interrupteur ou interrupteur.

Dans notre proposition de protocole thérapeutique, nous recommandons cependant l'utilisation de ce score pour l'évaluation clinique de l'ORN et de l'efficacité des thérapeutiques.

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
S ubjective				
1) Douleur	Minime et occasionnelle	Tolérable et intermittente	Persistante et intense	Réfractaire et atroce
2) Mastication		Difficile pour les solides	Difficile pour les aliments mous	
3) Usure dentaire		Pertes dentaires	Dents inutilisables	
4) Trismus	Existant mais non quantifiable	Perturbe l'alimentation normale	Difficultés alimentaires importantes	Alimentation orale impossible
O bjective				
5) Exposition osseuse		Moins de 2 cm	Plus de 2 cm ou séquestre	Fracture
6) Trismus		Ouv. Buccale entre 1 et 2 cm	Ouv. Buccale entre 0,5 et 1 cm	Ouv. Buccale inférieure à 0,5 cm
M anagement				
7) Douleur	Non-opiacé occasionnel	Non-opiacé régulier	Opiacé régulier	Intervention chirurgicale ou résection
8) Exposition osseuse		Antibiothérapie	Débridement / HBO	Résection chirurgicale
9) Trismus et mastication		Régime mou	Régime liquide, antibiotiques, myorelaxants	SNG, gastrostomie
LENT Score : grader les 9 critères SOM de 0 à 4 (0= pas de toxicité), additionner les différents chiffres et diviser par 9				
A nalytic (answer by Yes or No and date)				
Panoramique dentaire	Normal ou modifications discutables	Ostéoporose (opacité) Ostéosclérose (hyperclarté)	Séquestre	Fracture
TDM Massif facial	Arguments pour une progression de la nécrose			

Figure 49 : Classification LENT / SOMA

La classification que nous proposons dans notre étude (cf *Figure 11*) se base uniquement sur une mesure radiologique. Elle permet une analyse objective et reproductible du niveau de gravité de chaque lésion. Elle prend en compte le stade fracturaire qui coïncide souvent avec l'apparition de symptômes (douleur, trismus).

L'évolution naturelle de l'ostéoradionécrose se faisant préférentiellement vers la fracture pathologique, donc vers la profondeur, plutôt que dans la longueur, nous n'avons pris en compte que la hauteur de la lésion et non sa longueur.

Le principal inconvénient de notre classification est l'absence de prise en compte de la symptomatologie clinique. C'est pourquoi, dans notre proposition de protocole thérapeutique, nous y associerons un calcul du score SOMA pour l'évaluation clinique.

V.2. *Caractéristiques de la population*

Durant ce travail de recherche, nous avons recensé tout d'abord de manière rétrospective les dossiers de **148 patients** présentant une ou plusieurs lésions d'ORN (**162 lésions au total**), puis de manière prospective les dossiers de **23 patients** **présentant 24 lésions d'ORN au total**. L'échantillon de notre série rétrospective est plus important que ceux retrouvés dans la littérature (Curi et al. = 104 patients ¹⁷, Thorn et al. = 80 patients ³⁰, Murray et al. = 77 patients ¹⁸, David et al. = 75 patients ⁶⁸, Store et al. = 73 patients ⁴³, Reuther et al. = 68 patients ⁶⁹, Marx et al. = 58 patients ³⁴Goldwaser et al. = 41 patients ³³.....).

Sur le plan prospectif, deux études plus importantes, randomisées en double aveugle ont été réalisées. La première par Annane et al. en 2004 étudie l'efficacité du protocole HBO chez 68 patients ⁷⁰. La seconde par Delanian et al. en 2011 porte sur l'efficacité du protocole PENTOCLO (Pentoxifylline + Tocophérol potentialisé par Clodronate) chez 54 patients⁴⁷.

		Effectif
RETROSPECTIF	Notre série rétrospective (2014)	n = 148
	<i>Curi et al. (1997)</i>	n = 104
	<i>Thorn et al. (2000)</i>	n = 80
	<i>Murray et al. (1980)</i>	n = 77
	<i>David et al. (2001)</i>	n = 75
	<i>Store et al. (2000)</i>	n = 73
	<i>Reuther et al. (2003)</i>	n = 68
	<i>Marx et al. (1983)</i>	n = 58
	<i>Goldwaser et al. (2007)</i>	n = 41
	<i>van Merkensteyn et al. (1995)</i>	n = 29
	<i>Epstein et al. (1987)</i>	n = 27
	<i>Celik et al. (2002)</i>	n = 27
	<i>Kluth et al. (1988)</i>	n = 14
	<i>Fujita et al. (1996)</i>	n = 11
PROSPECTIF	Notre série prospective (2014)	n = 23
	<i>Annane et al. (2004)</i>	n = 68
	<i>Delanian et al. (2011)</i>	n = 54

Tableau 14 : Effectifs des différentes séries rétrospectives et prospectives

Les caractéristiques épidémiologiques de nos deux populations (rétrospective –R- et prospective –P-) se rejoignent sensiblement en terme d'âge et de sexe : **âge moyen de 58,6 ans (R) et 63,6 ans (P) ; 83% d'hommes (R) contre 91% (P).**(cf *Tableau 2, Tableau 6*).

Ces moyennes d'âge et cette répartition homme/femme sont retrouvées dans la plupart des séries d'ORN ^{30,32,33,43,47,66,68,69,71-73}. Certaines séries présentent des populations plus jeunes comme Curi et al. (48,1 ans)¹⁷, Celik et al. (49,9 ans)⁷⁴ ou encore Annane et al. (53 ans)⁷⁰.

Nos deux populations sont superposables à celle des cancers de la cavité orale et de l'oropharynx en France qui retrouve une moyenne d'âge de 59 ans chez l'homme et 64 ans chez la femme, avec un sex ratio H/F de 6,6⁷⁵ ce qui reste cohérent car les lésions d'ORN ne peuvent survenir qu'après traitement de la lésion cancéreuse, dans les premières années post-radiothérapie en moyenne.

Le type de tumeur initiale est très majoritairement un **carcinome épidermoïde (cf *Tableau 3*)** résultat comparable avec la littérature ^{29,30,46,69,72,74} ainsi qu'avec les données de cancérologie française (carcinome épidermoïde > 90%)⁷⁶.

Concernant la taille initiale de la tumeur selon la classification TNM (cf page 44 et *Tableau 1*), il n'y **pas de différence entre nos 2 études**.

Curi et al. retrouvent une proportion plus élevée de lésions d'ORN pour les lésions classées T4 mais de manière non significative¹⁷. S'il est avéré que le stade tumoral n'influe pas sur l'incidence de l'ORN, l'envahissement osseux définissant un stade T4 constitue un facteur de risque majeur de survenue d'ORN^{16,19,29}.

L'oropharynx et la cavité buccale constituent les deux localisations principales des tumeurs dans nos 2 séries (cf *Figure 14, Figure 40*), de manière comparable avec les autres séries d'ORN ^{15,17,30,32,43,47,66,68-70,72,77,78}. Comme expliqué précédemment, les champs d'irradiation de l'oropharynx et de la cavité buccale ciblent directement la mandibule. Il est donc difficile de diminuer les doses de rayonnement à ce niveau tout en restant dans des objectifs carcinologiques.

Les localisations **hypopharyngées** et **laryngées** s'expliquent par certains protocoles de radiothérapie qui vont s'étendre de la base du crâne au manubrium sternal (surtout pour les tumeurs de l'hypopharynx). Les nouveaux apports de l'IMRT devraient diminuer la survenue d'ORN pour ces localisations en épargnant la mandibule.

Les lésions d'ORN secondaires à des **localisations parotidiennes** restent rares du fait de la faible incidence des tumeurs malignes parotidiennes (entre 17% et 29% selon Deneuve et al. ⁷⁹).

L'irradiation thérapeutique d'un **lymphome de Hodgkin** restait indiquée dans les années 1980, jusqu'à sa remise en cause au profit des protocoles de chimiothérapie. Aujourd'hui, grâce aux progrès de la radiothérapie en terme de dosimétrie et de conformation, des protocoles de recherches sont remis en place pour certaines indications précises (lymphome hodgkinien, débutant, localisé). Cependant les doses utilisées dans cette indication ont toujours été plus faibles que celles des carcinomes épidermoïdes (20 à 40 Gy maximum, sur des fractions de 1 à 2 Gy). Le risque de survenue de lésion d'ORN est par conséquent extrêmement faible. ⁸⁰

V.3. Thérapeutiques anti-cancéreuses

V.3.1. Influence sur le délai de survenue et sur l'incidence des lésions d'ORN

Dans notre analyse rétrospective, nous avons comparé les délais de survenue des lésions d'ORN chez les 4 sous-groupes de traitement anti-cancéreux les plus importants : RTE + CHIM concomitante, RTE + CHIR, RTE seule et RTE + CHI + CHIM (cf Tableau 5).

Il n'a pas été retrouvé de différence significative entre les 4 groupes (**$p=0,32$**)

Le type de thérapeutique ne semble donc pas influencer le délai de survenue des lésions d'ORN.

A l'inverse, Reuther et al. ⁶⁹ retrouve une différence significative entre les patients ayant reçu une association radio-chimiothérapie concomitante et les patients ayant reçu de la radiothérapie seule. **Selon son étude, l'association radio-chimiothérapie concomitante entraînerait des lésions d'ORN plus précocement.**

Van den Broek ²⁷ retrouve une incidence plus importante de survenue d'ORN chez les patients traités par radio-chimiothérapie concomitante.

Dans sa revue de littérature sur 31 études, Peterson et al. ²⁴ évoquent une incidence plus élevée pour la radiothérapie conformationnelle seule (7,4%) par rapport à la radio-chimiothérapie concomitante (6,8%) et l'IMRT (5,2%).

La responsabilité de la chimiothérapie concomitante dans la survenue de lésion d'ORN n'est pas très claire, il conviendrait d'analyser ce paramètre dans une étude prospective (RTE seule versus RTE + Chimio concomitante versus RTE + Chimio néoadjuvante) afin de savoir s'il faut considérer cette association thérapeutique comme un facteur de risque supplémentaire.

De part le recrutement de notre étude, il n'a pas été possible d'analyser l'incidence de l'ORN selon les thérapeutiques utilisées puisque tous les patients inclus étaient porteurs de lésions d'ORN.

V.3.2. Influence sur le niveau initial de lyse osseuse mandibulaire

En comparant les 4 sous-groupes précédemment cités selon le niveau de lyse osseuse mandibulaire, il n'a pas été retrouvé de différence significative entre les sous-groupes ($p=0,383$) (cf Tableau 5).

Dans notre série, le choix de la thérapeutique anti-cancéreuse n'influe pas sur le niveau d'ostéolyse mandibulaire.

Aucune étude n'effectue cette analyse puisque la mesure du niveau de lyse osseuse mandibulaire n'est pas retrouvée dans la littérature.

V.4. Caractéristiques des lésions d'ORN

V.4.1. Niveau de lyse osseuse mandibulaire

Notre série rétrospective comporte une majorité de lésions de niveau de lyse osseuse élevé (**Niveau 5, fracturaire = 34%**). (cf Figure 13)

Ceci peut s'expliquer de deux façons. D'une part, diagnostiquer précocement une lésion minime suppose qu'il existe un suivi régulier et rigoureux, ainsi qu'une compliance du patient à effectuer ce suivi. Souvent, le diagnostic est porté lorsque la gêne pour le patient devient importante ou lorsque surviennent des complications (fistule, infection, fracture), donc à des stades plus avancés.

D'autres part, notre recrutement est biaisé du fait que nous sommes un centre de recours pour la réalisation de reconstruction par lambeau libre ou pédiculé. Les patients nous sont donc souvent adressés au stade fracturaire ou très avancé. Les patients présentant

des atteintes minimales ou modérées sont en général suivies dans notre service pour leur pathologie cancéreuse.

V.4.2. Localisations des lésions d'ORN

Dans nos séries, la localisation préférentielle des lésions d'ORN se situe au niveau de la branche horizontale et de l'angle, au niveau de la région prémolo-molaire (cf *Figure 16, Figure 43*). Ces résultats sont comparables avec les autres séries dont l'atteinte de ces régions est retrouvée dans 77 à 87% des cas ^{30,38,70,72,73,78}

D'autre part, ils restent cohérents avec l'analyse physiopathologique de Bras ⁹ (cf II.1.3) qui veut que la vascularisation de la région prémolo-molaire soit la plus atteinte lors d'une irradiation mandibulaire.

Il n'est pas dit dans la littérature si l'atteinte des régions symphysaire et parasymphysaire (où la vascularisation est plus efficace et moins atteinte) constitue un facteur de gravité supplémentaire.

Dans notre étude rétrospective, la comparaison des niveaux de lyse osseuse des 2 sous-groupes « La » (n=105) et « Aa+Ab » (n=19) ne retrouve pas de différence significative ($p=0,165$) (cf III.3.3.a).

La localisation symphysaire ou parasymphysaire ne traduit pas systématiquement une atteinte est plus grave.

V.4.3. Délai de survenue des lésions d'ORN

En moyenne, les lésions d'ORN sont apparues **48 mois (4 ans) (R) et 91 mois (7,5 ans) (P) après la fin de la radiothérapie** : les plus précoces survenant dans le 1^{er} mois post-traitement, les plus tardives 29 ans plus tard (cf *Figure 18*)

Seules deux séries retrouvent des moyennes aussi longues que les nôtres : 4,8 ans pour Delanian et al. ⁴⁷ et 4,4 ans pour Goldwasser et al. ³³. La plupart des autres séries ont des délais moyens de survenue beaucoup plus courts : 6 mois pour Epstein ⁶⁶, entre 3 et 12 mois pour Murray ²⁹, 12 mois pour Celik ⁷⁴ et Kluth ³², 13 mois pour Reuther ⁶⁹, 18 mois pour Curi ¹⁷, 24 mois pour Fujita ²¹ et 28 mois pour van Merkesteyn ⁷⁸.

		Effectif	Délai moyen de survenue des lésions	
RETROSPECTIF	Notre série rétrospective	n = 148	48 mois	4 ans
	Murray et al.	n = 77	3-12 mois	0-1 an
	Epstein et al.	n = 27	6 mois	0,5 an
	Celik et al.	n = 27	12 mois	1 an
	Kluth et al.	n = 14	12 mois	1 an
	Reuther et al.	n = 68	13 mois	1,1 an
	Curi et al.	n = 104	18 mois	1,5 an
	Fujita et al.	n = 11	24 mois	2 ans
	van Merkensteyn et al.	n = 29	28 mois	2,4 ans
	Goldwasser et al.	n = 41	52 mois	4,4 ans
PROSPECTIF	Notre série prospective	n = 23	91 mois	7,5 ans
	Delanian et al.	n = 54	57 mois	4,8 ans

Tableau 15 : Délai moyen de survenue des lésions dans les différentes séries rétrospectives et prospectives (en mois et en années)

Il n'a pas été retrouvé dans notre étude de pic de survenue particulier même si **50% des lésions sont apparues dans les 18 premiers mois** post-radiothérapie (cf *Figure 19*)

L'important n'est pas tellement de savoir quelle est la période la plus à risque de survenue des lésions d'ORN mais bien qu'elles peuvent survenir tout au long de la vie du patient. Les précautions prises lors d'extractions dentaires ne doivent pas être allégées parce que l'on se trouve à distance de la radiothérapie, même 30 ans après.

V.5. Facteurs de risques de survenue des lésions d'ORN

Notre étude prospective a permis le recueil des facteurs de risques de survenue des lésions d'ORN.

V.5.1. Traumatisme osseux

Nous avons recensé dans notre analyse prospective **une majorité de survenue spontanée (47%)** de lésions d'ORN (cf *Tableau 11*). Dans la littérature, les proportions

d'étiologies traumatiques sont extrêmement variées, allant de 0% à 89%
6,17,30,43,47,68,69,71,72,78

Il est maintenant clair que **le traumatisme n'est pas obligatoirement impliqué dans la survenue des lésions d'ORN** contrairement à ce qu'avancait Meyer initialement². Il reste cependant le facteur de risque le plus significatif que ce soit en cas de chirurgie osseuse préalable^{16,18} ou d'extractions dentaires en terrain irradié^{7,18,28,78}.

La prévention de l'ostéoradionécrose lors **d'extractions dentaires** est bien étudiée et bien codifiée^{81-83,8,84,85}(suture étanche, utilisation de colle biologique, antibiothérapie préventive, arrêt de l'alimentation orale, oxygénothérapie hyperbare préventive..). Malheureusement, toutes ces précautions n'empêchent pas l'apparition de ces lésions.

La surveillance des patients **porteurs de prothèses dentaires** doit être encore plus rigoureuse. La bonne adaptation des appareils doit être réévaluée régulièrement par le dentiste traitant. La moindre ulcération buccale doit être soulagée par l'arrêt du port de la prothèse et la mise en place de soins locaux.

Concernant **l'implantologie en terrain irradié**, certaines études montrent une moins bonne ostéointégration des implants en terrain irradié^{86,87} mais très peu de cas d'ostéoradionécrose sur implants dentaires sont décrits⁸⁸.

La survenue de lésions d'ORN sur un site de **voie de mandibulotomie** pose un problème important en terme de iatrogénie. L'indication de cette voie d'abord doit être justifiée. Si le 1^{er} objectif est bien entendu d'obtenir une résection tumorale carcinologique, en marges saines, il faut tout de même garder à l'esprit les conséquences importantes sur le plan fonctionnel d'une ostéoradionécrose à ce niveau.

V.5.2. Intoxication alcool-tabagique

Sur les 23 patients de notre étude prospective, **65% ont déclaré être complètement sevré sur le plan alcool-tabagique (cf Tableau 11)**. A l'inverse, la plupart des autres séries rapporte une majorité de patients poursuivant une intoxication alcool-tabagique^{30,32,70-72}.

Dans notre étude, la poursuite d'une intoxication tabagique et /ou alcoolique est clairement un facteur de mauvais pronostic puisque :

- sur les 3 patients consommant alcool ET tabac : 1 a été perdu de vue précocement, 1 a présenté une récurrence néoplasique, 1 est en poursuite évolutive de son ORN (Niveau 3)
- sur les 2 patients consommant tabac sans alcool : 1 a présenté une récurrence néoplasique, 1 est en poursuite évolutive de son ORN (Niveau 4, refus de la chirurgie)
- sur les 2 patients consommant alcool sans tabac : 1 a présenté une récurrence néoplasique et 1 a été guéri par un lambeau libre de fibula.

Un seul des 7 patients poursuivant une intoxication alcoolique et/ou tabagique a pu être guéri de son ORN.

A l'inverse, sur les 13 patients étant sevrés en alcool ET en tabac :

- 10 patients ont été guéris de leur lésion d'ORN (77%)
- 1 a été perdu de vue
- 1 est en poursuite évolutive de sa lésion (Niveau 2)
- 1 présente une contre-indication chirurgicale (anévrisme de l'aorte, Niveau 5 en attente d'une mandibulectomie interromptrice + LLO)

Le sevrage complet alcoolo-tabagique est absolument nécessaire pour éviter la récurrence néoplasique et ne pas ralentir davantage la cicatrisation des traitements chirurgicaux entrepris.

V.5.3. Parodontopathie et hygiène bucco-dentaire

Une parodontopathie importante et/ou une mauvaise hygiène bucco-dentaire sont bien reconnues comme étant des facteurs de risques de lésions d'ORN de part la porte d'entrée infectieuse qu'elles constituent.^{32,69}

Pour autant, dans notre série prospective, seulement 17% des patients présentaient une parodontopathie et 13% une mauvaise hygiène bucco-dentaire (cf *Tableau 11*).

V.5.4. Dénutrition et ostéoradionécrose

Goldwaser et al. ³³ ont montré dans leur étude qu'avoir un BMI (*Body Mass Index*) élevé constituait un facteur protecteur de l'ORN et qu'un patient dénutri avait plus de risque d'avoir une ostéoradionécrose mandibulaire.

Dans notre analyse prospective, nous avons utilisé le *Mini Nutritional Assessment* ® (MNA®) ⁶⁵ qui prend en compte le BMI mais également certains paramètres de déambulation et d'atteintes psychologiques (cf *Figure 37*).

Nous avons ainsi retrouvé 13% de patients dénutris, 26% à risque de dénutrition et 31% de patients non dénutris (cf *Tableau 12*). Ce test est cependant uniquement clinique et ne prend pas en compte de paramètres biologiques tel que l'albuminémie.

La **dénutrition est un paramètre essentiel à ne pas négliger** chez ces patients. Il paraît indiqué, lorsque l'on prend en charge des patients présentant des lésions d'ORN, de prescrire un bilan nutritionnel complet (consultation nutritionniste, bilan biologique, programme de réalimentation) et de mettre en place les mesures techniques nécessaires si l'alimentation orale n'est pas possible (sonde naso-gastrique, gastrostomie, alimentation parentérale).

Bien souvent, de telles mesures sont déjà mises en oeuvre lors de la prise en charge initiale du cancer, mais sont parfois allégées lors de la surveillance à distance de la pathologie.

V.5.5. Dose de rayonnement

La dose « limite » à partir de laquelle le risque d'ORN est fortement augmenté est de 60-66 Gy pour les différents auteurs ^{17,19,24,33,43,66,70,71,74}

Notre série prospective retrouve une **dose moyenne de 70 Gy (cf *Tableau 10*)**, comme certains autres auteurs ^{43,78}. Fujita et al. décrivent même une série où la dose moyenne est supérieure à 90 Gy ²¹.

La dose totale classiquement utilisée en radiothérapie cervico-faciale est de 66 à 70 Gy en radiothérapie conventionnelle et en IMRT et de 50 Gy en curiethérapie. Il n'y a donc, a priori, pas de raison que la dose totale soit très supérieure à ces chiffres. Cependant, dans notre étude, certains patients ont reçu des doses allant jusqu'à 100 Gy (2 fois 50 Gy) ou ont combiné radiothérapie externe et curiethérapie (6 patients de la série rétrospective).

Il convient de bien prendre en considération la dose totale de toutes les irradiations subies par le patient.

Les progrès de l'IMRT ont permis d'une part de réduire la durée du traitement mais également du fait des multiples faisceaux disponibles, de diminuer l'intensité des faisceaux irradiant la mandibule quand cela est possible.

V.6. Traitements de l'ostéoradionécrose

V.6.1. Efficacité globale

Dans notre **étude rétrospective (n=162)**, nous avons obtenu, au total, **85,2% de guérison (138 lésions), tous niveaux et toutes thérapeutiques confondus** (cf *Figure 22*).

Ce résultat est bien supérieur aux autres séries rétrospectives dont les taux d'efficacité sont pour Curi et al. (n= 104) de 42% ¹⁷, pour Epstein et al. (n=15) de 15% de réponse complète et 42% de résultat stable ⁶⁶, pour Reuther et al. (n=68) de 40% (29% de décès / perdu de vue) ⁶⁹, pour van Merkesteyn et al. (n=29) de 69% ⁷⁸. Marx décrit dans sa proposition de protocole HBO (n=58) un taux de guérison de 100% ³⁴.

Concernant notre **série prospective (n=24)**, le taux de réussite est beaucoup moins important puisque seulement **53% des lésions sont considérées comme guéries** (cf *Figure 45*). A noter que la prise en charge a dû être interrompue pour 34% des patients (récidive néoplasique, perdu de vue, comorbidités) et que certains des patients considérés en échec ont refusé la prise en charge optimale proposée.

La série prospective de Delanian et al. sur le protocole PENTOCLO (n=54) annonce 100% de guérison⁴⁷. Celle de Annane et al. sur HBO versus placebo (n=64) retrouve à 1 an, 19% de guérison dans le bras HBO et 32% dans le bras placebo⁷⁰.

		Effectif	Pourcentage de guérison des lésions
RETROSPECTIF	Notre série rétrospective	n = 148	85,20%
	Marx et al.	n = 58	100%
	van Merkensteyn et al.	n = 29	69%
	Curi et al.	n = 104	42%
	Reuther et al.	n = 68	40%
	Epstein et al.	n = 27	15% de réponse complète, 42% de réponse stable
PROSPECTIF	Notre série prospective	n = 23	53%
	Delanian et al.	n = 54	100%
	Annane et al.	n = 68	19% dans le groupe HBO, 32% dans le groupe placebo

Tableau 16 : Pourcentage de guérison des lésions dans les différentes séries rétrospectives et prospectives

Ces différentes séries ne précisent cependant pas très bien le degré d'atteinte de leurs patients (atteinte superficielle ? fracture pathologique ?). Pourtant, cette précision est essentielle car il paraît illusoire de vouloir appliquer une seule thérapeutique à tous les niveaux d'atteinte. Le protocole PENTOCLO guérit-il les fractures pathologiques ? Le lambeau libre osseux de fibula est-il la meilleure indication en cas d'atteinte superficielle ?

Dans notre série rétrospective, les taux de guérison pour les niveaux de lyse osseuse 1 à 5 sont respectivement de 73%, 94%, 75%, 100% et 93% (cf *Figure 22*).

L'efficacité est moins bonne pour les niveaux 1 et 3.

Le niveau 1 (0 à 24% de lyse osseuse) pose le problème de la décision entre traitements médicaux (soins locaux, antibiothérapie, HBO) et prise en charge chirurgicale. Certains praticiens préfèrent éviter dans un premier temps la prise en charge chirurgicale et privilégier une approche non invasive.

Le niveau 3 (50 à 74% de lyse osseuse) pose le même problème de décision entre traitement chirurgical non interrupteur et interrupteur. Bien souvent, la réalisation d'une mandibulectomie interruptrice est posée au stade fracturaire.

Nous détaillerons par la suite l'efficacité des différentes lignes thérapeutiques selon les niveaux de lyse osseuse pour essayer de déterminer laquelle ou lesquelles est ou sont plus adaptées à chaque niveau de lyse.

V.6.2. Soins locaux et antibiothérapie prolongée

L'utilisation de mesures « conservatrices » est souvent décrite dans les séries d'ORN : irrigation à l'aide de chlorhexidine ou de bicarbonate de sodium, utilisation d'antibiothérapie prolongée (Pénicilline +/- Fluoroquinolone). Cette utilisation provient de l'hypothèse de Meyer selon laquelle l'infection joue un rôle majeur dans l'évolution des lésions d'ORN.

A ce jour, le rôle de l'infection n'est pas clair. S'il existe bien des épisodes de surinfection authentifiés par la survenue d'abcès, de fistulisation et d'écoulement purulent, le caractère chronique de l'infection, lui, reste incertain.

Il est globalement convenu que ces thérapeutiques conservatrices sont applicables aux lésions minimales, superficielles. ^{2,29,66,72,73,89}

Dans notre série rétrospective, les **mesures conservatrices** ont permis, tous niveaux confondus, la **guérison des lésions dans 6% des cas**.

Elles n'ont jamais permis la guérison des lésions dans les niveaux 1, 2 et 5, et seulement de manière « anecdotique » pour les niveaux 3 et 4.

Wong et al. ⁷² assurent que ces mesures conservatrices ont permis dans 69% des cas la guérison, la stabilisation ou l'amélioration des lésions d'ORN. Murray ²⁹ retrouve dans ses 2 séries, 31% et 46% de guérison par mesures conservatrices. Epstein ⁶⁶ annonce 30% de guérison, 19% d'amélioration et 46% de stabilisation des lésions.

Cependant, le niveau de gravité des lésions n'est pas précisé dans ces études.

Madrid et al. ⁸⁴ soulignent bien, que jusque là, l'utilisation d'antibiotiques n'a jamais permis la guérison de l'ostéoradionécrose. Pitak ⁸⁹ conseille l'utilisation d'antibiotiques uniquement en prévention d'extractions dentaires, ainsi que l'utilisation d'amoxicilline + fluoroquinolone lors d'infection secondaire.

La prise en charge de l'infection chronique par *Actinomyces* mise en évidence par Hansen ¹² n'est pas encore établie.

Au final, il convient de ne pas considérer ces mesures conservatrices comme un traitement à part entière de l'ostéoradionécrose mais plutôt comme un **traitement adjuvant aux autres thérapeutiques**.

Les soins par irrigation (chlorhexidine, bicarbonate de sodium) doivent être utilisés dans toutes les situations pour maintenir une bonne hygiène endobuccale.

L'antibiothérapie peut être utilisée en traitement prophylactique encadrant un geste chirurgical (curetage, séquestrectomie, extraction, mandibulectomie non interromptrice).

Bien qu'il n'existe pas d'étude comparative randomisée objectivant l'intérêt de cette antibioprophylaxie, nous recommandons dans notre pratique courante le protocole suivant :

Amoxicilline + acide clavulanique (AUGMENTIN ®) : 1 gramme x 3 / jour pendant 7 jours

En cas d'allergie aux bêta-lactamines :

Clindamycine (DALACINE ®) : 600 mg x 3 / jour pendant 7 jours

En cas d'infection avérée, il convient de réaliser des prélèvements bactériologiques, de rechercher notamment une infection par *Actinomyces*, de mettre en place une antibiothérapie probabiliste identique au protocole prophylactique, puis d'adapter celle-ci aux résultats bactériologiques.

V.6.3. Protocole Pentoxifylline – Tocophérol

Dans notre analyse, le protocole Pentoxifylline – Tocophérol a été efficace dans **25% des cas en rétrospectif** (6 lésions) (cf *Figure 24*) et dans **50% des cas en prospectif** (4 lésions) (cf *Figure 45*) permettant une guérison osseuse et muqueuse mais sans consolidation des fractures pathologiques.

L'utilisation des **thérapeutiques anti-oxydantes** dans notre équipe est relativement récente (2004). De plus, le protocole de notre service ne comprend pas la potentialisation par Clodronate, ni l'utilisation systématique d'antibiotiques et de corticoïdes mais uniquement l'utilisation de PENTOXIFYLLINE 800mg/jour et de TOCOPHEROL 1000 mg/jour.

L'absence d'utilisation de biphosphonate dans notre protocole est justifiée initialement par le souhait de ne pas rajouter un risque d'ostéochimionécrose à ces patients.

Dans son étude comparative ⁴⁷, Delanian base ses critères de guérison sur deux paramètres : la superficie d'exposition osseuse et l'évolution du score de SOMA (cf *Figure 49*). Après 6 mois de traitement, 50% des patients présentent une nette amélioration de ces 2 paramètres, 75% à 1 an et quasiment 100% à 2 ans, l'exposition osseuse moyenne initiale étant de 17 mm, le score moyen de SOMA étant de 15,6 (maximum de 34). Il n'est pas détaillé plus précisément l'importance des différentes lésions. Deux tiers des patients ont également bénéficié d'un geste de séquestrectomie en complément du protocole PENTOCLO.

En analysant l'étude de Delanian, il est difficile d'interpréter l'efficacité de ce protocole selon les niveaux de lyse osseuse (superficiel ? fracturaire ?). Ce protocole a cependant une efficacité réelle, au moins pour les lésions minimales à modérées et semble pouvoir être utilisé en traitement adjuvant d'un traitement chirurgical. La tolérance du traitement dans l'étude de Delanian est évaluée à 22% d'effets secondaires (nausées, gastralgies, vertiges, céphalées, asthénie, insomnie..).

Les critères de jugement utilisés sont très intéressants puisqu'il s'agit d'une part du SOMA score qui évalue cliniquement le retentissement de la pathologie sur la vie du patient (douleur, trismus, mastication, exposition osseuse) (cf *Figure 49*) et d'autre part l'exposition osseuse endobuccale qui est un critère de jugement essentiel de l'évaluation de la cicatrisation.

Ce protocole paraît donc plus efficace pour les lésions de faible importance mais nécessite un suivi long et rigoureux ainsi qu'une bonne compliance du patient :

Nous recommandons donc le protocole suivant :

- ***Niveau 1 : utilisation du protocole PENTOCLO selon Delanian ⁴⁷ en 1^{er} intention, associé à des soins locaux pour une durée minimale de 6 mois***
- ***Niveaux 2 et 3 : utilisation du protocole PENTOCLO selon Delanian ⁴⁷ en traitement adjuvant d'un traitement chirurgical poursuivi 6 mois minimum***
- ***Niveaux 4 et 5 : non indiqué sauf si contre-indication à un geste chirurgical***

Le protocole PENTOCLO étant le suivant :

- **PENTOXIFYLLINE : 400 mg x 2 / jour tous les jours**
- **TOCOPHEROL : 500 mg x 2 / jour tous les jours**
- **CLODRONATE : 1600 mg / jour 5 jours par semaine (du Lundi au Vendredi)**
- **PREDNISOLONE : 20 mg / jour 2 jours par semaine (Samedi et Dimanche)**
- **CIPROFLOXACINE : 1000 mg / jour 2 jours par semaine (Samedi et Dimanche)**

La bonne tolérance du traitement (Pentoxifylline essentiellement) est à surveiller par le praticien ou le médecin traitant, sur le plan neurologique, digestif ainsi que l'activité des traitements anticoagulants potentiellement associés.

V.6.4. Oxygénothérapie hyperbare

Le protocole HBO a été utilisé dans chaque cas en association à un traitement chirurgical interrupteur ou non (sauf pour une utilisation qui a été un échec) (cf *Figure 25*).

La guérison a été obtenue pour **65% des lésions traitées**. Elle est obtenue pour tous les niveaux de lyse osseuse (cf *Figure 31, Figure 32, Figure 33, Figure 34, Figure 35*).

Le protocole HBO n'a pas été utilisé dans notre étude prospective puisque l'inclusion des patients a débuté en 2013.

L'utilisation de l'oxygénothérapie hyperbare dans notre équipe était fréquente entre 1999 et 2006 dans le cadre d'un protocole encadrant les gestes chirurgicaux. Celui-ci consistait en la réalisation de 20 à 30 séances d'HBO pré-opératoire, réalisation de l'intervention (geste conservateur ou interrupteur) puis 20 à 30 séances post-opératoires. Lorsqu'une reconstruction par lambeau libre osseux était envisagée, le protocole était le suivant : exérèse de la lésion d'ORN, 30 séances d'HBO, reconstruction par lambeau libre osseux, 30 séances d'HBO post-opératoire.

L'oxygénothérapie hyperbare n'a été utilisée qu'une seule fois en monothérapie (échec), et n'a plus été utilisée après 2006. Notre établissement ne disposant pas de caisson hyperbare, les séances étaient réalisées au CHU d'Angers (90 km du CHU de

Nantes) ou au plus proche du domicile du patient lorsque ceux-ci nous étaient adressés par d'autres CHU (exemple : CHU de Brest, CHU de Poitiers).

Plusieurs études ont montré le bénéfice de l'HBO sur la perfusion tissulaire, sur la cicatrisation muqueuse et sur la diminution des douleurs liées à l'ORN. ^{7,44,66,68,78,90-95}.

Cependant, sur les 58 patients de l'étude de Marx ³⁴ où il propose un nouveau protocole de traitement, 70% ont nécessité un traitement chirurgical en complément. Ces résultats sont également retrouvés dans les études de David ⁶⁸, Wood ⁷⁷ et Reuther ⁶⁹. L'oxygénothérapie hyperbare ne guérit pas le tissu osseux nécrotique. Elle n'a donc **pas d'intérêt en traitement seul** d'une lésion d'ORN établie.

Curi ¹⁷ et David ⁶⁸ critiquent le **coût important** de cette technique ainsi que les **difficultés logistiques** de la mise en place de ce traitement.

Silvestre-Rangil ⁷³ nous rappelle que les **contre-indications** de ce traitement ne sont pas négligeables. Outre les pathologies pulmonaires chroniques et les névrites, toute suspicion de récurrence tumorale, toute pathologie tumorale active ou toute suspicion d'infection chronique (notamment à *Actinomyces*) sont autant de contre-indications à l'utilisation de ce traitement.

En 2004, Annane ⁷⁰ réalise une étude prospective, multicentrique, randomisée, en double aveugle, **HBO versus placebo** dans un protocole encadrant un geste chirurgical. Le critère principal était la guérison à 1 an. Les résultats montrent de manière significative, un meilleur taux de guérison à 1 an dans le groupe placebo (32% versus 19%), mettant fin prématurément à l'étude pour cause de perte de chance du groupe HBO.

Dans notre étude, lorsque l'HBO est impliquée dans la guérison d'une lésion, il est difficile de savoir si cette guérison est due à l'oxygénothérapie hyperbare ou au geste chirurgical.

L'efficacité et l'intérêt de cette thérapeutique sont donc de plus en plus critiqués de part ses résultats, ses contre-indications, son coût et sa difficulté de mise en œuvre.

Au final, il n'y a, actuellement, pour nous, plus aucune indication à l'utilisation de l'oxygénothérapie hyperbare en traitement curatif des lésions d'ostéoradionécrose, seule ou associée à un traitement chirurgical.

V.6.5. Traitement chirurgical non interrupteur

Dans notre **étude rétrospective**, un **curetage / séquestrectomie a été efficace dans 43% des cas (cf Figure 26)**. Selon les niveaux de lyse osseuse de 1 à 5, plus l'atteinte était profonde, moins la réalisation d'un geste non interrupteur a été efficace (cf Figure 31, Figure 32, Figure 33, Figure 34, Figure 35).

Une **mandibulectomie non interruptrice** (geste considéré plus invasif que le précédent) **a été efficace dans 29% des cas (cf Figure 27)**. Une MNI a été utilisée pour des lésions de Niveau 2, 3 et 4 et a permis respectivement la guérison dans 15%, 7% et 15% des cas (cf Figure 31, Figure 32, Figure 33, Figure 34, Figure 35).

Dans **l'étude prospective**, un curetage / séquestrectomie a permis la **guérison de 4 lésions** de Niveau 3, dans 2 cas en association avec un traitement antioxydant (cf Figure 45). Aucune MNI n'a été réalisée.

La réalisation d'un geste chirurgical non interrupteur (curetage simple, séquestrectomie ou mandibulectomie non interruptrice) n'est pas d'indication simple.

Il faut savoir à la fois ne pas être directement trop invasif pour des lésions superficielles qui peuvent éventuellement guérir sous traitement antioxydant (protocole PENTOCLO) et en même temps ne pas être trop « conservateur » pour des lésions profondes, voire fracturaires, pour lesquelles une indication de geste interrupteur se pose clairement.

L'autre question importante, actuellement sans réponse, est de savoir si le geste chirurgical non interrupteur ne va pas constituer lui-même un traumatisme supplémentaire sur le tissu osseux irradié et fibrotique. Le tissu osseux périphérique, considéré comme sain en fin de chirurgie, a lui aussi été irradié et est également soumis au même problème d'hypocellularité et de fibrose radio-induite. Ses capacités de cicatrisation vont donc vraisemblablement être aussi altérées.

Reuther ⁶⁹ a traité ses 68 patients, par curetage / séquestrectomie pour 42 patients, mandibulectomie non interruptrice pour 10 patients et mandibulectomie interruptrice pour 14 patients. Au total, 40% des patients sont considérés guéris en fin d'étude. Malheureusement, il n'est ni précisé le degré de lyse osseuse des différents patients, ni l'efficacité de chacune des thérapeutiques prise indépendamment. Dans la série d'Epstein ⁶⁶ où 26 patients sont traités par chirurgie non interruptrice avec 15% de

résolution et 42% de stabilisation, il n'est pas non plus précisé s'il s'agissait de lésions superficielles ou profondes.

La réalisation d'un geste non interrupteur est à appliquer pour les lésions intermédiaires. Les lésions superficielles (Niveau 1) peuvent répondre à un traitement médical de type antioxydant en 1^{ere} intention. En cas d'échec, il conviendrait alors de réaliser un curetage « léger » du foyer ou une séquestrectomie. Pour les lésions intermédiaires (Niveau 2 et 3), la réalisation d'un curetage léger, d'une séquestrectomie ou d'une mandibulectomie non interruptrice en 1^{ere} intention peut s'avérer nécessaire.

Cependant, il ne faut pas s'acharner à répéter ce geste trop souvent. Si la cicatrisation n'est pas obtenue après 1 ou 2 tentatives, il convient d'envisager un geste interrupteur.

Nous proposons donc concernant l'utilisation d'un geste chirurgical non interrupteur, le protocole suivant :

- ***Niveau 1 : réaliser un curetage léger et une séquestrectomie, en 2^e intention après échec d'un traitement médical antioxydant.***
- ***Niveau 2 : réalise un curetage léger et une séquestrectomie sous anesthésie locale, en 1^{ere} intention, en complément d'un traitement antioxydant. Renouvelable une fois.***
- ***Niveau 3 : réaliser une mandibulectomie non interruptrice sous anesthésie générale en 1^{er} intention en complément d'un traitement antioxydant,***
- ***Niveau 4 et 5 : non indiqué***

V.6.6. Traitement chirurgical interrupteur & reconstruction

Dans notre **étude rétrospective**, **56 lésions** ont été traitées par mandibulectomie interruptrice associée à un lambeau musculo-cutané (**MI + LMC**) et ce traitement a été efficace dans **75% des cas (cf Figure 30)**. Il a permis la guérison de lésions de tout niveau, de manière croissante selon les niveaux d'ostéolyse (cf *Figure 31, Figure 32, Figure 33, Figure 34, Figure 35*).

Une mandibulectomie interruptrice avec reconstruction par lambeau libre osseux **(MI + LLO) a été utilisée pour 51 lésions d'ORN et a été efficace dans 78% des cas** (cf *Figure 29*). Elle a également permis la guérison de lésions de tout niveau, de manière croissante selon les niveaux d'ostéolyse (cf *Figure 31, Figure 32, Figure 33, Figure 34, Figure 35*).

Dans notre **étude prospective**, une MI + LMC a permis la guérison d'1 lésion de Niveau 3 et d'1 lésion de Niveau 5. Une MI + LLO a permis la guérison d'1 lésion de Niveau 2, 1 lésion de Niveau 3 et de 3 lésions de Niveau 5 (cf *Figure 45*).

De nombreuses études montrent de très bons résultats dans les suites de mandibulectomies interruptrices associées à une reconstruction par lambeau libre osseux ou musculo-cutané avec des taux de réussite de 85% à 100%.^{74,96-102}

Ce procédé permet une cessation quasi immédiate des douleurs liées à l'ORN, un traitement radical des fistules, un rétablissement de la continuité mandibulaire en cas de fractures et la diminution du risque de poursuite évolutive sur les moignons mandibulaires par apport d'un tissu correctement vascularisé.

La réalisation d'un geste interrupteur s'impose clairement lors de la survenue d'une fracture pathologique ou au stade pré-fracturaire lorsque toute la hauteur mandibulaire est compromise.

La reconstruction mandibulaire doit être évoquée dans tous les cas afin de préserver une continuité anatomique ou au moins mécanique de la mandibule et permettre au patient de retrouver une alimentation la plus normale possible et d'éviter les séquelles esthétiques dues à l'absence de reconstruction.

De plus, le risque non négligeable de localisation controlatérale et de possible geste interrupteur exposerait le patient à une perte de substance bilatérale et à d'autant plus de séquelles.

Cette reconstruction doit s'effectuer dans le même temps que la mandibulectomie interruptrice. La rétraction tissulaire, rapide en terrain irradié, n'autorise pas un report très distant de cette reconstruction.

Dans son analyse de la littérature, Pitak-Arnop ⁸⁹ expose les différents avantages et inconvénients de chaque technique de reconstruction disponible.

Lorsque cela est possible, il convient de réaliser un lambeau libre osseux en 1^{ere} intention (fibula, crête iliaque, scapula, côte, radius...). Si cela s'avère impossible, la reconstruction doit être effectuée par un lambeau musculo-cutané recouvrant une macro-plaque de reconstruction.

Selon notre analyse, il convient d'étendre les indications de mandibulectomie interruptrice aux lésions résistantes aux autres thérapeutiques afin de ne pas « s'acharner » sur des mesures conservatrices quand celles-ci sont clairement inefficaces.

La mandibulectomie interruptrice est le traitement chirurgical le plus invasif et le plus lourd de l'arsenal thérapeutique contre l'ostéoradionécrose. Il est cependant le plus efficace.

Concernant la réalisation d'une mandibulectomie interruptrice, nous proposons donc le protocole suivant :

- ***Niveau 1 : à réaliser en 3^e intention, après échec des traitements antioxydants, des traitements chirurgicaux non interrupteurs, sur des lésions symptomatiques***
- ***Niveaux 2 et 3 : à réaliser en 2^e intention, après échec des traitements chirurgicaux non interrupteurs***
- ***Niveau 4 et 5 : à réaliser en 1^{er} intention***
- ***Dans tous les cas où une mandibulectomie interruptrice s'impose :***
 - ***envisager d'abord une reconstruction par lambeau libre de fibula***
 - ***puis si l'état vasculaire distal ne le permet pas, envisager un lambeau libre anté-brachial, antérolatéral de cuisse ou de muscle grand dorsal***
 - ***puis si l'état vasculaire cervical ne le permet pas, réaliser un lambeau pédiculé de muscle grand pectoral ou de muscle grand dorsal***
 - ***puis si l'état général du patient ne permet pas une chirurgie de trop longue durée, envisager une mandibulectomie interruptrice SANS reconstruction***

V.6.7. Autres thérapeutiques

Dans notre étude rétrospective, une ostéosynthèse directe a été réalisée 4 fois sur des foyers fracturaires (Niveau 5). Cette solution a été efficace à une seule reprise (cf *Figure 28*). Elle est éventuellement à envisager en dernière intention chez des patients fracturaires, symptomatiques, pour lesquels une intervention longue de type mandibulectomie interromptrice n'est pas envisageable.

Concernant les autres solutions thérapeutiques disponibles (thérapie par ultrason, thérapie par ondes de chocs, cellules souches et biomatériaux), nous n'avons pas utilisé ces techniques dans notre pratique. Compte-tenu du peu d'études disponibles (ultrason et ondes de chocs) ou du caractère encore expérimental de ces techniques (cellules souches + biomatériaux), il convient de les inclure dans des protocoles de recherches cliniques. Nous ne pouvons donc pour le moment les inclure dans un protocole standardisé.

V.7. Principaux biais

Le principal biais de cette étude est l'absence de prise en compte de la modification des niveaux de lyse osseuse mandibulaire en cours de thérapeutique.

La répartition des lésions a en effet été effectuée selon le niveau initial de lyse osseuse, mesuré sur le bilan radiologique initial. Du fait du caractère rétrospectif de cette étude, les examens radiologiques intermédiaires étaient rarement disponibles ou alors effectués en post-opératoire immédiat, donc inutiles à la décision thérapeutique.

Le risque est alors de considérer en fin de parcours thérapeutique qu'une lésion est toujours au même niveau de lyse osseuse qu'au début de la prise en charge alors qu'une aggravation de l'atteinte peut la faire passer à un niveau supérieur.

Prenons l'exemple d'une lésion de Niveau 2 initial qui en fin de prise en charge serait en fait une lésion de Niveau 3. Si cette lésion a été guérie par traitement médical antioxydant, on attribue à tort une réussite du traitement médical au groupe Niveau 2 au lieu de l'attribuer au groupe Niveau 3. A terme, on peut alors considérer que le traitement médical antioxydant fonctionne mieux pour les lésions de Niveau 2 que pour les lésions de Niveau 3.

Ce problème ne va cependant pas concerner l'ensemble des lésions. En l'absence de guérison, l'évolution d'un niveau vers un autre ne peut se faire que vers un niveau de lyse osseuse plus important.

Les lésions de Niveau 5 (34% des lésions) ne peuvent pas évoluer plus haut puisque l'on se trouve déjà au stade ultime, fracturaire.

Les lésions de Niveau 4 (12% des lésions) qui risquent d'évoluer vers le stade fracturaire, répondent de toutes façons à la même décision thérapeutique de 1ere intention que le Niveau 5 : mandibulectomie interruptrice.

Même raisonnement pour les lésions de Niveau 2 (21% des lésions) risquant d'évoluer vers le Niveau 3, le protocole thérapeutique reste sensiblement le même en 1ere intention : traitement chirurgical non interrupteur (plus ou moins important selon la hauteur d'ostéolyse).

Le problème se pose donc uniquement pour les lésions de Niveau 1 (16% des lésions) évoluant vers le Niveau 2 (21% et les lésions de Niveau 3 (17%) passant au Niveau 4.

Un facteur permettant de diminuer l'importance de ce biais dans notre étude est que la médiane du nombre de lignes thérapeutiques utilisées par patient était de 2. Du fait de ce chiffre bas, on diminue ainsi le risque de passage d'un niveau d'atteinte à un autre.

La répercussion de ce biais sur le protocole thérapeutique peut alors être une attitude plus invasive, plus chirurgicale sur certaines lésions. Cette considération a donc été prise en compte dans la réflexion et la mise en place du protocole thérapeutique.

Nous observons également un biais de recrutement du fait que de nombreux patients nous ont été adressés par d'autres praticiens pour une prise en charge à un stade avancé. Même si les thérapeutiques antérieures ont été prises en compte dans l'étude, il en découle une proportion plus importante, par exemple, de patients au stade fracturaire (34% des lésions au total) dans notre analyse.

VI. PROTOCOLE THERAPEUTIQUE

L'objectif principal de cette étude est de mettre en place un protocole de prise en charge diagnostique et thérapeutique de l'ostéoradionécrose mandibulaire.

Le **bilan diagnostique** doit comprendre :

- Une évaluation clinique selon le **score SOMA** (cf *Figure 49*)
- Un examen d'imagerie : **TDM ou Cone Beam CT** pour évaluer précisément la topographie de l'atteinte, calculer le niveau de lyse osseuse, rechercher des localisations controlatérales.
- Une **biopsie** afin d'éliminer une récurrence néoplasique (sauf si absence d'effraction muqueuse et décision de traitement médical, pour ne pas créer de traumatisme inutilement)
- Un **bilan nutritionnel** : clinique, biologique
- Une évaluation du **sevrage alcool-tabagique**

La **décision thérapeutique** doit être effectuée selon le niveau de lyse osseuse radiologique, selon le caractère symptomatique ou non de la lésion d'ORN (score SOMA) et selon les souhaits, les antécédents et l'état général du patient.

Il est raisonnable de reporter un geste chirurgical chez des **patients asymptomatiques** et d'effectuer une simple surveillance clinique et radiologique. Les thérapeutiques chirurgicales n'étant pas efficaces à 100%, il ne faut pas rendre symptomatique un patient asymptomatique.

Chaque ligne thérapeutique doit être associée à des **soins locaux pluriquotidiens** (Bicarbonate de Sodium) et à une **antibiothérapie en cas d'infection aigue ou pour chaque geste chirurgical** (AUGMENTIN® 1 gramme x 3 / jour pendant 7 jours ou DALACINE® 600mg x 3 / jour pendant 7 jours).

L'**efficacité de chaque ligne thérapeutique** doit être évaluée par un examen clinique, un nouveau calcul du score SOMA et si besoin une imagerie.

En cas **d'échec d'une ligne thérapeutique**, il convient de réaliser une nouvelle imagerie afin d'évaluer d'éventuelles modifications du Niveau de lyse osseuse et d'adapter le protocole thérapeutique en fonction.

Lors de la **mise en place du protocole PENTOCLO**, il convient de vérifier l'absence de traitement anticoagulant et d'en surveiller une éventuelle perturbation. Il convient d'évaluer la bonne tolérance du traitement tous les 2 mois minimum.

Lors de la **réalisation d'un curetage ou d'une mandibulectomie non interruptrice**, l'étanchéité des sutures peut être complétée par l'utilisation de colle biologique au sein du foyer de résection.

Lors de la **réalisation d'un geste chirurgical**, il convient d'arrêter l'alimentation orale jusqu'à obtenir une cicatrisation endobuccale satisfaisante et de mettre en place une sonde naso-gastrique d'alimentation ou une sonde de gastrostomie pour une durée plus longue.

Lors de la **réalisation d'une exérèse osseuse**, il convient d'effectuer une **analyse histologique** (élimination d'une récurrence néoplasique), une **analyse bactériologique** (recherche de germes actifs et d'une infection chronique à *Actinomyces*) ainsi qu'un prélèvement bactériologique de tout écoulement.

Lors de la réalisation d'une **mandibulectomie interruptrice**, il convient d'effectuer une cartographie des vaisseaux des membres inférieurs par une échographie doppler artérielle des membres inférieurs ou une angio-TDM, ainsi qu'une cartographie des vaisseaux cervicaux par une angio-TDM cervico-faciale.

En cas de **contre-indications à la réalisation d'un geste chirurgical** (anesthésique, refus du patient), il peut alors être mis en place un traitement antioxydant afin de tenter une diminution des douleurs et une amélioration de la cicatrisation. Il ne faut cependant pas espérer une cicatrisation complète.

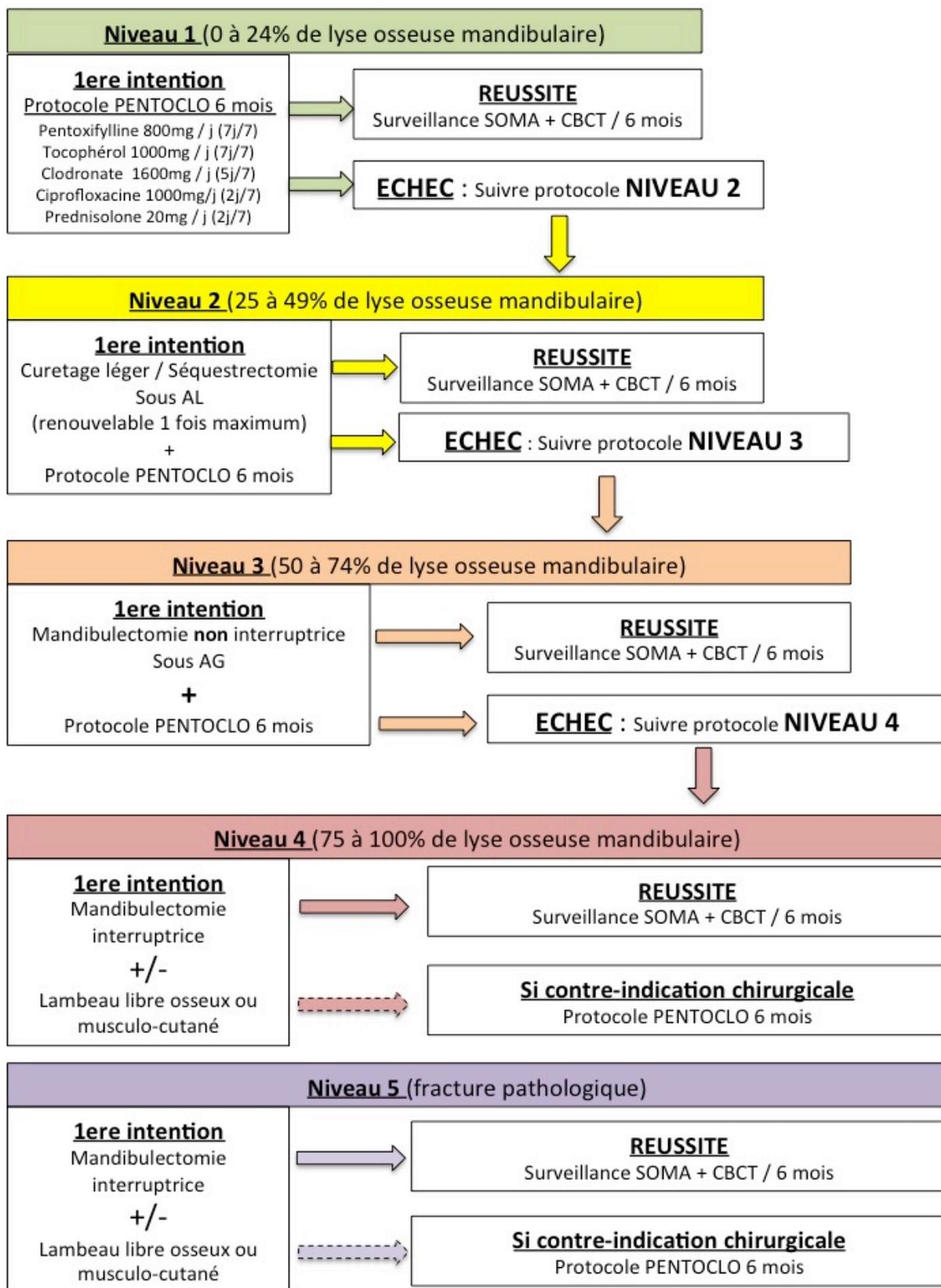


Figure 50 : Protocole thérapeutique selon les Niveaux de lyse osseuse mandibulaire

VII. CONCLUSION

L'ostéoradionécrose mandibulaire a une présentation et une évolution uniques pour chaque patient. On ne peut donc pas traiter tous ces patients par la même thérapeutique.

Le protocole mis en place doit ainsi permettre de guérir plus rapidement les patients porteurs de lésions d'ORN en posant directement l'indication la mieux adaptée au patient et à sa pathologie.

L'objectif étant d'obtenir rapidement une cessation des douleurs ainsi qu'un rétablissement d'une alimentation orale de qualité et de quantité suffisantes.

Il convient à présent de valider notre protocole thérapeutique dans une étude prospective en recherchant une augmentation du taux de guérison associée à une diminution du nombre de lignes thérapeutiques nécessaires.

De nombreuses questions restent encore en suspens, comme l'impact de l'infection dans la chronicité de la pathologie, l'impact des chimiothérapies concomitantes sur la survenue des lésions d'ORN, l'apport de l'IMRT en terme d'irradiation mandibulaire ou encore l'efficacité des cellules souches et des biomatériaux dans la cicatrisation de ces lésions.

BIBLIOGRAPHIE

1. Regaud, C. Sur la sensibilité du tissu osseux normal vis-à-vis des radiations X et Y, et sur le mécanisme de l'ostéoradionécrose. *Comptes rendus des séances de la Société de biologie et de ses filiales* 1–1604 (1922).
2. Meyer, I. Infectious diseases of the jaws. *J Oral Surg* **28**, 17–26 (1970).
3. Blanco, A. I. & Chao, C. in *Radiation Toxicity: A Practical Guide* **128**, 23–41 (Springer US, 2006).
4. Ewing, J. Radiation Osteitis. *Acta Radiologica* **6**, 399–412 (1926).
5. Titterington, W. P. Osteomyelitis and osteoradionecrosis of the jaws. *J Oral Med* **26**, 7–16 (1971).
6. Marx, R. E. Osteoradionecrosis: a new concept of its pathophysiology. *YJOMS* **41**, 283–288 (1983).
7. Thorn, J. J., Kallehave, F., Westergaard, P., Hansen, E. H. & Gottrup, F. The effect of hyperbaric oxygen on irradiated oral tissues: transmucosal oxygen tension measurements. *YJOMS* **55**, 1103–1107 (1997).
8. Marx, R. E., Johnson, R. P. & Kline, S. N. Prevention of osteoradionecrosis: a randomized prospective clinical trial of hyperbaric oxygen versus penicillin. *J Am Dent Assoc* **111**, 49–54 (1985).
9. Bras, J., de Jonge, H. K. & van Merkesteyn, J. P. Osteoradionecrosis of the mandible: pathogenesis. *Am J Otolaryngol* **11**, 244–250 (1990).
10. Delanian, S. & Lefaix, J.-L. The radiation-induced fibroatrophic process: therapeutic perspective via the antioxidant pathway. *Radiotherapy and Oncology* **73**, 119–131 (2004).
11. Store, G. & Olsen, I. Scanning and transmission electron microscopy demonstrates bacteria in osteoradionecrosis. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* **34**, 777–781 (2005).
12. Hansen, T., Kunkel, M., Kirkpatrick, C. J. & Weber, A. Actinomyces in infected osteoradionecrosis-- underestimated? *Hum. Pathol.* **37**, 61–67 (2006).
13. Daly-Schweitzer, N., Juliéron, M., Tao, Y. G., Moussier, A. & Bourhis, J. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT): Toward a new standard for radiation therapy of head and neck cancer? *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck diseases* **128**, 241–247 (2011).

14. Blanchard, P. Radiothérapie des cancers de la cavité buccale. *Enseignement du Diplôme Universitaire de Carcinologie Cervico-faciale, Institut Gustave Roussy*
15. Mendenhall, W. M. Mandibular Osteoradionecrosis. *J Clin Oncol* **22**, 4867–4868 (2004).
16. Monnier, Y. *et al.* Mandibular Osteoradionecrosis in Squamous Cell Carcinoma of the Oral Cavity and Oropharynx: Incidence and Risk Factors. *Otolaryngology -- Head and Neck Surgery* **144**, 726–732 (2011).
17. Curi, M. M. & Dib, L. L. Osteoradionecrosis of the jaws: a retrospective study of the background factors and treatment in 104 cases. *YJOMS* **55**, 540–4– discussion 545–6 (1997).
18. Murray, C. G., Herson, J., Daly, T. E. & Zimmerman, S. Radiation necrosis of the mandible: a 10 year study. Part I. Factors influencing the onset of necrosis. *Radiation Oncology Biology* **6**, 543–548 (1980).
19. Glanzmann, C. & Grätz, K. W. Radionecrosis of the mandibula: a retrospective analysis of the incidence and risk factors. *Radiother Oncol* **36**, 94–100 (1995).
20. Withers, H. R. *et al.* Late normal tissue sequelae from radiation therapy for carcinoma of the tonsil: patterns of fractionation study of radiobiology. *Radiation Oncology Biology* **33**, 563–568 (1995).
21. Fujita, M. *et al.* An analysis of mandibular bone complications in radiotherapy for T1 and T2 carcinoma of the oral tongue. *Radiation Oncology Biology* **34**, 333–339 (1996).
22. Niewald, M. *et al.* Risk factors and dose-effect relationship for osteoradionecrosis after hyperfractionated and conventionally fractionated radiotherapy for oral cancer. *Br J Radiol* **69**, 847–851 (1996).
23. Dische, S. *et al.* A randomised multicentre trial of CHART versus conventional radiotherapy in head and neck cancer. *Radiother Oncol* **44**, 123–136 (1997).
24. Peterson, D. E. *et al.* Osteoradionecrosis in cancer patients: the evidence base for treatment-dependent frequency, current management strategies, and future studies. *Support Care Cancer* **18**, 1089–1098 (2010).
25. Lozza, L. *et al.* Analysis of risk factors for mandibular bone radionecrosis after exclusive low dose-rate brachytherapy for oral cancer. *Radiother Oncol* **44**, 143–147 (1997).
26. Studer, G. *et al.* Osteoradionecrosis of the mandible: minimized risk profile following intensity-modulated radiation therapy (IMRT). *Strahlenther Onkol* **182**, 283–288 (2006).

27. van den Broek, G. B. *et al.* Relationship between clinical factors and the incidence of toxicity after intra-arterial chemoradiation for head and neck cancer. *Radiother Oncol* **81**, 143–150 (2006).
28. Morrish, R. B. *et al.* Osteonecrosis in patients irradiated for head and neck carcinoma. *Cancer* **47**, 1980–1983 (1981).
29. Murray, C. G., Herson, J., Daly, T. E. & Zimmerman, S. Radiation necrosis of the mandible: a 10 year study. Part II. Dental factors; onset, duration and management of necrosis. *Radiation Oncology Biology* **6**, 549–553 (1980).
30. Thorn, J. J., Hansen, H. S., Specht, L. & Bastholt, L. Osteoradionecrosis of the jaws: Clinical characteristics and relation to the field of irradiation. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* **58**, 1088–1093 (2000).
31. van Merkesteyn, J. P., Bakker, D. J. & Borgmeijer-Hoelen, A. M. Hyperbaric oxygen treatment of osteoradionecrosis of the mandible. Experience in 29 patients. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology* **80**, 12–16 (1995).
32. Kluth, E. V., Jain, P. R., Stuchell, R. N. & Frich, J. C. A study of factors contributing to the development of osteoradionecrosis of the jaws. *J Prosthet Dent* **59**, 194–201 (1988).
33. Goldwasser, B. R., Chuang, S.-K., Kaban, L. B. & August, M. Risk Factor Assessment for the Development of Osteoradionecrosis. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* **65**, 2311–2316 (2007).
34. Marx, R. E. A new concept in the treatment of osteoradionecrosis. *YJOMS* **41**, 351–357 (1983).
35. Beumer, J., Harrison, R., Sanders, B. & Kurrasch, M. Postradiation dental extractions: a review of the literature and a report of 72 episodes. *Head Neck Surg* **6**, 581–586 (1983).
36. Epstein, J. B., Rea, G., Wong, F. L., Spinelli, J. & Stevenson-Moore, P. Osteonecrosis: study of the relationship of dental extractions in patients receiving radiotherapy. *Head Neck Surg* **10**, 48–54 (1987).
37. Widmark, G., Sagne, S. & Heikel, P. Osteoradionecrosis of the jaws. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* **18**, 302–306 (1989).
38. Harris, M. The conservative management of osteoradionecrosis of the mandible with ultrasound therapy. *Br J Oral Maxillofac Surg* **30**, 313–318 (1992).
39. Wong, J. K. J., Wood, R. E. R. & McLean, M. M. Conservative management of osteoradionecrosis. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology* **84**, 6–6 (1997).

40. Chrcanovic, B. R., Reher, P., Sousa, A. A. & Harris, M. Osteoradionecrosis of the jaws--a current overview--Part 2: dental management and therapeutic options for treatment. *Oral Maxillofac Surg* **14**, 81–95 (2010).
41. Raoul, G., Maes, J. M., Pasquier, D., Nicola, J. & Ferri, J. Ostéoradionécroses des maxillaires (maxillaire et mandibulaire). *EMC Stomatologie / Odontologie* 1–17
42. Hermans, R. R. *et al.* CT findings in osteoradionecrosis of the mandible. *Skeletal Radiol* **25**, 31–36 (1995).
43. Store, G. & Boysen, M. Mandibular osteoradionecrosis: clinical behaviour and diagnostic aspects. *Clin Otolaryngol Allied Sci* **25**, 378–384 (2000).
44. Hart, G. B. & Mainous, E. G. The treatment of radiation necrosis with hyperbaric oxygen (OHP). *Cancer* **37**, 2580–2585 (1976).
45. Pasquier, D. *et al.* Hyperbaric oxygen therapy in the treatment of radio-induced lesions in normal tissues: a literature review. *Radiotherapy and Oncology* **72**, 1–13 (2004).
46. Marx, R. E. & Ames, J. R. The use of hyperbaric oxygen therapy in bony reconstruction of the irradiated and tissue-deficient patient. *YJOMS* **40**, 412–420 (1982).
47. Delanian, S., Chatel, C., Porcher, R., Depondt, J. & Lefaix, J.-L. Complete Restoration of Refractory Mandibular Osteoradionecrosis by Prolonged Treatment with a Pentoxifylline-Tocopherol-Clodronate Combination (PENTOCLO):Phase II Trial. *Radiation Oncology Biology* **80**, 832–839 (2011).
48. Schortinghuis, J., Stegenga, B., Raghoobar, G. M. & de Bont, L. G. M. ULTRASOUND STIMULATION OF MAXILLOFACIAL BONE HEALING. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine* **14**, 63–74 (2003).
49. Mani-Babu, S., Morrissey, D., Waugh, C., Screen, H. & Barton, C. The Effectiveness of Extracorporeal Shock Wave Therapy in Lower Limb Tendinopathy: A Systematic Review. *Am J Sports Med* (2014). doi:10.1177/0363546514531911
50. Bannuru, R. R., Flavin, N. E., Vaysbrot, E., Harvey, W. & McAlindon, T. High-energy extracorporeal shock-wave therapy for treating chronic calcific tendinitis of the shoulder: a systematic review. *Ann. Intern. Med.* **160**, 542–549 (2014).
51. Al-Abbad, H. & Simon, J. V. The effectiveness of extracorporeal shock wave therapy on chronic achilles tendinopathy: a systematic review. *Foot Ankle Int* **34**, 33–41 (2013).

52. Ludwig, J. *et al.* High-energy shock wave treatment of femoral head necrosis in adults. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 119–126 (2001).
53. Wang, C.-J. *et al.* Treatment for osteonecrosis of the femoral head: comparison of extracorporeal shock waves with core decompression and bone-grafting. *J Bone Joint Surg Am* **87**, 2380–2387 (2005).
54. Vulpiani, M. C. *et al.* Extracorporeal shock wave therapy in early osteonecrosis of the femoral head: prospective clinical study with long-term follow-up. *Arch Orthop Trauma Surg* **132**, 499–508 (2012).
55. Choukroun, J. *et al.* Utilisation des ondes de chocs pour le traitement des ostéonécroses de la mandibule. Une approche non invasive. *Implantology* **61**,
56. Hidalgo, D. A. & Pusic, A. L. Free-flap mandibular reconstruction: a 10-year follow-up study. *Plastic and Reconstructive Surgery* **110**, 438–49– discussion 450–1 (2002).
57. Cariou, J. L. Transferts ou lambeaux libres de et avec péronéou fibula. Anatomie chirurgicale, techniques de prélèvement, indications en chirurgie reconstructrice. *EMC Stomatologie / Odontologie* 1–38 (2012).
58. David, D. J., Tan, E., Katsaros, J. & Sheen, R. Mandibular reconstruction with vascularized iliac crest: a 10-year experience. *Plastic and Reconstructive Surgery* **82**, 792–803 (1988).
59. Jewer, D. D. *et al.* Orofacial and mandibular reconstruction with the iliac crest free flap: a review of 60 cases and a new method of classification. *Plastic and Reconstructive Surgery* **84**, 391–403– discussion 404–5 (1989).
60. Mertens, C. *et al.* Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery. *J Craniomaxillofac Surg* 1–7 (2013). doi:10.1016/j.jcms.2013.08.010
61. Bayol, J. C., Sury, F., Petraud, A., Laure, B. & Goga, D. Le lambeau libre antérolatéral de cuisse enreconstruction faciale : particularités techniques du prélèvement et résultats à propos de six cas. *Ann Chir Plast Esthet* **56**, 504–511 (2011).
62. Jisander, S., Grenthe, B. & Salemark, L. Treatment of mandibular osteoradionecrosis by cancellous bone grafting. *YJOMS* **57**, 936–42– discussion 942–3 (1999).
63. Mendonça, J. J. & Juiz-Lopez, P. Regenerative Facial Reconstruction of Terminal Stage Osteoradionecrosis and Other Advanced Craniofacial Diseases with Adult Cultured Stem and Progenitor Cells. *Plastic and Reconstructive Surgery* **126**, 1699–1709 (2010).

64. Cariou, J. L., Payement, G., Rochebilière, A. & Bellavoit, A. [Choice of free composite flap in the reconstruction of loss of substance in the mandible. Apropos of 28 cases]. *Ann Chir Plast Esthet* **39**, 449–460 (1994).
65. Nestlé Nutritional Institute. MNA Mini Nutritional Assessment. 1–1 (2011).
66. Epstein, J. B., Wong, F. L. & Stevenson-Moore, P. Osteoradionecrosis: clinical experience and a proposal for classification. *YJOMS* **45**, 104–110 (1987).
67. Group, R. T. O. LENT SOMA scales for all anatomic sites. *Radiation Oncology Biology* **31**, 1049–1091 (1995).
68. David, L. A., Sàndor, G. K., Evans, A. W. & Brown, D. H. Hyperbaric oxygen therapy and mandibular osteoradionecrosis: a retrospective study and analysis of treatment outcomes. *J Can Dent Assoc* **67**, 384 (2001).
69. Reuther, T., Schuster, T., Mende, U. & Kübler, A. Osteoradionecrosis of the jaws as a side effect of radiotherapy of head and neck tumour patients—a report of a thirty year retrospective review. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* **32**, 289–295 (2003).
70. Annane, D. Hyperbaric Oxygen Therapy for Radionecrosis of the Jaw: A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Trial From the ORN96 Study Group. *J Clin Oncol* **22**, 4893–4900 (2004).
71. Katsura, K. *et al.* Relationship between oral health status and development of osteoradionecrosis of the mandible: A retrospective longitudinal study. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology* **105**, 731–738 (2008).
72. Wong, J. K., Wood, R. E. & McLean, M. Conservative management of osteoradionecrosis. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology* **84**, 16–21 (1997).
73. Silvestre-Rangil, J. & Silvestre, F. J. Clinico-therapeutic management of osteoradionecrosis: A literature review and update. *Med Oral* e900–e904 (2009). doi:10.4317/medoral.17257
74. Celik, N. *et al.* Osteoradionecrosis of the mandible after oromandibular cancer surgery. *Plastic and Reconstructive Surgery* **109**, 1875–1881 (2002).
75. Ménégos, F. *et al.* [Lip, oral cavity and pharynx cancers in France: incidence, mortality and trends (period 1975-1995)]. *Bull Cancer* **89**, 419–429 (2002).
76. Barthélemy, I., Sannajust, J. P., Revol, P. & Mondié, J. M. Cancers de la cavité buccale. Préambule, épidémiologie, étude clinique. *EMC Stomatologie / Odontologie* 1–14

77. Wood, G. A. & Liggins, S. J. Does hyperbaric oxygen have a role in the management of osteoradionecrosis? *Br J Oral Maxillofac Surg* **34**, 424–427 (1996).
78. van Merkesteyn, J. P., Bakker, D. J. & Borgmeijer-Hoelen, A. M. Hyperbaric oxygen treatment of osteoradionecrosis of the mandible. Experience in 29 patients. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology* **80**, 12–16 (1995).
79. Deneuve, S. *et al.* Management of parotid gland surgery in a university teaching hospital. *Eur Arch Otorhinolaryngol* **267**, 601–605 (2010).
80. Ricardi, U., Filippi, A. R., Piva, C. & Franco, P. The Evolving Role of Radiotherapy in Early Stage Hodgkin's Lymphoma. *Mediterr J Hematol Infect Dis* **6**, e2014035 (2014).
81. Chrcanovic, B. R., Reher, P., Sousa, A. A. & Harris, M. Osteoradionecrosis of the jaws--a current overview--part 1: Physiopathology and risk and predisposing factors. *Oral Maxillofac Surg* **14**, 3–16 (2010).
82. Vudiniabola, S., Pirone, C., Williamson, J. & Goss, A. N. Hyperbaric oxygen in the prevention of osteoradionecrosis of the jaws. *Aust Dent J* **44**, 243–247 (1999).
83. Jansma, J. *et al.* Protocol for the prevention and treatment of oral sequelae resulting from head and neck radiation therapy. *Cancer* **70**, 2171–2180 (1992).
84. Madrid, C., Abarca, M. & Bouferrache, K. Osteoradionecrosis: An update. *Oral Oncology* **46**, 471–474 (2010).
85. Lyons, A. & Ghazali, N. Osteoradionecrosis of the jaws: current understanding of its pathophysiology and treatment. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* **46**, 653–660 (2008).
86. Nooh, N. Dental implant survival in irradiated oral cancer patients: a systematic review of the literature. *Int J Oral Maxillofac Implants* **28**, 1233–1242 (2013).
87. Chambrone, L., Mandia, J., Shibli, J. A., Romito, G. A. & Abrahao, M. Dental implants installed in irradiated jaws: a systematic review. *J. Dent. Res.* **92**, 119S–30S (2013).
88. Ben Slama, L., Hasni, W., De Labrouhe, C., Bado, F. & Bertrand, J. C. [Osteoradionecrosis and dental implants]. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* **109**, 387–91– discussion 391–2 (2008).
89. Pitak-Arnnop, P. *et al.* Management of osteoradionecrosis of the jaws: An analysis of evidence. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)* **34**, 1123–1134 (2008).

90. Aitasalo, K., Niinikoski, J., Grénman, R. & Virolainen, E. A modified protocol for early treatment of osteomyelitis and osteoradionecrosis of the mandible. *Head Neck* **20**, 411–417 (1998).
91. Ashamalla, H. L., Thom, S. R. & Goldwein, J. W. Hyperbaric oxygen therapy for the treatment of radiation-induced sequelae in children. The University of Pennsylvania experience. *Cancer* **77**, 2407–2412 (1996).
92. Beumer, J., Harrison, R., Sanders, B. & Kurrasch, M. Osteoradionecrosis: predisposing factors and outcomes of therapy. *Head Neck Surg* **6**, 819–827 (1984).
93. Hao, S. P. *et al.* Systematic management of osteoradionecrosis in the head and neck. *Laryngoscope* **109**, 1324–7– discussion 1327–8 (1999).
94. London, S. D., Park, S. S., Gampper, T. J. & Hoard, M. A. Hyperbaric oxygen for the management of radionecrosis of bone and cartilage. *Laryngoscope* **108**, 1291–1296 (1998).
95. Mounsey, R. A., Brown, D. H., O'Dwyer, T. P., Gullane, P. J. & Koch, G. H. Role of hyperbaric oxygen therapy in the management of mandibular osteoradionecrosis. *Laryngoscope* **103**, 605–608 (1993).
96. Santamaria, E., Wei, F. C. & Chen, H. C. Fibula osteoseptocutaneous flap for reconstruction of osteoradionecrosis of the mandible. *Plastic and Reconstructive Surgery* **101**, 921–929 (1998).
97. Ang, E. *et al.* Reconstructive options in the treatment of osteoradionecrosis of the craniomaxillofacial skeleton. *British Journal of Plastic Surgery* **56**, 92–99 (2003).
98. Chang, D. W., Oh, H. K., Robb, G. L. & Miller, M. J. Management of advanced mandibular osteoradionecrosis with free flap reconstruction. *Head Neck* **23**, 830–835 (2001).
99. Girod, A., Boulétreau, P., Freidel, M. & Breton, P. [Vascularized osseous flaps for mandibular reconstruction after osteoradionecrosis]. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* **105**, 255–268 (2004).
100. Koka, V. N., Deo, R., Lusinchi, A., Roland, J. & Schwaab, G. Osteoradionecrosis of the mandible: study of 104 cases treated by hemimandibulectomy. *J Laryngol Otol* **104**, 305–307 (1990).
101. Shaha, A. R. *et al.* Resection and immediate microvascular reconstruction in the management of osteoradionecrosis of the mandible. *Head Neck* **19**, 406–411 (1997).
102. Militsakh, O. N., Wallace, D. I., Kriet, J. D., Tsue, T. T. & Girod, D. A. The role of the osteocutaneous radial forearm free flap in the treatment of mandibular osteoradionecrosis. *Otolaryngol Head Neck Surg* **133**, 80–83 (2005).

NOM : FAUVEL

PRENOM : Fabien

TITRE : L'Ostéoradionécrose Mandibulaire : évaluation de la prise en charge thérapeutique au CHU de Nantes

RESUME

L'ostéoradionécrose mandibulaire ne répond actuellement à aucun protocole thérapeutique adapté aux différentes formes cliniques et radiologiques de la maladie.

Tous les diagnostics d'ostéoradionécrose mandibulaire traités dans le service de chirurgie maxillo-faciale du CHU de Nantes ont été répertoriés de manière rétrospective et prospective afin d'évaluer les traitements reçus et de proposer un protocole diagnostique et thérapeutique.

Nous avons recensé 162 lésions dont 85% ont été guéries. Les thérapeutiques médicales ont été efficaces dans 6% à 65% des cas selon le type de traitement. Les traitements chirurgicaux ont permis la guérison dans 29% à 78% des cas selon l'importance du geste.

Le protocole diagnostique proposé associe une évaluation clinique du score SOMA à une nouvelle classification radiologique basée sur le pourcentage de lyse osseuse. Le protocole thérapeutique proposé s'articule autour de 3 thérapeutiques : traitement antioxydant (protocole PENTOCLO), chirurgical non interrupteur ou interrupteur.

MOTS CLES

Ostéoradionécrose mandibulaire ; Protocole diagnostique et thérapeutique ; Lyse osseuse ; score SOMA