

UNIVERSITE DE NANTES  
UNITE DE FORMATION ET DE RECHERCHE D'ODONTOLOGIE

---

ANNEE 2009

THESE N° 2

**ÉTIOPATHOGÉNIE DES OSTÉITES POST-RADIQUES :  
ANALYSE DE LA LITTÉRATURE.**

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE  
DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée  
et soutenue publiquement par

**Mademoiselle AÏSSAOUI IMEN**

*née le 23 juin 1983*

le 11 janvier 2010 devant le jury ci-dessous :

Monsieur le Professeur Bernard GIUMELLI,  
président et directeur de thèse

Monsieur le Professeur Pierre WEISS, assesseur

Monsieur le Professeur Assem SOUEIDAN, assesseur

Monsieur le Docteur Pierre LE BARS, assesseur

Madame le Docteur Emmanuelle LEROUXEL, assesseur

## TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	5
I. GENERALITES SUR L'OSTEORADIONECROSE.....	6
1.1. Définition.....	6
1.2. Description clinique.....	7
1.2.1. Les ORN précoces.....	7
1.2.2. Les ORN tardives.....	7
1.3. Fréquence.....	8
1.3.1. Données sur l'incidence.....	8
1.3.2. Notion de délai de survenue de l'ORN.....	9
1.4. Classifications cliniques.....	10
II. LE TISSU OSSEUX.....	11
2.1. Définition.....	11
2.2. Les constituants.....	11
2.2.1. Les cellules.....	11
2.2.2. La matrice extracellulaire .....	12
2.3. Les différents tissus osseux.....	12
2.4. Formation et modification du tissu osseux mandibulaire.....	14
2.4.1. Formation du tissu osseux mandibulaire.....	14
2.4.2. Croissance et remodelage osseux.....	14
2.4.2.1. Croissance de la mandibule.....	14
2.4.2.2. Remodelage osseux et mandibule.....	15
2.4.2.2.1. Principes généraux du remodelage osseux.....	15
2.4.2.2.2. Spécificité de l'os alvéolaire mandibulaire.....	16
2.5. Vascularisation et innervation de la mandibule.....	16
III. RADIOTHERAPIE ET MODES D'IRRADIATION.....	18
3.1. Généralités sur la radiothérapie.....	18
3.2. Mécanisme d'action des rayonnements.....	18

3.2.1. Au niveau moléculaire.....	18
3.2.2. Au niveau cellulaire.....	19
3.3. Radiothérapie externe transcutanée.....	21
3.3.1. Définition.....	21
3.3.2. Matériel d'irradiation.....	22
3.3.2.1. Télécobaltothérapie.....	22
3.3.2.2. Accélérateur linéaire.....	22
3.3.3. Protocole .....	22
3.3.3.1. Détermination du volume cible et positionnement du patient.....	22
3.3.3.2. Détermination de la dose.....	22
3.3.3.3. Protocole de l'irradiation conventionnelle.....	22
3.3.3.4. Protocole d'un nouveau procédé : Radiothérapie Conformationnelle à Modulation d'Intensité.....	23
3.4. Curithérapie.....	24
3.4.1. Définition.....	24
3.4.2. Indication.....	24
3.4.3. Principe.....	24
3.5. Les effets de la radiothérapie sur les tissus.....	25
3.5.1. Sur la peau.....	26
3.5.2. Sur la muqueuse.....	27
3.5.3. Sur la flore microbienne.....	28
3.5.4. Sur les glandes salivaires.....	29
3.5.5. Sur les dents.....	30
3.5.6. Sur la sensibilité au goût.....	31
3.5.7. Sur l'os.....	32
3.5.8. Sur les muscles et les articulations temporo-mandibulaires .....	33
3.5.9. Sur les vaisseaux et les nerfs.....	33
3.5.10. Quelques classifications des complications induites par la radiothérapie .....	34
IV. ETIOLOGIE ET PATHOGENIE DES OSTEITES POST-RADIQUE.....	38
4.1. Étiologie.....	38
4.1.1. Facteurs prédisposant .....	38

4.1.1.1. Liés au patient.....	38
4.1.1.1.1. Tabac – alcool.....	38
4.1.1.1.2. État et hygiène bucco-dentaire.....	39
4.1.1.1.3. Pathologies chroniques associées .....	40
4.1.1.2. Liés à la tumeur.....	41
4.1.1.2.1. Localisation de la tumeur primitive.....	41
4.1.1.2.2. Volume de la tumeur primitive.....	42
4.1.1.2.3. Stade de la tumeur primitive.....	43
4.1.1.3. Liés aux modalités de la radiothérapie .....	44
4.1.1.3.1. Nature du rayonnement.....	44
4.1.1.3.2. Dose totale.....	45
4.1.1.3.3. Fractionnement.....	46
4.1.1.3.4. Taille du champ d'irradiation.....	47
4.1.1.4. Autres facteurs.....	47
4.1.1.4.1. Liés aux facteurs thérapeutiques associés.....	47
4.1.1.4.1.1. Chirurgie de la tumeur.....	47
4.1.1.4.1.2. Curiethérapie complémentaire.....	48
4.1.1.4.1.3. Chimiothérapie concomitante.....	48
4.1.1.4.2. Liés au maxillaire concerné.....	49
4.1.1.4.2.1. Lié à la densité osseuse.....	49
4.1.1.4.2.2. Lié à la vascularisation.....	49
4.1.1.4.3. Liés à la présence ou non de dents.....	49
4.1.2. Facteurs aggravant.....	50
4.1.2.1. Gestes chirurgicaux.....	50
4.1.2.1.1. Extractions dentaires.....	50
4.1.2.1.2. Chirurgie de la tumeur.....	54
4.1.2.1.3. Biopsie.....	55
4.1.2.2. Traumatisme prothétique.....	55
4.1.2.3. Microtraumatismes.....	56
4.1.2.4. Complications infectieuses des parodontopathies et des implants.....	56
4.1.3. Cas des ORN spontanées.....	57
4.2. Pathogénie.....	58
4.2.1. Théorie de MARX, 1983 : les trois « H ».....	59

4.2.1.1. Irradiation.....	60
4.2.1.2. Formation d'un tissu hypoxique, hypovasculaire et hypocellulaire.....	60
4.2.1.3. Traumatisme.....	61
4.2.1.4. Blessure qui ne cicatrise pas.....	62
4.2.2. Théorie de DAMBRAIN, 1993 : les deux « I ».....	64
4.2.2.1. Aspects radiologiques de l'ORN.....	65
4.2.2.2. Analyse microradiographique.....	65
4.2.2.3. Les mécanismes d'altération du tissu osseux irradié.....	66
4.2.2.3.1. La résorption ostéoclastique.....	66
4.2.2.3.2. La lyse périostéocytaire.....	66
4.2.2.3.3. La résorption chimique.....	67
4.3. Étude de GOLDWASER (2007) et données actuelles sur l'étiopathogénie.....	68
4.3.1. Étude de GOLDWASER.....	68
4.3.2. Données actuelles sur l'étiopathogénie.....	69
4.3.2.1. Rôle des bactéries.....	70
4.3.2.2. Rôle des ostéoclastes.....	72
CONCLUSION.....	75

## **INTRODUCTION** [77, 30]

Les cancers de la cavité buccale font partie des cancers des voies aéro-digestives supérieures comprenant également le pharynx et le larynx. Ils concernent le plancher de la bouche, la langue mobile, les amygdales, le palais, les joues, les gencives et les lèvres.

Des données épidémiologiques récentes montrent que les cancers de la cavité buccale représentent 5,5% des cancers incidents et 3,5% des décès par cancer. On remarque également un phénomène qui tend à s'accroître avec les années : la diminution de l'incidence pour les hommes alors que celle-ci augmente pour les femmes. Cette évolution est liée aux changements des comportements concernant la consommation de tabac et d'alcool.

La France est le premier pays européen en termes d'incidence et de mortalité pour les cancers de la lèvre, de la bouche et du pharynx. Ceci a conduit au développement de la prévention des cancers de la cavité buccale.

Le traitement des tumeurs malignes reste un défi. Il fait appel à trois techniques thérapeutiques : la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie. L'ostéite post-radique des maxillaires est une complication de l'irradiation des cancers cervico-faciaux. Elle est grave, invalidante et douloureuse. La qualité de vie de ces patients est profondément altérée par cette toxicité radique. Il s'avère donc essentiel de connaître le mécanisme étiopathogénique afin de mieux traiter ces effets secondaires et surtout de les prévenir.

L'objectif de ce travail est de faire l'analyse de la littérature sur l'état des données actuelles concernant l'étiopathogénie des ostéites post-radiques. Au préalable, il est primordial de donner quelques éléments importants concernant les deux bases étymologiques de cette complication : l'os et la radiothérapie.

# **I. GENERALITES SUR L'OSTEITE POST-RADIQUE.**

## **1.1. Définition.**

Dans ce travail, nous utiliserons indifféremment le terme d'ostéite post-radique et celui d'ostéoradionécrose (ORN).

En 1922, REGAUD décrit pour la première fois un cas d'ORN mandibulaire en l'associant à un trouble vasculaire consécutif à une irradiation du tissu osseux.

CACHIN ET VANDERBROUCK (1971) définissent l'ostéoradionécrose mandibulaire comme une lésion ostéolytique du maxillaire inférieur décelable par l'examen radiologique et survenant dans les suites, plus ou moins lointaines, du traitement par les radiations d'un cancer cervico-facial, en dehors de toute récurrence tumorale au niveau de l'os ou même des régions voisines [11].

Pour MARX (1983), l'ORN résulte d'un déséquilibre complexe des mécanismes homéostatiques et métaboliques provoqué par un « trauma » issu de radiations ionisantes. Cette définition souligne deux cas que l'on ne peut assimiler à l'ORN mandibulaire. Tout d'abord, dans le cas d'un processus ostéolytique mandibulaire qui évolue en même temps qu'une récurrence tumorale. Il est alors impossible de pouvoir distinguer la radionécrose de l'ostéolyse cancéreuse. D'autre part, cette définition exclut les simples expositions osseuses, car dans la majorité des cas, cette dénudation persiste sans donner de lésion osseuse évidente [66].

Pour CURTI et coll. (1997), EPSTEIN et coll. (1997), le terme « ostéoradionécrose » est utilisé pour décrire la présence d'une exposition osseuse dans le champ d'irradiation, que ne se cicatrise pas au-delà de 3 mois [20, 27].

Pour EPSTEIN et coll. (1997) et THORN et coll. (2000), l'ORN se définit comme une nécrose ischémique de l'os. A ce stade du diagnostic, la nécrose peut concerner aussi bien l'os superficiel que profond. De même, il peut s'agir d'un phénomène chronique ou actif pouvant parfois mener à la fracture pathologique [27, 91].

Pour VANDERPUYE et coll. (2000), l'ORN est une nécrose osseuse suite à une irradiation et en l'absence de tumeur persistante ou récurrente. Dans 90% des cas, elle est secondaire à un traumatisme [92].

DELANIAN et coll. (2002) définissent l'ORN comme une nécrose osseuse induite par les radiations ionisantes qui est « l'aboutissement ultime d'un échec de cicatrisation,

phénomène chronique dynamique, correspondant à la rupture d'un équilibre cellulaire et matriciel qui conduit à une perte de substance ou mort tissulaire » [23].

STORE et coll. (2005) ont montré que tous les cas d'ORN ne sont pas forcément associés à une exposition osseuse : ils rapportent que pour un tiers des ORN, la muqueuse est intacte.

L'évolution des définitions de l'ORN au cours du temps montre bien à quel point le diagnostic peut-être parfois difficile, mais doit être réalisé au début de la maladie. En même temps que ces définitions s'affinent, sont proposées également différentes classifications cliniques visant à guider l'attitude thérapeutique. Mais on constate bien leurs limites, car il reste à expliquer pourquoi certains patients pourtant classés initialement dans le même stade clinique, répondent mal à un traitement bien conduit.

## **1.2. Description clinique.**

Sur le plan clinique, on décrit, comme le montre la figure 1, deux types d'ostéoradionécrose : les ORN précoces et les ORN tardives [5, 65].

### **1.2.1. Les ORN précoces .**

Les ostéoradionécroses « précoces » ou ostéoradionécroses vraies surviennent dans les semaines ou les mois suivants l'irradiation. Elles sont rares et sont le plus souvent imputables à une faute technique ou tactique de l'irradiation. Elles font suite à une "radioépithélite" et une radiomucite, et s'accompagnent de phénomènes douloureux non atténuables par les antalgiques usuels. La dénudation osseuse s'installe à contours irréguliers et à fond grisâtre laissant apparaître un os blanc jaunâtre de consistance plus ou moins dure.

### **1.2.2. Les ORN tardives.**

Les ostéoradionécroses « tardives » sont les formes les plus fréquentes. Elles surviennent en moyenne 2 ans après l'irradiation à la suite généralement d'un traumatisme (extraction dentaire, prothèse défectueuse...) provoquant une effraction muqueuse puis un processus ostéolytique. Des lésions ostéoradionécrotiques peuvent même apparaître 5, 10 voire 20 ans après l'irradiation. Ce processus chronique est souvent hyperalgique et s'accompagne de phénomènes inflammatoires et infectieux au niveau des tissus pérимандibulaires.

DAMBRAIN (1993) ne constate aucun rapport entre le temps de latence (entre la radiothérapie et la complication) et la précocité de l'examen de dépistage du cancer.

En revanche, ce temps de latence est fonction des interventions chirurgicales préparatoires ou consécutives à l'irradiation, du mode d'irradiation et de la dose utilisée [22].

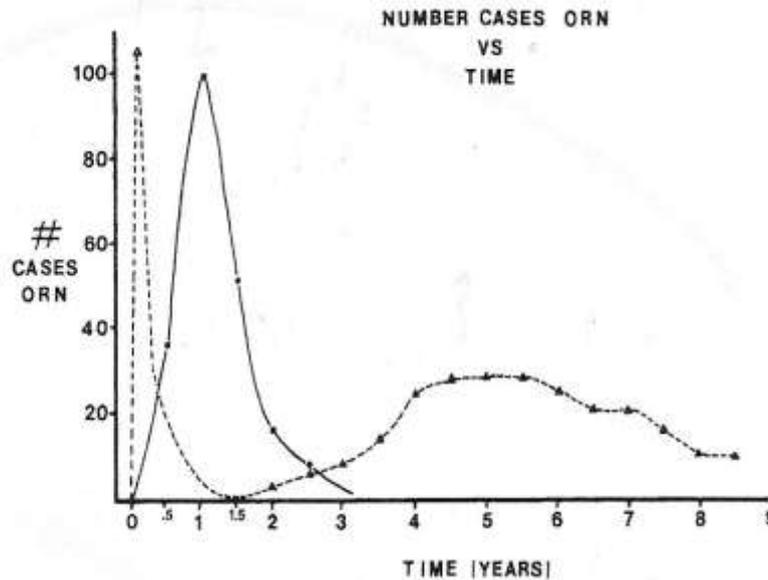


Fig. 1 : nombre de cas d'ORN dans le temps (années)

Les deux premiers pics du graphique expriment l'ORN précoce. La seconde élévation de la ligne interrompue exprime l'ORN tardive.

### **1.3. Fréquence.**

#### **1.3.1. Données sur l'incidence.**

L'incidence et la prévalence de l'ostéoradionécrose des maxillaires après une irradiation pour traiter un cancer cervico-facial restent difficiles à déterminer.

Dans les années 1970, un progrès sensible a été constaté grâce aux techniques de protection fluorée réduisant les caries dentaires. Ainsi, une diminution sensible de la fréquence des ORN en a été notée chez les patients coopérants [19].

Dans la littérature, les chiffres mesurant l'incidence sont très variables. Les éléments pris en compte par chaque étude diffèrent : mode d'irradiation, coopération du patient, l'état bucco-dentaire avant et après l'irradiation.

MARX et coll. établissent d'après les données de la littérature en 1987, une incidence allant de 3% à 10% [57]. CURI et coll. (1997) rapportent que l'incidence des ORN varie dans la littérature de 1% à 30% [19].

En 2006, BONAN détermine d'après les études une incidence variable de 4,4 à 22%. Dans l'étude qu'il a menée, il obtient une incidence de 21,3%. Il justifie ce chiffre élevé par le fait que les patients qu'il a suivis venaient de milieux socio-économique modestes et que leur profil d'hygiène bucco-dentaire était relativement médiocre [8]. Pour RAYATT et coll., et PERRIER (2007), la littérature rapporte des taux d'incidence de 1 à 37% [66, 69].

CLAYMAN (1997) donnait une incidence de 11,8% avant 1968 et 5,4% après. Pour BLANCHART (2008), les études ont montré une incidence d'ORN de 5,4% à 11,8% alors que plus récemment, l'incidence était près de 3% [7].

En 2008, KOGA et coll. notent une incidence de survenue d'ORN de 4,2% (soit 17 cas sur 1316 patients) [45].

Dans la littérature, l'étude la plus représentative, qui a regroupé un panel de 830 patients, établit une incidence de 8,2% [8].

Malgré les chiffres qui peuvent différer selon les études cliniques, il ressort une diminution globale de survenue d'ORN au cours des trois dernières décennies.

Cela s'explique par plusieurs éléments importants :

- une meilleure compréhension de l'étiologie permettant une approche préventive ciblée et adaptée au patient
- le développement d'une approche pluri disciplinaire qui inclut non seulement le chirurgien, le radiothérapeute, mais également le chirurgien dentiste ainsi que les soignants amenés à encadrer le patient.
- les progrès de la radiothérapie et la mise en place de nouveaux protocoles.
- une meilleure éducation et implication des patients [8, 69]

### **1.3.2. Notion de délai de survenue de l'ORN.**

Un élément très important à souligner concernant l'ORN est le temps de latence entre l'irradiation et le diagnostic de l'ORN.

Toutes les études sont unanimes quant à la variation du délai de survenue de l'ORN allant de quelques semaines et quelques années voire décennie après l'irradiation [6, 49, 57]

DAMBRAIN (1993) explique que ce temps de latence varie également en fonction du mode d'irradiation et de la dose utilisée. Dans son étude, les patients ont été répartis en 2 groupes suivant que la dose reçue est inférieure ou supérieure à 65Gy. Il apparaît que les patients traités avec des doses plus faibles ont une évolution plus

favorable que les autres puisque la période de latence la plus courte y est de l'ordre de 3 ans [22].

PIRET (2008) explique que ce risque augmente considérablement à partir de 6 mois car c'est le temps nécessaire pour que les dégâts vasculaires et tissulaires soient établis. Ils considèrent un délai moyen de survenue d'ORN de 2 ans.

### **1.3. Classifications cliniques** [21].

Plusieurs auteurs ont donné classier les ORN selon leur stade d'évolution clinique.

Tout d'abord, WONG et coll. établiront une classification étiologique avec 4 types d'ORN allant de 1 à 4 :

- type 1 : nécrose en cours d'irradiation
- type 2 : récurrence tumorale
- type 3 : traumatisme
- type 4 : de novo

Puis EPSTEIN proposera une autre classification clinique du stade I au stade III :

- stade I : stabilisée, asymptomatique
- stade II : symptômes stables supérieure à trois mois
- stade III : évolutive

Enfin, BRETON et SEGUIN émettront une autre classification de l'ORN allant également du stade I au stade III :

- stade I : asymptomatique
- stade II : symptomatologie modérée
- stade III : symptomatologie sévère

Ces différentes classifications ont un seul objectif : caractériser le degré de sévérité de l'ostéoradionécrose.

## **II. LE TISSU OSSEUX.**

La radiothérapie va entraîner des effets délétères irréversibles du tissu osseux, en particulier au niveau de la mandibule. Afin de comprendre les mécanismes de fragilisation osseuse post-radique, il est indispensable de connaître aussi bien la structure de la mandibule et ses spécificités de remodelage physiologique.

### **2.1 Définition.**

Le tissu osseux est un tissu conjonctif calcifié. C'est le plus grand réservoir de calcium de l'organisme. Il est constitué d'une phase minérale ( $\text{Ca}^{2+}$ ) et d'une phase organique (cellules et matrice extracellulaire). Il est fortement hydraté : à peu près 50% de sa masse.

Il a 3 fonctions : mécanique, métabolique et de réserve.

### **2.2 Les constituants.**

Le tissu osseux est constitué de cellules et de matrice extracellulaire (MEC). Chez l'homme, l'os est composé de 22% de matrice organique, 69% de matrice inorganique et de 9% d'eau. L'os mature est un tissu dur constitué de matrice calcique majoritaire et de cellules peu nombreuses [23].

#### **2.2.1. Les cellules.**

La figure 2 montre les quatre types de cellules du tissu osseux : les ostéoblastes, les ostéocytes, les ostéoclastes et les cellules bordantes.

Les ostéoblastes sécrètent l'ensemble des constituants non organique de la matrice extracellulaire (MEC). Ces cellules peuvent évoluer de trois façons : soit se différencier en ostéocytes, soit se mettre au repos sous forme de cellules bordantes, soit mourir par apoptose.

Les ostéocytes sont des cellules différenciées, incapables de se diviser. Elles participent au maintien de la matrice osseuse et contribuent à l'homéostasie de la calcémie.

Les cellules bordantes sont des ostéoblastes au repos, susceptibles, si elles sont sollicitées, de redevenir des ostéoblastes actifs. Leurs fonctions sont la filtration, la nutrition et la protection.

Les ostéoclastes sont des cellules polarisées, mobiles et capables de se déplacer d'un site de résorption à un autre.

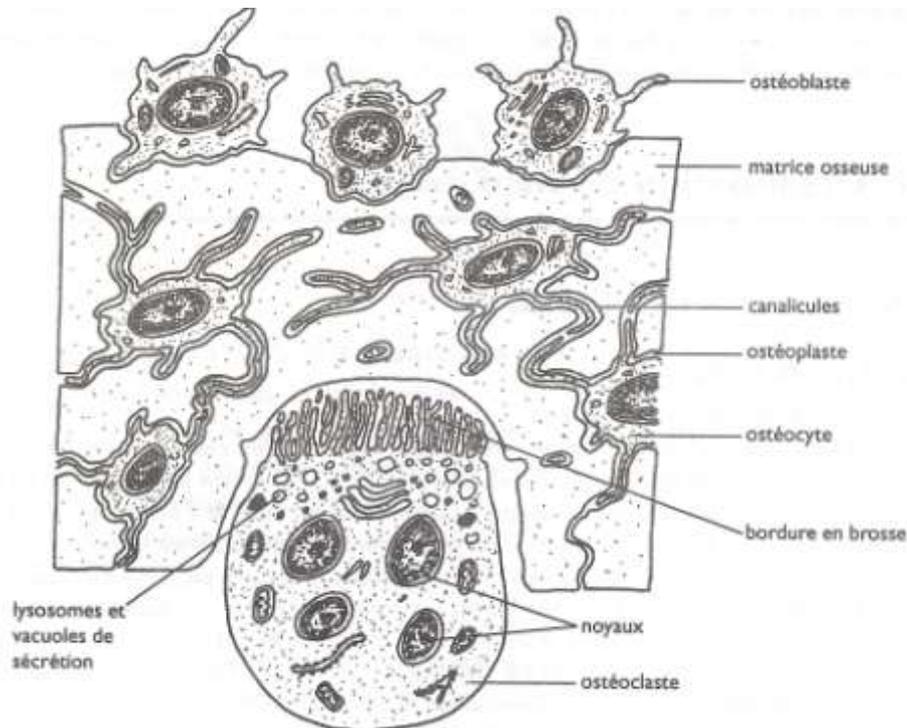


Fig. 2 : les cellules du tissu osseux (extrait de « Histologie », PRUGNOLLE H et THOREAU F, 1996)

### 2.2.2. La matrice extracellulaire.

La matrice extracellulaire (MEC) désigne l'ensemble des macromolécules extracellulaires du tissu conjonctif. Pour le tissu osseux, la MEC ou substance osseuse, est composée d'une partie organique et d'une partie minérale (inorganique).

La partie organique de la MEC est constituée essentiellement de collagène et de substance fondamentale composée de glycosaminoglycannes (GAG) et de protéoglycannes (PG). On y retrouve également des petites protéines conjuguées comme par exemple la fibronectine.

La partie inorganique est constituée de sels minéraux dont les plus abondants sont le calcium et le phosphore. L'os est un réservoir métabolique de sels minéraux : il contient 98% du calcium de l'organisme.

### **2.3. Les différents tissus osseux.**

Chez le fœtus ou le jeune enfant, l'os dit « primaire » est constitué de fibres orientées dans toutes les directions. Chez l'adulte, l'os est dit « lamellaire » car la matrice osseuse est disposée en lamelles superposées où les micro-fibrilles de collagène sont arrangées parallèlement selon une direction qui se modifie dans chaque lamelle successive. On distingue deux types de tissus osseux : l'os spongieux et l'os compact.

Le tissu osseux spongieux siège essentiellement dans les os courts et les os plats (sternum, ailes iliaques) ainsi que dans les épiphyses des os longs. Il est formé par un lacis tridimensionnel de spicules ou trabécules de tissu osseux, ramifiés et anastomosés, délimitant un labyrinthe d'espaces intercommunicants délimités par la moelle osseuse et les vaisseaux.

L'os compact est également appelé os cortical ou haversien. Il est constitué, comme le montre la figure 3, d'ostéones, du canal de HAVERS et des canaux de VOLKMAN. La disposition de ses différents composants lui assure un maximum de résistance.

Les ostéones de lamelles osseuses cylindriques disposées concentriquement autour du canal de Havers. Entre les lamelles, se situent les ostéoplastes contenant le corps cellulaire des ostéocytes.

Le canal de HAVERS contient des capillaires sanguins et des filets nerveux amyéliniques enrobés d'un peu de tissu conjonctif lâche. Les canaux de HAVERS sont reliés entre eux, avec la cavité médullaire et avec la surface de l'os.

Les canaux de VOLKMAN également appelés canaux transversaux sont les canaux qui relient les canaux de HAVERS à la surface osseuse.

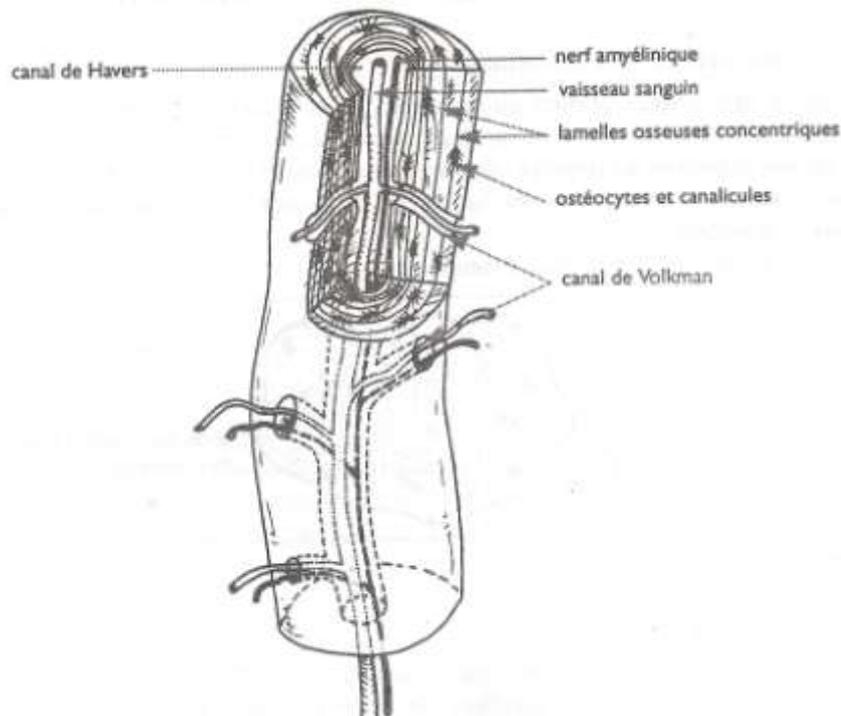


Fig. 3 : le système de havers

(Extrait de « Histologie », PRUGNOLLE H et THOREAU F, 1996)

## **2.4. Formation et modification du tissu osseux mandibulaire.**

### **2.4.1 Formation du tissu osseux mandibulaire.**

Tout d'abord, il y a l'ossification primaire qui s'observe principalement au cours de la vie fœtale. L'os remplace des tissus conjonctifs plus ou moins fibreux (ossification endoconjonctive ou membraneuse) ou du cartilage (ossification endocartilagineuse ou enchondrale).

Puis, il se produit l'ossification secondaire. C'est le remplacement d'un os existant par un nouveau tissu osseux après destruction par les ostéoclastes.

### **2.4.2. Croissance et remodelage osseux de la mandibule.**

#### **2.4.2.1. Croissance de la mandibule.**

La croissance de la mandibule se fait progressivement par une adaptation morphologique à la fonction (notamment la mastication) et à l'environnement (les dents et les muscles). L'ossification de la mandibule est mixte : en effet, elle est d'abord membraneuse puis enchondrale.

Cette croissance mandibulaire se fait dans les 3 sens de l'espace (cf. figure 4):

- dans le sens transversal : elle a lieu au niveau de la symphyse par des mécanismes d'apposition-résorption, jusqu'à la 1<sup>ère</sup> année.

- dans le sens sagittal : elle concerne les branches montantes qui vont peu à peu reculer par des mécanismes également d'apposition-résorption.
- dans le sens vertical : elle intéresse le rebord inférieur de la mandibule par des mécanismes d'apposition.

La croissance de la mandibule cesse habituellement à la fin de la puberté [17].

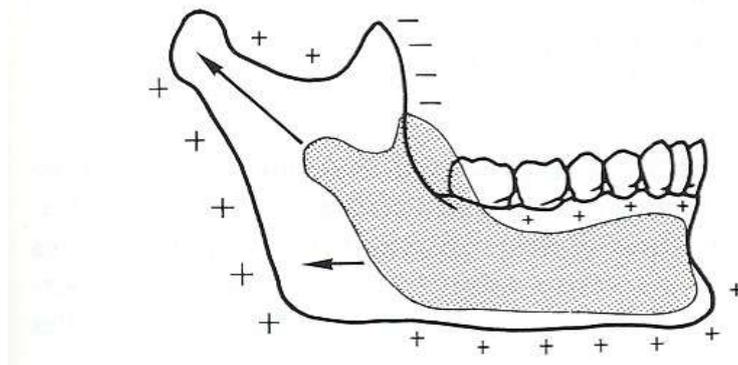


Fig. 4 : la croissance de la mandibule (extrait de « Manuel d'orthopédie dento-faciale, BASSIGNY F, 1991)

Répartition des zones d'apposition (+) et de résorption (-) au niveau de la mandibule

#### **2.4.2.2. Remodelage osseux et mandibule.**

##### **2.4.2.2.1. Principes généraux du remodelage osseux.**

Quel que soit le tissu osseux, spongieux ou compact, l'os est en constant renouvellement. C'est un phénomène génétiquement programmé. Le remodelage osseux est un mécanisme physiologique complexe qui fait intervenir des cellules, une matrice extracellulaire calcifiée et des facteurs systémiques et locaux de régulation. Ce remodelage permanent, dans lequel s'intriquent la résorption et la formation de tissu osseux, s'effectuent grâce à des unités fonctionnelles de remodelage où les ostéoclastes et les ostéoblastes sont étroitement associés. L'os est ainsi formé de millions d'unités fonctionnelles de remodelage, mobile et progressant dans le tissu osseux (les ostéoclastes étant à l'avant et les ostéoblastes à l'arrière). Les activités métaboliques de ces 2 populations cellulaires sont couplées dans l'espace et dans le temps.

Un cycle de remodelage dure environ 4 mois chez l'adulte, la phase de formation étant plus longue que celle de résorption.

On considère que 25% de l'os spongieux et 4% de l'os compact sont remodelés par an.

Voici les 4 étapes du remodelage du tissu osseux :

#### 1- PHASE D'ACTIVATION

Les précurseurs ostéoclastiques sont activés : ils se différencient en pré-ostéoclastes, puis en ostéoclastes et enfin en ostéoclastes actifs. L'activation des ostéoclastes se fait grâce aux ostéoblastes et aux facteurs ostéorésorbants.

Ainsi, à partir d'une surface osseuse « à l'état de veille » ou quiescente, cette phase conduit au recrutement d'ostéoclastes, qui vont « reconnaître » une surface destinée à être résorbée.

#### 2 - PHASE DE RESORPTION

Cette phase débute par une dissolution de la phase minérale par acidification du compartiment de résorption. Puis, la matrice organique est dégradée, mise à nu, sous l'action d'enzymes protéolytiques lysosomales.

#### 3 - PHASE D'INVERSION

Quand les ostéoclastes ont fini de creuser une lacune, ils meurent par apoptose et sont remplacés par des macrophages qui lissent le fond de la lacune. C'est au cours de cette phase que s'effectue le couplage entre la résorption et la formation, par transmission du signal inducteur de la formation osseuse.

#### 4 - PHASE DE FORMATION DU TISSU OSSEUX

La formation du tissu osseux est initiée par la production de MEC. Elle est liée à la prolifération et à l'activation des ostéoblastes. Elle est régulée par l'action des hormones (œstrogènes, vitamine D...) et des facteurs de croissance (BMP, FGF2, TGF...).

La minéralisation a lieu dans un deuxième temps. Elle se fait au niveau du front de minéralisation, à la jonction entre tissu ostéoïde et tissu minéralisé.

#### **2.4.2.2. Spécificité de l'os alvéolaire mandibulaire.**

La spécificité de l'os mandibulaire (et de l'os maxillaire) est la présence de dents reliées par des fibres ligamentaires. Il existe une migration physiologique des dents. L'os alvéolaire est le siège d'un remodelage permanent permettant l'équilibre entre l'ostéolyse et l'ostéogénèse. Il est constamment renouvelé en réponse à la demande fonctionnelle. Ainsi, l'os alvéolaire « naît, vit et meurt avec la dent ».

## 2.5 Vascularisation et innervation du tissu osseux : cas de la mandibule [18, 23].

La mandibule a un caractère spécifique concernant sa vascularisation compte tenu du fait que l'apport sanguin se fait par des branches terminales du système carotidien externe (cf. fig. 6).

La quasi-totalité de la région angulaire et la branche horizontale sont vascularisées par l'artère alvéolaire inférieure (vascularisation endostée).

La région symphysaire a une vascularisation multiple. D'une part, l'artère alvéolaire inférieure vascularise la médullaire et une partie de la corticale. D'autre part, la symphyse bénéficie d'une suppléance périostée provenant des attaches musculaires et des branches de l'artère faciale.

Ainsi au niveau de la branche horizontale et de l'angle mandibulaire, il n'y a pas de possibilité de suppléance périostée en cas d'hypovascularisation. Ce sont donc deux zones qui seront particulièrement fragile si on a une atteinte de la vascularisation.

De plus, il est important de souligner qu'il existe une diminution physiologique de la vascularisation supportée par l'artère alvéolaire inférieure avec l'âge : elle diminue significativement après 50 ans.

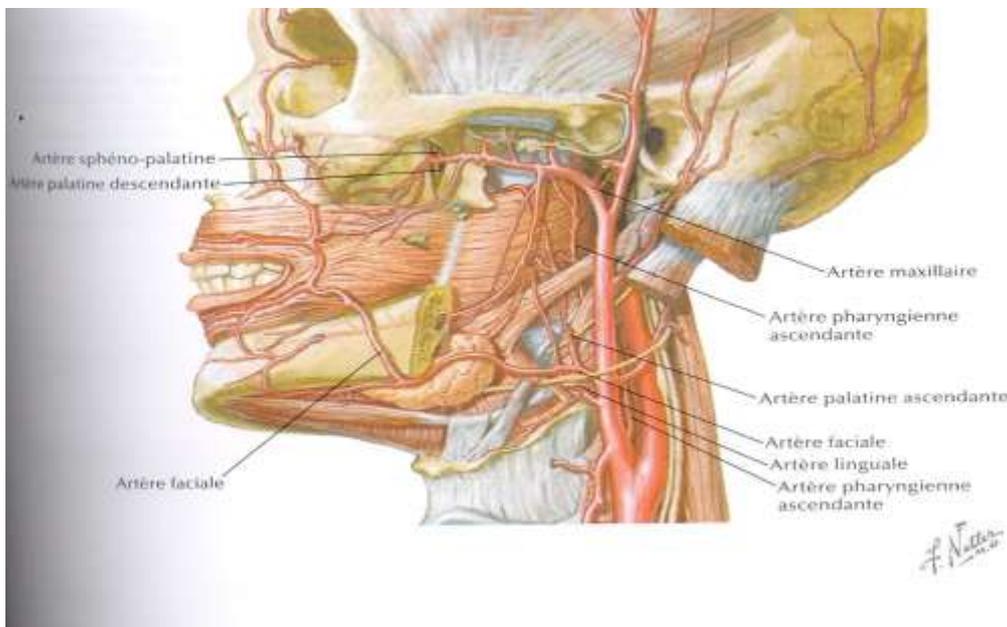


Fig. 6 : vascularisation artérielle de la mandibule (extrait de « Précis d'anatomie clinique de la tête et du cou », NORTON NS et NETTER FH, 2009)

La mandibule est innervée par le nerf mandibulaire ou V3 (3<sup>ème</sup> branche du nerf trijumeau V) indiqué dans la figure 7.

Ce nerf est responsable de l'innervation sensitive des dents et de la gencive adjacente. Il est également moteur pour les muscles de la mastication. Cependant, l'innervation sensitive de la région angulo-mandibulaire est assurée par le plexus cervical (rameaux de nerfs rachidiens cervicaux).

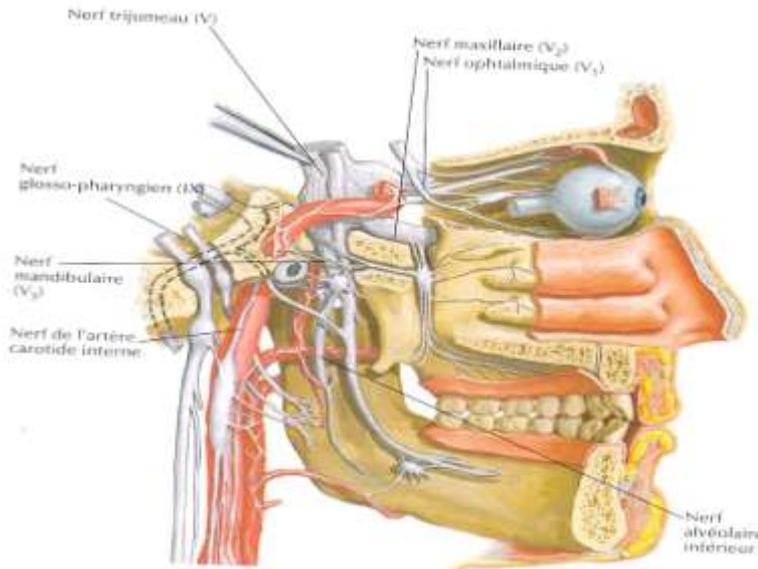


Fig. 7 : innervation de la mandibule (extrait de « Précis d'anatomie clinique de la tête et du cou », NORTON NS et NETTER FH, 2009).

### III. RADIOTHERAPIE ET MODE D'IRRADIATION.

#### **3.1. Généralités sur la radiothérapie** [15, 34].

La radiothérapie regroupe toutes les techniques médicales qui utilisent les radiations ionisantes à des fins thérapeutiques. On considère que plus de 60% des patients atteints de cancers de la cavité buccale nécessitent une radiothérapie. Le principe thérapeutique est l'utilisation de rayonnements ionisants afin de provoquer la mort des cellules cancéreuses.

La radiothérapie peut être utilisée seule ou en association avec la chirurgie et la chimiothérapie. Une approche pluridisciplinaire est privilégiée pour traiter les patients, afin d'obtenir les meilleurs résultats possibles.

Pour les cancers cervico-faciaux, deux techniques radiothérapeutiques sont utilisées: la radiothérapie externe et la radiothérapie interne (ou curiethérapie). L'unité de quantité d'énergie déposée par unité de masse est, dans le système international, le Gray (Gy) :

$$1 \text{ Gy} = 1 \text{ joule} / 1 \text{ kilogramme} = 100 \text{ rads}$$

### **3.2. Mécanisme d'action des rayonnements.**

Le but de la radiothérapie est de provoquer l'apoptose des cellules tumorales. Les tissus sains environnants n'étant pas épargnés, il s'agit donc d'un acte iatrogène où le rapport bénéfice-risque est en faveur de l'indication de l'irradiation. Cependant, il est indispensable que l'intégrité et la viabilité des tissus soient maintenues.

Un rayonnement ionisant est un flux de particules en mouvements capables de créer des ions dans les tissus qu'ils traversent. Les radiations ionisantes, utilisées de nos jours, sont essentiellement les photons et les électrons [53].

#### **3.2.1. Au niveau moléculaire.**

Les particules ionisantes provoquent une rupture de la structure des électrons en orbite autour des atomes dans le tissu (cf. figure 8). Ces atomes peuvent être dans les composants de la cellule comme l'ADN, l'ARN, les enzymes, ou dans les composants de la membrane cellulaire [42, 60] (cf. figure 10). On aboutit à la production de radicaux libres, par l'expulsion d'électrons qui entrent en collision avec des molécules d'eau (décomposition en  $H^+$  et  $OH^-$ ).

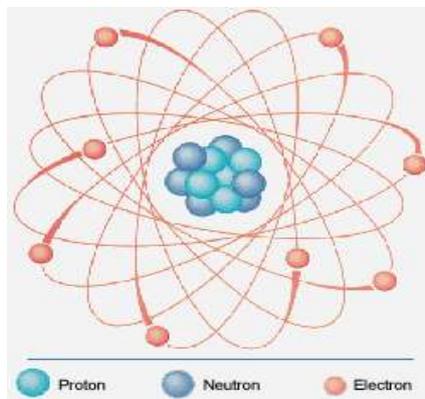


Fig. 8 : Représentation schématique d'un atome

Au niveau de l'ADN, on distingue deux types d'effets qui aboutissent à une altération du processus de duplication (cf. figure 9) :

- les effets directs : les molécules d'ADN sont clivées.
- les effets indirects : l'eau est dissociée en  $H^+$  et  $OH^-$

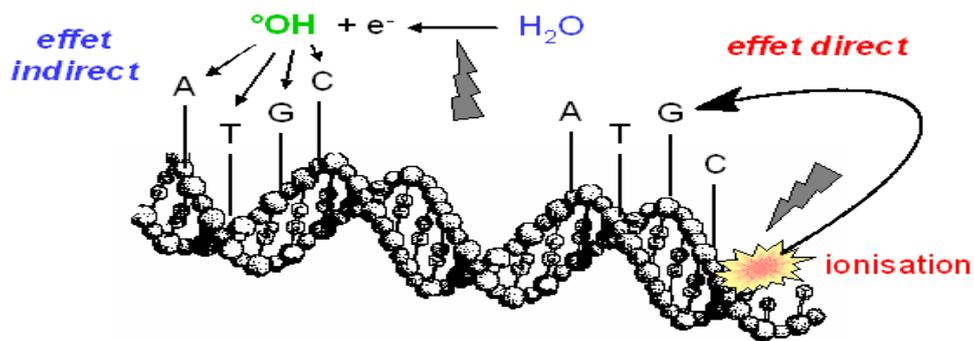


Fig. 9 : effets directs et indirects de l'irradiation sur l'ADN  
(cf. JEROME PLANES, attente autorisation)

### 3.2.2. Au niveau cellulaire.

La radiosensibilité de la cellule est fonction du cycle cellulaire (cf. figure 10). Elle est optimale pendant la mitose et pendant la phase de synthèse de l'ADN. Les cellules cancéreuses étant fréquemment en mitose et ayant une moins grande capacité de récupération sont plus sensibles aux radiations ionisantes que les cellules normales. Les lésions provoquées concernent aussi bien les cellules cancéreuses que les cellules normales. Cependant, le tissu sain a une capacité de régénération et de prolifération élevée lui permettant de se réparer entre les séances d'irradiation.

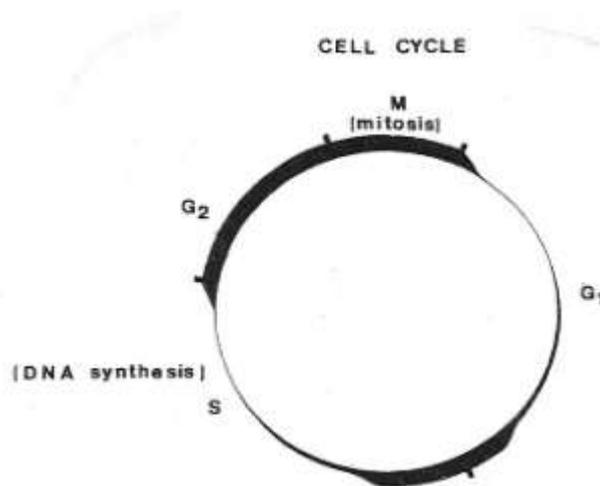


Fig. 10 : le cycle cellulaire.

Les plages épaissies indiquent les endroits où la radiosensibilité est plus importante  
(d'après [60])

Les phases du cycle cellulaire sont les suivantes :

- M : mitose, moment de la division cellulaire
- G1 et G2: croissance cellulaire : la cellule doit s'assurer sur toutes les conditions internes et externes sont adéquates pour la synthèse de l'ADN et la mitose
- S : phase de duplication de l'ADN

Les cellules endothéliales des vaisseaux se divisent rapidement et sont ainsi très sensibles aux radiations ionisantes.

La connaissance de mécanisme d'action des rayonnements est essentielle pour comprendre les raisons du fractionnement des doses en radiothérapie. En effet, la justification de faibles doses quotidiennes étalées sur plusieurs semaines relève de la radiobiologie et des « 5 RS » : réoxygénation, redistribution, recrutement, repopulation et régénération [40].

La plupart des patients reçoivent une dose curative de 50 à 70 Gy. Les doses sont fractionnées pendant une période de 5 à 7 semaines, une fois par jour, 5 jours par semaine, avec une dose de 2 Gy par jour [40].

### **3.3. Radiothérapie externe transcutanée.**

#### **3.3.1. Définition.**

C'est l'ensemble des techniques utilisant une source de rayonnement située à l'extérieur du malade et généralement à une certaine distance de lui.

Cette technique, qui est la plus couramment administrée, consiste à irradier le patient à l'aide d'un ou plusieurs faisceaux (cf. figure 11). En effet, en fonction de la profondeur et des dimensions de la masse tumorale à irradier, on peut utiliser deux sources d'irradiation : bombe au cobalt ou accélérateur de particules.

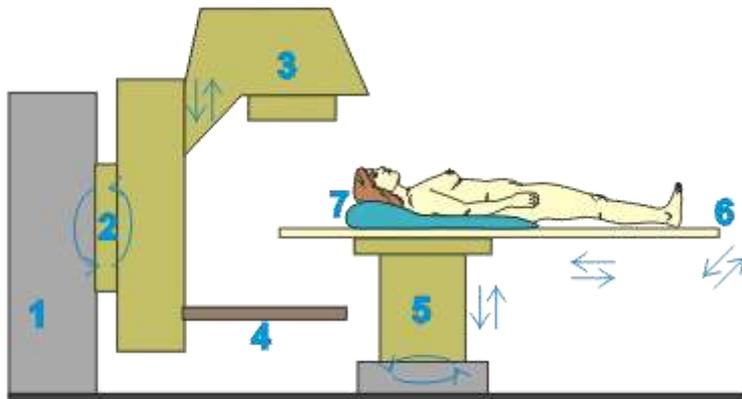


Fig. 11: schéma général d'un appareil de radiothérapie externe (extrait de <http://oncoprof.net>).

Légende :

- \* 1 statif très puissant
- \* 2 axes de rotation de 360°
- \* 3 sources de rayonnement
- \* 4 méthodes d'imagerie permettant de contrôler le volume irradié
- \* 5, 6, 7 : lit du patient réglable dans les 3 sens de l'espace, avec un système de contention pour un repositionnement précis.

### 3.3.2. Matériel d'irradiation.

#### 3.3.2.1. Télécobaltothérapie.

La source radioactive utilisée est le cobalt 60, radioélément artificiel produit à partir du cobalt 59 naturel, qui émet des photons gamma de très haute énergie (1,25MeV). Ainsi, ces particules vont être très pénétrantes et vont atteindre les lésions tumorales profondes.

#### 3.3.2.2. Accélérateurs linéaires.

Le principe repose sur l'accélération d'électrons produits par un canon à électrons. Ces électrons peuvent être utilisés directement ou être transformés en photons X. les

électrons sont utilisés pour le traitement des tumeurs superficielles et les rayons X pour celui des tumeurs profondes en épargnant au mieux les tissus superficiels. Ils ont l'avantage de ne pas dépendre d'une source épuisable et d'avoir une énergie supérieure à celui de cobalt (4 à 20 MeV).

### **3.3.3. Protocole.**

#### **3.3.3.1. Détermination du volume cible et positionnement du patient.**

Le volume cible est le volume à atteindre avec le rayonnement. Il comprend en général la tumeur, ses extensions infra-cliniques et les chaînes ganglionnaires satellites. Il doit être situé par rapport à des repères anatomiques pour déterminer les limites géométriques du faisceau d'irradiation. Ce repérage est réalisé avec un appareil de simulation, mais également en s'appuyant sur la radiographie standard et sur les coupes de scanner. Le positionnement du patient se fait en fonction de la localisation tumorale. Il doit être reproductible à chaque séance et confortable pour le patient.

#### **3.3.3.2. Détermination de la dose.**

Les doses d'irradiation sont déterminées par le radiothérapeute. Des caches sont positionnés de façon à protéger les organes critiques et les tissus sains lors des séances d'irradiation.

#### **3.3.3.3. Protocole de l'irradiation conventionnelle.**

Le fractionnement est défini par le nombre de séances nécessaire pour délivrer la dose totale. Il a pour but de faire apparaître un différentiel entre le tissu sain et le tissu tumoral. Les tissus sains ayant une capacité élevée de réparation de l'ADN lésé (en 4 à 6 heures) et les cellules tumorales accumulant un pourcentage croissant de lésions non réparées, ce qui aboutit à une mort des cellules tumorales.

Généralement, la radiothérapie est pratiquée lors de séances quotidiennes de 2 à 3 minutes, au cours desquelles le patient reçoit une dose de 1,8 à 2,25 grays (Gy), et ceci 4 à 5 jours par semaine durant 6 à 7 semaines. Ce protocole sera poursuivi jusqu'à une dose finale de 50 Gy (dose tumoricide) à 75 Gy, selon l'indication en curatif ou palliatif.

En préopératoire, la radiothérapie a pour but de diminuer le volume tumoral. La principale indication est la présence de ganglions inopérables, de localisations cancéreuses primitives multiples.

En postopératoire, c'est le cas le plus fréquent pour les cancers de la cavité buccale, l'irradiation a pour but de détruire les restes de foyers tumoraux qui ont échappé à l'intervention chirurgicale.

#### **3.3.3.4. Protocole d'un nouveau procédé : Radiothérapie Conformationnelle avec Modulation d'Intensité [5, 9, 30, 31, 95].**

Une nouvelle technique de radiothérapie semble apporter un espoir. Il s'agit de la technique de Radiothérapie Conformationnelle avec Modulation D'Intensité (RCMI) ou IMRT (Intensity Modulated Radiation Therapy).

L'objectif de cette technique est de réduire, voire supprimer, les complications liées à l'irradiation des glandes parotides. Elle utilise des collimateurs multilames pilotés par informatique. Les logiciels de planimétrie inverse (Hélios, Corvus, TMS, Pinnacle...) permettent de piloter les collimateurs multilames, de telle façon que la dose d'irradiation d'une ou des deux parotides reste inférieure à 26 Gy en 5 à 7 semaines.

Cette technique est appliquée aux cancers tête et cou depuis 1998, d'abord aux USA et au Canada, puis en Europe. Les premiers résultats publiés sont très encourageants.

En France, c'est depuis 2001 que cette RCMI a été mise au point. En avril 2004, environ 100 malades français ont pu être traités ainsi (Nancy, Dijon, Nice, IGR, Lyon...). A Nantes, le Centre de Lutte Contre le Cancer « René Gauducheau » dispose d'un plateau de radiothérapie très innovant incluant la RCMI. Les résultats cliniques avec un recul qui commence à dépasser 2 ans montrent qu'au bout de 10 à 18 mois la salive revient à un niveau proche de son flux initial avec une salivation ressentie comme normale par le patient, et l'absence de xérostomie résiduelle à l'examen objectif.

En 2007, STUDER et coll. publient une étude sur l'IMRT dans les cancers de la cavité buccale. Ils comparent des patients irradiés suivant le protocole conventionnel et des patients traités par IMRT. Ils en concluent que pour les malades traités avec l'IMRT suite à une chirurgie, on observe un meilleur contrôle local de la tumeur. Par contre, pour les patients traités par radiothérapie sans chirurgie, le résultat est décevant : le résultat obtenu du contrôle local avec les deux techniques d'irradiation est sensiblement comparable. De plus, ils ajoutent que ce contrôle local de la tumeur est d'autant plus important que le stade de la tumeur est moins avancé (T1 = 95% et T2-4 = 50-60%) [88].

Ainsi, STUDER et coll. préconisent une indication favorable de l'IMRT pour les cancers de la cavité buccale. Cependant, ils précisent que cette indication est limitée dans les cas suivants : chirurgie marginale, implication nodale, stade de la tumeur primitive > T1N0 (cf. figure 18)

### **3.4. Curiethérapie.**

#### **3.4.1. Définition.**

La curiethérapie ou radiothérapie interne consiste à traiter le cancer par l'administration d'une forte dose dans une zone bien ciblée, pendant un court laps de temps. Pour ce faire, des sources radioactives scellées sont introduites dans le corps, à l'intérieur ou près de la tumeur cancéreuse.

Elle est également appelée « brachythérapie ».

#### **3.4.2. Indication.**

La curiethérapie est indiquée soit en complément de la radiothérapie externe, de la chimiothérapie ou de la chirurgie. Elle est rarement utilisée à titre exclusif pour les cancers de la cavité buccale. Les principales localisations accessibles sont la langue, les lèvres, le plancher buccal, le voile du palais.

Trois conditions sont à prendre en compte pour poser l'indication de curiethérapie :

- le volume tumoral doit être suffisamment limité et précis : il doit être de petite taille (inférieur ou égal à 3 cm) et situé à distance de l'os.
- les sources radioactives doivent pouvoir atteindre le site à irradier.
- il est nécessaire de bien connaître les règles d'implantation et de dosimétrie des différents systèmes et de pouvoir les appliquer.

#### **3.4.3. Principe.**

Il existe différentes modalités de brachythérapie. La brachythérapie interstitielle est la plus couramment utilisée pour traiter les cancers de la cavité buccale. On utilise généralement comme source d'émission des rayons des fils souples en platine iridié (iridium 192). Une fois implantée, la sonde d'iridium permet de délivrer une dose importante à la tumeur en respectant au maximum les tissus sains, car la décroissance est extrêmement rapide dès que l'on s'éloigne des sources radioactives. Cette technique est continue et sa durée est brève (inférieure à

une semaine). Par contre, le patient doit être isolé pendant quelques jours en chambre blindée, le temps que la radioactivité soit suffisamment atténuée [13].

Récemment, SNIDER (2008) a écrit qu'une combinaison de tomographie par émission de positon combinée à la scanographie quantitative (radiothérapie externe) utilisée pour la radiothérapie des patients atteints de cancers maxillo-faciaux a montré d'excellents résultats sur le contrôle local et régional de la tumeur. Les résultats de taux de survie des patients obtenus par l'association de ces deux techniques sont meilleurs que lorsque la radiothérapie externe est utilisée seule en terme de taux de survie des patients. On peut ainsi espérer qu'un meilleur contrôle du champ d'irradiation permettra de diminuer au maximum les nombreux effets secondaires liés à l'irradiation [83].

### **3.5. Les effets de la radiothérapie sur les tissus.**

La radiothérapie est largement utilisée vue son efficacité sur les cancers cervico-faciaux. Cependant, l'irradiation est à l'origine de complications sur les tissus sains environnant la tumeur [24, 65, 67, 81, 94, 95].

L'atteinte des différents tissus est liée à leur radiosensibilité, et cette dernière dépend directement de la rapidité des divisions cellulaires. Les tissus où les cellules se divisent rapidement sont des tissus qui seront très radiosensibles. Cette radiosensibilité différentielle entre les tissus est un élément très important pour comprendre l'expression clinique des différents effets liés aux rayons.

On distingue :

- \* des réactions précoces, qui surviennent pendant et peu après la radiothérapie. Elles sont en général réversibles.

- \* des réactions tardives souvent irréversibles, qui mènent à des incapacités permanentes et à une altération parfois importante de la qualité de vie du patient.

#### **3.5.1. Sur la peau [1].**

Pour la radiothérapie externe, la plus couramment utilisée, les rayons traversent la peau afin d'atteindre le foyer tumoral cible. L'irradiation engendre des réactions cutanées générales : rougeur, démangeaison, moiteur, desquamation,

sécheresse ou endolorissement. La peau peut devenir rouge, cela donne l'aspect d'un coup de soleil. La desquamation peut aller jusqu'à la fibrose, qui se manifeste cliniquement par un durcissement de la peau. Histologiquement, l'irradiation entraîne une inflammation qui va devenir chronique. Ainsi, on aura d'abord une réponse cicatricielle normale avec une prolifération et une différenciation des fibroblastes ainsi qu'une accumulation de matrice extracellulaire. Puis comme l'inflammation perdure, la réponse cicatricielle devient pathologique : il n'y a pas de contrôle de l'activité fibroblastique et l'excès de matrice extracellulaire produit n'est pas dégradé. La peau au niveau de la zone irradiée peut s'amincir et sembler :

- plus foncée ou bronzée (parce que les cellules qui produisent le pigment sont stimulées, il s'agit ici de la protéine de mélanine)

- lisse, tendue, brillante

- rouge (appelé télangiectasie ou pétéchie) lié au phénomène de dilatation vasculaire

On distingue deux types de radiodermites :

- la radiodermite aiguë :

Elle se manifeste au cours des 2 premières semaines d'irradiation externe. Elles se dissipent habituellement de 2 à 4 semaines après la radiothérapie.

- la radiodermite chronique :

Elle se manifeste habituellement environ 6 mois après la radiothérapie et concerne essentiellement les patients fumeurs. On peut aussi voir apparaître des phénomènes de dilatation vasculaire (télangiectasies) : des petits vaisseaux rouges et violets deviennent visibles au niveau de la zone irradiée.

Enfin, certaines personnes ne sont pas affectées par les réactions cutanées causées par la radiothérapie.



Fig. 12 : télangiectasie

### 3.5.2 Sur la muqueuse.

L'inflammation de la muqueuse buccale provoquée par l'irradiation (aussi connu sous le terme de radiomucite) est l'un des effets secondaires aigus les plus fréquents au cours de la radiothérapie [40].

L'inflammation de la muqueuse, est inévitable et transitoire. Les altérations consistent en une atrophie et éventuellement des ulcérations. Elles sont le résultat de la destruction et de la mort des cellules dans la couche basale sous l'effet des rayons.

L'OMS a donné une classification des radiomucites en 4 degrés d'atteintes [40] :

- degré 0 : pas de signes, pas de symptômes
- degré 1 : muqueuse érythémateuse et douloureuse
- degré 2 : ulcération et alimentation normale
- degré 3 : ulcération et alimentation exclusivement liquide
- degré 4 : alimentation liquide et solide impossible

Sa sévérité dépend de la dose reçue, du fractionnement de cette dose et du type d'irradiation. COOPER et coll. (1995) rapportent que les ulcérations de la muqueuse sont très rares pour des doses inférieures à 65Gy. Le tissu muqueux a un turn-over

très rapide, ainsi s'il y a des lésions, elles apparaîtront rapidement, c'est-à-dire pendant ou juste après l'irradiation [17].

JHAM et coll. (2006) rapportent que l'association de chimiothérapie à la radiothérapie favorise l'apparition de radiomucites [39].

En 1990, un consensus a conclu qu'il n'y avait pas de traitement pour prévenir les radiomucites. La seule prévention envisageable est donc de limiter la sévérité de ces lésions de la muqueuse. La première des préventions est de promouvoir une bonne hygiène dentaire et plus globalement une bonne hygiène de vie (limiter voire supprimer la consommation d'alcool et de tabac, diminuer la consommation d'aliments acides et épicés).

D'autre part, des traitements antalgiques peuvent être prescrits. Il s'agira d'anesthésiques locaux (à base de lidocaïne), de suspension de sucralfate (très efficace), et de chlorhexidine (dont l'effet reste discuté)

Ainsi, les radiomucites représentent des lésions difficiles à prévenir et à traiter. De nombreuses molécules sont efficaces sur l'inflammation de la muqueuse suite à la chimiothérapie mais pas à la radiothérapie.

Les effets de la radiothérapie sur le parodonte concernent la muqueuse gingivale mais également le ligament parodontal [53].

MARQUES et coll. (2004) ont réalisé une étude sur les changements du parodonte chez les patients irradiés. Les conclusions étaient que la modification majeure est la perte d'attache clinique (pour 70,3% des patients). L'importance de la perte d'attache est directement en rapport avec le champ d'irradiation et est d'autant plus élevée si les maxillaires sont inclus dans l'aire irradiée [53].

### **3.5.3. Sur la flore microbienne.**

La radiothérapie va également entraîner une modification de la flore microbienne. Il n'y a pas eu d'études réalisées spécifiquement sur ces changements de la flore buccale. Nous savons cependant que l'hyposialie post-radique contribue à ces modifications, il s'agirait donc d'un effet indirect. Les patients irradiés vont présenter un risque augmenté de mycose buccale. Il s'agit d'une infection par une levure : le candida. La présence en bouche de ce champignon est naturelle mais il devient pathogène lorsque la flore microbienne est perturbée (germe opportuniste).

De plus, PIRET (2008) explique que l'altération qualitative et quantitative de la salive conduit à une augmentation des bactéries acidogènes très cariogènes (Streptocoques Mutans et Lactobacilles).

#### 3.5.4. Sur les glandes salivaires.

La figure 14 présente les 3 principales glandes salivaires qui subissent les effets de l'irradiation : la glande parotide, la glande submandibulaire et la glande sublinguale.

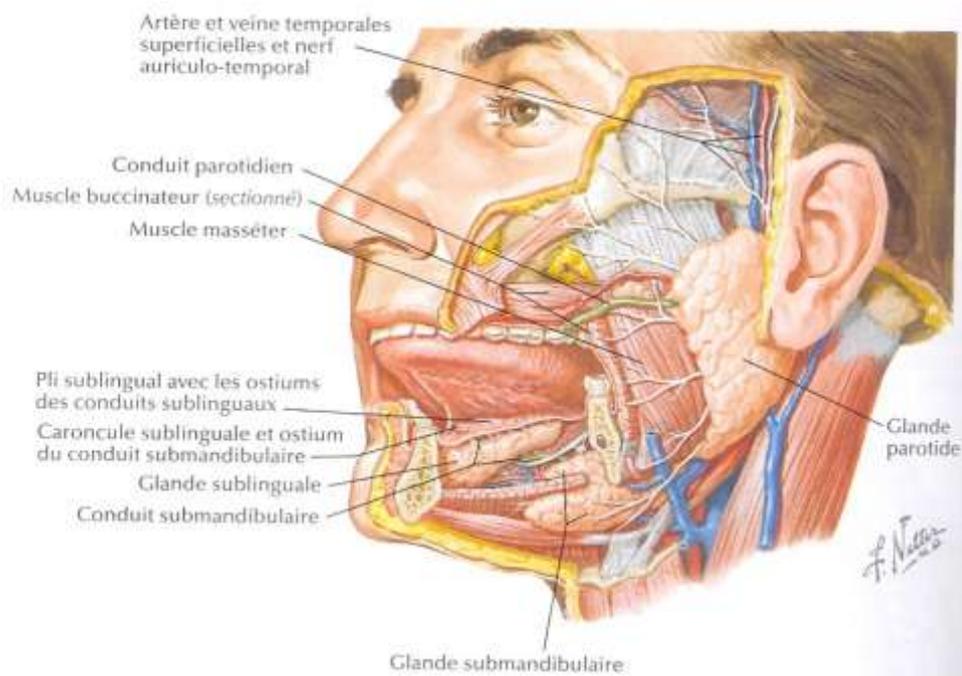


Fig. 13 : les glandes salivaires (extrait de « Précis d'anatomie clinique de la tête et du cou », NORTON NS et NETTER FH, 2009).

L'hyposalivation est un effet direct lié à l'irradiation des glandes salivaires. Il s'agit sûrement de la complication de la radiothérapie dont les patients se plaignent le plus souvent (80% des patients pour CHENCHARICK ET MOSSMAN) [39].

Les radiations agissent soit directement sur les cellules glandulaires (préférentiellement séreuses parotidiennes) soit via l'endartérite et la fibrose [67].

Il y a un changement de la salive aussi bien quantitativement que qualitativement (acidification, diminution des électrolytes : calcium, potassium, sodium, phosphate). Ces modifications sont irréversibles à partir de 50 GY. Au-delà de 65 Gy, il n'y a aucune récupération du flux salivaire [67].

Des études antérieures ont montré que les cellules séreuses sont plus radiosensibles que les cellules muqueuses des glandes salivaires [17].

Des études histopathologiques montrent que le degré d'atteinte des différentes glandes salivaires suite à la radiothérapie varie d'un individu à l'autre. De plus, il faut ajouter qu'il a été rapporté que trois facteurs influent sur l'atteinte postradique des glandes salivaires : le volume de glandes salivaires contenu dans le champ d'irradiation, la dose totale et le fractionnement [17].

Paradoxalement, il n'y a pas toujours de relation entre la xérostomie et les résultats objectifs de l'altération fonctionnelle des glandes salivaires. En effet, des patients qui ne présentent pas d'altération du flux salivaire peuvent se plaindre de xérostomie [36].

Une étude de MOSSMAN (1981) a montré qu'après une semaine de rayons, la sécrétion salivaire est réduite de moitié et elle peut devenir presque indétectable vers la fin de la radiothérapie. Une certaine récupération de la sécrétion salivaire (dépendant de la dose reçue) peut se produire, mais dans la plupart des cas, l'hyposialie reste permanente.

Cette hyposialie est un effet secondaire à vie. Son traitement n'est vraiment efficace que lorsque l'irradiation a été peu étendue et de faible dose.

Les possibilités de traitement sont limitées :

- stimulation chimique de la sécrétion de la glande salivaire à l'aide de sialogogues (comme la teinture de Jaborandi ou le Sulfarlem S25)
- stimulation mécanique des glandes salivaires en favorisant l'utilisation de gommes à mâcher par exemple.
- l'utilisation de substituts salivaires ou « salives artificielles »
- favoriser l'hydratation des muqueuses par un apport hydrique suffisant

Pour limiter l'hyposialie, il convient de protéger la glande parotide lors de l'irradiation.

### **3.5.5. Sur les dents.**

Chez l'enfant, les conséquences dentaires postradique sont importantes : agénésie dentaire, arrêt du développement des racines, microdontie et dysplasie amellaire [17].

Chez l'adulte, les complications dentaires principales ne sont pas liées aux dents elles-mêmes mais sont un effet indirect de :

- l'hyposalivation

- la modification de la salive
- la modification de la flore buccale
- la modification de l'alimentation

Ainsi, on pourra voir se développer des caries post-radiques sur toutes les dents qu'elles soient ou non dans le champ d'irradiation. Ces lésions sont observées essentiellement au niveau du collet, et prennent une coloration noire caractéristique (cf. figure 13).

MAZERON (1997) explique qu'il n'a jamais été clairement démontré une atteinte des composants organiques et inorganiques des dents par une irradiation. SILVERMAN (1999) note pourtant qu'il y a un effet direct de l'irradiation sur les dents par l'altération des composants organiques et inorganiques, rendant les dents plus sensibles à la décalcification. De plus, il n'est pas observé de différence entre les dents saines situées dans et en dehors du champ d'irradiation. Les dents non irradiées subissent également les conséquences de la xérostomie (cf. figure 13) [61, 79].



Fig. 14: carie post-radiques (Pr GUIMELLI)

### 3.5.6. Sur la perception du goût.

SPECHT (2002) rapporte que 20% des patients sont concernés sur du long terme par une altération du goût alors que JHAM et coll. (2006) notent que 70% des patients irradiés se plaignent de dysgueusie [39, 84].

La perte du goût, directement liée à la dose reçue, est à la fois un effet direct lié à l'irradiation des bourgeons du goût et un effet indirect lié au changement qualitatif et

quantitatif de la salive. De plus, l'irradiation entraîne des destructions des fibres nerveuses qui sont reliés à ces bourgeons du goût [9, 73].

En 1986, MOSSMAN a réalisé une étude sur l'animal qui a montré qu'après une dose de 20Gy, 20 à 30 % des bourgeons du goût peuvent se nécroser [9].

Ce phénomène n'est pas irréversible : on observe un retour à la quasi normalité 1 an après la radiothérapie.

Il a été décrit comme modification du goût, une sensibilité accrue à l'amer et/ou au salé, à l'acidité et une augmentation de la perception de sucré.

Cette altération de goût reste donc transitoire, il n'existe pas de traitement connu actuellement. Il reste essentiel d'encourager le patient à continuer à bien s'alimenter. Elle entraîne souvent des pertes d'appétit et des pertes de poids qui peuvent s'avérer péjoratives sur des patients déjà fragilisés [39].

### **3.5.7. Sur l'os.**

Le tissu osseux absorbe jusqu'à six fois plus de radiations ionisantes que les tissus mous environnants, ce qui le rend plus fragile [23].

Les effets des radiations sur l'os dépendent de la dose totale, du type d'irradiation et du fractionnement [96].

Le seuil des changements radio-induit de l'os est de 3000 cGy, alors que les morts cellulaires et l'atteinte de la vascularisation osseuse ont lieu pour des doses supérieures à 5000 cGy [60].

Les rayonnements ont une action directe sur les cellules du tissu osseux : ostéocytes, ostéoblastes et ostéoclastes. Les ostéoblastes sont plus radiosensibles que les autres types de cellules. L'irradiation va provoquer une augmentation de l'activité lytique.

L'os irradié peut développer diverses lésions élémentaires liées à un déséquilibre variable entre formation/résorption du tissu osseux :

- ostéoporose : os fragilisé et altération de la microarchitecture osseuse (amincissement de travées osseuses normalement calcifiées).

- ostéolyse : destruction des travées osseuses par exagération de la résorption ostéoclastique.

- ostéomyélite : atteinte osseuse accompagnée d'une infection.

- ostéonécrose : nécrose de l'os.

Ces lésions élémentaires peuvent s'observer seules ou associées dans le temps.

Au niveau radiographique, l'atteinte osseuse postradique se manifeste par une densité osseuse hétérogène avec des points de densité élevée, une ostéopénie et des trabéculations osseuses plus importantes [60].

De plus, comme nous le décrirons ci-après, les rayonnements entraînent des altérations au niveau des vaisseaux. L'os sera ainsi hypovascularisé, les échanges d'oxygène seront atténués : on aboutit ainsi à un os irradié fragile et aux capacités de défense limitées [95].

### **3.5.8. Sur les muscles et des articulations temporo-mandibulaires.**

L'irradiation entraîne une endartérite progressive des tissus ainsi qu'une réduction du flux sanguin. Il se produit alors une fibrose voire des spasmes au niveau des muscles masticatoires (ptérygoïde, masséter) et des ATM (articulations temporo-mandibulaires). Chez certains patients, un trismus (limitation transitoire de l'ouverture buccale) peut apparaître dans les 3 à 6 mois suivant la radiothérapie.

Lorsque l'ouverture buccale est inférieure à 18-20 mm, l'alimentation devient difficile. Des études montrent que 5 à 38 % des patients traités par radiothérapie pour un cancer cervico-facial développent un trismus. Une irradiation antérieure, l'association de la radiothérapie avec la chirurgie et la récurrence tumorale semblent être des facteurs de gravité du trismus [60, 83].

Cette atteinte des muscles va induire des difficultés de mastication et de déglutition [70]. Il convient de prescrire au patient des exercices de mouvements à réaliser quotidiennement afin de stimuler ces muscles masticateurs.

### **3.5.9. Sur les vaisseaux et les nerfs.**

FRIEDLANDER (1998) décrit 3 phases dans l'atteinte des vaisseaux par les rayonnements :

- \* une phase aiguë : altération de l'endothélium vasculaire
- \* une phase intermédiaire : l'endothélium est ré-envahi par des cellules « aberrantes », la tunique adventice (partie la plus externe des vaisseaux) devient inflammatoire et hémorragique, la membrane élastique interne commence à dégénérer.
- \* une phase chronique : au niveau histologique, cela se caractérise par :
  - une fibrose des vaisseaux : les artérioles et les artères de petit et moyen calibre sont les plus affectées.

- une lumière des vaisseaux qui diminuent par la prolifération endothéliale et par le dépôt de collagène sur les parois. L'organisation des vaisseaux dans le canal de HAVERS est perturbée. Plusieurs vaisseaux et plusieurs canaux haversiens sont complètement oblitérés par du tissu fibreux ou ostéoïde [10].

Ainsi les radiations induisent une endartérite oblitérante progressive qui réduit considérablement les échanges d'oxygène. Dans cet environnement hypoxique, les fibroblastes se voient dans l'impossibilité de produire le tropocollagène nécessaire à maintenir l'intégrité tissulaire [28, 95].

Il faut également rappeler que ces modifications vasculaires ont des répercussions sur la peau.

Dans un article sur les effets de la radiothérapie chez l'enfant, OTMANI (2007) rapporte que l'irradiation peut causer des lésions au niveau des nerfs [65].

### **3.5.10. Quelques classifications des complications induites par la radiothérapie.**

Les tableaux des figure 15, 16 et 17 résument les différentes complications induites par de la radiothérapie. Différentes classifications ont été proposées afin de déterminer la sévérité de ces effets indésirables.

LESION	PATHOLOGIE	CLASSIFICATION
Erythème	Lésion de la cellule épidermique	Immédiat (après quelques jours) et réversible
Inflammation de la muqueuse	Effets direct de la radiation des cellules basales épithéliales	Immédiat (pendant la 2 <sup>ème</sup> semaine) et réversible
Dysgueusie et glossodynie	Lésion des microvillosités et des bourgeons du goût de la langue	Immédiat (pendant les 2 premières semaines) et partiellement réversible
Infections secondaires (candidoses et herpès)	Conséquences de la xérostomie et d'inflammation de la muqueuse	Immédiat et réversible
Xérostomie	Réduction du flux salivaire lié aux lésions de cellules des glandes salivaires et de leurs canaux	Immédiat (pendant la 2 <sup>ème</sup> semaine) et irréversible (si la dose n'excède pas 60 Gy)
Depilation	Atrophie des follicules pileux	Immédiate et réversible ou irréversible
Caries radio-induites	Liées à la xérostomie (topographie typique : caries du collet)	Retardé et irréversible
Trismus	Fibrose des muscles masticatoires ou du joint temporo-mandibulaire	Retardé (3 à 6 mois)
Ostéoradionécrose	Nécrose aseptique de l'os irradié	Retardé (de 3 mois à plusieurs années) et irréversible
Nécrose pulpaire et douleur	Mortification de la pulpe et douleur	Retardé et irréversible
Hypersensibilité dentaire	Lié à l'émission et à l'absorption des radiations	Immédiat ou retardé
Dysphagie et problème de nutrition	Xérostomie et dysgueusie induisent des altérations du goût, qui entraînent une perte d'appétit et une malnutrition	Immédiat

Fig. 15 : Les complications de la radiothérapie (2003) [13]

<p>PEAU</p> <p>0: aucun</p> <p>1 : atrophie légère, pigmentation, chute partielle des poils</p> <p>2 : atrophie en plaques, télangiectasies modérées, chute complète des poils</p> <p>3 : atrophie marquée, télangiectasies marquées</p> <p>4 : ulcération</p> <p>5 : décès secondaire aux effets tardifs des radiations</p>	<p>TISSU SOUS-CUTANE</p> <p>0 : aucun</p> <p>1 : induration légère (fibrose) et disparition de la graisse sous-cutanée</p> <p>2 : fibrose modérée et asymptomatique, légère rétraction des champs (&lt; 10% en longueur)</p> <p>3 : fibrose sévère, rétraction franche des champs (&gt; 10% en longueur)</p> <p>4 : nécrose</p> <p>5 : décès secondaires aux effets tardifs des radiations</p>
<p>MUQUEUSE</p> <p>0 : aucun</p> <p>1 : atrophie et sécheresse légères</p> <p>2 : atrophie modérée et télangiectasies discrètes</p> <p>3 : atrophie marquée avec sécheresse complète, télangiectasies sévères</p> <p>4 : ulcération</p> <p>5 : décès secondaires aux effets tardifs des radiations</p>	<p>GLANDES SALIVAIRES</p> <p>0 : aucun</p> <p>1 : sécheresse buccale légère, bonne réponse à la stimulation</p> <p>2 : sécheresse buccale modérée, mauvaise réponse à la stimulation</p> <p>3 : sécheresse buccale complète, pas de réponse à la stimulation</p> <p>4 : fibrose</p> <p>5 : décès secondaires aux effets tardifs des radiations</p>

Fig. 16 : classification des effets tardifs (d'après [61]).

		0	1	2	3	4
DOULEUR	Type	Aucune	Intermittente	Continue	Continue avec des accès	X
	Intensité	Aucune	Légère	Modérée	Sévère	X
	Traitement	Aucun	Antalgiques(ATG) banals occasionnels	ATG banals en permanence	Morphiniques	Bloc nerveux
	Dysphagie	Aucune	Déglutition pénible, alimentation non modifiée	Déglutition difficile, alimentation pâteuse	Déglutition très difficile, alimentation liquide	Déglutition des liquides très difficile
	Altération du goût	Aucune	Partielle	Complète	X	X
PEAU	Induration-fibrose sous-cutanée	Aucune	A peine palpable	Nettement palpable	Très marquée, avec rétraction et fixation	X
	Télangiectasies	Aucune	< 1 cm <sup>2</sup>	1 à 4 cm <sup>2</sup>	> 4 cm <sup>2</sup>	X
	Pigmentation	Aucune	Légère	Modérée	Sévère	X
	Dépigmentation	Aucune	Légère	Modérée	Sévère	X
	amincissement	Aucune	Légère	Modérée	Sévère	X
	Chute des poils	Aucune	En plaque	complète		X
MUQUEUSE	éanthème	Aucun	Léger	Modéré	Sévère	X
	amincissement	Aucun	Léger	Modéré	Sévère	X
	œdème	Aucun	Léger	Modéré	Sévère	X
	Pâleur de la muqueuse	Aucune	Légère	Modérée	Sévère	X
	Télangiectasie	Aucune	< 1 cm <sup>2</sup>	1 à 4 cm <sup>2</sup>	> 4 cm <sup>2</sup>	X
	Ulcération	Aucune	Superficielle	Profonde mais limitée aux tissus mous	Atteignant l'os	Avec fistule
ARTICULATION TEMPOROMAXILLAIRE ET GLANDES SALIVAIRES	trismus	Aucun	Léger	Modéré	Sévère	X
	Sécheresse buccale	Aucune	Légère	Modérée	Sévère	x
	Epaississement salivaire	Aucun	Léger	Modéré	Sévère	X

Fig. 17 : classification des effets tardifs de la radiothérapie selon DISCHE (d'après [61]).

## **IV. ETIOLOGIE ET PATHOGENIE DES OSTEITES POST-RADIQUES.**

Une meilleure compréhension des facteurs de risque de développement de l'ORN et des bases de la physiopathologie pourront améliorer la capacité à prévenir les complications. De plus, cela pourra aider à améliorer le pronostic pour les patients traités pour une ORN.

Nous allons parcourir la littérature afin de faire le point sur l'évolution des concepts d'étiopathogénie mais également apporter des données nouvelles plus récentes.

### **4.1. Étiologie.**

L'étiologie de l'ORN est multifactorielle. Les facteurs de risque sont de deux ordres : les facteurs de risque prédisposant et les facteurs de risques aggravant.

#### **4.1.1 Facteurs prédisposant.**

Les facteurs prédisposant sont les facteurs de risque liés au malade, ceux liés à la tumeur et ceux liés à la radiothérapie.

##### ***4.1.1.1. Liés au patient.***

L'âge des patients atteints d'ostéoradionécrose correspond au profil général des patients atteints de cancers des voies aériennes supérieures : la moyenne d'âge des patients atteints d'ORN varie globalement entre 50 et 60 ans [70].

De même que pour l'âge, le sexe suit la tendance générale des profils de patients atteints de cancers de la cavité buccale. Les hommes sont majoritairement atteints : 92,3% dans l'étude de CURI (1997), 92%, dans l'étude de D'HAUTUILLE (2007). DELANIAN (2002) rapporte un sex-ratio de 1,6 [19, 21, 23].

En 1988, dans son étude, KLUTH souligne que les femmes qui présentent une ORN ont une incidence d' « ostéomyélite postradique » beaucoup plus élevée que les hommes avec un ratio de 3 pour 1. Pour lui, ce ratio s'explique par l'incidence élevée d'ostéoporose chez les femmes à partir de la cinquantaine.

DAMBRAIN (1993) souligne que généralement les patients atteints d'ORN présentaient majoritairement un état général altéré [22, 96].

##### ***4.1.1.1.1. Tabac-alcool.***

L'intoxication alcoolo-tabagique est non seulement un facteur de risque des cancers cervico-faciaux mais également un facteur de risque de l'ORN [70].

MARX a quant à lui trouvé que 83% des patients qui présentent une ostéoradionécrose qui étaient déjà fumeur, continuent de consommer du tabac même après la radiothérapie. KLUTH (1988) et THORN et coll. (2000) ont respectivement des résultats de 85% et de 89% de patients tabagiques présentant une ORN qui continuent de fumer [44, 91].

Les patients irradiées au niveau de la région cervico-faciale et qui continuent à consommer de manière abusive de l'alcool et le tabac ont un risque plus élevé de voir se développer une ORN [47].

Dans l'étude de DAMBRAIN (1993), il est également spécifié que la majorité des malades sont des alcooliques et des grands fumeurs [22]. Dans son étude, BONAN (2006) met en évidence qu'une majorité des patients atteints de cancer de la cavité buccale sont ou ont été des consommateurs chroniques de tabac et d'alcool, ce qui implique les capacités de cicatrisation de la muqueuse qui sont diminuées [8].

Plus généralement, l'hygiène de vie et d'alimentation de ces patients est souvent précaire. KLUTH proposait en 1988 de mener une étude sur l'apport nutritionnel et l'incidence de l'ORN. Selon lui, une bonne nutrition (saine et équilibrée) contribuerait à améliorer la qualité des tissus et les rendrait plus résistants face à une agression ou un traumatisme [44].

Cependant, la corrélation entre la consommation l'alcool et de tabac n'est pas toujours clairement discutée dans les études concernant l'ostéoradionécrose.

#### **4.1.1.1.2. Etat et hygiène bucco-dentaire** [41, 70, 72].

Les patients atteints de cancers de la cavité buccale sont souvent issus de milieux socio-économiques défavorisés et malheureusement l'hygiène bucco-dentaire est de mauvaise qualité.

La xérostomie post-radique induit que la salive est moins présente pour jouer ses rôles antibactérien et d'auto-nettoyage. Une hygiène insuffisante va rapidement donner lieu à des infections dentaires et parodontales qui pourront être la porte d'entrée au développement des ORN [44].

Pou les ORN précoces, survenant environ 12 mois après l'irradiation, on ne constate pas de différence significative entre les patients qui ont reçu un bilan bucco-dentaire avant la radiothérapie et ceux qui n'en ont pas reçu. Par contre, pour les ORN tardives, qui ont lieu environ entre 24 à 60 mois après l'irradiation, le facteur buccodentaire est impliqué dans 60% des cas d'ORN [57].

CURI et coll. (1997) ont, dans leur étude, comparé les patients qui ont eu un bilan bucco-dentaire avant l'irradiation et ceux qui n'en ont pas eu. Il apparaît bien que la prise en charge des besoins en soins bucco-dentaires avant l'irradiation va prévenir et réduire le risque de caries post-radiques mais également le risque d'ORN [19, 44]. En 2008, KATSURA et coll. réalisent une étude sur la relation entre la prise en charge de l'état dentaire et le développement d'ORN de la mandibule. Leurs conclusions sont les suivantes :

- la dose d'irradiation et l'état dentaire avant la radiothérapie ne représentent pas un risque significatif d'ORN
- par contre, l'état dentaire 1 à 2 ans après la radiothérapie est un facteur de risque significatif de survenue d'ORN. Ils précisent que les conditions buccodentaires qui augmentent ce risque dans le tableau de la figure 18.

poches parodontales > 5 mm
indice de plaque > 40%,
perte d'os alvéolaire > 60%
un status radiographique parodontal correspondant au grade 3
Nb : grade 3 : élargissement de l'espace au niveau du ligament parodontal et disparition de la lamina dura

*Fig. 18 : les conditions bucco-dentaires établis comme facteur de risque d'ORN.*

La plupart des autres études évoquent uniquement l'état bucco-dentaire avant la radiothérapie comme facteur de risque d'ORN alors que l'étude de KATSURA et coll. prend également en compte l'hygiène bucco-dentaire après la radiothérapie [42]. Ainsi, la littérature rapporte bien que l'hygiène bucco-dentaire est un facteur de risque de survenue d'ORN.

#### **4.1.1.1.3. Pathologies chroniques associées.**

Les patients atteints de cancer des voies aériennes digestives supérieures sont généralement des personnes âgées qui présentent déjà souvent des pathologies chroniques comme le diabète, l'hypertension [70].

Les co-morbidités altèrent souvent le processus de cicatrisation car dans ces pathologies, les vaisseaux sanguins sont fréquemment lésés. Ainsi, cela s'ajoute à l'effet des rayons sur la vascularisation [93].

#### 4.1.1.2. Liés à la tumeur.

##### 4.1.1.2.1. Localisation de la tumeur primitive [11, 93].

CACHIN ET VANDERBROUCKE (1969) sont partis du principe que la recherche d'un facteur étiologique peut se fonder sur l'étude des rapports entre la fréquence de l'ostéoradionécrose d'une part et le siège de la tumeur traité d'autre part (cf. figure 19). Cette étude ne permet pas de tirer des conclusions précises mais il est important de noter que 40% des cas d'ORN correspondent à des cancers du plancher buccal. Cette localisation préférentielle s'expliquerait par des remaniements vasculaires importants qui se produisent du fait de la tumeur elle-même et du fait de la sclérose cicatricielle.

	Localisation de la tumeur					
	Plancher buccal et sillon pelvi-lingual	Langue mobile	Commissure intermaxillaire	Lèvre et face interne de la joue	amygdale	Base de la langue et sillon glosso-épiglot
Nombre de cas	24	13	5	4	11	5
Délai d'apparition de l'exposition osseuse	6 mois	9 mois	11 mois	Non précisé	1 an	6 mois
Délai d'apparition des signes radiologiques d'ORN	16 mois	13mois	1 an	14mois	15 mois	11 mois

*Fig. 19 : délais de constitution de l'ostéoradionécrose en fonction du siège de la tumeur*

Dans leur étude, CURI et coll. mettent en évidence la corrélation entre le site de la tumeur primitive et l'incidence de l'ORN. Ils ont montré une incidence plus élevée pour les tumeurs siégeant au niveau de la langue, de la région rétromolaire et du plancher de la bouche. Cela s'expliquerait par l'implication de l'os mandibulaire dans

le champ d'irradiation et par l'approche chirurgicale agressive voire radicale nécessaire à la résection de la tumeur [19].

THORN et coll. (2000) ont étudié la relation entre l'extension de l'ostéoradionécrose et le champ d'irradiation (cf. figure 20) [91].

Plancher buccal	27
Oropharynx	26
Rhinopharynx	8
Langue	8
Gencive mandibulaire	5
Métastase cervico-faciale avec tumeur primitive inconnue	4
Glandes salivaires	2

*Fig. 20 : site anatomique des lésions tumorales des 80 patients présentant une ostéoradionécrose.*

Dans cette étude, tous les cas d'ORN ont été observés dans le champ d'irradiation sauf 1 cas. Il s'agissait alors d'une infection secondaire. THORN en déduit donc l'intérêt d'une approche primordiale de la remise en état de la cavité buccale, particulièrement à la mandibule [91].

Dans l'étude de D'HAUTUILLE (2007), la localisation tumorale la plus fréquente est le plancher buccal (44%) [21].

La radiothérapie effectuée sur une tumeur proche de l'os est considérée comme un facteur de gravité.

#### **4.1.1.2.2. Volume de la tumeur primitive.**

Une plus grande incidence d'ORN a été notée pour les tumeurs avancées et pour les tumeurs qui envahissent l'os adjacent [19].

BEN JELLOUN (1998) rapporte que le risque d'ORN est cinq fois plus important en cas de contact de la tumeur avec l'os mandibulaire. Il est encore plus accentué lorsque l'os est envahi par le processus tumoral [6].

PIRET (2008) souligne qu'une lésion située en regard de la parotide constitue un facteur de risque de développement d'ORN [67].

#### 4.1.1.2.3. Stade de la tumeur primitive.

Les tumeurs cancéreuses sont classées selon trois critères qualifiant l'évolution de la maladie : T = taille de la tumeur primaire, N = atteinte éventuelle de ganglions lymphatiques (« Nodes » en anglais) et M = présence éventuelle de métastases. Le volume tumoral est coté avec des chiffres allant de 0 à 4. La classification TNM est un système international qui permet d'évaluer l'extension anatomique du cancer (cf. figure 21).

L'ORN a été évoqué plus fréquemment dans les tumeurs à stades avancés [47]. DAMBRAIN (1993), précise dans son étude que les malades atteints d'ORN présentaient une évolution du cancer vers le stade terminal. Dans leur étude, CURI et coll. (1997) n'ont pas observé de différence d'incidence d'ORN quand la taille des tumeurs augmente de T1 à T3. Par contre, quand la lésion tumorale atteint l'os adjacent, le nombre d'ORN croit considérablement [20].

T (tumeur)	T1	T ≤ 2 cm
	T2	2 cm ≤ T ≤ 4 cm
	T3	T > 4 cm
	T4	T envahissant les structures adjacentes (par exemple corticale osseuse, musculature extrinsèque de la langue, sinus maxillaire, peau)
N (nodes) Adénopathies métastatiques	N0	Pas d'adénopathie métastatique
	N1	N ≤ 3 cm, unique et homolatérale
	N2	N ≤ 6 cm
	N2 a	3 cm < unique, homolatérale ≤ 6 cm
	N2 b	Multiplés homolatérales ≤ 6 cm
	N2 c	Bilatérales ou controlatérales ≤ 6 cm
	N3	N > 6 cm
M (métastases)	M0	Absence de métastase viscérale
	M1	Présence de métastase viscérale

Fig. 21 : Classification TNM

### 4.1.1.3. Liés aux modalités de la radiothérapie [8, 20].

#### 4.1.1.3.1. Nature du rayonnement [96].

La brachythérapie, qui utilise des fortes doses d'irradiation dans un laps de temps court, augmenterait le risque d'ostéoradionécrose [60, 96]. En généralisant, toute technique qui utilise des photons à forte énergie induit une dose d'irradiation élevée qui augmente le risque. Une technique qui utilise des électrons, peu énergétiques, a un faible risque d'induire une ORN.

En 1969, trois sources d'énergies étaient utilisées mais de manière tout à fait inégale : le nombre de patients traités par télécobalthérapie a été très supérieur à ceux traités par Bêtatron (source de photons) ou par radiothérapie conventionnelle. Cependant, pour l'étude, sur les 62 cas qui ont été traités, il y a eu une répartition globalement égale entre la radiothérapie transcutanée seule, par radiothérapie transcutanée associée à une endocuriethérapie et par curiethérapie seule (cf. figure 22). CACHIN et VANDERBROUCKE ont conclu que la qualité de l'énergie ne semble pas jouer un rôle important, ce qui semble concorder avec ce qui se passe sur le plan radio-biologique [10]

En 1971, sur la base de la même étude, VANDERBROUCKE nota l'importance de la répartition homogène de la dose et surtout l'absence de zone de surdosage.

		RT transcutanée exclusive			RT transcutanée+endocuriethérapie (or ou iridium)		Endocuriethérapie exclusive	
		télécobalt	Bêtatron	Rx 200 Kv	télécobalt	bêtatron	radium	Iridium ou or
localisations	Plancher buccal et sillon pelvi-lingual	4			5	1	10	4
	Langue mobile	1		1	6	1	3	1
	Commissure intermaxillaire	4			1			
	Lèvre et face interne de la joue						4	
	Amygdale	3			2	4		
	Base de la langue et sillon glosso-épiglot	3	1	1	1	1		
	TOTAL	15	1	2	15	7	17	5
		18			22		22	

Fig. 22 : localisation tumorale et nature du rayonnement (d'après [93]).

En cas de traitement par iridium, une protection plombée de la mandibule est recommandée si elle ne compromet pas la qualité carcinologique du traitement [6].

En cas de traitement par cobalthérapie, l'irradiation des glandes salivaires doit être réduite, lorsque cela est possible, en modifiant la position des faisceaux [6].

Les nouveaux protocoles comme la radiothérapie simulée en 3D ou la radiothérapie à intensité modulée sont capables de délivrer un maximum de dose au niveau de la tumeur et de minimiser la dose reçue par les tissus environnants non tumoraux [69].

L'étude de STUDER (2004) montre que ces nouvelles techniques d'irradiation diminuent significativement le risque de survenue des ORN [90]. De même, BEN DAVID (2007) a trouvé une incidence très faible, inférieurs à 1%. Cette faible fréquence se justifie selon lui par le mode d'irradiation : IMRT [5, 86].

Dans la majorité des études, la radiothérapie externe est la technique la plus fréquemment utilisée. Elle semble induire moins d'ORN que la radiothérapie interne. L'irradiation externe concerne 95% des patients dans l'étude de D'HAUTUILLE [21].

#### **4.1.1.3.2. Dose totale.**

La quantité de radiation délivrée dans une aire bien définie correspond à la dose totale [58].

Pour CACHIN ET VANDERBROUCKE (1969), il est certain que la dose totale joue un rôle important dans le déclenchement de la lésion osseuse. De plus, ils ajoutent que l'égalité dans la répartition des dose-tumeur, qui conditionnent la présence ou non des points de surdosage (appelés également points chauds), constitue aussi un facteur étiologique essentiel [11].

VANDERPUYE (1971) montre que pour des doses inférieures à 67,5 Gy délivrées en moins de 6,5 semaines, il n'y a pas de cas d'ostéoradionécrose, alors que pour des doses supérieures délivrées en moins de 6,5 semaines, on a une incidence d'ORN de 50% [92]

MARX et JONHSON (1987) considèrent que les doses élevées, particulièrement supérieures à 70Gy, augmentent le risque de survenue d'ORN [57]. BENJELLOUN et coll. (1998) définissent également la dose tumoricide de 60 à 70Gy, valeur très supérieure au seuil de risque d'ostéite [6].

La plupart des auteurs s'accordent à dire que plus la dose d'irradiation est élevée, plus le risque de développement d'une ostéoradionécrose est important [19, 50, 66, 91].

La majorité des cas d'ORN surviennent pour les doses thérapeutiques les plus élevées. Il y a eu quelques cas qui sont apparus avec des faibles doses.

La dose normale thérapeutique est actuellement de 66 à 68 Gy pour 33 à 34 fractionnements et 60 à 64 Gy pour 32 fractionnements.

De même, MORRISH et coll. (1981) ont étudié 100 patients et 22 ont présentés une ORN. Les 22 patients ont reçu une dose supérieure à 65Gy.

THORN et coll. (2000) ont évalué 80 cas d'ORN et ont observé que dans 93% des cas, la dose était supérieure à 64Gy [91].

Pour RAYATT, il a été démontré qu'en augmentant les doses d'irradiation au-delà de 50Gy, le risque de développer une ORN augmente significativement [69].

Pour VISSINK (2003) et D'HAUTUILLE, le risque d'ORN augmente pour des doses supérieures à 65 Gy [21, 94].

MORRISH et coll. constatent en 1981 que les patients recevant une dose inférieure à 65 Gy ne développaient pas d'ORN tandis que ceux qui recevaient une dose supérieure à 75 Gy présentaient un risque augmenté : 85% pour les non-édentés et 50% pour les édentés [66].

Cela souligne bien que le développement de l'ORN est lié à de multiples facteurs dont il est difficile de donner telle ou telle combinaison prédictive.

#### **4.1.1.3.3. Fractionnement.**

Le fractionnement est un étalement de la dose avec des intervalles entre les fractions pour permettre au tissu sain de se réparer.

Pour BEN JELLOUN et coll. (1998), l'étalement et le fractionnement de la dose permettent de diminuer l'incidence de l'ORN [6]. Pour MARX et JONHSON (1987), des fractionnements supérieurs à 200 rads par jour augmentent le risque de survenue d'ORN [57]. DELANIAN (2002) rapporte que le risque d'ORN augmente lorsque la dose par fraction est supérieure à 2 Gy [21].

Différents protocoles de fractionnement ont montré leur efficacité dans la diminution des complications liées à la radiothérapie.

Ces dernières années, le temps d'irradiation a diminué de 10 jours environ. Cependant, en diminuant encore cette durée avec la technique du fractionnement

accéléré (6 fractions par semaine au lieu de 5), cela ne semble pas influencer le développement d'ORN selon THORN (2000) [91].

#### **4.1.1.3.4. Taille du champ d'irradiation.**

La planification et la simulation des champs d'irradiation permettent de limiter le rayonnement et d'éviter de léser les tissus environnants non tumoraux. (cf. détermination du volume cible à l'aide de l'appareil de simulation décrit pour la radiothérapie externe).

Plus le volume irradié est important, plus le risque d'ORN augmente [21].

La figure 23 représente de façon schématique l'étendue des champs d'irradiation pour les cancers de la cavité buccale et de l'oropharynx [50].

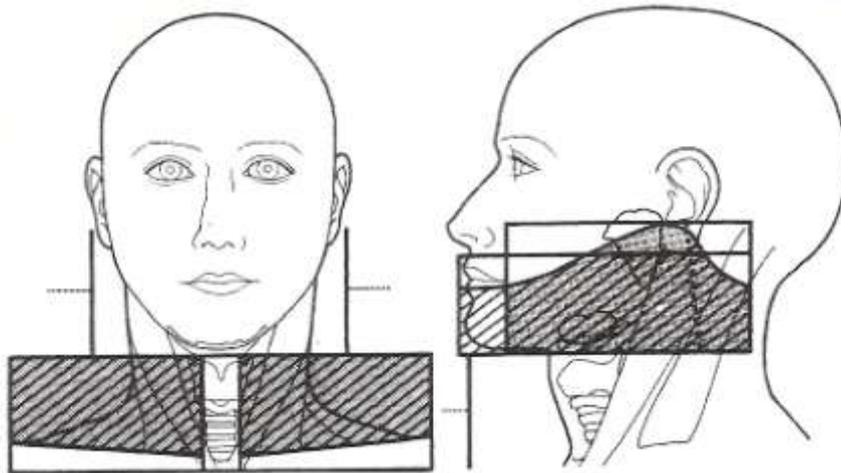


Fig. 23 : les champs d irradiations (d'après [50])

#### **4.1.1.4. Autres facteurs.**

##### **4.1.1.4.1. Liés aux facteurs thérapeutiques associés [8].**

En 1988, KLUTH montre que la combinaison de la radiothérapie externe avec la radiothérapie interne, la chirurgie et / ou la chimiothérapie contribuent à diminuer la vitalité de l'os et augmenterait le risque d'ORN [44].

##### **4.1.1.4.1.1. La chirurgie de la tumeur.**

Un geste chirurgical va fragiliser les tissus et diminuer la vascularisation. Une ORN se développera plus facilement sur un os fragilisé et faiblement vascularisé [67].

CELIK et coll. réalisent une étude sur 27 patients atteints de cancers cervico-faciaux et traités par une chirurgie préalable à la radiothérapie (cf. figure 24) [14].

Type de chirurgie	Nombre de patients
mandibulectomie « marginal »	10
Ostéotomie mandibulaire	8
Mandibulectomie segmentaire	3
Chirurgie sans atteinte de la continuité mandibulaire (pas d'ostéotomie ou mandibulectomie), groupe « témoin »	6

Fig. 24 : les différentes chirurgies (d'après [14])

Ses conclusions sont les suivantes :

- le type de chirurgie va avoir une influence sur le délai observé entre la radiothérapie et le diagnostic d'ORN : l'ORN apparaît plus précocement chez les patients ayant subi une ostéotomie ou une mandibulectomie (environ 3 mois) [14].
- si la chirurgie initiale est une mandibulectomie segmentaire et que la reconstruction est réalisée à l'aide d'un lambeau ostéocutané de fibula, la survenue de l'ORN reste relativement tardive [14].
- l'intervention chirurgicale altère la vascularisation. Quand une reconstruction est envisagée à l'aide d'un greffon de fibula, le site est alors néo-vascularisé et si une ORN se développe, son diagnostic sera tardif.

Le critère de choix pour la reconstruction sera la taille du défaut osseux [14].

#### **4.1.1.4.1.2. Curiethérapie complémentaire.**

Une curiethérapie complémentaire peut induire plus de dommages et ainsi augmenter le risque de développement d'une ORN [6, 23, 67].

DELANIAN rapporte même que les curithérapeutes ont décrit le rôle majeur du volume traité et de la position des manchons d'hyperdosage près de l'os mandibulaire dans la survenue d'ORN [23].

#### **4.1.1.4.1.3. Chimiothérapie concomitante.**

Une chimiothérapie associée à la radiothérapie constitue une agression cellulaire supplémentaire, ce qui équivaut à un accroissement de la dose [23, 21, 67]. Le méthotrexate qui était utilisé dans le traitement des cancers, était également connu pour altérer les qualités de la muqueuse, et pouvait précipiter un déséquilibre soit spontanément soit suite à une agression [44].

#### **4.1.1.4.2. Liés au maxillaire concerné.**

Selon VANDERPUYE, 95% des ORN concernent la mandibule [96]. DELANIAN rapporte un ratio de 16 pour 1 entre le maxillaire et la mandibule [23]. Dans son étude, CURI retrouve bien une majorité des cas qui concerne la mandibule : 95,2% [19].

Il existe une différence de structure anatomique osseuse et de vascularisation entre le maxillaire et la mandibule. Ce sont les deux éléments qui conduisent au fait que l'ostéoradionécrose survient dans la majorité des cas à la mandibule [19, 39, 66, 69, 84, 91, 92].

#### **4.1.1.4.2.1. Lié à la densité osseuse.**

La densité osseuse est 1,6 à 1,8 fois plus importante que celle des tissus mous. L'os absorbe donc plus de photons à haute énergie. La mandibule a une densité plus élevée que celle du maxillaire. Le caractère plus compact de l'os mandibulaire favoriserait la dispersion des électrons issus des radiations ionisantes. Cela expliquerait la plus grande incidence des ostéoradionécrose à la mandibule [66].

#### **4.1.1.4.2.2. Lié à la vascularisation.**

La mandibule est vascularisée par l'artère alvéolaire inférieure et ses branches terminales. Il y a très peu de vascularisation de suppléance [23]. Au contraire, l'os maxillaire est abondamment vascularisé par les branches de l'artère alvéolaire supérieure.

De plus, concernant l'os mandibulaire proprement dit, il y a des différences de vascularisation. On constate que la région corticale dans la zone prémolaire, molaire

et rétromolaire sont des sites plus vulnérables au trouble de la vascularisation induit par l'irradiation [67]. Plusieurs études ont montré que la région molaire était nettement plus affectée.

#### **4.1.1.4.3. Liés à la présence ou non de dents** [8, 66]

L'ORN n'est pas seulement liée à des extractions dentaires puisqu'elle peut survenir dans des régions édentées.

Cependant, les patients édentés sont moins soumis au risque que les patients dentés.

MORRISH et coll. ont montré que pour des doses supérieures à 75 Gy, il y avait un risque d'ORN de 85% pour les non-édentés et de 55% pour les édentés. Pour des doses comprises entre 50 et 75 Gy, le taux d'ORN est de 14% et 22% respectivement chez les patients édentés et chez les patients non édentés.

BONAN explique que deux études montrent que l'ORN s'est développé dans 3 cas sur 22 (soit 13,5% chez les patients édentés, et d'autre part, dans 15 patients irradiés sur 21 (soit 71,5%), il n'y avait pas eu de relation avec une extraction dentaire.

### **4.1.2. Facteurs aggravant.**

#### **4.1.2.1. Gestes chirurgicaux.**

Pour MARX et JONHSON (1987), toute chirurgie concomitante à la radiothérapie constitue un facteur de risque d'ORN.

DAMBRAIN (1993) conclut de son étude que les interventions chirurgicales constituent un facteur aggravant qui augmente le risque de survenue d'ORN. En effet, celles - ci ont été chez 10 des 14 patients où l'ORN s'est déclarée dans l'année. Par ailleurs, dans 4 autres observations où un traitement chirurgical a été appliqué environ 2 ans après l'irradiation, une ORN s'est également développée dans un délai d'apparition inférieur à 1 an [22].

Une étude de HANSEN et coll. (2005) a montré que les patients irradiés qui ont eu des extractions ou une exposition osseuse ont un risque significativement plus élevé de présenter une ORN infectieuse [36].

##### **4.1.2.1.1. Extractions dentaires.**

SULAIMAN et coll. indiquent qu'il faut au préalable analyser le champ d'irradiation. En effet, des extractions réalisées en dehors du champ d'irradiation ne représentent pas un facteur de risque d'ORN [89].

MARX (1983) indique dans une étude que 88% des lésions traumatiques d'ORN sont dues à des extractions dentaires effectuées après une radiothérapie. Il montre aussi dans un diagramme que le risque d'ORN augmente si le délai entre le jour d'extraction et le début de l'irradiation diminue (cf. figure 25)

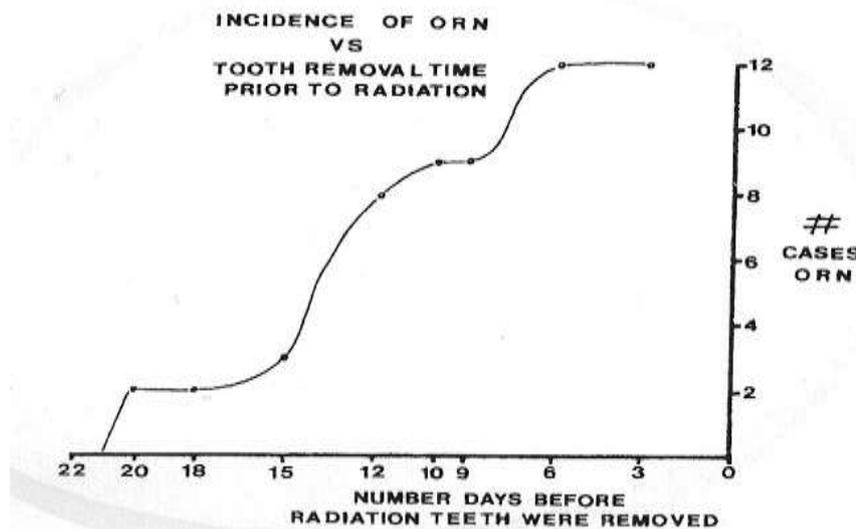


Fig. 25 : délai entre les extractions et le début de l'irradiation (d'après [57])

En effet, selon KLUTH, EPSTEIN et coll., l'incidence de l'ORN augmente considérablement si les extractions ont lieu juste avant ou juste après l'irradiation [44, 27].

Ce risque peut être minimisé en effectuant les extractions nécessaires 21 jours au moins avant le début de la radiothérapie pour permettre une cicatrisation suffisante des tissus. MARX et JONHSON (1987) n'ont relevé aucun cas d'ORN lorsque ce délai de 21 jours minimum a été respecté. L'importance des techniques atraumatiques est également rappelée [57].

De nombreux auteurs ont montré que le risque était plus élevé lorsque les extractions sont réalisées après la radiothérapie [57, 91].

De même, DAMBRAIN (1993) note que les extractions dentaires préventives sont nettement plus favorables que celles post-radiques [22].

MORRISH et coll. ont montré que les patients ayant des extractions réalisés après la radiothérapie ont un risque de 61,1% de développer une ORN par rapport à un risque de 15,8% pour celles réalisés avant [36].

D'autres auteurs montrent des résultats quasiment similaires lorsque les extractions sont réalisées avant ou après la radiothérapie [27, 70].

Peu d'études ont rapporté un risque plus élevé si les extractions sont réalisées avant la radiothérapie plutôt qu'après [89]. Les résultats des différentes études sont regroupés dans le tableau suivant (cf. figure 26)

AUTEURS	RESULTATS
REGZI et coll. (1976)	ORN suite à des extractions : * 0% sur os non irradié * 2% sur os irradié
HORIOT et coll. (1981)	ORN suite à des extractions : * 0% sur os non irradié * 4% sur os irradié
MORRISH et coll. (1983)	sur 22 patients qui présentent une ORN : * 11 cas sur os irradié * 3 cas sur os non irradié
EPSTEIN et coll. (1987)	* 5,4% sur os non irradié * 7,1% sur os irradié
MARX et JONHSON (1987)	Sur 274 patients qui présentent une ORN liée à une extraction : * 207 patients qui ont eu les extractions avant la radiothérapie. * 10 patients ont eu les extractions pendant la radiothérapie. * 57 ont eu les extractions après la radiothérapie.
THORN et coll. (2000)	Sur 80 cas d'ORN attribués à une extraction : *45 % des cas sont liés à des extractions après la radiothérapie * 10 % des cas sont liés à des extractions pendant la radiothérapie
REUTHER et coll. (2003)	Sur 68 cas d'ORN sur 830 patients irradiés : *24% des cas sont liés à des extractions avant la radiothérapie * 26 % des cas sont liés à des extractions après la radiothérapie.

SULAIMAN et coll. (2003)	ORN suite à des extractions : * 2,6% sur os non irradié * 1,8% sur os irradié
--------------------------	---

Fig. 26 : les différentes études et les incidences d'ORN.

Ainsi, concernant le choix de réaliser les extractions avant ou après l'irradiation, les résultats des études sont variables (cf. figure 25) et cela reste un sujet à controverse [45, 94]. Pourtant il est très fréquent de réaliser les extractions nécessaires avant la radiothérapie [94].

Par contre, le fait qu'il ne faut pas réaliser d'extraction durant la radiothérapie fait l'objet d'un consensus. Les rares cas où des extractions ont du être réalisées pendant la radiothérapie étaient liés à des plaintes de douleur très importantes et non soulagées par les antalgiques habituels. Dans ces situations exceptionnelles, il est souvent nécessaire d'interrompre la radiothérapie pendant une dizaine de jours [46].

VANDEBROUCKE souligne la notion de traumatisme osseux préalable ou secondaire. En 1971, concernant les 62 cas étudiés, la mise en état de la cavité buccale a précédé de très peu le début de l'irradiation. L'auteur souligne qu'il paraît souhaitable de réaliser les extractions nécessaires au moins une semaine avant le début de l'irradiation afin d'obtenir la cicatrisation de la muqueuse alvéolaire [93]. Il ajoute également que plus le traumatisme chirurgical est important, plus les lésions qui en résultent seront sévères [92].

AL-NAWAS et coll. (2004) reviennent sur l'étude d'OH et coll. concernant sur la gestion des dents de sagesse des patients irradiés. La conclusion a été que seules celles en partielle éruption avec un risque de provoquer une infection doivent être extraites avant la radiothérapie [2].

En 2006, WAHL étudie sur l'évolution des indications d'extractions chez les patients cancéreux devant subir une irradiation. Il a longtemps été recommandé de réaliser des extractions de toutes les dents restantes chez ces patients. En 1992, JANSMA et coll. apportent de nouvelles recommandations : extraire uniquement toutes les dents dans le champ d'irradiation. En 1997, JONHSON ajoute qu'il ne faut pas extraire les dents parfaitement saines, même si elles sont dans le champ d'irradiation. En 1999,

TONG et coll. recommandent d'extraire toutes les secondes molaires sauf pour les patients à l'hygiène très rigoureuse, et d'extraire toutes les molaires chez les patients qui présentent une hygiène bucco-dentaire insuffisante [96].

L'attitude qui est actuellement préconisée est d'extraire toutes les dents dans le champ d'irradiation qui sont présentent un pronostic douteux (extension importante de la carie, lésions périapicales, parodontites avancées, vestiges radiculaires) [45, 66, 96].

De plus, DUBNER et SPIRO ont évoqué l'intérêt de la préservation des dents saines pour une maintenir au mieux une occlusion stable et équilibrée [62].

Cependant, l'extraction de dents saines peut être indiquée chez le sujet négligeant et en cas de malpositions dentaires [6].

Le délai entre les extractions et le début de la radiothérapie est sujet à controverse. Une cicatrisation insuffisante favorise l'apparition d'ORN. Il est difficile d'établir un délai physiologiquement ou histologiquement. Un consensus accepte un délai de 3 semaines [16, 24, 54, 66].

Si une extraction ou un geste invasif s'avère indiqué, certaines mesures de précaution sont à prendre [24, 63, 85] :

- prévoir une couverture antibiotique [94].

KOGA (2008) souligne que la littérature n'est pas très claire concernant cette couverture antibiotique. En effet, même si de nombreux articles indiquent qu'un antibiotique est indiqué, il est rarement précisé ni le type d'antibiotique ni la dose à prescrire [45, 46].

- traumatisme minimal au niveau de la muqueuse et au niveau de l'os : alvéoplastie suivie d'une régularisation osseuse et points de suture sans tension pour permettre une cicatrisation satisfaisante et rapide [66].

- assurer localement les meilleures conditions de cicatrisation (pas de bain de bouche le jour de l'extraction...)

- surveiller le délai de cicatrisation, surtout si la dent se situe dans une zone à forte risque d'ORN.

Il est ainsi possible de réaliser des extractions dentaires suite à une radiothérapie si on met en œuvre toutes ces bonnes pratiques.

Malheureusement, certains patients sont dans l'obligation de commencer rapidement la radiothérapie (7 à 10 jours) après les extractions, ce qui augmente fortement le risque de survenue d'une ORN [8].

#### **4.1.2.1.2. Chirurgie de la tumeur.**

MARX et JONHSON (1987) réalisent une étude et trouve que 48 cas d'ORN sur les 536 (soit 9%) sont liés à une chirurgie de la tumeur, généralement une mandibulotomie [57].

LEE (2003) trouve dans son étude que sur les 59 patients qui ont subi une chirurgie de la mandibule, 8 patients (soit 14%) ont une ORN au niveau du site opéré. Parmi les 139 patients qui n'ont pas subi d'intervention chirurgicale mandibulaire, 5 patients ont une ORN (soit 4%). Dans son analyse statistique à variables multiples, LEE conclut que la chirurgie mandibulaire est le facteur prédictif de l'ORN et rapport à la dose totale qui n'est qu'un facteur corrélé [50].

NAM (2006) a réalisé une étude sur les complications associées à une mandibulotomie et a analysé les facteurs favorisants. 109 patients ont été opérés par une chirurgie mandibulaire. Une radiothérapie préalable a été réalisée car une résection d'emblée complète de la tumeur n'était pas envisageable. 19 patients vont subir des complications dont 5 vont présenter une ORN (soit 4,9 %) [61].

Ces chiffres montrent bien que la chirurgie de la tumeur, même si elle s'avère indispensable dans le cadre la prise en charge thérapeutique, va fortement fragiliser les tissus mous et les tissus durs de la mandibule.

#### **4.1.2.1.3. Biopsie.**

En 1987, MARX et JONHSON (1987) trouvent que 3% des cas d'ORN constaté dans leur étude sont liés à une biopsie.

#### **4.1.2.2. Traumatisme prothétique**

L'irritation des prothèses dentaires (prothèse mal adaptée ou blessure liée a un crochet...) peut créer une lésion qui va mal cicatriser. Ce traumatisme peut alors être la porte d'entrée à la survenu d'une ORN [69].

MARX et JONHSON (1987) montrent que 1% des cas d'ORN dans leur étude est lié à une agression traumatique d'origine prothétique [57].

MARUNICK et coll. évoquent également l'importance d'une bonne surveillance des traitements prothétiques. Il est très important de détecter au plus tôt d'éventuelle blessure ou d'éventuelles sources d'irritations [54].

KLUTH (1988) écrit qu'il y a une augmentation du risque quand des prothèses adjointes sont réalisées pour ces patients. Il ajoute que dans son étude, il n'y a eu aucun cas d'ORN seulement au niveau du site de l'irritation liée à la prothèse [44].

Il y a cependant peu d'études qui discutent du traumatisme prothétique comme origine potentielle de développement des ORN.

#### **4.1.2.3. Microtraumatismes.**

Un brossage agressif et inadapté ou une brosse à dent dure peut donner lieu à des blessures de la muqueuse. Il est donc essentiel de faire le point avec le patient sur son matériel d'hygiène bucco-dentaire pour lui prescrire si besoin un matériel adapté [6].

D'autre part, l'alimentation peut être à l'origine également de microtraumatismes sur la muqueuse gingivale. Il faut être très vigilant quant à la texture des aliments et privilégier ceux qui sont « mous », qui ne vont pas risquer de blesser la gencive. Par exemple, même une simple arête de poisson peut irriter la muqueuse et être à l'origine d'une lésion qui va mal cicatriser [6]. Pour PIRET (2008), une blessure lors d'une prise alimentaire peut créer une brèche à l'origine du processus de développement d'ORN [67].

En 1989, MARUNICK et coll. présentent la mastication et les parafunctions comme possibles facteurs de développement des ORN. Ils expliquent que les forces générées durant la mastication d'aliments solides et durant les parafunctions (par exemple le bruxisme) peuvent être à l'origine de blessure de la muqueuse orale. Ainsi, elles pourraient être le point de départ du processus complexe qui peut aboutir au développement d'une ORN [53].

C'est un élément à prendre en compte dans la compréhension des ORN dites « spontanées ». Il pourrait s'agir en fait d'ORN dont l'origine traumatique n'a pas pu être déterminée et qui pourrait s'expliquer par ces microtraumatismes parfois impossibles à détecter [53].

#### **4.1.2.4. Complications infectieuses des parodontopathies et des implants**

MARX et JONHSON (1987) évalue à 3% les cas d'ORN lié à geste invasif chirurgical autre que des extractions dentaires, chirurgie de la tumeur et biopsie. Ce sont essentiellement des procédures d'assainissements parodontaux [57].

BEN SLAMA décrit en 2008, le premier cas d'ostéoradionécrose sur implants mis en place antérieurement à la radiothérapie. Les implants étaient ostéo-intégrés et mis en

fonction. Dans ce cas clinique, il y a eu une ostéoradionécrose mandibulaire bilatérale. Le premier épisode, survenu trois mois après la fin de l'irradiation, était probablement dû au traumatisme chirurgical. Le second, controlatéral, était apparu trois ans et demi après la fin de la radiothérapie à la faveur d'une péri-implantite. Un surdosage de l'irradiation au voisinage des implants pourrait être incriminé. L'ostéoradionécrose sur péri-implantite a été caractérisée par l'absence de douleurs invalidantes et par une évolution lente aboutissant à une fracture pathologique [4]. Dans la littérature, très peu d'études évoquent ces complications d'origines parodontales ou implantaire.

#### **4.1.3. ORN spontanée**

VANDEBROUCKE (1972) note déjà l'existence d'ostéoradionécrose sans facteur favorisante particulier. On parle d'ostéoradionécrose spontanée. Elle serait liée à l'existence d'une fragilité osseuse en rapport soit à des troubles de la vascularisation au voisinage du foyer tumoral, soit à des facteurs biologiques qui semblent encore en partie nous échapper [93].

Dans l'étude de MARX et JOHNSON (1987), sur 536 cas d'ORN, 39% surviennent spontanément. L'étude de la radiobiologie va mettre en évidence la différence majeure entre les cas d'ORN spontanés et ceux induits par un traumatisme : le délai d'apparition. Quasiment tous les cas d'ORN spontanés environ de 6 à 24 mois après l'irradiation. Après 24 mois, les cas d'ORN spontanés deviennent très rares [57].

Les cas d'ORN spontanées sont liés à des doses d'irradiation plus élevées que celles des ORN induites par un traumatisme [91].

Dans l'étude de CURI (1997), les ORN spontanées sont estimées à environ 10 % des cas [19].

D'HAUTUILLE (2007) trouve un taux de survenue d'ORN spontanée de 59%, donc dans 2 cas sur 3, aucun facteur déclenchant n'a pu être déterminé [21].

En 2008, PIRET suggère que 35% des cas d'ORN sont spontanées, ou tout du moins, qu'aucun facteur déclenchant n'a pu être identifié [67].

L'apparition spontanée de l'ORN est un critère de gravité pour de nombreux auteurs (WONG, EPSTEIN, BEUMER, MARX).

Ainsi, la littérature rapporte bien de nombreux facteurs de risque d'ORN. On retrouve ainsi les facteurs de risque liés au patient, liés à la tumeur, liés à la radiothérapie mais

également des facteurs aggravant notamment les extractions dentaires qui vont créer un déséquilibre qui augmentera le risque de survenue d'ORN.

Cependant, il reste impossible de déterminer de facteur prédictif qui assure la survenue d'ORN. Il n'y a pas de combinaisons de facteurs qui semblent plus péjoratives qu'une autre. Il faut donc prendre en compte chaque facteur de gravité et prévenir quand cela est possible.

## **4.2. Pathogénie**

En 1970, MEYER établit une théorie sur la pathogénie des ORN. Il émet l'hypothèse que l'ostéonécrose résulte de l'irradiation de l'os et des tissus mous suivie par un traumatisme (c'est-à-dire : extractions dentaires ou irritation de la muqueuse) puis secondairement par une infection. La vascularisation est ainsi compromise et induit, de part la radiosensibilité de l'os, une infiltration bactérienne. Il recommande alors comme thérapeutique un débridement de l'os nécrosé et un traitement antibiotique. Cependant, il n'y avait aucun élément évident pour soutenir cette hypothèse de MEYER. En effet, dans la majorité des cas d'ORN, on a une absence d'inflammation ou d'infection bactérienne.

Puis en 1979, ROHER a étudié la pathogénèse de l'ORN chez l'animal. Les examens histologiques similaires effectués chez l'homme permettent de les corrélés aux observations cliniques [6].

Dans les années quatre-vingt, BRAS et coll. rapportent une pathogénie vasculaire ischémique. Ils ont comparés des pièces anatomiques d'os irradié avec et sans ORN. L'examen histopathologique a révélé au niveau des zones d'ORN :

- une corticale osseuse qui se nécrosait en présence ou non de séquestres osseux.
- perte d'ostéocytes et larges zones de résorption dépourvues de stroma.
- en bordure, l'os vivant est renouvelé avec une réaction périostée et des cellules inflammatoires.
- les branches de l'artère alvéolaire inférieure présentaient des images de thrombose vasculaire

BRAS et coll. ont également mis en évidence que la région prémolaire-molaire-rétromolaire était une zone très fragile et uniquement vascularisée par l'artère alvéolaire inférieure. Suite à l'oblitération de l'artère alvéolaire inférieure et ses branches, la revascularisation est assurée l'artère faciale. Cependant, cette

revascularisation est très altérée par la fibrose vasculaire induite par l'irradiation. BRAS et coll. expliquent ainsi la plus grande fréquence de survenue d'ORN dans cette région de la mandibule [23].

Nous étudierons de façon plus détaillée les 2 grandes théories qui ont suivi.

En 1983, se basant sur ces nouvelles recherches, MARX propose un nouveau modèle biologique pour expliquer la pathogénie de l'ORN : la théorie des « 3 H » [6].

En 1993, DAMBRAIN remet en question les données de MARX et propose une autre explication à la survenue de l'ORN : la théorie des « 2I » [6].

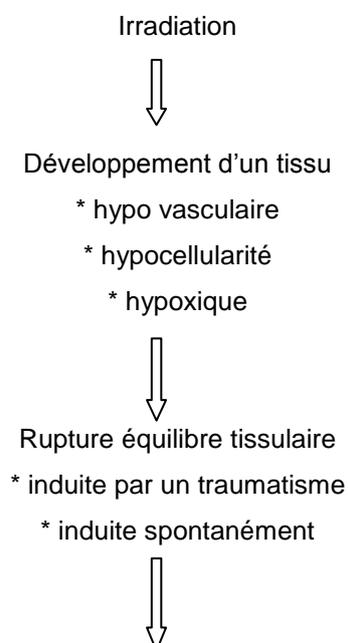
Une étude de la littérature récente mettra en lumière quelques éléments nouveaux qui demandent encore à être approfondis.

Bien que la pathogénie ne soit pas encore entièrement élucidée, la plupart des chercheurs se sont mis d'accord sur les 3 facteurs séquentiels qui la caractérisent : irradiation, traumatisme et dénudation osseuse [66].

Schématiquement, la physiopathologie de l'ORN mandibulaire repose sur les effets conjugués des rayonnements ionisants sur l'os mandibulaire et sur les glandes salivaires principales (notamment les parotides) et accessoires. L'asialie qui en résulte entraîne des lésions gingivo-dentaires, qui sur un os faiblement vascularisé et fragilisé par les rayons, ouvrent la porte à l'infection et aux lésions dévastatrices de l'ORN.

#### 4.2.1. Théorie de Marx, 1983 : les trois « H » [19, 23, 24, 40, 33, 54, 57, 66, 69, 95]

La théorie de pathogénie de MARX est résumée dans la figure 27. Nous verrons les mécanismes mis en jeu pour chaque étape du processus pathogénique de l'ORN.



Blessure qui ne guérit pas



Nécrose osseuse

Fig. 27 : la théorie de MARX(1983), processus de pathogénie.

#### **4.2.1.1. Irradiation**

MARX rappelle que les radiations ionisantes agissent à plusieurs niveaux :

- tout d'abord un niveau moléculaire avec une action sur l'ADN, l'ARN, les enzymes et sur la conversion de H<sub>2</sub>O EN OH<sup>-</sup> et H<sup>+</sup>. Ils se forment ainsi des radicaux libres et une désorganisation des séquences de nucléotides et d'acides aminés.

- ces modifications provoquent au niveau cellulaire, des lésions chromosomiques telles que des mutations, des cassures. Ces anomalies induiront soit la mort cellulaire, soit une réparation qui maintiendra ou non la fonction cellulaire.

#### **4.2.1.2. Formation d'un tissu hypoxique, hypovasculaire et hypocellulaire**

Suite aux effets de la radiothérapie sur les cellules, on aboutit à un tissu irradié :

- *hypoxique* :

L'hypoxie du tissu irradié a été mise en évidence à l'aide de mesures objectives en comparaison avec un tissu non-irradié. L'état hypoxique altère la reproduction cellulaire et la formation de collagène.

- *hypovasculaire*

Les vaisseaux sont également lésés par les radiations. En effet, nous rappelons que les cellules endothéliales des vaisseaux se divisent rapidement et sont ainsi très sensibles aux radiations ionisantes. Ainsi, les lésions de la microvascularisation vont entraîner initialement une hyperémie qui va se suivre avec une endartérite, une thrombose voire une oblitération des vaisseaux.

Nous avons vu que de nombreux petits vaisseaux sont détruits, les tissus sont donc moins irrigués même si des anastomoses permettent de compenser en partie cette hypovascularisation postradique. L'os mandibulaire est vascularisé par les branches terminales de l'artère alvéolaire inférieure. Avec les changements liés à l'âge et l'athérosclérose, il se développe une dépendance au système de suppléance [69].

En 1987, MARX et JONHSON étudient la radiobiologie de l'ORN. Ils ont pu mesurer un index de densité capillaire au niveau des tissus irradiés. Les résultats ont montré une relation linéaire entre la diminution de l'index de densité capillaire et diminution de vascularisation des tissus dans le temps. Ainsi, il n'y a pas de mise en évidence d'une revascularisation spontanée avec le temps. Le risque d'ORN continue donc à augmenter des mois voire des années après la radiothérapie [57].

L'oblitération de l'artère alvéolaire induite par l'irradiation nécessite une revascularisation par une branche de l'artère faciale. Cette revascularisation est perturbée par les rayons.

- *hypocellulaire*

Comme nous l'avions décrit dans les effets de la radiothérapie, les rayonnements provoquent des lésions cellulaires létales ou sub-létales.

Pour mieux comprendre l'impact de ces « 3H », MARX compare ce qui se passe dans un os normal et un os irradié en matière d'homéostasie tissulaire.

- dans un tissu normal (non-irradié) :

Les cellules ont toutes une durée de vie génétiquement établie. Lorsque ces cellules meurent, elles sont remplacées par de nouvelles cellules (soit des cellules primitives soit des cellules préexistantes)

- dans un tissu irradié :

L'os subit des phénomènes de résorption et de remodelage avec un nombre limité d'ostéocytes. Les ostéoblastes vont produire une nouvelle substance ostéoïde. La synthèse de collagène est elle aussi altérée, et du nouveau collagène pourra remplacer celui qui sera détruit.

Dans un tissu hypoxique, hypovasculaire et hypocellulaire, les capacités de former un nouvel os et du nouveau collagène sont généralement très perturbée voire inexistante. Les cellules responsables du renouvellement tissulaire telles que les fibroblastes, les ostéoclastes et les ostéoblastes vont subir des mutations quand elles voudront se diviser.

#### **4.2.1.3. Traumatisme**

Le traumatisme sera le facteur d'initiation de l'ORN. Il va créer un déséquilibre. Ce déséquilibre sera trop important pour être réparé par le tissu irradié fragilisé. Le

remodelage nécessite un apport en oxygène, en énergie, en cellules qui est resté insuffisant quand il s'agit d'un tissu irradié.

MARX considère que le développement de l'ORN n'est pas induit par les bactéries.

Les ORN spontanées seraient causées par de très fortes doses d'irradiation. Elles induiraient des conditions de synthèse de collagène et de renouvellement cellulaire insuffisantes. Les ORN spontanées sont directement liées à des morts cellulaires et induisent une destruction plus importante des cellules saines environnantes. La pathogénie est plus rapide, on aboutit à une nécrose dans les 2 premières années [57].

Les ORN induites par un traumatisme sont liées d'une part à des morts cellulaires mais également à des lésions cellulaires. Il y a moins de cellules saines détruites et plus de cellules saines lésées mais non létales. Certaines cellules vont subir des mutations qui elles seront responsables dans un deuxième temps de la mort cellulaire. La pathogénie est ainsi beaucoup plus lente, les destructions se feront petit à petit : progressivement, le tissu irradié va devenir fibrotique et hypovasculaire.

#### ***4.2.1.4. Blessure qui ne cicatrise pas***

MARX considère ainsi l'ORN comme un problème de cicatrisation : il se produit une rupture face à un équilibre instable entre la formation et la destruction tissulaire. Il apparaît la nécrose tissulaire lorsque le degré de dégradation dépasse celui de cicatrisation.

La biopsie des tissus a permis d'observer 6 processus histopathologiques (dans l'ordre d'apparition avec quelques chevauchements) :

##### *1- hyperémie*

L'hyperémie est un afflux sanguin important dans une zone de l'organisme en réaction à l'irradiation. En général, l'hyperémie et l'endartérite apparaissent précocement et persistent au-delà de 6 mois après l'irradiation.

##### *2 - inflammation - endartérite*

L'endartérite est une inflammation de l'intérieur des artères.

##### *3 - thrombose*

La thrombose est la coagulation du sang dans les vaisseaux. Le début de la thrombose apparaît plus tard et est observé pendant les années qui suivent.

##### *4 - mort cellulaire*

La mort cellulaire désigne l'arrêt des métabolismes et des fonctions vitales de la cellule.

#### *5 - hypovascularisation*

L'hypovascularisation est la diminution de la vascularisation artérielle et donc de l'apport sanguin au niveau de la zone fragilisée, en l'occurrence ici l'os irradié.

#### *6 - fibrose*

La fibrose est la transformation fibreuse du tissu à l'origine d'une augmentation du tissu conjonctif (tissu de soutien et de remplissage).

Ainsi, les « 3H » vont faire en sorte que la capacité de l'os à remplacer la perte de collagène et de cellules saines est compromise. On aboutit à un tissu très fragilisé : le degré de dommage (taux de cellules normales/cellules mortes) est lié à l'importance de l'irradiation.

La moindre rupture de l'intégrité des tissus va donner lieu à une cicatrisation qui va accroître le turn-over osseux. Sur un os irradié, le moindre traumatisme comme une parodontite sévère, une infection de la pulpe ou une extraction va entraîner une cicatrisation perturbée qui pourra dans les cas les plus graves conduire à l'apparition d'une ORN [69].

KLUTH propose dans la figure 27 un schéma des conséquences directes et indirectes de la radiothérapie pouvant aboutir à une ORN [44].

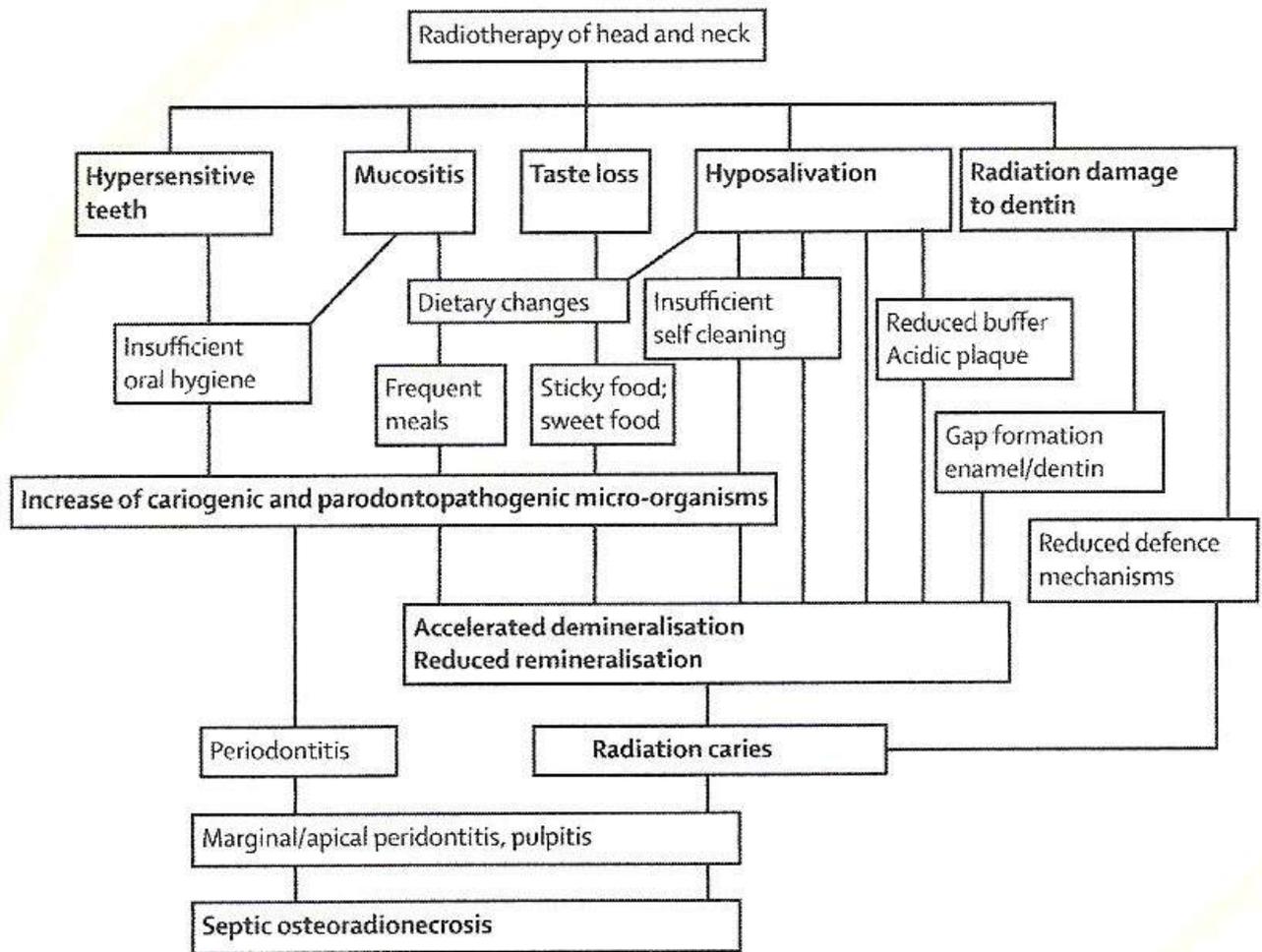


Figure 28 : les conséquences directes et indirectes de la radiothérapie menant à une ORN (d'après [44])

Il est important d'évoquer en parallèle la pathogénie des ostéonécroses liées aux biphosphonates. Les biphosphonates sont des traitements administrés pour traiter notamment les métastases osseuses, les maladies de Paget, les ostéoporoses. C'est en 2003 que MARX mis en évidence pour la première fois, la relation entre ces substances et des nécroses osseuses. MARX qui a étudié les ORN a également proposé une pathogénie des nécroses osseuses liées aux biphosphonates :

- réduction de la prolifération des cellules endothéliales
- la vascularisation est perturbée : l'os n'est plus en mesure de pouvoir se défendre correctement suite à une agression (infection, traumatisme)

Selon MARX, il y a donc certains éléments de la pathogénèse des ORN que l'on retrouve dans la pathogénèse des ostéonécroses liées aux biphosphonates.

Cependant, c'est une découverte relativement récente, le recul clinique est encore insuffisant, les mécanismes de cette pathogénie font actuellement l'objet de nombreuses recherches [48, 96].

#### **4.2.2. Théorie de DAMBRAIN, 1993 : les deux « I » [22, 23, 66]**

DAMBRAIN estime que l'ostéoradionécrose - terme auquel il préfère celui d'ostéite postradique- répond à une « théorie des deux I » (infection et ischémie).

Il se base pour cela sur l'examen clinique, l'analyse microradiographique et le comptage des ostéocytes champ par champ, ces deux derniers facteurs expliquant selon lui, l'ensemble des destructions et des remaniements observés systématiquement dans des pièces d'exérèse, sièges d'une complication postradique.

La résorption osseuse n'est pas nécessairement irréversible. Les agents responsables de la destruction osseuse sont classés selon DAMBRAIN en 2 groupes :

- de nature cellulaire, par l'action des ostéoblastes et des ostéocytes, ce qui représente une notion nouvelle
- de nature chimique par l'action de la salive et du pus

##### **4.2.2.1. Aspects radiologiques [22]**

En pratique courante, on peut vérifier que la mandibule est normale par une radiographie panoramique, éventuellement complétée par des clichés rétroalvéolaires et par des tomographies.

Les modifications osseuses liées à l'irradiation se présentent le plus souvent sous la forme d'une raréfaction avec des foyers de réparations.

Dans les cas les moins favorables, les destructions sont plus étendues et l'os peut aller jusqu'à se rompre.

Les images des lésions ne sont pas pathognomoniques car ce sont les mêmes que l'on retrouve dans d'autres nécroses osseuses.

##### **4.2.2.2. Analyse microradiographique**

L'analyse microradiographique des fragments prélevés pour ORN sévère permet de constater l'existence de lésions osseuses post-radiques qui se différencient nettement du reste du tissu osseux.

Les observations intéressantes qu'il a constaté sur ces fragments sont :

- le bord basilaire est le siège d'une condensation, qui contraste avec des sites de raréfactions disséminés dans la partie haute du Ramus.
- les travées du tissu osseux spongieux sont dépourvues de lacunes de HOWSHIP, attestant de l'arrêt de toute activité ostéoclastique.
- à l'extrémité opposée du fragment, l'aspect de l'os est complètement différent : l'os ancien est creusé de nombreuses cavités de résorption d'origine ostéoclastiques. Ces cavités sont d'un diamètre plus important que celui observé lors du remaniement haversien normal
- à l'inverse des conditions physiologiques normales, les signes de réparation sont en retard sur les lésions de destruction.
- il y a un polymorphisme des aspects des ostéones qui est caractéristique de l'os sénescence.
- certaines images observées n'appartiennent pas de toute évidence au squelette normal.
- une image a été systématiquement observée sur tous les fragments présentant une ORN : un canal de HAVERS prolongé par un canal de VOLKMAN. Le contour de ce canal n'a plus sa régularité géométrique habituelle, ovalaire ou circulaire. Il est déformé par des petits diverticules irréguliers, plus ou moins étendus.
- les destructions sont localisées essentiellement autour des canaux de HAVERS préexistants : la lumière de ces canaux est élargie et plusieurs tranchées, aux bords crénelés, sont en voie de fusion
- tous ces canaux de HAVERS montrent une paroi fortement minéralisée attestant une ostéonécrose qui rend impossible toute évolution de l'ostéolyse.

Ainsi, l'examen rigoureux des microradiographies montre bien un trouble de l'ossification.

Mais, pour DAMBRAIN, ce remaniement perturbé n'explique pas toutes les altérations osseuses de l'ORN.

#### **4.2.2.3. Les mécanismes d'altération du tissu osseux irradié**

##### **4.2.2.3.1. La résorption ostéoclastique**

L'analyse microradiographique a mis en évidence une ostéoporose caractérisée par de nombreux canaux de HAVERS, de gros calibres, forés dans les zones osseuses les mieux vascularisées

On observe ce phénomène dans les endroits où le remaniement physiologique est important, comme dans l'ostéoporose post-traumatique. Comme pour l'os irradié, le tissu osseux est creusé de nombreuses cavités de résorption, les canaux de HAVERS, qui acquièrent presque tous en un mois, un diamètre étroit par dépôt de tissu osseux à faible teneur en calcium.

L'ostéoporose est progressive et ressemble au phénomène observé au niveau du tissu osseux chez un patient immobilisé de façon prolongée.

Par contre, contrairement à l'os poreux et à l'os normal, l'os irradié est privé de cellules souches. Ces dernières ont été détruites par l'effet des rayonnements au cours du cycle cellulaire. Cet état n'est pas irréversible, et après recolonisation conjonctivo-vasculaire de la zone irradiée par des cellules souches venues des régions externes au champ d'irradiation. Il peut y avoir une néo-ostéogénèse [24].

Dans les cas favorables, c'est-à-dire en l'absence de problème infectieux et suite à un succès du traitement médical, les zones détruites vont pouvoir être réparées. Par contre, si cette néo-ostéogénèse est perturbée par une infection, la résorption ostéoclastique est stimulée, et la perte osseuse ne pourra être compensée.

#### **4.2.2.3.2. La lyse périostéocytaire**

Dans les cas défavorables, lorsqu'une infection compromet la réparation de l'os détruit, il se rajoute une résorption qui cette fois-ci n'est pas liée aux ostéoclastes.

L'analyse microradiographique a montré ce type de résorption pathognomonique de l'ORN. Il s'agit de cavités polycycliques, fusionnelles et en relation avec les canaux de HAVERS.

La lyse périostéocytaire, c'est le mécanisme de résorption pathognomonique de l'ostéite postradique mis en évidence par DAMBRAIN.

Cette découverte avait déjà fait l'objet de suppositions théoriques il y a plusieurs décennies. DAHL (1936), HAËGGQVIST, BELANGER ont dans leurs travaux mis en évidence que dans certains sites, anatomiquement privilégiés par la vascularisation, des ostéocytes de même génération et soumis aux mêmes conditions nutritionnelles survivaient à l'irradiation.

Ces cellules lorsqu'elles sont mises en contact avec le milieu extérieur (la cavité orale) et qu'elles sont contaminées par des bactéries, il y a un débordement de sa

fonction l'homéostasie. L'os est alors dissout, c'est l'ostéolyse, des défauts de minéralisation sont alors observés. De plus, une altération des fibres de collagène précède la fuite des sels minéraux.

#### **4.2.2.3.3 Les résorptions chimiques**

Un 3<sup>ème</sup> type de résorption est mis en évidence par l'analyse microradiographique : il s'agit d'une déminéralisation massive et en nappe du tissu osseux en l'absence d'ostéoclastes. Les zones déminéralisées contiennent des fibrilles et des cellules conjonctives. On attribue cette destruction à la présence dans la salive de substances chimiques à action dissolvante.

DAMBRAIN conclut sur la pathogénie de l'ostéoradionécrose avec 3 grandes idées :

- étant donné la complexité anatomo-pathologique, le terme « ostéite postradique » est préférable à celui d'ORN.

- l'analyse microradiographique et la clinique, il en déduit que l'infection et l'ischémie sont les 2 facteurs nécessaires et suffisants pour expliquer l'ensemble des destructions osseuses observées. Cette théorie s'oppose donc à celle des « 3H » de MARX.

- ces éléments nouveaux permettent d'expliquer l'efficacité du traitement associant des antibiotiques et la calcitonine.

Ainsi le tissu osseux irradié répare le plus souvent les dommages radio-induits avec une ostéoporose tardive par destruction de quelques ostéocytes, pouvant s'apparenter à un vieillissement prolongé. A l'inverse, l'ORN est aboutissement de processus pathologiques progressifs de destruction cellulaires (ostéoblastes, ostéocytes, ostéoclastes) et matricielle osseuse mal compensée par une ostéogénèse défectueuse. Le tissu cicatriciel de fibrose radio-induite est composé de fibroblastes et de matrice extracellulaire collagénique [23].

### **4.3. Étude de GOLDWASER (2007) et données actuelles sur l'étiopathogénie de l'ORN**

#### **4.3.1. Etude de GOLDWASER (2007) [34]**

En 2007, GOLDWASER a mené une étude intéressante qui mérite que l'on s'y attarde. Le but de son expérimentation était d'identifier et d'évaluer les facteurs de risque potentiels impliqués dans le développement d'ORN. Certains facteurs ont déjà fait l'objet de nombreuses études antérieures et d'autres plus « originaux » vont

permettre d'orienter vers de nouveaux axes de recherches. Il a pris en compte dans son étude 50 variables concernant : le patient, l'état de santé général, l'état dentaire, la tumeur, les traitements associés et les traumatismes.

Les conclusions de cette étude sont les suivantes :

- quand l'indice de masse corporelle (IMC), le risque de développement d'ORN diminue de 27%. Cette relation entre l'augmentation de l'IMC et une diminution de l'incidence est importante car les effets de la chirurgie, de la radiothérapie et de la chimiothérapie entraînent souvent une malnutrition ou une sous-nutrition chez les patients. Cette conclusion semble concerner plus particulièrement les patients en surpoids. Les résultats obtenus avec des patients obèses sont moins significatifs.

- dans cette étude, les données statistiques ne permettent pas de dire qu'un traumatisme (comme une extraction dentaire) après la radiothérapie est associé à une augmentation du risque d'ORN.

- la consommation de corticoïdes avant et après l'irradiation réduit le risque d'ORN de 96%. Ce résultat conforte l'hypothèse de la fibrose radio-induite en 3 étapes :

- 1 - les lésions post-radiques des cellules endothéliales induisent une production de cytokine. Cette dernière provoque une augmentation de la perméabilité vasculaire et une exposition du sous-endothélium aux cellules produites par le sang.

- 2 - activation des fibroblastes via une interaction avec les « réactives oxygène » produites par l'irradiation, menant à une fibrose et une atrophie.

- 3- nécrose

L'effet protecteur des corticoïdes n'est pas pour autant surprenant. L'effet anti-inflammatoire de ces corticoïdes va inhiber la phase initiale inflammatoire de l'ORN. Cela permet donc une prévention de la progression de la thrombose, de l'atrophie et de la nécrose. Il s'agit là d'une piste à explorer par d'autres études.

- l'utilisation d'anticoagulants réduit significativement le risque d'ORN. Cette conclusion recoupe bien l'hypothèse que l'irradiation entraîne une fibrose. Prévenir la thrombose paraît important pour préserver la microvascularisation sanguine de suppléance dans les tissus irradiés.

L'aspirine dans cette étude est classée dans les « anticoagulants », mais son effet est lié dans un premier temps à l'effet anticoagulant, mais l'effet anti-inflammatoire vient vite se suppléer. D'autres recherches concernant l'effet de

l'aspirine méritent d'être entreprises, car de part sa large disponibilité, accessibilité, et ses faibles effets secondaires, l'aspirine est plus intéressante que les corticoïdes.

- les résultats montrent bien que la dose d'irradiation est corrélée au risque d'ORN, comme ont déjà pu le démontrer de nombreuses études. Cependant, GOLWASER ajoute, qu'il n'y a pas de prédiction qu'une forte dose induise systématiquement une ORN.

- différentes variables, qui dans d'autres études augmentent le risque d'ORN, ne sont pas statistiquement impliquées dans une augmentation de l'incidence de l'ORN. Il s'agit des variables suivantes : le temps d'irradiation, le sexe masculin, la consommation d'alcool et de tabac, le stade de la tumeur et la chimiothérapie.

- Le diabète et les pathologies rénales et hépatiques ne sont pas statistiquement corrélés à un risque augmenté d'ORN.

- l'oxygénothérapie hyperbare ne diminue pas le risque d'ORN dans cette étude

- le biphosphonates n'affectent pas (aussi positivement que négativement) le risque de développement de l'ORN.

- l'utilisation de radiosensibilisants (comme le PACLITAXEL qui bloque la division cellulaire en stabilisant le fuseau mitotique) n'augmente pas le risque de survenue d'ORN.

#### **4.4.2. Données actuelles sur la physiopathologie**

En 2007, GOLWASER écrit que malgré une littérature abondante sur le sujet, des recherches documentaires et l'expérience clinique, les bases du mécanisme de l'ORN restent controversées [34].

Dans son article, ASSAEL(2004) revient l'évolution des théories concernant la pathogénie. Lorsque que MARX soumet sa théorie en 1983, cela s'avère être la nouvelle référence en matière d'étiopathogénie. Pourtant, MARX ne prend pas en compte plusieurs éléments importants :

- la composante bactérienne
- la réponse de l'hôte
- les pathologies associées
- la chimiothérapie

La théorie antérieure de KANTHAK avec la trilogie irradiation- trauma - infection devient obsolète. De plus, MARX (1985) met en avant l'intérêt de l'oxygénothérapie hyperbare dans la prévention et le traitement. Dans son étude, il réduit le risque de 29 à 6% grâce à l'HBO. ASSAEL reproche à MARX de présenter

son concept comme explication de la plupart voire de tous les événements survenant lors de l'ORN [3].

Une autre étude est menée plus tard par OH et coll. sur l'incidence des ORN après l'extraction des dents de sagesse chez des patients irradiés. Cette étude présente un intérêt particulier car elle revient sur l'idée largement admise de tels patients sont considérés comme à « haut risque ». Tous les patients ont reçu une antibioprophylaxie et n'ont pas eu recours à l'HBO. On a observé le développement d'une ORN sur seulement 4 patients. 2 de ces patients ont présenté une ORN dans un site différent du site d'extractions et pour un patient, il s'agissait d'une infection parodontale comme cause retenue. OH a donc eu une incidence de 4,9% de survenue d'ORN sur des patients considérés traditionnellement comme « à haut risque » [3].

De même, SULAIMAN et coll. ont mené une étude sur 187 patients qui ont eu des extractions avant et après l'irradiation. Moins du quart des patients a été traité par une antibioprophylaxie et uniquement 7 d'entre eux ont suivi des séances d'HBO : l'incidence était de 2%.

#### **4.4.2.1. Rôle des bactéries [85]**

Dans une étude de 2005, en utilisant l'hybridation de l'ADN, les chercheurs STORE et coll. ont montrés que la composante bactérienne pouvait jouer un rôle fondamental dans la pathogénie de l'ORN, comme le supposait déjà l'hypothèse de MEYER en 1970.

Jusqu'alors, les techniques microbiologiques n'avaient mis en évidence de micro-organismes partout dans l'os radionécrosé, considéré comme hypoxique, hypovasculaire et hypocellulaire. Comparé aux techniques de culture standard cette technique utilisant l'hybridation de l'ADN permet d'explorer une multitude d'espèces bactériennes en un temps très court. Les résultats de cette étude sont les suivants :

- de l'ADN bactérien est retrouvé dans tous les échantillons : de 7 à 15 espèces sont représentées dans chaque échantillon.
- Porphyromonas Gingivalis est l'espèce prédominante
- Actinomyces, Prevotella et Fusobacterium nucleatum sont des bactéries retrouvées dans tous les échantillons.

L'os irradié est un os fragilisé qui va être fortement prédisposé aux infections anaérobies, particulièrement par la grande concentration de bactéries anaérobies présentes dans la cavité orale. La microflore des infections endodontiques et

parodontales est essentiellement composée de bactéries anaérobies. *Porphyromonas gingivalis*, est une espèce fréquemment rencontrée dans les infections dentaires.

Ainsi, alors que MARX n'a pas réussi à détecter la présence de bactéries anaérobies dans l'étude des os radionécrosés par l'utilisation de techniques microbiologiques conventionnelles, cette méthode de génétique moléculaire sur l'ADN s'est montrée plus sensible en mettant en évidence la présence de bactéries dans tous les échantillons. MARX considérait les bactéries comme des contaminants de surface. Cette étude remet en cause l'aspect passif des bactéries et privilégie l'hypothèse que l'os irradié devient moins résistant aux bactéries : cela permet également d'expliquer le 1/3 des cas d'ORN qui surviennent sans traumatisme et sans exposition osseuse.

La présence de bactéries dans l'os irradié est supposée être en rapport avec un foyer bactérien résiduel suite à une extraction de dents délabrées et/ou infectées avant l'irradiation. Puis, suite aux altérations tissulaires consécutives à la radiothérapie, ces bactéries résiduelles vont être capables de produire une réponse inflammatoire conduisant à un état d'os radionécrosé.

D'un autre côté, STORE précise que le fait de ne pas retrouver de bactéries peut être lié à une bonne hygiène dentaire, qui peut masquer les effets délétères de l'irradiation et de la xérostomie.

En 2008, PIRET explique que la cascade d'événements responsable de l'ORN chez les patients non édentés trouve généralement son origine dans l'atteinte des glandes salivaires. En effet, l'altération qualitative et quantitative de la salive conduit à une augmentation des bactéries acidogènes très cariogènes (*Streptocoques mutans* et *Lactobacilles*) et à une diminution de son rôle de protection mécanique [67].

Suite à cette modification de salive, on va avoir une dégradation progressive des dents avec l'apparition de caries extensives nécessitant souvent des extractions, facteur de risque d'ORN [67].

#### **4.4.2.2 rôles des ostéoclastes**

En 2004, ASSAEL met en lumière les observations de WANG-GOODGER-POGREL (université de San Francisco), ROSENBERG-RUGGIERO (centre médical de Long Island) et surtout de MARX selon lesquelles l'ORN apparaît avec les mêmes mécanismes que d'autres ostéonécroses (notamment liées aux biphosphonates) et qu'elle résulte d'une diminution de la résorption ostéoclastique de l'os.

L'augmentation de l'apposition d'os sous-périosté dans les pièces d'exérèse étudiées et l'épaisseur de l'os dans la zone irradiée semblent conforter cette hypothèse. Sans la présence d'ostéoclastes pour résorber l'os irradié et nécrosé, la cicatrisation est alors compromise [3, 34].

Il est donc certain que les ostéoclastes jouent un rôle dans les ostéonécroses, la mise en cause de ces cellules étaient pourtant jusqu'ici inexplorée.

Ainsi, l'hypovascularisation, l'hypocellularité et l'hypoxie (la théorie des « 3H ») ne semblent pas être les seules explications à ces résultats. Il y a sûrement une suppression sélective des ostéoclastes dans le tissu irradié : ce serait un élément clé de l'ORN. Les thérapies qui restaurent sélectivement les ostéoclastes dans les tissus irradiés paraissent restaurer un processus de remodelage essentiel à la guérison [3]. Les travaux d'AL-NAWAS et al viennent soutenir ces nouvelles fondations dans la compréhension de l'ORN des maxillaires présentées par ASSAEL [2].

En 2004, une étude histologique est menée sur l'homme, l'équipe d'AL-NAWAS ont trouvé que non seulement sur l'os ostéoradionécrosé, mais également sur l'os irradié dès 36Gy, et à quelques semaines d'intervalles avec l'irradiation, une perte de vitalité des ostéocytes. Des résultats similaires sur la vitalité cellulaire sont observés au niveau des cellules pulpaire des dents Au-delà de 36 Gy et quelques semaines après la radiothérapie, cette étude histologique réalisée in vivo a montrée une rétraction des odontoblastes au niveau de la jonction amélo-dentinaire et une réduction du nombre de cellules odontoblastiques vivantes au niveau de la pulpe périphérique [2]. Ainsi, en accord avec ASSAEL, l'équipe d'AL-NAWAS met en évidence que les effets de la radiothérapie sur les cellules ont lieu avant l'altération des vaisseaux. L'interaction entre les ostéoblastes et les ostéoclastes doit être l'objet d'études approfondies afin de mieux comprendre la pathogénie précise de l'ORN des maxillaires [2].

ASSAEL (2004) explique dans « nouveaux fondements » que ces connaissances ont permis d'améliorer la compréhension des images cliniques d'ORN.

Par exemple, il a toujours semblé étrange de voir que sur les scintigraphies des images de capture d'éléments radioactifs (gallium, iridium, technetium...) augmentées étaient assimilées à une ORN. Cela indiquait en fait une augmentation du turn-over osseux, de l'inflammation et de l'infection [3].

D'autres études cliniques intéressantes sur l'ORN ont montré une augmentation de l'apposition d'os sous-périosté et une augmentation de l'épaisseur de l'os dans la

zone irradiée, montrant une altération du remodelage osseux [3]. ASSAEL a également écrit qu'une greffe au niveau d'un site irradié semble mieux quand le site muqueux receveur a été traité avec un par un lambeau ou par HBO [3].

Ce sont donc des nouveaux éléments à explorer afin d'apporter une meilleure compréhension au phénomène complexe et multifactoriel en jeu dans le développement des ORN.

On peut dire qu'à ce jour, la théorie la plus couramment admise est l'enchaînement de la figure 29 [34] :

### **Radiations ionisantes**



### **Mécanismes fibro-atrophiques**

- formation de radicaux libres
  - dysfonction endothéliale
  - inflammation
- thrombose de la microvascularisation
  - fibrose
- remodelage des tissus



## Nécrose tissulaire et osseuse

Figure 29 : mécanisme de pathogénie des ORN.

En 2007, D'HAUTUILLE propose un schéma de physiopathologie des ORN. Pour lui, l'hypocellularité, l'hypovascularisation, l'hypoxie et les troubles du remodelage osseux induits par l'irradiation de l'os peuvent interagir afin d'évoluer vers une ORN [21]. Les critères de gravité de l'ORN ont été notés dans le tableau suivant [21]:

Critère de gravité de l'ostéoradionécrose
---

**- apparition spontanée de l'ostéoradionécrose**

**- dépendants de l'irradiation :**

- \* importance de l'irradiation
- \* proximité osseuse de la tumeur irradiée
- \* atteinte osseuse bilatérale
- \* chimiothérapie associée

**- dépendants de la vascularisation :**

- \* atteinte symphysaire (localisation inhabituelle)
- \* absence de séquestre osseux
- \* ligature chirurgicale de l'artère faciale
- \* persistance de l'intoxication tabagique

**- dépendant de l'infection :**

- \* association à une actinomycose

**- dépendant du patient :**

- \* persistance de l'intoxication tabagique
- \* absence d'observance du traitement médical.

Figure 30 : les critères de gravité de l'ORN (d'après [21])

Des nouveaux éléments apparaissent peu à peu et permettent d'approfondir les connaissances concernant la physiopathologie des ORN. Cette complication est très difficile à comprendre de part les multiples facteurs qui entrent en jeu, dont l'un peut cacher l'effet de l'autre. Les études nécessitent une démarche rigoureuse et surtout une étape d'analyse très rigoureuse des dossiers des patients soumis à ces

études. Il est nécessaire d'avoir le maximum d'information aussi bien concernant le patient, son environnement que sa radiothérapie. Tous les détails peuvent avoir une signification majeure dans la compréhension des facteurs impliqués dans le développement d'une ORN.

## **CONCLUSION** [3, 5, 30, 21]

Parmi les complications post-radiques bucco-dentaires, l'ORN mandibulaire est la forme la plus grave. La sévérité est liée d'une part de l'importance du processus lytique mis en jeu, et d'autre part, en raison de la difficulté de son traitement médical et chirurgical

Comme le dit ASSAEL, la vérité n'est jamais aisée. Une explication universelle et simple pour un phénomène clinique très complexe est rarement possible.

La dose d'irradiation, la réponse de l'hôte, les thérapies concomitantes, le stade du cancer, la technique chirurgicale, peuvent jouer un rôle dans le développement de l'ORN. De nouveaux éléments semblent également intervenir dans les mécanismes d'étiopathogénie: les pathologies cardio-vasculaires, le diabète, les pathologies cardiaques athérosclérotiques, les substances cytotoxiques, la nutrition, la réponse endocrinienne

La connaissance des facteurs déclenchant a permis d'établir des recommandations afin de diminuer l'incidence de l'ORN. La connaissance de facteurs de gravité permet de les rechercher, afin de proposer un traitement plus efficace à un stade plus précoce.

Depuis ces dernières années, deux progrès majeurs dans les traitements des cancers ont influés sur la diminution de l'incidence d'ON : la chirurgie et la radiothérapie.

La Radiothérapie Conformationnelle avec Modulation d'Intensité (RCMI) représente un véritable espoir pour l'avenir en termes de diminution de la toxicité radique. L'objectif essentiel reste de réduire les séquelles salivaires voire de les faire disparaître pour rendre l'ORN mandibulaire progressivement exceptionnelle et améliorer de façon majeure la qualité de vie et de nutrition des patients. D'autre part, des avancées dans les techniques chirurgicales ont permis de diminuer l'incidence d'ORN.

Les lésions induites par la radiothérapie s'expriment longtemps après la fin de l'irradiation. L'os est atteint de troubles vasculaires et est colonisé par des agents pathogènes, ces deux phénomènes activant son remodelage. L'« état d'hibernation » dans lequel les rares cellules se trouvaient alors réveillé. Des lésions cellulaires et tissulaires se révèlent ainsi, empêchant l'efficacité du remodelage osseux. Ainsi, l'auto-entretien des lésions radio-induites est instauré, les rendant alors « visibles ». La chirurgie reconstructrice remplace l'os irradié par un os sain. Ces tissus non irradiés apportent ainsi des cellules inductrices de néo-angiogénèse, et ostéotomique « visible », soucieuse des contraintes mécaniques, elle devient aujourd'hui « inductrice ». Cette vision de l'infiniment petit rajoute une dimension biologique à la microchirurgie.

A ce jour, la prévention reste le meilleur des traitements. Tout d'abord, il est indispensable d'avoir une prise en charge globale et pluridisciplinaire du patient dès l'annonce du diagnostic. Depuis la loi de protection des patients de 2002, une importance accrue est donnée à l'obligation d'information et notamment l'explication des complications possibles, même si elles sont rares. La coopération du patient est fondamentale dans cette démarche préventive. La relation soignant-soigné de confiance prend alors toute son sens. D'autre part, une optimisation de la prise en charge au niveau odonto-stomatologique et de la radiothérapie est essentielle. La radiothérapie reste à ce jour d'une efficacité non contestable. Il faut donc mettre en œuvre toutes les connaissances acquises afin de limiter les complications engendré par l'irradiation.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

**1. ALSBEIH G, MALONE S, GRIMARD L et RAAPHORST P.**

La radiosensibilité in vitro des fibroblastes de la peau peut identifier un groupe de patients ayant des complications dans différents tissus sains après radiothérapie.

Cancer Radiotherapy 1999;**3**(4):318-324.

**2. AL-NAWAS B, DUSCHNER H et GRÖTZ KA.**

Early cellular alterations in bone after radiation therapy and its relation to osteoradionecrosis.

J Oral Maxillofac Surg 2004;**62**(8):1045.

**3. ASSAEL LA.**

New foundations in understanding osteonecrosis of the jaws.

J Oral Maxillofac Surg 2004;**62**(2):125-126.

**4. BEN SLAMA L, HASNI W, DE LABROUHE C, BADO F, BERTRAND J-C.**

Ostéoradionécrose sur implants dentaires.

Rev Stomatol Chir Maxillofac 2008 ;109:387-92

**5. BEN-DAVID MA, DIAMANTE M, RADAWSKI JD et coll.**

Lack of osteoradionecrosis of the mandible after intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer : likely contributions of both dental care and improved dose distributions.

Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007;**68**(2):396-402.

**6. BENJELLOUN A, BOULAICH M, ALAOUI RACHIDI F et coll.**

Osteoradionecrosis of the jaws.

Rev Stomatol Chir Maxillofac 1998;**99**(4):192-198.

**7. BLANCHAERT R et HARRIS C.**

Osteoradionecrosis of the mandible. March 2008.

<http://www.emedicine.medscape.com>

**8. BONAN PR, LOPES MA, PIRES FR et ALMEIDA OP.**

Dental management of low socioeconomic level patients before radiotherapy of head and neck with special emphasis on the prevention of osteoradionecrosis.

Braz Dent J 2006;**17**(4):336-342.

**9. BORNSTEIN M, FILIPPI A et BUSER D.**

Early and late intraoral sequelae after radiotherapy.

Schweiz Monatsschr Zahnmed 2001;**111**(1):61-73.

**10. BURES MF et WUEHRMANN AH.**

Bone remodeling dynamics following local x-irradiation I.

J Dent Res 1969;**48**(3):376-384.

**11. CACHIN Y et VANDERBROUCK C.**

Les ostéoradionécroses mandibulaires.

Probl Actuels Otorhinolaryngol 1969:189-201.

**12. CALMAN FMB et LANGDON J.**

Oral complications of cancer.

Br Med J 1991;**302**(6775):485-486.

**13. CARIBE-GOMES F, CHIMENOS-KÜSTNER E, LOPEZ-LOPEZ J et coll.**

Dental management of the complications of radio and chemotherapy in oral cancer.

Med Oral 2003;**8**(3):178-187.

**14. CELIK N, WEI FC, CHEN HC et coll.**

Osteoradionecrosis of the mandible after oromandibular cancer surgery.

Plastic Reconstr Surg 2002;**109**(6):1875-1881.

**15. CHAO KS, OZYIGIT G, TRAN BN et coll.**

Patterns of failure in patients receiving definitive and postoperative IMRT for head-and-neck cancer.

Int J Radiat Oncol Biol 2003;**55**:312-321.

**16. CHONG V.**

Oral cavity cancer.

Cancer Imaging 2005;**5**:S49-52.

**17. COOPER JS, FU K, MARKS J et SILVERMAN S.**

Late effects of radiation therapy in the head and neck region.

Int J Radiat Oral Biol Phys 1995;**31**(5):1141-1164.

**18. COSTANTINO PD, FRIEDMAN CD et STEINBERG MJ.**

Irradiated bone and its management.

Otolaryngol Clin North Am 1995;**28**(5):1021-1038.

**19. CURI MM et DIB LL.**

Osteoradionecrosis of the jaws : a retrospective study of the background factors and treatment in 104 cases.

J Oral Maxillofac Surg 1997;**55**(6):540-544, 545-546.

**20. CURI MM, DIB LL, KOWALSKI LP et coll.**

Opportunistic actinomycosis in osteoradionecrosis of the jaws in patients affected by head and neck cancer : incidence and clinical significance.

Oral Oncol 2000;**36**(3):294-299.

**21. D'HAUTHUILLE C, TESTELIN S, TAHA F et coll.**

Mandibular osteoradionecrosis : part I : severity factors.

Rev Stomatol Chir Maxillofac 2007;**108**(6):513-525.

**22. DAMBRAIN R.**

The pathogenesis of osteoradionecrosis.

Rev Stomatol Chir Maxillofac 1993;**94**(3):140-147.

**23. DELANIAN S et LEFAIX JL.**

Mature bone radionecrosis : from recent physiopathological knowledge to an innovative therapeutic action.

Cancer Radiother 2002;**6**(1):1-9.

**24. ENGELMEIER RL et KING GE.**

Complications of head and neck radiation patient . Introduction and scope of the problem.

J Prosthet Dent 1983;**49**(4):514-522.

**25. ELLIS F.**

Modern radiobiology and the radiotherapy.

Proc R Soc Med 1961;**54**:1133-1142.

**26. EL WADI W, PAYEMENT G et CANTALOUBE D.**

L'ostéoradionécrose mandibulaire.

<http://www.santetropicale.com>

**27. EPSTEIN J, VAN DER MEIJ E, MCKENZIE M et coll.**

Postradiation osteonecrosis of the mandible : a long-term follow-up study.

Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1997;**83**(6):657-662.

**28. EVENSEN JF, BJORDAL K, KNUTSEN BH et coll.**

Side effects and quality of life after inadvertent radiation surdosage in brachytherapy of head –and-neck cancer.

Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002;**52**(4):944-952.

**29. FLEMING TJ.**

Osteoradionecrosis associated with definitive radiation therapy for head and neck.

J Prosthet Dent 1983;**49**(5):675-679.

**30. FRIEDLANDER AH, EICHSTAEDT RM, FRIEDLANDER IK et LAMBERT PM.**

Detection of radiation-induced, accelerated atherosclerosis in patients with panoramic radiography.

J Oral Maxillofac Surg 1998;**56**(4):455-459.

**31. GERARD JP.**

Iatrogenesis : the cost of cure.

Rev Stomatol Chir Maxillofac 2004;**105**(5):251-252.

**32. GOMEZ DR, ZHUNG JE, GOMEZ J et coll.**

Intensity-modulated radiotherapy in postoperative treatment of oral cavity cancers.

Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009;**73**(4):1096-1103.

**33. GOLDIE SJ, SOUTAR DS et SHAW-DUNN J.**

The effect of surgical resection in the region of the retromolar trigone.

J Plastic Reconstr Aesthet Surg 2006;**59**(12):1263-1268.

**34. GOLDWASER BR, CHUANG SK, KABAN LB et AUGUST M.**

Risk factor assessment for the development of osteoradionecrosis.

J Oral Maxillofac Surg 2007;**65**(11):2311-2316.

**35. HAAS ML.**

Advances in radiation therapy for lung cancer.

Semin Oncol Nurs 2008;**24**(1):34-40.

**36. HANSEN T, KUNKEL M, KIRKPATRICK CJ et WEBER A.**

Actinomyces in infected osteoradionecrosis- -underestimated?

Hum Pathol 2006;**37**(1):61-67.

**37. JANSMA J, VISSINK A, BOUMA J et coll.**

A survey of prevention and treatment regimens for oral sequelae resulting from head and neck radiotherapy used in Dutch radiotherapy institutes.

Int J Radiat Oncol Biol Phys 1992;**24**(2):359-367.

**38. JERECZEK-FOSSA BA et ORECCHIA R.**

Radiotherapy-induced mandibular bone complications.

Cancer Treat Rev 2002;**28**(1):65-74.

**39. JHAM BC et DA SILVA FREIRE AR.**

Oral complications of radiotherapy in the head and neck.

Braz J Otorhinolaryngol 2006;**72**(5):704-708.

**40. JORDAN RC.**

Biology of osteoradionecrosis.

J Oral Maxillofac Surg 2004;**62**(8):10.

**41. KANATAS AN, ROGERS SN et MARTIN MV.**

A survey of antibiotic prescribing by maxillofacial consultants for dental extractions following radiotherapy to the oral cavity.

Br Dent J 2002;**192**(3):157-160.

**42. KATSURA K, SASAI K, SATO K et coll.**

Relationship between oral health status and development of osteoradionecrosis of the mandible : a retrospective longitudinal study.

Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2008;**105**(6):731-738.

**43. KIELBASSA AM, HINKELBEIN W, HELLWIG E et MEYER-LÜCKEL H.**

Radiation-induced damage to dentition.

Lancet Oncol 2006;**7**(4):326-335.

**44. KLUTH EV, JAIN PR, STUCHELL RN et FRICH JC JR.**

A study of factors contributing to the development of osteoradionecrosis of the jaws.

J Prosthet Dent 1988;**59**(2):194-201.

**45. KOGA DH, SALVAJOLI JV et ALVES FA.**

Dental extractions and radiotherapy in head and neck oncology : review of literature.

Oral Dis 2008;**14**(1):40-44.

**46. KOGA DH, SALVAJOLI JV, KOWALSKI LP et coll.**

Dental extractions related to head and neck radiotherapy : ten-year experience of a single institution.

Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2008;**105**(5):e1-6.

**47. LAM DK, SANDOR GKB, HOLMES HI et coll.**

A review of biphosphonates-associated ostéonécroses of the jaws and its management.

J Can Dent Assoc 2007;**73**(5):417-422.

**48. LANGENDIJK JA.**

New developments in radiotherapy of head and neck cancer : higher precision with less patient discomfort?

Radiother Oncol 2007;**85**:1-6.

**49. LEE C, KEUM W, KEUM K et coll.**

Risk factors and dose effect relation for osteoradionecrosis of the mandible in oral and oropharyngeal cancer.

Int J Radiat Oncol 2003;**57**(2):s403-s404.

**50. LEVENDAG PC, VISCH LL et DRIVER N.**

A simple device to protect against osteoradionecrosis by interstitial irradiation.

J Prosthet Dent 1990;**63**(6):665-670.

**51. LYONS A et GHAZALI N.**

Osteoradionecrosis of the jaws : current understanding of its pathophysiology and treatment.

Br J Oral Maxillofac Surg 2008;**46**(8):653-660.

**52. MARQUES MA et DIB LL.**

Periodontal changes in patients undergoing radiotherapy.

J Periodontol 2004;**75**(9):1178-1187.

**53. MARUNICK MT et LEVEQUE F.**

Osteoradionecrosis related to mastication and parafunction.

Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1989;**68**:582-585.

**54. MARX RE.**

Osteoradionecrosis : a new concept of its pathophysiology.

J Oral Maxillofac Surg 1983;**41**:283-288.

**55. MARX RE.**

Pamidronate (Aredia) and Zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic.

J Oral Maxillofac Surg 2003;**61**(9):1115-1157.

**56. MARX RE.**

Biphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws : a challenge, a responsibility and an opportunity.

Int J Periodonty Rest Dent 2008;**28**(1):5-6.

**57. MARX RE et JOHNSON RP.**

Studies in the radiobiology of osteoradionecrosis and their clinical significance.

Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1987;**64**(4):379-390.

**58. MAZERON JJ et GRIMARD L.**

Late effects of ionizing radiations on head and neck region tissues.

Cancer Radiother 1997;**1**(6):692-705.

**59. MUMYAKMAZ K, MUMYAKMAZ F, ALTUNDAG K et ALTUNDAG O.**

Incidence of mandibular osteoradionecrosis may be low in head and neck cancer patients treated with concurrent radiation and weekly Paclitaxel.

Med Hypotheses 2005;**65**(5):994-995.

**60. MITCHELL MJ et LOGAN PM.**

Radiation-induced changes in bone.

Scientific Exhibit 1998;**18**(5):1125-1136.

**61. NAM W, KIM HJ, CHOI EC et coll.**

Contributing factors to mandibulotomy complications : a retrospective study.

Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2006;**101**(3):e65-e70.

**62. NEMETH Z, SOMOGYI A, TAKACSI-NAGY Z et coll.**

Possibilities of preventing osteoradionecrosis during complex therapy of tumors of the oral cavity

Pathol Oncol Res 2000;**6**(1):53-58.

**63. NIEHOFF P, SPRINGER IN, ACIL Y et coll.**

HDR brachytherapy irradiation of the jaws – as a new experimental model of radiogenic bone damage.

J Craniomaxillofac Surg 2008;**66**(12):203-209.

**64. OH HK, CHAMBERS MS, GARDEN AS et coll.**

Risk of osteoradionecrosis after extraction of impacted third molars in irradiated head and neck cancer patients.

J Oral Maxillofac Surg 2004;**62**(2):139-144.

**65. OTMANI N.**

Oral and maxillofacial side effects of radiation therapy on children.

J Can Dent Assoc 2007;**73**(3):257-261.

**66. PERRIER M et MOELLER P.**

L'ostéoradionécrose. Une revue de littérature.

Schweiz Monatsschr Zahnmed 1994;**104**(3):271-277.

**67. PIRET P et DENEUFBOURG JM.**

Mandibular osteoradionecrosis : sword of Damocles of radiotherapy for head and neck cancer.

Rev Med Liege 2008;**57**(6):393-399.

**68. RAOUL G, MAES JM, PASQUIER D et coll.**

Ostéoradionécroses des maxillaires.

Encycl Med Chir(Paris),stomatologie,22-062-D-20,2005, **16**.

**69. RAYATT SS, MUREAU M et HOFER S.**

Osteoradionecrosis of the mandible : etiology, prevention, diagnosis and treatment.

Indian J Plast Surg 2007;**40**(suppl):65-71.

**70. REUTHER T, SCHSTER T, MENDE U et KÜBLER A.**

Osteoradionecrosis of the jaws as a side effect of radiotherapy of head and neck tumor patients - a report of a thirty year retrospective review.

Int J Oral Maxillofac Surg 2003;**32**(3):289-295.

**71. ROHRER MD, KIRCOS LT, THRALL JH et coll.**

Evaluation of irradiated mandibles using emission tomography, bone scans, and radiography.

J Dent Res 1980;**59**(12):2032-2037.

**72. RUBIRA CM, DEVIDES NJ, UBEDA LT et coll.**

Evaluation of some oral postradiotherapy sequelae in patients treated for head and neck cancer.

Braz Oral Res 2007;**21**(3):272-277.

**73. RUSSELL NS et BARTELINK H.**

Radiotherapy : the last 25 years.

Cancer Treat Rev 1999;**25**(6):365-376.

**74 .SANS AUTEUR.**

Anatomie cranio-faciale.

[Http://www.med.univ-rennes1.fr](http://www.med.univ-rennes1.fr)

**75. SANS AUTEUR.**

For the dental patient : oral care for cancer patients.

J Am Dent Assoc 2002;**133**(7):1014.

**76. SANS AUTEUR.**

Institut national du cancer.

[Http://www.e-cancer.fr](http://www.e-cancer.fr)

**77. SANS AUTEUR .**

Reducing treatment side effects for head and neck cancer.

Br Dent J 2005;**199**(9):555.

**78. SCHWEIGER JW.**

Oral complications following radiation therapy ; a five-year retrospective report.

J Prosthet Dent 1987;**58**(1):78-82.

**79. SCIUBBA JJ et GOLDENBERG D.**

Oral complications of radiotherapy.

Lancet Oncol 2006;**7**(2):175-183.

**80. SILVERMAN S JR.**

Oral cancer: complications of therapy.

Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1999;**88**(2):122-126.

**81. SINGH N, SCULLY C et JOYSTON-BECHAL S.**

Oral complications of cancer therapies : prevention and management.

Clin Oncol (R Coll Radiol) 1996;**8**(1):15-24.

**82. SNIDER J.**

Combined technologies benefit patients with head and neck cancer.

J Am Dent Assoc 2008;**139**(4):404.

**83. SPECHT L.**

Oral complications in the head and neck radiation patient. Introduction and scope of the problem.

Support Care Cancer 2002;**10**(1):36-39.

**84. STORE G, ERIBE ER et OLSEN I.**

DNA-DNA hybridization demonstrates multiple bacteria in osteoradionecrosis.

Int J Oral Maxillofac Surg 2005;**34**(2):193-196.

**85. STUDER G, GRAETZ KW et GLANZMANN C.**

In response to Dr. Merav A. Ben-David et al. ("Lack of osteoradionecrosis of the mandible after IMRT" Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007 : In Press).

Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007;**68**(5):1583-1584.

**86. STUDER G, GRÄTZ KW et GLANZMANN C.**

Osteoradionecrosis of the mandibula in patients treated with different fractionations.

Strahlenther Onkol 2004;**180**(4):233-240.

**87. STUDER G, STUDER SP, ZWAHLEN RA et coll.**

Osteoradionecrosis of the mandible 2006: minimized risk profile following intensity-modulated radiation therapy (IRMT).

Strahlenther Onkol 2005;**182**:283-288.

**88. STUDER G, ZWAHLEN RA, GRAETZ KW et coll.**

IRMT in oral cavity cancer.

Radiat Oncol 2007;**2**:16.

**89. SULAIMAN F , HURYN JM et ZLOTOW IM.**

Dental extractions in the irradiated head and neck patient: a retrospective analysis of Memorial Sloan-Kettering Cancer Center protocols, criteria, and end results.

J Oral Maxillofac Surg 2003;**61**(10):1123-1131.

**90. SZYMCZYK KH, SHAPIRO IM et ADAMS CS.**

Ionizing radiation sensitizes bone cells to apoptosis.

Bone 2004;**34**(1):148-156.

**91. THORN JJ, HANSEN HS, SPECHT L et BASTHOLT L.**

Osteoradionecrosis of the jaws : clinical characteristics and relation to the field of irradiation.

J Oral Maxillofac Surg 2000;**58**(10):1088-1093.

**92. VANDERPUYE V et GOLDSON A.**

Osteoradionecrosis of the mandible.

J Natl Med Assoc 2000;**92**(12):579-584.

**93. VANDERBROUCK C.**

Les ostéo-radionécroses mandibulaires.

J Radiol Electrol Med Nucl 1972;**53**(5):477-479.

**94. VISSINK A, BURLAGE FR, SPIJKERVET FK et coll.**

Prevention and treatment of the consequences of head and neck radiotherapy.

Crit Rev Oral Biol Med 2003;**14**(3):213-225.

**95. VISSINK A, JANSMA J, SPIJKERVET FK et coll.**

Oral sequelae of head and neck radiotherapy.

Crit Rev Oral Biol Med 2003;**14**(3):199-212.

**96. WAHL MJ.**

Osteoradionecrosis prevention myths.

Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006;**64**(3):661-669.

**97. WILLIAMS HJ et DAVIES AM.**

The effect of X-rays on bone : a pictorial review.

Eur Radiol 2006;**16**(3):619-633.

## **GLOSSAIRE**

*Incidence* : nombre de **nouveaux** cas dans une population donnée pendant une **période donnée**.

*Fréquence* : nombre de cas dans une **population donnée** pendant une **période donnée**.

*Prévalence* : nombre de cas dans une **population** à un **instant donné**.

*Sex-ratio* : proportion entre les sexes dans une population donnée : nombre d'hommes/nombre de femmes.

## **ABREVIATIONS**

ORN : ostéoradionécrose

HBO : oxygéno-thérapie hyperbare

RCMI : Radiothérapie Conformationnelle avec Modulation d'Intensité

IMRT : Intensity Modulated RadiationThérapie

RT : Radiothérapie

## TABLE DES ILLUSTRATIONS

- Figure 1: nombre de cas d'ORN dans le temps (années)
- Figure 2 : les cellules du tissu osseux
- Figure 3 : le système de havers
- Figure 4 : la croissance de la mandibule
- Figure 5 : effets directs et indirects de l'irradiation sur l'ADN
- Figure 6: vascularisation de la mandibule
- Figure 7 : innervation de la mandibule
- Figure 8 : Représentation schématique d'un atome
- Figure 9 : effets directs et indirects de l'irradiation sur l'ADN
- Figure 10 : le cycle cellulaire
- Figure 11: schéma général d'un appareil de radiothérapie externe
- Figure 12: télangiectasies
- Figure 13 : les glandes salivaires
- Figure 14 : les caries post-radiques
- Figure 15 : les complications de la radiothérapie
- Figure 16 : classification des effets tardifs
- Figure 17 : classification des effets tardifs de la radiothérapie selon DISCHE
- Figure 18 : les conditions bucco-dentaires établis comme facteur de risque d'ORN
- Figure 19 : délais de constitution de l'ostéoradionécrose en fonction du siège de la tumeur
- Figure 20 : site anatomique des lésions tumorales des 80 patients présentant une ostéoradionécrose
- Figure 21 : classification TNM
- Figure 22 : localisation tumorale et nature du rayonnement
- Figure 23 : les champs d'irradiations
- Figure 24 : les différentes chirurgies
- Figure 25 : délai entre les extractions et le début de l'irradiation
- Figure 26 : les différentes études et les incidences d'ORN
- Figure 27 : la théorie de MARX(1983), processus de pathogénie
- Figure 28 : les conséquences directes et indirectes de la radiothérapie
- Figure 29 : mécanisme de pathogénie des ORN
- Figure 30 : les critères de gravité de l'ORN

## **RESUME**

La radiothérapie, dont l'efficacité est avérée pour le traitement des cancers cervico-faciaux, est cependant responsable de nombreux effets secondaires ; l'ostéoradionécrose (ORN) mandibulaire en est la plus sérieuse. L'étiopathogénie de l'ORN a été largement étudiée. Aujourd'hui, la lumière sur de nouveaux facteurs ont rappelé l'origine multifactorielle et complexe de cette ostéite post-radique. Plusieurs paramètres sont impliqués dans les mécanismes de fragilisation osseuse : ceux liés aux patients, ceux liés aux types de tumeurs et les traitements associés, ceux liés à la radiothérapie. Etant donné les conséquences parfois lourdes sur la qualité de vie des patients, il était essentiel de faire une analyse de la littérature des données acquises de l'étiopathogénie des ORN.

## **MOTS-CLES**

MeSH : Radiothérapie – Radiotherapy – Ostéoradionécrose –  
Osteoradionecrosis – Mandibule – Mandible