

UNIVERSITÉ DE NANTES

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année : 2021

N° 2021-58

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

DES Oncologie-Radiothérapie

par

Marion RENOUF

Présentée et soutenue publiquement le 26 mai 2021

**Étude Nantaise cas-témoins de l'incidence et des facteurs de risque de
survenue d'une ostéoradionécrose mandibulaire après radiothérapie
avec modulation d'intensité pour cancers de la cavité buccale et de
l'oropharynx.**

Président : Monsieur le Professeur Stéphane SUPLOT

Directrice de thèse : Madame le Docteur Mélanie DORÉ

Réalisée conjointement avec M. Simon AUGER, pour le Diplôme d'État de Docteur en
Chirurgie Dentaire

Remerciements

A Monsieur le Professeur Stéphane Supiot,

Un grand merci pour ton accompagnement et ta bienveillance tout au long de mon internat. Tu m'as soutenue lors de mon Master 2 recherche, pour mon mémoire, et tu me fais maintenant l'honneur de co-présider notre jury de thèse. Je te suis très reconnaissante pour tous les enseignements que tu nous as transmis, du début à la fin de l'internat, et pour ton implication dans notre formation.

A Monsieur le Professeur Bernard Giumelli,

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de co-présider ce jury. Je vous témoigne toute ma reconnaissance pour avoir accepté de juger ce travail de thèse. Veuillez trouver ici le témoignage de ma gratitude et de mes sincères remerciements.

A Madame le Docteur Mélanie Doré,

Je te remercie du fond du cœur de m'avoir accordé ta confiance à la réalisation de ce sujet qui m'a passionnée. Merci pour ta patience, ta disponibilité, tes corrections avisées et ton écoute bienveillante. Au-delà de la thèse, j'ai beaucoup appris à tes côtés en tant qu'interne et je t'en remercie. Il me tarde de poursuivre le projet à tes côtés avec l'analyse des données de DERO.

A Madame le Docteur Pauline Blery,

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de co-diriger cette thèse. Un grand merci pour votre disponibilité, votre rigueur, votre réactivité, et d'avoir accepté cette collaboration entre Universités d'Odontologie et de Médecine, qui s'est avérée très enrichissante. Veuillez trouver ici le témoignage de mon respect et de toute ma reconnaissance.

A Madame le Docteur Cécile Dupas,

Je vous témoigne ma reconnaissance pour avoir accepté de co-diriger ce travail de thèse. Je vous remercie sincèrement d'avoir pris le temps de nous guider dans la rédaction de ce travail, pour vos précieux conseils, vos corrections avisées, et aussi votre patience et votre indulgence (notamment avec les envois répétés de PDF modifiables !). Veuillez trouver ici le témoignage de mon estime et de ma reconnaissance.

A Madame le Docteur Julie Longis,

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'évaluer ce travail de thèse et de siéger dans ce jury. Je vous remercie pour votre bienveillance et votre disponibilité. Veuillez trouver ici le témoignage de mon respect et de mes sincères remerciements.

A mon cher co-thésard Simon,

Quelle aventure à tes côtés !! Que dire ... Merci pour ton implication dans ce travail, ta curiosité, ton courage, ta motivation et ton abnégation. Cela a été un réel plaisir de travailler avec toi. Je pense que nous avons formé une sacrée équipe, et qu'au-delà de ce travail passionnant, j'aurai gagné une très belle amitié. Il est clair que, mis à part l'Ostéoradionécrose, nous avons échangé sur des sujets tout aussi variés que Marlène Schiappa, Alain Finkielkraut, Zinedine Zidane, la moto, Guy, Michel, d'Artagnan, la place de la femme dans la société ... Un partage de connaissances très enrichissant ! Et je tiens à rétablir une vérité : le milieu défensif c'est un très bon poste, j'en suis convaincue ! Bon, quand est-ce qu'on va surfer ?

A Monsieur le Docteur Loïc Campion,

Je te remercie sincèrement pour ta disponibilité et ton enthousiasme tout au long de ce projet. Un grand merci pour tes conseils, et tout ton travail concernant les analyses statistiques. Enfin, merci pour ta pédagogie et ta bienveillance à l'égard des novices en statistique que nous sommes.

A Madame Camille Berneur-Morisseau et Madame Sandra Dupuy,

Je vous remercie de votre disponibilité, votre réactivité et de votre aide précieuse concernant le recueil des données.

A Monsieur le Docteur Etienne Barbet,

Pour m'avoir transmis la passion de la radiothérapie des cancers ORL, pour m'avoir permis d'en entrevoir toute la complexité et les problématiques, et pour les heures passées à corriger mes comptes-rendus, je vous remercie du fond du cœur. Travailler avec vous en tant que toute jeune interne a beaucoup compté dans ma formation.

Au Professeur Marc-André Mahé, aux Docteurs N. Wiazzane, E. Jouglar, A. Mervoyer, M. Leblanc-Onfroy, je vous remercie pour la qualité de l'enseignement que vous m'avez apporté en tant qu'interne à l'ICO René Gauducheau. J'ai beaucoup appris à vos côtés.

A l'ensemble du service de Radiothérapie de l'ICO René Gauducheau,

Ce fut un réel plaisir de travailler à vos côtés. Merci d'avoir participé à ma formation de médecin.

A Monsieur Gregory Delpon, je te remercie pour les heures passées sur le recueil des données dosimétriques, de Saint-Nazaire à Saint-Herblain. Merci pour tes conseils et ton indulgence face aux difficultés initiales que j'ai eues à faire tourner DERO.

Un grand merci aussi **aux secrétaires de radiothérapie**, notamment Carole, Nadège, Alizée, pour leur aide précieuse.

Aux Docteurs E. Deniaud-Alexandre, C. Morand, M. Lutfi, A. Marquis, et à toute l'équipe de Radiothérapie du Centre Hospitalier de La Roche sur Yon, un grand merci pour votre accueil chaleureux et votre bienveillance. Il me tarde de vous retrouver et de travailler avec vous, en tant qu'assistante cette fois !

A l'ensemble du service d'Oncologie Médicale de l'ICO, un grand merci pour votre professionnalisme et vos conseils.

A l'ensemble du service de Radiothérapie du Centre Catherine de Sienne aux Nouvelles Cliniques Nantaises, je vous remercie de m'avoir accueillie en tant qu'interne, et de m'avoir appris tant de choses. Vous êtes une très belle équipe.

A toute l'équipe n°9 du CRCINA, un grand merci pour le partage de vos connaissances, et votre indulgence face à une moldue des sciences de mon genre.

Au service d'Onco-hématologie du Centre Hospitalier de la Roche sur Yon, un grand merci pour votre accueil, votre soutien et votre bienveillance pour cette épreuve du feu qu'est le premier semestre, et qui grâce à vous a été le plus mémorable de tous.

A l'ensemble de ma famille, merci pour votre soutien depuis toujours,

A mes chers parents,

Promis, c'est ma dernière année d'étude ! Au-delà de votre soutien sans faille au cours de ce marathon d'études, merci pour tout. Il n'y a pas de mot assez grand pour vous dire à quel point je vous suis reconnaissante. Merci de m'avoir préparée avec douceur et bienveillance à ce monde, merci pour vos conseils, votre amour, votre indulgence, votre patience.

A mes grands-parents, qui ont vécu tant de choses, et qui sont pour moi des modèles d'inspiration, un immense merci pour votre soutien inconditionnel. J'ai tant d'admiration pour vous.

A mes frères Hermann et Erwin, qui manquent à ma vie, que j'aimerais voir heureux.

A Christophe et Isabelle, Inès, Mattias, mes tantes et tous mes cousins, que j'aimerais voir plus souvent.

A mes amis maintenant, par ordre d'apparition dans ma vie :

A mes piliers, Émilie et Hélène, notre amitié, simple mais si forte, m'est vitale, depuis tout ce temps ... Émilie, notre amitié dure depuis 25 ans ! C'est grâce à toi

que j'ai eu l'envie de partir vers la médecine. Merci pour ton soutien qui m'est si cher, continue à rayonner comme tu le fais ! Hélène, tu as beau vivre à l'autre bout du monde, plus le temps passe, plus nos liens sont forts et plus tu manques à ma vie.

A mes Cherbourgeois J&C, Amélie, Sophie R., Sandy, Karine, Maxime, Marine, Sophie N., Matthieu, merci d'avoir été cette bouffée d'oxygène hors de la médecine, et pour tous les bons souvenirs. Je n'imagine pas l'avenir sans vous, j'ai la certitude que nous avons encore de belles choses à vivre !

A mes copines du foyer de P1, Sophie, Agathe, Maelle, Cindy, un grand merci pour votre soutien, vos sourires, votre bonne humeur de tous les instants. **Léa et Marine,** merci pour votre énergie, vous avez éclairé les années d'externat.

A mes belles rencontres de l'internat,

Mérodie, Morgan, Gervaise et Laura, Paco, Franky, Antoine, merci pour tous ces belles années Nantaises passées tous ensemble,

A Ingrid, à Nathalie, à tous mes co-internes, de radiothérapie ou d'ailleurs, d'un semestre ou juste croisés, sans vous l'internat n'aurait pas été le même.

Et enfin, à Yoann, mon amour de breton,

Je te remercie pour ton soutien, ton incorrigible optimisme face à mes geigneries en tout genre (cf. en randonnée), ton intégrité, tes valeurs. Chaque instant passé avec toi est doux et précieux. A tous les beaux moments qui nous attendent !

Table des matières

LISTE DES ABREVIATIONS	9
LISTE DES TABLEAUX	10
LISTE DES FIGURES	11
I. INTRODUCTION	12
II. GENERALITES	14
II.1 CANCERS DE LA CAVITE BUCCALE ET DE L'OROPHARYNX	14
II.2 RADIOTHERAPIE	15
II.2.1 Principes généraux	15
II.2.2 Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité	16
II.2.3 Effets secondaires.....	17
II.3 OSTEORADIONECROSE MANDIBULAIRE	18
II.3.1 Définition.....	18
II.3.2 Physiopathologie	19
II.3.3 Classifications de l'ORN	20
II.3.4 Incidence	22
II.3.5 Facteurs de risque	22
A- Facteurs de risque patient dépendants	22
B- Facteurs de risque tumeur dépendants.....	23
II.3.6 Principes de prévention et de traitement de l'ORN.....	24
A- Prévention de l'ORN	24
B- Principes de traitements de l'ORN	25
a- Antibiothérapie	26
b- Protocole PENTOCLO.....	26
c- Oxygénothérapie hyperbare	26
d- Séquestrectomie-Curetage d'ORN	27
e- Mandibulectomie non interruptrice.....	27
f- Mandibulectomie interruptrice.....	27
III. MATERIEL ET METHODES.....	28
III.1 SELECTION DES PATIENTS.....	28
III.2 RECUEIL DES DONNEES.....	29
III.2.1 Données cliniques.....	29
III.2.2 Données dentaires.....	30
III.2.3 Données tumorales.....	31
III.2.4 Données liées aux traitements.....	31

A- Radiothérapie	31
B- Chirurgie.....	32
C- Traitements systémiques associés	32
III.2.5 Données relatives à l'ORNM	32
III.3 SUIVI DES PATIENTS	33
III.4 ANALYSE STATISTIQUE	33
IV. RESULTATS.....	35
IV.1 SELECTION DES PATIENTS	35
IV.2 CARACTERISTIQUES CLINIQUES.....	36
IV.2.1 Données cliniques	36
IV.2.2 Données dentaires	36
IV.2.3 Données tumorales	37
IV.2.4 Données relatives aux traitements.....	38
A- Radiothérapie	38
B- Chirurgie.....	39
C- Chimiothérapie	39
IV.2.5 Données relatives à l'ORNM.....	40
IV.3 CONCLUSIONS DE L'ETUDE SUR LES FACTEURS DE RISQUE D'ORNM.....	42
V. DISCUSSION	45
VI. CONCLUSION	54
ANNEXES	55
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	69

Liste des abréviations

CAPI : CAncer de Primitif Inconnu
CHU : Centre Hospitalo-Universitaire
CMF : Chirurgie Maxillo-Faciale
CSD : Centre de Soins Dentaires
CT : Chimiothérapie
CTCAE : Common Terminology Criteria for Adverse Events
EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor
Gy : Gray
HBD : Hygiène Bucco-Dentaire
HBO : Oxygénothérapie HyperBare
HPV : Human Papilloma Virus
HTA : HyperTension Artérielle
IC : Intervalle de Confiance
ICO : Institut de Cancérologie de l'Ouest
IMC : Indice de Masse Corporelle
IMRT : Intensity Modulated Radiation Therapy
NCI : National Cancer Institute
ORL : Oto-Rhino-Laryngologie
ORN : OstéoRadioNécrose
ORNM : OstéoRadioNécrose Mandibulaire
RCMI : Radiothérapie Conformationnelle avec Modulation d'Intensité
RT : RadioThérapie
RTOG : the Radiation Therapy Oncology Group
SFCO : Société Française de Chirurgie Orale
TNM : Tumor-Nodes-Metastasis
TPF : Taxotère-Platine-Fluorouracile
UICC : Union Internationale Contre le Cancer
VADS : Voies Aéro-Digestives Supérieures

Liste des tableaux

Tableau 1. <i>Exemples de classifications cliniques de l'ostéoradionécrose mandibulaire</i>	21
Tableau 2. <i>Détail des données relatives aux traitements</i>	38
Tableau 3. <i>Détail des données relatives aux modalités des traitements chirurgicaux</i>	39
Tableau 4. <i>Facteurs de risque d'ORNM significatifs en analyse multivariée</i>	42
Tableau 5. <i>Facteurs de risque d'ORNM relatifs à la toxicité de la RT, analyse univariée</i>	43
Tableau 6. <i>Principales études évaluant l'impact des avulsions post-RT sur le risque d'ORNM</i>	46
Tableau 7. <i>Facteurs bucco-dentaires d'intérêt associés au risque de survenue d'ORNM dans la littérature</i>	47
Tableau 8. <i>Facteurs de risque dosimétriques associés à la survenue d'ORNM dans la littérature</i>	50

Liste des figures

Figure 1. <i>Exemples de dosimétries en cancérologie ORL selon la technique d'IMRT utilisée et accélérateurs linéaires correspondants</i>	16
Figure 2. <i>Aspects cliniques et radiologiques de l'ostéoradionécrose mandibulaire</i> ...	18
Figure 3. <i>Schéma de la vascularisation du maxillaire et de la mandibule</i>	20
Figure 4. <i>Diagramme de flux des patients inclus</i>	35
Figure 5. <i>Caractéristiques des patients concernant le statut bucco-dentaire avant et après irradiation</i>	37
Figure 6. <i>Cinétique d'apparition de l'ORNM chez les patients atteints</i>	40
Figure 7. <i>Incidence cumulative de l'ORNM dans toute la population de patients traités pour un carcinome épidermoïde de cavité buccale/oropharynx entre 2008 et 2019</i>	41
Figure 8. <i>Comparaison du délai d'apparition de l'ORNM entre les patients ayant reçu une chimiothérapie concomitante et ceux n'en ayant pas reçu</i>	44
Figure 9. <i>Relevé de doses moyennes délivrées aux cylindres dentaires</i>	51

I. Introduction

Bien qu'étant l'une des complications les plus sévères de la radiothérapie, l'OstéoRadioNécrose Mandibulaire (ORNМ) demeure un phénomène loin d'être parfaitement connu, jusque dans sa physiopathologie. Les études traitant de ce sujet, essentiellement rétrospectives, sont très hétérogènes, du fait de la disparité de la population étudiée, l'absence de consensus dans la définition et la classification de l'ORNМ ... Cela aboutit à des taux d'incidence variables et des incertitudes quant aux facteurs de risque de survenue de l'ORNМ, notamment dentaires et dosimétriques.

À propos des données dentaires par exemple, si les avulsions post-RadioThérapie (RT) sont souvent retenues comme un facteur de risque significatif d'ORNМ, d'autres facteurs sont sujets à débat : avulsions pré-RT, délai fin de RT/avulsions post-RT, etc.

De la même façon, de nombreuses incertitudes perdurent quant à l'influence des facteurs dosimétriques sur la survenue d'ORNМ. Ainsi, peu d'études ont été réalisées avec des patients traités uniquement en Radiothérapie Conformationnelle avec Modulation d'Intensité (RCMI), ou Intensity Modulated RadioTherapy (IMRT). De plus, peu de facteurs de risque significatifs sont retrouvés dans la littérature (la dose totale de l'irradiation et la dose maximale à la mandibule étant souvent les seuls facteurs retenus). Or, une connaissance plus approfondie de tous ces éléments s'avèrerait d'une grande utilité, pour les chirurgiens-dentistes comme pour les radiothérapeutes, afin d'améliorer les pratiques cliniques pour limiter le risque d'ORNМ.

L'objectif de notre étude est donc d'identifier les facteurs de risque d'ORNМ dans une population homogène pour mieux prédire sa survenue, la prévenir et améliorer sa prise en charge.

Nous présenterons dans un premier temps quelques généralités et définitions utiles à la compréhension de notre travail. Nous décrirons ensuite, dans la partie "Matériel et méthodes", notre analyse rétrospective des dossiers de patients traités par IMRT pour un carcinome épidermoïde de la cavité buccale ou de l'oropharynx, entre 2008 et 2019, à l'Institut de Cancérologie de l'Ouest (ICO) de Saint-Herblain et

au Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) de Nantes. Les résultats de cette analyse seront ensuite présentés puis discutés dans des parties distinctes.

II. Généralités

II.1 Cancers de la cavité buccale et de l'oropharynx

Les cancers des Voies Aéro-Digestives Supérieures (VADS) regroupent plusieurs localisations anatomiques : la cavité buccale, le pharynx, le larynx et les cavités naso-sinusiennes. Les localisations les plus fréquentes de ces cancers sont la cavité buccale et l'oropharynx. Il s'agit en majorité de carcinomes épidermoïdes (>90%). En 2018, en France, l'incidence des cancers de la cavité buccale était de 4 677 nouveaux cas (3 106 chez les hommes et 1 571 chez les femmes) (1) et celle de l'oropharynx était de 4 993 nouveaux cas (3 793 chez les hommes et 1 200 chez les femmes) (2).

L'intoxication alcool-tabagique constitue le principal facteur de risque de ces cancers. Le deuxième facteur de risque en ordre d'importance est l'infection au virus Papilloma humain, ou Human Papilloma Virus (HPV). Ainsi les cancers de l'oropharynx liés au HPV représentent 22% de l'ensemble des cancers HPV induits (3).

L'incidence des cancers de la cavité buccale et de l'oropharynx diminue depuis les années 1980 chez les hommes, mais augmente légèrement chez les femmes, ce qui est lié notamment à l'augmentation du tabagisme (4). Bien que la survie des patients ait augmenté du fait de la qualité de la prise en charge, leur pronostic reste sombre. Pour les cancers de la cavité buccale et de l'oropharynx, la survie à cinq ans est de 70% et 56% respectivement pour les stades localisés, et chute à moins de 30% pour les stades localement avancés ou métastatiques.

La prise en charge des carcinomes de la cavité buccale et de l'oropharynx repose sur une stratégie de traitement souvent multimodale (associant chirurgie, RT, et ChimioThérapie (CT)) et dépendante du stade de la tumeur. Les tumeurs de la cavité buccale sont traitées par chirurgie lorsque l'exérèse est possible, suivie d'une radiothérapie adjuvante selon le stade, plus ou moins potentialisée par une chimiothérapie concomitante en cas de facteurs histopronostiques péjoratifs (exemples : berges d'exérèses atteintes, rupture capsulaire, etc).

Les tumeurs de l'oropharynx, plus difficilement accessibles par voie endobuccale, ont longtemps constitué des indications de radiothérapie/chimiothérapie concomitante exclusive. Le développement de la chirurgie mini-invasive (exérèse endobuccale par robot) permet d'éviter les voies d'abord chirurgicales par mandibulotomie, et augmente ainsi les indications de chirurgie première, plus ou moins suivie d'une radiothérapie/chimiothérapie adjuvante.

II.2 Radiothérapie

II.2.1 Principes généraux

La radiothérapie externe est un traitement fondamental dans la prise en charge des cancers Oto-Rhino-Laryngés (ORL). Elle se caractérise par la génération, par un accélérateur linéaire, d'un faisceau de particules (le plus souvent des photons X), orienté pour délivrer, selon une balistique précise, la dose prescrite aux volumes cibles, tout en diminuant la dose délivrée aux organes à risque à proximité. La dose d'irradiation délivrée aux tissus est exprimée en Grays (Gy) : unité d'énergie absorbée (en Joule) par kilogramme de matière ($1 \text{ Gy} = 1 \text{ joule/kg}$). L'irradiation provoque, par phénomène d'ionisation, des lésions du patrimoine génétique des cellules cancéreuses (cassures simple-brin et double-brin de l'ADN). Au fur et à mesure des séances de radiothérapie, les cellules cancéreuses ayant un système de réparation de l'ADN déficient meurent, à l'inverse des cellules saines entourant la tumeur, capables de réparer les dommages radio-induits ; c'est l'effet différentiel.

Les tumeurs de la sphère ORL étant principalement des carcinomes épidermoïdes, il est nécessaire de délivrer de fortes doses d'irradiation sur le volume tumoral afin d'obtenir un effet tumoricide (doses souvent supérieures à 60 Gy).

II.2.2 Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité

La technique de radiothérapie a évolué depuis une vingtaine d'années. La technique conformationnelle trois dimensions, anciennement utilisée dans le traitement des cancers de la tête et du cou, a laissé place à la technique avec modulation d'intensité, désormais recommandée. L'IMRT permet, grâce à la modulation de l'intensité des photons au sein du faisceau, d'améliorer la conformation aux volumes cibles et donc de diminuer la dose délivrée aux organes à risques et ainsi la toxicité du traitement. Plusieurs techniques peuvent être utilisées pour moduler l'intensité (cf. Fig. 1) :

- RCMI "faisceaux fixes" ou "statique" : les faisceaux de photons (de position fixe) sont segmentés en plusieurs fragments (grâce au collimateur multilames) délivrant chacun une dose différente, à une intensité différente
- RCMI "dynamique":
 - o arcthérapie : le faisceau de photons est délivré en continu, en arc autour du patient, avec une mobilité continue des lames du collimateur
 - o tomothérapie hélicoïdale : associe la délivrance d'un faisceau continu en arc à une mobilité de la table (pitch).

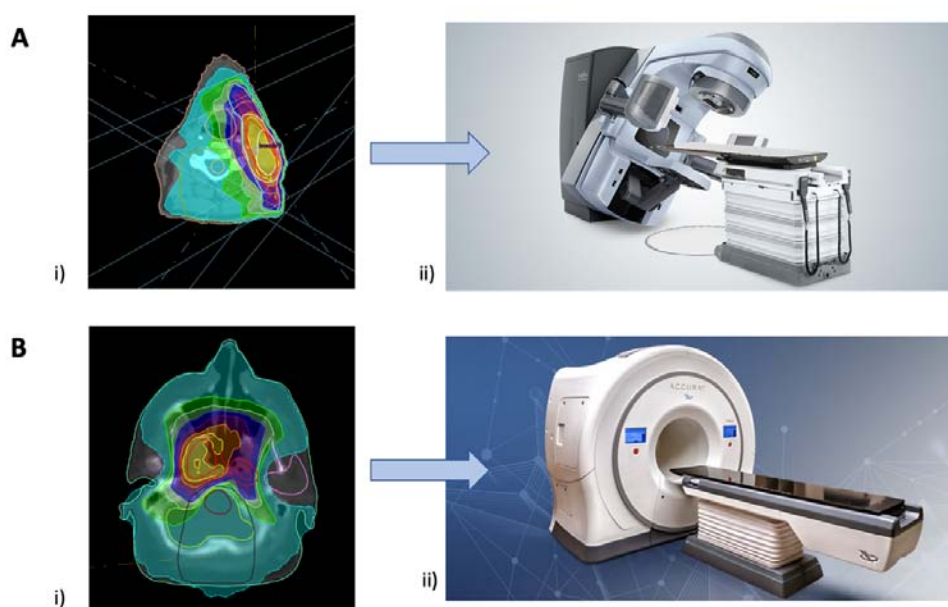


Figure 1. Exemples de dosimétries en cancérologie ORL selon la technique d'IMRT utilisée et accélérateurs linéaires correspondants

A) i) Dosimétrie ORL en IMRT statique 7 faisceaux ; ii) Accélérateur linéaire Linac
B) i) Dosimétrie ORL en IMRT hélicoïdale épargnant les parotides ; Accélérateur Tomotherapy®,
délivrance hélicoïdale des faisceaux à la façon d'un scanner

En cancérologie de la tête et du cou, au-delà du gain dosimétrique sur les organes à risque (parotide par exemple), l'IMRT a montré son intérêt clinique sur la préservation de la fonction salivaire (5). Elle a de plus permis une diminution de l'incidence des effets indésirables de la radiothérapie cervico-faciale, sans compromettre ni le contrôle locorégional, ni la survie globale des patients traités (6).

II.2.3 Effets secondaires

Les effets secondaires aigus, survenant dans les 3 premiers mois et habituellement régressifs, sont distingués des effets secondaires chroniques, apparaissant généralement au-delà de 3 à 6 mois, qui sont eux irréversibles. La survenue de ces effets secondaires est en lien avec les nombreux tissus et organes à risque situés dans cette région anatomique (glandes salivaires, cordes vocales, etc.) et les nombreuses fonctions assurées par ces organes (déglutition, phonation, etc.). De plus, les niveaux de doses prescrits pour lutter contre ces tumeurs sont relativement élevés (entre 60 et 70 Gy généralement), bien que ces doses soient délivrées par fractionnement de 2 Gy.

Épithélite, mucite, dysphagie, dysgueusie et altération de la qualité de la salive (épaississement) font partie des effets secondaires aigus. Il est à noter qu'une mucite importante peut imposer une interruption du traitement de RT, de par son impact sur la qualité de vie du patient.

Parmi les effets secondaires chroniques de la RT, l'hyposialie, voire l'asialie, est relativement fréquente. Elle est liée à l'altération souvent irréversible de la fonction salivaire par atteinte des glandes salivaires (notamment les glandes parotides). Elle est pourvoyeuse d'altérations de l'état bucco-dentaire, de caries, et de xérostomie (sensation de sécheresse buccale). Par ailleurs, la radiothérapie externe favorise la fibrose des tissus mous. Cela peut se traduire cliniquement par un trismus, des troubles de la déglutition et de la phonation. Cela peut aussi favoriser au niveau osseux l'apparition de phénomènes de nécrose, d'ostéite chronique, et d'OstéoRadioNécrose (ORN).

C'est à cette dernière complication, l'ORN, que nous allons nous intéresser ici.

II. 3 Ostéoradionécrose mandibulaire

II.3.1 Définition

L'ostéoradionécrose mandibulaire est une complication rare, mais potentiellement grave de l'irradiation cervico-faciale, pouvant générer des séquelles fonctionnelles majeures, ainsi que des douleurs importantes. Il n'existe pas de consensus concernant la définition clinique de l'ORN. Elle est souvent définie comme une zone d'exposition osseuse de plus d'un centimètre dans un champ d'irradiation ne répondant pas aux traitements proposés pendant plus de 3 à 6 mois, et en l'absence de récurrence tumorale (7,8) (cf. Fig.2).

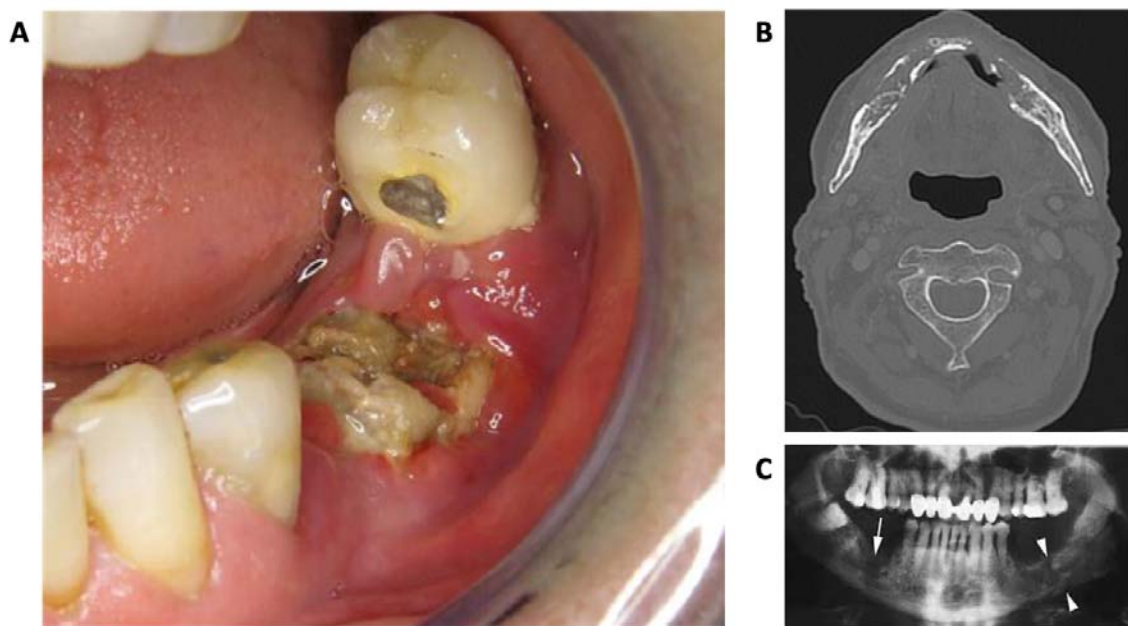


Figure 2. Aspects cliniques et radiologiques de l'ostéoradionécrose mandibulaire

- A) Exposition osseuse au niveau du secteur III à l'examen endobuccal
B) ORNM bilatérale avec lyse osseuse expansive, coupe scanographique axiale en fenêtre osseuse
C) ORNM bilatérale, lyse osseuse et fracture pathologique de la branche horizontale gauche (double flèche), panoramique dentaire

II.3.2 Physiopathologie

Plusieurs théories ont été avancées quant à l'étiologie de l'ORN.

En 1970, Meyer évoque un processus infectieux dans sa théorie "radiations-traumatisme-infection" (9). Selon lui, l'os irradié présente une faible résistance aux bactéries. Ainsi, lorsque des bactéries buccales envahissent l'os suite à un traumatisme survenant après une radiothérapie, une ORN se développe.

Marx, en 1983, définit le processus de genèse de l'ORN de la façon suivante : une irradiation de la mandibule génère un tissu hypoxique, hypocellulaire, hypovasculaire, incapable de se renouveler. Cela mène au processus de "dégradation tissulaire", c'est-à-dire une lyse cellulaire dépassant les capacités de synthèse du tissu, aboutissant à des lésions chroniques dites d'ostéoradionécrose (7).

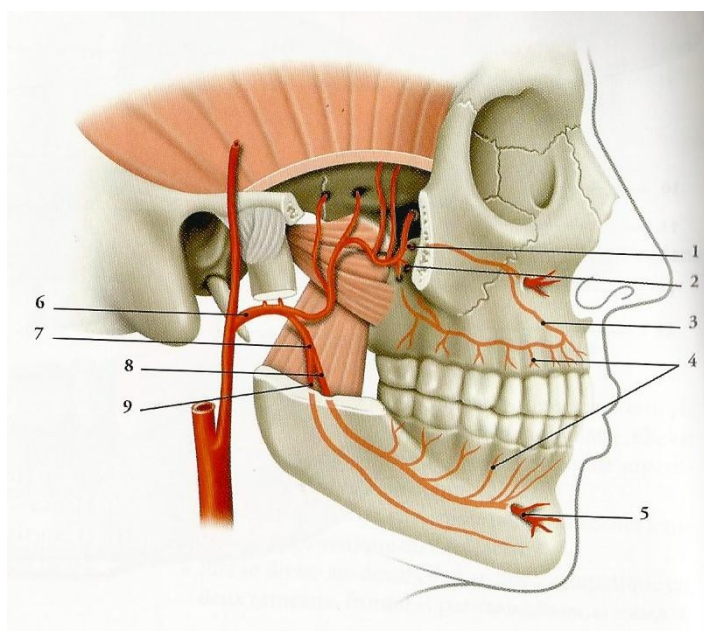
Bras, en 1990, avance une théorie vasculaire complémentaire : l'artère alvéolaire inférieure serait le siège de remaniements fibrotiques ou thrombotiques après irradiation, majorant l'ischémie et l'hypoxie locales (10).

En 1993, dans sa "théorie des deux I", Dambrain évoque lui aussi l'ischémie comme étiologie probable et reprend la notion de phénomène infectieux (11).

Delanian décrit en 2004 le processus de « Radiation Induced Fibrosis », la fibrose radio-induite irréversible après irradiation mandibulaire, qui se caractérise par 3 phases : une phase initiale pré-fibrotique, une phase constitutive organisée avec activation des myofibroblastes générant un tissu fibrotique et paucicellulaire, menant à la phase tardive fibro-atrophique (12).

Enfin, Hansen (2006) reprend et détaille la notion de processus infectieux dans la physiopathologie de l'ORN : en effet, de nombreuses colonies bactériennes ont été mises en évidence par PCR sur des séquestres osseux issus d'ORN, notamment Actinomyces, contribuant probablement au processus inflammatoire chronique (13).

L'ORN a donc une origine multifactorielle, et une physiopathologie complexe. Elle est issue de processus à la fois fibro-inflammatoires, infectieux, mais aussi vasculaires, du fait de la vascularisation fonctionnelle terminale de la mandibule par l'artère alvéolaire inférieure (cf. Fig. 3).



- 1 : Artère infra-orbitaire
- 2 : Artère alvéolaire supéro-postérieure
- 3 : Artère alvéolaire supéro-antérieure
- 4 : Branches dentaires
- 5 : Artère mentonnière
- 6 : Artère maxillaire
- 7 : Artère alvéolaire inférieure
- 8 : Artère dentaire
- 9 : Artère mylo-hyoïdienne

Figure 3. Schéma de la vascularisation du maxillaire et de la mandibule

II.3.3 Classifications de l'ORN

L'ORN a fait l'objet de nombreuses classifications cliniques et/ou radiologiques. Aucune ne fait cependant consensus à l'heure actuelle. Le tableau 1 détaille certaines classifications fréquemment utilisées en pratique.

L'échelle du Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) évalue la toxicité osseuse tardive de l'irradiation. Elle n'est pas spécifique à la localisation à la mandibule. Seuls les grades 3 et 4 sont considérés comme ORN (14). L'échelle de sévérité de l'ORN du National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) évalue plus précisément l'ORN, maxillaire ou mandibulaire, sur des critères cliniques ou radiologiques (15). Schwartz et Coll. ont développé une classification sur trois stades détaillés sur les critères radiologiques, cliniques et thérapeutiques de l'ORN (16). Enfin, Fauvel et Coll. ont développé une classification radiologique simple et reproductible basée sur le pourcentage de hauteur de lyse osseuse mandibulaire (17). Il est toutefois à noter que ces différentes classifications de l'ORN utilisées dans la littérature jouent un rôle dans la variabilité des taux d'incidence de l'ORN.

Grade	RTOG	CTCAE	Schwartz et Coll.	Fauvel et Coll.
0	Aucun signe	-	-	-
1	Asymptomatique : pas de retard de croissance, réduction densité osseuse	Asymptomatique, diagnostic clinique ou observations seulement, intervention non indiquée	Stade I : nécrose corticale osseuse sous-jacente à de petites ulcérations de la muqueuse, qui peut être traitée avec des traitements conservateurs	0 à 24% de lyse osseuse mandibulaire
2	Douleur modérée, retard de croissance, sclérose osseuse irrégulière	Symptomatique, intervention médicale indiquée, (par exemple avec des agents topiques) activités de la vie quotidienne un peu limitée	Stade II : nécrose affectant à la fois la corticale osseuse exposée et une partie de l'os médullaire sous-jacent, qui peut être pris en charge de façon conservatrice ou avec une intervention chirurgicale limitée ; l'oxygénothérapie hyperbare est utile pour certains cas persistants	25 à 49% de lyse osseuse mandibulaire
3	Douleurs sévères, arrêt complet de la croissance osseuse, sclérose osseuse dense	Symptômes sévères, activités de la vie quotidienne plus atteintes, intervention chirurgicale indiquée	Stade III : nécrose osseuse de pleine épaisseur (incluant le bord inférieur) avec un risque de fracture pathologique, traitée par une chirurgie extensive comprenant une résection osseuse et des tissus mous, suivie par une reconstruction à l'aide de lambeaux libres ou pédiculés (selon le cas du statut vasculaire du patient)	50 à 74% de lyse osseuse mandibulaire
4	Nécrose, fracture spontanée	Conséquences mortelles, intervention urgente indiquée	-	75 à 100% de lyse osseuse mandibulaire sans fracture pathologique
5	Décès directement lié aux effets tardifs des radiations	Décès	-	Fracture pathologique

Tableau 1. Exemples de classifications cliniques de l'ostéoradionécrose mandibulaire

II.3.4 Incidence

Les données de la littérature montrent une diminution de l'incidence de l'ORNM : elle était en effet estimée entre 8 et 20% dans les précédentes décennies (18–20), alors qu'elle est aujourd'hui établie entre 4 et 8% (21–23). Cette diminution peut être attribuée à l'avènement de nouvelles techniques d'irradiation, telles que l'IMRT, mais aussi à une meilleure prophylaxie bucco-dentaire pré-thérapeutique (24).

II.3.5 Facteurs de risque

Les facteurs de risque d'ORNM sont nombreux et peuvent être divisés en 3 groupes (25) : patient dépendants, tumeur dépendants, traitements dépendants. Leur étude a fait l'objet d'une revue récente de la littérature (26).

A- Facteurs de risque patient dépendants

Le statut alcoolo-tabagique, avant et pendant l'irradiation, semble favoriser l'ORNM (27,28).

Un autre facteur important est le statut bucco-dentaire des patients ; certains auteurs ont mis en évidence un risque majoré d'ORNM lorsqu'un mauvais état bucco-dentaire est associé à un tabagisme actif (29,30).

Concernant les avulsions dentaires, bien qu'un consensus manque toujours, de nombreux auteurs pensent que les avulsions pré-RT réduisent le risque d'ORNM ; Kojima et Coll. ont même trouvé que l'avulsion pré-RT des molaires mandibulaires avec parodontites apicales permet de réduire significativement le risque d'ORNM (30) ; à l'inverse, selon Chang (31), pour 413 patients traités, les avulsions pré-RT n'ont pas réduit le risque d'ORNM ; pour Sulaiman (32), le risque d'ORNM augmente lorsque des avulsions pré-RT sont réalisées.

Les avulsions dentaires post-RT sont plus fréquemment admises comme un facteur de risque important (8,29,33). Une évaluation dentaire pré-RT ainsi qu'un

suivi régulier post-RT semblent donc indispensables pour minimiser le risque d'apparition d'une ORNM.

B- Facteurs de risque tumeur dépendants

La localisation initiale oropharyngée ou buccale du carcinome épidermoïde est un facteur de risque reconnu d'ORNМ (34–36). C'est pourquoi nous nous sommes particulièrement intéressés à ces 2 localisations. Par ailleurs, les adénopathies cervicales métastatiques de CAncer de Primitif Inconnu (CAPI) représentent 1,5 à 5% des tumeurs des VADS (37). Or, certaines études ont montré que les CAPI métastatiques cervicaux seraient en réalité en majorité issus de l'oropharynx (38). Les patients atteints de CAPI cervicaux sont donc traités par l'association d'un curage ganglionnaire cervical, d'une irradiation des aires ganglionnaires cervicales, et d'une irradiation à visée prophylactique des muqueuses de l'oropharynx. C'est pourquoi nous avons fait le choix de les inclure dans notre étude.

C- Facteurs de risque traitements dépendants

La réalisation d'une chirurgie d'exérèse carcinologique initiale est un facteur de risque majeur d'ORNМ (23,28,39,40). Cependant, l'impact des modalités chirurgicales sur la survenue d'ORNМ a été peu exploré (chirurgie avec geste osseux mandibulaire, reconstruction, ostéosynthèse plaque, curage *etc.*).

Le rôle de la chimiothérapie concomitante reste plus discuté (19).

Les modalités de radiothérapie jouent aussi un rôle majeur dans la genèse de l'ORNМ ; certaines études montrent une diminution de l'incidence des ORNM chez les patients traités par IMRT par rapport à la radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle (41) ; Ben David et Coll. n'ont ainsi rapporté aucun cas d'ORNМ après IMRT et prophylaxie bucco-dentaire (24).

Cependant, de nombreuses questions persistent. Ainsi, l'impact de l'IMRT sur l'incidence de l'ORNМ reste discuté (42,43). Beaucoup d'auteurs se sont intéressés aux données dosimétriques associées à la mandibule, même s'il n'existe pas de consensus dans la littérature : une dose moyenne à la mandibule élevée serait ainsi associée à l'ORNМ, de même qu'un volume mandibulaire élevé exposé à des doses supérieures à 60 Gy (35,41,44,45).

II.3.6 Principes de prévention et de traitement de l'ORN

A- Prévention de l'ORN

L'objectif de cette prévention est de limiter l'exposition aux différents facteurs de risque, précédemment évoqués. Ainsi, il convient en premier lieu d'orienter le patient vers un arrêt progressif et définitif de la consommation éthylique et tabagique.

Concernant la prévention bucco-dentaire, il est important de réaliser un bilan auprès du chirurgien-dentiste dès la connaissance d'un futur traitement par RT. Ce dernier réalisera ainsi des examens cliniques et radiographiques, afin de mettre en évidence et d'éradiquer les éventuels foyers infectieux, actifs ou potentiels. Il devra de plus veiller à la dépose de tous les dispositifs orthodontiques, et insister auprès du patient sur l'importance d'une bonne Hygiène Bucco-Dentaire (HBD).

Concernant les soins, ils doivent tous être réalisés le plus précocement possible. À propos des avulsions pré-RT, Kojima (30) suggère que les molaires mandibulaires avec un foyer infectieux péri-apical doivent être extraites ou recevoir un traitement canalaire, du fait que la plupart des ORN surviennent dans cette zone. Moon (41) conseille l'avulsion des dents non restaurables, ainsi que de toutes les dents situées dans une zone recevant 50 Gy ou plus. En revanche, selon Chang (31), les avulsions pré-RT étant un facteur de risque important d'ORN, ces avulsions ne réduiraient pas le risque, quel que soit l'état des dents des patients. En résumé, si des divergences existent, la plupart des auteurs suggèrent de retirer, avant le début de la RT, toutes les dents pathologiques susceptibles d'être extraites après. À noter qu'une abstention pour les dents incluses asymptomatiques et implants ostéointégrés est recommandée selon la Société Française de Chirurgie Orale (SFCO) (46).

Une fois la RT terminée, un suivi régulier pluriannuel chez le chirurgien-dentiste reste indispensable.

La prévention carieuse se fait autour de deux axes :

- la fluoro-prophylaxie, qui se fait par le port des gouttières porte-gel fluoré réalisées en pré-RT ; une fois la cicatrisation muqueuse post-RT obtenue, le patient les portera 5 min/jour, tous les jours, à vie
- le traitement de l'hyposialie, qui se fait par humidification régulière des muqueuses, et l'utilisation éventuelle de substituts salivaires et/ou de sialogogues

La réalisation des soins ne requiert pas de précaution particulière si l'irradiation cervico-faciale délivre des doses < 30 Gy (46). En revanche, dans les secteurs dentaires où les doses sont > 30 Gy, les traitements endodontiques sont possibles uniquement avec une antibioprophylaxie (2g d'amoxicilline 1h avant l'acte), et plusieurs précautions sont nécessaires pour les avulsions :

- en milieu hospitalier (pas de contre-indication à la réalisation en cabinet)
- anesthésie sans vasoconstricteur
- avulsions le moins traumatiques possible
- sutures, et pansements alvéolaires (colle biologique)
- surveillance très active de la cicatrisation
- antibioprophylaxie maintenue jusqu'à cicatrisation muqueuse.

De plus, chirurgies parodontales, anesthésies intra-diploïques et intraligamentaires sont contre-indiquées, ainsi que l'utilisation de vasoconstricteurs.

Enfin, la réalisation de prothèses doit être la plus atraumatique possible, et ne peut débuter avant un délai minimum de 6 mois post-RT.

B- Principes de traitements de l'ORN

La prise en charge de l'ORN nécessite souvent plusieurs lignes thérapeutiques, pouvant aller jusqu'à une chirurgie mandibulaire interruptrice (17). Ces traitements ont un impact physique, fonctionnel et psychologique non négligeable chez les patients atteints de cancers des VADS. Un diagnostic et une prise en charge précoce multimodale sont un enjeu crucial.

a- Antibiothérapie

Meyer a évoqué l'implication de processus infectieux dans la physiopathologie de l'ORN. L'antibiothérapie au long cours constitue donc son traitement médical de première intention (9). Il s'agit le plus souvent d'une antibiothérapie par Amoxicilline + Acide Clavulanique (Augmentin®).

b- Protocole PENTOCLO

Ce traitement médical combiné de longue durée est proposé en cas d'ORN réfractaire à l'antibiothérapie seule. Il s'agit d'une combinaison d'agents luttant contre la fibrose-radio-induite suggérée par Delanian et Coll. (12).

Cette combinaison associe :

- pentoxifylline : vasodilatateur, effet anti-TNF α , flexibilité érythrocytaire, limitation de l'hypoxie
- tocophérol : vitamine E, action anti-oxydante, protection des membranes cellulaires contre la peroxydation des lipides, inhibition de TGF β 1, action conjointe avec la pentoxifylline sur la fibrose radio-induite
- clodronate : biphosphonate à l'action anti-macrophagique
- prednisolone : glucocorticoïde à l'action anti-inflammatoire
- ciprofloxacine : antibiotique fluoroquinolone à visée antiseptique.

c- Oxygénothérapie hyperbare

L'Oxygénothérapie HyperBare (HBO) permet une augmentation de l'oxygénation des tissus en favorisant l'angiogenèse et lutte ainsi contre l'hypoxie locale, induite par les phénomènes de fibroatrophie inflammatoire (47). Le patient est placé dans un caisson hyperbare dans lequel le taux d'oxygène ambiant est de 100%, avec une pressurisation égale à 2,4 fois la pression atmosphérique durant plusieurs dizaines de minutes. Ce traitement doit être répété plusieurs fois et est généralement combiné avec une prise en charge chirurgicale. Son action bénéfique sur l'ORN reste cependant débattue (48,49). De plus, l'HBO comporte de nombreuses contraintes (accessibilité restreinte, difficultés organisationnelles, nombreuses contre-indications...).

d- Séquestrectomie-Curetage d'ORN

Traitement chirurgical pouvant être proposé afin d'extraire les fragments osseux nécrotiques « séquestrés » dans une loge néoformée, entourés de débris inflammatoires. S'il persiste des remaniements inflammatoires et nécrotiques au niveau de la loge de séquestrectomie, un fraisage de l'os mandibulaire nécrosé est proposé, jusqu'au tissu osseux vivant hémorragique.

e- Mandibulectomie non interruptrice

Si les lésions nécrotiques sont plus étendues, il peut être nécessaire de réséquer une palette osseuse avec décollement sous-périosté minime jusqu'à l'os vivant, avec mise en place d'un lambeau de recouvrement local.

f- Mandibulectomie interruptrice

Geste chirurgical lourd qui sera proposé s'il existe une atteinte importante de la hauteur mandibulaire (jusqu'à l'os alvéolaire, voire au bord basilaire), pouvant aller jusqu'à la fracture pathologique. Il s'agit d'une chirurgie avec interruption de la mandibule et reconstruction par lambeau, pouvant être fixé par une plaque d'ostéosynthèse.

III. Matériel et méthodes

III.1 Sélection des patients

Les critères d'inclusion dans l'étude étaient les suivants :

- patients majeurs
- localisations tumorales : cavité buccale, oropharynx, adénopathies cervicales métastatiques de primitif inconnu
- technique d'irradiation conformationnelle avec modulation d'intensité.

Les critères de non inclusion étaient :

- patients sous tutelle
- patients atteints de carcinome d'une autre localisation que l'oropharynx et la cavité buccale
- patients présentant un antécédent d'irradiation cervicale.

Afin de réaliser un appariement, les données concernant l'âge au diagnostic de cancer, le sexe, la localisation tumorale (cavité buccale, oropharynx ou CAPI), la notion de tabagisme (ancien ou actif) et la chirurgie antérieure ont été répertoriées. Nous avons fait le choix d'un appariement sur la réalisation de chirurgie antérieure, la consommation tabagique et la localisation tumorale afin de nous affranchir de ces trois facteurs de risque majeurs d'ORNМ potentiellement confondants, pour étudier les facteurs de risque dentaires, radiques ainsi que les modalités chirurgicales. Nous avons ensuite attribué de façon aléatoire deux patients « témoins » à chaque cas d'ORNМ, appariés sur les critères sus-cités.

III.2 Recueil des données

Le recueil des informations a été effectué à partir des dossiers médicaux informatisés des patients au CHU et à l'ICO. Un courrier d'information sur l'utilisation des données médicales a été envoyé de façon systématique à tous les patients de l'ICO afin de recueillir leur consentement.

L'étude ORNM Nantes a obtenu l'accord du Comité d'éthique du CHU de Nantes avant de réaliser l'inclusion des données.

III.2.1 Données cliniques

Différentes données concernant les caractéristiques cliniques générales des patients ont été recueillies :

- âge au diagnostic de cancer
- sexe
- Index de Masse Corporelle (IMC) pré et post-traitement ($IMC = Poids(kg)/Taille(m)^2$)
- éventuels antécédents de diabète, d'hypertension artérielle, d'évènements cardiovasculaires, de dyslipidémie
- prise de corticoïdes datant de plus de trois mois
- prise de biphosphonates
- statut alcool-tabagique (actif ou ancien) et quantification du tabagisme
- temps de suivi post-traitement (délai entre fin de la RT et dernière consultation ou décès).

III.2.2 Données dentaires

Les données dentaires des patients ont été recueillies au Centre de Soins Dentaires (CSD) du CHU de Nantes, à partir des dossiers médicaux informatisés.

Les données recueillies en **pré-RT** étaient :

- réalisation d'une évaluation bucco-dentaire
- HBD
- existence ou non d'une édentation complète au moment de l'évaluation
- réalisation d'avulsion(s) dentaire(s) après évaluation, et si oui :
 - quelle(s) dent(s)
 - nombre d'avulsion(s)
 - localisation sectorielle
 - date d'avulsion
 - délai avant le début de la RT
 - éventuel retard de cicatrisation, imposant le report de la RT.

Les données recueillies en **post-RT** étaient :

- mise en place d'un suivi bucco-dentaire
- existence ou non d'une édentation complète
- réalisation d'avulsion(s) dentaire(s) après évaluation, et si oui :
 - quelle(s) dent(s)
 - nombre d'avulsion(s)
 - localisation sectorielle
 - date d'avulsion
 - délai après la fin de la RT
- mise en place d'une fluoro-prophylaxie (gouttières porte gel fluoré)
- port de prothèses amovibles (ainsi que d'éventuelles blessures liées à ces prothèses).

III.2.3 Données tumorales

Différentes données concernant la tumeur ont été recueillies :

- localisation
- classification TNM (7ème classification de l'UICC) (cf. Annexes 1 et 2)
- envahissement osseux mandibulaire initial
- type histologique
- statut P16.

III.2.4 Données liées aux traitements

A- Radiothérapie

Les données suivantes ont été recueillies :

- technique de radiothérapie : IMRT statique « faisceaux fixes » (délivrés par un accélérateur linéaire Linac de Varian) ou hélicoïdale (Tomotherapy® de Accuray)
- dose délivrée : 60 à 66 Gy dans le lit opératoire et les zones à risque de rechute ; 70 Gy dans la tumeur et les aires ganglionnaires pathologiques, 50 Gy dans le volume prophylactique (aires ganglionnaires uni ou bilatérales, muqueuses de l'oropharynx)
- fractionnement : 1,6 à 2 Gy
- doses recueillies aux organes à risque (secteurs dentaires, mandibule, cavité buccale, parotides)
- toxicité aiguë : mucite radio-induite, grade selon la classification Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) (cf. Annexe 3) ; perte de poids ; dénutrition ; nécessité de recours à une nutrition entérale ; interruption de traitement
- toxicité tardive : xérostomie, grade selon la classification CTCAE.

Les logiciels de délinéation et planification utilisés étaient Focal, Xio et RayStation®.

B- Chirurgie

Les différentes données chirurgicales recueillies étaient :

- type de chirurgie
- réalisation ou non d'un geste osseux mandibulaire (mandibulectomie, voie d'abord de mandibulotomie, ou résection de palette osseuse)
- réalisation d'une reconstruction (lambeau, plaques d'ostéosynthèse)
- délai entre la chirurgie et le début de la RT
- réalisation d'un curage, et si oui type et latéralité
- présence de complications post-opératoires
- statut des berges d'exérèse
- notion de reprise chirurgicale.

C- Traitements systémiques associés

Les données suivantes ont été recueillies :

- réalisation d'une chimiothérapie
- situation (néoadjuvante ou concomitante)
- type de chimiothérapie (sels de platine : Cisplatine, Carboplatine ; +/- 5-FluoroUracile (5FU) ; Taxotère-Platine-5FU)
- thérapie ciblée concomitante (Cetuximab : Erbitux)

III.2.5 Données relatives à l'ORN

Dans cette étude, nous avons considéré comme ORN toute zone d'exposition osseuse mandibulaire, persistant plus de 3 mois et en l'absence de récurrence tumorale, chez des patients ayant reçu au préalable un traitement de radiothérapie par IMRT.

Le délai d'apparition était calculé entre la date de fin de radiothérapie et la date de diagnostic de l'ORN.

Les classifications de l'ORN étaient renseignées selon les échelles de RTOG et CTCAE (cf. Tableau 1).

III.3 Suivi des patients

Le suivi post-thérapeutique a été assuré par alternance entre les radiothérapeutes et les chirurgiens (des services d'ORL et de Chirurgie Maxillo-Faciale (CMF)) tous les trois mois pendant les deux premières années, puis tous les six mois jusqu'à cinq ans, puis une fois par an.

III.4 Analyse statistique

Le calcul de la fréquence relative brute d'ORNM, telle que décrite dans la majorité des études, est basé sur le nombre de cas d'ORNM rapporté au nombre total de patients traités sur la période d'intérêt.

Afin de prendre en compte la survie spécifique au cancer dans la population étudiée et la durée de suivi des patients dans le risque d'ORNM, l'incidence cumulative de l'ORNM a été calculée (cf Fig. 7).

Afin de déterminer les facteurs de risque significatifs d'ORNM, nous avons effectué une étude de cas-témoins rétrospective. Les dossiers des patients traités dans notre centre pour un carcinome de l'oropharynx, de la cavité buccale ou pour des adénopathies cervicales de CAPI sur la période 2008-2019 ont été analysés afin de recueillir les cas d'ORNM. Les données d'appariement concernant l'âge au diagnostic de cancer, le sexe, le tabagisme (O/N), la localisation tumorale, la chirurgie antérieure (O/N) ont été répertoriées pour chaque patient non cas. Nous avons ensuite attribué de façon aléatoire 2 patients « témoins » à chaque cas d'ORNM, appariés sur les critères sus-cités.

L'analyse statistique des variables quantitatives a été réalisée selon un test de Student (ou Wilcoxon si besoin) et pour les données qualitatives par des tests de χ^2 (ou Fisher si besoin). Les variables avec un $p < 0,2$ en analyse univariée ont été soumises à une analyse multivariée. Le seuil de significativité était défini par $p < 0.05$ (une significativité en analyse multivariée étant statistiquement plus forte qu'une significativité en analyse univariée).

Des courbes de survie actuarielles ont été déterminées selon la méthode de Kaplan-Meier et comparées par tests Log-Rank.

Le détail de l'analyse statistique est joint dans l'annexe 4.

IV. Résultats

IV.1 Sélection des patients

897 patients ont été traités par IMRT pour un carcinome de la cavité buccale et de l'oropharynx au CHU et à l'ICO entre 2008 et 2019. Parmi eux, 63 patients ont présenté une ORN (cf Fig. 4). 4 patients ont été exclus de l'étude ; 1 en raison du diagnostic d'ORN associée à une récurrence mandibulaire du cancer ; 1 autre a présenté une ORN maxillaire ; 2 autres ont bénéficié d'une chirurgie de rattrapage pour récurrence après irradiation, ce qui a été considéré comme un facteur confondant. Nous avons donc inclus 59 patients ayant présenté une ORNM. Parmi eux, 56 patients avaient présenté un carcinome de la cavité buccale ou de l'oropharynx et 3 patients avaient été traités pour des adénopathies cervicales de primitif inconnu (avec radiothérapie de l'oropharynx). Chacun des patients-cas a été apparié à 2 témoins selon l'âge, le sexe, le tabagisme, la localisation tumorale et la chirurgie antérieure, soit un total de 177 patients inclus.

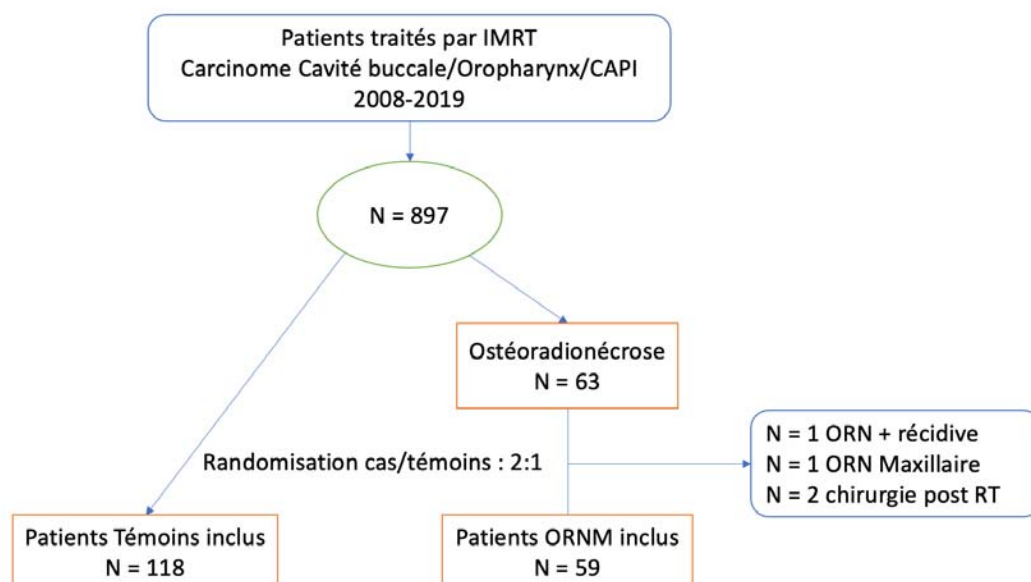


Figure 4. Diagramme de flux des patients inclus

Le suivi médian était de 5,3 ans dans le groupe ORNM, 4,5 ans dans le groupe témoin ($p = 0,34$). L'âge médian au diagnostic était de 59,5 ans (52,0-65,0).

IV.2 Caractéristiques cliniques

IV.2.1 Données cliniques

Les caractéristiques cliniques des patients sont détaillées dans l'annexe 5. La majorité des patients étaient des hommes (79,1%) présentant une intoxication éthylique (65,9%) et/ou tabagique (90,4%). Près de 90% des patients présentaient un état général conservé au diagnostic de cancer (89,9% de statut OMS 0 ou 1). Concernant les antécédents médicaux, 10,2% des patients présentaient un diabète de type 2 (n=18). Environ un tiers avait des antécédents de maladie cardiovasculaire (31,6%) et d'Hyper Tension Artérielle (HTA) (35,1%).

IV.2.2 Données dentaires

Parmi l'échantillon de 177 patients, 83,5% (n=137) ont bénéficié d'une évaluation bucco-dentaire pré-RT, et 9,5% étaient déjà édentés complet au moment de cette évaluation (n=16) (cf. Fig. 5). 68,4% des patients ont eu des avulsions avant la radiothérapie (n=104). 29,1% (n=32) ont été identifiés comme ayant une bonne HBD (cf. Annexe 6).

75,8% des patients (n=125) ont eu une évaluation post-RT, et 95,8% ont eu un suivi bucco-dentaire régulier. 15,9% des patients (n=26) étaient édentés complet au moment de l'évaluation post-RT. 46,2% des patients ont eu des avulsions post-RT (n=72).

75,1% des patients (n=133) ont eu au moins une avulsion (pré ou post-RT). Parmi ces patients, 32,3% (n=43) ont eu au moins une avulsion pré et une avulsion post-RT.

Chez les patients non atteints d'ORNM, 15,3% ont eu au moins une avulsion pré et post-RT, contre 42,4% chez les patients atteints d'ORNM, soit environ trois fois plus.

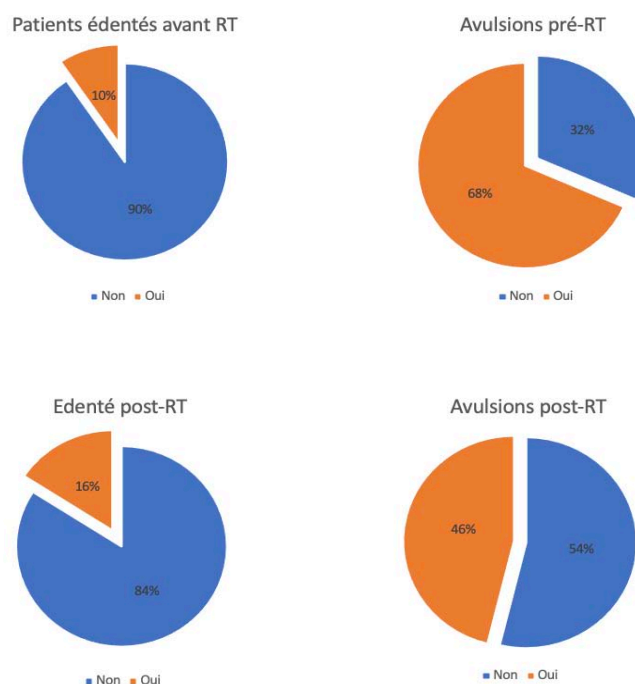


Figure 5. Caractéristiques des patients concernant le statut bucco-dentaire avant et

IV.2.3 Données tumorales

Parmi les patients inclus dans l'étude, 49,7% ont été traités pour un carcinome de la cavité buccale (n=88), 45,2% étaient suivis pour un carcinome oropharyngé (n=80). 5,1% étaient pris en charge pour des adénopathies cervicales de CAPI (n=9) (cf. Annexe 7). 19% des patients présentaient un envahissement osseux mandibulaire initial (n=33). La majorité des patients ont été diagnostiqués à un stade carcinologique localement avancé : 60,2% des patients avaient un stade T clinique supérieur ou égal à 3 ; 67,6% des patients présentaient un envahissement ganglionnaire initial clinique.

12,5% des carcinomes de l'oropharynx étaient HPV induits (n=10 sur 80), mais ces données sont rendues peu exploitables en raison de l'importance des statuts HPV P16 manquants (non renseignés pour 83% des patients).

IV.2.4 Données relatives aux traitements

Les données relatives aux différentes modalités de traitements sont colligées dans le tableau 2.

	Total (N = 177)
Chirurgie carcinologique pré-RT	
Oui	64 (36,2%)
Non	113 (63,8%)
CT néoadjuvante	
Non	167 (94,4%)
Oui	10 (5,6%)
CT concomitante	
Non	55 (31,1%)
Oui	122 (68,9%)
Erbix	
Non	159 (90,9%)
Oui	16 (9,1%)
Missing	2 (,%)
RT uni / bilatérale	
Unilatérale	38 (21,5%)
Bilatérale	139 (78,5%)
Type de RT	
Hélicoïdale	107 (60,5%)
Rapidarc	1 (0,6%)
Statique 7 faisceaux	69 (39,0%)
Dose totale ≤ 66 vs > 66	
≤ 66	103 (58,2%)
> 66	74 (41,8%)

Tableau 2. Détail des données relatives aux traitements

A- Radiothérapie

Plus de la moitié des patients ont été traités par IMRT hélicoïdale (60,5%). 78,5% des patients ont bénéficié d'une irradiation cervicale bilatérale (n=139). 94,9% des patients ont présenté des mucites aiguës radio-induites de grade 2-3. Le traitement de radiothérapie a dû être interrompu de façon temporaire dans 16,5% des cas en raison d'une mauvaise tolérance. De plus, il a été constaté une perte de poids de plus de 10% chez 12,4% des patients (n=22). La moitié des patients traités a bénéficié de la mise en place d'une nutrition entérale avant ou pendant le traitement. Un tiers des patients (35,9%) a présenté une toxicité tardive de la radiothérapie sous la forme clinique d'une xérostomie de grade 2 ou plus (cf. Annexe 8). Les résultats des données dosimétriques complètes seront présentés ultérieurement.

B- Chirurgie

63,8% (n=113) des patients ont bénéficié d'une chirurgie carcinologique pré-RT, dont 42,7% incluaient un geste osseux mandibulaire (mandibulotomie, mandibulectomie, résection de palette osseuse). Parmi ces patients ayant reçu une chirurgie, plus de 90% des patients ont eu un curage ganglionnaire associé, et 51,3% ont bénéficié d'une reconstruction. 17,5% des patients ont présenté des complications post-opératoires (cf Tab. 3).

	Total (N = 113)
Chirurgie avec geste osseux	
Oui	47 (42,7%)
Reconstruction	
Oui	58 (54,2%)
Ostéosynthèse plaque	
Oui	23 (21,9%)
Curage cervical	
Oui	105 (94,6%)
Si oui, latéralité curage cervical	
Unilatéral	66 (64,1%)
Bilatéral	37 (35,9%)
missing	10 (,%)
R1	
Oui	39 (38,2%)
missing	11 (,%)
Reprise chirurgicale	
Oui	19 (18,1%)
missing	8 (,%)
Complications post-opératoires	
Oui	18 (17,5%)
missing	10 (,%)

Tableau 3. *Détail des données relatives aux modalités des traitements chirurgicaux*

C- Chimiothérapie

83,6% des patients inclus ont reçu un traitement systémique associé à la radiothérapie (n=148) : 5,6% ont bénéficié d'une chimiothérapie néoadjuvante (n=10) ; 68,9% ont été traités avec une chimiothérapie concomitante à la radiothérapie (n=122) ; 9,1% ont bénéficié d'un traitement de thérapie ciblée concomitante par Cetuximab (n=16) (cf. Annexe 9).

IV.2.5 Données relatives à l'ORNM

Parmi les 897 patients traités à l'ICO par IMRT pour un carcinome de la cavité buccale et de l'oropharynx à l'ICO entre 2008 et 2019, 59 patients ont présenté une ORNM, soit une fréquence relative de 6,58%.

Le délai médian d'apparition était de 365 jours (167,0 / 780,0), avec des valeurs extrêmes de 66 jours (0,18 an) et de 2919 jours (8 ans). Plus de 90% des ORNM sont apparues dans les 4 ans suivant la RT (91,5%, Intervalle de Confiance (IC) à 95% : [82,8-96,9]) (cf. Fig. 6).

Sur les 59 cas, 42 étaient au moins classés 3 RTOG/EORTC et CTCAE (cf. Annexe 9).

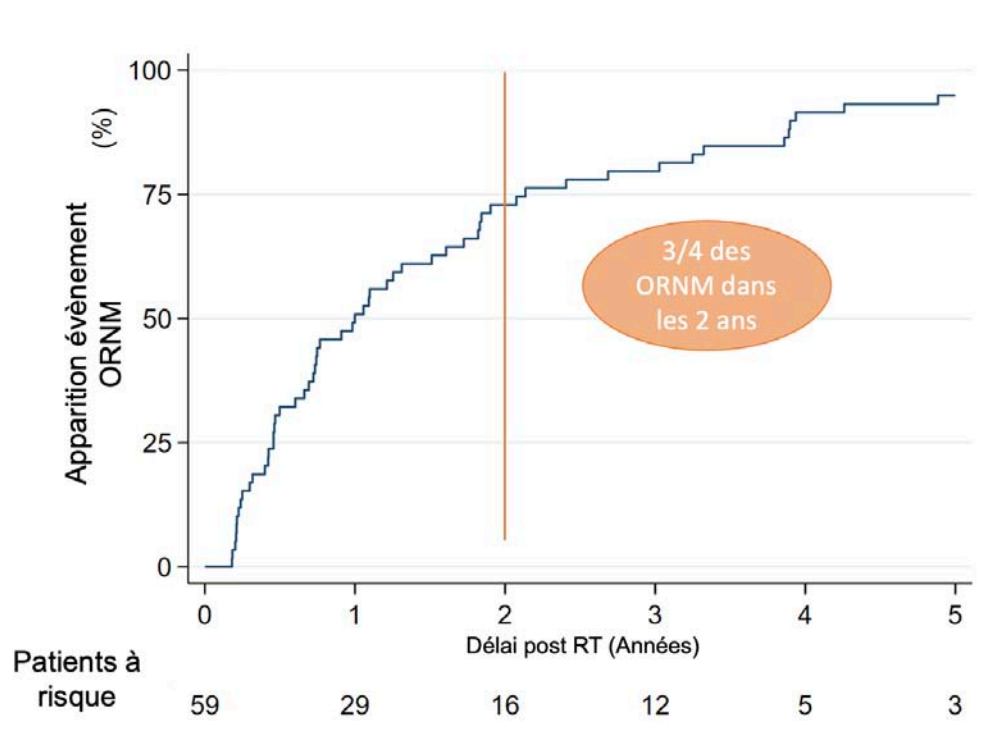


Figure 6. Cinétique d'apparition de l'ORNM chez les patients atteints

L'incidence cumulée de l'ORNM dans la population totale de patients à 5 ans de suivi est de 11,4% (IC95% : [0.0867 ; 0.1495]). Cette incidence est rapportée sur la figure 7, ci-dessous.

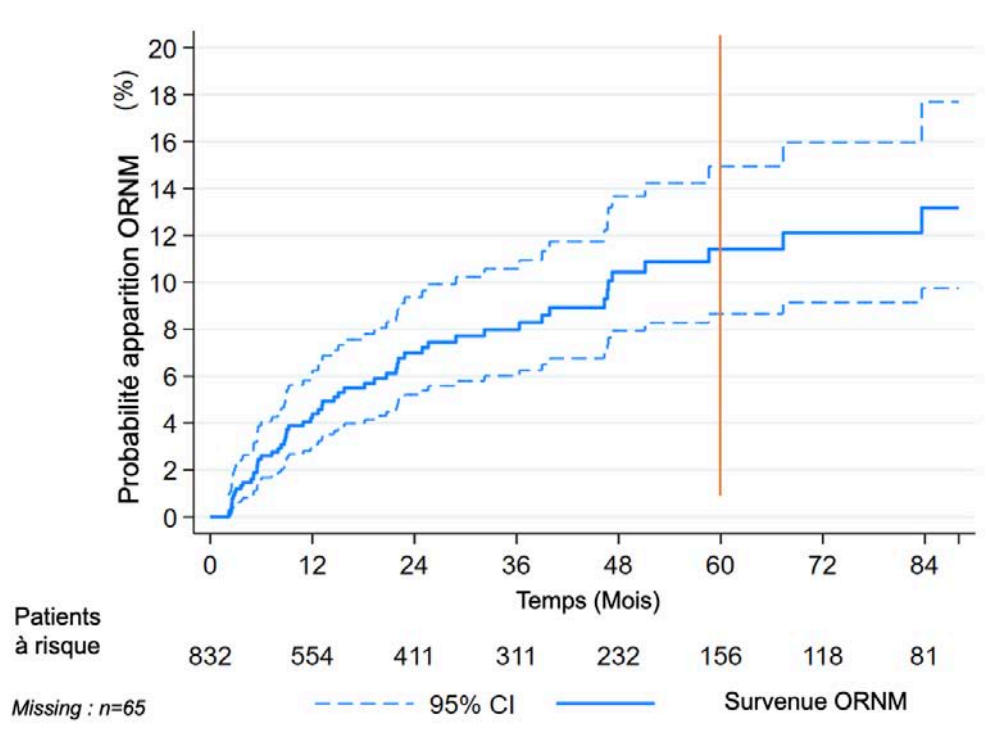


Figure 7. Incidence cumulative de l'ORNM dans toute la population de patients traités pour un carcinome épidermoïde de cavité buccale/oropharynx entre 2008 et 2019

IV.3 Conclusions de l'étude sur les facteurs de risque d'ORNM

L'ensemble des résultats d'analyse univariée sont colligés dans l'annexe 10.

À propos des avulsions dentaires, celles réalisées en post-RT sont significativement associées au risque d'ORNM, en analyse uni et multivariée ($p = 0,004$) (cf. Tab. 4). Il y a plus de 3 fois plus d'ORNM chez les patients ayant eu des avulsions post-RT ($OR = 3,70$, $IC95\% (1,51 ; 9,05)$). À l'inverse, les avulsions pré-RT ne sont pas associées de façon significative à un risque accru d'ORNM ($p = 0,47$).

Concernant les antécédents cliniques des patients, le diabète de type 2 est associé à la survenue d'ORNM en analyse multivariée ($p = 0,02$, $OR = 3,6$, $IC95\% (1,50, 9,05)$) (cf. Tab. 4).

Variable	Odds		IC 95%	p-value
	Ratio (OR)			
Diabète type 2	5,30	1,08	26	0,04
Avulsions post-RT	3,70	1,51	9,05	0,004

Tableau 4. Facteurs de risque d'ORNM significatifs en analyse multivariée

Une intoxication éthylique, ancienne ou toujours active, ne représente pas un facteur de risque significatif d'ORNM ($p = 0,32$).

Concernant les effets indésirables de la RT, les présences de mucite radio-induite et de xérostomie de grade supérieur ou égal à 2, sont associées de façon significative à la survenue d'ORNM en analyse univariée ($p = 0,021$ et $p = 0,027$ respectivement), mais cette association n'est pas retrouvée en analyse multivariée (cf Tab. 5).

	Témoins (N = 117)	ORNM (N = 59)	p-value
Mucite			0.021
Grade 1	7 (6.0%)	1 (1.7%)	
Grade 2	62 (53.0%)	21 (35.6%)	
Grade 3	47 (40.2%)	37 (62.7%)	
Grade 4	1 (0.9%)	0 (0.0%)	
Mucite grade 0-1-2 vs 3-4			0.010
Grade 0-1-2	69 (59.0%)	22 (37.3%)	
Grade 3-4	48 (41.0%)	37 (62.7%)	
Xérostomie			0.134
Grade 0	47 (41.6%)	18 (32.1%)	
Grade 1	32 (28.3%)	11 (19.6%)	
Grade 2	29 (25.7%)	22 (39.3%)	
Grade 3	5 (4.4%)	5 (8.9%)	
Missing	4 (.%)	3 (.%)	
Xérostomie grades 0-1 vs 2-3			0.027
Grade 0-1	79 (69.9%)	29 (51.8%)	
Grade 2-3	34 (30.1%)	27 (48.2%)	
Missing	4 (.%)	3 (.%)	

Tableau 5. Facteurs de risque d'ORNM relatifs à la toxicité de la RT, analyse univariée

La dose totale et la technique de RT (hélicoïdale ou statique) n'influent pas sur le risque d'ORNM.

Il n'a pas été mis en évidence d'association entre l'ORNM et la réalisation d'une chimiothérapie néoadjuvante, d'une chimiothérapie concomitante à la RT ou d'une thérapie ciblée concomitante par Erbitux. Le type de chimiothérapie n'était pas non plus associé à la survenue d'ORNM (cf. Annexe 11). Néanmoins, les patients traités par radiothérapie et chimiothérapie concomitante ont une cinétique d'apparition de l'ORNM différente par rapport aux patients traités par radiothérapie seule ($p = 0,008$) (cf. Fig. 8). Ces derniers présentaient en effet une ORNM plus précocement que les patients ayant reçu une chimiothérapie concomitante.

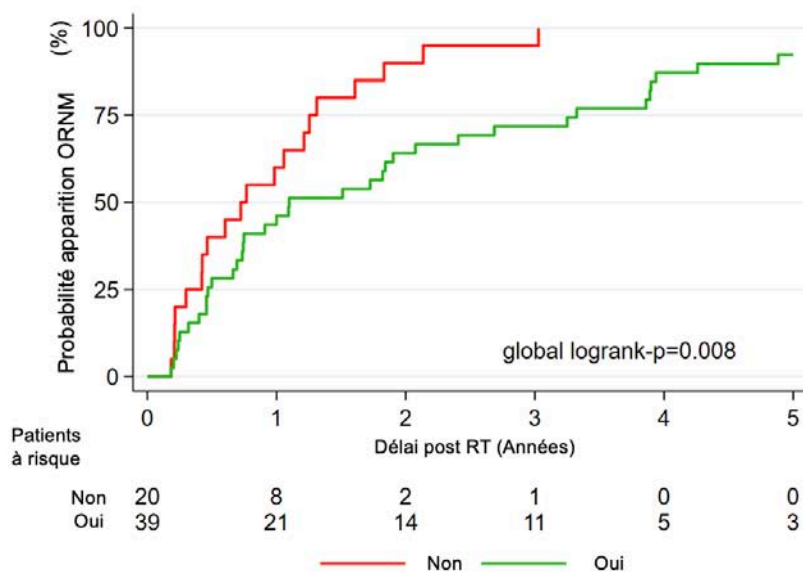


Figure 8. Comparaison du délai d'apparition de l'ORNМ entre les patients ayant reçu une chimiothérapie concomitante et ceux n'en ayant pas reçu

Les patients cas et témoins ont été appariés sur le tabac, la localisation tumorale et la notion de chirurgie carcinologique (cf. Annexe 12).

Le tabagisme actif au diagnostic ainsi que le tabagisme persistant après les traitements ne sont pas associés à un risque d'ORNМ (cf. Annexe 13).

Concernant les caractéristiques tumorales, l'envahissement ganglionnaire est associé à un risque d'ORNМ en analyse univariée ($p = 0,036$), mais non en multivariée (cf. Annexe 7).

La réalisation d'une chirurgie avec geste osseux mandibulaire (mandibulotomie, mandibulectomie, résection de palette osseuse) n'est pas associée à un risque accru d'ORNМ ($p = 0,54$), de même que la reconstruction associée à la chirurgie ($p = 0,41$), la réalisation d'un curage cervical associé ($p = 0,40$) ou encore la présence de complications post-opératoires ($p = 0,17$) (cf. Annexe 14).

V. Discussion

Notre étude est une des plus importantes cohortes rétrospectives évaluant l'ORNM chez des patients traités par IMRT. Nous avons rapporté 59 cas d'ORNM parmi la cohorte de 897 patients traités à Nantes pour un carcinome de la cavité buccale et de l'oropharynx (et CAPI) entre 2008 et 2019, soit une fréquence relative de 6,58%. Ce taux est cohérent avec la plupart des autres séries récentes, retrouvant une incidence relative autour de 4 à 8% à l'ère de l'IMRT (20,23,29). En effet, Owosho et Coll. ont rapporté de façon rétrospective 44 cas d'ORN parmi 1023 patients traités par IMRT pour un carcinome de l'oropharynx ou de la cavité buccale entre 2004 et 2013, soit une fréquence relative de 4,3%, ce qui est comparable à notre étude (50). Comme le précise Kuhnt (36), bien que permettant une comparaison avec les données de la littérature, la fréquence relative de l'ORNM dans la population ne prend pas en compte la mortalité spécifique au cancer, ni la durée de suivi des patients dans la population. Or chez les patients traités pour un carcinome des VADS, la survie spécifique au cancer à 5 ans peut être de l'ordre de 30 à 50%. C'est pourquoi nous avons déterminé l'incidence cumulative de l'ORNM dans notre population totale, qui est de 11,4% à 5 ans. Ces résultats corroborent ceux de Kuhnt, qui retrouvait une incidence cumulative d'ORNM de 12,4% pour une fréquence relative de 6,6%. Cela suggère que le risque d'ORNM pourrait être bien supérieur chez les patients survivants. Avec l'amélioration de la prise en charge des cancers des VADS, il sera donc primordial de surveiller de façon rapprochée et durable l'apparition d'ORNM chez ces patients.

Nous avons fait le choix de la classification RTOG car celle-ci est souvent utilisée dans la littérature. Cependant, elle évalue principalement le risque de complications osseuses chroniques radio-induites et est peu spécifique de l'ORN. Seuls les grades 3 et 4 sont même considérés comme ORN. Nous avons donc utilisé un second système de classification, celui du NCI-CTCAE. Pour autant, cette variabilité entraîne un biais de sélection des patients présentant une ORNM.

Le choix de nos critères d'appariement peut également constituer un biais à notre étude. Néanmoins, ils ont été choisis selon les facteurs de risques reconnus et déjà publiés (cf. Chapitre III.1).

Dans notre étude, le délai médian d'apparition de l'ORNM est d'un an post-RT. Ce délai relativement court se retrouve dans de nombreuses autres études (29,41,51). Par exemple, Aarup-Kristensen et Coll. ont constaté un délai moyen d'apparition de l'ORNM de 10,9 mois (1,8-89,7) (28). Notre suivi médian des patients est de 63,6 mois dans le groupe ORNM et 54 mois dans le groupe Témoins ($p = 0,34$). Nous avons fait le choix d'inclure des patients traités en 2019. Leur suivi est donc inférieur à 2 ans, ce qui risque de sous-estimer la fréquence relative de survenue de l'ORNM, car elle demeure une complication tardive. Cependant, nous avons aussi constaté que 75% des ORNM surviennent dans les 2 ans post-thérapeutiques (20,28).

Les avulsions post-RT sont le principal facteur de survenue d'ORNM que nous retrouvons ($p = 0,004$). Ce résultat confirme les données de la littérature, bien qu'il s'agissait, soit de séries anciennes (radiothérapie tridimensionnelle), soit de cohortes de petite taille (cf. Tab. 6).

<i>Études</i>	Nb ORN (%)	IMRT (%)	Nb extractions post-RT	p Value
<i>Kubota et Coll. (2021) (35)</i>	46 (7,5%)	168 (27%)	49 (8%)	0,09
<i>Sathasivam et Coll. (2017) (52)</i>	59 (18,2%)	NR	NR	< 0,001
<i>Kojima et Coll. (2017) (30)</i>	30 (7,7%)	26 (6,6%)	38 (9,7%)	0,002
<i>Kuo et Coll. (2017) (33)</i>	39 (2,2%)	NR	522 (cas/contrôle)	< 0,00001
<i>Wang et Coll. (2017) (29)</i>	1719 (7,2%)	NR	5783 (24,4%)	< 0,001
<i>Gallegos-Hernandez et Coll. (2016) (53)</i>	25 (10%)	NR	18 (72%)	NR
<i>Chopra et Coll. (2011) (51)</i>	46 (100%)	13 (28%)	19 (42%)	0,13
<i>Thorn et Coll. (2000) (54)</i>	80 (100%)	NR	36 (45%)	NR

Tableau 6. Principales études évaluant l'impact des avulsions post-RT sur le risque d'ORNM

En 1970, Meyer (9) a suggéré qu'un traumatisme osseux en territoire irradié participait à la genèse de l'ORNМ (cf. chapitre II.3.2). Dans l'étude de Thorn et Coll., 45% des ORNM étaient induites par un traumatisme de type avulsion dentaire en territoire irradié à forte dose (54). Un suivi bucco-dentaire régulier et durable post-radiothérapie est ainsi nécessaire, car ce risque d'ORNМ trauma-induite perdurerait indéfiniment (7).

La réalisation d'avulsions dentaires pré-RT est plus sujette à débat (cf. chapitres II.3.5 et II.3.6). Dans notre étude, aucun lien significatif n'a pu être établi entre avulsions pré-RT et risque accru d'ORNМ. Nous préconisons néanmoins un bilan pré-RT complet, et si des avulsions sont nécessaires, il est préférable de les réaliser avant irradiation, en accord avec les recommandations actuelles (46).

Pour l'ensemble des données dentaires, nous avons fait face à un important manque de données, ce qui constitue un biais dans notre étude. Un renseignement systématique de ces données aurait pu permettre une connaissance plus approfondie des facteurs de risque bucco-dentaires. En effet, certains auteurs ont pu mettre en évidence des éléments importants, comme par exemple : le nombre de dents avulsées, le statut parodontal du patient, le délai entre les avulsions et la RT, etc. (cf. chapitre II.3.5 et tableau 7, ci-dessous). Nous avons tenté d'analyser certains de ces paramètres (par exemple le délai entre la fin de la RT et les avulsions) mais le manque de données nous a empêché de conclure à des résultats significatifs.

Paramètre	Conclusion	p-value	Étude(s)
Nombre de dents extraites	Risque ORNM = 12,1% pour les patients ayant eu plus de 5 extractions	0,0001	Kuo et Coll. (2017) (33)
Délai entre avulsions et début de la RT	Délai de deux semaines minimum recommandé pour avoir une cicatrisation muqueuse avant irradiation	NR	- NCCN Guidelines - Gomez et Coll. (2011) (22) - Lee et Coll. (2009) (23)
Délai entre fin de la RT et avulsions post	Risque ORNM significativement plus élevé si première avulsion dans les six premiers mois post-RT	0,0315	Kuo et Coll. (2017) (33)
Poches parodontales profondes pré-RT	Facteur de risque significatif	0,034	Niewald et Coll. (1996) (39)

Tableau 7. Facteurs bucco-dentaires d'intérêt associés au risque de survenue d'ORNМ dans la littérature

Par ailleurs, nous avons mis en évidence que le diabète de type 2 était associé à un risque accru d'ORNM ($p = 0,04$). Sathasivam (52) trouve des résultats similaires ($p < 0,001$). Chronopoulos (27) a lui mis en évidence une association entre diabète et sévérité de l'ORNM. Le diabète de type 2 se traduit sur le plan physiopathologique par une micro-angiopathie, associée à une altération du système immunitaire local (altération du chimiotactisme des neutrophiles). Cela favorise l'hypoxie locale et les phénomènes de surinfection. De plus, selon la théorie vasculaire de Bras (10), l'ORNM serait une nécrose ischémique liée à la thrombose radio-induite des branches de l'artère alvéolaire inférieure. Le diabète de type 2 pourrait donc favoriser les phénomènes d'hypoxie locale par majoration de l'endartérite chronique. L'oxygénothérapie hyperbare favorise la perfusion en oxygène des tissus endommagés en stimulant l'angiogenèse. Bien que débattue (niveau de preuve B dans la littérature), elle fait partie des armes thérapeutiques dans la prise en charge de l'ORNM, notamment chez les patients atteints de diabète, en complément des autres thérapeutiques.

Dans notre étude, la présence d'une mucite radio-induite était associée à la survenue d'ORNM ($p = 0,021$). La mucite aiguë est une complication très fréquente et réversible de la radiothérapie cervico-faciale. Elle constitue un traumatisme muqueux et de ce fait pourrait favoriser la survenue d'infections locales par colonisation de la flore bactérienne. Ces mécanismes corroboreraient la théorie infectieuse de Meyer (9). Certaines études ont montré qu'une colonisation bactérienne avant radiothérapie était associée à un risque de mucite sévère (55). Cependant, les essais thérapeutiques évaluant l'élimination sélective de la flore bucco-pharyngée sur la survenue de la mucite aiguë sont jusqu'ici peu concluants (56).

Par ailleurs, la xérostomie de grade supérieur ou égal à 2 serait associée à un risque majoré d'ORNM ($p = 0,027$). La xérostomie est en fait le reflet de l'hyposialie, complication chronique irréversible de la radiothérapie, générée par la fibrose radio-induite des glandes salivaires. Le flux salivaire est en effet altéré de façon irréversible lorsque les glandes salivaires telles que les parotides et les glandes sous-maxillaires ont été exposées à une dose > 26 Gy (22). Or, l'hyposialie pourrait favoriser l'ORNM de façon indirecte. En effet, selon Kielbassa et Coll., l'hyposalivation liée à la RT génère une salive plus visqueuse et une immuno-

déficience locale, réduisant ainsi le nettoyage buccal (57). La flore buccale est ainsi modifiée, ce qui majore le risque de caries post-RT, et donc le risque d'avulsions post-RT. Ceci favoriserait donc indirectement le risque d'ORNM (si la fluoro-prophylaxie n'est pas correctement réalisée).

Concernant l'irradiation cervico-faciale, l'IMRT a montré sa supériorité par rapport à la radiothérapie tridimensionnelle. En effet, pour les cancers des VADS, la stratégie de préservation dosimétrique des glandes parotides par IMRT permet la limitation de la xérostomie radio-induite (5). La radiothérapie cervicale est un des premiers domaines dans lesquels l'IMRT a montré un bénéfice sur le plan clinique de la limitation des doses aux parotides. Mais malgré l'avènement de l'IMRT, il persiste des complications tardives telles que l'hyposialie ou l'ORNM. L'impact de la technique d'IMRT sur la limitation des effets indésirables de la radiothérapie reste peu exploré. Quelques études évoquent la supériorité de la Tomothérapie® sur la préservation des glandes parotides (58). Dans notre étude, la technique choisie d'IMRT ne semble pas être un facteur discriminant sur le risque d'ORNM.

Par ailleurs, un tiers des ORNM surviennent spontanément ou chez des patients édentés. Cela suggère l'implication de facteurs dosimétriques associés à la radionécrose. De nombreux auteurs ont étudié la corrélation de données dosimétriques à l'apparition d'ORNM, sans pouvoir aboutir à un consensus sur les précautions à appliquer à la préparation du traitement. Ils sont détaillés dans le tableau 8 ci-après.

<i>Études</i>	Nb ORN (%)	Technique	Facteurs dosimétrique associés à ORNM	p-Value
<i>Kubota et Coll. (2021) (35)</i>	46 (7,5%)	IMRT 27%	V 60 Gy > 14%	0.0065
<i>Aarup-Kristensen et Coll. (2019) (28)</i>	56 (4,6%)	IMRT 94%	Dmoy mandibule	0,02
<i>Moon et Coll. (2017) (41)</i>	14 (5,5%)	IMRT 89%	RT3D	0,009
<i>Mohamed et Coll. (2017) (44)</i>	68 (nr)	IMRT 100%	Dmoy mandibule Vmandibulaire recevant entre 35 et 73 Gy	< 0,0001 <0,0006
<i>Owosho et Coll. (2017) (50)</i>	44 (4,3%)	IMRT 100%	Dmoy au site ORN	0,026
<i>Chen et Coll. (2014) (34)</i>	103 (6,2%)	NR	Dose totale > 75 Gy	<0,001
<i>Tsai et Coll. (2012) (45)</i>	30 (7,5%)	IMRT 70%	V50 V60	0,02 0,06
<i>Lee et Coll. (2009) (23)</i>	13 (6,6%)	3D 100%	Dose tot conventionnelle > 54 Gy	0,008
<i>Chang et Coll. (2007) (31)</i>	37 (8,9%)	3D 100%	Dose totale > 70 Gy	0,0011

Tableau 8. Facteurs de risque dosimétriques associés à la survenue d'ORNМ dans la littérature

La dose totale d'irradiation est un facteur souvent cité (23,31,34). Il semble en effet exister une relation dose-effet dans l'apparition de l'ORNМ. Nous n'avons ici pas trouvé de différence significative entre une dose totale au site tumoral inférieure ou égale à 66 Gy et une dose totale de 70 Gy sur la survenue d'ORNМ. Cependant, pour les localisations de la cavité buccale et l'oropharynx, du fait de la proximité du volume tumoral à traiter, la mandibule est plus exposée à une dose élevée. De plus, Studer et Coll. ont suggéré qu'un risque d'ORNМ existait dès que la dose totale était supérieure à 60 Gy (59).

L'IMRT entraîne des gradients de dose très importants au sein de la cavité buccale et de l'oropharynx selon la localisation du volume traité à forte dose, comparativement à la radiothérapie conformationnelle. Ainsi, le fait d'analyser la dose maximale ou la dose moyenne à la mandibule comme facteur de risque souffre d'une imprécision "géographique" majeure. Nous avons fait l'hypothèse que la dose délivrée dans chaque dent (ou dans le parodonte en regard) est plus informative. En effet, Bak et Coll. ont montré une répartition de doses élevée dans les secteurs molaires pour les cancers de l'oropharynx (60). Nous avons ainsi développé un outil de recueil automatique de cette donnée afin d'étudier la corrélation entre le niveau

de dose délivrée dans la dent/le secteur et la survenue d'ORNM dans ce territoire. L'analyse des résultats est en cours et sera présentée prochainement. L'objectif est de prédire le risque de survenue de l'ORNM pour mieux la prévenir. L'intérêt sera de guider les soins dentaires post-radiothérapie selon le niveau de risque local par secteur. Cet outil génère de façon automatique un relevé de doses moyennes sur chaque cylindre dentaire. Ce document est remis aux patients dans le centre depuis un an, à destination de leur dentiste (cf. Fig. 9).

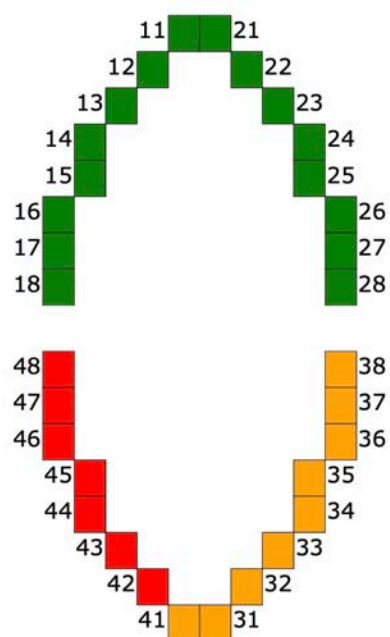


Figure 9. Relevé de doses moyennes délivrées aux cylindres dentaires

Exemple de relevé de doses moyennes aux cylindres dentaires selon le gradient de dose délivrée chez une patiente traitée pour un carcinome du plancher buccal droit. Rouge : dose moyenne > 50 Gy ; orange : dose moyenne entre 35 et 50 Gy ; vert : dose moyenne < 35 Gy.

Dans la littérature, aucune relation significative n'est démontrée entre l'administration d'une chimiothérapie concomitante à la radiothérapie et l'augmentation du risque d'ORNM (26). Beadle et Coll. ont même trouvé qu'une chimiothérapie limiterait la survenue d'ORNM (43). Nous n'avons pas trouvé d'association entre chimiothérapie concomitante et survenue d'ORNM dans notre analyse.

Néanmoins, nous avons fait le constat que la chimiothérapie était associée de manière significative à une modification de la cinétique de l'ORNM ($p = 0,008$). Cela avait préalablement été montré par Reuther (13) : l'administration d'une chimiothérapie rendait plus précoce l'apparition de l'ORNM. Contrairement à son étude, les patients ayant bénéficié ici d'une RT-CT concomitante développeraient une ORNM plus tardivement. Notre analyse dispose de plus d'effectif ($n = 59$) mais celui-ci reste tout de même limité, les données sont donc à interpréter prudemment.

Par ailleurs, il n'existe quasiment aucune étude évoquant l'Erbix comme facteur pouvant avoir une influence sur le risque d'ORNM, nous nous y sommes donc intéressés. Là encore, rien ne nous permet de conclure à un impact significatif. Des études de plus grand effectif sont nécessaires afin d'analyser le rôle de l'Erbix sur l'ORNM.

Dans cette étude, nous avons fait le choix d'appariements faisant état des facteurs de risque majeurs d'ORNM connus dans la littérature. L'objectif était de nous affranchir de leur effet confondant sur les variables d'intérêt, notamment dentaires et dosimétriques.

Un tabagisme persistant après la radiothérapie n'est pas associé de façon significative à l'ORNM (à l'inverse de Sathasivam (52)).

Après appariement sur la localisation tumorale, la taille tumorale initiale ne semble pas associée au risque d'ORNM. En revanche, l'envahissement ganglionnaire initial est associé en analyse univariée à un risque accru d'ORNM ; à notre connaissance il s'agit de la seule étude retrouvant ce lien entre envahissement ganglionnaire et ORNM. Cela pourrait être lié de façon indirecte à l'augmentation de la dose délivrée aux organes à risque tels que la mandibule et les parotides, lorsque la dose délivrée aux ganglions envahis est plus élevée. Cette association n'est cependant pas retrouvée en analyse multivariée.

Peu d'études ont été réalisées sur l'impact des modalités chirurgicales sur la survenue d'ORNМ (59). Après appariement sur la réalisation ou non d'une chirurgie carcinologique, la réalisation d'un geste osseux invasif mandibulaire lors de la chirurgie ne semble pas être corrélée à la survenue d'ORNМ, comme décrit précédemment dans la littérature (19,34,54,59,61). De plus, nous n'avons pas trouvé d'association entre la réalisation d'un geste de reconstruction par lambeau ou plaques d'ostéosynthèse et le risque d'ORNМ ; ces données sont cependant à interpréter avec précaution, du fait du faible effectif analysé (39 cas opérés/78 témoins correspondants).

VI. Conclusion

L'ostéoradionécrose mandibulaire est une complication sévère de la radiothérapie. Bien que sa fréquence ait diminué avec l'arrivée de l'IMRT, elle demeure responsable de séquelles fonctionnelles parfois lourdes qui altèrent la qualité de vie des patients, malgré une rémission carcinologique. La meilleure connaissance de sa physiopathologie et de ses facteurs de risque est un enjeu majeur pour améliorer la prédiction puis la prévention de sa survenue, et donc sa prise en charge globale. Notre étude, bien que rétrospective et monocentrique, est une des plus importantes cohortes analysées traitées en IMRT. Elle confirme que l'avulsion dentaire post-radiothérapie en est le facteur de risque principal.

Cette étude s'inscrit dans une démarche de continuité. Elle succède en effet à une récente revue de la littérature (26) et sera enrichie à l'avenir par une analyse des données dosimétriques afin de caractériser le risque d'ORN, analyse d'ores et déjà en cours. Des études prospectives au long cours seront également nécessaires à la validation de ces résultats.

Annexes

<i>Tx</i>	Renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive
<i>T0</i>	Pas de signe de tumeur primitive
<i>Tis</i>	Carcinome non invasif (carcinome in situ)
<i>T1</i>	Tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension
<i>T2</i>	Tumeur dont la plus grande dimension est >2 cm et ≤ 4 cm
<i>T3</i>	Tumeur dont la plus grande dimension est >4 cm
<i>T4</i>	T4a : tumeur s'étendant aux structures voisines : corticale osseuse, musculature profonde extrinsèque de la langue (génioglosse, hyoglosse, palatoglosse et styloglosse), sinus maxillaire, peau du visage T4b : tumeur envahissant l'espace masticateur, les apophyses ptérygoïdes, la base du crâne ou englobant l'artère carotide interne,
<i>N0</i>	Pas de signe d'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux
<i>N1</i>	Métastase dans un seul ganglion lymphatique homolatéral ≤ 3 cm dans sa plus grande dimension
<i>N2</i>	Métastases telles que : N2a : métastase dans un seul ganglion lymphatique >3 cm mais ≤ 6 cm dans sa plus grande dimension N2b : métastases homolatérales multiples toutes ≤ 6 cm N2c : métastases bilatérales ou controlatérales ≤ 6 cm
<i>N3</i>	Métastase dans un ganglion lymphatique > 6 cm dans sa plus grande dimension
<i>M0</i>	Pas de métastases
<i>M1</i>	Métastases à distance

Annexe 1. 7^{ème} classification clinique TNM de l'UICC de 2009 des carcinomes de cavité buccale

<i>Tx</i>	Renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive
<i>T0</i>	Pas de signe de tumeur primitive
<i>Tis</i>	Carcinome non invasif (carcinome in situ)
<i>T1</i>	Tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension
<i>T2</i>	Tumeur dont la plus grande dimension est >2 cm et ≤ 4 cm
<i>T3</i>	Tumeur dont la plus grande dimension est >4 cm ou extension à la surface linguale de l'épiglotte
<i>T4</i>	T4a : Tumeur envahissant une des structures suivantes : larynx, musculature profonde/extrinsèque de la langue (génioglosse, hyoglosse, palatoglosse et styloglosse), muscle ptérygoïdien médian, palais osseux et la mandibule T4b : Tumeur envahissant une des structures suivantes : muscle ptérygoïdien latéral, apophyses ptérygoïdes, paroi latérale du nasopharynx, base du crâne ; ou englobant l'artère carotide
<i>N0</i>	Pas de signe d'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux
<i>N1</i>	Métastase dans un seul ganglion lymphatique homolatéral ≤ 3 cm dans sa plus grande dimension
<i>N2</i>	Métastases telles que : N2a : métastase dans un seul ganglion lymphatique >3 cm mais ≤ 6 cm dans sa plus grande dimension N2b : métastases homolatérales multiples toutes ≤ 6 cm N2c : métastases bilatérales ou controlatérales ≤ 6 cm
<i>N3</i>	Métastase dans un ganglion lymphatique >6 cm dans sa plus grande dimension
<i>M0</i>	Pas de métastases
<i>M1</i>	Métastases à distance

Annexe 2. 7^{ème} classification TNM de l'UICC de 2009 des carcinomes de l'oropharynx

Grade	Mucite	Xérostomie
1	Asymptomatique ou symptômes légers ; ne nécessitant aucun traitement	Symptomatique (salive épaisse) sans modification diététique significative ; Flux salivaire non stimulé > 0,2ml/min
2	Douleur modérée ; pas de modification de la prise alimentaire ; nécessitant une modification diététique	Altération des prises alimentaires (eau gazeuse, alimentation mixée) Flux salivaire non stimulé 0,1-0,2 ml/min
3	Douleur sévère ; interférant avec la prise alimentaire orale	Alimentation orale impossible, indication à une alimentation entérale ; flux salivaire non stimulé < 0,1ml/min
4	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence	-

Annexe 3. Grades de la Mucite et de la Xérostomie radio-induites selon la classification du NCI-CTCAE version 4.0 et 4.3

Annexe 4. Détails de l'analyse statistique

Les variables continues ont été décrites par la moyenne, l'écart-type, la médiane, le minimum et le maximum, ainsi que l'intervalle interquartile. Les variables qualitatives ont été décrites par la fréquence de leurs modalités respectives.

Les 59 cas correspondent à l'ensemble des cas d'ORNM inclus répertoriés sur la population étudiée (patients traités par IMRT entre 2008 et 2019 pour un carcinome de la cavité buccale, de l'oropharynx, Tx). Les 118 témoins correspondent à des patients de la même population : chaque cas a été apparié de façon randomisée avec 2 témoins ayant les mêmes caractéristiques d'appariement : chirurgie antérieure (O/N), consommation tabagique (O/N) et localisation tumorale (cavité buccale, oropharynx, CAPI cervicaux), âge, sexe.

Le design 1 cas / 2 témoins permet d'augmenter la variabilité du groupe témoins (largement majoritaire dans la population d'origine) et ainsi de renforcer la robustesse des différences éventuellement relevées par l'analyse.

En analyse univariée, les deux groupes ont été comparés de la manière suivante :

- test de Student (ou Wilcoxon si besoin) pour les variables continues
- test du χ^2 de Pearson (ou test exact de Fisher si besoin) pour les variables qualitatives

Les variables qui avaient un p de significativité < 0.20 en univarié ont été soumises à une analyse multivariée.

Du fait de l'appariement (design 1:2), l'analyse multivariée a utilisé non pas la régression logistique standard mais la régression logistique conditionnelle (analyse des triplets : le cas vs ses 2 propres témoins). Les Odds-Ratios (OR) ajustés ont été calculés avec leur intervalle de confiance à 95%.

Tous les tests ont été effectués en formulation bilatérale et la limite de la significativité a été fixée à 5%.

Toutes les analyses ont été faites grâce aux logiciels SAS 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) et Stata Special Edition 13.1 (StataCorp, College Station, Texas, USA).

	Total (N = 177)
Sexe	
Homme	140 (79,1%)
Femme	37 (20,9%)
Dénutrition	
Non	158 (89,8%)
Oui	18 (10,2%)
OMS au diagnostic	
0	117 (68,4%)
1	47 (27,5%)
2	7 (4,1%)
Age au diagnostic (Années)	
Mean (SD)	58,88 (9,85)
Median (Q1, Q3)	59,5 (52,0, 65,0)
Min, Max	26,0 ; 83,0
Alcool	
Oui	116 (65,9%)
Tabac	
Oui	160 (90,4%)
Si tabac, actif au diagnostic de la maladie	
A arrêté	49 (27,8%)
Toujours actif	110 (62,5%)
Jamais fumé	17 (9,7%)
Diabète type 2	
Oui	18 (10,2%)
Antécédents cardio-vasculaires	
Oui	56 (31,6%)
HTA	
Oui	61 (35,1%)
Hypercholestérolémie	
Oui	41 (23,4%)
OH persistant	
Non	97 (70,8%)
Oui	40 (29,2%)
Missing	40 (,%)
Tabac persistant après RTH	
Non	99 (67,3%)
Oui	48 (32,7%)
Missing	30 (,%)
Corticoïdes long cours > 3 mois	
Oui	9 (5,2%)
Prise de biphosphonates	
Oui	4 (2,3%)

Annexe 5. Détail des données cliniques concernant les patients inclus

Total (N = 177)	
Évaluation dentaire pré-RT	
Non	27 (16,5%)
Oui	137 (83,5%)
Missing	13 (,%)
Édenté pré-RT	
Oui	16 (9,5%)
Avulsions pré-RT	
Oui	104 (68,4%)
Hygiène bucco-dentaire	
Mauvaise	78 (70,9%)
Bonne	32 (29,1%)
Missing	67 (,%)
Évaluation dentaire post-RT	
Non	40 (24,2%)
Oui	125 (75,8%)
Missing	12 (,%)
Édenté post-RT	
Non	138 (84,1%)
Oui	26 (15,9%)
Missing	13 (,%)
Avulsions post-RT	
Non	84 (53,8%)
Oui	72 (46,2%)
Missing	21 (,%)
Suivi dentaire	
Non	5 (4,2%)
Oui	115 (95,8%)
Missing	57 (,%)

Annexe 6. Détail des données dentaires pré et post-RT des patients inclus

	Total (N = 177)
Localisation tumorale	
Cavité buccale	88 (50,6%)
Oropharynx	80 (46,0%)
Autre (Tx)	9 (3,4%)
Envahissement osseux initial mandibulaire	
Oui	33 (19,0%)
T clinique	
1	12 (6,8%)
2	49 (27,8%)
3	49 (27,8%)
4	57 (32,4%)
X	9 (5,1%)
N clinique	
0	57 (32,4%)
1	52 (29,5%)
2	50 (28,4%)
3	17 (9,7%)
Infection à HPV	
Non	11 (6,2%)
Oui	19 (10,7%)
Non renseigné	147 (83,0%)

Annexe 7. Détail des caractéristiques tumorales des patients inclus

Total (N = 177)	
Mucite si EI= OUI (grade MAX : 0, 1, 2, 3, 4)	
Grade 1	8 (4,5%)
Grade 2	83 (47,2%)
Grade 3	84 (47,7%)
Grade 4	1 (0,6%)
Xérostomie si EI=OUI (grade MAX : 0, 1, 2, 3)	
Grade 0	66 (38,8%)
Grade 1	43 (25,3%)
Grade 2	51 (30,0%)
Grade 3	10 (5,9%)
Missing	7 (,%)
Interruption de traitement	
Non	147 (83,5%)
Oui	29 (16,5%)
Missing	1 (,%)
Amaigrissement ($\geq 10\%$)	
< 10%	155 (87,6%)
$\geq 10\%$	22 (12,4%)
Alimentation entérale	
Oui	89 (50,3%)

Annexe 8. *Détail des données relatives à la toxicité de la radiothérapie*

	Total (N = 59)
Classification RTG/EORTC (0, 1, 2, 3, 4, 5)	
1	4 (6,8%)
2	12 (20,3%)
3	20 (33,9%)
4	23 (39,0%)
Classification CTCAE (0, 1, 2, 3, 4, 5)	
1	4 (6,8%)
2	13 (22,0%)
3	39 (66,1%)
4	3 (5,1%)
Délai post RT (en jours)	
Mean (SD)	607,64 (634,29)
Median (Q1, Q3)	365,0 (167,0, 780,0)
Min, Max	66,0, 2919,0
N (% Missing)	59 (0,0%)

Annexe 9. Détail des données relatives à l'ORNM

	Témoins (N = 118)	ORM (N = 59)	p-value
IMC			0,245
18,5-25	68 (57,6%)	35 (60,3%)	
<18,5	15 (12,7%)	3 (5,2%)	
25-30	22 (18,6%)	16 (27,6%)	
>30	13 (11,0%)	4 (6,9%)	
Dénutrition (IMC < 18,5)			0,185
Non	103 (87,3%)	55 (94,8%)	
Oui	15 (12,7%)	3 (5,2%)	
OMS au diagnostic			1,000
0	78 (67,8%)	39 (69,6%)	
1	32 (27,8%)	15 (26,8%)	
2	5 (4,3%)	2 (3,6%)	
Alcool	74 (63,2%)	42 (71,2%)	0,317
Si tabac, actif au diagnostic de la maladie			0,806
A arrêté	31 (26,5%)	18 (30,5%)	
Toujours actif	75 (64,1%)	35 (59,3%)	
Diabète type 2			0,118
Non	109 (92,4%)	49 (84,5%)	
Oui	9 (7,6%)	9 (15,5%)	
Antécédents cardio-vasculaires			0,395
Oui	40 (33,9%)	16 (27,1%)	
HTA			0,503
Oui	39 (33,3%)	22 (38,6%)	
Hypercholestérolémie			1,000
Oui	27 (23,1%)	14 (24,1%)	
Corticoïdes long cours > 3 mois			1,000
Non	112 (94,9%)	53 (94,6%)	
Oui	6 (5,1%)	3 (5,4%)	
Prise de biphosphonates			0,599
Non	116 (98,3%)	56 (96,6%)	
Oui	2 (1,7%)	2 (3,4%)	
OH persistant après RT			0,444
Non	61 (73,5%)	36 (66,7%)	
Oui	22 (26,5%)	18 (33,3%)	
Missing	35 (,%)	5 (,%)	
Tabac persistant après RT			0,471
Non	63 (70,0%)	36 (63,2%)	
Oui	27 (30,0%)	21 (36,8%)	
Missing	28 (,%)	2 (,%)	
Evaluation dentaire pré-RT			0,130
Non	21 (19,8%)	6 (10,3%)	
Oui	85 (80,2%)	52 (89,7%)	
Missing	12 (,%)	1 (,%)	
Edenté pré-RT			0,178
Oui	13 (11,9%)	3 (5,1%)	
Avulsions pré-RT			0,469
Non	33 (34,0%)	15 (27,3%)	
Oui	64 (66,0%)	40 (72,7%)	
Missing	21 (,%)	4 (,%)	

Hygiène bucco-dentaire			0,830
Mauvaise	49 (70,0%)	29 (72,5%)	
Bonne	21 (30,0%)	11 (27,5%)	
Missing	48 (,%)	19 (,%)	
Édenté post-RT			0,378
Non	87 (82,1%)	51 (87,9%)	
Oui	19 (17,9%)	7 (12,1%)	
Missing	12 (,%)	1 (,%)	
Avulsions post-RT			0,005
Non	66 (67,4%)	18 (41,9%)	
Oui	32 (32,6%)	25 (58,1%)	
Post-ORNM	0 (%)	15(%)	
Missing	20 (,%)	1 (,%)	
Suivi dentaire			1,000
Non	3 (4,3%)	2 (3,9%)	
Oui	66 (95,7%)	49 (96,1%)	
Missing	49 (,%)	8 (,%)	
cT 7e classification			0,871
1	8 (6,8%)	4 (6,9%)	
2	35 (29,7%)	14 (24,1%)	
3	30 (25,4%)	19 (32,8%)	
4	39 (33,1%)	18 (31,0%)	
X	6 (5,1%)	3 (5,2%)	
cN			0,036
0	43 (36,4%)	14 (24,1%)	
1	31 (26,3%)	21 (36,2%)	
2	29 (24,6%)	21 (36,2%)	
3	15 (12,7%)	2 (3,4%)	
Envahissement osseux initial mandibulaire			0,225
Oui	25 (21,7%)	8 (13,6%)	
Non	90 (78,3%)	51 (86,4%)	
RT Uni / Bilatérale			0,848
Unilatérale	26 (22,0%)	12 (20,3%)	
Bilatérale	92 (78,0%)	47 (79,7%)	
Type de RT			0,609
Hélicoïdale	74 (62,7%)	33 (55,9%)	
Rapidarc	1 (0,8%)	0 (0,0%)	
Statique 7 faisceaux	43 (36,4%)	26 (44,1%)	
Dose totale <=66 vs > 66			1,000
<= 66	69 (58,5%)	34 (57,6%)	
> 66	49 (41,5%)	25 (42,4%)	
Chirurgie carcinologique pré-RT			0,741
Oui	74 (62,7%)	39 (66,1%)	
Non	44 (37,3%)	20 (33,9%)	
CT néoadjuvante			0,168
Non	109 (92,4%)	58 (98,3%)	
Oui	9 (7,6%)	1 (1,7%)	
CT concomitante			0,607
Non	35 (29,7%)	20 (33,9%)	
Oui	83 (70,3%)	39 (66,1%)	
Erbix concomitant			0,411
Non	107 (92,2%)	52 (88,1%)	
Oui	9 (7,8%)	7 (11,9%)	
Présence d'effets indésirables			1,000
Non	1 (0,8%)	0 (0,0%)	
Oui	117 (99,2%)	59 (100,0%)	
Interruption de traitement			0,387
Non	96 (81,4%)	51 (87,9%)	
Oui	22 (18,6%)	7 (12,1%)	

Amaigrissement ($\geq 10\%$)			0,229
< 10%	106 (89,8%)	49 (83,1%)	
$\geq 10\%$	12 (10,2%)	10 (16,9%)	
Alimentation entérale			0,874
Non	58 (49,2%)	30 (50,8%)	
Oui	60 (50,8%)	29 (49,2%)	

Annexe 10. *Facteurs de risque d'ORNM, analyse univariée*

	Témoins (N = 85)	ORNM (N = 39)	p-value
Si chimio, Type de chimio			0,709
Cisplatine semaines 1, 4, 7	46 (57,5%)	17 (48,6%)	
ARCORO	31 (38,8%)	17 (48,6%)	
Autre	3 (3,8%)	1 (2,9%)	
Missing	5 (,%)	4 (,%)	

Annexe 11. Résultats de l'analyse univariée du risque d'ORNM selon le type de chimiothérapie

	Témoins (N = 118)	ORNM (N = 59)	p-value
Sexe			1,000
Homme	93 (78,8%)	47 (79,7%)	
Femme	25 (21,2%)	12 (20,3%)	
Age au diagnostic (Années)			0,866
Mean (SD)	58,96 (9,92)	58,73 (9,79)	
Median (Q1, Q3)	59,0 (52,0, 65,0)	60,0 (52,0, 65,0)	
Min, Max	26,0, 83,0	30,0, 81,0	
N (% Missing)	117 (0,8%)	59 (0,0%)	
Localisation tumorale			0,277
Cavité buccale	58 (49,2%)	30 (50,8%)	
Oropharynx	54 (45,8%)	26 (44,1%)	
Autre	6 (5,1%)	3 (5,1%)	
Tabac			1,000
Oui	107 (90,7%)	53 (89,8%)	
Non	11 (9,3%)	6 (10,2%)	
Chirurgie			0,741
Oui	74 (62,7%)	39 (66,1%)	
Non	44 (37,3%)	20 (33,9%)	

Annexe 12. Récapitulatif des critères d'appariement des cas d'ORNM à leurs témoins

	Témoins (N = 107)	ORNM (N = 53)	p-value
Si tabac, actif au diagnostic de la maladie ?			0.587
A arrêté	31 (29.2%)	18 (34.0%)	
Toujours actif	75 (70.8%)	35 (66.0%)	

Annexe 13. Risque d'ORNM évalué en analyse univariée si tabagisme actif au diagnostic

	Témoins (N = 74)	ORNM (N = 39)	p-value
Chirurgie avec geste osseux			0,543
Pas de geste osseux	44 (59,5%)	19 (52,8%)	
Geste osseux	30 (40,5%)	17 (47,2%)	
Reconstruction			0,408
Pas de reconstruction	36 (48,6%)	13 (39,4%)	
Reconstruction	38 (51,4%)	20 (60,6%)	
Ostéosynthèse plaque			0,447
Non	58 (80,6%)	24 (72,7%)	
Oui	14 (19,4%)	9 (27,3%)	
Missing	2 (,%)	6 (,%)	
Curage cervical			0,398
Non	3 (4,1%)	3 (8,1%)	
Oui	71 (95,9%)	34 (91,9%)	
Si oui, Latéralité curage cervical			0,191
Unilatéral	48 (68,6%)	18 (54,5%)	
Bilatéral	22 (31,4%)	15 (45,5%)	
Missing	4 (,%)	6 (,%)	
R1			1,000
Non	42 (61,8%)	21 (61,8%)	
Oui	26 (38,2%)	13 (38,2%)	
Missing	6 (,%)	5 (,%)	
Reprise chirurgicale			0,285
Non	54 (78,3%)	32 (88,9%)	
Oui	15 (21,7%)	4 (11,1%)	
Missing	5 (,%)	3 (,%)	
Complications post-opératoires			0,173
Non	56 (78,9%)	29 (90,6%)	
Oui	15 (21,1%)	3 (9,4%)	
Missing	3 (,%)	7 (,%)	

Annexe 14. Facteurs de risque d'ORNM relatifs aux modalités chirurgicales, analyse univariée

Références bibliographiques

1. Guizard A-V, Hammas K, Lecoffre C, De Brauer C, Coureau G, Trétarre B. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018 - Cavité buccale [Internet]. Boulogne-Billancourt: Institut national du cancer; 2020. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/> <https://www.santepubliquefrance.fr>
2. Hammas K, Guizard A-V, De Brauer C, Coureau G, Trétarre B. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018 – Oropharynx. [Internet]. 2020. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/> <https://www.santepubliquefrance.fr>
3. Shield KD, Marant Micallef C, de Martel C, Heard I, Megraud F, Plummer M, et al. New cancer cases in France in 2015 attributable to infectious agents: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol.* mars 2018;33(3):263-74.
4. Périé S, Meyers M, Mazzaschi O, De Crouy Chanel O, Baujat B, Lacau St Guily J. [Epidemiology and anatomy of head and neck cancers]. *Bull Cancer (Paris).* 1 mai 2014;101(5):404-10.
5. Nutting CM, Morden JP, Harrington KJ, Urbano TG, Bhide SA, Clark C, et al. Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* févr 2011;12(2):127-36.
6. Lohia S, Rajapurkar M, Nguyen SA, Sharma AK, Gillespie MB, Day TA. A comparison of outcomes using intensity-modulated radiation therapy and 3-dimensional conformal radiation therapy in treatment of oropharyngeal cancer. *JAMA Otolaryngol Neck Surg.* avr 2014;140(4):331.
7. Marx RE. A new concept in the treatment of osteoradionecrosis. *J Oral Maxillofac Surg.* juin 1983;41(6):351-7.
8. Beumer J, Harrison R, Sanders B, Kurrasch M. Postradiation dental extractions: a review of the literature and a report of 72 episodes. *Head Neck Surg.* oct 1983;6(1):581-6.
9. Meyer I. Infectious diseases of the jaws. *J Oral Surg Am Dent Assoc* 1965. janv 1970;28(1):17-26.
10. Bras J, de Jonge HK, van Merkesteyn JP. Osteoradionecrosis of the mandible: pathogenesis. *Am J Otolaryngol.* août 1990;11(4):244-50.
11. Dambrain R. [The pathogenesis of osteoradionecrosis]. *Rev Stomatol Chir Maxillofac.* 1993;94(3):140-7.
12. Delanian S, Lefaix J-L. The radiation-induced fibroatrophic process: therapeutic perspective via the antioxidant pathway. *Radiother Oncol.* nov 2004;73(2):119-31.
13. Hansen T, Kunkel M, Kirkpatrick CJ, Weber A. Actinomyces in infected osteoradionecrosis-underestimated? *Hum Pathol.* janv 2006;37(1):61-7.

14. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* mars 1995;31(5):1341-6.
15. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) | Protocol Development | CTEP [Internet]. [cité 18 avr 2021]. Disponible sur: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_50
16. Schwartz HC, Kagan AR. Osteoradionecrosis of the mandible: scientific basis for clinical staging. *Am J Clin Oncol.* avr 2002;25(2):168-71.
17. Fauvel F. L' ostéoradionécrose mandibulaire : évaluation de la prise en charge thérapeutique au CHU de Nantes. [Thèse d'exercice]. [Nantes]. Université de Nantes ; Unité de Formation et de Recherche de Médecine ; 2014. p116.
18. Morrish RB, Chan E, Silverman S, Meyer J, Fu KK, Greenspan D. Osteonecrosis in patients irradiated for head and neck carcinoma. *Cancer.* avr 1981;47(8):1980-3.
19. Reuther T, Schuster T, Mende U, Kübler A. Osteoradionecrosis of the jaws as a side effect of radiotherapy of head and neck tumour patients—a report of a thirty year retrospective review. *Int J Oral Maxillofac Surg.* juin 2003;32(3):289-95.
20. Nabil S, Samman N. Incidence and prevention of osteoradionecrosis after dental extraction in irradiated patients: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg.* mars 2011;40(3):229-43.
21. Wahl MJ. Osteoradionecrosis prevention myths. *Int J Radiat Oncol.* mars 2006;64(3):661-9.
22. Gomez DR, Estilo CL, Wolden SL, Zelefsky MJ, Kraus DH, Wong RJ, et al. Correlation of osteoradionecrosis and dental events with dosimetric parameters in intensity-modulated radiation therapy for head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol.* nov 2011;81(4):e207-13.
23. Lee IJ, Koom WS, Lee CG, Kim YB, Yoo SW, Keum KC, et al. Risk Factors and Dose–Effect Relationship for Mandibular Osteoradionecrosis in Oral and Oropharyngeal Cancer Patients. *Int J Radiat Oncol.* nov 2009;75(4):1084-91.
24. Ben-David MA, Diamante M, Radawski JD, Vineberg KA, Stroup C, Murdoch-Kinch C-A, et al. 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.* juin 2007;68(2):396-402.
25. Jereczek-Fossa BA, Orecchia R. Radiotherapy-induced mandibular bone complications. *Cancer Treat Rev.* févr 2002;28(1):65-74.
26. Randuineau H. Facteurs de risque, prévention et traitements de l'ostéoradionécrose mandibulaire : revue de la littérature. [Thèse d'exercice]. [Nantes]. Université de Nantes ; Unité de Formation et de Recherche d'Odontologie ; 2020. p131.

27. Chronopoulos A, Zarra T, Tröltzsch M, Mahaini S, Ehrenfeld M, Otto S. Osteoradionecrosis of the mandible: A ten year single-center retrospective study. *J Cranio-Maxillofac Surg.* juill 2015;43(6):837-46.
28. Aarup-Kristensen S, Hansen CR, Forner L, Brink C, Eriksen JG, Johansen J. Osteoradionecrosis of the mandible after radiotherapy for head and neck cancer: risk factors and dose-volume correlations. *Acta Oncol.* oct 2019;58(10):1373-7.
29. Wang T-H, Liu C-J, Chao T-F, Chen T-J, Hu Y-W. Risk factors for and the role of dental extractions in osteoradionecrosis of the jaws: a national-based cohort study: osteoradionecrosis of the jaws and dental extractions. *Head Neck.* juill 2017;39(7):1313-21.
30. Kojima Y, Yanamoto S, Umeda M, Kawashita Y, Saito I, Hasegawa T, et al. Relationship between dental status and development of osteoradionecrosis of the jaw: a multicenter retrospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* août 2017;124(2):139-45.
31. Chang DT, Sadow PR, Morris CG, Hollander R, Scarborough L, Amdur RJ, et al. Do pre-irradiation dental extractions reduce the risk of osteoradionecrosis of the mandible? *Head Neck.* juin 2007;29(6):528-36.
32. Sulaiman F, Huryn JM, Zlotolow 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.* oct 2003;61(10):1123-31.
33. Kuo T-J, Leung C-M, Chang H-S, Wu C-N, Chen W-L, Chen G-J, et al. Jaw osteoradionecrosis and dental extraction after head and neck radiotherapy: a nationwide population-based retrospective study in Taiwan. *Oral Oncol.* mai 2016;56:71-7.
34. Chen J-A, Wang C-C, Wong Y-K, Wang C-P, Jiang R-S, Lin J-C, et al. Osteoradionecrosis of mandible bone in patients with oral cancer--associated factors and treatment outcomes. *Head Neck.* mai 2016;38(5):762-8.
35. Kubota H, Miyawaki D, Mukumoto N, Ishihara T, Matsumura M, Hasegawa T, et al. Risk factors for osteoradionecrosis of the jaw in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Radiat Oncol.* déc 2021;16(1):1.
36. Kuhnt T, Stang A, Wienke A, Vordermark D, Schweyen R, Hey J. Potential risk factors for jaw osteoradionecrosis after radiotherapy for head and neck cancer. *Radiat Oncol.* déc 2016;11(1):101.
37. Kennel T, Garrel R, Costes V, Boisselier P, Crampette L, Favier V. Les carcinomes de primitif inconnu de la tête et du cou. *Ann Fr Oto-Rhino-Laryngol Pathol Cervico-Faciale.* juin 2019;136(3):184-92.
38. Fu TS, Foreman A, Goldstein DP, de Almeida JR. The role of transoral robotic surgery, transoral laser microsurgery, and lingual tonsillectomy in the identification of head and neck squamous cell carcinoma of unknown primary origin: a systematic review. *J Otolaryngol - Head Neck Surg.* déc 2016;45(1):28.

39. Niewald M, Barbie O, Schnabel K, Engel M, Schedler M, Nieder C, et al. Risk factors and dose–effect relationship for osteoradionecrosis after hyperfractionated and conventionally fractionated radiotherapy for oral cancer. *Br J Radiol.* sept 1996;69(825):847-51.
40. Monnier Y, Broome M, Betz M, Bouferrache K, Ozsahin M, Jaques B. Mandibular osteoradionecrosis in squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx: incidence and risk factors. *Otolaryngol--Head Neck Surg.* mai 2011;144(5):726-32.
41. Moon DH, Moon SH, Wang K, Weissler MC, Hackman TG, Zanation AM, et al. Incidence of, and risk factors for, mandibular osteoradionecrosis in patients with oral cavity and oropharynx cancers. *Oral Oncol.* sept 2017;72:98-103.
42. Maesschalck TD, Dulguerov N, Caparrotti F, Scolozzi P, Picardi C, Mach N, et al. Comparison of the incidence of osteoradionecrosis with conventional radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy: Osteoradionecrosis and IMRT. *Head Neck.* nov 2016;38(11):1695-702.
43. Beadle BM, Liao K-P, Chambers MS, Elting LS, Buchholz TA, Kian Ang K, et al. Evaluating the impact of patient, tumor, and treatment characteristics on the development of jaw complications in patients treated for oral cancers: a SEER-Medicare analysis: analysis of jaw complications after radiation for oral cancer. *Head Neck.* nov 2013;35(11):1599-605.
44. Mohamed ASR, Hobbs BP, Hutcheson KA, Murri MS, Garg N, Song J, et al. Dose-volume correlates of mandibular osteoradionecrosis in Oropharynx cancer patients receiving intensity-modulated radiotherapy: Results from a case-matched comparison. *Radiother Oncol.* août 2017;124(2):232-9.
45. Tsai CJ, Hofstede TM, Sturgis EM, Garden AS, Lindberg ME, Wei Q, et al. Osteoradionecrosis and radiation dose to the mandible in patients with oropharyngeal cancer. *Int J Radiat Oncol.* févr 2013;85(2):415-20.
46. Société Française de Chirurgie Orale. Prise en charge des foyers infectieux bucco-dentaires. *Méd Buccale Chir Buccale.* août 2012;18(3):251-314.
47. Pasquier D, Hoelscher T, Schmutz J, Dische S, Mathieu D, Baumann M, et al. Hyperbaric oxygen therapy in the treatment of radio-induced lesions in normal tissues: a literature review. *Radiother Oncol.* juill 2004;72(1):1-13.
48. Annane D, Depondt J, Aubert P, Villart M, Géhanno P, Gajdos P, et al. Hyperbaric oxygen therapy for radionecrosis of the jaw: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial from the ORN96 study group. *J Clin Oncol.* déc 2004;22(24):4893-900.
49. Shaw RJ, Butterworth CJ, Silcocks P, Tesfaye BT, Bickerstaff M, Jackson R, et al. HOPON (Hyperbaric Oxygen for the Prevention of Osteoradionecrosis): a randomized controlled trial of hyperbaric oxygen to prevent osteoradionecrosis of the irradiated mandible after dentoalveolar surgery. *Int J Radiat Oncol.* juill 2019;104(3):530-9.
50. Owosho AA, Tsai CJ, Lee RS, Freymiller H, Kadempour A, Varthis S, et al. The prevalence and risk factors associated with osteoradionecrosis of the jaw in oral and oropharyngeal cancer patients treated with intensity-modulated radiation therapy (IMRT):

The Memorial Sloan Kettering Cancer Center experience. *Oral Oncol.* janv 2017;64:44-51.

51. Chopra S, Kamdar D, Tulunay Ugur OE, Chen G, Peshek B, Marunick M, et al. Factors predictive of severity of osteoradionecrosis of the mandible. *Head Neck.* nov 2011;33(11):1600-5.

52. Sathasivam HP, Davies GR, Boyd NM. Predictive factors for osteoradionecrosis of the jaws: a retrospective study. *Head Neck.* janv 2018;40(1):46-54.

53. Gallegos-Hernández JF, Reyes-Vivanco A, Arias-Ceballos H, Minauro-Muñoz GG, Ortiz-Maldonado AL, García-Ruiz DI, et al. [Mandibular osteoradionecrosis (ORN) as a side effect of head and neck cancer treatment: factors that induce it]. *Gac Med Mex.* déc 2016;152(6):730-3.

54. Thorn JJ, Hansen HS, Specht L, Bastholt L. Osteoradionecrosis of the jaws: clinical characteristics and relation to the field of irradiation. *J Oral Maxillofac Surg.* oct 2000;58(10):1088-93; discussion 1093-1095.

55. Vidal-Casariago A, Fernández-Natal I, Calleja-Fernández A, Parras-Padilla T, Cano-Rodríguez I, Prieto-Alonso B, et al. Nutritional, microbiological, and therapeutic factors related to mucositis in head and neck cancer patients: a cohort study. *Nutr Hosp.* 1 sept 2015;32(3):1208-13.

56. Stokman MA, Spijkervet FKL, Burlage FR, Dijkstra PU, Manson WL, de Vries EGE, et al. Oral mucositis and selective elimination of oral flora in head and neck cancer patients receiving radiotherapy: a double-blind randomised clinical trial. *Br J Cancer.* 7 avr 2003;88(7):1012-6.

57. Kielbassa AM, Hinkelbein W, Hellwig E, Meyer-Lückel H. Radiation-related damage to dentition. *Lancet Oncol.* avr 2006;7(4):326-35.

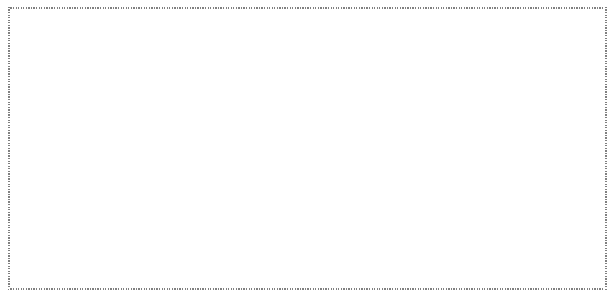
58. Bibault J-E, Dussart S, Pommier P, Morelle M, Huguet M, Boisselier P, et al. Clinical outcomes of several IMRT techniques for patients with head and neck cancer: a propensity score-weighted analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 15 nov 2017;99(4):929-37.

59. Studer G, Bredell M, Studer S, Huber G, Glanzmann C. Risk profile for osteoradionecrosis of the mandible in the IMRT era. *Strahlenther Onkol.* janv 2016;192(1):32-9.

60. Bak S-Y, Qi XS, Kelly JA, Alexander S, Chung Y, Gyurdzhyan S, et al. Dosimetric distribution to tooth-bearing areas in intensity-modulated radiation therapy for head and neck cancer: a pilot study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* janv 2016;121(1):43-8.

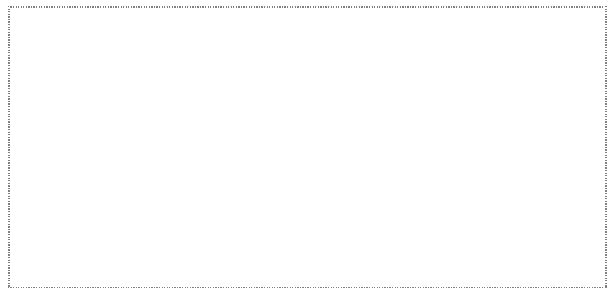
61. Raguse J-D, Hossamo J, Tinhofer I, Hoffmeister B, Budach V, Jamil B, et al. Patient and treatment-related risk factors for osteoradionecrosis of the jaw in patients with head and neck cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* mars 2016;121(3):215-221.e1.

Vu, le Président du Jury,



Professeur Stéphane SUPLOT

Vu, le Directeur de Thèse,



Docteur Mélanie DORÉ

Vu, le Doyen de la Faculté,



Professeur Pascale JOLLIET

NOM : RENOUF

PRENOM : Marion

Titre de Thèse : Titre de Thèse : Étude Nantaise cas-témoins de l'incidence et des facteurs de risque de survenue d'une ostéoradionécrose mandibulaire après radiothérapie avec modulation d'intensité pour cancers de la cavité buccale et de l'oropharynx.

RESUME (10 lignes)

Objectifs : déterminer l'incidence de l'OstéoRadioNécrose Mandibulaire (ORNM) et en identifier les facteurs de risque dans une population homogène de patients traités par Radiothérapie Conformationnelle avec Modulation d'Intensité (RCMI) cervicale pour un cancer de la cavité buccale ou de l'oropharynx. **Méthodes** : Les dossiers de patients traités par RCMI au centre ont été rétrospectivement analysés. Chaque cas d'ORNM a été apparié à 2 témoins. **Résultats** : Sur 897 patients traités entre 2008 et 2019, 59 patients ont présenté une ORNM (6,8%), soit une incidence cumulée de 11,4% à 5 ans. Le délai d'apparition médian de l'ORNM était de 365 jours (167,0 ; 780,0). En analyse multivariée, avulsions post-RT et le diabète de type 2 les étaient associées au risque d'ORNM ($p = 0,004$). **Conclusion** : Il convient d'effectuer les avulsions dentaires avant la RT, et de maintenir un suivi bucco-dentaire rapproché après RT. Une analyse des facteurs de risque dosimétriques liés à l'ORNM viendra compléter cette étude.

MOTS-CLES

CAS-TEMOINS, CANCERS VADS, RCMI, OSTEORADIONECROSE MANDIBULAIRE, FACTEURS DE RISQUE