UNIVERSITÉ DE NANTES
UNITÉ DE FORMATION ET DE RECHERCHE D'ODONTOLOGIE

Année 2019

N° 3582

FACTEURS DE RISQUE, PRÉVENTION ET TRAITEMENTS DE L'OSTÉORADIONÉCROSE MANDIBULAIRE : REVUE DE LA LITTÉRATURE

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

présentée et soutenue publiquement par

Hélène RANDUINEAU
Née le 19 février 1993

le 11/12/2019 devant le jury ci-dessous :

Président : Monsieur le Professeur Bernard GIUMELLI
Assesseur : Monsieur le Professeur Philippe LESCLOUS
Assesseur : Madame le Docteur Julie LONGIS
Invitée : Madame le Docteur Mélanie DORÉ

Directrice de thèse : Madame le Docteur Pauline BLÉRY

Co-directrice de thèse : Madame le Docteur Cécile DUPAS

UNIVERSITE DE NANTES
Président **Pr LABOUX Olivier**
FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE
Doyen **Pr GIUMELLI Bernard** Assesseurs Dr RENAUDIN Stéphane Pr SOUEIDAN Assem Pr WEISS Pierre

PROFESSEURS DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS DES C.S.E.R.D.	
Mme ALLIOT-LICHT Brigitte	M. LESCLOUS Philippe
M. AMOURIQ Yves	Mme PEREZ Fabienne
M. BADRAN Zahi	M. SOUEIDAN Assem
M. GIUMELLI Bernard	M. WEISS Pierre
M. LE GUEHENNEC Laurent	
PROFESSEURS DES UNIVERSITES	
M. BOULER Jean-Michel	
MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES	
Mme VINATIER Claire	
PROFESSEURS EMERITES	
M. BOHNE Wolf	M. JEAN Alain
ENSEIGNANTS ASSOCIES	
M. GUIHARD Pierre (Professeur Associé)	Mme LOLAH Aoula (Assistant Associé)

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS DES C.S.E.R.D.	ASSISTANTS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES DES C.S.E.R.D.
M. AMADOR DEL VALLE Gilles	M. ALLIOT Charles
Mme ARMENGOL Valérie	M. AUBEUX Davy
Mme BLERY Pauline	Mme BARON Charlotte
M. BODIC François	Mme BEAURAIN-ASQUIER Mathilde
Mme CLOITRE Alexandra	M. BOUCHET Xavier
Mme DAJEAN-TRUTAUD Sylvie	Mme BRAY Estelle
M. DENIS Frédéric	M. FREUCHET Erwan
Mme ENKEL Bénédicte	M. GUIAS Charles
M. GAUDIN Alexis	M. HIBON Charles
M. HOORNAERT Alain	M. HUGUET Grégoire
Mme HOUCHMAND-CUNY Madline	M. KERIBIN Pierre
Mme JORDANA Fabienne	Mme LEMOINE Sarah
M. KIMAKHE Saïd	M. NEMIROVSKY Hervé
M. LE BARS Pierre	M. OUVRARD Pierre
Mme LOPEZ-CAZAUX Serena	M. RETHORE Gildas
M. NIVET Marc-Henri	M. SARKISSIAN Louis-Emmanuel
M. PRUD'HOMME Tony	Mme WOJTIUK Fabienne
Mme RENARD Emmanuelle	
M. RENAUDIN Stéphane	
Mme ROY Elisabeth	
M. STRUILLOU Xavier	
M. VERNER Christian	

PRATICIENS HOSPITALIERS	
Mme DUPAS Cécile (Praticien Hospitalier)	Mme QUINSAT Victoire (Praticien Hospitalier Attaché)
Mme LEROUXEL Emmanuelle (Praticien Hospitalier)	Mme RICHARD Catherine (Praticien Hospitalier Attaché)
	Mme HYON Isabelle (Praticien Hospitalier Contractuel)

01/10/2019

Par délibération, en date du 6 décembre 1972, le Conseil de la Faculté de Chirurgie Dentaire a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'il n'entend leur donner aucune approbation, ni improbation.

À Monsieur le Professeur Bernard GIUMELLI,

Doyen de l'UFR Odontologie de Nantes
Département de Prothèses

- NANTES -

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury,
Pour vos enseignements pendant mes années d'études,

Veuillez recevoir le témoignage de mon estime et de ma reconnaissance.

À Madame le Docteur Pauline BLÉRY

Maître de Conférences des Universités
Praticien Hospitalier des Centres de Soins d'Enseignement et de Recherche Dentaires
Docteur de l'Université de Nantes
Département de Prothèses

- NANTES -

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de diriger cette thèse,
Pour m'avoir accompagnée et guidée dans la rédaction de ce travail et de mon mémoire de TER,
Pour vos précieux conseils et votre rigueur,
Pour votre disponibilité et votre bienveillance,

Veuillez trouver ici le témoignage de ma gratitude et de mon profond respect.

À Madame le Docteur Cécile DUPAS

Odontologiste des Hôpitaux
Ancien Assistant Hospitalier Universitaire des Centres de Soins d'Enseignement et de Recherche Dentaires
Praticien Hospitalier des Centres de Soins d'Enseignement et de Recherche Dentaires – Service Odontologie Conservatrice et Pédiatrique
Responsable UF Odontologie de l'Unité Sanitaire en Milieu Pénitentiaire – Service Missions Santé Publique

- NANTES -

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de codiriger cette thèse,
Pour votre implication et vos conseils dans la correction de ce travail,
Pour la qualité de vos enseignements et votre dynamisme lors de vos encadrements cliniques,

Veuillez trouver ici le témoignage de mon respect et de mes sincères remerciements.

À Monsieur le Professeur Philippe LESCLOUS

Professeur des Universités
Praticien Hospitalier des Centres de Soins d'Enseignement et de Recherche Dentaires
Docteur de l'Université de Paris Descartes
Habilité à Diriger les Recherches
Chef du Département de Chirurgie Orale

- NANTES -

Pour m'avoir fait l'honneur de siéger dans ce jury de thèse,
Pour la qualité de vos enseignements et votre enthousiasme,

Veuillez accepter mes remerciements les plus sincères.

À Madame le Docteur Julie LONGIS

Praticien Hospitalier du Centre Hospitalo-Universitaire Hôtel Dieu
Service de Chirurgie Maxillo-Faciale et de Stomatologie

- NANTES -

Pour m'avoir fait l'honneur de siéger dans ce jury de thèse,
Pour m'avoir guidée dans ma réflexion sur mon sujet,
Pour votre disponibilité et vos précieux conseils,

Veuillez accepter mes remerciements les plus sincères.

À Madame le Docteur Mélanie DORÉ

Praticien de l'Institut de Cancérologie de l'Ouest
Oncologue Radiothérapeute

- NANTES -

Pour m'avoir fait l'honneur de siéger dans ce jury de thèse,
Pour votre disponibilité et votre réactivité,

Veuillez accepter mes remerciements les plus sincères.

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES ABRÉVIATIONS 13
LISTE DES ILLUSTRATIONS 15
LISTE DES TABLEAUX 17
INTRODUCTION 18
I. LA RADIOTHÉRAPIE 19
I.1 Définition 19
I.2 Mécanisme d'action 19
I.2.1 Notion de dose 19
I.2.2 Notion de volume 20
I.3 Différents types de radiothérapie 21
I.4 Effets secondaires 22
II. L'OSTÉORADIONÉCROSE MANDIBULAIRE 25
II.1 Définitions et critères diagnostics 25
II.2 Fréquence des ostéoradionécroses 29
II.2.1 Incidence 29
II.2.2 Délai d'apparition 30
II.3 Localisation 31
II.4 Classifications cliniques 32
II.5 Hypothèses sur la pathogénie de l'ORN 35
II.5.1 Physiologie du tissu osseux 35
II.5.2 Différentes hypothèses 37
III. ANALYSE DE LA LITTÉRATURE 42
III.1 Bibliométrie 42
III.2 Analyse descriptive 43
IV. LES FACTEURS DE RISQUE DE L'OSTÉORADIONÉCROSE 46
IV.1 Facteurs liés au patient 46
IV.1.1 L'âge et le sexe 46
IV.1.2 Consommation de tabac et d'alcool 47
IV.1.3 Hygiène de vie et alimentation 49
IV.1.4 Traitements et pathologies chroniques associées 50
IV.1.5 Hygiène bucco-dentaire 51
IV.1.6 Chirurgie dento-alvéolaire 52
IV.2 Facteurs liés à la tumeur 55
IV.2.1 Localisation de la tumeur 55

IV.2.2 Volume et stade de la tumeur primitive 57
IV.3 Facteurs liés au traitement de la tumeur 60
IV.3.1 Radiothérapie 60
IV.3.1.1 Type de radiothérapie 60
IV.3.1.2 Dose totale d'irradiation 61
IV.3.1.3 Champ d'irradiation 64
IV.3.2 Intervention chirurgicale de la mâchoire 65
IV.3.3 La chimiothérapie 67
IV.4 Autres facteurs 69
IV.4.1 Les traumatismes prothétiques 69
IV.4.2 Les microtraumatismes 69
IV.4.3 Parodontites et péri-implantites 70
IV.5 Absence de facteurs de risque : les ORN spontanées 71
V. PRÉVENTION DE L'OSTÉORADIONÉCROSE 72
V.1 Prévention relative au patient 72
V.1.1 Consommation alcoolo-tabagique 72
V.1.2 Motivation à l'hygiène et alimentation 73
V.2 Prévention relative à la santé bucco-dentaire 73
V.2.1 Suivi et bilan 73
V.2.2 Soins dentaires 74
V.3 Prévention relative aux chirurgies dento-alvéolaires 75
V.3.1 Avulsion : quelles dents extraire ? 75
V.3.2 Délai d'extraction 76
V.3.3 Principes chirurgicaux préventifs 76
V.3.4 Prescription d'antibiotiques 77
V.3.5 Thérapeutique annexes 78
V.3.5.1 L'oxygénation hyperbare 78
V.3.5.2 Pentoxifylline et tocophérol 79
V.3.5.3 Thérapie de bio-oxygénation 79
V.3.5.4 Plasma riche en plaquettes 80
V.2 Prévention relative au traitement de la tumeur par radiothérapie 80
V.3 Prévention des traumatismes prothétiques 81
VI. TRAITEMENT DE L'ORN 82
VI.1 Traitements conservateurs de l'ORN 83
VI.1.1 Traitements médicamenteux et hygiène bucco-dentaire 83
VI.1.2 Le traitement PENTOCLO 85

VI.1.3 Traitement avec du plasma 87
VI.1.4 L'oxygénation hyperbare 89
VI.1.5 La thérapie par ultrasons 91
VI.1.6 Débridement et séquestrectomie 92
VI.2 Traitements chirurgicaux des ORN 93
VI.2.1 Les chirurgies de résection de l'ORN 93
VI.2.2 Les chirurgies de reconstruction 94
VI.2.2.1 Les greffes osseuses 95
VI.2.2.2 Les lambeaux régionaux 95
VI.2.2.3 Les lambeaux libres 96
VI.2.2.3.1 Les lambeaux libres ostéo-fascio-cutanés 97
VI.2.2.3.2 Les lambeaux libres de tissus mous 98
VI.2.2.3.3 Les doubles lambeaux libres 99
VII. DISCUSSION 101
CONCLUSION 106
ANNEXES 108
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES 117

LISTE DES ABRÉVIATIONS

VADS : Voies Aéro-Digestives Supérieures
LBP : Lèvre –Bouche -Pharynx
ORN : OstéoRadioNécrose
ICRU : International Commission of Radiation Units and measurements
GTV : Gross Tumor Volume
CTV : Clinical Target Volume
PTV : Planning Target Volume
RCMI : Radiothérapie Conformationnelle avec Modulation d'Intensité
RT : Radiothérapie
Gy : Gray
ICO : Institut de Cancérologie de l'Ouest
RTOG/EORTC : the Radiation Therapy Oncology Group / European Organisations for Research and Treatment of Cancer Late Radiation Morbidity Scoring Schema
LENT / SOMA : Late Effects of Normal Tissue /Somatic Objective Management Analytic
NCI-CTC : the National Cancer Institute Common Toxicity Criteria
CTCAE : Common Terminology Criteria for Adverse Events
OHB : Oxygène HyperBare
NAI : Nerf Alvéolaire Inférieur
MEC : Matrice ExtraCellulaire
SUDOC : catalogue du Système Universitaire de DOCumentation
ANAES : Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé
IMC : Indice de Masse Corporelle
DM2 : Maladie Diabètique de type 2
HTA : HyperTension Artérielle
CDA : Chirurgie Dento-Alvéolaire
DAS : DentoAlveolar Surgery
COP : Cancer de l'OroPharynx
CCB : Cancer de la Cavité Buccale
CBL : Cancer de la Base de la Langue
CA : Cancer des Amygdales
CGS : Cancer des Glandes Salivaires
CMB : Cancer de la Muqueuse Buccale
CG : Cancer de la Gencive
UICC : Union Internationale Contre le Cancer
TNM : Tumeur-Nodule-Métastases
SI : Système International
RTC : RadioThérapie Conventionnelle
CRT : ChimioRadioThérapie
CT : ChimioThérapie
PPA : Parodontite Péri-Apicale
SFCO : Société Française de Chirurgie Orale
SFSCMFCO : Société Française de Stomatologie, de Chirurgie Maxillo-Faciale et de Chirurgie Orale
FIBD : Foyers Infectieux Bucco-Dentaires
NCCN : National Comprehensive Cancer Network
HNO-DF : the division of Head and Neck Oncology-Dana-Farber/brigham
WCC : Women's Cancer Center
PENTOCLO : PENtoxifylline, TOcophérol, CLOdronate

PRP : Plasma Riche en Plaquettes
AT : Atmoshère Technique
VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor
US : UltraSons
IMR : Imagerie par Résonance Magnétique

LISTE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Les différents volumes cibles en radiothérapie (d'après Coujou (6)). 20

Figure 2: Photographie endobuccale d'une mucosite radio-induite avec début de dégradation de la muqueuse buccale (issue de l'étude de Chrcanovic) (4). 22

Figure 3: Vue endobuccale d'une ORN au niveau du secteur 4 (issue de l'étude de Raguse) (29). 27

Figure 4: Vue endobuccale d'une rupture initiale de muqueuse avec de l'os nécrotique sous-jacent (issue de l'étude de Chrcanovic) (4). 27

Figure 5 : Vue endobuccale d'une ORN avancée avec échec de cicatrisation de la muqueuse et un os nécrotique exposé (issue de l'étude de Chrcanovic) (4). 27

Figure 6: Radiographie panoramique pré-radiothérapie au niveau du secteur 4 (A) et radiographie panoramique post-radiothérapie au niveau du secteur 4 avec une ORN accompagnée d'une fracture pathologique de la mandibule (B) (issue de l'étude d'Owosho) (25). 28

Figure 7 : Coupe sagittale au niveau d'une ORN mandibulaire accompagnée d'une fracture pathologique de la mandibule (issue de l'étude de Raguse) (29). 28

Figure 8 et Figure 9: Photographies exobuccales de signes cliniques initiaux de dégradation de la peau suite à une ORN (issues de l'étude de Chrcanovic) (4). 29

Figure 10 : Schéma de la vascularisation du maxillaire et de la mandibule (issu du livre Kamina anatomie clinique (50) (légende : 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 branche dentaire de l'artère alvéolaire inférieure ; 9 branche mylo-hyoïdienne). 31

Figure 11 : *Schéma des cellules du tissu osseux* (59). 36

Figure 12 : Image histologique observée au microscope d'un échantillon d'os non viable d'une ORN. Légende : L lacunes osseuse, NB moelle osseuse (issue de l'étude de Chrcanovic) (4). 40

Figure 13 : Organigramme de la recherche documentaire et de la sélection des articles. 43

Figure 14 : Grade des recommandations et niveaux de preuve selon l'ANAES. 43

Figure 15 : Graphique présentant le nombre d'études publiées par année. 45

Figure 16 : Radiographie panoramique pré-opératoire d'une ORN mandibulaire avec défauts osseux (A) ; radiographie panoramique post-opératoire après chirurgie mandibulaire reconstructrice associée à du plasma riche en plaquettes (B) ; (issues de l'étude de Scala (143)*).* 88

Figure 17 : Vue exobuccale d'une ORN mandibulaire gauche avant traitement par ultrasons à ondes courtes (A), à 6 semaines (B) et à 10 semaines (C) après traitement (issus de l'étude de Chrcanovic (117)*).* 92

Figure 18 : Aspect clinique d'un os sain (A) et d'un os nécrosé (B) (117). 94

Figure 19 : Reconstruction par greffe osseuse de fibula vascularisée après une résection mandibulaire partielle droite (117)..... 98

Figure 20 : Radiographies panoramiques pré-opératoire (A) et post-opératoire (B) après hémi-mandibulectomie droite et chirurgie de reconstruction mandibulaire droite avec double lambeau libre (issu de l'étude de Rommel (159)*).* 100

Figure 21 : Vue endo-buccale à 6 semaines post-opératoire après une chirurgie de reconstruction mandibulaire droite par double lambeau libre (issu de l'étude de Rommel (159).
Figure 22 : Vue exo-buccale à 6 semaines post-opératoire après une chirurgie de reconstruction mandibulaire droite par double lambeau libre (issu de l'étude de Rommel (159). 100

Figure 23 : Greffe pariétale de peau après une résection et une reconstruction partielle mandibulaire droite (117). 100

Figure 24 : Schéma récapitulatif de la prévention et du traitement de l'ORN (issu de l'étude de Rice (132). 105

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Tableau de la classification de la toxicité osseuse liée à un rayonnement tardif selon les critères de the Radiation Therapy Oncology Group. 32

Tableau 2 : Classification de la toxicité osseuse selon les critères communs de toxicité de l'institut national du cancer. 33

Tableau 3 : Tableau de différentes classifications de l'ORN selon plusieurs auteurs. 35

Tableau 4 : Tableau récapitulatif des articles inclus. 44

Tableau 5 : Tableau du nombre d'ORN en fonction du sexe et l'âge moyen des patients présentant une ORN (nr : non renseigné). 46

Tableau 6 : Tableau du nombre de patients atteints d'ORN consommant du tabac et de l'alcool, avant et après RT (nr : non renseigné, Nb : nombre, RT : radiothérapie). 48

Tableau 7 : Tableau du nombre de patients atteints d'ORN qui ont eu une chirurgie dento-alvéolaire et/ou une extraction dentaire avant ou après RT (nr : non renseigné, Nb : nombre, RT : radiothérapie, CDA : chirurgie dento-alvéolaire). 53

Tableau 8 : Tableau du nombre de patients atteints d'ORN selon la localisation et l'origine de la tumeur (nr : non renseigné, COP : Cancer OroPharynx, CCB : Cancer Cavité Buccale ; CBL : Cancer de la Base de la Langue ; CA : Cancer des Amygdales ; CGS : Cancer des Glandes Salivaires ; CMB : Cancer de la Muqueuse Buccale, CG : Cancer de la Gencive). 55

Tableau 9: Classification TNM des cancers de la cavité buccale et de l'oropharynx (3,82,83). 57

Tableau 10 : Stades cliniques et pathologiques des cancers de la cavité buccale et de l'oropharynx (82). 58

Tableau 11 : Tableau du stade tumoral des tumeurs des patients atteints d'ORN (nr : non renseigné). 58

Tableau 12 : Tableau des doses d'irradiation des patients atteints d'ORN (nr : non renseigné, Gy : Gray, Dmax : dose maximale, Dmean : dose moyenne). 63

Tableau 13 : Tableau du nombre de patients atteints d'ORN et traités par chimiothérapie (nr : non renseigné). 68

Tableau 14 : Séquence de traitement de l'ORN de la mandibule suggérée par Sultan (110). 85

Tableau 15 : Classification de l'ORN selon Marx (142) *en fonction de la réponse à 30 sessions d'OHB.* 89

Tableau 16 : Tableau récapitulatif des facteurs de risque identifiés de l'ORN et du profil de patient à risque. 103

INTRODUCTION

Les cancers des Voies Aéro-Digestives Supérieures (VADS) se développent aux dépends de la cavité buccale, du pharynx, du larynx et des cavités naso-sinusiennes. Concernant les cancers de la cavité buccale, ils peuvent se développer au niveau du plancher buccal, de la partie mobile de la langue, du palais, des joues, des lèvres, mais aussi des gencives. Par exemple, en 2017, les cancers de la Lèvre, de la Bouche et du Pharynx (LBP) représentaient 12060 nouveaux cas en France dont 68% chez les hommes (1). Ainsi, les cancers LBP se situent au 6e rang des tumeurs les plus fréquentes chez les hommes et au 11e rang chez les femmes (1). De part l'incidence de ces cancers, en tant que chirurgien-dentiste, nous serons amenés à soigner et à suivre des patients présentant des cancers LBP au cours de notre pratique.

Pendant le traitement de leur cancer, ces patients sont suivis par une équipe médicale pluridisciplinaire et bénéficient la plupart du temps de traitements lourds. En effet, il existe différentes possibilités pour traiter les cancers LBP, utilisées seules ou en association :

- la chirurgie d'exérèse de la tumeur
- la chimiothérapie
- l'utilisation d'agents physiques tels que la radiothérapie externe ou la curiethérapie.

La radiothérapie est un processus de traitement loco-régional qui consiste à utiliser des rayonnements afin de détruire les cellules cancéreuses en bloquant leur capacité à se multiplier (2). Bien que ce type de traitement essaye de préserver au maximum les tissus sains et les organes avoisinants, l'utilisation de rayons n'est pas sans conséquences. Par exemple, l'OstéoRadioNécrose (ORN) de la mandibule est une des complications les plus sévères de la radiothérapie. Il s'agit d'une nécrose de l'os mandibulaire survenant spontanément ou suite à un traumatisme, après irradiation des tissus.

L'ORN est étudiée depuis longtemps, ce qui a permis d'aboutir à une meilleure prise en charge et à des thérapeutiques prometteuses. Cependant, il y a beaucoup de théories sur l'ORN et à ce jour, il n'y a pas une compréhension totale de celle-ci. C'est une pathologie aléatoire, extensive et irréversible. Encore aujourd'hui, les mécanismes sous-jacents de l'ORN, ses facteurs prédisposants et les protocoles de traitement restent controversés.

Afin de mieux prévenir ou traiter l'ORN, il est important d'identifier clairement ses facteurs de risque. En effet, leur connaissance permettrait de limiter l'apparition et le développement d'ORN chez les patients irradiés.

L'objectif de ce travail est de réaliser une analyse de la littérature sur l'état des données actuelles de la science concernant les facteurs de risque de l'ORN. Cette recherche bibliographique se définit comme un travail préliminaire à une future étude rétrospective. Le but de cette dernière serait de comparer les facteurs de risque mis en évidence dans ce travail, avec ceux présents chez des patients atteints d'ORN et suivis au CHU de Nantes.

Dans ce travail nous commencerons par quelques rappels sur la radiothérapie et sur l'ORN. Dans un second temps, nous analyserons des articles scientifiques parus entre 2009 et 2019 afin de présenter les différents facteurs de risque mis en évidence ces dix dernières années. Enfin, nous présenterons les moyens de prévention et les traitements actuels de l'ORN.

I. LA RADIOTHÉRAPIE

I.1 Définition

La radiothérapie concerne toutes les techniques médicales qui utilisent les radiations ionisantes à des fins thérapeutiques. Le principe thérapeutique est l'utilisation de rayonnements ionisants dans le but de provoquer la destruction des cellules cancéreuses (3).

La radiothérapie a deux objectifs dans le traitement des cancers (4) :

- un objectif curateur : elle peut être utilisée en situation exclusive, en association à une chimiothérapie concomitante ou en situation adjuvante (c'est-à-dire après une chirurgie)
- un objectif palliatif à visée antalgique, hémostatique et décompressif.

Ainsi, nous pouvons distinguer deux techniques de radiothérapie utilisées dans le traitement des cancers des VADS : la radiothérapie externe et la curiethérapie également appelée radiothérapie interne (endocavitaire, interstitielle ou de contact).

I.2 Mécanisme d'action

Un rayonnement est une émission d'énergie et/ou un faisceau de particules. Certains de ces rayonnements sont dit ionisants comme les rayons X et gamma car ils émettent des rayons d'énergies suffisantes pour transformer les atomes qu'ils traversent en ions, rendant ainsi la matière instable (5).

Les rayonnements ionisants auront différents effets sur la santé en fonction de plusieurs paramètres (5) :

- la dose d'irradiation ; il s'agit de la quantité d'énergie transmise par les rayonnements dans l'organe ou le tissu irradié,
- la nature du rayonnement (X, gamma par exemple),
- les modalités d'exposition (interne ou externe),
- l'organe ou le tissu atteint.

L'utilisation de rayonnements ionisants en radiothérapie a pour but de provoquer l'apoptose, c'est-à-dire la mort programmée, des cellules tumorales.

I.2.1 Notion de dose

Différentes notions de dose sont utilisées en radiothérapie (5) :

- *la dose absorbée* : elle est mesurée et son unité de mesure est le Gray (Gy) ; le Gray mesure la dose physiquement absorbée par la matière, autrement dit, il s'agit de la quantité d'énergie absorbée par un kilogramme exposé à un rayonnement ionisant apportant une énergie d'un joule ; ainsi **1 Gy = 1 joule/kilogramme**

- *la dose équivalente :* elle est calculée et son unité est le Sievert (Sv) ; dans son calcul, le type de rayonnement est pris en compte car il faut multiplier la dose absorbée par un facteur dépendant de la nature du rayonnement (X, gamma, etc..) ; la dose équivalente permet de connaître l'impact d'un rayonnement donné

- *la dose efficace :* elle est calculée en prenant en compte la fragilité du tissu ou de l'organe touché et le type de rayonnement ; son unité est également le Sievert (Sv).

A partir de ces trois notions de dose, il est possible de déterminer l'impact d'un type de rayonnement sur un type de tissu ou d'organe touché.

I.2.2 Notion de volume

Plusieurs volumes d'irradiations ont été déterminés par l'*International Commission of Radiation Units and measurements* (ICRU), (*cf. figure 1*) (6,7) :

- *le GTV (Gross Tumor Volume)* : il s'agit du volume macroscopique tumoral, il est palpable ou visible sur l'imagerie et reçoit logiquement la dose la plus élevée ; en situation post-opératoire, il n'existe plus de GTV

- *le CTV (Clinical Target Volume)* : c'est le volume cible anatomoclinique, il inclut le GTV et l'extension microscopique de la maladie de contiguïté ; le CTV dépend donc du type histologique et de la localisation de la tumeur

- *le PTV (Planning Target Volume)* : c'est le volume cible planifié, il correspond à une extension automatique isotropique du CTV ; c'est-à-dire que le PTV comprend le CTV avec une marge de sécurité qui permet d'anticiper les incertitudes de positionnement, les mouvements et les problèmes d'homogénéité de dose.

Le volume « traité » doit correspondre au mieux au PTV. Quant au volume dit « irradié », il s'agit du volume qui reçoit tout ou une partie de la dose car les irradiations délivreront une certaine dose aux tissus avoisinants le volume à traiter.

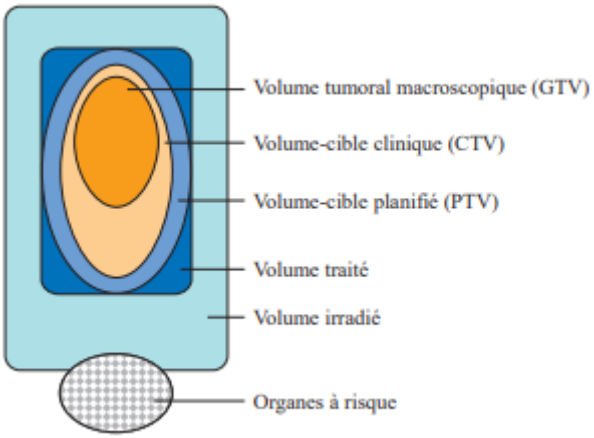


Figure 1 : Les différents volumes cibles en radiothérapie (d'après Coujou (6)).

I.3 Différents types de radiothérapie

La radiothérapie externe

Il s'agit d'un ensemble de techniques utilisant une source de rayonnement située à l'extérieur du malade et généralement à une certaine distance de lui. Cette technique couramment utilisée consiste à irradier le patient à l'aide d'un ou plusieurs faisceaux qui sont émis par une machine située à proximité du patient (2). Ainsi, ces faisceaux traversent la peau pour atteindre la tumeur.

Il existe différentes techniques de radiothérapie externe :

- *la radiothérapie tridimentionnelle dite « 3D »* : elle est capable de délivrer un maximum de dose au niveau de la tumeur ; ainsi, cela permet de minimiser la dose reçue par les tissus environnants sains ou organes à risque (8) ; l'irradiation est ici la plus homogène possible car la zone à traiter reçoit en tout point la dose prescrite en évitant ainsi des sous-dosages et des sur-dosages (7) ; cependant cette technique de radiothérapie n'est actuellement plus recommandée pour les traitements de la sphère ORL

- *la Radiothérapie Conformationnelle avec Modulation d'Intensité* (RCMI) ou IMRT (Intensity Modulated Radiation Therapy) : il s'agit d'une nouvelle technique de radiothérapie ; par exemple, l'Institut de Cancérologie de l'Ouest (ICO) n'utilise plus que cette technique de RT depuis 2008 pour traiter les cancers des VADS ; contrairement à la RT conventionnelle, la RCMI peut moduler le nombre de champs, mais également l'intensité des irradiations dans chaque champ ; la distribution des doses peut alors s'adapter en fonction des volumes à traiter (7), on parle alors de planification dosimétrique

    - *la tomothérapie* : il s'agit d'une technique de RCMI hélicoidale ; à dose égale, les tissus environnants le site à traiter reçoivent des doses plus faibles qu'avec la technique de RCMI (7).

La radiothérapie interne

Dans le cas de la curiethérapie, des sources radioactives sont implantées directement à l'intérieur du corps de la personne malade (2). Le principe est l'administration d'une forte dose dans une zone bien ciblée, pendant un temps très court. Ainsi, des sources radioactives scellées (iridium, césium ou iode) sont introduites dans le corps, près de la tumeur ou directement à l'intérieur de celle-ci.

I.4 Effets secondaires

Bien que la radiothérapie augmente les taux de guérison chez les patients atteints d'un cancer de la tête et du cou, ces derniers peuvent développer des effets secondaires au niveau des tissus sains environnant la tumeur. Ces effets peuvent être divisés en deux catégories : les effets précoces ou aigus et les effets à long terme ou tardifs (4). Selon la radiosensibilité du tissu atteint, les effets des rayonnements seront plus ou moins importants.

Effets au niveau moléculaire et cellulaire

Lors d'une radiothérapie, les rayons auront une action sur l'ADN, sur l'ARN, sur les enzymes et au niveau du mécanisme de conversion de la molécule H2O en OH- et H+.
De plus, les rayonnements peuvent induire des lésions chromosomiques telles que des mutations ou des cassures qui conduiront soit à une mort cellulaire, soit à une réparation avec ou sans conservation de la fonction cellulaire. Les cellules les plus touchées par ce mécanisme sont les cellules des glandes salivaires.

Effets au niveau tissulaire

Parmi les effets indésirables aigus de la radiothérapie il peut y avoir une mucosite buccale ou une dermatite (9).
Les complications à long terme comprennent par exemple : une xérostomie ou une asialie, une dysgueusie, une limitation de l'ouverture buccale ou trismus, une perte progressive de l'attache parodontale, des caries dentaires, une altération microvasculaire, une nécrose des tissus mous et moins souvent, une ostéoradionécrose (10).

Effets sur la peau et la muqueuse

La radiomucite est l'un des effets secondaires aigus les plus fréquents de la radiothérapie. Les mucites radio-induites se présentent généralement comme une inflammation douloureuse de la cavité buccale avec un érythème, puis des ulcérations irrégulières et de grande taille (*cf. figure 2*) (11). L'OMS a classé les radiomucites en 4 stades (le 5e stade correspond au décès du patient) (11).

Il s'agit d'une complication pénible car elle peut avoir un effet si important sur la qualité de vie du patient qu'il est parfois nécessaire d'interrompre ou de réduire le traitement par radiothérapie (12).

Figure 2: Photographie endobuccale d'une mucosite radio-induite avec début de dégradation de la muqueuse buccale (issue de l'étude de Chrcanovic) (4).

Effets sur les glandes salivaires

Les glandes parotides, submandibulaires et sublinguales sont les trois principales paires de glandes salivaires pouvant subir les effets de la radiothérapie.

L'altération qualitative et quantitative de la salive conduit à une augmentation des bactéries acidogènes qui sont très cariogènes (*Streptococcus mutans et Lactobacilles*) (13). Un des effets indirects de cette altération est une modification de la perception du goût. Mais cela peut également être un effet direct dû à la destruction des bourgeons gustatifs lors de l'irradiation.

De plus, au-delà de 65 Gy, il n'y a plus de récupération du flux salivaire (13). L'altération des glandes salivaires prédispose à (4) :

- une perte progressive d'attache parodontale,
- des caries serpigineuses également appelées « caries rampantes » qui ont la particularité de se développer au niveau du collet des dents et d'avoir une évolution rapide,
- à des infections fongiques et bactériennes de part la perturbation de la flore buccale microbienne.

Concernant la xérostomie, il s'agit du seul effet secondaire pour lequel l'utilisation de la RCMI a montré son intérêt clinique avec une diminution de la dose moyenne reçue par les glandes parotides et une amélioration de la récupération de la fonction salivaire à 6 mois (14).

Effets sur les dents

Les complications dentaires ne sont pas directement des effets de la RT. En effet, il s'agit d'effets indirects principalement liés à l'altération des glandes salivaires (*cf. effet sur les glandes salivaires*).

Effets sur les muscles, les vaisseaux et les nerfs

Suite à une irradiation, l'endartérite progressive et la réduction du flux salivaire peuvent entraîner une fibrose et/ou des spasmes des muscles masticatoires. C'est pourquoi, une limitation de l'ouverture buccale peut apparaître chez certains patients irradiés. L'atteinte de ces muscles altérera les fonctions de mastication et de déglutition du patient et donc impactera sa capacité à s'alimenter.

L'endartérite oblitérante progressive, induite par les radiations, réduira les échanges d'oxygène conduisant à un environnement hypoxique qui favorisera la mort cellulaire. Cette endartérite s'accompagne d'une thrombose des petits vaisseaux sanguins, d'une fibrose du périoste et des muqueuses, ainsi que de dommages au niveau des fibroblastes (4).

Effets sur l'os et les articulations temporo-mandibulaires

Les effets des radiations sur l'os dépendent de plusieurs paramètres : de la dose totale, du type d'irradiation et du fractionnement. Les rayonnements auront des effets directs sur les ostéocytes, les ostéoblastes et les ostéoclastes. Ainsi, suite à une irradiation, il y aura une augmentation de l'activité lytique.

Ce déséquilibre entre la formation et la résorption du tissu osseux peut conduire à différentes lésions comme l'ostéoporose, l'ostéolyse, l'ostéomyélite ou l'ostéonécrose. De plus, les changements pathologiques induits par les rayonnements n'affectent pas seulement l'os mandibulaire mais aussi les tissus mous qui l'entourent (15).

L'ORN est une complication dévastatrice de la radiothérapie au niveau de la tête et du cou (10,16). Dans les cas les plus graves, elle peut accélérer le décès du patient (17).

Pour conclure : bien que le taux de guérison des tumeurs malignes ait augmenté avec l'utilisation de la radiothérapie, il faut cependant faire preuve de prudence par rapport aux séquelles induites par les radiations.

Parmi ces séquelles, nous allons nous intéresser à la complication la plus grave : l'ORN de la mandibule. Ainsi, dans cette deuxième partie, nous définirons cette pathologie et nous en présenterons les différentes classifications et hypothèses étiopathogéniques.

II. L'OSTÉORADIONÉCROSE MANDIBULAIRE

II.1 Définitions et critères diagnostics

L'ORN est l'une des complications tardives les plus graves du traitement par radiothérapie des cancers des VADS et elle se caractérise par une nécrose osseuse quasi irréversible.

Définitions :

La définition de l'ORN s'est précisée au cours des années. Les premières preuves cliniques de nécrose osseuse liée à la radiothérapie ont été rapportées par *Regaud* en 1922 (18). Puis, cette pathologie a été décrite plus en détails par *Ewing* (19) en 1926, sous le nom « d'ostéite radique ». Par la suite, *Meyer* (1970) a classé l'ORN comme étant un type spécial d'ostéomyélite (20). *Titterington* (1971) a également apparenté l'ORN à une ostéomyélite, donnant ainsi l'une des premières définitions de cette pathologie sous le terme « d'ostéomyélite de l'os irradié » (21).

En 1983, *Marx* fournit une définition claire dans son article sur la physiopathologie de l'ORN, il la définit alors comme :
« une zone d'os exposé de plus d'un centimètre d'épaisseur dans un champ d'irradiation ne montrant aucune preuve de cicatrisation depuis au moins 3 à 6 mois sans signes de persistance ou de récidive tumorale ».
Il précise également qu'il n'y a pas d'infection interstitielle dans les ORN, mais seulement une contamination superficielle (22).

Lyons (2008) définit également l'ORN comme une zone d'os exposé suite à une nécrose survenant après une radiothérapie et avec un échec de guérison après une période de 3 à 6 mois (23).

Dans son étude réalisée en 2018, *Sathasivam* nous donne une définition récente de l'ORN. Pour lui il s'agit de la mise en évidence, clinique et radiologique :
- d'un os non vital,
- indépendant de la taille de lésion,
- dans une zone irradiée,
- qui ne présente aucun signe de guérison depuis 1 mois ou plus, avec ou sans intervention clinique (24).

Malgré des divergences, le point commun principal des différentes définitions est la présence d'os non vivant, ou du moins d'une couche osseuse nécrotique (24).

Il y a donc différents termes pour désigner l'ORN : nous pouvons parler d'ostéite radique, d'ostéomyélite radique, de radio-ostéomyélite ou d'ostéonécrose post-radiothérapie par exemple (4). Ainsi, les définitions de l'ORN se précisent de plus en plus au cours du temps, et cela permet la création de classifications cliniques pour guider l'attitude thérapeutique que nous détaillerons ultérieurement.

Critères diagnostiques

Le diagnostic de l'ORN est avant tout clinique. Dans un premier temps, une ulcération de la muqueuse est observée avec la présence d'un os nécrosé exposé en bouche, au niveau d'une zone qui a été irradiée *(cf. figures 3-5)*. La présence de douleur, un drainage avec une fistulisation de la muqueuse ou de la peau, liés à un os exposé dans une zone qui a été irradiée, sont également des critères de diagnostic de l'ORN (4).

Cependant, avant d'établir un diagnostic d'ORN il faut dans un premier temps exclure une récurrence tumorale ou de métastases d'une autre tumeur, une chimio-nécrose (ou ostéonécrose liée aux médicaments), ou une ostéomyélite (24). En effet, en présence d'une ulcération de la muqueuse chez un patient irradié avec un antécédent de cancer, avant de penser à une ORN, il faut d'abord se poser la question s'il s'agit d'une nouvelle lésion cancéreuse.

La majorité des auteurs s'entendent pour dire qu'en cas d'ORN, l'os exposé sous-jacent doit être nécrosé. Cependant, sur une courte période d'observation, une radionécrose de la muqueuse (sans nécrose osseuse sous-jacente) peut être confondue avec une ORN si la vitalité du tissu osseux n'est pas vérifiée (23). Le diagnostic de l'ORN est souvent difficile, cependant, il doit être réalisé dans la mesure du possible au début de la maladie.

La notion d'exposition osseuse reste encore controversée. En effet, si nous nous contentons d'un temps d'observation relativement court après la radiothérapie, il est possible d'être dans le sur-diagnostic. Il est possible d'observer une exposition osseuse suite à une extraction sans qu'il s'agisse d'une ORN. Au contraire, un temps d'observation trop long ne permet pas d'établir un suivi rigoureux de la lésion sur le long terme et de définir clairement s'il s'agit d'une ORN (4,25).

En 2015, *Owosho* intègre un nouveau critère de diagnostic de l'ORN dans son étude, à savoir des signes radiographiques de nécrose osseuse avec une muqueuse cliniquement intacte (26). Il s'agit d'un sous-ensemble d'ORN souvent sous-diagnostiqué en raison de l'absence d'exposition clinique de l'os (27,28).

Ce sous-ensemble d'ORN peut se compliquer par la mobilité des dents, la perte de dents et même une fracture pathologique de la mandibule (29). Une directive clinique pour l'identification précoce de cette condition a été proposée par *Owosho* : une dosimétrie mandibulaire doit être réalisée chez les patients traités par radiothérapie au niveau de la tête et du cou afin d'identifier les patients à haut risque de développer une ORN. Ces derniers devront ensuite faire l'objet d'une surveillance radiographique annuelle, de préférence avec une tomodensitométrie, à partir d'un an après la fin du traitement (29).

Figure 3

Figure 3: Vue endobuccale d'une ORN au niveau du secteur 4 (issue de l'étude de Raguse) (30).

Figure 4

Figure 5

Figure 4: Vue endobuccale d'une rupture initiale de muqueuse avec de l'os nécrotique sous-jacent (issue de l'étude de Chrcanovic) (4).

Figure 5 : Vue endobuccale d'une ORN avancée avec échec de cicatrisation de la muqueuse et un os nécrotique exposé (issue de l'étude de Chrcanovic) (4).

Afin de compléter le diagnostic clinique de l'ORN, les examens radiographiques sont couramment utilisés. La diminution de la minéralisation osseuse n'est visible radiographiquement qu'aux stades avancés d'une ORN. Ainsi, le diagnostic de l'ORN peut être retardé si nous nous basons seulement sur l'examen radiographique.

Suite à une irradiation de l'os mandibulaire, les signes radiologiques peuvent inclure une diminution de la densité osseuse, une destruction de la corticale et une perte des trabéculations spongieuses, associés ou non à des symptômes cliniques (31).

Par exemple, sur une radiographie panoramique dentaire nous pouvons observer des zones avec une densité osseuse variable, des contours osseux flous mais aussi des images « radio claires ». Ces dernières correspondent à des zones de destructions osseuses, autrement dit d'ostéolyses (32) *(cf figure 6).* Les examens radiographiques peuvent également mettre en évidence des fractures osseuses pathologiques dans le cas d'ORN très avancées (*cf. figure 7*).

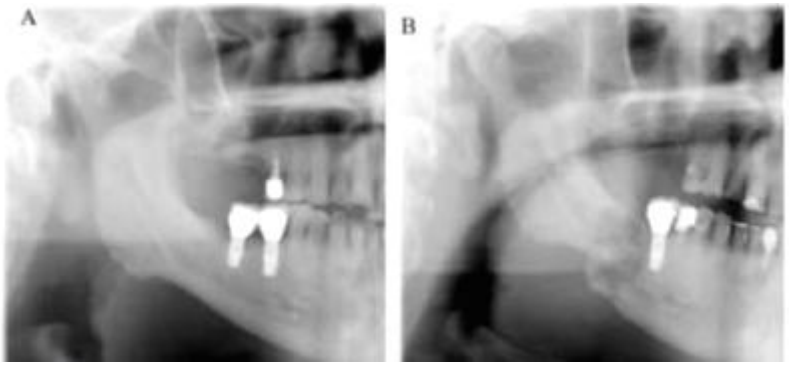


Figure 6: Radiographie panoramique pré-radiothérapie au niveau du secteur 4 (A) et radiographie panoramique post-radiothérapie au niveau du secteur 4 avec une ORN accompagnée d'une fracture pathologique de la mandibule (B) (issue de l'étude d'Owosho) (26).

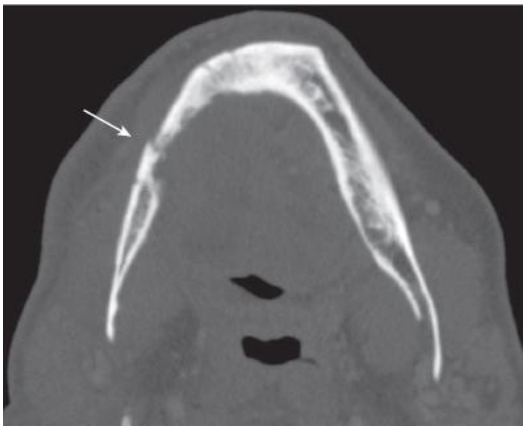


Figure 7 : Coupe sagittale au niveau d'une ORN mandibulaire accompagnée d'une fracture pathologique de la mandibule (issue de l'étude de Raguse) (30).

Effets secondaires

Les ORN précoces peuvent être asymptomatiques, et cela même si l'os nécrosé exposé à travers l'ulcération de la muqueuse ou de la peau est clairement visible (23). Ainsi, la plupart du temps, une exposition de l'os mandibulaire est observée, soit dans la bouche, soit au niveau du cou, de la peau du visage ou au niveau des deux endroits en même temps ; de telle façon qu'il y a une communication entre la cavité buccale et l'extérieur (33,34) (*cf. figures 8 et 9*).

L'évolution de cette pathologie se caractérise par une stabilisation de la lésion pendant une longue période, ou par une progression avec parfois des complications encore plus graves telles que la formation d'abcès profonds au niveau du cou ou une septicémie.

En fonction de l'étendue de la nécrose osseuse, les conséquences cliniques peuvent être sévères. Elles comprennent la douleur chronique, l'engourdissement, le trismus, la dysphagie, les fistules oro-cutanées, les fractures pathologiques et les infections locales ou systémiques (30,31). D'autres symptômes sont parfois présents tels que des douleurs avec dysesthésie et dysgueusie ou une halitose (4,32).

De part la présence de douleurs chroniques spontanées, de dysphagies, de déformations du visage, l'ORN entraîne une détérioration importante de la qualité de vie des patients et elle peut parfois présenter un risque vital pour le patient (35,36).

Figure 8

Figure 9

Figure 8 et Figure 9: Photographies exobuccales de signes cliniques initiaux de dégradation de la peau suite à une ORN (issues de l'étude de Chrcanovic) (4).

II.2 Fréquence des ostéoradionécroses

II.2.1 Incidence

L'incidence correspond au nombre de nouveaux cas dans une population donnée pendant une période donnée. Elle est à différencier de la fréquence qui correspond au nombre de cas dans une population donnée pendant une période donnée ; et de la prévalence, nombre de cas dans une population à un instant donné.

Elle est difficile à évaluer car le diagnostic de cette pathologie n'est pas toujours facile à établir. En plus des aspects méthodologiques des études, les taux d'incidence peuvent varier selon la définition de l'ORN utilisée (31). Aujourd'hui, l'incidence de l'ORN rapportée dans les études, serait de 4 à 8% (26,38,39).
Les incidences d'ORN signalées dans les études récentes varient généralement de 1 % à 30 % (40,41). Cependant, la plupart des auteurs rapportent un taux d'incidence qui varie entre 5 et 10 %, et des taux aussi bas que 0,4 % et aussi élevés que 56 % ont déjà été cités (41–43).

Les chiffres diffèrent selon les études cliniques mais de manière générale nous notons une diminution de l'incidence des ORN sur les 20 dernières années (4,37). Ce phénomène est sans doute dû à une meilleure compréhension de l'étiologie de cette pathologie, mais aussi grâce à un suivi pluridisciplinaire du patient, incluant le chirurgien-dentiste et la mise en place de soins dentaires préventifs. De plus, l'amélioration des techniques d'irradiation comme l'utilisation de la RT tridimensionnelle et la radiothérapie à modulation d'intensité, associées à une meilleure éducation thérapeutique du patient, contribuent à faire diminuer l'incidence des ORN (41,42,44).

II.2.2 Délai d'apparition

Une notion très importante est le temps de latence entre l'irradiation du patient et le diagnostic de l'ORN. En effet, le délai de survenue d'une ORN peut être de plusieurs semaines, plusieurs années, voir plusieurs décennies après l'irradiation (16,41). Cliniquement, deux types d'ORN sont distinguées : celles dites « précoces » et celles dites « tardives » :

- les ORN précoces (période de latence entre la fin de la RT et le diagnostic de moins de 2 ans) ont été historiquement associées à une dose de rayons supérieure à 70 Gray (Gy) ou à un traumatisme chirurgical
- les ORN plus tardives se développent plusieurs années après l'irradiation et sont généralement liées à un traumatisme dans un contexte d'hypoxie chronique ou sans facteurs identifiables, c'est-à-dire spontanées (45).

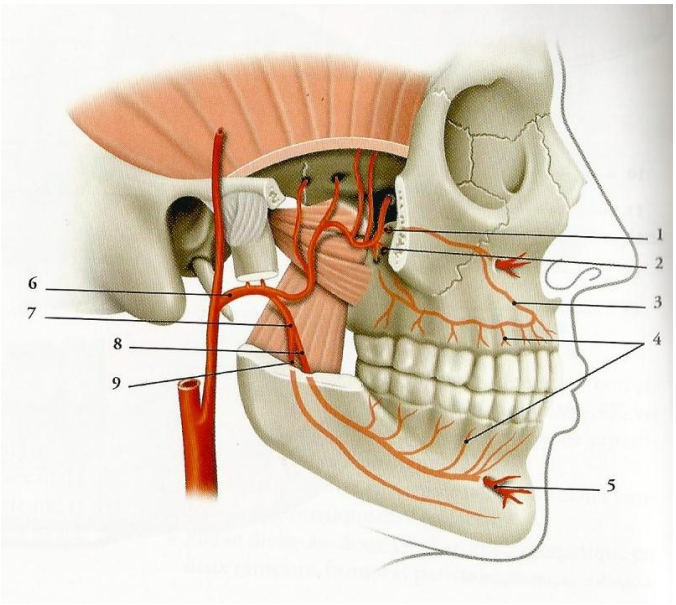
Le risque de développer une ORN est beaucoup plus important à partir de 6 mois. En effet, c'est à partir de ce délai que les dégâts vasculaires et tissulaires sont établis. Le délai moyen de survenue d'une ORN serait de deux ans (13). Cependant, la majorité des cas d'ORN surviennent au cours de la première année après la radiothérapie (15) mais ce délai d'apparition est variable selon différents auteurs :

- pour *Reuther* (41), 88,1% des ORN de la mandibule se sont produites dans les **12 mois** après la radiothérapie avec un délai moyen de **6 mois** et un délai médian de **13 mois**
- d'autres études relatent un délai d'apparition entre **4 mois** et **3 ans** après la radiothérapie (16,17,46)
- pour *Epstein* (47), le temps de développement de l'ORN est en moyenne de **4,5 mois** dans les cas où elle est associée à un traumatisme dentaire ou chirurgical ; et dans les cas où le développement est spontané, 50% des ORN se développent **6 mois** après la radiothérapie
- *Thorn* (16) a signalé que 74% des patients ont développé une ORN dans les **3 ans** qui ont suivi la RT
- dans l'étude de *Raguse* (30), 79% des cas d'ORN ont été diagnostiqué dans les **2 ans** après la radiothérapie (47% la première année et 32% la seconde année)
- dans sa revue systématique, *Nabil* (37) nous indique que 90% ou plus des cas d'ORN, surviennent dans les **3 premières années** après la RT ; ce qui est en accord avec d'autres auteurs qui ont trouvé que 70% à 80% des ORN se développent au cours des **3 premières années** après la RT (16,48)
- le temps médian d'apparition de l'ORN après la RT dans l'étude de *Chopra* est de **7,5 mois** (intervalle de 1 mois à 7 ans) ; des chiffres similaires ont également été rapportés dans la littérature (41,49,50).

II.3 Localisation

L'ORN est une pathologie osseuse qui peut se développer au niveau de l'os mandibulaire ou maxillaire. La spécificité de ces os dit alvéolaires est la présence de dents ancrées en leur sein par des fibres ligamentaires. Il existe une migration physiologique des dents, ainsi, l'os alvéolaire est le siège d'un remodelage permanent permettant l'équilibre entre ostéolyse et ostéogenèse.

L'apport sanguin au niveau de la mandibule se fait par des branches terminales du système carotidien externe, notamment par l'artère alvéolaire inférieure et ses branches terminales (3) (*cf. figure 10*). Ainsi, la mandibule possède une vascularisation terminale contrairement à l'os maxillaire, qui est beaucoup plus vascularisé (notamment par les branches de l'artère alvéolaire supérieure).



<u>Figure 10 :</u> Schéma de la vascularisation du maxillaire et de la mandibule (issu du livre Kamina anatomie clinique (51) *(légende : 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 branche dentaire de l'artère alvéolaire inférieure ; 9 branche mylo-hyoïdienne).*

La quasi-totalité de la région angulaire et de la branche horizontale est vascularisée par l'artère alvéolaire inférieure. Ainsi, en cas d'hypovascularisation il n'y a pas de possibilité de suppléance périostée. C'est pourquoi, en cas d'atteinte de la vascularisation, ces deux zones seront très fragiles (3). De plus, les régions prémolaire, molaire et rétromolaire mandibulaires sont plus vulnérables aux pathologies vasculaires radio-induites (13).

Il est établi que l'ORN a une prédilection pour la mandibule plutôt que pour le maxillaire (8,16,41). Cela serait donc dû à la différence de vascularisation, d'anatomie et de morphologie de la mandibule (16,27). En effet, l'os mandibulaire est plus dense et il a une teneur en minéraux plus élevé que l'os maxillaire, ainsi, il absorbe et disperse plus de radiations (24).

Au niveau de la mandibule, des localisations plus précises ont été citées dans la littérature :

- pour *Sathasivam* (24), la majorité des ORN est retrouvée au niveau des sites d'une chirurgie peri-résective (55,9%), suivi par les sites avec un os saillant non affecté par une chirurgie (30,5%) et au niveau des sites de chirurgie dento-alvéolaire (13,6%)
- pour *Owosho* (26), la mandibule postérieure est le site le plus fréquemment touché
- de même pour *Raguse* (30), dans son étude une majorité des cas d'ORN sont survenus au niveau de la région molaire, résultats confirmés par d'autres études (16,52)
- dans sa revue systématique de 2012, *Nabil* (37) rapporte que l'emplacement des ORN n'a été signalé que dans 7 articles sur 22 inclus et parmi ces 7 articles, aucun n'a rapporté la présence d'ORN au niveau du maxillaire
- d'autres études antérieures confirment également que la mandibule a un risque plus élevé de développer une ORN par rapport au maxillaire (16,41,52)
- d'autres auteurs suggèrent que cette observation peut être attribuée au fait que la mandibule est plus fréquemment incluse dans le champ de rayonnement que le maxillaire (16,53).

⇨ En conclusion, la mandibule serait 24 fois plus affectée par l'ORN que le maxillaire (42,50).

II.4 Classifications cliniques

Les classifications de l'ORN ont évolué au cours du temps. Au départ, elles concernaient la toxicité radiologique tardive et se contentaient de décrire l'apparition ou non de l'événement « ORN ».
La présence d'une toxicité osseuse était alors répertoriée selon les échelles suivantes :

- RTOG/EORTC *(the Radiation Therapy Oncology Group / European Organiation for Research and Treatment of Cancer late radiation morbidity scoring schema)*, mis en place en 1984 (54).

Ce système est stratifié en fonction de différents grades basés sur les signes et les symptômes de la toxicité osseuse. Cependant, cette classification n'a pas été conçue spécifiquement pour l'ORN des mâchoires mais plutôt pour classer la toxicité osseuse après irradiations pour l'ensemble du système squelettique. Ce système manque donc de spécificité ; les grades 3 et 4 correspondraient à une ORN (*cf. tableau 1*).

Grade	Morbidité osseuse
0	aucun signe
1	asymptomatique : pas de retard de croissance, réduction densité osseuse
2	douleur modérée, retard de croissance, sclérose osseuse irrégulière
3	douleurs sévères, arrêt complet de la croissance osseuse, sclérose osseuse dense
4	nécrose, fracture spontanées
5	mort directement liée aux effets tardifs des radiations

Tableau 1 : Tableau de la classification de la toxicité osseuse liée à un rayonnement tardif selon les critères de the Radiation Therapy Oncology Group.

- LENT/SOMA (*Late effects of Normal Tissue / Somatic Objective Management Analytic*) (55).

Cette échelle a été introduite pour remplacer le système RTOG/EORTC. Elle est plus précise dans sa description et est basée sur des signes objectifs, sur des symptômes, sur la prise en charge et sur les résultats radiologiques (55). Cependant, cette échelle prend en compte la mandibule mais omet le maxillaire ; ainsi, les ORN maxillaires ne sont pas signalées ou sont signalées comme étant des ORN mandibulaires. Cela entraîne donc une sous-déclaration des ORN au niveau du maxillaire et une sur-déclaration des ORN au niveau de la mandibule.

- NCI-CTC (*the National Cancer Institue Common Toxicity Criteria*) ou CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) (56).

Une autre échelle est utilisée pour classer la toxicité osseuse tardive : la nouvelle version 4.0 distingue l'ostéonécrose des mâchoires comme étant une catégorie à part entière (suffisamment large pour y inclure le maxillaire) (*cf. tableau 2*) (56).

Grade	Ostéonécrose de la mâchoire
1	asymptomatique, diagnostic clinique ou observations seulement, intervention non indiquée
2	symptomatique, intervention médicale indiquée, (par exemple avec des agents topiques) activités de la vie quotidienne un peu limitée
3	symptômes sévères, activités de la vie quotidienne plus atteintes, intervention chirurgicale indiquée
4	conséquences mortelles, intervention urgente indiquée
5	mort

Tableau 2 : Classification de la toxicité osseuse selon les critères communs de toxicité de l'institut national du cancer.

⇨ Cependant, aucun de ces systèmes n'est parfaitement conforme à la définition de l'ORN (37).

C'est pourquoi, de nombreux auteurs ont tenté de classer les ORN en se basant sur les antécédents, l'évolution clinique de la maladie ou sur sa réponse aux traitements (*cf. tableau 3*).

Auteur	Année	Systèmes de classifications de l'ORN
Epstein (53)	1987	*basée sur la progression clinique de l'ORN* **stade I** : stabilisée, asymptomatique **stade II** : symptômes stables chroniques mais persistants depuis trois mois **stade III** : active, évolutive
Store et Boysen (57)	2000	*basée sur les signes cliniques et radiologiques* **stage 0** : ulcération muqueuse seulement **stage I** : évidence radiologique d'os nécrosé avec une muqueuse intacte **stage II** : signes radiologiques avérés avec un os dénudé en bouche **stage III** : os nécrosé exposé cliniquement en bouche, vérifié par imagerie, accompagné de fistule au niveau de la peau ou d'infection
Schwartz et Kagan (58)	2002	*basée sur les aspects cliniques et radiologiques de l'ORN mandibulaire* **stade I** : nécrose corticale osseuse sous-jacente à de petites ulcérations de la muqueuse, qui peut être traitée avec des traitements conservateurs **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 **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)
Thariat (59)	2010	*basée sur l'étendue de la lésion et la réponse au traitement* **stade 1** : exposition osseuse corticale superficielle guérissant en moins de 3 mois **stade 2** : exposition osseuse corticale superficielle qui guérit en plus de 3 mois **stade 3** : envahissement de l'os cortical avec des anomalies radiographiques nécessitant un traitement conservateur **stade 4** : atteinte de toute l'épaisseur de l'os ou qui guérit suite à une chirurgie lourde **stade 5** : résiste à un traitement chirurgical lourd et conduit au décès
Tsai (40)	2013	*basée sur les traitements de l'ORN* **Stage I** : os exposé minimum, traitable par des thérapeutiques conservatrices seulement **stage II** : débridement mineur requis **stage III** : Oxygène HyperBare (OHB) nécessaire **stage IV** : chirurgie majeure doit être réalisée

Auteur	Année	Systèmes de classifications de l'ORN
Lyons (33)	2014	*basée sur la taille de la lésion et traitement associé* **stage I** : lésion < 2,5 cm au niveau de l'os affecté, asymptomatique, traitement médical seulement **stage II** : lésion > 2,5 cm au nieau de l'os affecté, asymptomatique, envahissement du Nerf Alvéolaire Inférieur (NAI), traitement médical si infection dentaire ou os nécrotique avéré **stage III** : lésion > 2,5 cm au niveau de l'os affecté, symptomatique sans autres atteintes, débridement au niveau de la perte d'os nécrosé et si nécessaire utilisation lambeau pédiculé **stage IV** : > 2,5 cm au niveau de l'os affecté, fracture osseuse, envahissement du NAI et/ou une fistule orocutanée, reconstruction par lambeau libre si conditions requises
Owosho (26) classification modifiée de Glanzmann et Graetz (48)	2017	*basée sur les signes cliniques, radiologiques et réponses aux traitements* **stade 0** : ORN radiographique avec muqueuse intacte **stade 1** : os nécrosé exposé sans signe d'infection pendant au moins 3 mois **stade 2** : os nécrotique exposé avec des signes d'infection ou de séquestration, mais pas de grades 3 ou 4 **stade 3** : ORN induisant une fracture pathologique ou ORN traitée par résection chirurgicale, avec un résultat satisfaisant **stade 4** : ORN réfractaire à la résection chirurgicale

Tableau 3 : Tableau de différentes classifications de l'ORN selon plusieurs auteurs.

Le système de classification de *Schwartz et Kagan* (58) intègre à la fois les aspects cliniques et radiologiques et détermine 3 étapes guidant la gestion de la pathologie selon le stade.

Bien que déficients concernant la sévérité de l'ORN, ces systèmes de classification sont néanmoins un moyen simple et flexible de les référencer. Toutefois, l'absence d'uniformité dans ces systèmes peut provoquer des différences dans l'interprétation des ORN entre les différentes études, ce qui aura des conséquences sur le taux d'incidence de l'ORN.

II.5 Hypothèses sur la pathogénie de l'ORN

II.5.1 Physiologie du tissu osseux

Le tissu osseux est composé d'un tissu conjonctif et d'une Matrice ExtraCellulaire (MEC) minéralisée. Le tissu conjonctif contient différentes cellules (*cf. figure 11*) :

- des ostéoblastes : ce sont des cellules ostéoformatrices qui élaborent les constituants organiques de la MEC ; ces cellules sont situées sur les faces externes et internes du tissu osseux en croissance ; après avoir travaillé, ces cellules peuvent mourir par apoptose ou se transformer en deux autres types de cellules ; les ostéoblastes sécrètent aussi des cytokines et des facteurs de croissance
- des ostéocytes : à la fin de leur activité les ostéoblastes peuvent s'entourer de matrice extracellulaire et ainsi devenir des ostéocytes ; ces cellules sont à la fois résorbantes et ostéoformatrices, mais elles ont une activité limitée ; les ostéocytes se situent dans des espaces appelés « ostéoplastes »

- des cellules bordantes : quand les ostéoblastes se mettent au repos à la fin de leur activité, ils deviennent alors des cellules bordantes ; ces cellules se trouvent sur la majorité des surfaces des os adultes ; s'ils sont réactivés, les cellules bordantes peuvent redevenir des ostéoblastes
- des octéoclastes : il s'agit de cellules résorbantes et mobiles.

Quant à la MEC, elle comporte une partie organique, composée en majorité de collagène, et une partie minéralisée contenant des cristaux de carbonate de calcium et d'hydroxyapatite. C'est cette partie minéralisée qui sera visible sur les radiographies.

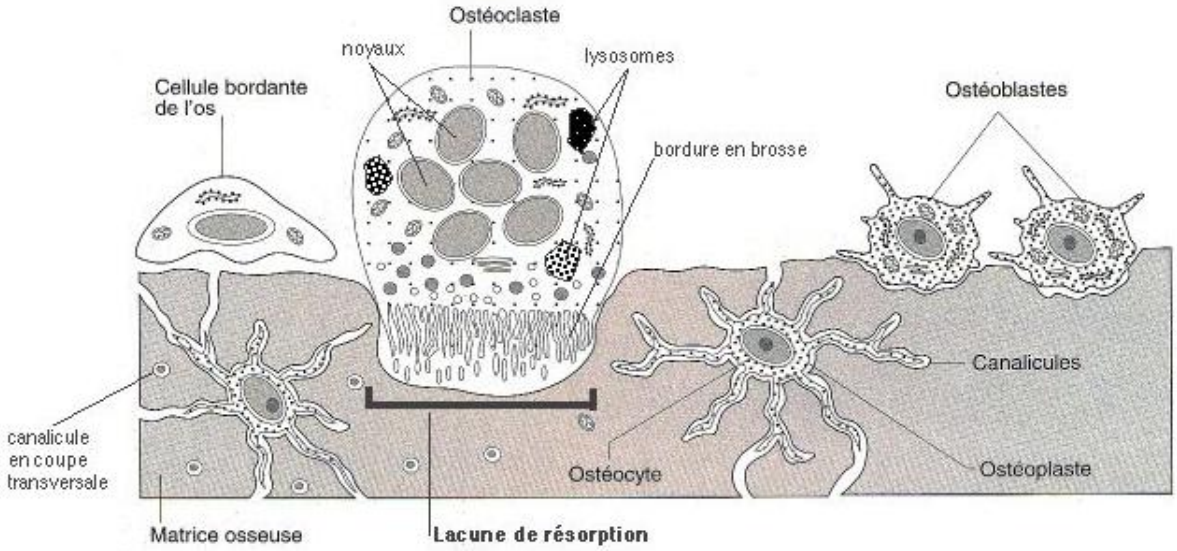


Figure 11 : *Schéma des cellules du tissu osseux* (60).

Dans un os adulte sain, la plupart des cellules sont en phase de repos du cycle mitotique. Cependant, il y a un processus lent de renouvellement constant des cellules, accompagné d'un remodelage de la structure osseuse : l'os est donc un tissu dynamique, il y a un turn over osseux.

Ainsi, les ostéoclastes prolifèrent, résorbent le tissus osseux et disparaissent ; puis, les ostéoblastes prolifèrent pour reconstruire l'os. Ce processus se poursuit tout au long de la vie. De plus, les traumatismes stimulent la prolifération des ostéoblastes, principalement à partir du périoste, pour réparer les dommages causés à l'os (4).

Dans le cas d'une ORN tous ces mécanismes sont altérés, il y a un déséquilibre du remodelage osseux conduisant à une nécrose de l'os. Malheureusement, malgré une bonne connaissance de la physiologie du tissu osseux, la physiopathologie de l'ORN reste controversée.

Plusieurs théories se sont alors succédées au fil du temps et nous allons en détailler quelques unes.

II.5.2 Différentes hypothèses

Depuis la première description de l'ORN au début du siècle dernier (1922), de nombreuses théories sur les mécanismes de cette pathologie ont été formulées. Les premiers modèles expérimentaux de la physiopathologie de l'ORN étaient basés sur la présence de bactéries dans les tissus affectés par l'ORN et sur les modifications microscopiques des tissus : par exemple, un épaississement des parois artérielles et artériolaires, une perte d'ostéocytes et d'ostéoblastes et le remplissage des cavités osseuses par des cellules inflammatoires étaient observés (46).

Théorie de Meyer (1970) : « radiations – traumatisme - infection »

Les observations citées précédemment se sont confirmées lorsque *Meyer* a proposé sa théorie « radiations - traumatisme - infection » (20). Il suggère qu'une blessure constitue une ouverture permettant l'invasion de l'os irradié sous-jacent par la flore microbiologique buccale. En effet, pour *Meyer*, les radiations, les traumatismes et l'infection sont les trois principales causes de l'ORN. Ainsi, lorsque les bactéries buccales envahissent l'os par le biais d'un traumatisme survenant après une radiothérapie, l'ORN se développe car l'os irradié a une faible résistance aux bactéries (20).
D'autres auteurs sont en accord avec cette théorie et qualifient alors l'ORN comme étant secondaire à une infection après une lésion de l'os dévitalisé (en parallèle de l'ostéomyélite radio-induite) (21).

La théorie de *Meyer* a perduré une décennie et est devenue la base de l'utilisation fréquente d'antibiotiques associés à la chirurgie pour traiter les ORN.

Théorie de Marx (1983): « les 3H » (8,17,22)

Pour expliquer la pathogénie de l'ORN, *Marx* propose en 1983 un modèle biologique : la théorie des « 3 H ». Suite à son étude, *Marx* conclut que les micro-organismes et les traumatismes jouent un rôle mineur dans la physiopathologie de l'ORN de la mâchoire. Il suggère que les bactéries ne sont pas la cause directe de l'ORN mais qu'il s'agit plutôt d'une contamination de la couche superficielle. De plus, les résultats histologiques notés par *Marx* ont montré (22) :

- une mort endothéliale
- une hyalinisation et une thrombose des vaisseaux avec un périoste fibrotique
- des ostéoblastes et des ostéocytes déficients
- une fibrose des espaces médullaires
- une muqueuse et une peau devenant également fibrotiques
- avec une diminution de la cellularité et de la vascularisation du tissu conjonctif.

Le résultat global est un tissu composite :

- **hypovascularisé** : les cellules endothéliales des vaisseaux sont très sensibles aux radiations ionisantes ; quand la microvascularisation est lésée, cela entraîne une hyperhémie (afflux sanguin important en réaction à l'irradiation), suivie d'une endartérite (inflammation de l'intérieur des artères), d'une thrombose (coagulation du sang dans les vaisseaux), voire d'une oblitération des vaisseaux
- **hypocellulaire**
- **hypoxique** (altération de la reproduction cellulaire et de la formation de collagène).

La séquence des mécanismes de l'ORN suggérée par *Marx* est la suivante :

1) irradiations
2) formation d'un tissu **hypovasculaire**, **hypocellulaire** et **hypoxique**
3) dégradation des tissus : mort cellulaire, lyse du collagène dépassant sa synthèse et la réplication cellulaire
4) environnement prédisposant à une plaie chronique non cicatrisante.

⇨ Cette séquence a constitué la pierre angulaire de l'utilisation de l'Oxygène HyperBare (OHB) dans le traitement des ORN.

Pour *Marx*, l'ORN est une déficience métabolique et homéostatique du tissu osseux. Cette déficience est créée par les dommages cellulaires radio-induits. L'hypovascularité et l'hypoxie sont des troubles vasculaires causés par les radiations et l'hypocellularité résulte de la perte d'ostéocytes et de la diminution de la formation de collagène (qui est la matrice extracellulaire des ostéoblastes). Cependant, dans cette théorie il n'y a pas de prise en compte de la composante bactérienne, de la réponse de l'hôte ou des pathologies associées par exemple.

Théorie de Dambrain (1993) : « les deux I » (61)

Selon *Dambrain*, il existe deux catégories d'agents responsables de la destruction osseuse :

- une de nature cellulaire par l'action des ostéoclastes et des ostéocytes
- une de nature chimique par l'action de la salive et du pus.

Pour lui, les destructions osseuses observées s'expliquent par les phénomènes d'**infection** et d'**ischémie**, la résorption osseuse n'étant pas forcément irréversible (62). Il décrit alors deux types de résorptions :

- **la résorption ostéoclastique** : sous l'action des rayonnements ionisants, les cellules souches du tissu osseux irradié sont détruites ; cette disparition des cellules souches conduit à une ostéoporose progressive ; cependant, si des cellules souches de régions externes au champ d'irradiation recolonise la zone irradiée, une néo-ostéogénèse tardive est observée (62) ; en cas d'infection, la résorption osseuse est stimulée et la perte osseuse n'est plus compensée

- **la résorption chimique** : en l'absence d'activité ostéoclastique et ostéocytaire, il y aurait une déminéralisation du tissu osseux par l'action dissolvante de la salive.

Un des signes pathognomoniques de l'ORN, mis en évidence par *Dambrain*, est la présence de cavités polycycliques, fusionnelles, en relation avec les canaux de Havers : il parle alors de lyse périostéocytaire (62). Il s'agit plus précisément d'élargissements irréversibles des ostéoplastes dans la région hypovascularisée.

⇨ Ainsi, malgré un avis commun sur la présence d'ischémie et d'hypovascularisation, les théories de *Marx* et de *Dambrain* n'expliquent pas totalement le mécanisme d'action de l'ORN.

Jusqu'à récemment, l'hypoxie tissulaire et ses conséquences ont été acceptées comme la cause première de l'ORN. Une nouvelle théorie de la pathogenèse de l'ORN propose que les lésions osseuses sont causées par une fibrose radio-induite.

Théorie de Delanian et Lefaix (2004) : « la fibrose radio-induite »

Selon cette théorie, l'ORN se produirait par l'intermédiaire d'un mécanisme fibroatrophique radio-induit comprenant (63) :

- la formation de radicaux libres
- une dysfonction endothéliale
- une inflammation
- une thrombose microvasculaire
- une fibrose
- un remodelage
- et finalement une nécrose osseuse et des tissus.

La théorie de la fibrose radio-induite suggère donc que l'événement clé dans la progression de l'ORN est l'activation et la dérégulation de l'activité fibroblastique conduisant à des tissus atrophiques dans une zone préalablement irradiée (4).

La destruction des cellules endothéliales, couplée à une thrombose vasculaire, conduit à la nécrose des micro-vaisseaux, une ischémie locale et une perte de tissus. La perte de la barrière naturelle constituée de cellules endothéliales permet l'infiltration de diverses cytokines qui causent la transformation des fibroblastes en myofibroblastes. Ces derniers se caractérisent par un taux anormalement élevé de prolifération, de sécrétion de produits anormaux de la matrice extracellulaire et par une capacité réduite de dégradation de ses composants (4). Ainsi, la combinaison de la mort d'ostéoblastes après irradiation et de la prolifération excessive de myofibroblastes entraînent une réduction de la matrice osseuse et son remplacement par du tissu fibreux (4). Cette théorie décrit trois phases (64,65) :

- **une phase initiale dite « pré-fibrotique »** : les cellules endothéliales sont modifiées et il y a une réaction en chaîne avec une destruction des cellules endothéliales combinée à une thrombose vasculaire ; cette réaction conduit à une nécrose des micro vaisseaux, à une ischémie localisée et *in fine* à une perte tissulaire ; cette phase peut être associée à des signes d'inflammation (rougeur, douleur, œdème), de part l'infiltration de cytokines et c'est pendant cette phase que les fibroblastes deviennent des myofibroblastes

- **une phase dite « active »** : à ce stade, l'activté fibroblastique est anormale et la MEC est désorganisée ; suite au relâchement de cytokines (TNFα, PDGF, FGFβ, TGFβ1, CTGF, interleukine 1, 4 ou 6) par les myofibroblastes ; il y a une prolifération anormale de produits de la MEC qui sont mal dégradés

- **une dernière phase tardive dite « fibro-atrophique »** : durant laquelle les tissus tentent un remodelage tissulaire ; cependant, le tissu formé est très fragile, aussi, suite à un traumatisme par exemple, une réaction inflammatoire tardive peut se produire.

Conclusion et autres hypothèses :

La physiopathologie de l'ORN mandibulaire repose sur les effets des rayonnements ionisants sur l'os et sur les glandes salivaires principales et accessoires. De plus, l'ORN serait secondaire aux dommages vasculaires causés au tissu osseux entraînant une hypoxie, une hypocellularité, conduisant ainsi à un environnement hypovasculaire (22) et fibroatrophique radio-induit (63).

L'événement clé dans le processus de développement de l'ORN est la perturbation de l'activation et de la régularisation de l'activité des fibroblastes. La combinaison d'ostéoblastes mourants sans réplication et d'une prolifération excessive de myofibroblastes entraîne une réduction de la structure osseuse. La perturbation mène finalement à des fibres vulnérables, atrophiées dans la zone irradiée (66).

Les capacités de formation d'un nouvel os et d'un nouveau collagène sont très perturbées. En effet, les cellules telles que les fibroblastes, les ostéoclastes et les ostéoblastes subissent des mutations lors de leur division qui seront responsables dans un second temps de morts cellulaires.

Une nécrose osseuse est observée suite à une rupture de l'équilibre tissulaire. Ce déséquilibre peut être induit par un traumatisme, par une blessure qui ne guérit pas, mais il peut aussi être spontané. Ce déséquilibre est le facteur initiateur de l'ORN car il sera trop important pour être réparé par un tissu fragilisé par l'irradiation.

La *figure 12* montre certains aspects histologiques de l'os non vivant au niveau d'une ORN de la mandibule : tels que le manque de nucléotides dans les lacunes osseuses (L) et la nécrose de la moelle osseuse (NB).

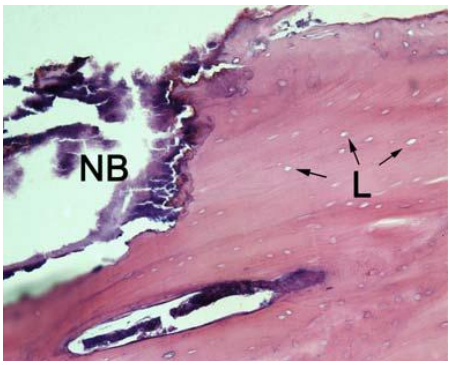


Figure 12 : Image histologique observée au microscope d'un échantillon d'os non viable d'une ORN. Légende : L lacunes osseuse, NB moelle osseuse (issue de l'étude de Chrcanovic) (4).

Certaines études émettent l'hypothèse que les effets cellulaires radio-induits au niveau de l'os surviennent plus tôt que les altérations vasculaires bien connues (67). Cela remet alors en question la théorie bien acceptée « des trois H » de *Marx* (22).

En 2004, *Assael* a émis l'hypothèse que l'ORN se produit par les mêmes mécanismes que les autres types d'ostéonécrose (par exemple l'ostéonécrose liée aux bisphosphonates) et qu'elle résulte d'une diminution de la résorption osseuse ostéoclastique (67). En effet, l'augmentation de l'os sous-périosté dans les cas d'ORN et l'épaississement de la mâchoire dans les zones irradiées appuient cette théorie. Sans ostéoclastes pour résorber l'os irradié et non viable, la cicatrisation est alors affaiblie (68).

Pour *Goldwaser* (2007), les radiations ionisantes entraînent des mécanismes fibro-atrophiques tels que (69) :

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

⇨ Tous ces phénomènes conduisent alors à une nécrose tissulaire et osseuse.

Les multiples facteurs qui entrent en jeu dans la physiopathologie de l'ORN rendent la compréhension de cette dernière difficile. De plus, les effets de certains facteurs peuvent cacher ceux des autres.

Devant une physiopathologie et une étiologie controversées, il est important de faire le point sur les facteurs qui conduisent à l'apparition d'une ORN.

⇨ C'est suite à cette observation, que nous avons décidé de réaliser un travail sur les facteurs de risque de l'ORN à travers une analyse d'articles scientifiques.

III. ANALYSE DE LA LITTÉRATURE

III.1 Bibliométrie

Nous avons vu précédemment que l'ORN a une origine multifactorielle et que son apparition peut être favorisée par différents facteurs. Afin d'améliorer la prévention et la prise en charge de cette pathologie, il est important d'identifier les facteurs de risque mis en évidence. A partir de cette observation il sera alors plus facile de définir un profil de patient qui présente le plus de risque de développer cette pathologie. Ainsi, à travers notre analyse de la littérature, nous allons tenter de répondre aux questions suivantes :

- ⇨ quels sont les facteurs de risque de l'ORN mandibulaire mis en évidence dans la littérature ?
- ⇨ quel est le profil type du patient ayant le plus de risque de développer une ORN ?

Mots clés

A partir du sujet d'étude, nous avons recherché des mots clés en accord avec celui-ci pour pouvoir orienter notre recherche bibliographique. Dans un premier temps, nous avons cherché des mots clés sur le site Mesh afin de définir une équation de recherche qui sera utilisée sur la base de données Medline-Pubmed.

Ainsi, l'équation « predictive factors » OR « risk factors » AND « osteoradionecrosis » a été utilisée. De plus, les filtres « 10 years » et « humans » ont été appliqués à cette recherche.

Recherche SUDOC

Afin d'élargir nos recherches d'articles scientifiques, une recherche des thèses d'exercice soutenues les cinq dernières années traitant des facteurs de risque de l'ORN a été réalisée. Pour cela, le catalogue du Système Universitaire de DOCumentation (SUDOC), qui recense l'ensemble des thèses d'exercice produites en France, a été utilisé.

Critères d'inclusion et d'exclusion

Les critères d'inclusion des études sont les suivants :
- articles publiés entre 2009 et 2019
- articles rédigés en anglais
- étude clinique prospective (contrôlée ou non)
- étude rétrospective (contrôlée, cas/témoin, cohorte)
- étude traitant des facteurs de risque de l'ORN.

Les critères d'exclusion des études sont les suivants :
- étude de cas
- études animales ou in vitro
- études non cliniques
- étude sur les ORN en dehors de la sphère buccale
- étude dont le sujet ne porte pas sur les facteurs de risque liés au développement de l'ORN.

Sélection et classification des articles scientifiques

Nous pouvons résumer notre recherche bibliographique à l'aide de l'organigramme suivant (*cf. figure 13*) :

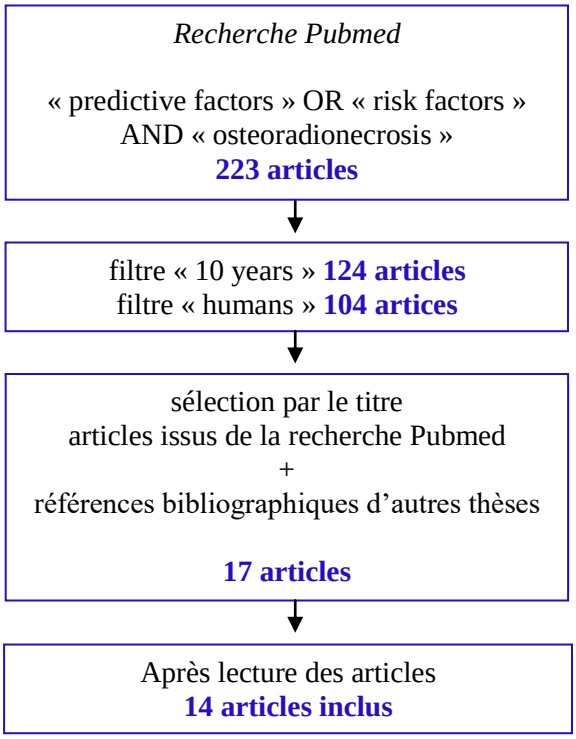


Figure 13 : Organigramme de la recherche documentaire et de la sélection des articles.

III.2 Analyse descriptive

L'ensemble des articles inclus ont été analysés selon la classification de l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES) afin d'établir un niveau de preuve de la littérature scientifique (*cf. figure 14*).

Grade des recommandations	Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature
A Preuve scientifique établie	Niveau 1 - essais comparatifs randomisés de forte puissance - méta-analyse d'essais comparatifs randomisés - analyse de décision fondée sur des études bien menées
B Présomption scientifique	Niveau 2 - essais comparatifs randomisés de faible puissance - études comparatives non randomisées bien menées - étude de cohortes
C Faible niveau de preuve scientifique	Niveau 3 - études cas-témoins
	Niveau 4 - études comparatives comportant des biais importants - études rétrospectives - séries de cas - études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale)

Figure 14 : Grade des recommandations et niveaux de preuve selon l'ANAES.

Nous avons procédé à la lecture de 17 articles parmi lesquels 3 articles n'ont pas été sélectionnés :

- l'étude de *Chronopoulos* (70) qui traite du lien entre des facteurs de risque et la sévérité de l'ORN, et non du lien entre des facteurs et le développement de l'ORN
- l'étude de *Lambade* (71) qui consiste en une étude de cas sur le traitement de l'ORN
- l'étude d'*Oh* (72) qui porte sur l'étude des facteurs qui influencent la réponse aux traitements de l'ORN.

Les articles inclus ont été répertoriés dans le *tableau 4* et une analyse plus approfondie de chaque étude a été renseigné dans des tableaux de synthèse disponibles en annexe. Parmi ces articles, nous avons conservé deux analyses de la littérature traitant de notre sujet. Cependant, ne disposant pas de toutes les données nécessaires, elles n'apparaissent pas dans les tableaux de synthèse en annexe :

- l'étude de *Nabil* (37)
- et l'étude de *Chrcanovic* (4).

Auteur	Année de publication	Type d'étude	Niveau de preuve / grade	Issue
Sathasivam (24)	2018	rétrospective	4 – grade C	Pubmed
Owosho (26)	2017	rétrospective	4 – grade C	Pubmed
Moon (73)	2017	rétrospective	4 – grade C	Pubmed
Kojima (9)	2017	rétrospective	4 – grade C	Pubmed
Raguse (30)	2016	rétrospective	4 - grade C	Pubmed
Kuhnt (66)	2016	rétrospective	4 – grade C	Pubmed
Chen (39)	2016	rétrospective	4 – grade C	Pubmed
Studer (38)	2016	rétrospective	4 – grade C	Pubmed
Gallegos – Hernandez (36)	2016	rétrospective	4 - grade C	Pubmed
Nabil (37)	2012	revue de la littérature	4 – grade C	Thèse
Monnier (31)	2011	rétrospective	4 – grade C	Pubmed
Chopra (50)	2011	rétrospective	4 – grade C	Thèse
Chrcanovic (4)	2010	revue de la littérature	4 – grade C	Pubmed
Lee (15)	2009	rétrospective	4 – grade C	Pubmed

Tableau 4 : Tableau récapitulatif des articles inclus.

Nous pouvons constater que la quasi totalité des études retenues sont rétrospectives, elles possèdent donc un niveau de preuve faible selon l'ANAES : niveau 4 grade C. Nous avons attribué un niveau 4 aux deux revues de la littérature car celles-ci ne constituent pas une preuve scientifique établie et portent sur des articles de faible niveau de preuve.

Il existe très peu d'études prospectives traitant de l'ORN de manière générale et encore moins sur les facteurs de risque de cette pathologie, notamment ces dix dernières années. Cette observation est confirmée par *Jacobson* (74), qui constate qu'il y a peu d'essais cliniques comparatifs prospectifs randomisés traitant des facteurs de risque et de la gestion des ORN, réalisés au cours de ces dernières années. Par conséquent, il y a peu de preuves scientifiques sur la prise en charge des ORN dans la littérature (74).

Selon le graphique de la *figure 15*, nous constatons que la majorité des études incluses ont été publiées entre 2016 et 2017 et que nous n'avons pas inclus d'études publiées entre 2013 et 2015.

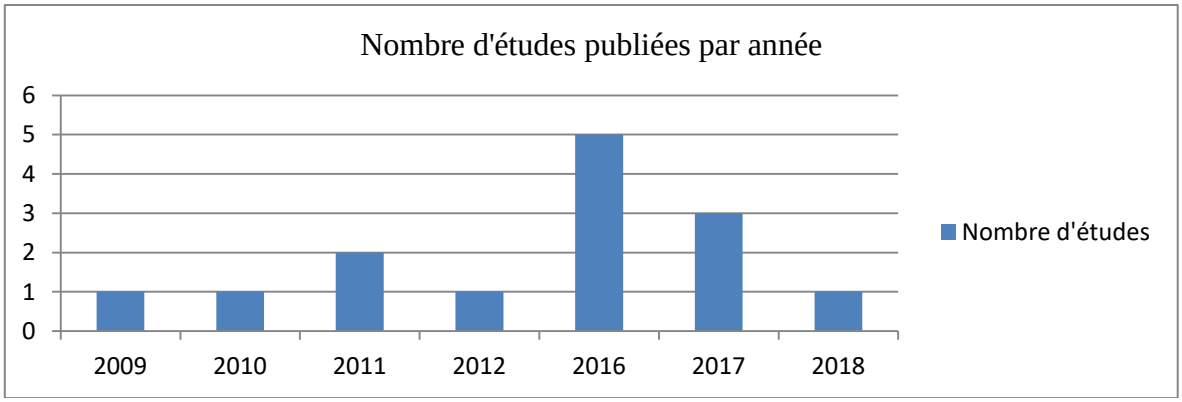


Figure 15 : Graphique présentant le nombre d'études publiées par année.

Au cours de notre recherche nous avons constaté qu'il existe un grand nombre d'études traitant de l'ORN de manière générale. C'est pourquoi, nous avons choisi de nous concentrer uniquement sur les articles qui ne traitent que des facteurs de risque de l'ORN. En effet, il existe peu d'études, rédigées entre 2009 et 2019, qui portent spécifiquement sur ces derniers.

Le but de ce travail est donc de présenter les différents facteurs de risque de l'ORN mis en évidence dans les articles inclus, afin de définir un profil de patient à risque.

Dans chaque partie portant sur un facteur de risque en particulier, nous introduirons notre analyse de la littérature par la présentation de références bibliographiques antérieures issues de la lecture de nos articles et de recherches complémentaires.

IV. LES FACTEURS DE RISQUE DE L'OSTÉORADIONÉCROSE

Il faut avant tout comprendre que l'étiologie de l'ORN est multifactorielle et qu'il existe des facteurs prédisposants et des facteurs aggravants.

Plusieurs études sur les facteurs de risque du développement de l'ORN ont été menées il y a des décennies. Cependant, avec la modernisation des techniques d'irradiation au cours des 10 dernières années, une nouvelle évaluation des potentiels facteurs de risque en a inclus des nouveaux comme par exemple, le sexe, la localisation de la tumeur, les chirurgies osseuses, la chimiothérapie ou l'état bucco-dentaire du patient.
C'est pourquoi, la prise en compte de ces nouveaux facteurs de risque peut donner un nouvel aperçu de l'étiologie de l'ORN (66).

IV.1 Facteurs liés au patient

IV.1.1 L'âge et le sexe

Références antérieures

Les hommes auraient 3 fois plus de risque de développer une ORN que les femmes. En effet, pour *Reuther* (41), le sexe serait un facteur de risque de l'ORN car les femmes présenteraient un risque significativement plus faible de développer une ORN. De manière générale, il y a une légère prédominance masculine de cette pathologie dans la littérature (41,49).
Le fait que les hommes consomment généralement plus d'alcool et de tabac que les femmes, pourrait expliquer l'incidence plus élevée d'ORN chez eux (41).

Il est établi que plus un patient est âgé, plus il a de risque de développer une ORN (41).

Analyse de la littérature

Auteur / Année	Age moyen patients avec une ORN	Nombre total ORN	Homme	Femme
Sathasivam / 2018 (24)	64	59	44	15
Owosho / 2017 (26)	médian 59,4	44	34	10
Moon / 2017 (73)	54	14	10	4
Kojima / 2017 (9)	*nr*	30	21	9
Raguse / 2016 (30)	57	38	33	5
Kuhnt / 2016 (66)	55,2	51	39	12
Studer / 2016 (38)	57	36	10	15
Chen / 2016 (39)	52,6	105	101	4
Gallegos-Hernandez / 2016 (36)	*nr*	25	*nr*	*nr*
Monnier / 2011 (31)	68,9	24	20	4
Chopra / 2011 (50)	médian 54	46	28	18
Lee / 2009 (15)	55,5	13	8	5

Tableau 5 : Tableau du nombre d'ORN en fonction du sexe et l'âge moyen des patients présentant une ORN (nr : non renseigné).

Malgré un nombre plus élevé d'ORN chez les hommes de son étude, *Kuhnt* (66) considère que les femmes seraient beaucoup plus susceptibles de développer des ORN en raison de leur plus longue survie par rapport aux hommes.

Pour *Lee* (15), plus le patient est âgé, plus les vaisseaux sanguins sont sénescents. Les maladies systémiques interfèrent avec la cicatrisation des plaies et le patient âgé présente alors un risque plus élevé de développer une ORN.

Pour *Chopra* (50), les personnes plus âgées développent des formes plus sévères d'ORN que les personnes jeunes. De plus, selon lui, les personnes d'origine blanche sont davantage prédisposées à développer un stade avancé d'ORN que les personnes d'origine noire (50). Cette observation est corroborée par une étude de *Colletti et Ord* (75) qui rapporte que 84% des cas sévères d'ORN se sont développés chez des personnes d'origine blanche.

- ⇨ Les données des articles inclus (*cf. tableau 5*) sont en accord avec la littérature antérieure citée précédemment, car nous pouvons noter une prédominance des ORN chez les hommes par rapport aux femmes (à l'exception de l'étude de *Studer* (38)).

- ⇨ Quant à l'âge moyen des patients avec une ORN il varie de 52,6 à 68,9 et nous retrouvons une moyenne de 57,7 ans.

IV.1.2 Consommation de tabac et d'alcool

L'alcool a plusieurs effets sur la cavité buccale, par exemple, sa consommation entraîne (59) :
- une irritation des muqueuses
- une augmentation de la flore microbienne buccale
- une dissolution des substances cancérigènes contenues dans le tabac (si consommation de tabac associée)
- une carence nutritionnelle.

Le tabac a lui aussi des effets notoires en bouche et sa consommation provoque (59) :
- une modification de l'immunité locale
- une aggravation des parodontopathies et une diminution de l'efficacité du traitement parodontal
- une inhibition de la croissance des fibroblastes gingivaux.

Les produits chimiques tels que la nicotine et le monoxyde de carbone présents dans le tabac ont des effets sur la muqueuse buccale et altèrent son processus de cicatrisation (24) :
- la nicotine provoque la production de fibronectine et de collagène, l'agrégation des plaquettes, une vasoconstriction des vaisseaux, des thromboses et une diminution de la microperfusion sanguine ; elle augmente aussi le risque de développer une maladie micro-vasculaire
- le monoxyde de carbone inhibe de façon compétitive la liaison de l'oxygène à l'hémoglobine, entraînant une hypoxie cellulaire.

Le risque d'ORN est plus important quand le tabac est associé à l'alcool, de plus, ce risque est majoré si le patient a une mauvaise hygiène bucco-dentaire (*cf. partie IV.1.5*).

Références antérieures

L'abus d'alcool et de tabac est clairement identifié dans la littérature comme étant un facteur de risque de l'ORN (16,35). De plus, le tabac et l'alcool potentialisent probablement les effets combinés d'autres facteurs de risque.
Plus précisément, l'apparition de l'ORN est liée au fait de continuer à fumer et à boire de l'alcool pendant le traitement par RT (35,42,45).

Analyse de la littérature

Auteur / Année	Nombre total ORN	Nb tabac avant RT	Nb tabac après RT	Nb alcool avant RT	Nb alcool après RT
Sathasivam / 2018 (24)	59	55	34	52	48
Owosho / 2017 (26)	44	11	11	33	33
Moon / 2017 (73)	14	8	*nr*	3	*nr*
Kojima / 2017 (9)	30	*nr*	*nr*	*nr*	*nr*
Raguse / 2016 (30)	38	30	16	31	10
Kuhnt / 2016 (66)	51	*nr*	*nr*	*nr*	*nr*
Studer / 2016 (38)	36	*nr*	*nr*	*nr*	*nr*
Chen / 2016 (39)	105	*nr*	*nr*	*nr*	*nr*
Gallegos-Hernandez / 2016 (36)	25	*nr*	*nr*	*nr*	*nr*
Monnier / 2011 (31)	24	*nr*	*nr*	*nr*	*nr*
Chopra / 2011 (50)	46	16	16	35	35
Lee / 2009 (15)	13	*nr*	*nr*	*nr*	*nr*

Tableau 6 : Tableau du nombre de patients atteints d'ORN consommant du tabac et de l'alcool, avant et après RT (nr : non renseigné, Nb : nombre, RT : radiothérapie).

Pour *Sathasivam* (24), l'usage du tabac est considéré comme un facteur de risque de l'ORN en raison de ses effets néfastes sur la cicatrisation liés à ses propriétés vasoconstrictrices. En effet, dans son étude, 57,6% des patients (34 sur 59) fumaient quand l'ORN a été diagnostiquée.

Pour *Owosho* (26), le risque de développer une ORN pour les buveurs d'alcool après la RT est 3,22 fois plus élevé que pour les non-buveurs (33 consommateurs d'alcool réguliers sur 44 atteints d'ORN).
En accord avec d'autres études, *Raguse* (30,40), met en évidence que la majorité des patients qui ont développé une ORN, ont continué de fumer après la fin de leur traitement par RT (16 patients sur 38).
Dans l'étude de *Moon* (73), le taux d'ORN est plus élevé chez les fumeurs que chez les non fumeurs (11% vs 3,4%).

- ⇨ Dans les études incluses, il y a très peu de données concernant la consommation de tabac et d'alcool chez les patients atteints d'ORN (*cf. tableau 6*).
- ⇨ Cependant, les données sont en accord avec celles de la littérature car une majorité des patients atteints d'ORN sont des consommateurs de tabac et/ou d'alcool réguliers.

IV.1.3 Hygiène de vie et alimentation

L'Indice de Masse Corporelle (IMC) évalue la corpulence d'une personne et est calculé en divisant le poids de la personne (en kilogramme) par le carré de sa taille (en mètre). Selon l'OMS (76) :

- IMC < 18,5 : personne en sous poids
- 25 < IMC < 30 : personne en surpoids
- IMC > 30 : personne obèse.

Références antérieures

Pour *Goldwaser* (69), plus l'IMC augmente, plus l'incidence de l'ORN diminue. En effet, dans son étude, l'IMC des patients qui ont développé une ORN est en moyenne de 23,02 alors que l'IMC de ceux qui n'ont pas développé d'ORN est en moyenne de 25,13.
Par rapport aux patients présentant une insuffisance pondérale, le risque d'ORN a diminué de 50% chez les sujets avec un IMC normal, de 43 % chez les personnes en surpoids et de 37 % chez les patients obèses. Toutefois, la baisse du taux d'ORN n'a été statistiquement significative que dans le groupe de patients en surpoids. Ainsi, cette étude suggère qu'un IMC plus élevé (à n'importe quel niveau) protège contre les ORN, mais pas de façon significative dans les cas de patients obèses.

Pour chaque point d'augmentation de l'IMC, le risque d'ORN diminue de 27%. Cette association entre l'augmentation de l'IMC et la baisse de l'incidence de l'ORN est importante parce que les effets de la chirurgie, de la RT et de la chimiothérapie compromettent souvent l'équilibre nutritionnel des patients et entraîne une altération de leur état général.

En effet, les patients souffrant d'une légère surcharge pondérale peuvent avoir des pathologies moins graves (tumeurs plus petites, incidence plus faible de maladie métastatique), ce qui leur permet de mieux maintenir leur appétit et leur capacité à manger pendant le traitement. Bien que les patients obèses arrivent eux aussi à maintenir leur appétit et une nutrition suffisante pendant leur traitement, des co-morbidités associées à l'obésité peuvent augmenter le risque d'ORN par rapport aux patients en surpoids.

Analyse de la littérature

Un seul article mentionne l'IMC des patients atteints d'ORN. Dans cette étude de *Chen* (39), les patients atteints d'une ORN ont tendance à avoir un IMC plus élevé (24,5 vs 23,8 kg/m²) par rapport à ceux qui n'ont pas d'ORN.

⇨ Bien que l'écart entre ces valeurs soit faible, ces résultats vont à l'encontre de ceux annoncés par *Goldwaser* (69), ce qui ne nous permet pas de définir l'IMC comme étant un facteur de risque avéré de l'ORN.

IV.1.4 Traitements et pathologies chroniques associées

Références antérieures

Les co-morbidités des patients traités par RT vont souvent altérer le processus de cicatrisation.

Dans l'étude de *Goldwaser* (69), 54% des patients sans ORN ont pris des corticoïdes avant ou après la RT, en comparaison à 28% des patients atteints d'ORN. Ainsi, la prise de corticoïdes avant ou après la RT réduirait de 96% le risque d'ORN.
Ces résultats appuient donc la théorie de la « fibrose radio-induite » (77). L'effet protecteur des corticoïdes n'est pas surprenant si nous nous basons sur cette hypothèse : leur effet anti-inflammatoire peut inhiber la phase initiale inflammatoire de l'ORN et ainsi empêcher l'évolution vers la phase de thrombose, d'atrophie, puis de nécrose.

Le diabète sucré de type 2 ou Maladie Diabètique de type 2 (DM2) a des effets indésirables sur les systèmes cardiovasculaire et immunitaire. En effet, il favorise les infections en agissant sur le chimiotactisme des neutrophiles. Ainsi, le DM2 prédispose les patients à une maladie vasculaire périphérique et à une micro-angiopathie. Cela aura pour conséquence une déficience de l'approvisionnement en sang nuisant à la cicatrisation des plaies.

Analyse de la littérature

Pour *Sathasivam* (24), les effets du DM2 sont amplifiés par la chirurgie et la RT. Dans son étude, 54,2% des patients atteints d'ORN présentent une HyperTension Artérielle (HTA), 50,8% une hypercholestérolémie et 28,8% un DM2 (24). Ainsi, nous pouvons supposer que la présence d'HTA et d'hypercholestérolémie contribue au développement de l'ORN.

Dans son étude *Owosho* (26), nous fait part uniquement d'un cas de DM2 chez un patient atteint d'ORN, tout comme *Lee* (15) et *Moon* (73) qui relatent également 3 cas d'HTA chez des patients avec une ORN.

Pour *Raguse* (30), les patients en meilleur santé ont moins de risque de développer une ORN, et cela même si les patients avec des co-morbidités ont une survie moyenne plus courte (62 mois vs 82). De plus, dans son étude, *Raguse* (30) nous rapporte que 50% des patients avec une ORN ont une co-morbidité associée.

Enfin, dans l'étude de *Chen* (39), chez les patients atteins d'ORN, 23,8% ont une HTA et 15,2% ont un DM2.

- ⇨ Les co-morbidités telles que l'HTA et le DM2 peuvent contribuer à l'apparition d'une ORN mais elles ne sont pas un facteur statistiquement significatif de l'ORN.

IV.1.5 Hygiène bucco-dentaire

Références antérieures

Selon la littérature, une hygiène bucco-dentaire défaillante augmente le risque de développer une ORN. En effet, une hygiène insuffisante et des soins de mauvaise qualité favoriseront l'apparition d'infections dentaires et parodontales qui peuvent être des portes d'entrée pour le développement d'une ORN (35). Les dents infectées comportent alors des germes pathogènes qui peuvent influencer le développement de l'ORN (78).

Selon *Katsura* (35), l'état dentaire avant la RT ne présente pas un risque significatif de survenue d'une ORN. En revanche, l'état bucco-dentaire 1 à 2 ans après la RT est un facteur de risque significatif de survenue de l'ORN.
Le risque de développer une ORN est augmenté chez les patients ayant une mauvaise santé bucco-dentaire parce que ces patients seront plus à même de subir des événements dentaires traumatisants comme des avulsions (35).

Certaines conditions bucco-dentaires augmentent le risque de développer une ORN (35) :

- des poches parodontales supérieures à 5 mm
- un indice de plaque supérieur à 40%
- une perte d'os alvéolaire supérieur à 60%
- une image radiographique du parodonte avec un élargissement de l'espace au niveau du ligament parodontal et une disparition de la lamina dura.

Les dents non conservables à cause d'une carie importante, d'une maladie parodontale ou d'une infection péri-apicale, peuvent causer une infection de l'os, conduisant à une ORN (de part la déficience des mécanismes de réparation au niveau des tissus irradiés) (79).

Analyse de la littérature

Pour *Owosho* (26), une mauvaise santé dentaire est considérée comme un facteur de risque dans le développement des ORN. De plus, un mauvais état parodondal prédispose les patients au développement des ORN. Ces résultats mettent en lumière l'importance d'une surveillance étroite et de visites de suivi régulières à l'issue de la RT.

Les résultats de l'étude de *Raguse* (30) suggèrent que les patients, avec une mauvaise hygiène bucco-dentaire, ont significativement plus de risque de développer une ORN. En effet, sur 38 patients avec une ORN : 9 ont une bonne hygiène, 13 une hygiène moyenne et 16 ont une mauvaise hygiène bucco-dentaire.

Dans sa revue de la littérature, *Nabil* (37) a noté que 7 articles sur 22 ont fait état d'une évaluation dentaire. Cependant, aucune étude n'a donné de détails sur les protocoles utilisés. Après comparaison, il n'y a pas d'augmentation de l'incidence des ORN dans les études n'ayant pas rapporté d'évaluation de l'hygiène bucco-dentaire. Cette absence de donnée ne signifie pas pour autant que l'hygiène des patients de l'étude était bonne.

Pour *Chopra* (50), les infections secondaires survenant pendant la période post-radiothérapie ont un lien significatif avec la gravité des ORN. De plus, dans son étude, 59% des patients avec une ORN ont une hygiène défaillante, 23% ont une bonne hygiène et 18% une hygiène moyenne.

Pour *Kojima* (9), les foyers infectieux péri-apicaux présents avant la RT sont des facteurs de risque de l'ORN. En effet, chez 30 patients présentant une ORN :

- 17 patients avaient une parodontite péri-apicale avant la RT
- 1 patient avait une péricoronarite avant la RT
- 8 patients avaient une parodontite marginale avant la RT.

⇨ Il est établi qu'une hygiène défaillante est un facteur de risque de l'ORN.
⇨ De plus, les foyers infectieux bucco-dentaires présents avant la RT et les infections secondaires survenant après la RT présentent un risque majeur.

IV.1.6 Chirurgie dento-alvéolaire

Références antérieures

Selon plusieurs anciennes études, l'avulsion des dents non conservables après la RT, serait un des principaux facteurs de risque de l'ORN (16,17,47,52).
En effet, la plupart des cas d'ORN se développerait directement en raison d'une cause dentaire, telle que les extractions (secondaires à une carie importante ou à une pathologie parodontale).

Peu d'études ont montré un risque accru de développer une ORN quand les extractions sont réalisées avant la RT (10), et d'autres études montrent des résultats similaires que les extractions dentaires soient réalisées avant ou après la RT (41).

Le délai acceptable entre les avulsions dentaires et la RT reste sujet à controverse. Cependant, il est établi qu'une cicatrisation insuffisante favorise l'apparition d'une ORN. Quant à la question de savoir s'il faut réaliser les extractions avant ou après la RT, les résultats des études sont variables (80).

Thorn (16) a constaté que sur les 80 patients de son étude avec une ORN, plus de la moitié des cas (55%) serait lié à l'avulsion d'une dent. Ils recommandent alors une approche plus agressive avant la RT à l'égard des pathologies dentaires pour les dents situées dans le champ d'irradiation.

En revanche, dans l'étude de *Koga* (81), chez 405 patients sous RT qui ont eu une extraction dentaire, 17 patients (4,2%) ont développé une ORN et seulement 3 cas étaient liés à une extraction dentaire (2 avant et 1 après la RT). De part la faible prévalence de l'ORN dans cette étude, les auteurs suggèrent alors la possibilité d'effectuer des extractions après la RT.

Il en est de même pour *Chang* (82) qui a conclu que les extractions dentaires avant la RT n'ont pas réduit le risque de développer une ORN chez les patients irradiés de son étude.

Enfin, d'autres études associent les extractions dentaires en post-RT à un taux plus élevé d'ORN. Les extractions en post-RT seraient aussi liées à un pourcentage plus élevé de patients ayant besoin d'une résection mandibulaire radicale par la suite, en comparaison avec des patients ayant des extractions dentaires avant la RT (45,53).

Analyse de la littérature

Auteur / Année	Nombre total ORN	Nb CDA	Nb extractions avant RT	Nb extractions Après RT	Nb total extractions
Sathasivam / 2018 (24)	59	54	*nr*	*nr*	*nr*
Owosho / 2017 (26)	44	*nr*	2	6	8
Moon / 2017 (73)	14	*nr*	10	*nr*	10
Kojima / 2017 (9)	30	*nr*	7	11	18
Raguse / 2016 (30)	38	10	*nr*	*nr*	11
Kuhnt / 2016 (66)	51	*nr*	*nr*	*nr*	*nr*
Studer / 2016 (38)	36	*nr*	*nr*	*nr*	*nr*
Chen / 2016 (39)	105	*nr*	*nr*	9	9
Gallegos-Hernandez / 2016 (36)	25	*nr*	*nr*	*nr*	18
Monnier / 2011 (31)	24	*nr*	*nr*	*nr*	*nr*
Chopra / 2011 (50)	46	16	29	19	48
Lee / 2009 (15)	13	*nr*	9	*nr*	9

Tableau 7 : Tableau du nombre de patients atteints d'ORN qui ont eu une chirurgie dento-alvéolaire et/ou une extraction dentaire avant ou après RT (nr : non renseigné, Nb : nombre, RT : radiothérapie, CDA : chirurgie dento-alvéolaire).

Sathasivam (24) considère les Chirurgie Dento-Alvéolaires (CDA) ou DentoAlveolar Surgery (DAS) comme étant un facteur de risque de l'ORN. Dans les CDA, il regroupe ainsi toutes les procédures incluant une manipulation du maxillaire ou de la mandibule (extractions dentaires incluses) se déroulant avant, pendant et après la RT. Ainsi, l'avulsion des dents ou toute chirurgie osseuse seraient associées à un risque plus élevé de développer une ORN, d'autant plus, quand ces dernières sont réalisées dans un délai trop proche avant ou après la RT. De plus, quand une CDA est réalisée après la RT, cette dernière est associée à un risque plus élevé de développer une ORN que lorsqu'elle est réalisée avant.
Dans l'étude de *Sathasivam* (24), 54 patients sur 59 atteints d'ORN ont eu une CDA.

Pour *Raguse* (30), les CDA après la RT telles que les extractions dentaires et les alvéolectomies sont associées à un haut risque de développer une ORN, notamment quand l'acte n'est pas suivi d'une fermeture suffisante de la plaie. Dans son étude, sur 38 patients atteints d'ORN, 10 ont bénéficié d'une CDA et 11 une ou plusieurs extractions.

Dans l'étude de *Moon* (73), le taux d'ORN est plus élevé chez les patients qui ont eu une avulsion dentaire avant la RT par rapport à ceux qui n'en ont pas eu (11% vs 2,4%) ; également sur 14 patients avec une ORN, 10 ont eu une ou des extractions.
Cette observation a également été constaté par *Lee* (15) qui signale dans son étude que 9 patients sur 13 atteints d'ORN ont eu une extraction avant la RT.

Pour *Kuhnt* (66), en l'absence d'une irradiation suffisante pour induire des lésions fibreuses atrophiques au niveau des tissus, le traumatisme d'une extraction n'a pas semblé causer de profonds dommages à l'os de la mâchoire.

Dans sa revue de la littérature, *Nabil* (25) constate que l'extraction de dents mandibulaires dans le champ de rayonnement, chez des patients recevant une dose de rayonnement de plus de 60 Gy, constitue un des risques les plus élevés de développer une ORN.

Pour *Gallegos-Hernandez* (36), un des facteurs les plus importants associé à l'ORN est probablement les extractions dentaires réalisées après la RT. Dans son étude, 18 patients parmi les 25 atteints d'ORN ont eu des extractions dentaires suite à la RT.

Dans l'étude d'*Owosho* (26), chez les 44 patients atteints d'ORN, 2 ont eu des extractions avant la RT et 6 après la RT.
Quant à l'étude de *Kojima* (9), 7 patients sur 30 ont eu des extractions avant la RT et 11 patients sur 30 ont eu des extractions après la RT.

Enfin, dans l'étude de *Chopra* (50), 63% des patients avec une ORN ont bénéficié d'extractions avant la RT et 42% après la RT. En revanche, dans l'étude de *Chen* (39), seulement 9 patients sur 105 atteints d'ORN ont eu des extractions après la RT.

- ⇨ Les données des articles inclus (*cf. tableau 7*) sont en accord avec la littérature sur le fait que les CDA, en particulier les extractions dentaires, constituent un facteur de risque de l'ORN.
- ⇨ Quant à savoir s'il est moins risqué de réaliser les extractions avant ou après la RT le débat reste ouvert.
- ⇨ Cependant, une majorité d'études s'accordent sur le fait que les extractions réalisées après la RT restent le facteur de risque le plus important. Le caractère préventif des extractions avant RT n'ayant pas été démontré, il s'agit d'évaluer au cas par cas les conditions des extractions dentaires.

Il faut également prendre en compte que l'ORN peut survenir dans des régions édentées et n'est donc pas seulement liée à la présence de dents et à l'extraction de celles-ci. Néanmoins, les patients édentés ont moins de risque de développer une ORN que les patients dentés. En effet, dans l'étude de *Chen* (39) sur 105 cas d'ORN, 3 patients étaient édentés.

IV.2 Facteurs liés à la tumeur

IV.2.1 Localisation de la tumeur

Références antérieures

La localisation de la tumeur est considérée comme un facteur de risque important. Dans le cas d'une irradiation de la mandibule, une tumeur proche de l'os est considérée comme un facteur de gravité. En effet, plus une partie importante des mâchoires est incluse dans le champ d'irradiation, plus le risque est élevé. Par exemple, la langue, le plancher buccal, la crête alvéolaire ou la région rétro-molaire mandibulaire sont des sites tumoraux à risque.

Avec les techniques d'irradiation optimisées, la dose d'irradiation de la mandibule diffère en fonction de l'emplacement de la tumeur. Par exemple, dans le cas de tumeurs situées à l'intérieur de la cavité buccale, la dose d'irradiation au niveau de la mandibule sera relativement élevée (41).

Selon plusieurs études, aucun cas d'ORN n'a été rapporté quand la tumeur se situe en dehors de la cavité buccale, de l'oropharynx ou du nasopharynx (41) ; observation confirmée par *Glanzmann et Gratz* (48).

Il est probable que l'emplacement de la tumeur joue un rôle plus important que la taille de la tumeur au sujet de l'ORN. Pour *Mendenhall* (43), l'emplacement de la tumeur est un facteur de risque important. Les ORN de la mandibule se développeraient presque exclusivement dans les cas de Cancer de la Cavité Buccale (CCB), de Cancer de l'OroPharynx (COP) et de Cancer des Glandes Salivaires (CGS).

Analyse de la littérature

Auteur / Année	Nombre total ORN	Nombre ORN selon la localisation et l'origine de la tumeur						
		COP	CCB	TGS	CMB	CG	autre	Proche os ou invasion osseuse
Sathasivam / 2018 (24)	59	*nr*	*nr*	*nr*	*nr*	*nr*	nr	*nr*
Owosho / 2017 (26)	44	32 dont 14 CA et 18 CBL	12	-	-	-	-	*nr*
Moon / 2017 (73)	14	7	7	-	-	-	-	3
Kojima / 2017 (9)	30	*nr*	*nr*	*nr*	*nr*	*nr*	*nr*	*nr*
Raguse / 2016 (30)	38	-	74%	-	-	-	-	*nr*
Kuhnt / 2016 (66)	51	*nr*	*nr*	*nr*	*nr*	*nr*	*nr*	*nr*
Studer / 2016 (38)	36	16	19	1	-	-	-	*nr*
Chen / 2016 (39)	105	-	24 CBL	-	53	11	-	*33*
Gallegos-Hernandez / 2016(36)	25	6	19	-	-	-	-	*nr*
Monnier / 2011 (31)	24	5	19	-	-	-	-	*nr*
Chopra / 2011 (50)	46	15	24	-	-	-	7	*nr*
Lee / 2009 (15)	13	8	5	-	-	-	-	*nr*

Tableau 8 : Tableau du nombre de patients atteints d'ORN selon la localisation et l'origine de la tumeur (nr : non renseigné, COP : Cancer OroPharynx, CCB : Cancer Cavité Buccale ; CBL : Cancer de la Base de la Langue ; CA : Cancer des Amygdales ; CGS : Cancer des Glandes Salivaires ; CMB : Cancer de la Muqueuse Buccale, CG : Cancer de la Gencive).

Dans l'étude d'*Owosho* (26), la majorité des patients atteints d'ORN avait un COP (32 sur 44) et les principaux sièges tumoraux primaires étaient la base de la langue (41%) et les amygdales (32%). De plus, les patients atteints d'un COP auraient tendance à développer des ORN plus tôt que les patients atteints d'un CCB.

En revanche, pour *Kuhnt* (66), les patients présentent un risque plus élevé de développer une ORN quand la tumeur primaire est située dans la cavité buccale. En effet, la fréquence relative d'ORN la plus élevée a été calculée dans les cas de CCB (13,6%). De plus, le site tumoral représente la localisation anatomique du volume d'irradiation. Chez les patients atteints d'un CCB, la mandibule est au moins partiellement incluse dans le PTV primaire et reçoit un taux élevé de dose thérapeutique (pas moins de 60 Gy).

Dans sa revue de la littérature, *Nabil* (37) nous signale qu'il y a des différences dans la littérature au niveau de la fréquence relative des ORN selon le siège de la tumeur primaire. En effet, la fréquence des ORN est plus élevée dans les études qui évaluent principalement des patients atteints de CCB. Inversement, une étude portant sur des patients atteints d'un carcinome du larynx, a rapporté une fréquence relative d'ORN plus basse. Ainsi, pour *Nabil* (37), les patients atteints de CCB, en particulier les CBL, les cancers du plancher buccal, de la crête alvéolaire ou de la région du trigone rétromolaire, ont un risque plus élevé de développer des ORN après irradiation.
Cette observation est sans doute liée au fait que ces tumeurs sont proches de l'os mandibulaire. En revanche, les tumeurs des régions naso-sinusale ou nasopharyngée présenteraient un risque plus élevé de développer des ORN au niveau du maxillaire.

Pour *Chen* (39), le site tumoral primaire est un facteur de risque de l'ORN quand il est localisé au niveau de la gencive, du plancher buccal, de la muqueuse buccale ou du trigone rétromolaire. Sur 105 ORN, il relate 24 cas de CBL, 53 de CMB et 11 de CG. De plus, il précise que 33 cas d'ORN sont survenus chez des patients où la tumeur avait envahi l'os.
Dans l'étude de *Monnier* (31), le lien entre ORN et CCB et/ou l'invasion osseuse tumorale s'est avéré être statistiquement significatif avec une analyse univariée. En revanche, ce n'est pas le cas avec une analyse multivariée qui inclut des facteurs de confusions. Sur 24 cas d'ORN, 19 feraient suite à un CCB, contre 5 pour le COP.

Pour *Lee* (15), la proximité de la tumeur avec la mandibule est un facteur important. En effet, l'os serait plus facilement sujet à la nécrose si la tumeur a envahi la mandibule. De plus, la localisation de la tumeur aurait également un impact sur la technique chirurgicale utilisée pour la traiter. Si une résection radicale est nécessaire pour traiter la tumeur qui a envahi la mandibule, une mandibulotomie ou une mandibulectomie peuvent être réalisées.

- ⇨ La majorité des auteurs relève un nombre plus important d'ORN dans les cas où la tumeur primitive se situe au niveau de la cavité buccale, mais aussi de manière moins importante quand la tumeur se situe au niveau de l'oropharynx (*cf. tableau 8*).
- ⇨ Les auteurs s'accordent sur le fait que la proximité de la tumeur avec l'os mandibulaire est le principal facteur de risque puisque la mandibule sera d'avantage irradiée.

IV.2.2 Volume et stade de la tumeur primitive

L'Union Internationale Contre le Cancer (UICC) a publié en 2017 la 8e version de la classification Tumeur-Nodule-Métastases (TNM) des cancers avec quelques changements au niveau de la sphère ORL (83).
En effet, trois nouvelles classifications ont été introduites dans le chapitre de la tête et du cou :

- le cancer de l'oropharynx HPV(+),
- l'adénopathie cervicale métastatique sans porte d'entrée
- les carcinomes cutanés de la tête et du cou.

Pour évaluer l'extension anatomique d'une tumeur cancéreuse, la classification TNM du Système International (SI) utilise 3 critères (83) (*cf. tableau 9*) :

- « *T* » qui correspond à l'extension locale de la tumeur primitive ; le volume est classé de 0 à 4
- « *N* » qui correspond à la présence ou à l'absence d'atteinte ganglionnaire lymphatique métastatique régionale ; les ganglions sont classés en fonction de leur nombre, de leur taille et de leur extension locale, de *N0* à *N3*
- « *M* » en rapport avec la présence ou non d'atteinte métastatique à distance, avec deux valeurs *M0* et *M1*.

Les différentes combinaisons de *T*, *N* et *M* sont finalement regroupées en quatre stades allant de I à IV (*cf. tableau 10*). Ainsi, le pronostic et les traitements mis en place varient selon le stade de la tumeur.

Critères	Stade	Caractéristiques
T (tumeur)	Tx	tumeur primitive non évaluable
	T0	tumeur non détectable
	Tis	carcinome dit in situ
	T1	tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension et ≤ 5 mm d'invasion en profondeur
	T2	2cm ≤ tumeur ≤ 4cm plus grande dimension et invasion en profondeur ≤10 mm
	T3	tumeur > 4 cm plus grande dimension ou > 10 mm invasion en profondeur
	T4a	tumeur envahit la corticale osseuse mandibulaire ou le sinus maxillaire ou la peau de la face
	T4b	tumeur envahit espace masticateur, les apophyses ptérygoïdes, la base du crâne, ou engaine l'artère carotide interne
N (nodes) adénopathies métastasiques	N0	pas de signes d'atteinte des ganglions régionaux
	N1	métastases dans un ganglion lymphatique unique, homolatérale ≤ 3 cm
	N2	métastases dans un ganglion ≤ 6 cm
	N2a	métastases dans un ganglion unique, homolatérale 3cm ≤ N≤ 6 cm
	N2b	métastases dans des ganglions multiples homolatérales ≤ 6 cm
	N2c	métastases dans des ganglions bilatéraux ou controlatérales ≤ 6 cm
	N3	métastases dans un ganglion fixé > 6 cm
M (métastases)	M0	absence de métastases à distance
	M1	présence de métastases à distance
	Mx	métastases non évaluables

Tableau 9: Classification TNM des cancers de la cavité buccale et de l'oropharynx (3,83,84).

Stade	Stades cliniques			Stades pathologiques		
Stade 0	Tis	N0	M0	Tis	N0	M0
Stade I	T1, T2	N0, N1	M0	T1, T2	N0, N1	M0
Stade II	T1, T2,	N2	M0	T1, T2	N2	M0
	T3	N0, N1, N2	M0	T3, T4	N0, N1	M0
Stade III	T1, T2, T3	N3	M0	T3, T4	N2	M0
	T4	Tout N	M0			
Stade IV	Tout T	Tout N	M1	Tout T	Tout N	M1

Tableau 10 : Stades cliniques et pathologiques des cancers de la cavité buccale et de l'oropharynx (83).

Références antérieures

Pour *Epstein* (47), l'apparition de l'ORN est corrélée à la présence de tumeurs avec un stade plus avancé et des tumeurs présentant une invasion de l'os adjacent.

Cette observation a été confirmée par *Reuther et al* (41), pour qui le stade de la tumeur et l'infiltration tumorale au niveau de l'os font partie des facteurs de risque les plus importants de l'ORN.

Analyse de la littérature

Auteur / Année	Nombre total ORN	Stade tumoral des tumeurs des patients atteints d'ORN			
		I	**II**	**III**	**IV**
Sathasivam / 2018 (24)	59	5	20	22	12
Owosho / 2017 (26)	44	1	2	8	29 IVa et 3 IVb
Moon / 2017 (73)	14	*nr*	*nr*	*nr*	*nr*
Kojima / 2017 (9)	30	*nr*	*nr*	*nr*	*nr*
Raguse / 2016 (30)	38	*nr*	*nr*	*nr*	*nr*
Kuhnt / 2016 (66)	51	*nr*	*nr*	*nr*	*nr*
Studer / 2016 (38)	36	5	1	6	13
Chen / 2016 (39)	105	6	14	9	76
Gallegos-Hernandez / 2016 (36)	25	*nr*	*nr*	*nr*	*nr*
Monnier / 2011 (31)	24	*nr*	*nr*	*nr*	*nr*
Chopra / 2011 (50)	46	-	8	-	33
Lee / 2009 (15)	13	*nr*	*nr*	*nr*	*nr*

Tableau 11 : Tableau du stade tumoral des tumeurs des patients atteints d'ORN (nr : non renseigné).

Très peu d'études ont renseigné le stade des tumeurs des patients atteints d'ORN (*cf. tableau 11*). Le plus souvent, les auteurs nous fournissent le stade tumoral de la population totale de l'étude.

Pour *Chrcanovic* (4), le risque de développer une ORN serait plus important dans le cas de tumeur à stade avancé ou invasive. Le taux d'ORN augmenterait surtout quand la tumeur envahit l'os adjacent. Dans son étude, tous les patients atteints d'une tumeur de stade IV ont développé une ORN. En revanche, concernant les stades N1, N2 et N3, aucune différence significative au niveau de l'incidence de l'ORN n'a été observée.
Cependant, les patients présentant un stade N0 ont une espérance de vie plus élevée que les patients avec un stade N1, N2 et N3. Ainsi, en comparaison, les patients avec une tumeur N0 présenteraient plus de risque de développer une ORN car ils vivent plus longtemps.

Dans l'étude d'*Owosho* (26), la majorité des tumeurs des patients atteints d'ORN ont un stade IV (32 cas sur 44).

Il en est de même pour l'étude de *Chopra* (50) avec 33 tumeurs de stade IV, pour l'étude de *Chen* (39), 76 tumeurs de stade IV et celle de *Studer* (38) avec 13 tumeurs de stades IV.

Pour *Sathasivam* (24), 22 patients atteints d'ORN avaient une tumeur de stade III, suivi de 20 patients avec une tumeur de stade II.

- ⇨ Malgré le peu de données disponibles, il apparait que l'ORN se développerait plus souvent chez les patients avec un stade tumoral avancé de III ou IV.

- ⇨ L'infiltration osseuse de la tumeur serait également un facteur de risque à prendre en compte.

IV.3 Facteurs liés au traitement de la tumeur

IV.3.1 Radiothérapie

IV.3.1.1 Type de radiothérapie

Références antérieures

La curiethérapie peut être utilisée seule ou associée à une RadioThérapie Conventionelle (RTC). Selon *Piret* (13), quand la curiethérapie est utilisée en association, cette dernière peut induire plus de dommages et ainsi augmenter le risque de développer une ORN.

Il en est de même pour *Store* (85), pour qui la curiethérapie serait associée à un risque plus élevé de développer une ORN. En effet, il postule qu'en raison de la proximité de la source de l'implant par rapport à l'os, une dose de rayonnement plus élevée est absorbée par l'os. L'augmentation de l'incidence de l'ORN lors de l'usage de la curiethérapie pourrait également être liée au site tumoral, car cette technique est fréquemment utilisée dans le traitement des CBL par exemple.

La RCMI permet d'adapter la RT à chaque patient. Il est donc intéressant de savoir si celle-ci a une incidence sur le nombre d'ORN chez les patients irradiés. En effet, l'avènement de la RCMI a permis une réduction des effets secondaires associés à la radiothérapie. Cette technique limite l'exposition des tissus sains au rayonnement tout en maximisant le traitement loco-régional des tumeurs.

Plusieurs auteurs ont également associé l'utilisation de la RCMI avec une possible réduction du risque d'ORN (de 1 à 7,5%) et avec une diminution des autres complications liées à la RT (asialie ou spasmes musculaires par exemple) (78,86).

L'étude de *Ben-David* (86) relate une absence de cas d'ORN chez 176 patients traités par RCMI (avec un suivi médian de 34 mois). Pour lui, ces résultats seraient liés à une meilleure distribution de la dose de rayonnement avec la RCMI, associée à une prophylaxie dentaire stricte.

Gomez (87) n'a démontré aucune réduction du risque d'ORN avec l'utilisation de la RCMI. Cependant, en l'absence d'un groupe témoin, il est difficile d'évaluer l'effet de la RCMI sur le risque d'ORN.

Plusieurs études n'ont rapporté que l'efficacité de la RCMI dans la prévention de l'asialie (88,89).

Analyse de la littérature

Dans la majorité des études, la radiothérapie externe est la technique la plus fréquemment utilisée.

Dans l'étude de *Raguse* (30), sur 38 cas d'ORN, 25 patients ont été traités par radiothérapie externe et 13 patients ont été traités par RCMI.

Pour *Owosho* (26), l'utilisation de la RCMI n'empêche pas une apparition de l'ORN. En effet, tous les patients de l'étude (1023 patients) ont été traités par RCMI et 44 cas d'ORN sont apparus.

Dans l'analyse de la littérature de *Sathasivam* (24), tous les patient des études présentant une ORN ont reçu une radiothérapie externe.

Pour *Moon* (73), le taux d'ORN est plus élevé chez les patients traités par RTC par rapport à ceux traités par RCMI (19% vs 4%). En effet, sur 27 patients traités par RTC, 5 ont développé une ORN et sur 225 patients traités par RCMI, 9 ont eu une ORN.

La même observation a été faite dans l'étude de *Kojima* (9) ; sur 336 patients traités par RTC, 29 ont développé une ORN, et sur 26 patients traités par RCMI, il y a eu 1 cas d'ORN. Le taux d'ORN est donc plus élevé chez les patients traités par RTC.

Dans l'étude de *Kuhnt* (66), 42 patients atteints d'ORN ont été traités par RTC, alors que 9 patients traités par RCMI ont développé une ORN.

Nabil (37) n'a mis en évidence aucune différence importante pour le risque d'ORN entre les patients recevant une RT curative et les patients recevant une RT adjuvante.

- ⇨ Pour conclure, la RCMI semble être une technique de radiothérapie qui limite le risque de développer une ORN.

- ⇨ En revanche, les techniques de radiothérapie telle que la RTC et la curiethérapie semblent favoriser l'apparition de l'ORN en comparaison à la RCMI.

IV.3.1.2 Dose totale d'irradiation

La dose totale correspond à la quantité de radiations délivrées dans une aire bien définie. La plupart des auteurs s'accorde à dire que plus la dose d'irradiation est élevée, plus le risque de développer une ORN est important. Bien que certains cas d'ORN soient apparus avec des faibles doses, la majorité des cas survient avec l'utilisation des doses thérapeutiques les plus élevées.

La dose de radiation n'est pas le seul facteur déterminant dans l'apparition de l'ORN, mais un des enjeux est de réussir à déterminer une dose seuil, en dessous de laquelle, le risque de développer une ORN serait diminué.

<u>Références antérieures</u>

Il existe des cas d'ORN où les patients ont été irradiés en dessous de la dose seuil recommandée et des cas où les patients ont été irradiés au dessus de cette dose sans développer une ORN. Ainsi, il est difficile de définir une dose seuil précise (90) :

- pour *Chang* (82) les doses de rayonnements supérieures ou égales à **70 Gy** sont prédictives de l'ORN
- *Studer* (44) suppose qu'un seuil supérieur à **60 Gy** pourrait être celui à partir duquel il y a un risque de développer une ORN

- dans son étude, *Ben-David* (86) fait état d'une relation entre les concentrations maximales de doses de rayonnements supérieures à **60-75 Gy** et le développement de l'ORN
- *Thorn* (16) a signalé que 93% des cas d'ORN de son étude ont reçu une dose de rayonnement de **64 à 68 Gy** ; de plus, les patients recevant une dose plus élevée de rayonnement seraient plus susceptibles de développer une ORN d'origine spontanée, alors que les patients recevant une dose plus faible de rayonnements nécessiteraient un traumatisme au niveau des tissus irradiés pour initier le développement d'une ORN
- pour certains auteurs, plus la dose de rayonnements augmente, plus le risque de développer une ORN est important (17,52)
- dans son étude, *Oh* (79) rapporte une incidence plus élevée d'ORN chez les patients recevant des doses supérieures à **65-75 Gy**
- pour *Goldwaser* (69), les patients, recevant une dose de radiation au-dessus de **66 Gy**, ont un risque 11 fois plus élevé de développer une ORN
- le risque associé au développement de l'ORN serait accru si la dose cumulée médiane des rayonnements est supérieure à **60 Gy** (45,58).

Avec la notion de dose d'irradiation, nous retrouvons la notion de fractionnement : il s'agit d'un étalement de la délivrance de la dose d'irradiation avec des intervalles entre les fractions. Ce système permet au tissu sain de se réparer entre les séances.
The International Commission on Radiation Units and Measurments (ICRU) a défini un calendrier de fractionnement de RT post-opératoire traditionnelle : 2,0 Gy par jour, 5 jours par semaine, pendant 4-8 semaines ; avec une dose totale de 64 à 70 Gy délivrée au patient (91).

Il est connu que le risque associé au développement de l'ORN augmente avec des doses de rayonnements plus élevées, cependant les effets d'une modification des modèles de fractionnement sur l'incidence des ORN est moins clair (16,41,48) :

- le fractionnement accéléré correspond à un raccourcissement du traitement dans le but de prévenir la récurrence des tumeurs (92) et il est suggéré que son utilisation réduirait le risque d'ORN (44)
- l'utilisation de calendriers de fractionnement modifiés est associé à un meilleur contrôle locorégional et un meilleur taux de survie (93)
- l'hyperfractionnement implique l'augmentation de la dose totale délivrée et du nombre de fractions (dose plus faible par fraction) pour permettre un meilleur contrôle de la tumeur sans augmenter la toxicité tardive associée à la dose augmentée (92)
- pour *Studer* (44), il y aurait une réduction de l'incidence des ORN suite à l'utilisation de l'hyperfractionnement lors de la RT
- au contraire, *Niewald* (94) a observé un risque plus élevé d'ORN lors de l'utilisation de l'hyperfractionnnement (principalement attribué à la réduction de l'intervalle entre les fractions).

Analyse de la littérature

Auteur / Année	Nombre total ORN	Dose d'irradiation des patients atteints d'ORN (en Gy)			
		Moyenne	**Dmax moyenne**	**Dmean moyenne**	**Nombre de cas par niveau de dose**
Sathasivam / 2018 (24)	59	65,8	*nr*	*nr*	*nr*
Owosho / 2017 (26)	44	*nr*	69,9	57,4	60 < 3 cas < 66 66 < 7 cas < 70 34 cas ≥ 70
Moon / 2017 (73)	14	66,3	71,1	49	2 cas à 60 3 cas à 66 9 cas à 70
Kojima / 2017 (9)	30	63,5	*nr*	*nr*	50 < 3 cas < 59 27 cas ≥ 60
Raguse / 2016 (30)	38	*nr*	*nr*	*nr*	10 cas < 66 66 < 28 cas < 73
Kuhnt / 2016 (66)	51	*nr*	*nr*	66,76	*nr*
Studer / 2016 (38)	36	60-66 / 2 fractions 68-72 / 2,11 fractions	73,6	*nr*	36 > 60
Chen / 2016 (39)	105	87,4 ± 38,1	*nr*	*nr*	*nr*
Gallegos-Hernandez / 2016 (36)	25	*nr*	*nr*	*nr*	20 > 65
Monnier / 2011 (31)	24	*nr*	*nr*	*nr*	1 cas à 48 17 cas à 66 6 cas > 66
Chopra / 2011 (50)	46	médiane 60	*nr*	*nr*	24 ≤ 60 22 > 60
Lee / 2009 (15)	13	62,1	*nr*	*nr*	13 > 54

Tableau 12 : Tableau des doses d'irradiation des patients atteints d'ORN (nr : non renseigné, Gy : Gray, Dmax : dose maximale, Dmean : dose moyenne).

Dans son étude, *Sathasivam* (24), met en évidence que les patients ayant développé une ORN ont reçu en moyenne une dose de radiation supérieure à **65 Gy** (65,8 Gy). Cependant, certains patients ont reçu des doses supérieures à 66 Gy et n'ont pas développé d'ORN.

Dans l'étude d'*Owosho* (26), les régions de la mandibule affectées par l'ORN ont reçu plus de **60 Gy** dans 96% des cas. En moyenne, pour une augmentation de 1 Gy de la dose de rayonnement, il y a une augmentation de 7% du risque de développer une ORN (avec une consommation d'alcool constante associée).
Dans l'étude de *Chen* (39), les patients atteints d'ORN ont reçu une dose de rayonnement totale plus élevée au niveau du site primaire tumoral, en comparaison avec les patients sans ORN (87,4 vs 64,6 Gy). Pour lui, la dose totale de rayonnement reçue par le site primaire est le facteur de risque de l'ORN le plus important ; les patients recevant une dose de rayonnements totale, égale ou supérieure à **75 Gy** au niveau du site primaire, auraient 8 fois plus de risque de développer une ORN.

Pour *Studer* (38), le risque de développer une ORN est lié à l'exposition du volume osseux à des rayonnements supérieur à **60 Gy**. Dans son étude, les 36 cas d'ORN ont reçu une dose supérieure à 60 Gy.

Dans l'étude de *Chopra* (50), 22 cas d'ORN ont reçu une dose inférieure à 60 Gy et 24 cas d'ORN une dose supérieure à 60 Gy. Il rapporte une incidence plus élevée d'ORN avancée chez les patients ayant reçu une dose de radiation plus importante.

Dans son analyse de littérature, *Nabil* (37) conclut qu'il n'y a pas de différence au niveau du risque d'ORN entre l'utilisation du fractionnement accéléré sans réduction de la dose et le fractionnement classique. En revanche, dans les cas de fractionnement accéléré avec réduction de la dose totale, il y a une réduction de l'incidence des ORN en comparaison avec le fractionnement conventionnel.

- ⇨ Il semble difficile de définir une dose seuil unique à partir de laquelle le risque de développer une ORN serait plus important. Cependant, la plupart des auteurs des articles inclus (*cf. tableau* 12) s'accordent pour dire que le risque est plus important à partir de 60-65 Gy.

- ⇨ Concernant le fractionnement de la dose délivrée, il n'y a pas de données précises qui confirment les bénéfices de l'utilisation de cette technique.

- ⇨ Le fait que certains patients ne développent pas d'ORN avec des doses très élevées suggère que la dose totale de rayonnements ne permet pas à elle seule de prédire le risque absolu de développer une ORN.

IV.3.1.3 Champ d'irradiation

Afin de limiter le rayonnement pour éviter de léser les tissus environnants la tumeur, le champ d'irradiation est planifié et le volume cible est déterminé avec un appareil de simulation.

<u>Références antérieures</u>

Selon *D'hautuille* (95), plus le volume irradié augmente, plus le risque de développer une ORN est élevé.

De plus, dans l'étude de *Thorn* (16), tous les cas d'ORN de leur étude (sauf 1 cas sur 80) se sont produits à l'intérieur du champ de radiation.

Comme nous l'avons vu précédemment (*cf. partie IV.2.1*), dans le cas de tumeurs de la cavité buccale, des parties de la mandibule se retrouvent alors incluses à l'intérieur du volume cible lors de la RT (78). Ces zones présentent dans le champ d'irradiation seront alors plus susceptibles de développer une ORN.

<u>Analyse de la littérature</u>

Dans les articles inclus, nous avons très peu de précision sur la localisation et l'étendue du champ d'irradiation.

A partir de sa revue de la littérature, *Nabil* (37) relate que les CCB ou les COP ont une incidence plus élevée d'ORN à cause de l'inclusion de la mandibule dans le champ d'irradiation lors de la RT.

Au contraire, les tumeurs d'origine naso-pharyngée ou naso-sinusale présenteraient un risque plus faible d'ORN. En effet, l'os maxillaire est plus résistant à la nécrose et dans les cas de tumeurs naso-pharyngées et naso-sinusales, la majeure partie de la mandibule est exclue du champ d'irradiation.

Dans l'étude de *Studer* (38), tous les cas d'ORN se sont produits au niveau des mandibules qui ont été exposées dans le champ d'irradiation à des doses supérieures à 60 Gy.

- ⇨ La localisation et l'étendue du champ d'irradiation est avant tout lié à la tumeur primaire. En effet, plus la tumeur est proche de la mandibule, plus celle-ci sera incluse dans le champ.

- ⇨ Ainsi, plus la partie de la mandibule qui est irradiée est importante, plus le risque de développer une ORN augmente.

IV.3.2 Intervention chirurgicale de la mâchoire

En parallèle de la RT, d'autres thérapeutiques (comme la chirurgie) peuvent être associées pour traiter les tumeurs. Différents types de chirurgies existent, telles que :

- des chirurgies avec atteinte de la continuité mandibulaire
  - l'ostéotomie mandibulaire ou mandibulotomie
  - la mandibulectomie dite marginale
  - la mandibulectomie segmentaire
- des chirurgies sans atteinte de la continuité mandibulaire.

Même si la chirurgie s'avère être souvent indispensable, elle va cependant beaucoup fragiliser les tissus mous et les tissu durs de la mandibule. En effet, lors d'une intervention chirurgicale les tissus sont fragilisés et la vascularisation est altérée. Ainsi, quand une chirurgie est réalisée au niveau d'un site irradié, le risque de développer une ORN serait augmenté.

<u>Références antérieures</u>

Plusieurs auteurs ont émis différentes hypothèses à ce sujet :

- selon *Reuther* (41), l'apparition de l'ORN serait plus précoce si la résection chirurgicale réalisée est plus radicale ; de plus, le délai d'apparition de l'ORN serait significativement plus long chez les patients traités par RT après une chirurgie, par rapport aux patients traités par RT avant une chirurgie ; cela peut être dû à une altération de la cicatrisation de la plaie chirurgicale chez les patients irradiés en amont
- pour *Piret* (13), quand un os est fragilisé ou faiblement vascularisé, une ORN peut plus facilement se développer
- *Wang* (96) considère que les procédures spécifiques telles que la mandibulotomie et la mandibulectomie causent une augmentation du risque de développer une ORN
- pour plusieurs auteurs, les chirurgies ablatives incluant une résection osseuse (ou ostéotomie) avant la RT, sont associées au développement des ORN au niveau de l'os résiduel ou de l'os sain (16,41)
- pour *Saka* (97), la mandibule est plus dépendante du périoste que du faisceau neuro-vasculaire alvéolaire inférieur pour son apport sanguin ; ainsi, si au cours d'une intervention chirurgicale, un stripping périosté ou une résection importante a lieu (avec ou sans ablation osseuse), la cicatrisation du site sera plus difficile

- selon *Celik* (98), les patients, qui ont subi une ostéotomie mandibulaire d'accès (mandibulotomie ou mandibulectomie marginale), ont développé une ORN plus tôt que les patients qui ont subi une mandibulectomie segmentaire ; ceci serait lié au fait que les patients ayant subi une mandibulectomie segmentaire, ont bénéficié d'une reconstruction immédiate avec du tissu libre, améliorant ainsi la vascularité du site opératoire
- *Curi* (99) a montré un lien entre l'apparition de l'ORN et la prise en charge chirurgicale tumorale primaire suivie d'un traitement adjuvant de RT.

Analyse de la littérature

Pour *Monnier* (31), les chirurgies osseuses mandibulaires précédant la RT sont le seul facteur de risque identifié de l'ORN. En effet, 92% des cas d'ORN de son étude sont survenus au niveau du site de l'ostéomie ou au niveau des bords de la résection mandibulaire effectuée avant la RT.
Il précise néanmoins que l'exérèse osseuse mandibulaire partielle ou complète est souvent nécessaire lors des chirurgies des CCB adjacents ou ayant infiltré la mandibule. Quand aux COP, l'exposition chirurgicale de ces tumeurs peut nécessiter des approches à travers la mandibule grâce à une mandibulotomie. Ce type d'intervention plus lourde présente un risque plus important pour le patient de développer une ORN.

En accord avec *Monnier*, selon *Raguse* (30), les patients subissant une ostéotomie (notamment une résection périphérique) avant la RT, semblent présenter un risque plus élevé de développer une ORN.
Observations confirmées par *Kuhnt* (66), car selon lui, les patients de son étude qui ont subi une chirurgie osseuse lors de la résection tumorale avant la RT, présentent le risque le plus élevé de développer une ORN.

Selon les résultats de *Studer* (38), la majorité des patients qui ont développé une ORN, a subi une résection marginale de la mandibule avant la RT.

Au contraire, pour *Nabil* (37), une mandibulotomie ou une mandibulectomie réalisée après la RT augmenterait le risque de développer une ORN.

Lee (15) a aussi mis en évidence que les chirurgies mandibulaires telles que la mandibulectomie ou la mandibulotomie, réalisées chez les patients atteints d'un CCB ou d'un COP, sont un facteur de risque significatif de l'ORN. En effet, dans son étude, il y a une augmentation significative du taux d'ORN chez les patients ayant eu une chirurgie mandibulaire, par rapport à ceux qui n'ont pas subi de chirurgie (13,6% vs 3,6%).

Pour *Chrcanovic* (4), quand les chirurgies ne sont pas suivies de techniques de reconstructions post-chirurgicales, un développement plus précoce de l'ORN est observé. En effet, dans le cas où un lambeau libre serait utilisé, celui-ci permettrait d'irriguer le site chirurgical et de favoriser une meilleure cicatrisation.
Pour lui, toute intervention chirurgicale qui a été ou sera réalisée dans le champ d'irradiation, augmente le risque de développer une ORN. Ainsi, lors de la résection initiale, les facteurs prédisposants sont :
- la perte de l'approvisionnement en sang au niveau du périoste,
- un tissu inadéquat pour recouvrir la zone après le retrait de la tumeur primaire ou d'une lésion récurrente.

Sathasivam (24) précise que toute lésion osseuse, d'origine chirurgicale ou autre, qui n'a pas cicatrisé avant le début de la RT, prédisposent les patients à développer une ORN.

Dans l'étude de *Chen* (39), les patients ayant subi une mandibulectomie segmentaire ont un taux plus élevé d'ORN (16,7%) en comparaison de ceux qui ont subi une mandibulectomie marginale (8,2%), une hémimandibulectomie (10.9%) ou ceux qui n'ont pas subi de mandibulectomie (3,7%). Ainsi, pour lui, le développement d'une ORN serait significativement lié à la mandibulectomie segmentaire.

Pour *Gallegos-Hernandez* (36), tout type de curetage ou de résection osseuse mandibulaire, doit être évité lorsque cela n'est pas strictement nécessaire, puisque ces interventions peuvent être un facteur déclenchant de l'ORN.

- ⇨ Les auteurs semblent s'accorder sur le fait que les chirurgies osseuses mandibulaires de résection tumorale constituent un facteur de risque de l'ORN.
- ⇨ Pour la majorité, le risque serait plus important quand la chirurgie osseuse mandibulaire est réalisée avant la RT.
- ⇨ Plus la chirurgie est radicale, plus le risque de développer une ORN augmente. En effet, une altération du périoste ou une mauvaise reconstruction post-chirugicale, entraînera une plus mauvaise irrigation du site chirurgical et donc une plus mauvaise cicatrisation.

IV.3.3 La chimiothérapie

La ChimioThérapie (CT), associée à de la radiothérapie, permettrait un meilleur contrôle locorégional des lésions tumorales et une meilleure survie globale (100,101). Elle est divisée en différentes catégories en fonction du moment de la CT par rapport à la RT (101) :

- la chimiothérapie d'induction avant la RT,
- la chimiothérapie concomitante en même temps que la RT,
- la chimiothérapie adjuvante après la RT.

<u>Références antérieures</u>

Pour certain auteurs, la CT augmenterait la toxicité aiguë, en favorisant les mucosites par exemple, mais son effet sur la toxicité tardive est moins claire (102,103).

Cette observation est également confirmée par *Piret* et *D'hauthuille* (13,95) ; selon eux la CT associée à une RT constitue une agression supplémentaire pour les cellules des tissus irradiés. En effet, cela correspondrait à une augmentation de la dose d'irradiation. De plus, la chimiothérapie diminue la réponse immunitaire locale en endommageant les cellules de défense.

Les dérivés de cisplatine sont les médicaments les plus couramment utilisés en chimiothérapie. L'utilisation de ces dérivés augmente le nombre de radicaux libres d'oxygène (ou espèces réactives de l'oxygène) qui inhibent la capacité de réparation de l'ADN des cellules osseuses dans les tissus sains.
Reuther (41) observe des ORN plus précocement chez les patients traités par RT et CT concomitantes, en comparaison avec les patients traités seulement par RT.
Une grande partie de la littérature n'a pas démontré de relation significative entre la CT et le risque d'ORN (42,48).

Analyse de la littérature

Auteur / Année	Nombre total ORN	Nombre de patients atteints d'ORN et traités par chimiothérapie
Sathasivam / 2018 (24)	59	28
Owosho / 2017 (26)	44	*Nr*
Moon / 2017 (73)	14	13
Kojima / 2017 (9)	30	18
Raguse / 2016 (30)	38	35
Kuhnt / 2016 (66)	51	26
Studer / 2016 (38)	36	*nr*
Chen / 2016 (39)	105	60
Gallegos-Hernandez / 2016 (36)	25	7
Monnier / 2011 (31)	24	0
Chopra / 2011 (50)	46	36
Lee / 2009 (15)	13	4

Tableau 13 : Tableau du nombre de patients atteints d'ORN et traités par chimiothérapie (nr : non renseigné).

Sathasivam (24) indique que la plupart des auteurs se contredisent au sujet de l'impact d'une CT associée à la RT, sur l'incidence de l'ORN. En effet, certaines études rapportent une incidence plus élevée de l'ORN lorsque la CT est utilisée en association avec la RT, alors que d'autres études n'ont trouvé aucune différence significative.

Pour *Nabil* (37), la CT agirait surtout sur les muqueuses en augmentant la toxicité aiguë, mais l'effet de l'association de la CT avec la RT sur le risque d'ORN n'est cependant pas connu. Dans son analyse de la littérature, *Nabil* rapporte que 10 articles sur 22 inclus comparent les résultats obtenus après un traitement par RT seule, avec ceux obtenus après une CT associée à une RT (37) :

- 5 articles sur 10 ont fait état d'une incidence plus élevée de l'ORN en cas d'utilisation de la CT associée à la RT
- 3 articles relatent une incidence plus élevée d'ORN quand la RT est utilisée seule
- 2 articles ne font état d'aucune différence entre les deux techniques.

Ces résultats indiquent que l'ajout de la CT à la RT ne semble pas accroître le risque de développer une ORN.
Dans l'étude de *Kuhnt* (66), la CT concomitante à la RT n'a montré aucune influence sur le développement de l'ORN. Cependant sur 51 cas d'ORN, plus de la moitié (26 patients) ont reçu une CT.

⇨ Nous pouvons remarquer que dans la majorité des études, plus de la moitié des patients atteints d'ORN ont été traités par CT en plus de la RT (*cf. tableau 13*).
⇨ Cependant, aucune étude n'a établi de relation significative entre l'utilisation concomitante de la CT et l'ORN.
⇨ Certains auteurs s'accordent sur le fait que la CT peut altérer la cicatrisation et augmenter la toxicité osseuse aiguë.

IV.4 Autres facteurs

Les traumatismes sont connus pour être un facteur de risque important de l'ORN. Ainsi, ils ont même été considérés comme faisant partie de la physiopathologie de l'ORN, comme dans la théorie «radiations, traumatismes et infection» de *Meyer* (20).
De nos jours, les traumatismes ne joueraient plus un rôle aussi essentiel dans la physiopathologie de l'ORN puisque les ORN peuvent survenir spontanément (22).

Cependant, les différents traumatismes restent encore un facteur déclenchant de la plupart des cas d'ORN. Il existe par exemple :

- des microtraumatismes buccaux ou des traumatismes locaux dus aux prothèses dentaires
- des traumatismes chirurgicaux comme les extractions dentaires
- des traumatismes dus aux chirurgies osseuses mandibulaires pour traiter la tumeur.

IV.4.1 Les traumatismes prothétiques

Les prothèses dentaires peuvent être à l'origine de blessures endobuccales. En effet, ces blessures peuvent être liées à une instabilité de la prothèse, à une surextension ou à un crochet mal adapté par exemple.

Ainsi, ces blessures buccales peuvent mal cicatriser et constituer un potentiel point de départ pour le développement d'une ORN (8). Cependant, peu d'études évoquent le potentiel lien entre un traumatisme prothétique et le développement d'une ORN.

Pour *Daly* (104), les prothèses dentaires amovibles peuvent causer des irritations et des ulcérations des muqueuses chez les patients irradiés, favorisant alors le développement d'ORN.

Selon Thorn (16), les blessures et les irritations induites par une prothèse dentaire seraient considérées comme étant un facteur de risque de l'ORN.

<u>Analyse de la littérature</u>

En accord avec *Thorn*, *Raguse* (30) met en évidence dans son étude que la pression d'un appareil amovible en bouche après une RT serait un facteur de risque de l'ORN. Sur 38 cas d'ORN, 7 patients ont eu des blessures endobuccales.

⇨ Malgré le peu de données disponibles dans les articles inclus, les blessures induites par une prothèse dentaire amovible mal adaptée, semblent constituer un facteur de risque de l'ORN.

IV.4.2 Les microtraumatismes

Certaines blessures de la muqueuse peuvent être liées à un brossage trop agressif, ou inadapté avec une brosse à dents trop dure. Ainsi, il est important de faire le point sur l'hygiène bucco-dentaire du patient et de lui conseiller du matériel adapté.

Certains aliments peuvent également irriter ou blesser la muqueuse gingivale. Il faudra alors encourager le patient à favoriser la consommation d'aliments moins durs.

Ces microtraumatismes sont très difficiles à détecter, et ils pourraient être une des origines des ORN dites «spontanées». Il faut garder à l'esprit que toute blessure, indépendamment de son origine, qui ne cicatrise pas, constitue un facteur de risque.

En effet, selon *Piret* (13), une blessure survenant suite à une prise alimentaire peut créer une porte d'entrée pour le développement d'une ORN.

Analyse de la littérature

Pour *Gallegos-Hernandez* (36), les traumatismes osseux constants chez les patients précédemment irradiés (surtout dans les cas où la dose d'irradiation est supérieure à 55 Gy), sont un facteur de risque important de l'ORN.

- ⇨ Bien que les microtraumatismes soient difficiles à diagnostiquer, les blessures provoquées peuvent elles aussi induire le développement d'une ORN.
- ⇨ Il convient de limiter au maximum l'apparition des ces traumatismes chez les patients irradiés, à travers des conseils adaptés sur l'hygiène et l'alimentation.

IV.4.3 Parodontites et péri-implantites

Très peu d'études dans la littérature évoquent une origine parodontale ou implantaire de l'ORN (3).

Ben Slama (105) a décrit un premier cas d'ORN sur implant ostéointégré et mis en fonction avant le début de la RT. Il relate alors un cas d'ORN bilatérale avec deux épisodes :

- un premier sans doute dû au traumatisme chirurgical (3 mois après la fin de la RT)
- un second controlatéral, suite à une péri-implantite (3,5 ans après la RT).

Pour lui, ce cas d'ORN sur péri-implantite se caractérise par une absence de douleurs invalidantes et une évolution lente conduisant à une fracture pathologique de l'os mandibulaire.

Pour *Schiodt* (106) et *Epstein* (107), il existe une association bien établie entre les dents compromises à cause d'une lésion carieuse ou d'une maladie parodontale, et le développement de l'ORN.
Dans son étude de cas, *Galler* (108) décrit 3 cas d'ORN qui se seraient développés suite à une maladie parodontale. Mais selon lui, cette incidence pourrait être beaucoup plus élevée.

Analyse de la littérature

Kojima (9) a mis en évidence dans son étude que les Parodontites Péri-Apicales (PPA) présentes avant le début de la RT seraient significativement liées au développement de l'ORN. Sur 30 cas d'ORN, 17 patients avaient une PPA, 1 cas présentait une péricoronarite et 8 patients avaient une parodontite marginale sévère. Cependant, la taille de la lésion péri-apicale n'aurait pas d'incidence sur l'apparition de l'ORN.

- ⇨ Le peu de données de la littérature ne nous permet pas de mettre en évidence un réel lien entre les parodontites, les péri-implantites et l'ORN.
- ⇨ Cependant, il semblerait que les infections liées aux parodontites ou péri-implantites puissent influencer le développement de l'ORN.

IV.5 Absence de facteurs de risque : les ORN spontanées

L'ORN spontanée est une ostéoradionécrose qui se développe sans facteur favorisant identifiable. De plus, la pathogénie étant plus rapide, il y aurait une nécrose osseuse dans les 2 premières années suivant la RT. Ainsi, malgré les nombreux facteurs de risque avérés et potentiels de l'ORN, cette dernière peut aussi survenir spontanément, sans lien direct avec un éventuel traumatisme (22,53).

Références antérieures

Pour *Marx* (22), les ORN spontanées apparaissent dans 35 % des cas. Pour lui, cela serait lié au fait que le renouvellement cellulaire et la synthèse du collagène n'ont pas pu être maintenu après la RT.

D'hautuille (95) met en évidence dans son étude que 59% des cas d'ORN sont d'origine spontanée, c'est à dire qu'aucun facteur déclenchant n'a pu être déterminé.

Pour *Piret* (13), 35% des ORN de son étude seraient spontanées, faute d'avoir pu identifier un facteur déclenchant.

Selon *Thorn* (16), plus le patient reçoit une dose élevé de radiations, plus il a de risque de développer une ORN spontanée.

Analyse de la littérature

Dans l'étude d'*Owosho* (26), pour 36 patients sur 44 (82%), les ORN sont survenues spontanément, c'est-à-dire sans antécédents de traumatismes ou de maladies dento-alvéolaires.

Pour *Moon* (73), 79% des cas d'ORN de son étude (11 sur 14) sont d'origine spontanée.

Gallegos-Hernandez (36) relate qu'environ un tiers des ORN se produisent spontanément sans avoir de facteur déclenchant. Dans son étude, 16% des cas d'ORN sont dites spontanées (4 sur 25).

Selon *Lee* (15), dans son étude, 5 patients sur 13 présentent une ORN spontanée. Pour lui ces ORN seraient sans doute liée à une dose trop élevée de radiations.

- ⇨ Il y a encore une zone d'ombre concernant les ORN spontanées. Ces ORN apparaissent sans facteurs identifiables et souvent plus précocement.
- ⇨ Ce type d'ORN constitue cependant un pourcentage important des cas d'ORN ce qui confirme la difficulté à identifier clairement les facteurs de risque de cette pathologie.

V. PRÉVENTION DE L'OSTÉORADIONÉCROSE

Le but de la prévention de l'ORN est de limiter les facteurs de risque de cette pathologie, en particulier les chirurgies et les extractions au niveau d'un site préalablement irradié (109). La prévention de l'ORN doit être mise en place bien avant le début de la RT. Il ne s'agit pas d'actes ponctuels, mais d'un suivi régulier avant et après la RT. De plus, ce suivi se poursuivra tout au long de la vie du patient.

Il est possible de distinguer la prévention dite « primaire » qui intervient avant la RT et la prévention « secondaire » après la RT. Pour *Moore* (110), pour prévenir l'apparition de l'ORN, le plus important est la prévention primaire.

Le chirurgien-dentiste a un rôle important dans ces mesures de prévention car il sera sûrement amené à suivre des patients atteints de cancers de la sphère oro-faciale. Dans le cadre du traitement de son cancer, le patient sera suivi par une équipe pluridisciplinaire ; c'est pourquoi, la prévention de l'ORN passe aussi par une bonne information et une bonne communication entre les professionnels de santé qui prendront en charge les patients irradiés.

Actuellement, il n'existe pas de consensus ou de lignes directrices universelles concernant la prévention et le traitement de l'ORN (111). Il convient donc aux professionnels de santé de prendre les meilleures décisions au cas par cas pour prévenir et/ou traiter cette pathologie.

V.1 Prévention relative au patient

V.1.1 Consommation alcoolo-tabagique

Comme nous avons vu précédemment, la consommation de tabac associée à de l'alcool, est un facteur de risque important de l'ORN. De plus, ces addictions sont souvent associées à une mauvaise hygiène bucco-dentaire qui favorise l'apparition de pathologies parodontales et dentaires.

Pour de nombreux auteurs, il est primordial d'éviter de fumer et de boire de l'alcool pour limiter l'apparition de l'ORN (16,41,48,72). Cette observation est également confirmée par *Raguse* (30) qui affirme qu'il est important d'aider les patients à arrêter toute intoxication éthylo-tabagique.

Il est donc essentiel de conseiller et d'orienter le patient vers un arrêt progressif et définitif de ces habitudes nocives, et cela, de préférence, avant le début de la RT. Le patient devra être accompagné et soutenu tout au long de cette démarche.
Dans la mesure du possible, l'arrêt de ces consommations toxiques doit perdurer pendant et après la RT (112).

Très souvent, malgré les conseils hygiéno-diététiques donnés, les patients continuent de fumer après leur RT (24).

V.1.2 Motivation à l'hygiène et alimentation

Des conseils nutritionnels peuvent être donnés aux patients. En effet, pour garder un bon état de santé général, il est important de maintenir un apport nutritionnel suffisant (112).

Une mauvaise hygiène orale conduit à une mauvaise santé bucco-dentaire. Ainsi, les patients avec une hygiène défaillante auront plus de risques de subir des avulsions, augmentant alors la probabilité de développer une ORN (35). C'est pourquoi, il est impératif de mettre en place et de maintenir une hygiène optimale. Les patients reçoivent donc des instructions détaillées pour parfaire leur hygiène avant la RT (112) :

- motivation à l'hygiène avec explication de la technique de brossage de Bass modifiée
- utilisation d'une brosse à dent souple avec un dentifrice aux fluorures pour prévenir l'apparition des caries cervicales et des sensibilités
- contrôle de l'hygiène interdentaire avec du fil ou des brossettes
- nettoyage de la langue.

Une hygiène stricte devra également être maintenue pendant et après la RT (112). Le maintien d'un bon contrôle de plaque évitera, par exemple, une nouvelle contamination des anciennes poches parodontales ou l'apparition de nouvelles.

Quand le contrôle de plaque mécanique est difficile, il est possible de réaliser un nettoyage chimique ponctuel avec du bain de bouche à la chlorhexidine 0,12% (sans alcool) et des rinçages avec des fluorures à 0,05% (112).

Il est aussi conseillé de refaire les soins dentaires débordants afin de faciliter l'hygiène dentaire (59,113).

Le patient devient un véritable acteur dans son suivi médical : grâce aux conseils du chirurgien-dentiste et des autres professionnels de santé, le patient doit tout mettre en œuvre pour maintenir une bonne hygiène bucco-dentaire et donc un parodonte sain (12).

Pour *Monnier* (31), une évaluation orale et dentaire, ainsi qu'une hygiène systématique réalisée avant et après une exposition aux radiations, pourrait réduire le risque de développer des ORN.

Malgré une amélioration de l'éducation et de la prophylaxie chez les patients irradiés, *Niewald* (114) rapporte dans son étude que tous les patients ne respectent pas forcément les recommandations en terme d'hygiène et ne réalisent pas de suivis réguliers de leurs soins dentaires.

V.2 Prévention relative à la santé bucco-dentaire

V.2.1 Suivi et bilan

Un suivi dentaire régulier et des traitements appropriés des pathologies dentaires avant l'initiation de la RT, peuvent réduire significativement le risque de complications liées à la RT et notamment le risque d'ORN (109). En effet, les dents situées dans le champ d'irradiation doivent être en bon état, afin d'éviter toute extraction après la RT.

Selon la Société Française de Chirurgie Orale (SFCO), nouvellement nommée Société Française de Stomatologie, de Chirurgie Maxillo-Faciale et de Chirurgie Orale (SFSCMFCO), avant toute RT cervico-faciale, pour chaque patient (115) :

- un bilan bucco-dentaire complet, un examen clinique et radiologique, doivent être entrepris au plus tôt, auprès d'un chirurgien-dentiste ; cette consultation doit avoir lieu suffisamment de temps avant le début du traitement pour permettre une bonne cicatrisation (au minimum 4 semaines avant la RT)
- l'élimination des Foyers Infectieux Bucco-Dentaires (FIBD) situés dans le ou les champs d'irradiation, doit être faite.

Les mesures préventives se sont dans un premier temps focalisées sur l'élimination des sources avérées ou potentielles d'infection avant la RT (111). Ces mesures incluent le traitement de toutes les caries et l'avulsion (avant la RT) des dents qui présentent un risque d'être extraites après la RT.

Suite à la RT, le patient fera l'objet d'une surveillance régulière, il sera revu en consultation plusieurs fois par an tout au long de sa vie. Ces visites de contrôle ont pour but de dépister et d'intercepter les débuts de récidives cancéreuses, les signes et les symptômes précoces de l'ORN.
Durant ces séances, un des objectifs principaux est de continuer à motiver le patient au niveau de son hygiène bucco-dentaire afin de limiter les extractions en territoire irradié (37). Dans la mesure du possible, il faut limiter les mutilations chirurgicales (36).
Après la RT, il est recommandé que le patient vienne 1 fois par mois pendant 6 mois, puis par la suite tout les 4 mois (116).

V.2.2 Soins dentaires

Irie (112) met en avant l'importance de la prise en charge bucco-dentaire parodontale avant et après la RT. En effet, le traitement des maladies parodontales avant la RT est nécessaire pour éviter de futurs problèmes dentaires. Selon *Irie* (112), avant la RT doivent être réalisés :

- un bilan radiographique avec panoramique et rétro-alvéolaires, ainsi qu'un bilan parodontal avec un charting complet
- un détartrage supra gingival chez tous les patients pour éliminer la plaque dentaire et le tartre
- un surfaçage radiculaire chez les patients avec des poches supérieures à 3-4 mm ; de plus, en complément d'un traitement parodontal l'utilisation d'agents anti-microbiens (pénicilline, clindamycine, métronidazole) contre les bactéries anaérobies est possible.

Après la RT, il est intéressant de réaliser un nouveau bilan parodontal avec charting pour comparer les sites irradiés et ceux non irradiés. Des maintenances parodontales sont mises en place et des chirurgies parodontaless sont réalisées, au cas par cas, si cela est plus benéfique que de réaliser une avulsion (112).

Afin d'éviter l'apparition de nouvelles caries, il est conseillé au patient de réaliser des applications topiques d'un gel neutre au fluorure de sodium (1,1%) grâce à des gouttières porte gel fluoré, adaptées au patient car réalisées à partir d'empreintes des arcardes dentaires. (112). Le principe est le suivant :

- le patient doit placer un gel fluoré (Fluogel® 2000 mg par exemple) à l'intérieur de ces gouttières
- et il doit porter ces gouttières 5 minutes par jour tout au long de sa vie.

V.3 Prévention relative aux chirurgies dento-alvéolaires

V.3.1 Avulsion : quelles dents extraire ?

Une évaluation approfondie et une discussion réfléchie est nécessaire avant d'entreprendre une avulsion prophylatique. En effet, cela affecte significativement la qualité de vie du patient et peut retarder le traitement définitif du cancer (73).
Plusieurs auteurs ont émis des avis au sujet des avulsions prophylactiques :

- suite à sa revue de littérature, *Wahl* (117) a mis en évidence qu'il n'y a pas d'intérêt à réaliser l'extraction prophylactique de dents restaurables ou saines ; par conséquent, les extractions prophylactiques devraient être limitées aux dents présentant une carie importante ne permettant pas une restauration durable
- pour *Koga* (80), il est préconisé d'extraire toutes les dents avec un pronostic douteux et présentes dans le champ d'irradiation ; cependant, *Koga* (80) précise que les extractions avant ou après la RT, des dents non restaurables mais asymptomatiques, présentes dans le champ, chez les patients avec un cancer à stade avancé ou terminal, ne sont pas recommandées
- *Moon* (73) conseille également de réaliser des extractions prophylactiques avant la RT ; les dents extraites concernent celles qui ne sont pas restaurables, celles qui sont situées dans des régions exposées à une dose élevée de rayons (>50 Gy) et celles qui ont une forte probabilité d'être extraites en post-RT
- pour *Kojima* (9), compte tenu du fait que la plupart des cas d'ORN surviennent dans la région molaire de la mandibule, les molaires mandibulaires avec un foyer infectieux péri-apical doivent être extraites ou subir un traitement canalaire (en fonction de la taille de la lésion péri-apicale)
- *Thorn* (16) conseille aussi de réaliser l'extraction des dents non restaurables avant le début de la RT chez les patients recevant une forte dose de rayons
- en revanche, pour *Chang* (82), les extractions réalisées avant la RT sont un facteur de risque important de l'ORN ; pour lui, les extractions prophylactiques en pré-RT ne réduiraient pas le risque quel que soit l'état des dents des patients.

⇨ La plupart des auteurs s'accordent sur le fait qu'il faut retirer toutes les dents suceptibles d'être extraites après la RT et présentes dans le champ d'irradiation.

Les dents à extraire doivent donc être déterminées avant le début de la RT et cela concerne (35,42,59,112) :

- les dents mal positionnées pouvant gêner une future réhabilitation prothétique
- les dents pouvant s'user rapidement de part leur positionnement
- les dents fracturées ou avec un gros risque de fracture
- les dents avec une lésion carieuses atteignant la pulpe et ne pouvant être reconstituées durablement
- les dents à l'état de racine
- les dents incluses symptomatiques
- les dents douloureuses et sensibles à la percussion
- les dents non vitales et sans obturation canalaire suffisante
- les dents présentant une parodontite apicale, un abcès péri-apical ou des kystes (si imposibilité de réaliser le traitement canalaire)
- les dents ayant une lésion péri-apicale importante
- les dents avec une parodontite sévère, des poches parodontales supérieures à 5 mm
- les dents avec une atteinte de la furcation.

V.3.2 Délai d'extraction

Un délai acceptable (considéré comme sans risque de favoriser une ORN) pour réaliser les chirurgies dento-alvéolaires, avant ou après la RT, n'a pas été définie. En effet, cela est encore en discussion et les différents auteurs peinent à s'accorder sur un même délai (24) :

- pour certains auteurs, il est préférable de débuter la RT au moins 3 semaines après une extraction ou un soin ; en effet, si ce délai n'est pas respecté, le taux d'ORN pourrait augmenter (59,62,118)
- pour *Owosho* (26), les extractions dentaires doivent être réalisées au moins 10-14 jours avant le début de la RT
- pour *Beumer* (52), il est conseillé de commencer la RT après 7 à 10 jours de cicatrisation suite à une extraction dentaire
- selon *Batinjan* (116), les extractions doivent être réalisées 3 semaines (pas moins de 2 semaines) avant le début de la RT
- pour *Irie* (112), les extractions dentaires doivent être planifiées au moins 14 jours avant le premier jour de la RT
- en 2016, le *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) (119) a rédigé des recommandations sur la prise en charge des cancers de la tête et du cou et sur la prise en charge dentaire : il recommande de réaliser les extractions dentaires au moins 2 semaines avant le début de la RT si cela est nécessaire
- selon la SFCO (115), les gestes chirurgicaux destinés à assainir la cavité buccale doivent être entrepris au plus tôt de façon à ce que la cicatrisation muqueuse soit acquise avant le début de la RT.

Pour diminuer le risque de développer une ORN et permettre une cicatrisation suffisante des tissus, il faudrait donc réaliser les extractions nécessaires entre 2 et 3 semaines avant le début de la RT.

Il existe de rares cas où les extractions ont dû êtres réalisées pendant la RT. En effet, cette pratique reste exceptionnelle dans le cas où l'extraction dentaire est la seule solution pour soulager le patient. Ainsi, le traitement par RT devra être interrompue pendant une dizaine de jours (81).

Grâce à une meilleure prévention pré-RT, il y a une diminution des extractions réalisées après la RT (25). Mais dans le cas où des extractions doivent être réalisées après la RT, *Batinjan* (116) suggère qu'elles soient réalisées 4 mois après la fin du traitement.

V.3.3 Principes chirurgicaux préventifs

Lors de la réalisation d'avulsion dentaire, certaines précautions per-opératoires sont couramment utilisées afin de limiter le risque d'apparition d'ORN (25,109):

- pratiquer une extraction atraumatique en minimisant le traumatisme au niveau de la muqueuse et de l'os
- réaliser une alvéoloplastie avec une fermeture primaire du site
- faire un stripping minimal du périoste
- limiter le nombre d'extraction à un seul rendez-vous
- mettre en place une surveillance régulière de la cicatrisation.

Sultan (111) suggère aussi des lignes directrices pour réaliser des avulsions atraumatiques :
- dans la mesure du possible, éviter de soulever un lambeau gingival et éviter de blesser le périoste
- éviter de trop délabrer l'os alvéolaire (mais les morceaux d'os mobiles ou tranchants doivent être retirés)
- après l'extraction, réaliser un curetage alvéolaire et une irrigation du site avec une solution saline pour assurer l'élimination de tout tissu infecté ou des débris
- réévaluer le site d'extraction au bout de 2 semaines pour s'assurer de la fermeture de la gencive et d'une bonne cicatrisation du site.

L'utilisation de bains de bouche à la chlorexidine (0,12%) avant et après toute intervention est conseillée pour réduire la charge bactérienne et le risque d'alvéolite.

Il n'est pas recommandé d'utiliser des anesthésies avec des vasoconstricteurs. En effet, les vasoconstricteurs ont pour rôle de réduire localement le flux sanguin afin d'augmenter la durée de l'anesthésie. Ainsi, les tissus irradiés étant hypovascularisés, l'utilisation de vasoconstricteurs au niveau de ces tissus risque d'entraîner une nécrose.
Pour *Katsura* (35) et *McLeod* (120) le taux d'ORN serait plus élevé chez les patients irradiés ayant subi des extractions associées à une anesthésie avec vasoconstricteurs. *Nabil* (25) recommande également de ne pas utiliser d'anesthésie locale avec de l'adrénaline.

Afin de favoriser une cicatrisation primaire, il est conseillé de réaliser des sutures berge à berge et d'utiliser de la colle biologique pour maintenir le caillot dans l'alvéole (25,120).

V.3.4 Prescription d'antibiotiques

Il existe peu d'essais randomisés et controlés qui évaluent l'utilisation des antibiotiques pour prévenir et traiter l'ORN. Néanmoins, il existe plusieurs preuves dans la littérature qui encouragent leur utilisation (25,81).

Dans le cas d'une d'avulsion dentaire, des antibiotiques sont couramment prescrits en pré-opératoire afin de limiter le risque d'apparition d'ORN (109) et cette pratique est confirmée par plusieurs auteurs (120–122). Cependant, *Koga* (80,81) relève que beaucoup d'auteurs précisent rarement le type d'antibiotique et la dose prescrits dans leur étude.

Dans l'étude d'*Al-bazie* (121) 89 patients devant subir des extractions dans le champ d'irradiation, dans des délais variant de 12 à 33 mois après la fin de la RT, ont suivi le protocole suivant :
- prise de 500mg d'amoxicilline toutes les 8 heures, 10 jours avant les extractions (en cas d'allergie aux β-lactamines, de la clindamycine a été prescrite, à raison de 300mg toutes les 8 heures 10 jours avant les extractions)
- en complément d'un rinçage avec 10 ml non dilué de bain de bouche au gluconate de chlorexidine à 0,2%, pendant 1 minute, toutes les 12 heures.
Le même protocole a été appliqué pendant 7 jours après les extractions. Le délai moyen entre la fin de la RT et les extractions était de 15 mois.
Ainsi, après un suivi moyen de 63 mois (48 – 23 mois), aucun cas d'ORN n'a été rapporté dans cette étude. Selon les résultats, *Al-bazie* (121) conclue que la prescription d'antibiotiques combinée à un bain de bouche antiseptique avant des extractions chez des patients irradiés, est efficace dans la prévention des ORN .

Dans l'étude de *Koga* (81), parmi les 57 patients qui ont subi des extractions après la RT avec une prise d'antibiotiques en pré-opératoire, seulement 1 patient a développé une ORN.
Pour *Sultan* (111), l'initiation d'un traitement systémique par antibiotiques associé à un bain de bouche à la chlorexidine à 0,12% est recommandé le jour des extractions.

Selon la SFCO (115), devant un risque d'ORN, un traitement antibiotique doit être institué en cas de geste invasif (avulsion dentaire, curetage…). Il convient de débuter cette prescription au moins 1 heure avant le geste (pas de consensus sur un délai plus long) et de la poursuivre jusqu'à cicatrisation de la muqueuse.

Dans son étude, *McLeod* (120) a interrogé des chirurgiens-dentistes et chirurgiens maxillo-faciaux au sujet de leur prise en charge des patients irradiés pour prévenir l'apparition de l'ORN. Ainsi, parmi les recommandations qui ressortent de cette étude, l'utilisation d'un bain de bouche en pré-opératoire et la mise en place d'antibioprophylaxie est couramment mis en place.

V.3.5 Thérapeutique annexes

V.3.5.1 L'oxygénation hyperbare

Dans certains cas d'avulsions, l'OHB est parfois utilisé pour prévenir l'apparition de l'ORN (109,120–122). Cependant, l'utilisation de l'OHB en prophylaxie n'a pas été validée par un haut niveau de preuve (111).

C'est en 1985 que *Marx* (122) a suggéré d'utiliser l'OHB comme moyen de prévention de l'ORN. Dans son étude, *Marx* propose le protocole suivant pour l'utilisation de l'OHB chez des patients ayant été irradiés : 20 sessions d'OHB avant une extraction par exemple, suivies de 10 sessions après l'extraction. Les résultats de cette étude montrent une incidence d'ORN significativement plus basse chez des patients irradiés, ayant subi des extractions et traités par OHB, en comparaison avec le groupe contrôle.

Un protocole classique de prévention d'OHB consiste en 45 heures de traitement sur 30 compressions (122).
Ainsi, par la suite, plusieurs auteurs ont utilisé l'OHB avant la réalisation d'extraction pour prévenir l'apparition d'ORN (10,111) :

- selon *Bennett* (123), il y aurait quelques preuves de l'utilisation de l'OHB après une extraction dentaire dans le champ d'irradiation, pour prévenir le développement de l'ORN ; cependant, il précise que des recherches supplémentaires sont nécessaires pour valider cette approche
- selon la directive clinique publiée en 2012 par *the Royal College of Surgeons of England* et *the British Society fors Disability and Oral Health*, l'utilisation de l'OHB est recommandée avant et après les extractions dentaires afin de prévenir le développement de l'ORN (111)
- selon l'analyse de la littérature de *Sultan* (111), il y aurait une légère réduction du risque d'ORN avec l'utilisation de l'OHB en prophylaxie
- en revanche, *the division of Head and Neck Oncology-Dana-Farber/brigham* (HNO-DF) et *Women's Cancer Center* (WCC) ne recommandent pas l'utilisation de l'OHB pour la prévention de l'ORN dans le cadre d'extractions avant ou après la RT, chez des patients irradiés au niveau de la tête et du cou (111)

- pour *Fritz* (124), il n'y a pas assez de preuve dans la littérature pour affirmer que l'utilisation de l'OHB réduit l'incidence de l'ORN chez les patients irradiés et nécessitant une extraction.

Dans son étude randomisée, *Shaw* (125,126) utilise l'OHB pendant les extractions ou pose d'implant au niveau d'une mandibule irradiée, pour prévenir l'apparition de l'ORN.
A 6 mois après le traitement, l'incidence de l'ORN est de 6,4% dans le groupe qui a reçu de l'OHB (contre 5,7% dans le groupe contrôle). Ainsi, *Shaw* conclut qu'il n'est pas nécessaire d'utiliser de l'OHB en cas d'extraction dentaire ou pose d'implant au niveau d'une mandibule irradiée.

Nous détaillerons d'avantage la thérapeutique par OHB dans la partie portant sur les traitements conservateurs de l'ORN.

V.3.5.2 Pentoxifylline et tocophérol

L'utilisation de pentoxifylline associée à du tocophérol, lors d'extractions réalisées après RT, a également été citée dans la littérature comme moyen de prévention de l'ORN. Cependant, aucune étude sur le long terme n'a prouvé leur réelle efficacité (111), ainsi, les soignants se retrouvent donc limités à utiliser les antibiotiques pour prévenir l'apparition d'une ORN (25,81,121).

V.3.5.3 Thérapie de bio-oxygénation

Le principe est le suivant : un champ à haute fréquence va séparer une molécule d'oxygène pour former un atome d'oxygène réactif qui va s'associer avec un radical libre d'oxygène présent dans la cavité buccale pour former l'ozone. L'oxygène actif ainsi généré va détruire les bactéries présentent dans la zone. L'ozone est fongicide, virucide et il favorise l'oxygénation des tissus et stimule la réponse immunitaire (116).

Dans son étude de cas, *Batinjan* (116), utilise une thérapie de bio-oxygénation avec de l'ozone pour prévenir l'apparition de l'ORN à l'aide d'un appareil ElektroMagneTron :
- avant la réalisation des extractions, une décontamination locale des sites a été réalisée avec l'ozone pendant 40 secondes
- dans un second temps, une deuxième utilisation de l'ozone a été mise en place une fois les extractions réalisées, au niveau des alvéoles
- enfin, afin de stimuler la circulation une dernière utilisation de l'ozone a été faite après les sutures
- par la suite, des séances de bio-oxygénation ont été réalisées à 3, 7 et 4 jours après les extractions.

A la fin du suivi, le cas étudié n'a pas présenté de complications de cicatrisation de la plaie. Dans cette étude de cas, l'utilisation de l'ozone aurait un effet positif sur la cicatrisation des plaies multiples post-extraction.

V.3.5.4 Plasma riche en plaquettes

L'utilisation du plasma riche en plaquettes est préconisée pour de nombreuses chirurgies au niveau de l'os ou des tissu mous, car il favorise la guérison et réduit les complications post-opératoires.

Batstone (127) a cherché à savoir si le plasma riche en plaquettes avait un intérêt dans la prévention de l'ORN. Cependant, les résultats de son étude n'ont montré aucun avantage à utiliser le plasma pour prévenir l'apparition de l'ORN. Il n'y a pas non plus d'amélioration au niveau de la douleur ni au niveau de la cicatrisation des muqueuses des zones traitées avec du plasma riche en plaquettes.

V.2 Prévention relative au traitement de la tumeur par radiothérapie

Aujourd'hui, avec l'amélioration de la RT, les soins dentaires réalisés avant la RT sont devenus moins radicaux, les doses d'irradiation et le champ étant désormais pris en compte (59,62).

Le logiciel Dentalmaps est très utile dans la prévention de l'ORN. En effet, il s'agit d'une cartographie des doses reçues par le patient lors de la RT qui permet d'identifier les différentes zones à risque et de déterminer les doses reçues par les dents. Grâce à cela il est possible d'adapter le plan de traitement en fonction de l'irradiation (120,128).

L'incidence de l'ORN serait plus faible chez les patients traités par RCMI. Ainsi, afin de limiter le développement de l'ORN, il est préférable de favoriser l'utilisation de la RCMI plutôt que la RTC (9,66,73).

D'autres précautions au niveau de la RT peuvent être prises, par exemple (53) :
- réduire la dose totale de rayonnement,
- réduire la taille des fractions
- mettre en place des dispositifs pour placer la mandibule ou le maxillaire hors du champ de radiation à l'aide de boucliers anti-radiations.

Des protège-dents anti-radiations peuvent être fabriqués afin de réduire la dose et la toxicité des rétrodiffusions chez les patients avec des restaurations dentaires métalliques importantes (26).

Selon la SFCO (115), il n'y a pas lieu de prendre des mesures particulières si la dose d'irradiation reçue par le maxillaire et/ou la mandibule est inférieure à 30 Gy. En revanche, après une irradiation supérieure à 30 Gy, un suivi bucco-dentaire est recommandé avec une fréquence de 4 à 6 mois.

Il est également important de bien informer le patient sur les risques de la RT ainsi que sur les effets secondaires aigus et au long terme, notamment ceux au niveau bucco-dentaires.

Afin de prévenir les mucites radio-induites par exemple, les patients peuvent faire des rinçages avec du bicarbonate de sodium (112).

Dans les cas d'hyposialies post-radiques, quelques traitements peuvent être proposés, mais ils sont limités (116) :

- la stimulation chimique des glandes salivaires grâce à des sialogogues
- la stimulation mécanique avec des gommes à mâcher
- l'utilisation de substituts salivaires ou également appelés « salives artificielles »
- accentuer l'hydratation des muqueuses par un apport hydrique régulier.

V.3 Prévention des traumatismes prothétiques

Au niveau de la remise en état bucco-dentaire prothétique, il est conseillé (59,113) :

- de refaire les couronnes non acceptables cliniquement
- de supprimer tout point de compression ou de sur-extension au niveau des prothèses amovibles.

En effet, les prothèses dentaires devront être bien adaptées et un ajustement optimal doit être réalisé (30).

Jansma (12) recommande aux patients de ne porter leur prothèses dentaires que pendant les repas pendant la période de RT. Ainsi, cela limiterait le nombre de blessures pouvant être induites par une prothèse mal adaptée ou instable.

Les patients édentés (partiels ou totaux) doivent être étroitement surveillés afin de déceler rapidement de potentielles blessures au niveau de la muqueuse sous leur prothèse. En cas d'ulcérations, la prothèse doit être retirée jusqu'à ce que la muqueuse cicatrise complètement. De plus, l'occlusion doit être contrôlée afin d'éviter des traumatismes (118).

Il est préconisé de réaliser des prothèses dentaires au moins 1 an après la fin de la RT, en fonction de la cicatrisation des alvéoles et de l'état de santé général du patient (129).

Dans l'étude de *Gerngross* (130), il n'y a pas de différences en terme de complications, entre les patients qui ont eu une réhabilitation prothétique 6 mois après la RT et ceux qui ont reçu leur prothèse 1 an, ou plus, après la RT. Ainsi, le délai de réalisation de la prothèse après la RT doit être étudié au cas par cas, selon l'état de cicatrisation de la cavité buccale.

Après la RT, il faudra également prévoir une réhabilitation dentaire en tenant compte des modifications bucco-dentaires et anatomiques (si réalisation d'extractions et de chirurgie) (112).

VI. TRAITEMENT DE L'ORN

L'ORN possède des présentations cliniques variables et a une origine multifactorielle. De ce fait, la gestion de cette pathologie peut être complexe et nécessite souvent une approche multimodale. Cette pathologie ne régresse pas spontanément, mais elle peut se stabiliser ou s'aggraver avec des périodes d'inflammation aiguës (131) ; il est donc impératif de la traiter.

Cependant, il n'existe pas de traitement de référence et plusieurs stratégies thérapeutiques peuvent être efficaces. De part cette absence de recommandations de traitements standardisés, il est difficile de mettre en place un traitement rapide et adéquat (73).

Ainsi, le traitement des ORN mandibulaires dépend de l'étendue de la nécrose osseuse et de la gravité des symptômes cliniques. Par exemple, dans les cas d'atteinte corticale superficielle et d'ulcération minimale des tissus mous, un traitement conservateur est généralement suffisant.
En revanche, pour les patients présentant des lésions plus avancées avec une invasion tumorale de l'os cortical et de l'os médullaire, ils requièrent souvent une résection mandibulaire suivie d'une chirurgie reconstructrice (31). Les options disponibles sont en accord avec la physiopathologie et les théories actuelles sur le développement de l'ORN (132).

Nous allons donc distinguer deux types de traitements :
- les traitements conservateurs (15,36,72,111,133) pour les cas d'ORN précoces et localisées
- les traitements chirurgicaux (131,133) pour les cas d'ORN avancées et sévères ; ces derniers pouvant être associés à des traitements conservateurs pour certains cas d'ORN (50).

Les objectifs des traitements sont les suivants (118) :
- l'élimination de la douleur et des infections associées
- l'amélioration des fonctions orales (ouverture, mastication, parole) et donc de la qualité de vie du patient
- la prévention des déformations (fistules, expositions et défauts osseux, fractures osseuses pathologiques).

Selon le traitement proposé, il y aura différentes réponses (31) :
- pour les cas de guérison, il y a une cicatrisation complète de l'ORN sans interférences fonctionnelles
- pour les cas stables, il y a une cicatrisation partielle de l'ORN sans progression de la nécrose osseuse avec des interférences fonctionnelle modérées
- pour les cas avec aggravation, il y a une absence de cicatrisation osseuse avec une progression de l'ORN vers un stade plus sévère.

Dans la plupart des études, le succès d'un traitement se définit souvent par une disparition des symptômes (30). Nous pouvons alors parler de guérison ou de stabilisation de l'ORN quand il y a (111) :
- l'absence de douleur
- l'absence d'exposition osseuse
- l'absence de fracture pathologique ou de fistule cutanée
- une preuve radiographique de stabilisation ou de régression des images osseuses de l'ORN.

VI.1 Traitements conservateurs de l'ORN

VI.1.1 Traitements médicamenteux et hygiène bucco-dentaire

Conseils et motivation à l'hygiène

Le chirurgien-dentiste doit continuer de donner des conseils aux patients atteints d'ORN, notamment sur les techniques et les outils à utiliser pour parfaire leur hygiène bucco-dentaire, par exemple (118) :

- réaliser un brossage des dents avec une brosse à dent électrique matin et soir
- utiliser du fil dentaire et/ou un jet hydro-pulseur
- faire des bains de bouche ponctuels avec de la chlorexidine aqueuse à 0,12%.

Avec cette hygiène rigoureuse, le but est de limiter la charge bactérienne en bouche.

Ainsi, le patient doit maintenir son hygiène buccale, notamment au niveau de la région où l'os est exposé (134). De plus, il est conseillé d'éviter les aliments épicés et d'utiliser des anesthésiques locaux (spray ou gel) en cas de douleurs.

Si le traitement de l'ORN doit être associé à une bonne hygiène buccale, il doit également être associé à un arrêt de consommation d'alcool et de tabac, afin d'optimiser les traitements conservateurs mis en place (16,41,72).
(117)
Les bains de bouches sont très souvent associés à un traitement par antibiotiques, en effet, l'irrigation saline et l'antibiothérapie seraient les thérapies conservatrices les plus couramment employées lors de la période infectieuse d'ORN précoces (109).

Par exemple, *Owosho* (26) a mis en place dans son étude un régime spécifique en fluor chez tous les patients ; associé à ce régime, il a prescrit des antalgiques, de la chlorhexidine à 0,12% pour réaliser un débridement local et des antibiotiques (généralement de l'amoxicilline avec de l'acide clavulanique).

Grâce à des mesures conservatrices incluant une amélioration de l'hygiène bucco-dentaire, une irrigation saline et une antibiothérapie, une guérison complète des cas d'ORN devrait se produire chez 8% à 33% des patients (109).

Les antibiotiques

C'est selon la théorie de *Meyer* (20) (radiation, traumatisme, infection), que des longs cycles de traitement par antibiotiques (avec un débridement local), ont été mis en place pour traiter l'ORN.

Une identification bactérienne et des tests de sensibilité peuvent être réalisés avant l'administration d'antibiotiques (109). De la péniciline avec du métronidazole, ou de la clindamycine, sont alors prescrits de façon empirique en attendant l'identification bactérienne.

Aujourd'hui, l'antibiothérapie est couramment utilisée pour traiter l'ORN et différents antibiotiques peuvent être utilisés tels que (113,118) :

- l'amoxicilline avec de l'acide clavulanique ; plusieurs auteurs préconisent l'utilisation de la pénicilline dans le traitement de l'ORN en raison de la contamination superficielle par les bactéries buccales (104,122)
- la clindamycine
- les fluoroquinolones
- les tétracyclines, recommandées de part leur bonne sélectivité au niveau de l'os (133)
- ou le métronidazole, prescrit dans les cas d'infections sévères où des bactéries anaérobies sont impliquées, à raison de 200mg trois fois par jour (135).

Cependant, le traitement seul par antibiotiques ne guérit rarement, voire jamais, les ORN (118). C'est pour cette raison, que la plupart du temps, les antibiotiques ne sont pas prescrits seuls mais associés à d'autres traitements que nous détaillerons par la suite.

Les antalgiques et les anti-inflammatoires

Pour *Rice* (133), des antalgiques et des anti-inflammatoires peuvent être prescrits si cela est nécessaire. Il en est de même pour *Chrcanovic* (118), qui conseille de prescrire des antalgiques et des anti-inflammatoires si les signes d'inconfort et les symptômes de douleur augmentent.

Les corticostéroïdes ont longtemps été utilisés dans la gestion des lésions radio-induites (131). Ils sont souvent associés avec un traitement anti-fibrotique (que nous détaillerons ultérieurement) et ont des bons résultats cliniques (136). Cependant, des études cliniques controlées sont nécessaires pour établir le rôle et la réelle efficacité de ce traitement. En effet, pour *Raggio* (132) les stéroïdes systémiques peuvent jouer un rôle dans le traitement de l'ORN, mais les données disponibles sont limitées.

Le tériparatide

Le tériparatide est une hormone para-thyroïdienne recombinante qui a montré des effets bénéfiques sur la régénération osseuse dans le cas d'ostéonécrose de la mâchoire liée aux médicaments. Cependant, le traitement par tériparatide n'est pas encore recommandé dans le cas d'os irradié à cause du risque d'ostéosarcome observé lors d'une étude chez des rats (137).

Néanmoins, dans l'étude de *Cha* (137), deux patients atteints d'ORN ont été traités par tériparatide pendant 4 à 6 mois. A l'issue de ce traitement, une bonne régénération des défauts osseux a été observée et des marqueurs du turn-over osseux ont été restaurés (le télopeptide sérique C-terminal du collagène de type 1 et l'ostéocalcine). Ainsi, *Cha* suggère que la thérapie par tériparatide pourrait être efficace pour le traitement de certains cas d'ORN.

Exemple d'une séquence de traitement

Concernant les ORN précoces, *Sultan* (111) propose dans son étude une séquence de traitement conservateur en 3 phases (*cf tableau 14*).

Phase	Séquence de traitement
Phase I (traitement initial)	bain de bouche topique anti-microbien avec de la chlorhexidine 0,12% pas de séquestrectomie ou de débridement
Phase II (si échec du traitement de la phase I)	maintien du bain de bouche topique anti-microbien avec de la chlorexidine 0,12% initiation de l'antibiothérapie systémique avec une posologie adaptée pas de séquestrectomie ou de débridement
Phase III (si échec du traitement de la phase II)	poursuite du traitement conservateur avec le bain de bouche, l'antibiothérapie et pas d'intervention chirurgicale ou intervention chirurgicale (résection de l'os nécrosé) avec ou sans HBO

Tableau 14 : Séquence de traitement de l'ORN de la mandibule suggérée par Sultan (111).

VI.1.2 Le traitement PENTOCLO

Avec l'évolution des connaissances sur la physiopathologie de l'ORN, de nouvelles modalités de traitement ont été mises en place, notamment le traitement médicamenteux par PENtoxifylline, TOcophérol et CLOdronate (PENTOCLO) (109).
.
L'idée de ce traitement se base sur la théorie de la fibrose radio-induite de *Delanian et Lefaix* (63). C'est pourquoi, l'utilisation d'un médicament avec un effet anti-tumeur qui élimine les espèces réactives de l'oxygène, a été mise en place (63).

Le traitement PENTO

Dans ce protocole, deux médicaments sont utilisées : la PENtoxifylline et le TOcophérol (PENTO).

La pentoxifylline est un dérivé de la méthylxanthine et a différentes actions (138,139) :
- elle augmente l'apport d'oxygène en augmentant l'apport sanguin grâce à une dilatation des vaisseaux sanguins
- elle augmente la flexibilité des érythrocytes
- elle possède des propriétés anti-inflammatoires et une action antalgique
- enfin, elle permet une diminution de la fibrose.

De plus, la pentoxifylline inhibe l'effet du facteur de nécrose tumorale-A (qui joue un rôle dans la réponse aux infections et qui induit une inflammation) et augmente l'activité des collagénases (133,140).

Le tocophérol possède différentes formes (alpha, beta, gamma et delta). L'alpha-tocophérol (ou vitamine E) possède des propriétés anti-oxydantes qui inhibent l'agrégation plaquettaire (141) et il permet également une réduction de la fibrose (109). En effet, le tocophérol pourrait éliminer les espèces réactives de l'oxygène qui sont impliquées dans la pathogenèse des ORN.

La pentoxifylline et le tocophérol agissent en synergie comme de puissants anti-fibrotiques, ce qui permet une régression de 66% de la fibrose radio-induite après 12 mois de traitement (109).

Dans l'étude de *Delanian* (77), 89% des patients atteints d'ORN ont eu une réduction de l'os exposé après traitement par PENTO.

Patel (142) a étudié rétrospectivement 62 patients atteints d'ORN. Plusieurs protocoles de traitements ont été proposés : traitement par PENTO seul (25 patients) ou associé avec des antibiotiques (22 patients), traitement par débridement (10 patients), par résection (3 patients), ou par OHB (2 patients).
Chez les 25 patients traités uniquement par PENTO, une guérison de l'ORN a été observée chez 14 patients (56%). Cependant, quand ce traitement a été associé à des antibiotiques (dans les cas d'infections avérées), seulement 6 patients sur 22 ont eu une guérison de leur ORN (27%).

Ainsi, la majorité des patients traités ayant un stade précoce d'ORN, *Patel* conclut que le traitement par PENTO a un effet sur les ORN précoces. La réaction fibrotique de l'ORN serait donc limitée par ces médicaments anti-oxydants et anti-fibrotiques.
De plus, *Patel* (142) suggère que pour avoir plus d'efficacité avec le traitement PENTO, les infections doivent être traitées avant.

Cette idée est corroborée par *Delanian* (136), qui recommande un traitement par antibiotiques et anti-inflammatoires avant de commencer le traitement PENTO (ou PENTOCLO), afin de résoudre l'ostéite et d'améliorer l'effet du traitement.

La prescription de PENTO est la suivante (142) :
- 400 mg de pentoxifylline deux fois par jour
- associée à 1000 UI de tocophérol 1 fois par jour.

Ce traitement a cependant ses limites. En effet, selon *Kahenasa* (138), il ne serait pas assez efficace quand il est prescrit seul, pour les cas d'ORN qui se développent depuis longtemps.

<u>Le traitement PENTOCLO</u>

En plus de la pentoxifylline et du tocophérol, ce protocole de traitement inclut un nouveau médicament : le clodronate ; sa posologie étant de 1600 mg par jour. Il s'agit d'un bisphosphonate non azoté de nouvelle génération dont l'action principale est de limiter la résorption osseuse.

Le clodronate a différente actions (109,133,138) :
- il a une action anti-macrophagique
- il supprime l'activité ostéoclastique en réduisant la durée de vie des ostéoclastes
- il stimule la fonction ostéoblastique, favorisant ainsi la formation d'os
- il réduit la prolifération des fibroblastes
- il réduit l'expression des cytokines inflammatoires.

Pour résumer, le traitement PENTOCLO a des effets à plusieurs niveaux (23,136,143) :
- au niveau de l'inflammation (inhibition des cytokines pro-inflammatoires)
- au niveau du stress oxydatif (élimination des substrats réactifs de l'oxygène)
- au niveau de la MEC (inhibition de la prolifération des fibroblastes et de l'augmentation de l'activité des collagénases)
- au niveau de la résorption osseuse (réduction de l'activité et du nombre d'ostéoclastes et augmentation de la synthèse osseuse par les ostéoblastes)
- au niveau de la vasodilation et de la déformabilité des cellules sanguines.

Le clodronate est souvent utilisé dans les cas où les patients ne répondent pas favorablement au traitement PENTO (138). En effet, dans une étude de *Delanian* (77), du clodronate a été ajouté au traitement PENTO, pour les cas les plus sévères d'ORN. Le traitement par clodronate n'a montré aucune efficacité les 3 premiers mois, en revanche, 89% des patients ont complètement guéri après 6 mois de traitement.

Delanian (136) a aussi réalisé une étude sur 54 patients atteints d'une ORN et traités par PENTOCLO pendant 6 à 36 mois (associé à de la prednisone et de la ciprofloxacine pour aider à réduire les épisodes inflammatoires aigus intermittents). Au bout de 6 mois, 50% de guérison a été observé, à 1 an environ 2/3 de guérison et presque 100% de guérison après 2 ans. De plus, aucune reprise d'ORN n'a été observée mais une séquestrectomie a été nécessaire chez 2/3 des patients. *Delanian* (136) conclut donc que ces résultats sont prometteurs, et que le traitement des ORN par PENTOCLO semble efficace.

Delanian (65) précise également que le traitement par PENTOCLO a une bonne tolérance et qu'il n'a aucun effet indésirable significatif. Il s'agit d'un traitement facile à administrer, de faible coût, avec une innocuité favorable.

Dans l'étude de *Gallegos-Hernandez* (36), 3 patients atteints d'ORN ont été traités avec le protocole PENTOCLO. Sur un court suivi, ces 3 patients ont présenté une stabilité de l'ORN.

Dans sa revue de la littérature, *Martos-Fernandez* (140) conlut que la combinaison de pentoxifylline, tocophérol avec ou sans clodronate est efficace dans le traitement des ORN mandibulaires (bien que les données de la littérature soient rares).
En effet, le pourcentage de guérison complète, ou de signes d'amélioration clinique, est supérieur à 60% dans la plupart des études, avec une moyenne de guérison allant de 6 à 13 mois. Ainsi, pour *Martos-Fernandez* (140), ce traitement est bien toléré par les patients et est prometteur dans la prise en charge des ORN.

Il n'existe actuellement aucun consensus sur les doses thérapeutiques optimales ou sur la plus courte durée de traitement ; mais la posologie la plus couramment utilisée est la suivante (140):

- 800 mg par jour de pentoxifylline pendant 3 à 6 mois
- 1000 UI par jour de tocophérol pendant 3 à 6 mois
- 1600 mg par jour de clodronate pendant 3 à 6 mois.

Ces études préliminaires sur le PENTOCLO sont prometteuses, mais des recherches supplémentaires sont nécessaires pour appréhender totalement le potentiel de ce traitement pour l'ORN (109).

VI.1.3 Traitement avec du plasma

Le Plasma Riche en Plaquettes (PRP) est la portion de sang contenant un concentré de plaquettes riches en facteurs de croissance mitogènes tels que (144) :

- les facteurs de croissance dérivés des plaquettes (ou Platelet Derived Growth Factors, PDGFs)
- le facteur de croissance de transformation β (Transforming Growth Factor beta, TGFβ)
- le facteur de croissance épidermique (Epidermal Growth Factor, EGF)
- le facteur de croissance insuline-like (Insuline like Growth Factor IGF)
- le facteur de croissance vasculaire endothélial (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF).

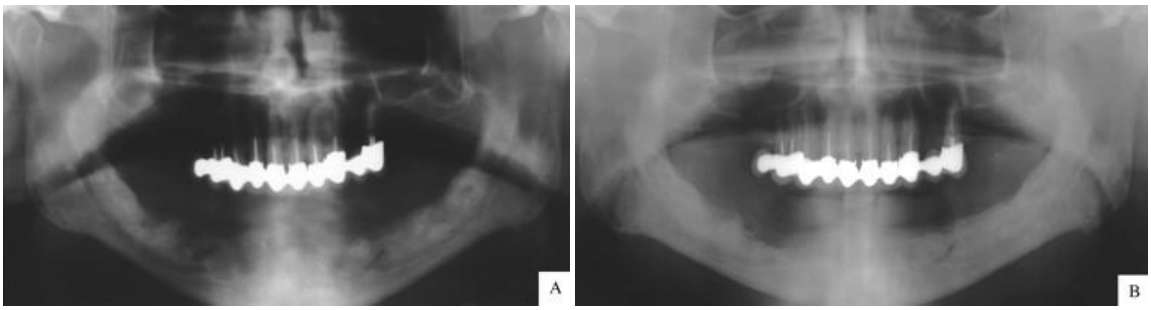
Dans un tissu sain avec une vascularisation adéquate, ces voies sont naturellement actives. Malheureusement, ce n'est souvent pas le cas dans les tissus irradiés. Ainsi, l'utilisation du PRP permet d'introduire les facteurs manquants et nécessaires pour stimuler différentes voies. Ces dernières conduisent alors à l'expression génétique et à la production des protéines nécessaires à la guérison (144).

Il est important de souligner l'importance d'un débridement adéquat pour éliminer l'os nécrosé, et ainsi permettre aux facteurs de croissance de recruter les cellules et les vaisseaux ostéogéniques dans l'os sain (144).

Il a été suggéré que l'utilisation de PRP, provenant d'une source autologue, peut ré-activer le processus de guérison de l'ostéogenèse. Cela serait dû à sa teneur élevée en facteur de croissance mitogènique et ostéogénique (144).
Dans le cas d'un prélèvement autologue, un prélèvement sanguin est réalisé chez le patient avant toute chirurgie ; le prélèvement est ensuite centrifugé pour séparer le PRP des globules rouges.

L'étude de *Gallesio* (145) évalue l'efficacité d'une approche biologique du traitement de l'ORN à l'aide de plasma avec le protocole FRPC-Endoret. Dix patients atteints d'ORN ont été traités par débridement de l'os nécrosé par US, suivi d'une application de plasma riche en facteurs de croissance, pour améliorer et accélerer la cicatrisation des tissus mous.
Concernant les résultats, tous les cas ont été traités avec succès. En effet, aucune complication per et post-opératoire n'est survenue ; il n'y a pas de signe d'infection persistante ou d'os exposé.
Ainsi, pour *Gallesio* (145), l'utilisation de plasma riche en facteur de croissance est bénéfique en complément d'une chirurgie pour traiter l'ORN, afin d'améliorer la vascularisation et l'épithélialisation des tissus.

Dans l'étude de *Scala* (144), du gel de plasma autologue riche en plaquette, a été introduit pendant une chirurgie reconstructrice chez un patient atteint d'ORN. *Scala* suppose alors que les facteurs de croissance concentrés dans le PRP peuvent améliorer la régénération osseuse, au niveau de la zone d'os nécrosé, en recrutant des vaisseaux et en améliorant la migration cellulaire à partir du tissu osseux sain environnant.
Après un suivi post-opératoire de 2 ans, une reprise de la continuité osseuse mandibulaire avec une réparation complète des défauts nécrotiques, a été observée (*cf. figure 16*).



<u>Figure 16 :</u> Radiographie panoramique pré-opératoire d'une ORN mandibulaire avec défauts osseux (A) ; radiographie panoramique post-opératoire après chirurgie mandibulaire reconstructrice associée à du plasma riche en plaquettes (B) ; (issues de l'étude de Scala (144)*).*

Selon *Scala* (144), l'utilisation de PRP associée à des stratégies conservatrices pour traiter l'ORN, pourrait réduire le recours à des interventions invasives, telles que la résection et la reconstruction mandibulaire avec des lambeaux.

VI.1.4 L'oxygénation hyperbare

En 1973, *Mainous* (146) a été le premier à suggérer l'utilisation de l'Oxygénation HyperBare (OHB) pour traiter l'ORN. Par la suite, cette thérapie a été justifiée et détaillée par *Marx* en 1983 (143). Ce traitement s'appuie donc sur la théorie de *Marx* (22) « hypoxie, hypocellularité, hypovascularisation » ; une haute tension en oxygène est administrée aux patients pour améliorer la cicatrisation.
Marx a donc définit trois stades d'ORN (*cf. tableau 15*) en fonction de la réponse à un traitement d'OHB de 30 sessions, à 2,4 AT (Atmoshère Technique), une fois par jour et 5 fois par semaine, pour une durée totale de 90 minutes (143).
Les patients répondant bien au traitement peuvent continuer jusqu'à 40 plongées (147).

	stade ORN	Réponse à 30 sessions d'OHB
Marx 1983 (143)	stade I	si amélioration, rajout de 30 sessions supplémentaires
	stade II	si absence de réponse : séquestromie et 30 sessions supplémentaires
	stade III	si fracture pathologique, fistule oro-cutanée, image radiographique de résorption du bord inférieur osseux : 30 sessions supplémentaires + mandibulectomie
	stade III-R	30 sessions supplémentaires + mandibulectomie suivie de 20 sessions

Tableau 15 : Classification de l'ORN selon Marx (143) *en fonction de la réponse à 30 sessions d'OHB.*

Objectifs et mode d'action

Le principe de l'OHB est basé sur l'inhalation d'oxygène pur (100%) dans un environnement avec une pression atmosphérique supérieure à la pression actuelle (au niveau de la mer, soit 1 atmosphère) (131). Les sessions se déroulent dans une chambre hyperbare fermée hermétiquement.
Le traitement peut être délivré dans une chambre monoplace pressurisée avec de l'oxygène ou dans une chambre plus grande multi-place pressurisée avec de l'air. Dans ce dernier cas, le patient reçoit alors l'oxygène par le biais d'un masque (118).

L'OHB a plusieurs actions (74,131,147,148):
- elle augmente la pression partielle en oxygène dans les tissus sanguins, ce qui améliore donc la diffusion de l'oxygène dans les tissus hypoxiques
- elle stimule le processus d'ostéogenèse de part cette augmentation du gradient d'oxygène
- elle stimule la synthèse de collagène et la prolifération des ostéoblastes dans les zones irradiées
- elle stimule aussi l'angiogénèse par l'augmentation de l'expression du facteur de croissance VEGF *(Vascular Endothelial Growth Factor*).

Ainsi, elle faciliterait la cicatrisation des plaies en favorisant la régénération osseuse et l'épithélialisation des tissus buccaux (111). De plus, l'OHB peut également être bactéricide ou bactériostatique pour de nombreux pathogènes (149).

Complications et inconvénients

Les complications du traitement par OHB sont peu fréquentes mais elles peuvent inclure (25,118) :

- un barotraumatisme au niveau pulmonaire et otique pouvant conduire à une embolie
- une myopie transitoire
- des crises d'épilepsie
- un pneumothorax.

De plus, l'OHB est contre-indiquée chez les patients atteints d'une maladie pulmonaire obstructive chronique, de problèmes au niveau de l'oreille interne, d'une maladie cardiaque chronique et chez les patients claustrophobes (126).

L'OHB possède aussi des inconvénients (111,118,133) :

- le coût du traitement est relativement élevé, environ 36000 euros pour 30 sessions
- c'est une thérapie incommode et peu disponible (très peu d'hôpitaux possèdent ce type d'équipement)
- elle impose au patient d'être disponible car le traitement nécessite parfois plusieurs visites par jour.

Données de la littérature

L'OHB peut être utilisée en monothérapie ou en adjonction d'une chirurgie avec des sessions réalisées avant et après la chirurgie (111,150).

Cependant, *Marx* (143) conclut dans son étude que la thérapie par OHB seule ne peut pas induire une guérison des sites nécrosés. Pour lui, le traitement de l'ORN le plus efficace serait de combiner l'OHB à une chirurgie pour retirer l'os nécrosé. Cette observation a aussi été supportée par plusieurs auteurs (41,53,99).

Ainsi, l'OHB est souvent associée à d'autres traitements. Par exemple, pour certains auteurs, la prise en charge des ORN à l'aide d'antibiotiques, d'un traitement local et/ou d'OHB, ne serait efficace que dans 25% à 44% des cas (52,53).

Plusieurs auteurs ont donc étudié l'OHB pour traiter l'ORN :

- pour *Bessereau* (151), l'OHB ne devrait pas être recommandée dans le cadre du traitement de l'ORN, excepté dans les cas où les patients doivent subir une résection et une reconstruction chirurgicale
- l'étude d'*Annane* (150) a été interrompue précocément car il n'y avait pas de preuves de l'utilité de l'OHB face à un placebo (19% de résolution avec l'OHB contre 32% de résolution avec le placebo) ; cependant, cette étude n'aurait pas suivi le régime de traitement habituel des ORN, et dans ce cas, elle ne serait pas comparable aux autres études (133)
- suite à son analyse de littérature, *Sultan* (111) ne recommande pas l'utilisation de l'OHB pour le traitement de l'ORN
- cependant, *Sultan* (111) nous rapporte que *the Royal College of Surgeons of England* et *the British Society fors Disability and Oral Health* ont publié en 2012 une directive

clinique sur la prévention et le traitement de l'ORN selon laquelle l'OHB pourrait être envisagée dans les cas d'ORN sévères
- selon *Raggio* (132), l'utilisation systématique de l'OHB n'est pas corroborée dans la littérature mais elle peut être justifiée chez certains patients
- dans l'étude d'*Owosho* (26), un patient atteint d'ORN a été traité avec de l'OHB et un rinçage à la chlorhexidine à 0,12 % ; suite à ce traitement une guérison complète de l'ORN a été obtenue après 80 plongées.

Les données de la littérature au sujet de l'utilisation de l'OHB pour prévenir ou traiter l'ORN, restent controversées et peu concluantes (111). Il y a une variabilité entre les résultats des différentes études mais il en ressort que l'utilisation de l'OHB ne peut être généralisée pour traiter l'ORN et qu'elle doit s'appliquer au cas par cas (10,122,150).

L'approche multimodale du traitement de l'ORN avec de la chirurgie associée à de l'OHB est plus documentée (133). Cependant, compte tenu des résultats divergents de la littérature, la mise en place de protocoles normalisés pour l'utilisation de l'OHB en parallèle de la chirurgie, semble compromise.

VI.1.5 La thérapie par ultrasons

Les UltraSons (US) sont des ondes sonores dont la fréquence est supérieure à celle audible pour l'homme, soit environ 20 kHz.
C'est en 1992 qu'*Harris* (135) a introduit les US pour traiter les ORN. Selon lui, les US permettraient une revascularisation des sites d'ORN mandibulaires (135). Dans son étude sur 21 cas d'ORN, les US étaient appliqués 15 min par jour sur la peau recouvrant le site de l'ORN mandibulaire, avec 40 à 100 applications et une moyenne de 55 applications. Ainsi, 48% des cas d'ORN ont montré des signes de cicatrisation quand ils ont été traités par débridement et US.

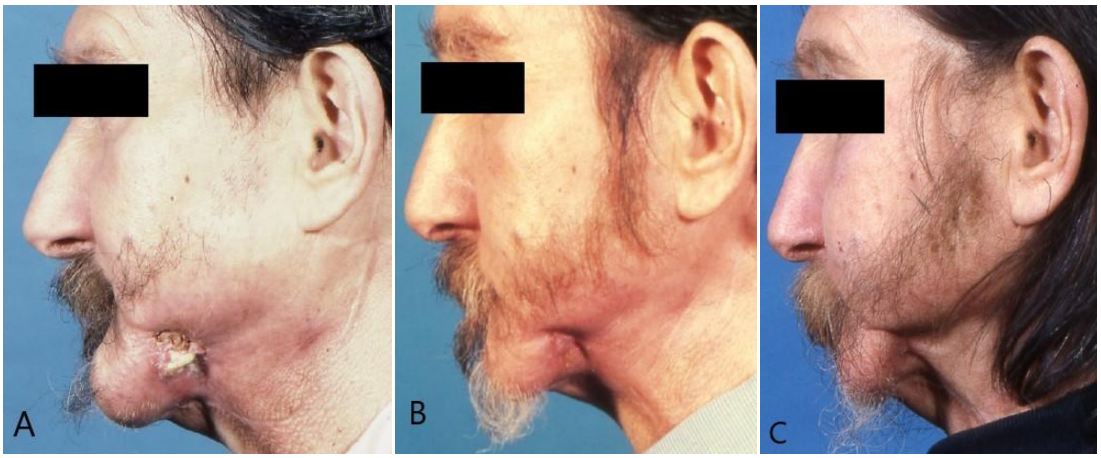
L'utilisation d'US avec des fréquences de 45 kHz et des faibles intensités de 27 à 39 mW/cm², a été introduite en 1997 (152). Ces US ont une profondeur de pénétration plus importante sans induire de dommages intra-vasculaires. Le protocole conseille 40 à 50 sessions de 10 minutes d'US (152).

Aujourd'hui, *Rice* (133) rapporte un protocole de traitement avec des fréquences de 3 MHz, 10 à 15 minutes par jour, pendant une période de 40 à 100 jours.

L'intérêt des US est qu'ils favorisent l'angiogenèse en améliorant la circulation de l'oxygène grâce à un effet vasodilatateur (118).
Les US peuvent être utilisés en préventif, de plus, ils sont mieux tolérés et possèdent moins de complications que l'OHB (25).

Cette technique de traitement peut être une option plus rentable que la thérapie par OHB, de part la plus grande disponibilité des machines dans les hôpitaux (133).

Les US vont donc favoriser la cicatrisation des tissus, comme le montre le cas d'ORN illustré ci-dessous, traité par US à ondes courtes (*cf. figure 17*).



<u>Figure 17 :</u> Vue exobuccale d'une ORN mandibulaire gauche avant traitement par ultrasons à ondes courtes (A), à 6 semaines (B) et à 10 semaines (C) après traitement (issue de l'étude de Chrcanovic (118)*).*

VI.1.6 Débridement et séquestrectomie

Dans certains cas, les petites lésions peuvent être débridées superficiellement (147). Ainsi, plus de la moitié de ces lésions précoces peuvent être traitées de cette manière (8,148). Ces débridements mineurs permettent d'éliminer les bords tranchants de l'os nécrosé ainsi que les surfaces dentaires tranchantes (134).

Quand l'os se nécrose, des séquestres osseux apparaissent. Il s'agit d'une partie de l'os qui se sépare de l'os sain au cours d'un processus de nécrose. En effet, la séquestration est une réaction de défense du corps durant laquelle un tissu de granulation cicatriciel se forme pour isoler une zone infectée et la séparer du reste du corps (118).

Les débris d'os nécrosé doivent être irrigués et des petits séquestres osseux peuvent se retirer spontanément. Il est aussi préconisé de retirer doucement les débris sans intervention chirurgicale (118).

Pour quelques auteurs cette technique faciliterait la guérison de certaines lésions et éviterait une rechute (113,118).
Pour *Chopra* (50), la réalisation d'une séquestrectomie limitée permet d'améliorer significativement le taux de guérison pour les stades I et II d'ORN (en comparaison avec le stade III d'ORN).
Curi (99) préconise les séquestrectomies quand les séquestres sont identifiés par radiographie.
Selon *Harris* (135), le retrait des séquestres osseux facilite la guérison et l'épithélialisation secondaire des tissus.

Limites des traitements conservateurs

Un des traitements conservateurs optimal peut comprendre des médicaments anti-fibrotiques associés à des antibiotiques, de l'OHB et dans les cas ultimes une séquestrectomie (131).

En comparaison, les ORN maxillaires répondent plus favorablement aux traitements conservateurs. Le plus souvent, des traitements conservateurs et des séquestrectomies locales suffisent à traiter des cas avancés d'ORN maxillaire (133).

Cependant, malgré un dépistage et un traitement précoce, la progression de l'ORN à un stade plus avancé est parfois inévitable, ce qui nécessite l'emploi de traitements plus invasifs.
En effet, chez les patients présentant une ORN symptomatique et ne répondant pas de manière adéquate à un traitement conservateur, ou chez les patients avec une ORN extensive, il faut envisager une intervention chirurgicale.

Dans les cas où la guérison de l'ORN n'est pas complète, mais asymptomatique avec des fonctions préservées, cette situation peut être acceptable pour les patients très âgés ou ceux qui souhaitent éviter la chirurgie (53).

Ainsi, dans les cas d'ORN avec un stade avancé ou d'ORN réfractaires aux traitements conservateurs, le traitement chirurgical (résection mandibulaire avec reconstruction) reste la seule option thérapeutique (77,133).

VI.2 Traitements chirurgicaux des ORN

VI.2.1 Les chirurgies de résection de l'ORN

Les traitements par chirurgies sont plus efficaces pour stopper la progression active de l'ORN par rapport aux traitements conservateurs, mais au prix d'une morbidité plus importante (109).

Les options chirurgicales mandibulaires comprennent (118,133):
- les séquestrectomies importantes
- les alvéolectomies avec fermeture primaire
- la fermeture des fistules oro-cutanées
- les résections larges telles que les résections segmentaires.

Ces approches chirurgicales peuvent être complétées par un traitement avec des antibiotiques locaux ou systémiques, un traitement par PENTO, des bains de bouche, une thérapie par US ou par OHB (111,118).
Concernant l'OHB, pour *Sultan* (111), il y aurait de meilleurs résultats dans le traitement des ORN quand les thérapies chirurgicales conventionnelles sont réalisées seules, sans OHB associée.

Le principal problème pour le chirurgien est l'absence de séparation entre l'os vital et l'os non vital. Il n'y a pas de séquestration à cause d'un défaut au niveau des ostéoclastes qui ne peuvent pas cliver correctement les deux types d'os (135).
C'est pourquoi, avant toute intervention, un scanner ou une IMR (Imagerie par Résonance Magnétique) doit être réalisé afin de déterminer les marges de résection (147).

Cependant, certaines marges de résection ne pourront être déterminées que pendant l'intervention (*cf. figure 18*) (153). Les marges de la résection sont généralement supérieures à 1 cm de part et d'autre de la zone nécrotique, laissant un os sain et bien vascularisé (154).
Des limites insuffisantes peuvent induire une récidive de nécrose osseuse et des limites trop larges seront trop mutilantes pour le patient.

Une trachéotomie temporaire est systématiquement pratiquée pour permettre une alimentation parentérale jusqu'à obtention d'une bonne cicatrisation des muqueuses (154).

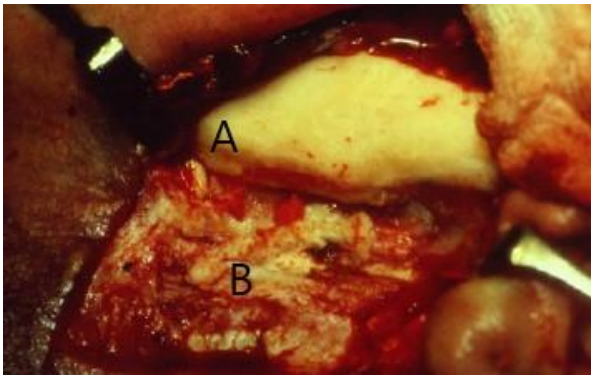


Figure 18 : Aspect clinique d'un os sain (A) et d'un os nécrosé (B) (118).

Ainsi, dans les cas les plus extrêmes, une large résection ou une hémimandibulectomie est réalisée (118).

Ces résections larges de la mâchoire concernent, avant tout, les cas d'ORN avancées ou réfractaires. Ainsi, ce type de chirurgie est préconisée en présence (133,136) :

- d'une cellulite
- d'une exposition osseuse importante (17 ± 8 mm)
- d'une ostéolyse du bord inférieur de la mandibule
- d'une fracture mandibulaire pathologique avec ou sans déplacement osseux
- d'une fistule oro-cutanée
- d'un échec des traitements conservateurs.

Malheureusement, ce type d'intervention est associée à une altération de la forme et de la fonction de la cavité buccale (et de l'oropharynx), entraînant une détérioration importante de la qualité de vie du patient (42).

Cependant, les taux de guérison les plus élevés pour les ORN avancées sont obtenus suite à une séquestrectomie extensive, comme une mandibulectomie segmentaire par exemple (155).

VI.2.2 Les chirurgies de reconstruction

Dans les cas d'ORN avancée ou réfractaire, le traitement chirurgical reste la seule option disponible, suivie de techniques de reconstruction microvasculaire pour l'os et les tissus mous (133). Ainsi, le but de ces traitements est à la fois curatif, fonctionnel et esthétique (154).
En effet, les pertes osseuses segmentaires importantes et les défauts des tissus mous doivent être reconstruits afin de restaurer la continuité mandibulaire (156).
Il est préférable que la réparation soit réalisée avec un os qui possède sa propre irrigation grâce à un lambeau vascularisé (118).

Les techniques de reconstructions comprennent (153,154) :

- l'utilisation de plaque d'ostéosynthèse en titane
- des greffes osseuses autogènes
- des lambeaux régionaux pédiculés ou des lambeaux libres (avec une anastomose artérielle et veineuse).

Malgré les progrès en chirurgie, de telles procédures comportent toujours des risques tels que (154) :

- la perte du lambeau
- l'apparition d'un orostome (communication entre la cavité buccale et la peau du cou)
- une morbidité au niveau du site donneur
- des séquelles fonctionnelles ou des séquelles esthétiques.

Dans l'étude de *Baron* (154), l'intervalle moyen entre l'apparition de l'ORN et la reconstruction mandibulaire est de 2,7 ans (10 mois à 6 ans).

<u>Objectifs</u>

La mandibule contribue à la stabilité des voies respiratoires, à la mastication, à la déglutition et à la parole. De plus, elle détermine la forme du visage inférieur et a un impact esthétique important (147).

Les objectifs de reconstruction fonctionnelle de la mandibule comprennent la conservation de l'articulation temporo-mandibulaire, avec un maximum d'ouverture buccale, et le maintien de l'occlusion.
Quant aux objectifs de reconstruction esthétique, ils comprennent la préservation de la symétrie, de la hauteur du visage et du menton inférieur (153).
De plus, les tissus mous déficients doivent être éliminés pour permettre le port d'une prothèse dentaire (118).

De manière générale, les patients avec des défauts latéraux ou hémi-mandibulaires, ont une meilleure élocution et un meilleur rendu esthétique que les patients avec un défaut central (147).

VI.2.2.1 Les greffes osseuses

Les greffes autogènes ont longtemps été considérées comme le gold standard des techniques de régénération osseuse (157).
La reconstruction de la mandibule avec une greffe osseuse doit donc permettre une restauration de la continuité osseuse, de la hauteur alvéolaire et de la forme du visage.
Aujourd'hui, il existe des substituts osseux et des cytokines angiogéniques qui sont conçus pour améliorer les techniques de greffes et l'intégration du greffon. Cela peut également être une alternative aux prélèvements osseux pour éviter une chirurgie au niveau du site donneur (157).

VI.2.2.2 Les lambeaux régionaux

Suite à une résection chirurgicale, une couverture immédiate des tissus mous peut être obtenue par un lambeau myo-cutané pédiculé (la fermeture primaire des berges étant souvent impossible).

Les lambeaux régionaux pédiculés couramment utilisés sont (8,147) :

- le lambeau myo-cutané du grand pectoral
- le lambeau dorsal latéral
- le lambeau trapèzoïdal
- le lambeau sterno-cleido-mastoïdien (dans certains cas particuliers).

Un lambeau du muscle temporal peut être utilisé dans les cas de reconstruction de la cavité orale postérieure et un lambeau naso-labial peut être utilisé pour les expositions antérieures (135).

Le lambeau buccal adipeux

Il s'agit d'un lambeau local polyvalent situé dans la cavité buccale. L'avantage de ce lambeau est qu'il est richement vascularisé (artère faciale, vaisseaux faciaux transverses, branches de l'artère maxillaire interne) (158).
Ce lambeau est habituellement utilisé pour fermer les communications oro-nasales ou oro-antrales.
Son utilisation est limitée à la partie postérieure de la mandibule ou du maxillaire car il ne peut pas s'étirer jusqu'à la partie antérieure. Cependant, ce lambeau a une faible morbidité et est facile à mettre en place (158).

Dans l'étude de *Nabil* (158), 10 cas d'ORN ont été traités avec une combinaison de séquestrectomie et de lambeau buccal adipeux. L'utilisation de ce type de lambeau s'est avéré être efficace dans 86% des stades intermédiaires d'ORN mais dans aucun des cas d'ORN sévères. Le taux de succès global est de 60%.

VI.2.2.3 Les lambeaux libres

Pour *Rayatt* (8), une résection radicale de l'os nécrosé, suivie d'une reconstruction immédiate par lambeau libre, est souvent la meilleure option pour le traitement des ORN avancées.
Selon *Sathasivam* (24), une reconstruction avec un lambeau libre vascularisé aurait des résultats plus favorables pour reconstruire le site, après une mandibulectomie marginale.

L'utilisation de lambeau permet un apport de tissus mous non irradiés avec une irrigation sanguine intacte, afin de couvrir le site de chirurgie (118).

Avant toute intervention, il faut s'assurer qu'il y ait assez de stock d'os mandibulaire ou maxillaire pour la reconstruction. Il en est de même pour les tissus mous du lambeau car il en faudra une quantité suffisante et les vaisseaux sanguins du lambeau devront avoir un diamètre suffisant et être assez longs (153).

Des complications majeures post-opératoires nécessitent une intervention chirurgicale entre 0 et 32% des cas. Entre 0 et 14% des cas, ces complications majeures peuvent mener à une perte partielle ou totale du lambeau libre, ce qui nécessitera un second lambeau libre ou un lambeau régional myo-cutané (98,150,153).

Des complications mineures peuvent survenir dans 8 à 30% des cas ; par exemple il peut y avoir des problèmes de cicatrisation au niveau du site donneur, une infection ou la formation d'une fistule oro-cutanée (98,150,153).

Par la suite nous allons détailler différentes sortes de lambeaux libres :

- les lambeaux ostéo-fascio-cutanés
- les lambeaux de tissus mous
- les doubles lambeaux.

VI.2.2.3.1 Les lambeaux libres ostéo-fascio-cutanés

Les lambeaux osseux libres vascularisés seraient les plus efficaces en termes de reconstruction. Les sites donneurs peuvent être au niveau (133) :

- du radius
- de la scapula
- de la fibula
- de la crête illiaque.

Le lambeau radial de l'avant-bras

Ce lambeau a une anatomie vasculaire constante et reproductible, avec des vaisseaux longs et larges.
Un des avantages de ce lambeau est la présence d'un système veineux superficiel et profond, ainsi que la possibilité de faire différentes formes de lambeau (147).
Les inconvénients sont le stock d'os limité, le risque de fracture lors du prélèvement du lambeau et le fait de sacrifier une des artères majeures de l'avant-bras pour le lambeau (cela pouvant compromettre l'irrigation de la main) (147).

Le lambeau de scapula

Il s'agit d'un lambeau fiable avec une vascularisation constante, un pédicule d'une longueur et d'un calibre suffisant.
Ce lambeau est de plus en plus utilisé dans les reconstructions post-chirurgicales de l'ORN car il est possible de prélever différents types de tissus irrigués par un seul système vasculaire (peau, graisse, muscle, os).
De plus, la couleur de la peau au niveau de l'épaule correspond mieux à celle de la tête et du cou. Il s'agit aussi d'un lambeau où la peau ne possède pas de poils chez la plupart des individus (147).

L'un des inconvénients est la nécessité d'un possible autre lambeau de peau pour refermer le site donneur. De plus, la position du site de prélèvement impose au patient de se coucher sur le côté et non sur le dos, ce qui peut compromettre la reconstruction de la mandibule et la position des tissus mous.

Le lambeau de fibula

Il s'agit du premier choix de site de prélèvement en raison de la qualité et de la quantité d'os disponible (133). Ce lambeau peut inclure des muscles, des fascias, et si cela est nécessaire de la peau (147).

En comparaison avec les autres lambeaux, celui-ci est supérieur en termes de longueur d'os et de vascularisation. En effet, il possède un os long et unique, vascularisé par des segments artériels segmentaires de l'artère péronière.

Baron (154) a étudié l'efficacité d'une chirurgie de reconstruction par lambeau libre de fibula en terme de douleur, de suppuration et de résultats fonctionnels.
Chez 4 patients traités sur 5, le lambeau a une bonne vitalité. De plus, l'infection et la douleur sont résolues chez tous les patients. Quand aux résultats fonctionnels, ils sont satisfaisants chez 4 patients sur 5, et aucune récurrence d'ORN n'a été signalée.
Ainsi, pour *Baron*, les lambeaux libres de fibula micro-anastomosés semblent être la méthode de reconstruction de choix dans les cas d'ORN avancées.

Le lambeau libre de fibula est également favorisé en cas de reconstruction pour *Girish* (159). En effet, la longueur osseuse est comprise entre 20 et 30 cm et de multiples ostéotomies sont possibles afin de reproduire les angles et contours mandibulaires (*cf. figure 19*). De plus, la morbidité du site donneur est très faible.

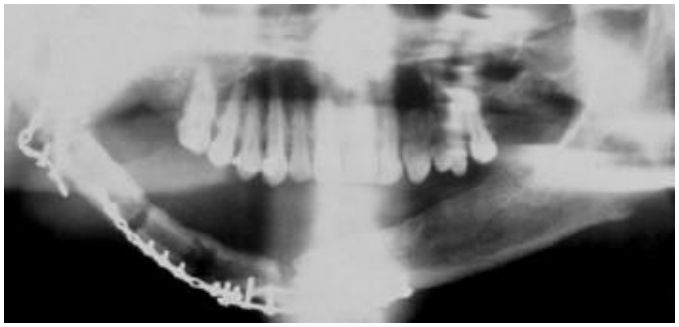


Figure 19 : Reconstruction par greffe osseuse de fibula vascularisée après une résection mandibulaire partielle droite (118).

Le lambeau de crête iliaque

Il est couramment utilisé dans les cas de reconstruction mandibulaire car il possède assez d'os cortical et spongieux.
De plus, il a une forme optimale courbe pour recréer une forme de mandibule. Une hauteur de 2 cm est nécessaire pour réaliser une reconstruction optimale.
Ce lambeau est alimenté par les vaisseaux iliaques circonflexes profonds. Cependant, il peut y avoir des complications au niveau du site donneur dans 10 à 25% des cas (147).

VI.2.2.3.2 Les lambeaux libres de tissus mous

Pour restaurer la continuité osseuse mandibulaire, un lambeau osseux est le plus favorable. Cependant, cela n'est pas toujours nécessaire et il est possible d'obtenir des résultats satisfaisants d'un point de vue esthétique et fonctionnel avec un lambeau libre de tissus mous (dans les cas de reconstructions mandibulaires postérieures) (147).

Le lambeau du rectus abdominal

Il s'agit d'un lambeau fiable avec une faible morbidité et peu de complications. Il est facile à prélever et possède des gros vaisseaux. Cependant, quand il est utilisé, il est possible d'observer un défaut au niveau de l'angle mandibulaire et l'occlusion dentaire peut être imparfaite (147).

Le lambeau antéro-latéral de la cuisse

L'anastomose de ce lambeau est facilitée grâce à ses larges et longs vaisseaux sanguins. De plus, il est possible d'ajuster son épaisseur. Le site donneur est important et il est habituellement possible de refermer ce site avec une suture primaire (147).

VI.2.2.3.3 Les doubles lambeaux libres

Les tissus mous attachés à un lambeau osseux libre ne sont pas toujours assez larges et mobiles pour parfaire la reconstruction.
C'est pourquoi, il est parfois nécessaire de rajouter un second lambeau libre pour permettre une reconstruction adéquate. La mise en place est alors facilitée et cela permet une meilleure reproduction des volumes anatomiques.

Les indications d'un tel lambeau sont (147) :

- une résection de peau importante ou la présence d'une radiodermite au niveau du cou qui a été excisée
- une résection extensive des muqueuses du voile du palais, de la paroi pharyngée latérale, d'une partie de la langue, du plancher de la bouche, une dissection des fosses ptérygoïdes et une ouverture du sinus
- un défaut osseux mandibulaire très important avec perte des tissus sus et sous-jacents
- l'anticipation des difficultés d'insertion d'un seul lambeau de part la structure du défaut osseux.

Il n'est pas conseillé de connecter le deuxième lambeau en distal du premier car en cas de problème sur un lambeau, le deuxième pourrait être perdu.

Ainsi, il est possible qu'une greffe de peau soit réalisée pour recouvrir le site de chirurgie (*cf. figure 23*) après une reconstruction de la mandibule (*cf. figure 19*).

Dans son étude rétrospective, *Rommel* (160) a examiné les données de 15 patients atteints d'une ORN sévère et bénéficiant d'une hémi-mandibulectomie droite suivie d'une chirurgie de reconstruction avec un double lambeau libre. Un des cas est illustré ci-dessous (*cf. figure 20, 21 et 22*).
Un lambeau libre fibulaire a été combiné à un autre lambeau libre (lambeau antérieur ou latéral de la cuisse ou lambeau radial de l'avant bras) et fixé par des plaques d'ostéosynthèse.

Suite à l'intervention chirurgicale, une cicatrisation suffisante a été observée chez tous les patients. Le taux global de réussite est de 93,3% et 3 révisions d'anastomoses ont été nécessaires.
Ainsi, pour *Rommel* la technique de reconstruction par double lambeaux libres (un lambeau fibulaire obligatoire) est une solution chirurgicale adaptée pour le traitement des ORN réfractaires.

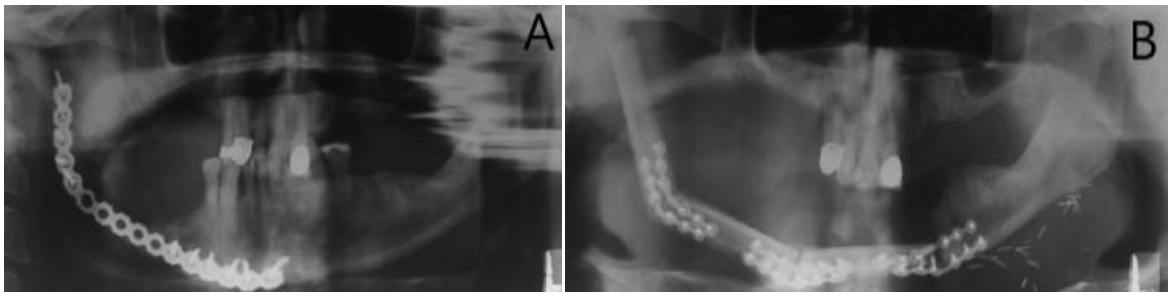


Figure 20 : Radiographies panoramiques pré-opératoire (A) et post-opératoire (B) après hémi-mandibulectomie droite et chirurgie de reconstruction mandibulaire droite avec double lambeau libre (issu de l'étude de Rommel (160)*).*

Figure 21

Figure 22

Figure 23

Figure 21 : Vue endo-buccale à 6 semaines post-opératoire après une chirurgie de reconstruction mandibulaire droite par double lambeau libre (issu de l'étude de Rommel (160).
Figure 22 : Vue exo-buccale à 6 semaines post-opératoire après une chirurgie de reconstruction mandibulaire droite par double lambeau libre (issu de l'étude de Rommel (160).

Figure 23 : Greffe pariétale de peau après une résection et une reconstruction partielle mandibulaire droite (118).

VII. DISCUSSION

Incidence de l'ORN

La définition et le diagnostic des ORN sont très variables, il est donc possible que des ORN aient été surdiagnostiquées dans certains cas. En effet, de nombreuses études considèrent l'ORN uniquement comme une zone d'os exposée sans tenir compte du temps d'exposition ou de l'état de l'os sous-jacent. De plus, certaines études n'utilisent pas d'échelles de classification et se contentent de rapporter si l'ORN est présente ou non (37).

La plupart des études antérieures ont utilisé la fréquence relative comme paramètre d'évaluation du risque d'ORN, mais cette évaluation peut être imprécise. En effet, des aspects importants, tels que le taux de survie spécifique de la maladie ou la fin de la période d'observation de chaque patient, ont souvent été ignorés dans le calcul de cette fréquence relative.
A l'inverse, le calcul de l'incidence cumulative prend en compte ces différents aspects dans l'analyse du risque d'ORN. Par exemple, dans l'étude de *Kuhnt* (66), si les décès avaient été inclus dans la cohorte, l'incidence cumulative de l'ORN serait de 12,4 %, comparativement à la fréquence relative qui est de 6,6 %.

Selon les études, la période de suivi n'est pas la même. Cette période devrait être étendue jusqu'à 7-8 ans après la RT, car des ORN peuvent survenir de nombreuses années après celle-ci (et par conséquent certains cas d'ORN sont sous diagnostiqués).
Ainsi, la période de suivi doit être suffisamment longue dans des études publiées, afin d'avoir des résultats plus représentatifs du taux réel d'ORN et une estimation plus précise du risque (37).
Par exemple, dans l'étude de *Monnier* (31), tous les cas d'ORN spontanées se sont produits au cours du deuxième pic d'incidence, soit 3 ans après la RT.
Cela suggère que le risque réel de développer une ORN dure toute la vie du patient et peut être augmenté par des facteurs de risque chez les survivants de longue date (en comparaison avec les patients qui meurent prématurément).

Les facteurs de risques

Notre analyse de la littérature comporte une grande majorité d'études rétrospectives. Ainsi, à l'instar de *Sathasivam*(24), la plupart des auteurs rencontrent des difficultés à obtenir des données médicales chez tous les patients. De plus, l'exactitude des données dépend de la tenue des dossiers cliniques. Il faudrait idéalement minimiser les erreurs dans les données médicales et assurer un niveau de continuité dans la gestion des informations relatives au patient.

Il y a un manque évident d'études qui identifient les facteurs associés spécifiquement au développement de l'ORN mandibulaire. Cependant, ces facteurs ne sont pas indicatifs de la sévérité de l'ORN (50). De plus, il y a peu de données sur la RT utilisée dans les études.

Plusieurs facteurs ont été suggérés comme étant associés au développement de l'ORN. Il y a les facteurs de risque locaux et les facteurs de risque systémiques (15,26,70,72). Mais ces facteurs de risque peuvent également être répartis en 5 catégories :

- les facteurs liés au patient
- les facteurs liés au statut dentaire
- les facteurs liés à la tumeur
- les facteurs liés au traitement de la tumeur
- les autres facteurs traumatiques.

Les différents facteurs de risque mis en évidence dans notre étude sont résumés dans le *tableau 16*. Notre analyse confirme donc que l'ORN a une étiologie multifactorielle avec des facteurs déclenchants externes et internes (30).

L'identification de ce profil de patient comme étant un groupe à haut risque, offre la possibilité d'y accorder une attention particulière et de prendre d'avantage de mesures prophylactiques.

Cependant, malgré toutes ces études, cela reste impossible de déterminer les facteurs prédictifs du développement de l'ORN de manière exhaustive. Tous les facteurs jouent un rôle dans l'apparition de cette pathologie. Ainsi, il faut prendre en compte chaque facteur de gravité identifié, et dès que cela est possible, mettre en place des moyens de prévention.

	Facteurs de risque	Profil du patient à risque
Facteurs liés au patient	- sexe - âge - consommation tabac et alcool - comorbidités	⇨ homme ⇨ agé (moyenne 57,7 ans) ⇨ tabac et alcool avant et pendant la RT ⇨ DM2 et HTA
Facteurs liés au statut dentaire	- hygiène - bilan bucco-dentaire - soins et chirurgies dento-alvéolaires - extractions dentaires	⇨ mauvaise hygiène buccale + mauvais état parodontal ⇨ foyers infectieux dentaires présents avant la RT ; infections secondaires après RT ; infections liées à une parodontite ou une péri-implantite ⇨ chirurgies proches RT (moins de 2 semaines) ou après la RT ⇨ extractions dents mandibulaires dans un champ de rayonnement > 60 Gy
Facteurs liés à la tumeur	- localisation de la tumeur - volume et stade tumoral	⇨ cancer de la cavité buccale ou de l'oropharynx, proche de l'os mandibulaire ⇨ stade tumoral avancé (III et IV) avec infiltration osseuse
Facteurs liés au traitement de la tumeur	- radiothérapie • type de radiothérapie • dose totale d'irradiation • champ d'irradiation - intervention chirurgicale	⇨ RT conventionnelle ou curiethérapie ⇨ dose moyenne de 60 – 65 Gy ⇨ champ incluant une partie ou toute la mandibule ⇨ chirurgie osseuse avant RT (chirurgie marginale, avec atteinte du périoste, sans reconstruction secondaire)
Autres facteurs	- facteurs traumatiques	⇨ prothèse amovible instable et mal adaptée ⇨ habitude de vie traumatique (hygiène et alimentation)

Tableau 16 : Tableau récapitulatif des facteurs de risque identifiés de l'ORN et du profil de patient à risque.

Prévention et traitement

Au cours des dernières décennies, le taux d'ORN a diminué en raison des mesures préventives mises en place ; par exemple, en évitant les extractions dentaires chez les patients irradiés lorsque cela est possible, ou à défaut, en choisissant un moment approprié pour les réaliser (109). De plus, la combinaison des avancées technologiques au niveau de la RT, d'une meilleure compréhension de la réaction des tissus biologiques aux rayonnements et d'une meilleure santé bucco-dentaire chez les patients irradiés, a probablement contribué à cette diminution de l'incidence (37,86). Ainsi, la prévention et la prise en charge des patients irradiés sont mieux assurées et elles s'intègrent dans un parcours de soins multidisciplinaires incluant l'odontologie ; le but étant de réaliser les soins au moment opportun et de coordonner les traitements (34).

Malgré certaines mesures préventives mises en place, les patients restent libres de les suivre ou non. En effet, certains ne respectent pas les conseils et les instructions données par les soignants, ce qui complique leur prise en charge.

Les nouvelles théories sur le développement de l'ORN se concentrent sur les lésions causées par la fibrose radio-induite et sur les lésions des cellules osseuses. Ces dernières résultent de l'intéraction de l'inflammation aiguë, des radicaux libres et de l'activation chronique des fibroblastes et des facteurs de croissance (116).
En accord avec cette théorie, il est donc recommandé d'utiliser le protocole PENTO ou PENTOCLO qui présente de très bons résultats. Ainsi, ces médicaments pourraient être à la base de la prévention et du traitement de l'ORN.
La thérapie par bio-oxygénation pourrait aussi trouver sa place comme thérapie de soutien préventive et curative (23).
Ainsi, les approches thérapeutiques multimodales pour lutter contre la physiopathologie de l'ORN, semblent donc être le choix optimal pour le traitement de l'ORN (131).

Il a été suggéré que l'utilisation des traitements conservateurs pour les cas d'ORN avancées, serait une perte de temps, non économique et retarderait la résection chirurgicale ainsi que la reconstruction. Ainsi, pour certains auteurs, quand cela est nécessaire il faut mieux se diriger d'emblée vers la chirurgie ; cela diminuerait le coût du traitement et le stress psychologique que doit subir le patient (133).

Cependant, dans le futur, la plupart des auteurs espèrent restreindre les chirurgies majeures aux cas les plus sévères d'ORN ((131).

Dans son étude, *Rice* (133) propose un exemple de prise en charge des patients avant et après la RT, ainsi qu'une gestion de l'ORN. Ces mesures ont été récapitulées à l'aide de l'organigramme suivant (*cf. figure 24*).

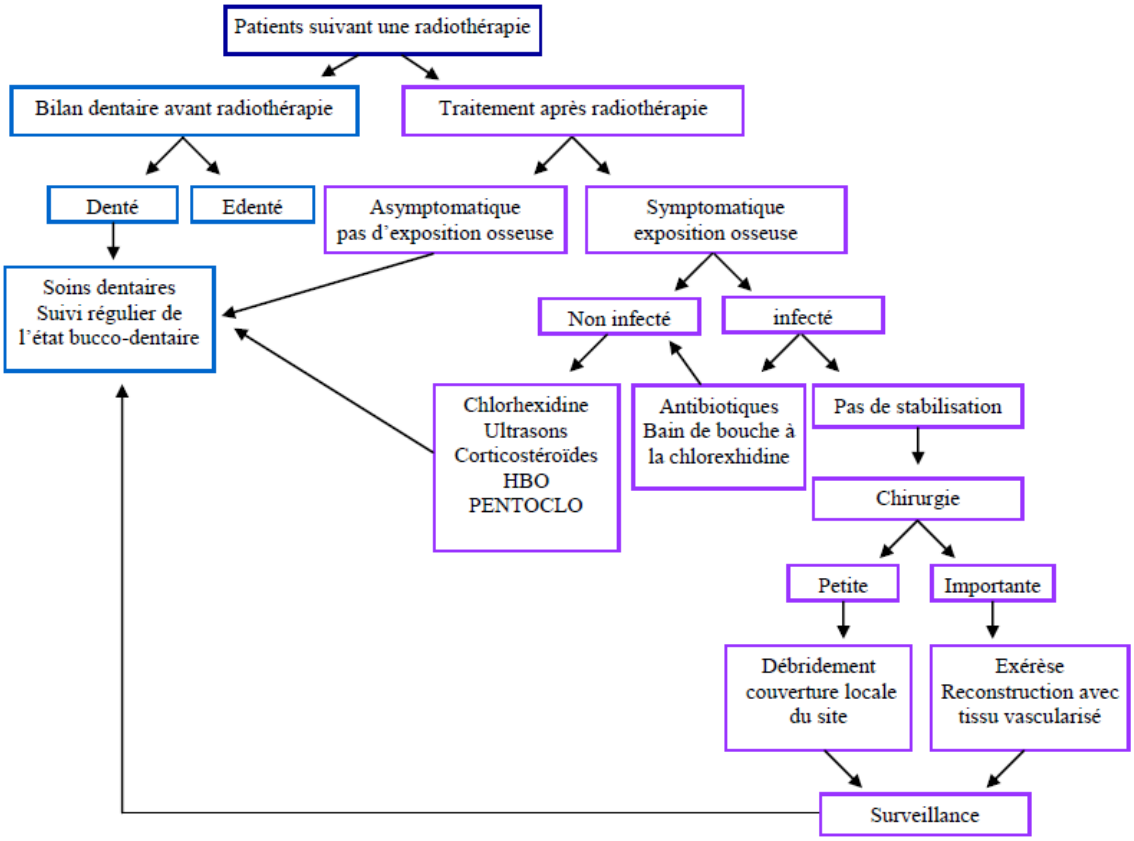


Figure 24 : Schéma récapitulatif de la prévention et du traitement de l'ORN (issu de l'étude de Rice (133).

CONCLUSION

L'ostéoradionécrose mandibulaire est l'une des formes les plus sévères des complications post-radiothérapie. Cette sévérité réside dans l'agressivité de cette pathologie et dans la complexité de son traitement.
Comme nous l'avons vu précédemment, plusieurs éléments peuvent jouer un rôle dans le développement de l'ORN et de nouveaux éléments constituent aujourd'hui de nouveaux axes de recherche. Grâce à une meilleure compréhension des mécanismes de l'ORN, des thérapeutiques prometteuses sont mises en place. Le but est avant tout de proposer une réponse adaptée et précoce dans la prise en charge de cette pathologie.
A travers les différentes études, c'est aussi la qualité de vie des patients qui cherche à être améliorée ; en limitant par exemple les effets sur les glandes salivaires.

Les résultats de notre travail, nous a permis de mettre en avant des facteurs de risque et d'établir le profil du patient à risque. Ces données peuvent ainsi constituer la base d'une future recherche clinique sur des patients atteints d'ORN.

Il faut garder à l'esprit que la meilleure thérapeutique reste la prévention. Une prise en charge et un suivi global pluridisciplinaire du patient est indispensable. La clef de la réussite réside dans la coopération du patient, aussi bien dans l'application des conseils qui lui sont donnés, que dans l'observance de la fréquence des contrôles.

En tant que chirurgien-dentiste, notre rôle est de réaliser une mise en état bucco-dentaire chez les patients atteints de cancers (notamment ceux de la tête et du cou). Il est important d'accompagner et de motiver régulièrement ces patients dans le maintien d'une bonne hygiène buccale.

Pour parfaire les recherches dans ce domaine, des études prospectives sont nécessaires à l'avenir. De plus, l'enquête idéale devrait être en mesure (118) :

- d'anticiper les facteurs de risque avec plus d'assurance
- de répertorier les patients à risque
- d'enregistrer quantitativement et qualitativement la gravité et l'étendue de l'ORN
- de prédire les dommages au niveau osseux au-dessus desquels la chirurgie est essentielle
- de permettre la comparaison des schémas thérapeutiques
- et de surveiller les progrès des traitements.

Pour réaliser une étude rigoureuse, les dossiers des patients étudiés doivent renseigner un maximum de données communes. Il faut explorer tous les axes de recherches, aussi bien autour du patient et de ses habitudes de vie, de ses pathologies, de ses traitements, de son suivi bucco-dentaire etc…

Il reste encore beaucoup de zones d'ombre au sujet de l'ostéoradionécrose mandibulaire mais plusieurs recherches sur la prévention et le traitement de cette pathologie ont déjà des résultats prometteurs, comme la thérapie par ultrasons, le traitement par PRP, le protocole PENTOCLO. Certains traitements comme le tériparatide, nécessitent d'autres recherches avant de pouvoir être utilisé dans le traitement de l'ORN.

Il faut espérer que ces nouveaux traitements pourront améliorer la qualité de vie des patients atteints d'ORN, et que dans les années à venir, il sera possible de traiter toutes les ORN sans avoir recours à des chirurgies invasives.
Cette pathologie a un impact important sur le quotidien des patients, l'objectif des ces traitements est donc *in fine* de permettre à ces patient de vivre convenablement.

ANNEXES

Annexe 1 : tableau récapitulatif des études incluses

	Patients inclus	Sexe		Age moyen	Suivi des patients		Type cancer	Localisation cancer			Stade tumoral patient avec ORN				
Auteur / année		H	F		Durée	Suivi médian		Cavité buccale	oropharynx	Autre	I	II	III	IVA	IVB
Sathasivam 2018 (24)	325	251	74	64,2	10 ans		CE	192		133	5 8,5%	20 33,9%	22 37,3%	12 20,3%	
Owosho 2017 (26)	1023				9 ans	52,5 mois (4,1-140,3)		299	724		1 2%	2 5%	8 19%	29 67%	3 7%
Moon 2017 (73)	252	198 79%	54 21%	57	5 ans et 4 mois	25 mois (6-81)		68 27%	184 73%						
Kojima 2017 (9)	392	296	96	66 24-90	6 ans			219		173	71			307	
Raguse 2016 (30)	149	116	33	58	5 ans	41 mois (27,4-54,6)		65%	26%	9%					
Kuhnt 2016 (66)	776	613	163	58,6 58,1H 60,4F	10 ans et 11 mois			259 33,4%	214 27,6%	303 39%					
Chen 2016 (39)	1692	1575 93,1%	116 6,9%	52,1 ± 11,1	12 ans	Moyenne 36,8 ± 16,4		1469 86,8%	223 13,2%		6	14	9	76	
Studer 2016 (38)	715 Dont 531 à risque	75%	25%	62	11 ans	Moyenne 38 mois (7-143)	646 CE 22 AD 16 CAK 31 autres	202	441	72	5	1	6	13	

CE : carcinome épidermoïde ; AD : adénocarcinome ; CAK: carcinome adénoïde kystique

	Patients inclus	Sexe		Age moyen	Suivi des patients		Type cancer	Localisation cancer Nombre et %			Stade tumoral patient avec ORN				
Auteur / année		H	F		Durée	Suivi médian		Cavité buccale	oropharynx	Autre	I	II	III	IVA	IVB
Gallegos-Hernandez 2016 (36)	250				8 ans		CE								
Nabil 2012 (37)	5742				Articles rédigés entre 1985 et 2010										
Monnier 2012 (31)	73	59	14	65	7 ans	38,2 mois 24,7-103,7	CE 23 IO	42 57,5%	31 42,5%		1	8	15	46	3
Chopra 2011 (50)	46				6 ans-9 mois		91% CS	24	15	7		8		33 80%	
Lee 2009 (15)	198	159	39	45≤50 153≥50 Médian 58	10 ans	22 mois (6-361)	184 CE 14 autres 20 IO	89 45%	109 55%		14	26	29	129	

CE : carcinome épidermoïde ; CS : carcinome squameux ; IO : invasion osseuse tumorale

Annexe 1 : tableau récapitulatif des études incluses (suite 1)

	ORN					Grade ORN Nombre de cas et %					ORN spontanée	Localisation ORN		Délais diagnostic ORN - RT
Auteur / année	Nombre / localisation	%	Age moyen	Sex H	Sex / F	0	1	2	3	4		maxillaire	mandibule	
Sathasivam 2018 (24)	59 Site chirurgie : 33 (55,9%) Site DAS : 8 (13,6%) Site os saillant : 18 (30,5%)	18,1	64	44	15							3/59	56/59	6-54 mois Moyenne 10,8 mois 88,1% 1ière année 3 cas après 2 ans 2 cas 48 mois post-RT 1 cas 54 mois post RT
Owosho 2017 (26)	44 dont 32 avec COP dont 12 avec CCB 36 ORN os exposé 8 ORN muqueuse intacte 41 % CBL 32% cancer amygdales	4,3	59,5	34 26 8	10 6 4	8 18%	6 14%	22 50%	8 18%	0	36/44 cas 82% 26 COP 10 CCB	1 site 1 ORN même côté haut et bas	47 sites 44 ORN unilatérale + 3 ORN bilatérale	Temps médian 19,1 mois (0-120,2)
Moon 2017 (73)	14 dont 7 avec CCB dont 7 avec COP 3 cas invasion mandibulaire	5,5	54	10	4	0	5	4	5	0	11/14 cas 79%			3-40 mois (médiane 8 mois) 11 première année 1 cas 20 1 cas 27 1 cas 40 mois
Kojima 2017 (9)	30 23 régions molaire mdr 6 ORN spontanées	7 ,7		21	9							6/30	24/30	Médiane 20 mois 3-96 mois
Raguse 2016 (30)	38 74% CCB tumeur proche os 15 région molaire 12 région rétro molaire 6 région menton	25,5	57	33	5		6 16%	14 37%	10 26%	8 21%			38	14,5 mois (3-80) 47% 1ière année 32% 2ième année

COP : cancer oropharynx ; CCB : cancer cavité buccale ; CBL : cancer base de la langue ; mdr : mandibulaire ; post-RT : post-radiothérapie

	ORN					Grade ORN Nombre de cas et %					ORN spontanée	Localisation ORN		Délais diagnostic ORN - RT
Auteur / année	Nombre / localisation	%	Age moyen	Sexe H	/ F	0	1	2	3	4		maxillaire	mandibule	
Kuhnt 2016 (66)	51	6,6	55,2	39 78%	12									0-90 mois Médiane 9 mois
Studer 2016 (38)	36/715 36/531 8/36 suite chirurgie postRT 19/36 patients CCB 16/36 patients MC 1/36 patients TGS	5 7	57	10	15		2	30		4				20 mois (1-104)
Chen 2016 (39)	105 53 cancers muqueuse buccale 24 cancer langue 11 cancer gencive 33 cas invasion osseuse	6,2	52,6 ± 10,6	101 96,2 %	4		23 21,9 %	53 50,5 %	29 27,6 %					29,8 ± 22 ,9 mois
Gallegos-Hernandez 2016 (36)	25 72% liée à une extraction 15 branche horizontale 7 symphyse 3 angle et branche ascendante 19 CCB 6 COP	10						10 40%	15 60%		4 16%			Moyenne 2 ans 4 mois – 4 ans

COP : cancer oropharynx ; CCB : cancer cavité buccale ; TGS : tumeur glande salivaire ; CM : cancer mésopharyngé ; RT : radiothérapie

	ORN					Grade ORN Nombre de cas et %					ORN spontanée	Localisation ORN		Délais diagnostic ORN - RT
Auteur / année	Nombre / localisation	%	Age moyen	Sexe H	Sexe F	0	1	2	3	4		maxillaire	mandibule	
Nabil 2012 (37)	117	2,04%												
Monnier 2011 (31)	24 22 cas site ostéotomie ou bord résection mandibulaire 2 cas région trigone rétromolaire 5 cas COP 19 cas CCB	40% sur 5 ans	68,9	20	4		4	13	7					
Chopra 2011 (50)	46 24 CCB 15 COP 7 autres		Médian 54	28	18	0	2	21	20				43 93%	Médiane 7,5 mois 1-84 mois
Lee 2009 (15)	13 8 niveau site chir 5 cas région molaire (sans chir) 5 CCB 8 COP 1 invasion mandibulaire	6,6%	55,5	8	5		1	7	5		5/13			Médiane 22 mois (1 – 69 mois)

COP : cancer oropharynx ; CCB : cancer cavité buccale ; chir : chirurgie ; RT : radiothérapie

Annexe 1 : tableau récapitulatif des études incluses (suite 2)

	Type traitement tumeur chez patients avec ORN Nombre de cas et %				Type chirurgie de la tumeur chez patients avec ORN avant RT Nombre de cas et %			
Auteur / année	RT seule	Chirurgie + RT	RT + chimiothérapie	Chirurgie + RT + chimiothérapie	Mandibulectomie marginale	Mandibulectomie segmentaire	Mandibulotomie	Autre
Sathasivam 2018 (24)	1 1,7%	30 50,8%	9 15,3%	19 32,2%	21 63,6%	10 30,3%	2 6 ,1%	
Owosho 2017 (26)					21 cas chirurgie de la mâchoire			
Moon 2017 (73)			13		2 31% CCB			
Kojima 2017 (9)	12/30		18/30					
Raguse 2016 (30)	3		35					
Kuhnt 2016 (66)			26 50,9%		12 23,5%	6 11,8%		8 15,6
Chen 2016 (39)	29	Chir puis RT :68 RT puis chir : 8	60		55/15	12/105		5/105
Studer 2016 (38)		Délai chir-RT 4 à 7,5 semaines			8	2		6
Gallegos–Hernandez 2016 (36)		2/25 RT avant chir 15/25 RT après chir	7 /25					
Monnier 2011 (31)	2 8%	22 92%						
Chopra 2011 (50)		72% chirurgie	36 (78%) 35(95% conco.) 3 (8% induction)					
Lee 2009(15)	4/13	8/13 RT après chir	4/13 Néo adjuvante				4/13 latérale	4/13

CCB : cancer cavité buccale ; chir : chirurgie ; RT : radiothérapie

Annexe 1 : tableau récapitulatif des études incluses (suite 3)

	Type RT patients inclus		Type RT patients ORN		Dose irradiation (Gy) patient ORN				Comorbidités patients ORN Nombre de cas et %			IMC Kg/m²	
Auteur / année	RT externe	IMRT	RT externe	IMRT	Moyenne	Dmax moyenne	Dmean moyenne	Cas par niveau de dose Gy	HTA	DM2	Hyper-cholestérolémie	ORN	sans ORN
Sathasivam 2018 (24)	Oui		Oui		65,8				32 54,2%	17 28,8%	30 50,8%		
Owosho 2017 (26)		Oui		Oui		69,9	57,4	34 cas ≥ 70 7 cas 66-70 3 cas 60-66 96 % > 60		1			
Moon 2017 (73)	27	225 89% COP	5	9	66,3	71,1	49,0	9 cas à 70 3 cas à 66 2 cas à 60	3	1			
Kojima 2017 (9)	336	26	29	1	63,5			3 cas 50-59 27 cas ≥ 60		6/30			
Raguse 2016 (30)			25	13				10 cas < 66 28 cas 66-73	19 avec comorbidités 50%				
Kuhnt 2016 (66)			42	9 17,6			66,76						
Chen 2016 (39)		1692		105	87,4 ± 38,1				25 23,8%	16 15,2%		24,5± 3,5	23,8± 2,9
Studer 2016 (38)		311PO 404 déf.		36	60-66 2 68-72 2-2,11/F	73,6		36 > 60 Gy					
G.Hernandez 2016 (36)								20 > 65 Gy					
Monnier 2011 (31)	Externe : 66 brachythérapie : 6 Les deux : 1							1 = 48 Gy 17 = 66 Gy 6 > 66 Gy					
Chopra 2011 (50)	87% 28% RTP 72% RTA	13%		4	Médiane 60 Gy			22 > 60 Gy 24 ≤ 60 Gy					
Lee 2009 (15)	Oui				62,1			13 > 54 Gy	0/13	1/13			

RT : radiothérapie ; Gy : Gray ; HTA : hypertension artérielle ; DM2 : diabète de type 2 ; IMC : indice masse corporel ; COP : cancer oropgharynx ; post-op : post opératoire ; déf. : définitive ; /F : par fraction ; RTP : radiothérapie primaire ; RTA : radiothérapie adjuvante

Annexe 1 : tableau récapitulatif des études au sujet des facteurs de risque de l'ORN (suite 4)

	Tabac patients avec ORN Nombre et %		Alcool patients avec ORN Nombre et %		Hygiène /bilan paro	Soins C. / prothèses patients ORN		Chirurgie DAS patients ORN		Extraction patients ORN	
Auteur / année	Avant RT	Après RT	Avant RT	Après RT		Avant RT	Après RT	Avant RT	Après RT	Avant RT	Après RT
Sathasivam 2018 (24)	55 93,2%	34 57,6%	52 88,1%	48 81,4%	153 patients n'ont pas eu de bilan dentaire			54 91,5%			
Owosho 2017 (26)	11 25%	25%	33 75%	75%						2 (4 s. avant)	6
Moon 2017 (73)	8		3							10	
Kojima 2017 (9)					17 PPA avant RT 1 péricoronarite avant RT 8 PM sévère avant RT					7/30	11/30
Raguse 2016 (30)	30 79%	16 42%	31 82%	10 26%	Bonne 9 / Moyenne 13 / Pauvre 16	11 Dont 7 blessures		10		11	
Kuhnt 2016 (66)											
Chen 2016 (39)					3 édentés totaux						9 M.27,3 mois post RT
Studer 2016 (38)											
G.Hernandez 2016 (36)	Non ORN 68	Non ORN 68								18	
Monnier 2011 (31)					Bonne 13 / Moyen 16 / Pauvre 21 / Edenté 12 / n.r 11					non ORN 41	Non ORN 0
Chopra 2011 (50)	35 %		76 %		5% avec toutes leurs dents 45% partiellement édenté 50 % édentés Bonne 23% / Moyenne 18% / Pauvre 59%					63%	42%
Lee 2009 (15)					13/13 nettoyage dentaire, conseils hygiène + prévention fluorée avant RT					9/13	

RT : radiothérapie ; s. : semaines ; PPA : parodontite péri-apicale ; PM : parodontite marginale ; soins C. : soins conservateurs ; M. : moyenne

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. INVS - Santé publique france. Cancers de la lèvre, de la bouche et du pharynx [Internet]. [cité 24 févr 2019]. Disponible sur: http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Cancers/Donnees-par-localisation/Cancers-de-la-levre-de-la-bouche-et-du-pharynx

2. Institut national du cancer. Qu'est ce que la radiothérapie ? - Radiothérapie [Internet]. [cité 24 févr 2019]. Disponible sur: https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Radiotherapie/Qu-est-ce-que-la-radiotherapie

3. Aïssaoui I. Etiopathogénie des ostéites post-radiques : analyse de la littérature [Thèse]. Université de Nantes, Unité de formation et de recherche d'odontologie, 2009.

4. Chrcanovic BR, Reher P, Sousa AA, Harris M. Osteoradionecrosis of the jaws—a current overview—part 1: Physiopathology and risk and predisposing factors. Oral Maxillofac Surg. mars 2010;14(1):3-16.

5. Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire [Internet] - Accueil. [cité 24 janv 2019]. Disponible sur: https://www.irsn.fr/FR/Pages/Home.aspx

6. Coujou CHC. Les volumes-cibles en radiothérapie. La lettre du Cancérologue. octobre 1998; 7(5):1.

7. Daly-Schveitzer N, Juliéron M, Gan Tao Y, Moussier A, Bourhis J. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT): Toward a new standard for radiation therapy of head and neck cancer? Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis. nov 2011;128(5):241-7.

8. Rayatt SS, Mureau MAM, Hofer SOP. Osteoradionecrosis of the mandible: Etiology, prevention, diagnosis and treatment. Indian J Plast Surg. 2007;40:7.

9. 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.

10. 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.

11. AFSOS-NOVARTIS. Mucites bucco-pharyngées et traitements anti-cancéreux. [Internet]. [cité 27 juin 2019]. Disponible sur: http://www.afsos.org/wp-content/uploads/2016/12/Mucites-remis-AFSOS-NOVARTIS-2015.pdf

12. Jansma J, Vissink A, Spijkervet FK, Roodenburg JL, Panders AK, Vermey A, et al. Protocol for the prevention and treatment of oral sequelae resulting from head and neck radiation therapy cancer. oct 1992;70(8):2171-80.

13. Piret P, Deneufbourg JM. L'ostéoradionécrose mandibulaire : épée de damoclès de la radiothérapie cervico-faciale. Rev Med Liege. 2002;57(6):393-399.

14. Lee EK, Fox T, Crocker I. Simultaneous beam geometry and intensity map optimization in intensity-modulated radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. jan 2006;64(1)301-20.

15. 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.

16. 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.

17. Marx RE, Johnson RP. Studies in the radiobiology of osteoradionecrosis and their clinical significance. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. oct 1987;64(4):379-90.

18. Regaud C. Sur la necrose des os attenté par un processus cancereux et traites par les radiaions. Compt Rend Soc Biol 1992a;87:427.

19. Ewing J. Radiation osteitis. Acta Radiol. 1926;399–412.

20. Meyer I. Infectious diseases of the jaws. J Oral Surg Am Dent Assoc. janv 1970;28(1):17-26.

21. Titterington WP. Osteomyelitis and osteoradionecrosis of the jaws. J Oral Med. mars 1971;26(1):7-16.

22. Marx RE. Osteoradionecrosis: A new concept of its pathophysiology. J Oral Maxillofac Surg. mai 1983;41(5):283-8.

23. Lyons A, Ghazali N. Osteoradionecrosis of the jaws: current understanding of its pathophysiology and treatment. Br J Oral Maxillofac Surg. déc 2008;46(8):653-60.

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

25. 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.

26. Owosho AA, Tsai CJ, Lee RS, Freymiller H, 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. jan 2017; 64:44-51.

27. StØre G, Boysen M. Mandibular osteoradionecrosis: clinical behaviour and diagnostic aspects. Clinical otolaryngology & amp. oct 2000;25(5):378-384.

28. He Y, Liu Z, Tian Z, Dai T, Qiu W, Zhang Z. Retrospective analysis of osteoradionecrosis of the mandible: proposing a novel clinical classification and staging system. Int J Oral Maxillofac Surg. déc 2015;44(12):1547-57.

29. Owosho AA, Kadempour A, Yom SK, Randazzo J, Jillian Tsai C, Lee NY, et al. Radiographic osteoradionecrosis of the jaw with intact mucosa: Proposal of clinical guidelines for early identification of this condition. Oral Oncol. déc 2015;51(12):e93-96.

30. 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.

31. 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.

32. Sargos P, Mamou N, Dejean C, Figueiredo BH de, Huchet A, Italiano A, et al. Dose de tolérance à l'irradiation des tissus sains : l'os chez l'adulte. Cancer Radiothér. juill 2010;14(4-5):386-91.

33. Lyons A, Osher J, Warner E, Kumar R, Brennan PA. Osteoradionecrosis--a review of current concepts in defining the extent of the disease and a new classification proposal. Br J Oral Maxillofac Surg. mai 2014;52(5):392-5.

34. Epstein JB, Thariat J, Bensadoun R-J, Barasch A, Murphy BA, Kolnick L, et al. Oral complications of cancer and cancer therapy: from cancer treatment to survivorship. CA Cancer J Clin. déc 2012;62(6):400-22.

35. Katsura K, Sasai K, Sato K, Saito M, Hoshina H, Hayashi T. Relationship between oral health status and development of osteoradionecrosis of the mandible: A retrospective longitudinal study. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endo. juin 2008;105(6):731-8.

36. 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 Médica México 2016;152:652-655.

37. Nabil S, Samman N. Risk factors for osteoradionecrosis after head and neck radiation: a systematic review. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. janv 2012;113(1):54-69.

38. 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.

39. 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.

40. 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.

41. 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.

42. Jereczek-Fossa BA, Orecchia R. Radiotherapy-induced mandibular bone complications. Cancer Treat Rev. févr 2002;28(1):65-74.

43. Mendenhall WM. Mandibular osteoradionecrosis. J Clin Oncol. déc 2004;22(24):4867-8.

44. Studer G, Grätz KW, Glanzmann C. Osteoradionecrosis of the mandibula in patients treated with different fractionations. Strahlenther Onkol. avr 2004;180(4):233-40.

45. Teng MS, Futran ND. Osteoradionecrosis of the mandible. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. août 2005;13(4):217-21.

46. Gowgiel JM. Experimental radio-osteonecrosis of the jaws. J Dent Res. févr 1960;39:176-97.

47. Epstein JB, Rea G, Wong FL, Spinelli J, Stevenson-Moore P. Osteonecrosis: study of the relationship of dental extractions in patients receiving radiotherapy. Head Neck Surg. oct 1987;10(1):48-54.

48. Glanzmann Ch, Grätz KW. Radionecrosis of the mandibula: a retrospective analysis of the incidence and risk factors. Radiother Oncol. août 1995;36(2):94-100.

49. Epstein J, van der Meij E, McKenzie M, Wong F, Lepawsky M, Stevenson-Moore P. Postradiation osteonecrosis of the mandible: a long-term follow-up study. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. juin 1997;83(6):657-62.

50. 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.

51. Kamina P. Anatomie clinique. Volume 2, 4e éd. Paris : Maloine; 2013:232.

52. Beumer J, Harrison R, Sanders B, Kurrasch M. Osteoradionecrosis: predisposing factors and outcomes of therapy. Head Neck Surg. avr 1984;6(4):819-27.

53. Epstein JB, Wong FL, Stevenson-Moore P. Osteoradionecrosis: clinical experience and a proposal for classification. J Oral Maxillofac Surg. févr 1987;45(2):104-10.

54. 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.

55. LENT SOMA tables table of contents. Radiother Oncol. avr 1995;35(1):17.

56. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). National cancer institue. juin 2010;v4(03):119.

57. Støre G, Boysen M. Mandibular osteoradionecrosis: clinical behaviour and diagnostic aspects. Clin Otolaryngol Allied Sci. oct 2000;25(5):378-84.

58. Schwartz HC, Kagan AR. Osteoradionecrosis of the mandible: scientific basis for clinical staging. Am J Clin Oncol. avr 2002;25(2):168-71.

59. Thariat J, De Mones E, Darcourt V, Poissonnet G, Dassonville O, Savoldelli C, et al. Dent et irradiation : denture et conséquences sur la denture de la radiothérapie des cancers de la tête et du cou. Cancer Radiothér. avr 2010;14(2):128-36.

60. Histgen4 [Internet]. [cité 4 juill 2019]. Disponible sur: http://www.db-gersite.com/HISTOLOGIE/HISTGENE/histgen1/histgen4/histgen4.htm

61. Dambrain R. [The pathogenesis of osteoradionecrosis]. Rev Stomatol Chir Maxillofac. 1993;94(3):140-7.

62. Wadi WE, Payement G, Cantaloube D. L'ostéoradionécrose mandibulaire. Ondoto-Stomato Tropi. 1996; 76:26-29.

63. Delanian S, Lefaix J-L. The radiation-induced fibroatrophic process: therapeutic perspective via the antioxidant pathway. Radiother Oncol. nov 2004;73(2):119-31.

64. Delanian S, Lefaix JL. Réversibilité de la fibroatrophie radio-induite. Rev Méd Interne. févr 2002;23(2):164-74.

65. Delanian S, Lefaix J-L. Current management for late normal tissue injury: radiation-induced fibrosis and necrosis. Semin Radiat Oncol. avr 2007;17(2):99-107.

66. 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 Lond Engl [Internet]. 30 juill 2016 [cité 3 avr 2019];11. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4967325/

67. Assael LA. New foundations in understanding osteonecrosis of the jaws. J Oral Maxillofac Surg. févr 2004;62(2):125-6.

68. Al-Nawas B, Duschner H, Grötz KA. Early cellular alterations in bone after radiation therapy and its relation to osteoradionecrosis. J Oral Maxillofac Surg. août 2004;62(8):1045.

69. Goldwaser BR, Chuang S-K, Kaban LB, August M. Risk factor assessment for the development of osteoradionecrosis. J Oral Maxillofac Surg. nov 2007;65(11):2311-6.

70. 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.

71. Lambade PN, Lambade D, Goel M. Osteoradionecrosis of the mandible: a review. Oral Maxillofac Surg. déc 2013;17(4):243-9.

72. Oh H-K, Chambers MS, Martin JW, Lim H-J, Park H-J. Osteoradionecrosis of the mandible: treatment outcomes and factors influencing the progress of osteoradionecrosis. J Oral Maxillofac Surg. juill 2009;67(7):1378-86.

73. 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.

74. Jacobson AS, Buchbinder D, Hu K, Urken ML. Paradigm shifts in the management of osteoradionecrosis of the mandible. Oral Oncol. nov 2010;46(11):795-801.

75. Coletti D, Ord RA. Treatment rationale for pathological fractures of the mandible: a series of 44 fractures. Int J Oral Maxillofac Surg. mars 2008;37(3):215-22.

76. Organisation mondiale de la santé - Obésité [Internet]. WHO. [cité 11 mars 2019]. Disponible sur: https://www.who.int/topics/obesity/fr/

77. Delanian S, Depondt J, Lefaix J-L. Major healing of refractory mandible osteoradionecrosis after treatment combining pentoxifylline and tocopherol: a phase II trial. Head Neck. févr 2005;27(2):114-23.

78. Studer G, Studer SP, Zwahlen RA, Huguenin P, Grätz KW, Lütolf UM, et al. Osteoradionecrosis of the mandible: minimized risk profile following intensity-modulated radiation therapy (IMRT). Strahlenther Onkol. mai 2006;182(5):283-8.

79. Oh H-K, Chambers MS, Garden AS, Wong P-F, Martin JW. Risk of osteoradionecrosis after extraction of impacted third molars in irradiated head and neck cancer patients. J Oral Maxillofac Surg. févr 2004;62(2):139-44.

80. Koga DH, Salvajoli JV, Alves FA. Dental extractions and radiotherapy in head and neck oncology: review of the literature. Oral Dis. jan 2008;14(1) 40-44.

81. Koga DH, Salvajoli JV, Kowalski LP, Nishimoto IN, Alves FA. Dental extractions related to head and neck radiotherapy: ten-year experience of a single institution. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endo. mai 2008;105(5):e1-6.

82. Chang DT, Sandow 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.

83. Netgen. Changements dans la nouvelle classification TNM en oncologie cervico-faciale [Internet]. Revue Médicale Suisse. [cité 31 janv 2019]. Disponible sur: https://www.revmed.ch/RMS/2017/RMS-N-577/Changements-dans-la-nouvelle-classification-TNM-en-oncologie-cervico-faciale

84. Barthélémy I, Sannajust J-P, Revol P, Mondié J-M. Cancers de la cavité buccale. Préambule, épidémiologie, étude clinique. EMC - chirurgie orale et maxillo-faciale. 2005:1-13.

85. Støre G, Evensen J, Larheim TA. Osteoradionecrosis of the mandible. Comparison of the effects of external beam irradiation and brachytherapy. Dento Maxillofac Radiol. mars 2001;30(2):114-9.

86. 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.

87. Gomez DR, Zhung JE, Gomez J, Chan K, Wu AJ, Wolden SL, et al. Intensity-modulated radiotherapy in postoperative treatment of oral cavity cancers. Int J Radiat Oncol Biol Phys. mars 2009;73(4):1096-103.

88. Pacholke HD, Amdur RJ, Morris CG, Li JG, Dempsey JF, Hinerman RW, et al. Late xerostomia after intensity-modulated radiation therapy versus conventional radiotherapy. Am J Clin Oncol. août 2005;28(4):351-8.

89. Dijkema T, Terhaard CHJ, Roesink JM, Braam PM, van Gils CH, Moerland MA, et al. Large cohort dose-volume response analysis of parotid gland function after radiotherapy: intensity-modulated versus conventional radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. nov 2008;72(4):1101-9.

90. Berger A, Bensadoun R-J. Dose de tolérance des tissus sains : la mandibule. Cancer Radiothérapie. juill 2010;14(4-5):295-300.

91. The international commission on radiation units and measurements. Journal of the ICRU. avr 2010;10(1):NP.2-NP.

92. Mendenhall WM, Riggs CE, Amdur RJ, Hinerman RW, Villaret DB. Altered fractionation and/or adjuvant chemotherapy in definitive irradiation of squamous cell carcinoma of the head and neck. Laryngoscope. mars 2003;113(3):546-51.

93. Bourhis J, Overgaard J, Audry H, Ang KK, Saunders M, Bernier J, et al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: a meta-analysis. Lancet (London). sept 2006;368(9538):843-54.

94. 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.

95. D'Hauthuille C, Testelin S, Taha F, Bitar G, Devauchelle B. Ostéoradionécroses mandibulaires: partie I: facteurs de gravité. Rev Stomatol Chir Maxillofac. déc 2007;108(6):513-25.

96. Wang C-C, Cheng M-H, Hao S-P, Wu C-C, Huang S-S. Osteoradionecrosis with combined mandibulotomy and marginal mandibulectomy. Laryngoscope. nov 2005;115(11):1963-7.

97. Saka B, Wree A, Henkel KO, Anders L, Gundlach KKH. Blood supply of the mandibular cortex: an experimental study in Göttingen minipigs with special reference to the condyle. J Cranio-Maxillo-fac Surg. févr 2002;30(1):41-5.

98. Celik N, Wei F, Chen H, Cheng M, Huang W, Tsai F, et al. Osteoradionecrosis of the mandible after oromandibular cancer surgery. Plast Reconstr Surg. mai 2002;109(6):1875-81.

99. Curi MM, Dib LL. Osteoradionecrosis of the jaws: a retrospective study of the background factors and treatment in 104 cases. J Oral Maxillofac Surg. juin 1997;55(6):540-4; discussion 545-546.

100. Budach W, Hehr T, Budach V, Belka C, Dietz K. A meta-analysis of hyperfractionated and accelerated radiotherapy and combined chemotherapy and radiotherapy regimens in unresected locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. BMC Cancer. janv 2006;6:28.

101. Pignon J-P, Maître A le, Maillard E, Bourhis J. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): An update on 93 randomised trials and 17,346 patients. Radiother Oncol. juill 2009;92(1):4-14.

102. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J, Campbell BH, Saxman SB, et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med. mai 2004;350(19):1937-44.

103. Racadot S, Mercier M, Dussart S, Dessard-Diana B, Bensadoun R-J, Martin M, et al. Randomized clinical trial of post-operative radiotherapy versus concomitant carboplatin and radiotherapy for head and neck cancers with lymph node involvement. Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol. mai 2008;87(2):164-72.

104. Daly TE, Drane JB, MacComb WS. Management of problems of the teeth and jaw in patients undergoing irradiation. Am J Surg. oct 1972;124(4):539-42.

105. Ben Slama L, Hasni W, De Labrouhe C, Bado F, Bertrand J-C. Ostéoradionécrose sur implants dentaires. Rev Stomatol Chir Maxillofac. déc 2008;109(6):387-91.

106. Schiødt M, Hermund NU. Management of oral disease prior to radiation therapy. Support Care Cancer . janv 2002;10(1):40-3.

107. Epstein JB, Stevenson-Moore P. Periodontal disease and periodontal management in patients with cancer. Oral Oncol. déc 2001;37(8):613-9.

108. Galler C, Epstein JB, Guze KA, Buckles D, Stevenson-Moore P. The development of osteoradionecrosis from sites of periodontal disease activity: report of 3 cases. J Periodontol. avr 1992;63(4):310-6.

109. Rivero JA, Shamji O, Kolokythas A. Osteoradionecrosis: a review of pathophysiology, prevention and pharmacologic management using pentoxifylline, α-tocopherol, and clodronate. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. nov 2017;124(5):464-71.

110. Moore S, Burke MC, Fenlon MR, Banerjee A. The role of the general dental practitioner in managing the oral care of head and neck oncology patients. Dent Update. déc 2012;39(10):694-6, 698-700, 702.

111. Sultan A, Hanna GJ, Margalit DN, Chau N, Goguen LA, Marty FM, et al. The use of hyperbaric oxygen for the prevention and management of osteoradionecrosis of the jaw: a dana-Farber/Brigham and women's cancer center multidisciplinary guideline. Oncologist. 2017;22(3):343-50.

112. Irie M-S, Mendes E-M, Borges J-S, Osuna L-G-G, Rabelo G-D, Soares P-B-F. Periodontal therapy for patients before and after radiotherapy: A review of the literature and topics of interest for clinicians. Med Oral Patol Oral Cirugia Bucal. sept 2018;23(5):e524-30.

113. Bast F, Groß A, Hecht L, Schrom T. Etiology and treatment of osteonecrosis of the mandible. Contemp Oncol. 2013;17(3):281-5.

114. Niewald M, Mang K, Barbie O, Fleckenstein J, Holtmann H, Spitzer WJ, et al. Dental status, dental treatment procedures and radiotherapy as risk factors for infected osteoradionecrosis (IORN) in patients with oral cancer – a comparison of two 10 years' observation periods. SpringerPlus. déc 2014;3(1):263.

115. Société française de chirurgie orale. Prise en charge des foyers infectieux bucco-dentaires. Recommandations de pratique clinique texte court [Internet]. [cité 26 août 2019]. Disponible sur: https://societechirorale.com/documents/Recommandations/recommandations_foyers_infectieux_texte_court_1.pdf

116. Batinjan G, Filipovic Zore I, Vuletic M, Rupic I. The use of ozone in the prevention of osteoradionecrosis of the jaw. Saudi Med J. oct 2014;35(10):1260-3.

117. Wahl MJ. Osteoradionecrosis prevention myths. Int J Radiat Oncol. mars 2006;64(3):661-9.

118. Chrcanovic BR, Reher P, Sousa AA, Harris M. Osteoradionecrosis of the jaws—a current overview—part 2: dental management and therapeutic options for treatment. Oral Maxillofac Surg. juin 2010;14(2):81-95.

119. Pfister DG, Fenton M, Maghami E. Head and neck table of contents discussion. National Comprehensive Cancer Network 2016;1:187.

120. McLeod NMH, Bater MC, Brennan PA. Management of patients at risk of osteoradionecrosis: results of survey of dentists and oral & maxillofacial surgery units in the United Kingdom, and suggestions for best practice. Br J Oral Maxillofac Surg. juin 2010;48(4):301-4.

121. Al-Bazie SA, Bahatheq M, Al-Ghazi M, Al-Rajhi N, Ramalingam S. Antibiotic protocol for the prevention of osteoradionecrosis following dental extractions in irradiated head and neck cancer patients: A 10 years prospective study. J Cancer Res Ther. juin 2016;12(2):565-70.

122. Marx RE, Johnson RP, Kline SN. Prevention of osteoradionecrosis: a randomized prospective clinical trial of hyperbaric oxygen versus penicillin. J Am Dent Assoc 1939. juill 1985;111(1):49-54.

123. Bennett MH, Feldmeier J, Hampson NB, Smee R, Milross C. Hyperbaric oxygen therapy for late radiation tissue injury. Cochrane Database Syst Rev. avr 2016;4:CD005005.

124. Fritz GW, Gunsolley JC, Abubaker O, Laskin DM. Efficacy of pre- and postirradiation hyperbaric oxygen therapy in the prevention of postextraction osteoradionecrosis: a systematic review. J Oral Maxillofac Surg. nov 2010;68(11):2653-60.

125. Shaw RJ, Butterworth CJ, Silcocks P, Tesfaye BT, Bickerstaffe M, Jackson R, et al. HOPON (Hyperbaric Oxygen for the Prevention of Osteoradionecrosis): a randomised controlled trial of hyperbaric oxygen to prevent osteoradionecrosis of the irradiated mandible after dentoalveolar surgery. Int J Radiat Oncol Bio Phys. juil 2019 ; 104(3):530-539.

126. Shaw R, Butterworth C, Tesfaye B, Bickerstaff M, Dodd S, Smerdon G, et al. HOPON (Hyperbaric Oxygen for the Prevention of Osteoradionecrosis): a randomised controlled trial of hyperbaric oxygen to prevent osteoradionecrosis of the irradiated mandible: study protocol for a randomised controlled trial. Trials. janv 2018;19(1):22.

127. Batstone MD, Cosson J, Marquart L, Acton C. Platelet rich plasma for the prevention of osteoradionecrosis. A double blinded randomized cross over controlled trial. Int J Oral Maxillofac Surg. janv 2012;41(1):2-4.

128. Thariat J, Ramus L, Odin G, Vincent S, Darcourt V, Orlanducci M-H, et al. Dentalmaps : un outil pratique pour chirurgiens dentistes et radiothérapeutes pour l'estimation de la dose reçue aux dents, mandibule et maxillaire et du risque de complications postradiques en cas de soins dentaires. Cancer Radiothér. déc 2011;15(8):683-90.

129. Jolly DE. Osteoradionecrosis, oral health and dental treatment. Dent Assist Chic Ill 1994. avr 2004;73(2):4-7.

130. Gerngross PJ, Martin CD, Ball JD, Engelmeier RL, Gilbert HD, Powers JM, et al. Period between completion of radiation therapy and prosthetic rehabilitation in edentulous patients: a retrospective study. J Prosthodont. juin 2005;14(2):110-21.

131. Costa DA, Costa TP, Netto EC, Joaquim N, Ventura I, Pratas AC, et al. New perspectives on the conservative management of osteoradionecrosis of the mandible: A literature review. Head Neck. 2016;38(11):1708-16.

132. Raggio BS, Winters R. Modern management of osteoradionecrosis. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. août 2018;26(4):254.

133. Rice N, Polyzois I, Ekanayake K, Omer O, Stassen LFA. The management of osteoradionecrosis of the jaws – A review. Surgeon. avr 2015;13(2):101-9.

134. Auluck A. How do i manage a patient with osteoradionecrosis? J Can Dent Assoc. mai 2016;82:g18.

135. Harris M. The conservative management of osteoradionecrosis of the mandible with ultrasound therapy. Br J Oral Maxillofac Surg. oct 1992;30(5):313-8.

136. Delanian S, Chatel C, Porcher R, Depondt J, Lefaix J-L. Complete restoration of refractory mandibular osteoradionecrosis by prolonged treatment with a pentoxifylline-tocopherol-clodronate combination (PENTOCLO): a phase II Trial. Int J Radiat Oncol. juill 2011;80(3):832-9.

137. Cha YH, Hong N, Rhee Y, Cha I-H. Teriparatide therapy for severe, refractory osteoradionecrosis of the jaw. Osteoporos Int. 2018;29(4):987-92.

138. Kahenasa N, Sung EC, Nabili V, Kelly J, Garrett N, Nishimura I. Resolution of pain and complete healing of mandibular osteoradionecrosis using pentoxifylline and tocopherol: a case report. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. avr 2012;113(4):e18-23.

139. Mcleod NMH, Pratt CA, Mellor TK, Brennan PA. Pentoxifylline and tocopherol in the management of patients with osteoradionecrosis, the Portsmouth experience. Br J Oral Maxillofac Surg. janv 2012;50(1):41-4.

140. Martos-Fernández M, Saez-Barba M, López-López J, Estrugo-Devesa A, Balibrea-Del-Castillo JM, Bescós-Atín C. Pentoxifylline, tocopherol, and clodronate for the treatment of mandibular osteoradionecrosis: a systematic review. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2018;125(5):431-9.

141. Graham A. Vitamin E in the treatment of osteoradionecrosis of the jaws. Br J Oral Maxillofac Surg. 2017;55(3):346-7.

142. Patel V, Gadiwalla Y, Sassoon I, Sproat C, Kwok J, McGurk M. Use of pentoxifylline and tocopherol in the management of osteoradionecrosis. Br J Oral Maxillofac Surg. avr 2016;54(3):342-5.

143. Marx RE. A new concept in the treatment of osteoradionecrosis. J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg. juin 1983;41(6):351-7.

144. Scala M, Gipponi M, Mereu P, Strada P, Corvò R, Muraglia A, et al. Regeneration of mandibular osteoradionecrosis defect with platelet rich plasma gel. Vivo Athens Greece. déc 2010;24(6):889-93.

145. Gallesio G, Del Fabbro M, Pol R, Mortellaro C, Mozzati M. Conservative treatment with plasma rich in growth factors-Endoret for osteoradionecrosis. J Craniofac Surg. mai 2015;26(3):731-6.

146. Mainous EG, Boyne PJ, Hart GB. Elimination of sequestrum and healing of osteoradionecrosis of the mandible after hyperbaric oxygen therapy: report of case. J Oral Surg Am Dent Assoc 1965. mai 1973;31(5):336-9.

147. Cheriex KCAL, Nijhuis THJ, Mureau MAM. Osteoradionecrosis of the jaws: a review of conservative and surgical treatment options. J Reconstr Microsurg. févr 2013;29(2):69-75.

148. Silvestre-Rangil J, Silvestre F-J. Clinico-therapeutic management of osteoradionecrosis: a literature review and update. Med Oral Patol Oral Cirugia Bucal. nov 2011;16(7):e900-904.

149. 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.

150. 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.

151. Bessereau J, Annane D. Treatment of osteoradionecrosis of the jaw: the case against the use of hyperbaric oxygen. J Oral Maxillofac Surg. août 2010;68(8):1907-10.

152. Reher P. Ultrasound for the treatment of osteoradionecrosis. J Oral Maxillofac Surg. oct 1997;55(10):1193-4.

153. Ang E, Black C, Irish J, Brown DH, Gullane P, O'Sullivan B, et al. Reconstructive options in the treatment of osteoradionecrosis of the craniomaxillofacial skeleton. Br J Plast Surg. mars 2003;56(2):92-9.

154. Baron S, Salvan D, Cloutier L, Gharzouli I, Le Clerc N. Fibula free flap in the treatment of mandibular osteoradionecrosis. Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis. févr 2016;133(1):7-11.

155. Notani K-I, Yamazaki Y, Kitada H, Sakakibara N, Fukuda H, Omori K, et al. Management of mandibular osteoradionecrosis corresponding to the severity of osteoradionecrosis and the method of radiotherapy. Head Neck. mars 2003;25(3):181-6.

156. Chang DW, Oh HK, Robb GL, Miller MJ. Management of advanced mandibular osteoradionecrosis with free flap reconstruction. Head Neck. oct 2001;23(10):830-5.

157. Mendonça JJ, Juiz-Lopez P. Regenerative facial reconstruction of terminal stage osteoradionecrosis and other advanced craniofacial diseases with adult cultured stem and progenitor cells. Plast Reconstr Surg. nov 2010;126(5):1699-709.

158. Nabil S, Ramli R. The use of buccal fat pad flap in the treatment of osteoradionecrosis. Int J Oral Maxillofac Surg. nov 2012;41(11):1422-6.

159. Girish Rao S, Aditya TN, Gopinath KS, Anand K. Free fibula flap in the reconstruction of mandible: a report of six cases. J Maxillofac Oral Surg. sept 2009;8(3):275-8.

160. Rommel N, Kesting MR, Rohleder NH, Wolff K-D, Weitz J. Surgical management of severe osteoradionecrosis of the mandibular bone by using double free flap reconstruction. J Cranio-Maxillofac Surg. janv 2018;46(1):148-54.

RANDUINEAU (Hélène). – Facteurs de risque, prévention et traitements de l'ostéoradionécrose mandibulaire : revue de la littérature. – 131 f. ; ill. ; tabl. ; 160 ref. ; 30 cm (Thèse : Chir Dent. ; Nantes ; 2019)

RÉSUMÉ

La radiothérapie est aujourd'hui fréquemment utilisée dans le traitement des cancers des voies aéro-digestives supérieures, en association ou non, avec une chirurgie et de la chimiothérapie. Bien que l'usage de la radiothérapie augmente les taux de guérison chez les patients atteints de cancers, ces derniers peuvent développer des effets secondaires et une série de potentielles complications oro-faciales. L'une des complications tardives les plus graves du traitement par radiothérapie est l'ostéoradionécrose mandibulaire qui se caractérise par une nécrose osseuse quasi irréversible. Il s'agit d'une pathologie d'origine multifactorielle et son développement peut être favorisé par différents facteurs. Afin d'améliorer la prévention et la prise en charge de cette pathologie, il est important d'identifier ses facteurs de risque. Notre travail a pour but de relever les différents facteurs de risque mit en évidence ces dix dernières années grâce à une analyse de la littérature, ainsi que de présenter les moyens de prévention et de traitement de l'ostéoradionécrose mandibulaire.

RUBRIQUE DE CLASSEMENT : Pathologie buccale et péri-buccale

MOTS CLES MESH

Radiothérapie – Radiotherapy
Ostéoradionécrose – Osteoradionecrosis
Mandibule – Mandible
Facteurs de risque – Risk factors
Prévention primaire – Primary prevention
Prévention secondaire – Secondary prevention
Traitement conservateur – Conservative treatment
Reconstruction mandibulaire – Mandibular reconstruction

JURY

Président : Professeur Giumelli B.
Assesseur : Professeur Lesclous P.
Assesseur : Docteur Longis J.
Invitée : Docteur Doré M.
Directrice : Docteur Bléry P.
Co-directrice : Docteur Dupas C.

ADRESSE DE L'AUTEUR
33 Boulevard Vincent Gâche, Bat. B1 – 44200 Nantes
helene.randuineau@gmail.com