



UNIVERSITE DE LILLE
FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE

Année de soutenance : 2024

N°:

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

Présentée et soutenue publiquement le 29 janvier 2024

Par Paul THIERRY

Né le 21 août 1999 à Gisors – France

**Ostéoradionécrose : Facteurs de risque, prise en charge et perspectives en
2024**

JURY

Président : Monsieur le Professeur Kevimy AGOSSA

Assesseurs : Monsieur le Docteur Laurent NAWROCKI

Monsieur le Docteur Xavier COUTEL

Madame le Docteur Anaïs DERACHE

Présentation de la Faculté Dentaire et de l'Université de Lille

Président de l'Université	:	Pr. R. BORDET
Directrice Générale des Services de l'Université	:	M-D. SAVINA
Doyen UFR3S	:	Pr. D. LACROIX
Directrice des Services d'Appui UFR3S	:	G. PIERSON
Doyen de la faculté d'Odontologie – UFR3S	:	Pr. C. DELFOSSE
Responsable des Services	:	N. RICHARD
Responsable de la Scolarité	:	G. DUPONT

PERSONNEL ENSEIGNANT DE LA FACULTE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

K. AGOSSA	Parodontologie
P. BOITELLE	Prothèses
T. COLARD	Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux
C. DELFOSSE	Doyen de la faculté d'Odontologie – UFR3S Odontologie Pédiatrique
E. DEVEAUX	Responsable du Département de Dentisterie Restauratrice Endodontie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

T. BECAVIN	Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux
M. BEDEZ	Chirurgie Orale, Parodontologie, Biologie Orale
A. BLAIZOT	Prévention, Epidémiologie, Economie de la Santé, Odontologie Légale
F. BOSCHIN	Responsable du Département de Parodontologie
C. CATTEAU	Responsable du Département de Prévention, Epidémiologie Economie de la Santé, Odontologie Légale.
X. COUDEL	Biologie Orale
A. de BROUCKER	Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux
M. DEHURTEVENT	Prothèses
T. DELCAMBRE	Prothèses
F. DESCAMP	Prothèses
M. DUBAR	Parodontologie
A. GAMBIEZ	Dentisterie Restauratrice Endodontie
F. GRAUX	Prothèses
M. LINEZ	Dentisterie Restauratrice Endodontie
T. MARQUILLIER	Odontologie Pédiatrique
G. MAYER	Prothèses
L. NAWROCKI	Responsable du Département de Chirurgie Orale Chef du Service d'Odontologie A. Caumartin – CHRU Lille
C. OLEJNIK	Responsable du Département de Biologie Orale
P. ROCHER	Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux
L. ROBBERECHT	Dentisterie Restauratrice Endodontie
M. SAVIGNAT	Responsable du Département des Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux
T. TRENTESAUX	Responsable du Département d' Odontologie Pédiatrique
J. VANDOMME	Prothèses

Réglementation de présentation du mémoire de Thèse

Par délibération en date du 29 octobre 1998, le Conseil de la Faculté de Chirurgie Dentaire de l'Université de Lille a décidé que les opinions émises dans le contenu et les dédicaces des mémoires soutenus devant jury doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'ainsi aucune approbation, ni improbation ne leur est donnée.

Aux membres du jury,

Monsieur le Professeur Kevimy AGOSSA

Professeur des Universités – Praticien hospitalier

Section Chirurgie Orale, Parodontologie, Biologie Orale

Département Parodontologie

Docteur en Chirurgie Dentaire

Docteur de l'Université de Lille – mention Sciences de la vie et de la santé

Habilitation à Diriger des Recherches (Université de Lille)

Master II Santé publique Evaluation médico-économique Recherche Clinique

C.E.S de Parodontologie

Attestation d'Etudes Approfondies en Odontologie

Ancien Assistant des Hospices Civils de Lyon

Ancien Interne en Odontologie

Lauréat de l'Académie Nationale de Chirurgie Dentaire

Responsable de l'Unité Fonctionnelle de Parodontologie au CHU de Lille

Chargé de mission Relations Internationales

*Vous m'avez fait l'immense honneur d'accepter promptement la
présidence de cette thèse et je vous en remercie.
Soyez assuré de ma gratitude et de ma plus haute estime à votre
égard.*

Monsieur le Docteur Laurent NAWROCKI

Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier

Section Chirurgie Orale, Parodontologie, Biologie Orale

Département Chirurgie Orale

Docteur en Chirurgie Dentaire

Docteur en Odontologie de l'Université de Lille

Maîtrise en Biologie Humaine

Certificat d'Etudes Supérieures d'Odontologie Chirurgicale

Chef du Service d'Odontologie du CHU de LILLE

Coordonnateur du Diplôme d'Etudes Spécialisées de Chirurgie Orale (Odontologie)

Responsable du Département de Chirurgie Orale

Je vous remercie vivement pour la rapidité et la gentillesse avec laquelle vous avez accepté de siéger au sein de ce jury. Qu'il me soit permis de vous exprimer mes sincères remerciements et mon respect le plus profond.

Monsieur le Docteur Xavier COUTEL

Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier

Section Chirurgie Orale, Parodontologie, Biologie Orale

Département Biologie Orale

Docteur en Chirurgie Dentaire

Docteur de l'Université de Lille (Biologie Orale)

Master « Sciences, Technologies, Santé mention « Biologie cellulaire, Physiologie et Pathologies » - Spécialité « Biologie, Biomorphologie, Bio ingénierie du squelette »
(Paris Descartes)

*Je vous remercie grandement d'avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse. Votre bienveillance et votre patiente pédagogie ont toujours été d'une grande appréciation durant ces études.
Veuillez recevoir par ce travail l'expression de ma profonde gratitude.*

Madame le Docteur Anaïs DERACHE

Chef de Clinique des Universités – Assistant Hospitalier des CSERD

Section Chirurgie Orale, Parodontologie, Biologie Orale

Département Chirurgie Orale

Docteur en Chirurgie Dentaire

*Je suis très sensible à l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de
diriger cette thèse.*

*Je vous remercie pour la très grande disponibilité, la patience et la
confiance dont vous avez fait preuve durant l'élaboration de ce
travail. Veuillez trouver dans cette thèse le témoignage de ma plus
haute reconnaissance.*

Table des matières

1	Introduction.....	16
2	Cancers des voies aérodigestives supérieures	18
2.1	Épidémiologie	19
2.2	Facteurs de risques	20
2.2.1	Tabac	20
2.2.2	Alcool	22
2.2.3	Papillomavirus humain (HPV)	23
2.2.4	Association HPV-Tabac/Alcool.....	25
2.2.5	Autres facteurs.....	26
2.3	Signes d'appel cliniques	27
2.4	Classifications.....	28
2.4.1	Classification TNM (Tumor, Node, Mestastasis).....	29
2.4.1.1	Tumor (T).....	30
2.4.1.2	Node (N).....	31
2.4.1.3	Metastasis (M)	33
2.4.2	Classification OMS/ECOG.....	34
2.5	Prise en charge oncologique.....	34
3	Radiothérapie	36
3.1	Radiobiologie	36
3.2	Indications de la radiothérapie	38
3.3	Evolution des techniques.....	40
3.4	Déroulement.....	42
3.4.1	Programmation du traitement	42
3.4.2	Bilan dentaire pré-radiothérapie	44
3.5	Effets secondaires	46
3.5.1	Effets précoces	46
3.5.1.1	Mucite radio-induite	46
3.5.1.2	Candidose oropharyngée	47
3.5.1.3	Troubles neurosensoriels	48
3.5.2	Effets tardifs	49
3.5.2.1	Fibrose tissulaire post-radique	49

3.5.2.2 Hyposalivation et xérostomie.....	49
3.5.2.3 Caries post-radiques.....	50
3.5.2.4 Ostéoradionécrose.....	50
4 L'ostéoradionécrose des maxillaires.....	51
4.1 Épidémiologie.....	51
4.2 Physiopathologie.....	52
4.2.1 Théorie de Meyer (1970).....	52
4.2.2 Théorie de Marx (1983) : Théorie des 3H.....	53
4.2.3 Théorie de Delanian et Lefaix (2004).....	53
4.3 Classifications.....	54
4.3.1 Classification de Marx (1983).....	54
4.3.2 Classification d'Epstein (1987).....	55
4.3.3 Classification de Notani (2003).....	56
4.3.4 Classification de Store et Boysen (2005).....	56
4.3.5 Classification de Lyons (2014).....	57
4.4 Facteurs de risques.....	57
4.4.1 Thérapeutiques.....	58
4.4.2 Individuels.....	58
4.4.3 Dentaires.....	59
4.5 Diagnostic.....	60
4.5.1 Signes cliniques.....	60
4.5.2 Signes radiologiques.....	62
4.5.2.1 L'orthopantomogramme.....	62
4.5.2.2 Le Cone Beam.....	63
4.5.2.2 IRM et scintigraphie osseuse.....	65
4.5.3 Aspects histologiques.....	65
5 Modalités thérapeutiques de l'ostéoradionécrose.....	67
5.1 Préventives.....	69
5.1.1 Mesures générales.....	69
5.1.2 Mesures en cas d'avulsion dentaire.....	69
5.2 Curatives.....	71
5.2.1 Conservatrices.....	71
5.2.1.1 Traitement médicamenteux.....	71
5.2.1.2 Oxygénothérapie hyperbare.....	74
5.2.1.3 Biostimulation laser et traitement photo-dynamique.....	74

5.2.2 Chirurgicales	76
5.2.2.1 Séquestrectomies.....	76
5.2.2.2 Chirurgies interruptrices avec reconstruction mandibulaire.....	77
5.3 Perspectives	79
5.3.1 Application de PRF	79
5.3.2 Les cellules souches mésenchymateuses.....	79
5.3.3 La chirurgie interruptrice avec préservation du NAI	81
5.3.4 Ingénierie des tissus osseux.....	83
Cas clinique	87
Conclusion	89
Références bibliographiques.....	91

Liste des abréviations

ADN :	<i>Acide désoxyribonucléique</i>
APDT :	<i>Antimicrobial photodynamic therapy</i>
CBCT :	<i>Cone Beam Computer Technology</i>
CSM :	<i>Cellules souches mésenchymateuses</i>
EEG :	<i>Extension extra-ganglionnaire</i>
HPV :	<i>Human Papillomavirus</i>
LLLT :	<i>Low-Level Laser Therapy</i>
IRM :	<i>Imagerie par Résonance Magnétique</i>
MRONJ :	<i>Medication-related osteonecrosis of the jaws</i>
NAI :	<i>Nerf alvéolaire inférieur</i>
OHB :	<i>Oxygénothérapie Hyperbare</i>
OMS :	<i>Organisation Mondiale de la Santé</i>
ORL :	<i>Oto-rhino-laryngé</i>
ORN :	<i>Ostéoradionécrose</i>
PRF :	<i>Platelet rich fibrin</i>
PTV :	<i>Volume cible prévisionnel</i>
RCMI :	<i>Radiothérapie Conformationnelle avec Modulation d'Intensité</i>
RCP :	<i>Réunion de Concertation Pluridisciplinaire</i>
TEP-TDM :	<i>Tomographie par émission de positons – Tomodensitométrie</i>
UICC :	<i>Union internationale contre le cancer</i>
VADS :	<i>Voies aérodigestives supérieures</i>

1 Introduction

En France, parmi la totalité des cancers, ceux des voies aérodigestives supérieures (VADS) en représentent 5%. Chaque année dans le monde, des centaines de milliers de nouveaux cas sont diagnostiqués. La majorité sont induits par une exposition à des facteurs de risques, dont l'alcool et le tabac représenteraient 80%. Le risque de développer un cancer des VADS persiste même après des années de sevrage. Le pronostic, bien que globalement défavorable, varie selon la localisation, l'histologie et le stade tumoral.

Ces différents paramètres tumoraux sont également décisifs dans le traitement qui sera suivi par le patient. Celui-ci est susceptible de comprendre la radiothérapie, technique curative émettant des rayons ionisants dont le but est l'anéantissement des cellules cancéreuses, mais n'épargnant pas totalement les tissus sains adjacents et induisant des effets secondaires.

Parmi eux, l'ostéoradionécrose des maxillaires (ORN), décrite pour la première fois en 1922 par Regaud et qui se définit par : « la présence d'une exposition osseuse à travers la peau ou la muqueuse au sein du champ d'irradiation, ne cicatrisant pas spontanément après une période de 3 mois, et ce, en l'absence de tumeur résiduelle ou de récurrence ».

Pour des patients guéris ou en rémission de leur tumeur, cette complication sévère de la radiothérapie représente souvent une double épreuve. A cela s'ajoute une étiopathogénie qui n'a toujours pas été clairement établie, et dont la répercussion se traduit par l'absence de traitement consensuel.

En plus d'être associée à une forte dégradation de la qualité de vie du patient, l'ORN constitue alors un véritable problème de santé publique.

Ce travail retrace l'intégralité du parcours du patient, du diagnostic tumoral aux thérapeutiques les plus actuelles ou encore les perspectives du traitement de l'ORN. Il aura pour but d'exposer les connaissances acquises et celles en cours d'exploitation de la littérature, tout en s'appuyant sur les données les plus récentes.

2 Cancers des voies aérodigestives supérieures

Les cancers de la sphère oto-rhino-laryngée (ORL), aussi nommés en anglais Head and Neck Cancer – cancers de la tête et du cou, sont des tumeurs malignes qui se situent au carrefour des voies aérodigestives supérieures.

Ils comprennent les cancers :

- du naso-pharynx ;
- de la cavité orale (lèvres, joues, langue, plancher buccal, palais, mandibule) ;
- de l'oropharynx (base de la langue, voile du palais, amygdales) ;
- du larynx (épiglotte, cordes vocales, bandes ventriculaires, sous-glotte) ;
- de l'hypopharynx.

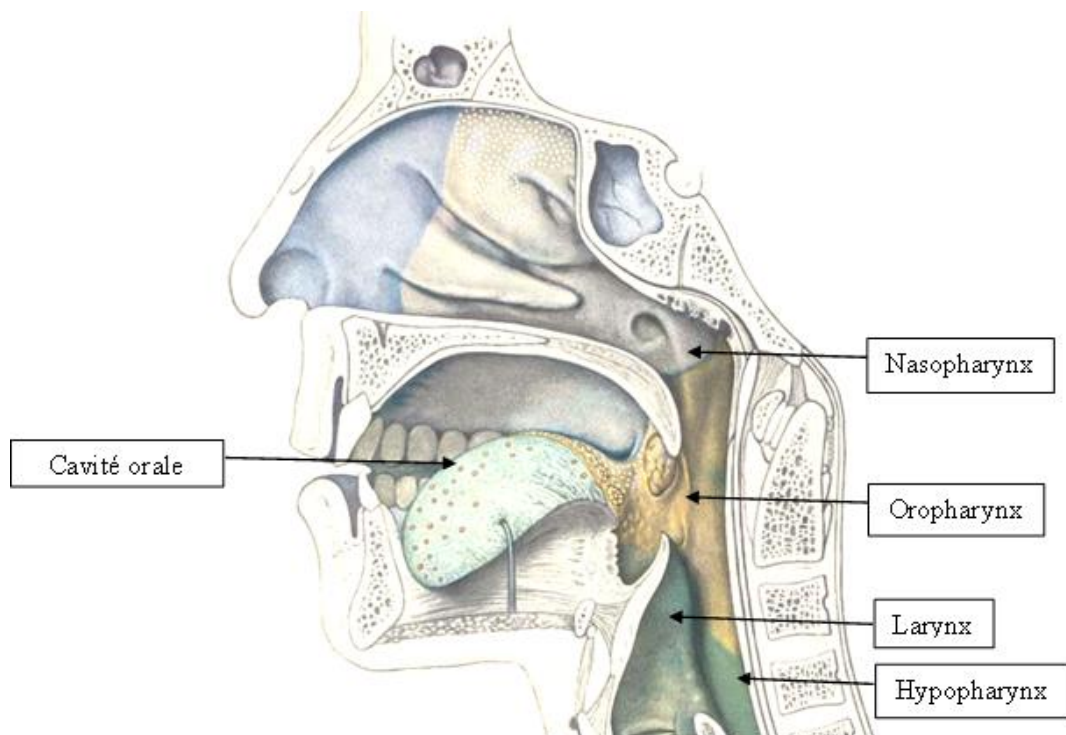


Figure 1 : Représentation anatomique des VADS sur une coupe sagittale médiane [1]

Leur localisation est un critère de gravité dans la qualité de vie des patients. En effet, la proximité de la tumeur avec ces structures anatomiques majeures perturbera les fonctions de respiration, de déglutition, de phonation, d'audition et d'esthétique [2].

2.1 Épidémiologie

En 2020, près de 900.000 nouveaux cas de cancers ORL ont été estimés et plus de 440.000 décès seraient survenus à travers le monde. Ces cancers sont les 3^e plus fréquents chez les hommes, les 12^e chez les femmes et les 7^e au total [3].

En comparaison aux autres pays, la France possède le 2^e taux d'incidence le plus élevé au monde, derrière l'Inde.

La mortalité et l'incidence des cancers des VADS en France ont fortement évoluées chez les hommes durant les 60 dernières années. Alors que la mortalité a triplé entre 1950 et 1980, elle s'est ensuite divisée par trois jusqu'à 2016. Quant à l'incidence, elle diminue constamment depuis 1988 et s'explique essentiellement par la réduction des consommations de tabac et d'alcool.

Chez les femmes en revanche, l'incidence ne cesse d'augmenter depuis 1988 et est causée par une augmentation de la fréquence des comportements à risques. Elle est plutôt le reflet d'un accroissement de la consommation tabagique et des infections à papillomavirus.

En 2018 en France, ces cancers étaient les 4^e plus fréquents chez les hommes, les 9^e chez les femmes et les 5^e au total. L'incidence est inhomogène au sein du territoire, avec une morbidité accrue dans les régions de Normandie, Bretagne et Hauts-de-France.

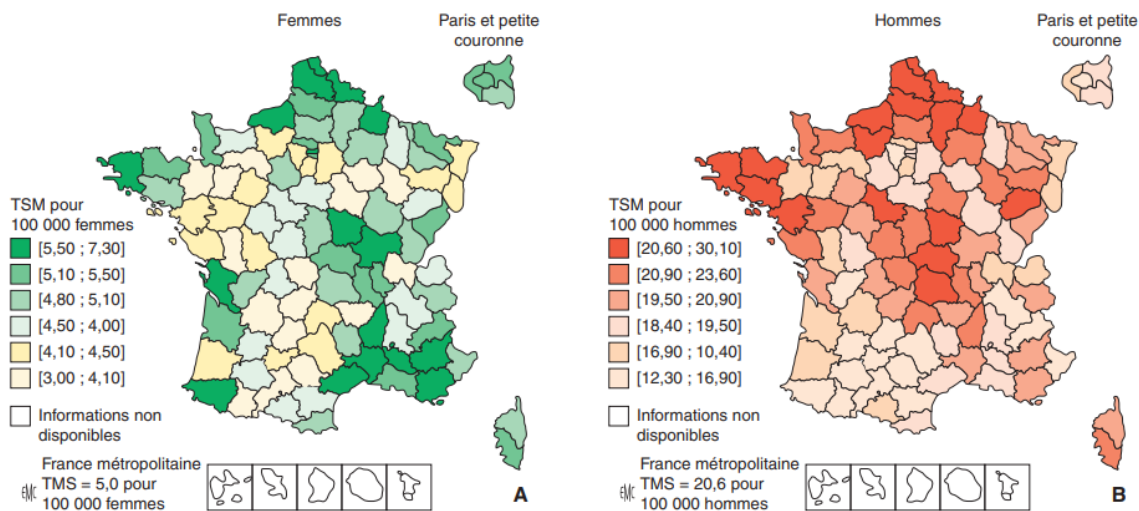


Figure 2 : Incidence en France des cancers de la cavité orale et du pharynx chez les femmes (A) et les hommes (B) en 2008-2010 [4]

Les trois principaux facteurs mis en cause sont la consommation de tabac, la consommation d'alcool et les infections à Papillomavirus humain (HPV).

2.2 Facteurs de risques

2.2.1 Tabac

Il s'agit du premier facteur de risque évitable des cancers.

Historiquement, la consommation tabagique est davantage représentée chez les hommes (40%) que chez les femmes (10%). Cette différence a engendré un écart au fil des décennies qui tend actuellement à se réduire.

De plus, les pics de mortalité qui lui sont attribuables diffèrent de quelques décennies selon le sexe. En effet, le début du tabagisme féminin est arrivé 20 à 30 ans après celui des hommes, les conséquences du tabac sur la santé ont dès lors plusieurs années de décalage [4].

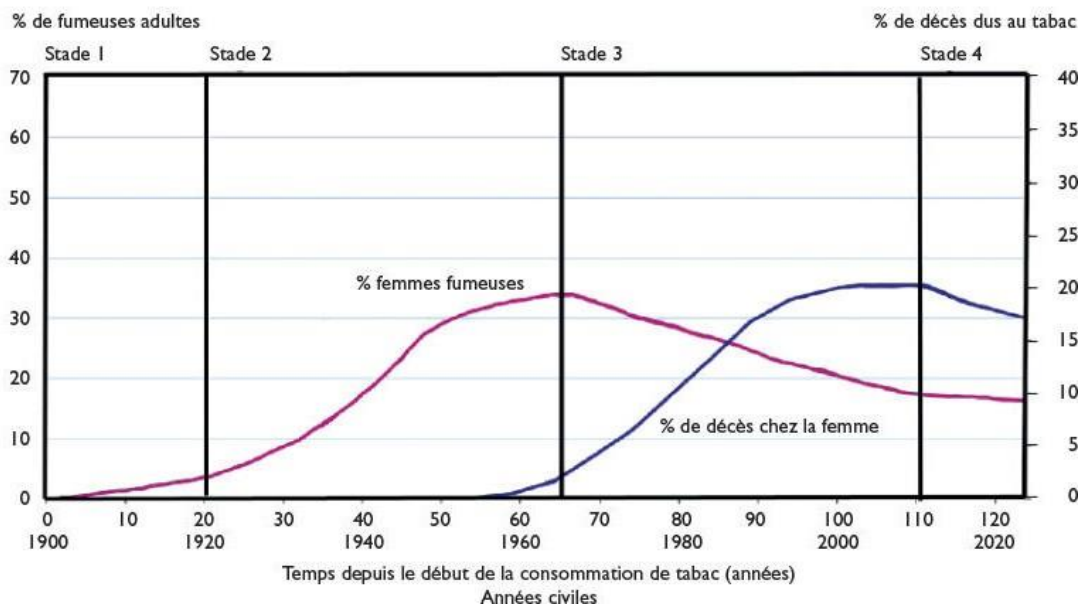
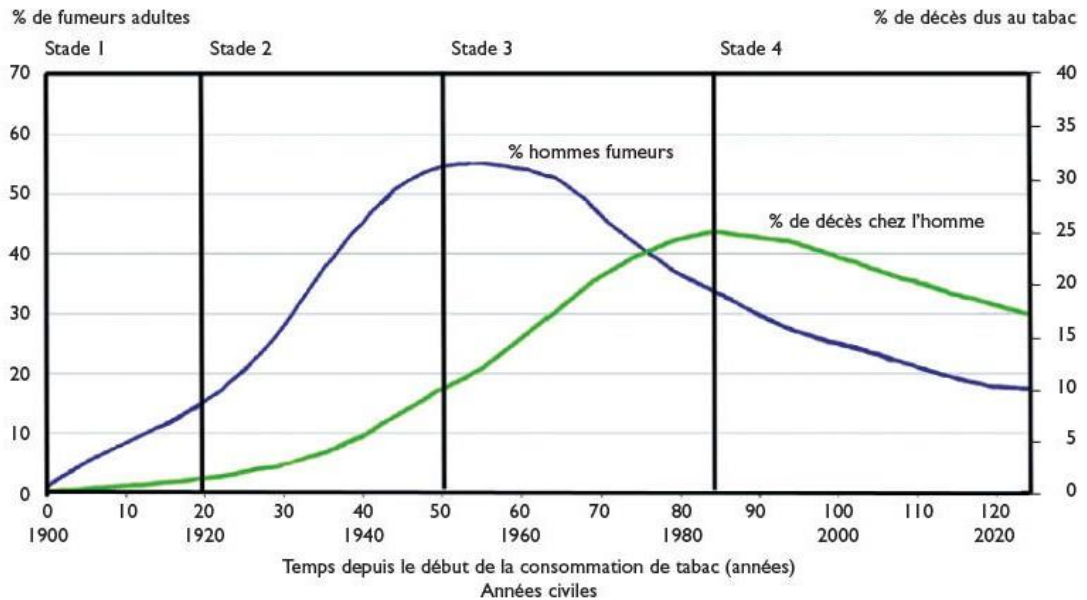


Figure 3 : Evolutions épidémiques du tabagisme, selon les prévalences et mortalités qui lui sont attribuées, chez les hommes et les femmes [5]

En France, l'intoxication au tabac est responsable chaque année de plus de 75.000 décès, dont 45.000 à la suite d'un cancer, quelle qu'en soit la localisation [6].

Récemment, les résultats de plus de 200 études ont démontré que chez les fumeurs, le risque de développer un cancer du pharynx ou du larynx était 7 fois plus élevé par rapport à des non-fumeurs, avec un risque significativement supérieur à partir de 20 cigarettes par jour. Quant au risque de cancer de la cavité orale, le risque était 3,4 fois plus important [7].

Grâce aux mesures de prévention et aux recommandations mises en place contre le tabagisme au fil des années, la consommation tabagique française est à la baisse, tout comme l'incidence et la mortalité des cancers qu'elle engendre [6].

2.2.2 Alcool

Bien que la consommation française de boissons alcoolisées soit également en diminution depuis les années 1960, elle reste l'une des plus élevée au monde avec une valeur atteignant les 13 litres par an au début des années 2000 [4].

Près de 10.000 décès conséquemment à des cancers attribuables à l'alcool ont été relevés en France en l'an 2000 [6]. Une analyse de 235 études a démontré qu'il existait un risque six fois plus important de développer un cancer du pharynx et de la cavité orale lorsque la consommation pure d'alcool au quotidien dépassait les 100 grammes. Le risque de cancer du larynx était quant-à-lui quatre fois plus important [8].

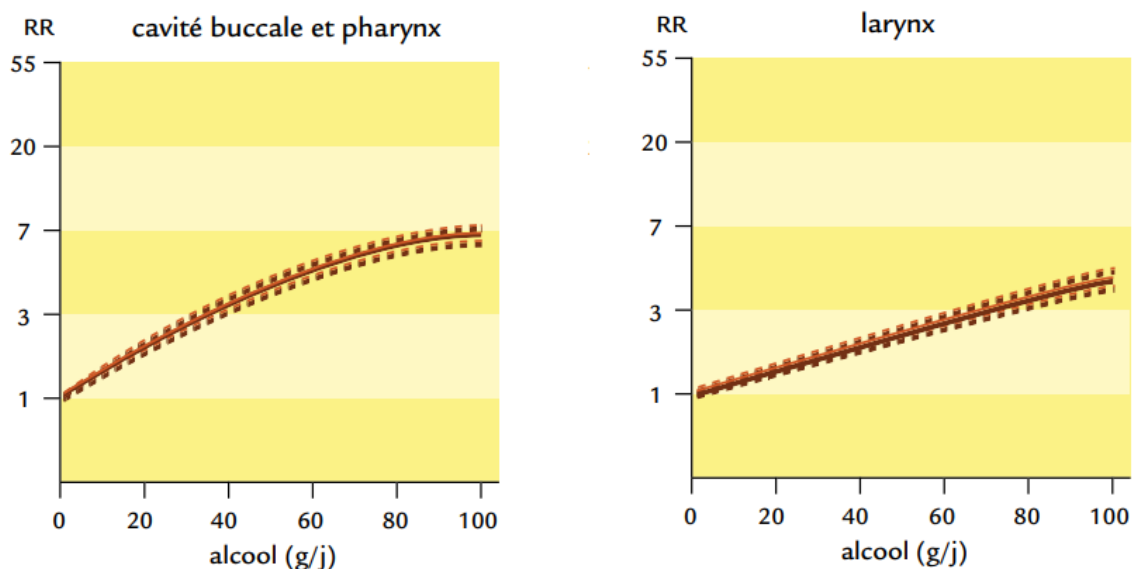


Figure 4 : risque relatif de cancer selon la quantité d'alcool consommée [9]

Le mécanisme moléculaire de l'oncogénèse de l'alcool n'a pas clairement été démontré. Cependant, les données épidémiologiques ne font aucun doute quant à son implication dans de nombreux cancers, principalement celui du foie.

À la suite d'études sur le modèle animal, plusieurs mécanismes d'action ont été suggérés quant à l'implication de l'alcool dans le développement des cancers ORL [9] :

- Le métabolisme de l'éthanol libère majoritairement de l'acétaldéhyde, actuellement considéré comme cancérigène chez l'animal et « possiblement cancérigène » chez l'Homme.

- Une consommation excessive d'alcool entraînera une diminution du flux salivaire par atrophie des glandes salivaires, et donc une diminution du drainage des impuretés déposées sur la muqueuse, prolongeant ainsi l'exposition aux agents cancérigènes.

- Une exposition chronique et directe à l'éthanol pourrait induire une atrophie des muqueuses orales et œsophagiennes, associée à une prolifération cellulaire compensatrice. Elle augmenterait également la perméabilité de la muqueuse aux cancérigènes notamment la N-nitrosornicotine, retrouvé dans le tabac.

En général, les patients cumulent les consommations tabagique et alcoolique. Cette exposition simultanée aux facteurs de risque engendre un véritable effet synergique sur le risque de développer un cancer des VADS. Par exemple, il est estimé que le risque de développer un cancer de la cavité buccale soit multiplié par 45 chez les grands consommateurs, par rapport aux personnes exemptées de ces habitudes [9].

2.2.3 Papillomavirus humain (HPV)

Le virus du papillome humain – en anglais HPV (Human Papillomavirus), fut identifié pour la première fois en 1956 et s'est par la suite révélé comme étant responsable de l'apparition de plusieurs cancers.

En 2008, ce sont les travaux du docteur Harald zur Hausen qui mettent en évidence la pathogénicité des papillomavirus humains dans la survenue du cancer du col de l'utérus. Il se verra accorder cette même année le prix Nobel de médecine en récompense de ses recherches.

Historiquement, les cancers ORL étaient liés à l'exposition au tabac et à l'alcool. Cependant, il a été constaté qu'une faible proportion d'entre eux survenait chez des patients plus jeunes et exemptés de ces habitudes ; c'est à dire non-fumeurs et non éthyliques ; suggérant ainsi l'existence d'autres facteurs de risque.

En 2009, le Centre International de Recherche sur le Cancer reconnaît le virus du Papillome humain comme étant causal de carcinomes épidermoïdes oropharyngés.

De par son caractère sexuellement transmissible et la modification des comportements sexuels depuis les années 1960, l'incidence des infections HPV et le nombre de tumeurs oropharyngées HPV-positives sont en forte augmentation, surtout chez les femmes. Désormais, l'ADN de l'HPV est détecté dans 30 à 40% des cancers de la cavité orale et de l'oropharynx [10].

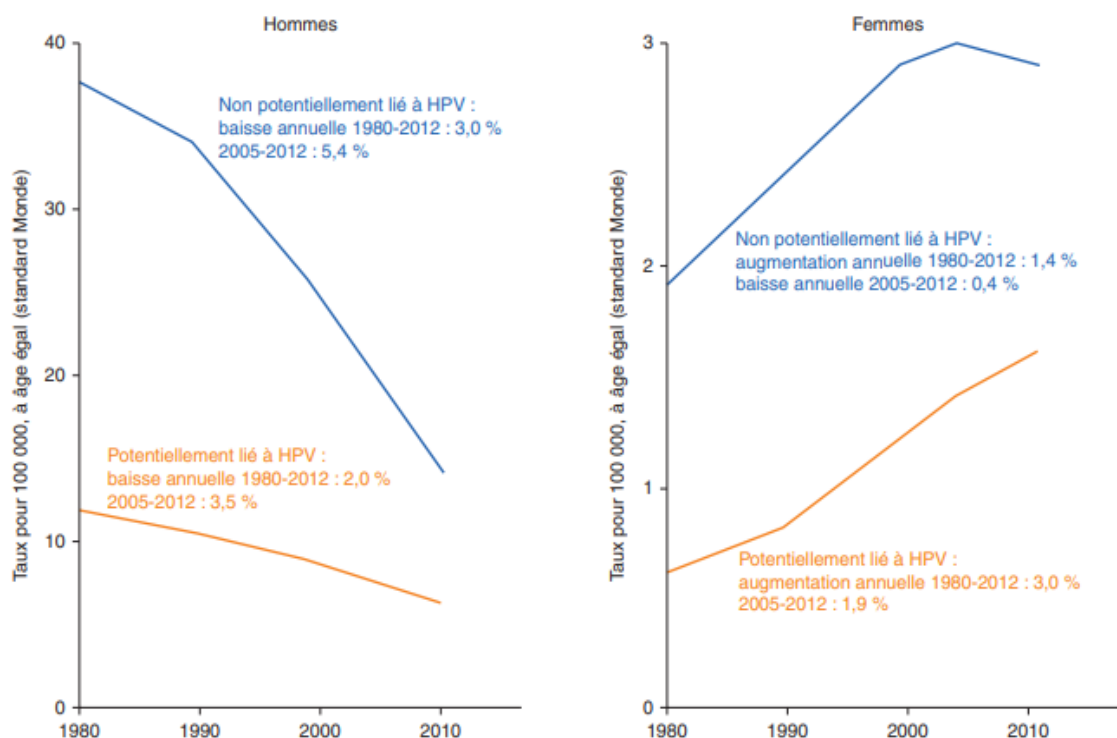


Figure 5 : Évolution de l'incidence des cancers des VADS potentiellement liés à l'HPV entre 1980 et 2010 [4]

Malgré ce revirement qui semble défavorable, le pronostic des cancers HPV-positifs est en réalité meilleur que celui des patients à cancers HPV-négatifs. Le risque de décès à 5 ans est en effet près de trois fois plus faible [11].

Cette différence réside dans le fait que les facteurs cliniques sont globalement de meilleurs pronostics avec des patients plus jeunes, en bon état de santé général, non-fumeurs, avec un système immunitaire plus performant et surtout une sensibilité cellulaire accrue à la radiothérapie [12].

L'augmentation de l'incidence des infections à HPV peut pourtant être contrebalancée par un vaccin couvrant les génotypes les plus fréquents (HPV-16 et 18). Dans de nombreux essais cliniques, son efficacité a été démontrée contre la survenue des lésions précancéreuses ano-génitales et orales [12].

Pourtant en France, la couverture vaccinale n'est que de 43,6 % chez les filles de 15-18 ans, et est quasiment nulle chez les garçons. Cela s'explique par une stratégie vaccinale et des recommandations orientées vers la prévention des cancers du col utérin, donc limitée aux filles [13].

2.2.4 Association HPV-Tabac/Alcool

L'association entre tabac et alcool dans le risque de survenue de cancer des VADS ayant d'ores et déjà été mis en évidence, d'autres auteurs se sont penchés sur l'éventuel effet synergique de patients cumulant une infection HPV, à une consommation d'alcool ou de tabac.

En 2012, Sinha et al. ont suggéré qu'il existait une interaction synergique chez le patient porteur du HPV et consommant du tabac. Cependant, seules 12 études étaient comprises et avec des méthodes différentes, ce qui n'en fait pas une source fiable [14].

Dans une méta-analyse de 2022, Arif et al. concluent l'inverse. Cela semble contre-intuitif, mais le risque de développer un cancer des VADS serait minoré chez un patient porteur d'HPV et associant une consommation d'alcool ou de

tabac. Au contraire, ce risque serait plus important chez un patient porteur uniquement d'HPV et exempté de ces habitudes éthylo-tabagiques [15].

Le mécanisme exact sous-jacent n'a pas encore été étudié, mais s'expliquerait par le biais d'interactions antagonistes, l'un bloquant l'effet de l'autre.

2.2.5 Autres facteurs

Dans la littérature, d'autres facteurs ont été associés au risque de développer un cancer des VADS, ceux-ci comprennent :

Les irritations et traumatismes chroniques, en particulier engendrés par une prothèse amovible inadaptée ont plusieurs fois été évoqués. La responsabilité des prothèses dans le processus cancéreux semble difficile à apprécier, mais les auteurs n'excluent pas pour autant que l'inflammation chronique liée à une inadaptation prothétique puisse écarter tout risque de cancérisation [16].

L'analyse de deux études cas-témoins multicentriques d'Europe centrale et d'Amérique latine a reporté qu'un mauvais état bucco-dentaire, un défaut d'utilisation de la brosse à dents et l'absence de contrôle dentaire représentaient des facteurs de risques, indépendamment de la consommation d'alcool et de tabac [17].

Une exposition professionnelle, à la poussière de bois ou au formaldéhyde ont été classés comme étant respectivement agent cancérogène avéré et agent probablement cancérogène dans le développement du carcinome du nasopharynx chez l'Homme [18].

Au contraire, il existe des agents protecteurs conduits par une alimentation variée, riche en fruits et légumes. Leurs composés, comme les caroténoïdes, les fibres, les folates et la vitamine C sont potentiellement anticancéreux [19].

2.3 Signes d'appel cliniques

La démarche diagnostique comprend une anamnèse médicale incluant les antécédents médico-chirurgicaux et traitements détaillés du patient. Il faut vérifier son passé thérapeutique, ses habitudes éthylo-tabagiques, ses allergies, une éventuelle consommation de cannabis mais aussi ses habitudes de vie (métier, environnement socio-économique).

En effet, certains patients ayant eu un cancer sont susceptibles d'en développer un autre, ou alors, ce premier cancer peut récidiver quand il résiste au traitement entrepris, on parlera alors de cancer métachrone.

Les examens exo et endo-buccaux comportent une inspection et une palpation rigoureuse de la/les lésion(s) afin d'orienter au mieux le diagnostic, ainsi qu'une palpation minutieuse des aires ganglionnaires.

Les signes locaux qui doivent suspecter une lésion orale maligne sont :

- la visualisation d'une lésion mal limitée, asymétrique et unilatérale, aux bords irréguliers, au fond induré et d'évolution rapide ;
- un aspect histologique différent du tissu d'origine, peu différencié et irrégulier en son sein ;
- une lésion ulcéreuse persistante ;
- un saignement ou une suppuration au contact ;
- une lésion rouge de type érythroplasie de Queyrat ;
- une sensation de corps étranger au niveau buccal ou pharyngé.

Les signes régionaux passent par la détection :

- d'une adénopathie unilatérale, fixe, dure et froide ;
- d'une dysphagie, ou d'une odynophagie ;
- d'une dysphonie ;
- d'une dyspnée inspiratoire ;
- d'une otalgie réflexe ;
- d'une obstruction nasale et d'épistaxis.

Les signes généraux sont représentés par une altération de l'état général (AEG) associant :

- asthénie ;
- anorexie ;
- amaigrissement (perte de poids rapide et inexplicée).

Dans le cas où les thérapeutiques entreprises ne permettent pas une amélioration des symptômes ou une diminution de la taille de la lésion après 15 jours, il est alors nécessaire d'adresser le patient pour avoir l'avis d'un confrère ORL ainsi que de réaliser une biopsie [21].

2.4 Classifications

Neuf cancers des voies aérodigestives supérieures sur dix prennent leur origine au niveau de l'épithélium et sont classés comme étant des carcinomes épidermoïdes (*Head and Neck squamous cells carcinoma, en anglais*). Ceux-ci appartiennent à la catégorie des cancers dits « solides », leur stade est déterminé par un système international de classification appelé TNM.



Figure 6 : Exemples de carcinomes de la cavité orale [21]

2.4.1 Classification TNM (Tumor, Node, Mestastasis)

Établie en premier lieu par Pierre Denoix, chirurgien oncologue français entre 1943 et 1952, cette classification a ensuite rapidement été adoptée par l'Union Internationale contre le cancer (UICC) et est encore utilisée quotidiennement dans le monde entier.

Elle distingue trois facteurs d'évolutions du cancer :

- l'extension locale de la tumeur primitive (T) ;
- l'envahissement ou non des ganglions lymphatiques par les cellules cancéreuses (N) ;
- l'existence ou non de métastases à distance du foyer initial (M).

Elle distingue cinq stades différents, numérotés de 0 à IV selon le type de cancer :

- le stade 0 correspond à une tumeur dite *in situ* ;
- le stade I correspond à une tumeur unique et de petite taille ;
- le stade II correspond à une tumeur locale de volume plus important ;
- le stade III correspond à un envahissement des ganglions lymphatiques ou des tissus avoisinants ;
- le stade IV correspond à une diffusion dans l'organisme sous forme de métastases.

En 2017, la 8^e version de la classification TNM de l'UICC est parue. En effet, cette classification est en constant remaniement et ses aspirations sont multiples :

- traduire la réalité oncologique en un langage compréhensible par l'ensemble des soignants pour faciliter l'échange d'informations ;
- évaluer le pronostic oncologique de façon aussi précise, fiable et reproductible que possible ;
- choisir les traitements les plus appropriés à la situation ;
- pouvoir comparer les protocoles thérapeutiques ;
- faciliter le recueil des données oncologiques.

2.4.1.1 Tumor (T)

L'idée selon laquelle la taille de la tumeur primaire est associée à un mauvais pronostic est toujours d'actualité. Dans cette 8^e classification de l'UICC, le facteur d'invasion en profondeur a été introduit conjointement à la taille de la tumeur, avec deux valeurs limites de 5 et 10 millimètres, afin de mener à une meilleure évaluation du pronostic. Cela implique qu'un petit carcinome (10 mm) de la cavité orale peut déjà représenter une maladie avancée à cause de sa profondeur d'invasion.

Tableau 1 : Classification de la tumeur primitive des carcinomes de la cavité orale [22]

En rouge, les modifications par rapport à la 7^e version de la classification TNM.

T1	Tumeur \leq 2 cm dans sa plus grande dimension et \leq 5 mm d'invasion en profondeur
T2	Tumeur \leq 2 cm dans sa plus grande dimension et $>$ 5 mm d'invasion en profondeur, mais \leq 10 mm ou Tumeur dont sa plus grande dimension est $>$ 2 cm mais \leq 4 cm et \leq 10 mm d'invasion en profondeur
T3	Tumeur $>$ 4 cm dans sa plus grande dimension ou $>$ 10 mm d'invasion en profondeur
T4a	Tumeur envahit la corticale osseuse mandibulaire ou le sinus maxillaire, ou la peau de la face
T4b	Tumeur envahit l'espace masticateur, les apophyses ptérygoïdes, la base du crâne, ou engaine l'artère carotide interne

La mise en œuvre de moyens thérapeutiques conventionnels permet une éviction de la tumeur primaire pour la grande majorité. Malgré cela, le pronostic à 5 ans chez les patients atteints de cancer des VADS est très mauvais. La gravité de ces cancers s'explique par leur caractère très agressif, ils envahissent le réseau lymphatique et forment des métastases à distance, alourdissant le traitement.

2.4.1.2 Node (N)

Les cancers ORL sont alors dits fortement lymphophiles. En effet, une atteinte ganglionnaire régionale sera souvent présente (40%) et rapide, consécutivement au développement de la tumeur primaire. Cette atteinte précoce et fréquente du système lymphatique s'explique par l'étendue et le nombre important de chaînes ganglionnaires drainant la région cervicale [23].

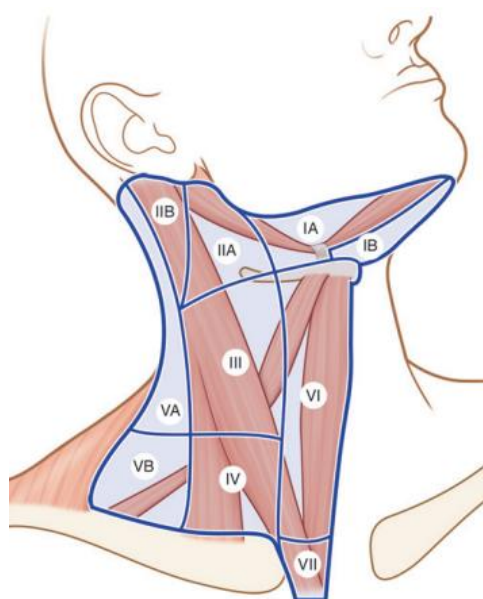


Figure 7 : Aires ganglionnaires cervicales selon la classification de Robbins [10]

L'envahissement du réseau lymphatique survient avec une fréquence variable selon le siège de la tumeur, son stade T, ses caractéristiques histopathologiques (type, taille et degré de différenciation). La diffusion au sein du système lymphatique se fait généralement de manière progressive, cheminant des ganglions les plus proches de la tumeur primitive jusqu'aux plus éloignés. Les aires les plus concernées par l'invasion sont les zones II, III et IV [24].

Lorsque l'envahissement ganglionnaire d'une tumeur ORL a lieu, celui-ci a un effet significativement négatif sur le pronostic. En effet, le taux de survie à 5 ans baisse à 50% [23], alors qu'il est de 80% en l'absence d'atteinte lymphatique [25].

C'est pourquoi au stade précoce de la maladie (T1-2, N0), le principal enjeu reste le confinement de la tumeur au niveau local.

Auparavant, la classification N de l'envahissement lymphatique reposait sur le volume des ganglions, leur caractère unique ou multiple ainsi que leur disposition uni- ou bilatérale par rapport à la lésion primaire.

L'extension extra-ganglionnaire (EEG) a été introduite dans la 8^e version de la classification TNM et correspond à l'envahissement métastatique ganglionnaire en dehors de sa capsule. Elle permet, au-delà d'un certain seuil, d'obtenir une meilleure évaluation du pronostic oncologique [26,27].

Tableau 2 : Classification des adénopathies régionales clinique (cN) et pathologique (pN) [23]

cN		pN	
cNX	Atteinte ganglionnaire non évaluable	pNX	Atteinte ganglionnaire non évaluable
cN0	Pas d'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux	pN0	Pas d'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux
cN1	Métastase homolatérale unique ≤ 3 cm, sans EEG	pN1	Métastase homolatérale unique ≤ 3 cm, sans EEG
cN2a	Métastase homolatérale unique >3 cm et ≤6 cm, sans EEG	pN2a	Métastase homolatérale unique, ≤ 3 cm avec EEG ou Métastase homolatérale unique > 3 cm et ≤ 6 cm, sans EEG
cN2b	Métastases homolatérales multiples ≤ 6 cm, sans EEG	pN2b	Métastases homolatérales multiples ≤ 6 cm, sans EEG
cN2c	Métastases bilatérales ou controlatérales ≤ 6 cm, sans EEG	pN2c	Métastases bilatérales ou controlatérales ≤ 6 cm, sans EEG
cN3a	Métastase > 6 cm, sans EEG	pN3a	Métastase > 6 cm, sans EEG
cN3b	Métastases unique ou multiples, avec EEG	pN3b	Métastase(s) unique ou multiples, homo et/ou controlatérale(s), >3 cm, avec EEG

Elle concerne les cancers de la cavité orale, de l'oropharynx HPV(-), de l'hypopharynx, du larynx, des fosses nasales et des sinus. Par contre, les tumeurs du nasopharynx et de l'oropharynx HPV(+) disposent de leur propre classification N.

2.4.1.3 Metastasis (M)

La diffusion métastatique se définit comme la formation d'une tumeur secondaire, issue de cellules cancéreuses provenant d'un foyer initial, et ayant migré pour se développer au sein d'un autre organe.

Ce mécanisme fait intervenir plusieurs étapes dont : la migration des cellules cancéreuses dans les vaisseaux sanguins avoisinants, la survie des cellules cancéreuses dans la circulation sanguine et leur transport vers les organes cibles, jusqu'à la prolifération en leur sein.

Le degré de diffusion néoplasique dépend de la différenciation tumorale, du site et du stade de la lésion primaire ainsi que de son caractère HPV(-) et de l'étendue de l'envahissement lymphatique [28].

Des métastases sont formées dans environ 12 % des cancers ORL [29] et la majorité sont diagnostiquées dans les 2 premières années après l'identification de la tumeur initiale [28]. Leur diagnostic est associé à un pronostic très défavorable, avec une survie médiane d'environ 10 mois [25].

Alors que les tumeurs à un stade précoce (stade I et II) ont un taux de survie à 5 ans d'environ 80% au total, la survie à 5 ans des tumeurs de stade III (métastase locorégionale) s'élève à environ 50% [23] et chez les patients en stade IV (métastase à distance) à environ 25% [30].

Cette diminution du taux de survie est intimement liée à la dégradation de l'état général du patient. Lors du diagnostic, l'état de santé sera lui aussi évalué dans le but d'adapter le traitement et de mesurer la nécessité à délivrer des soins palliatifs.

2.4.2 Classification OMS/ECOG

Le caractère invalidant des cancers a amené à établir l'échelle de performance de l'OMS. Appelée aussi « échelle de Zubrod », elle a été publiée en 1982 et témoigne de l'état général du patient ainsi que de sa capacité à accomplir les activités quotidiennes [31].

Tableau 3 : Indice de performance (PS) de l'OMS

0	Activité normale sans restriction par rapport à l'état antérieur.
1	Restriction des efforts physiques importants. Activité ambulatoire et travail sédentaire possibles.
2	Aucun travail n'est possible mais le patient peut se déplacer et subvenir à ses besoins personnels.
3	Activité limitée au maximum (soins personnels). Lit et fauteuil 50 % de la journée.
4	Aucune activité même pour les besoins personnels. Le patient est en permanence au lit ou au fauteuil.

2.5 Prise en charge oncologique

Après la découverte, fortuite ou non, d'une lésion susceptible d'être cancéreuse, une biopsie doit être effectuée. En effet, le diagnostic d'une tumeur ne peut être confirmé que par la réalisation d'une analyse histologique.

Une fois que la lésion est répertoriée maligne, un bilan d'extension est effectué. Il comprend des examens cliniques et radiologiques approfondis, qui permettent de déterminer le stade, l'étendue et le caractère invasif du cancer.

La panendoscopie constitue l'examen principal du bilan paraclinique. Il s'agit d'un examen muqueux complet des VADS réalisé sous anesthésie générale. Elle permet d'effectuer des biopsies de la tumeur, de rechercher et de décrire d'autres

lésions tumorales, de réaliser d'autres actes pré-thérapeutiques comme les avulsions dentaires.

Le bilan d'imagerie doit comporter au minimum une tomodensitométrie (TDM) cervico-thoracique injectée pour caractériser la tumeur et ses extensions profondes ainsi que rechercher une atteinte ganglionnaire cervicale.

Il peut être complété d'une imagerie par résonance magnétique (IRM) du massif facial pour les tumeurs au-dessus de l'os hyoïde (nasopharynx, cavité orale, oropharynx) et/ou par une tomographie par émission de positons (TEP-TDM) quand les tumeurs sont jugées à haut risque métastatique [20].

Suite à ces examens, le TNM clinique (TNMc) est déterminé et l'appréciation de l'état général du patient est estimée par le biais de la classification OMS.

L'ensemble de ces examens permet d'élaborer une décision thérapeutique lors de la réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) et de proposer un plan de traitement personnalisé au patient.

Sa prise en charge commence donc par un bilan pré-thérapeutique. Une majorité des patients présentant un cancer des VADS sont éthylo-tabagiques et présentent des troubles de la nutrition. Une prise en charge hygiéno-diététique est alors à envisager. Celle-ci comprend une prise en charge nutritionnelle, associée à un sevrage de l'alcool et du tabac, ainsi qu'une remise en état de la cavité orale. Le patient va alors rencontrer plusieurs spécialistes qui vont chacun le prendre en charge dans leur domaine (radiothérapeute, chirurgien-dentiste, ORL, diététiciens...).

Consécutivement au traitement, un suivi à long terme du patient sera mené en alternance avec le radiothérapeute, l'ORL et le chirurgien-dentiste. Ce suivi a pour but de dépister les récurrences et les seconds cancers, de réinsérer le patient dans son cadre socio-professionnel, mais aussi de vérifier que le sevrage et la fluoroprophyllaxie sont maintenus. C'est lors de ces consultations que les complications tardives doivent être diagnostiquées et traitées.

3 Radiothérapie

Le principe de la radiothérapie repose sur un traitement locorégional de la tumeur. Elle peut être indiquée en complément d'une chirurgie ou se suffire à elle-même.

La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) est devenue le standard pour l'irradiation externe et la curiethérapie garde certaines indications. L'association de l'irradiation externe à une chimiothérapie ou à une thérapie ciblée concomitante a permis d'augmenter son efficacité, tout en préservant les organes avoisinants.

Le patient reçoit des rayons ionisants, qui détruisent les cellules malignes par endommagement de leur ADN, pour empêcher leur croissance et leur division. Ces rayons peuvent être à destination de la tumeur primaire, mais aussi aux cellules ayant disséminées au niveau ganglionnaire.

3.1 Radiobiologie

Elle correspond à l'étude des effets induits par les rayonnements ionisants, allant des simples interactions physiques, aux manifestations tissulaires.

L'unité de dose utilisée est le Gray (Gy), 1 Gray correspond à un dépôt d'énergie de 1 Joule dans 1kg de matière.

En radiothérapie, les photons engendrent des lésions moléculaires sous deux formes :

- Les effets directs déclenchent la rupture des liaisons chimiques de l'ADN.
- Les effets indirects, plus fréquents, produisent des radicaux libres via la radiolyse de l'eau présente dans la cellule. Ce sont ces derniers, qui vont interagir sur l'ADN cellulaire et mener à la mort de la cellule.

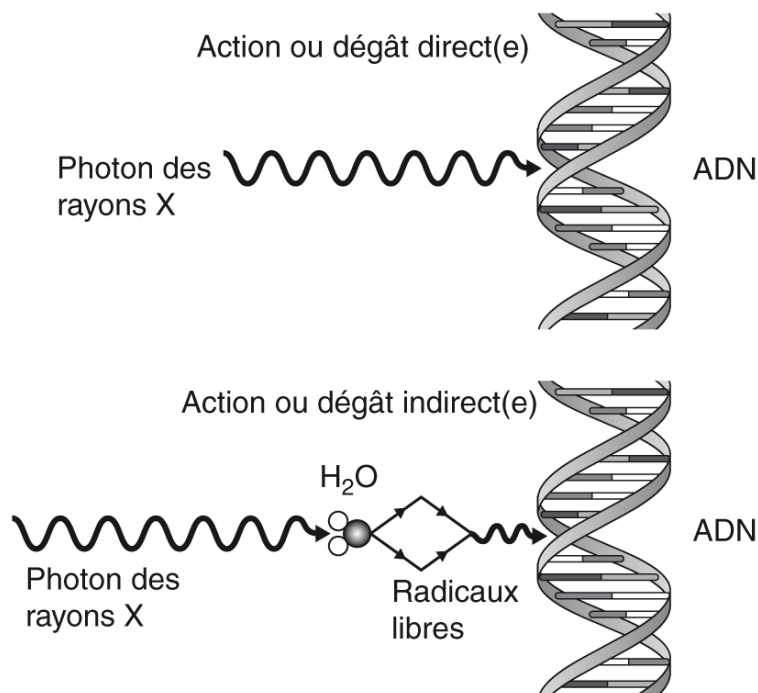


Figure 8 : Interactions des rayons X sur l'ADN [32]

L'action des radicaux libres altère la double hélice de l'ADN, en créant une rupture simultanée de ses deux brins. En général, les altérations de l'ADN sont fréquentes au sein de nos cellules, et celles-ci disposent de nombreux mécanismes pour les réparer. Cependant, la lésion double-brin de l'ADN est une altération qui n'est jamais spontanée, elle ne peut donc provenir que d'une source extérieure, comme la chimiothérapie ou la radiothérapie.

Ces lésions sont dévastatrices pour les cellules et sont fortement létales, tant sur les cellules malignes que sur les cellules saines. L'effet de diffusion des rayonnements a pour conséquence que les cellules saines à proximité de la tumeur peuvent être affectées, même si elles n'en sont pas la cible. Au niveau oro-facial, ce sont souvent les glandes salivaires qui sont atteintes.

C'est pourquoi depuis plusieurs décennies, l'optimisation du volume ciblé par les rayonnements est devenue une priorité pour l'amélioration de la qualité de vie du patient.

D'une part, l'augmentation de la concentration en rayons sur le volume tumoral a permis de limiter le risque de récurrences et d'accroître le pronostic vital du patient. D'autre part, la réduction du champ d'irradiation permet de diminuer les effets secondaires liés à la destruction des tissus et organes sains avoisinants [33].

3.2 Indications de la radiothérapie

Le traitement des tumeurs des VADS comprend la chirurgie exclusive, la radiothérapie externe et/ou curiethérapie, ou la combinaison de ces modalités avec ou sans traitement systémique (chimiothérapie et/ou thérapies ciblées).

Le choix d'un traitement unique ou combiné repose sur divers paramètres dont : la probabilité de réussite du contrôle tumoral ainsi que des résultats fonctionnels et esthétiques estimés, la résécabilité de la tumeur, l'état général du patient, les marges de sécurité tumorales, le curage ganglionnaire et la disponibilité des moyens curatifs.

Par exemple, le traitement de base du cancer de la cavité orale est généralement la chirurgie [34].

La radiothérapie externe combinée ou non à la chimiothérapie est généralement utilisée dans 3 situations :

- en traitement initial dans les cas où une chirurgie n'est pas réalisable ;
- en traitement adjuvant à la chirurgie pour améliorer le contrôle loco-régional ;
- en traitement palliatif dans le cadre d'une maladie persistante ou récurrente.

Tableau 4 : indications de la radiothérapie et de la chimiothérapie dans le traitement des cancers de la cavité orale [35]

	Radiothérapie externe	Chimiothérapie	Curiethérapie
Traitement initial	<ul style="list-style-type: none"> - Tumeur peu développée chez des patients ne pouvant être traités chirurgicalement - Tumeur peu développée dont la chirurgie engendrait un préjudice esthétique, particulièrement pour les tumeurs de la lèvre incluant les commissures - Tumeur non résecable, devant être combinée à une chimiothérapie - Tumeur avancée chez les patients ne pouvant subir de chirurgie due à des comorbidités ou à un indice de performance faible 	<ul style="list-style-type: none"> - Tumeur avancée ou non résecable, en combinaison avec une radiothérapie 	<ul style="list-style-type: none"> - Tumeur locale et superficielle localisée à moins de 5 mm de la mandibule
Traitement adjuvant	<ul style="list-style-type: none"> - Caractéristiques pathologiques défavorables - Combinée à une chimiothérapie dans les cas de marges chirurgicales positives et d'EEG 	<ul style="list-style-type: none"> - Combinée avec une radiothérapie dans les cas de marges chirurgicales positives ou d'EEG 	<ul style="list-style-type: none"> - Curiethérapie seule dans les cas de marges chirurgicales positives - En combinaison avec une radiothérapie externe
Traitement palliatif	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement adjuvant après une chirurgie palliative - Utilisée en première intention quand la chirurgie n'est pas possible, en concomitance avec une chimiothérapie 	<ul style="list-style-type: none"> - Combinée avec une radiothérapie 	<p>En seconde irradiation :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dans les cas de tumeur persistante ou récidivante - Dans la survenue d'une nouvelle tumeur primaire localisée dans le champ d'irradiation précédent

La radiothérapie post-opératoire est indiquée lorsque le risque de récurrence est modéré. La radiochimiothérapie concomitante post-opératoire trouve quant à elle son indication dans le traitement des tumeurs très fortement invasives. Chez les patients dont la tumeur est à risque de récurrence, la radiothérapie et la chimiothérapie post-opératoires concomitantes améliorent significativement le taux de survie [36].

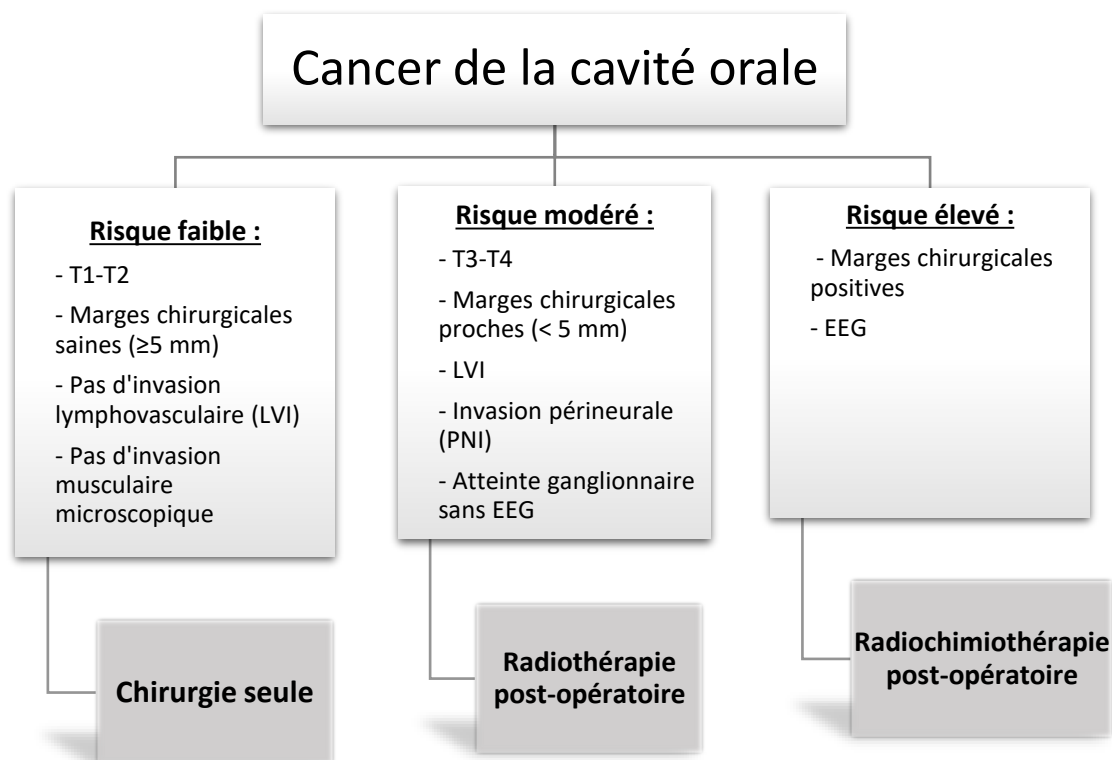


Figure 9 : Place de la radiothérapie et de la chimiothérapie adjuvante post-opératoires selon le risque de récurrence du cancer oral [35]

3.3 Evolution des techniques

Peu après la découverte des rayons X et de leurs effets, il a vite été compris que ceux-ci pouvaient être utiles dans le traitement des cancers.

Au fil des décennies, la radiothérapie a connu de nombreux progrès, tant sur le point technologique, que sur la planification du traitement et la gestion de ses effets secondaires.

La radiothérapie externe a pu être mise en œuvre par le développement des accélérateurs linéaires. Ces tubes à rayons X accélèrent les particules se trouvant en leur sein, conférant aux photons une forte énergie cinétique, capable de pénétrer plus intensément dans les tissus pour atteindre le volume tumoral.

Historiquement, le volume tumoral était estimé au moyen de clichés radiographiques en 2D. Jusqu'au début des années 2000, cette radiothérapie conventionnelle délivrait une dose de radiations identique tant bien au sein de la tumeur, qu'aux limites de la tumeur et aux tissus sains avoisinants.

Ce n'est qu'après l'essor de l'imagerie 3D, au début du XXI^e siècle, que la radiothérapie conformationnelle a pu être instaurée, dans le but de réduire les doses délivrées aux tissus sains. En effet, le volume cible peut être visualisé en trois dimensions et les faisceaux ionisants sont donc davantage concentrés sur la tumeur.

Par le développement de collimateurs multilames, la Radiothérapie Conformationnelle avec Modulation d'Intensité (RCMI) ou intensity-modulated radiotherapy (IMRT), a permis d'implémenter des faisceaux de rayons X d'intensité inhomogène. Ce contrôle des rayonnements dans les 3 plans de l'espace autorise ainsi une parfaite distribution de la dose par rapport aux caractéristiques du volume cible [33].

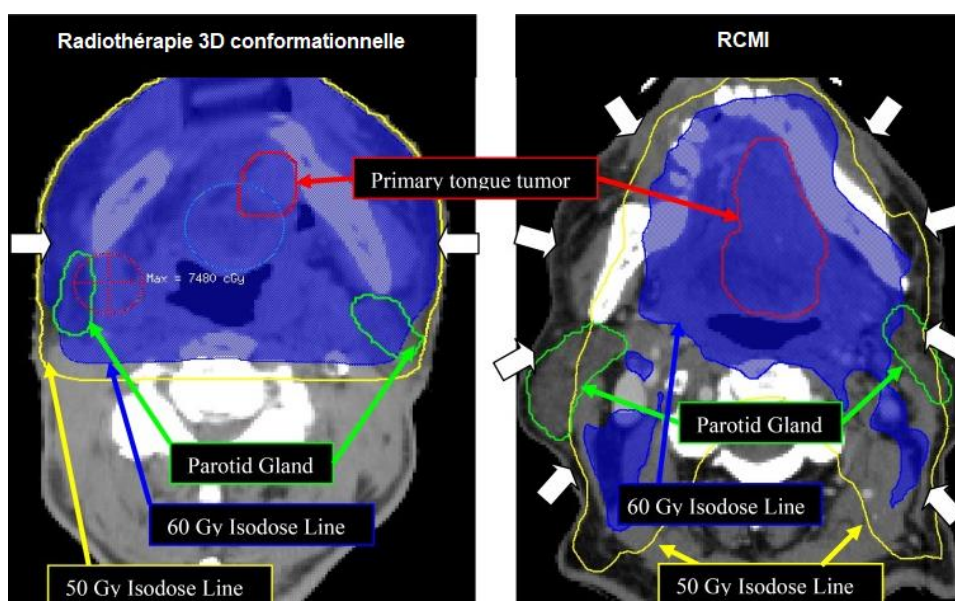


Figure 10 : Coupe axiale de radiothérapie 3D conformationnelle (A) comparée à une coupe axiale de RCMI (B)

Pour ces deux cas de cancer de la langue au stade T4aN0 traités par radiothérapie, la RCMI épargne partiellement la parotide homolatérale et totalement la mandibule et la glande controlatérales, tout en délivrant 60 Gy à la tumeur ; tandis qu'avec la radiothérapie conformationnelle 3D, l'intégralité de la mandibule et les deux parotides reçoivent plus de 60 Gy [36].

La complexité anatomique de la région cervico-céphalique est compatible avec la RCMI. De nombreux tissus et organes sensibles aux rayonnements s'y trouvent (muqueuses, os, glandes salivaires), et leur irradiation est susceptible d'engendrer certaines séquelles qui seront détaillées dans la partie 3.5.

3.4 Déroulement

3.4.1 Programmation du traitement

Lors de la consultation avec l'oncologue-radiothérapeute, un examen clinique du patient est réalisé, afin de déterminer les volumes cibles. Des informations lui sont alors fournies sur le déroulement du traitement, ainsi que sur les effets secondaires qui en découlent.

Suite à cela, un scanner de centrage (CT scan) est réalisé. Au cours de la réalisation du scanner, le patient est positionné en décubitus dorsal, les bras le long du corps avec les épaules tirées vers le bas. Ses accessoires (bijoux, prothèses amovibles) sont retirés et le masque de contention est réalisé. Ce masque de contention thermoformé comprend la tête et les épaules. Il permet de repositionner le patient de la façon la plus précise et reproductible qui soit lors de chaque séance.

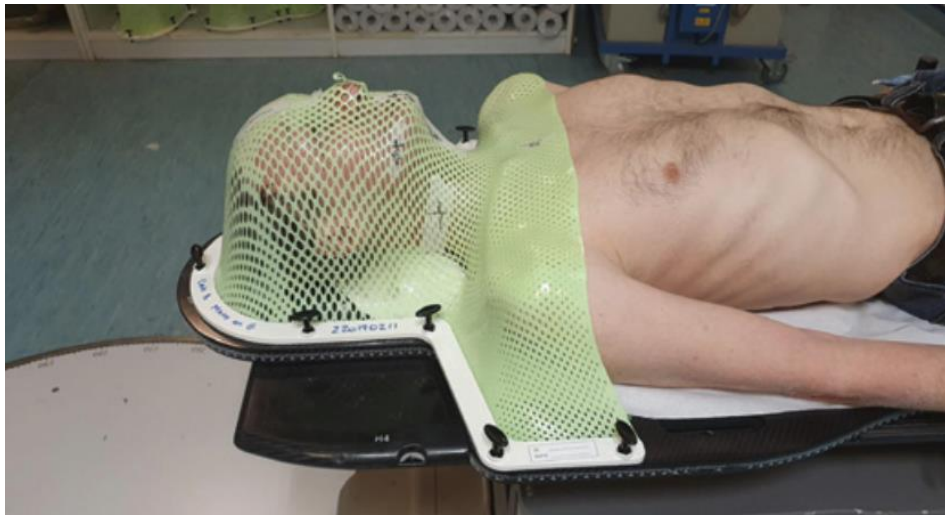


Figure 11 : Elaboration du masque de contention [33]

Le médecin peut alors définir les volumes cibles et les organes à risque par délimitation rigoureuse. L'ordre préconisé pour la délimitation est : le volume tumoral macroscopique (GTV), puis les volumes cibles anatomocliniques à haut, moyen, et faible risque (CTV1-2-3) et enfin le volume cible prévisionnel (PTV) qui tient compte des erreurs de configuration et de positionnement en ajoutant une marge de 4 à 5 mm autour des volumes cibles anatomocliniques [37].

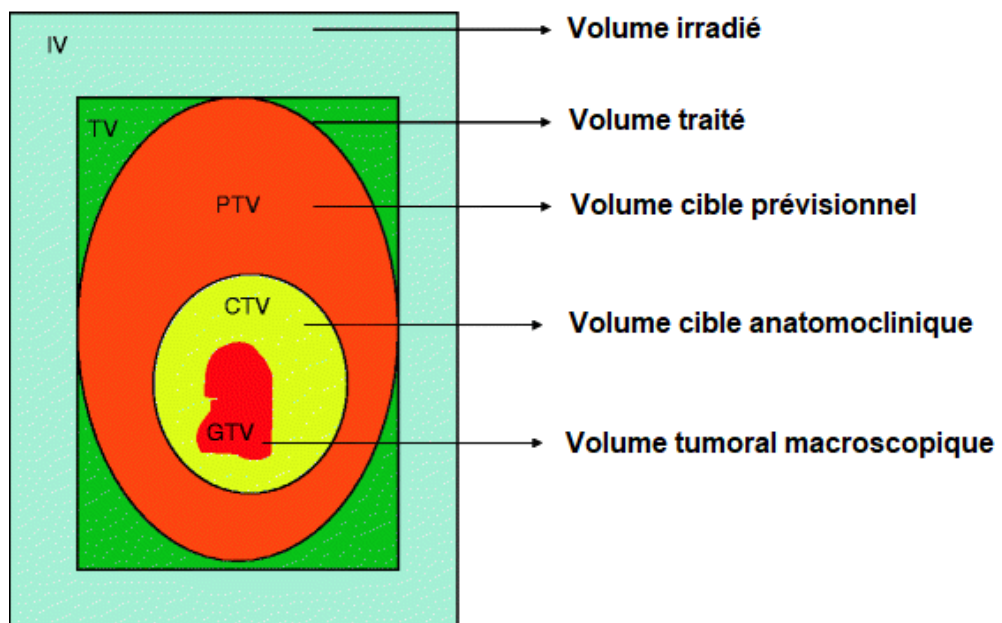


Figure 12 : Les différents volumes d'irradiation subis lors de radiothérapie [38]

Après calcul par les physiciens et validation médicale, une estimation du fractionnement peut alors être envisagée. En général, le traitement délivre une dose de 50 à 70 Gy selon le volume cible anatomoclinique (respectivement CTV3 et CTV1) et se déroule sous la forme de 5 séances hebdomadaires, d'environ 15 minutes, chacune délivrant une dose de 2 Grays.

Avant chaque séance, une acquisition radiographique semblable au scanner de centrage est réalisée. La superposition de ces scanners permet de replacer le patient de manière précise sous la machine avec son masque thermoformé.

L'administration des rayons s'étale sur 7 à 8 semaines. Le patient dispose d'une consultation hebdomadaire afin de gérer la toxicité aiguë induite et de s'assurer de son bien-être physique et psychologique [33].

Des études encourageantes suggèrent que les doses peuvent être réduites chez les patients ayant un cancer des VADS HPV+ par rapport au traitement standard des cancers HPV-, tout en gardant un bon contrôle de la lésion tumorale.

L'Université de Caroline du Nord poursuit des essais de phase 2 en combinant le cisplatine (30mg/m²) avec un rayonnement de dose réduite (54 à 60 Gy) [39].

L'école de médecine de Mount Sinai, quant à elle, compare deux traitements : l'association carboplatine-cetuximab avec 56 Gy de rayonnement contre le carboplatine seul combiné par 70 Gy de rayonnement [40].

3.4.2 Bilan dentaire pré-radiothérapie

Auparavant, toutes les dents présentes dans le champ d'irradiation étaient avulsées.

De nos jours, le but du bilan pré-exposition est d'éliminer la totalité des foyers infectieux bucco-dentaires au sein du volume irradié. Les dents dont le pronostic est réservé ou défavorable seront avulsées de manière la plus atraumatique possible. Cependant, aucune mesure n'est précisée et il est parfois difficile de convenir quelle dent est à avulser ou non.

La plupart des études sur le bilan dentaire pré-exposition sont rétrospectives. En général, les auteurs observent une grande diversité parmi les cohortes de patients, que ce soit dans la réalisation du bilan, dans la définition des foyers infectieux, ou dans leur prise en charge, rendant ainsi difficile la mise en place de recommandations [42].

Pour certains auteurs, plusieurs éléments sont à considérer comme potentiels foyers infectieux si le temps est trop limité entre l'examen bucco-dentaire et la radiothérapie.

Ils préconisent d'avulser : [41]

- les caries profondes : sous-gingivales, radiculaires ou avec risque d'exposition pulpaire lors du traitement ;
- les dents présentant une atteinte parodontale avec : poche ou récession gingivale supérieure à 6 mm, lésion inter-radiculaire ou mobilité supérieure au degré 1, et surtout si ces différents éléments sont associés ;
- les dents fortement abrasées ;
- les dents nécrosées avec ou sans lésion périapicale ;
- les dents partiellement incluses (non recouverte totalement d'os), ou présentant une radioclarité ;
- la présence de kystes ou autres lésions osseuses.

Lors de la prise en charge, les avulsions représentent les soins dentaires qui sont à réaliser au plus vite, afin qu'une cicatrisation muqueuse soit acquise préalablement à la radiothérapie. Un délai de 10 à 14 jours est recommandé, jusqu'à 3 semaines pour obtenir une cicatrisation muqueuse complète, ceci dans le but de limiter la survenue d'une ostéoradionécrose (ORN).

Il est à noter que l'élimination des foyers infectieux d'origine bucco-dentaire est également à considérer selon la motivation et l'hygiène du patient.

Pour limiter le nombre d'avulsions après la radiothérapie, une fluoroprophyllaxie est mise en place par le chirurgien-dentiste. Elle consiste en la réalisation de gouttières thermoformées dans laquelle sera appliqué

quotidiennement du gel fluoré à 12 500 ppm, durant 5 minutes par jour et à vie. Le patient devra maintenir un suivi tous les 6 mois chez son chirurgien-dentiste [43].

Dans la revue systématique de Lajolo et al. concernant le risque des avulsions pré-radiothérapie, seulement 16 patients sur 494 (2,2%) ont développé une ORN et aucun facteur de risque n'a été identifié. Il n'était pas mentionné d'avulsions sous antibioprophylaxie, ni d'indication de délai optimal avant le début de l'irradiation [43].

3.5 Effets secondaires

Dès l'instant où le patient reçoit ses premières doses de rayons, des effets secondaires peuvent survenir. La réalisation du bilan dentaire pré-exposition, la mise en place de la RCMI, additionnés au fractionnement des séances, permettent tous d'améliorer la qualité de vie des patients. L'irradiation est plus faible et plus contrôlée, le volume et la dose sont réduites afin que les suites opératoires soient plus confortables. Les effets secondaires comme la xérostomie et les complications tardives telles que la fibrose cervicale, le trismus et l'ostéoradionécrose n'en seront que diminuées, même si elles demeurent présentes [44].

3.5.1 Effets précoces

Les effets précoces de la radiothérapie cervico-faciale apparaissent très rapidement après le début de la radiothérapie et se résolvent dans les 3 à 6 mois suite à l'arrêt du traitement [44].

3.5.1.1 Mucite radio-induite

La mucosite orale (ou mucite) affecte la majorité des patients. Cette inflammation de la muqueuse oro-pharyngée survient après 2-3 semaines de

traitement, en premier lieu sur les tissus non kératinisés (muqueuse jugale, bords latéraux de la langue, palais mou, plancher buccal), ceux-ci étant plus sensibles aux radiations que les tissus kératinisés.

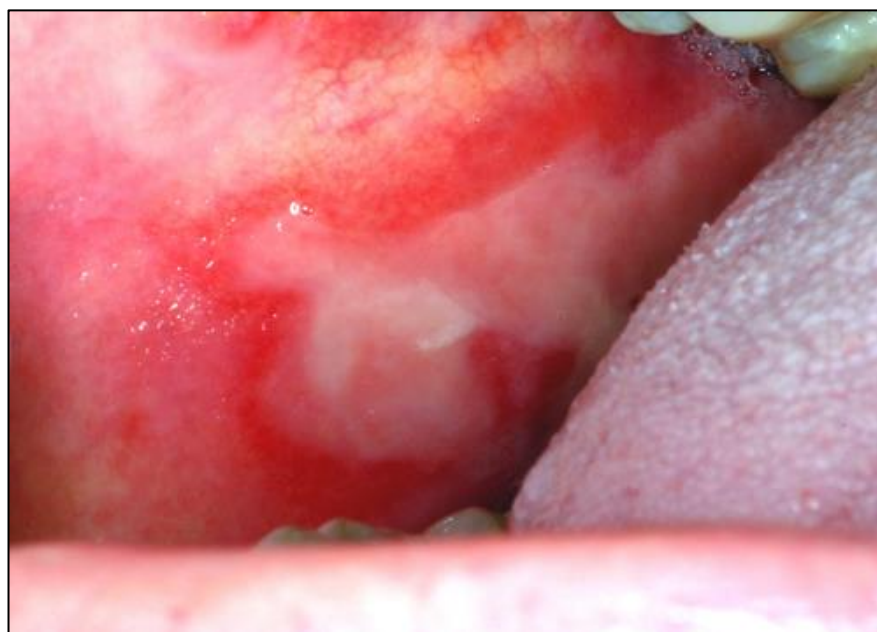


Figure 13 : Mucite jugale après radiothérapie [44]

Située sur la face interne de la joue, cette mucite présente une zone centrale ulcérée ainsi qu'une zone périphérique d'aspect pseudomembraneux, entourée d'un liseré érythémateux. Caractérisée par sa douleur liée à l'érythème, il n'est pas rare qu'elle rende l'élocution et l'alimentation par voie orale impossible, nécessitant parfois l'interruption du traitement.

Elle peut se poursuivre 2 à 4 semaines après la radiothérapie, cependant un aspect inhabituel ou une durée de cicatrisation prolongée doivent évoquer une infection secondaire.

3.5.1.2 Candidose oropharyngée

Les infections opportunistes des muqueuses sont une complication de la mucite. Elles peuvent être bactériennes, virales ou fongiques, et la candidose oropharyngée en est la plus fréquente.

Le germe le plus souvent mis en cause est *Candida Albicans*. La candidose peut être érythémateuse, pseudomembraneuse, s'exprimer sous forme de chéilite angulaire ou de perlèche candidosique.



Figure 14 : Candidose oropharygée chez un patient irradié, accompagnée d'une mucite et de salive épaisse [44]

Le patient évoque une dysgueusie (à type de goût métallique), une dysphonie ainsi qu'une dysphagie. Le traitement de première intention consiste en l'association de rinçages topiques antifongiques (fluconazole) et de bains de bouche au bicarbonate de sodium 1,4%. En cas d'échec du traitement local, des traitements par voie systémique peuvent être envisagés, ainsi que l'exploration de diagnostics différentiels comme l'Herpès Simplex Virus (HSV).

3.5.1.3 Troubles neurosensoriels

Des muqueuses douloureuses et une dysgueusie sont susceptibles de persister longtemps après la disparition clinique de la mucite. Ces neuropathies radio-induites et ces troubles gustatifs sont très fréquents, respectivement signalés par 2/3 et 3/4 des patients.

3.5.2 Effets tardifs

Ils surviennent plus de 3 mois voire des années après la fin du traitement.

3.5.2.1 Fibrose tissulaire post-radique

Cette complication est induite par l'endommagement des vaisseaux, nerfs et muscles de la région irradiée. Le système lymphatique n'est pas épargné et les dégâts engendrés peuvent provoquer un lymphœdème.

La fibrose des muscles masticateurs, linguaux et pharyngés, complexifient la mastication, la déglutition et l'élocution par le trismus induit.

3.5.2.2 Hyposalivation et xérostomie

Un dysfonctionnement des glandes salivaires est souvent constaté du fait de la sensibilité et de la proximité des glandes principales avec la zone d'irradiation.

Les glandes sub-mandibulaires peuvent être touchées, mais ce sont les glandes parotides qui sont les plus impactées. En effet, elles produisent la majorité du flux salivaire et leur altération se traduit par une hyposalivation (diminution de la sécrétion salivaire) et une xérostomie (sensation de bouche sèche liée à cette hyposalivation).

La salive constitue un liquide biologique essentiel dans le maintien de la santé orale. Son pH, sa viscosité, sa fonction immunitaire, ses enzymes, ses éléments (ions fluorures et calciques) assurent digestion, déglutition, élimination des agents infectieux et protection contre les maladies carieuses et parodontales.

La xérostomie est un effet secondaire limité depuis l'usage de la RCMI. Une légère amélioration de la salivation peut apparaître 1 à 2 années après la radiothérapie.

3.5.2.3 Caries post-radiques

Ces sont caractérisées par leur rapidité d'apparition, de progression et par leur topologie atypique incluant les bords incisifs, les pointes cuspidiennes et collets.

Elles ne sont pas liées à un effet direct des rayons sur les tissus dentaires mais à l'hyposalivation, basculant alors vers une composition plus cariogène de la flore buccale, un pH plus acide, un mauvais auto-nettoyage des muqueuses, une diminution du pouvoir de lubrifiant de la salive. Par conséquent, le risque de déminéralisation et de caries est accru. A cela peut être associé une difficulté dans l'exécution du brossage occasionnée par le trismus.



Figure 15 : Caries post-radiques avec atteinte marquée aux collets [45]

3.5.2.4 Ostéoradionécrose

L'ostéoradionécrose (ORN) des maxillaires est la complication la plus redoutée et la plus invalidante de la radiothérapie. Elle est consécutive à une nécrose de l'os maxillaire ou mandibulaire, si celui-ci était présent dans le champ d'irradiation. Elles ne sont pas systématiques mais lorsqu'elles ont lieu, la qualité de vie du patient et le coût qu'elles entraînent font d'elles un véritable enjeu de santé publique [46].

4 L'ostéoradionécrose des maxillaires

L'ostéoradionécrose (ORN) est décrite pour la première fois en 1922 par le médecin et radiothérapeute français Claudius Regaud, fondateur de l'Institut Curie.

L'ostéoradionécrose des maxillaires est une complication tardive liée à la radiothérapie des VADS. Même si l'irradiation est un traitement plutôt sélectif de la tumeur, l'os demeure irradié lors des séances. L'ORN apparaît quelques semaines, mois ou années après l'arrêt des rayonnements ionisants. Elle se définit comme étant une nécrose osseuse associée à une incapacité de cicatrisation spontanée.

Sa définition la plus courante est la suivante : « os irradié et exposé à travers la peau ou la muqueuse dans le champ d'irradiation, présentant une absence de cicatrisation après une période de 3 mois, et ce, en l'absence de tumeur résiduelle ou de récurrence » [47].

Elle ne doit pas être confondue avec l'ostéochimionécrose des maxillaires, en anglais - *Medication-related osteonecrosis of the jaws* (MRONJ), provoquée par la prise de biphosphonates ou d'anti-résorptifs osseux (dénosumab), utilisés pour l'ostéoporose ou contre les métastases osseuses en cancérologie. La différence entre l'ORN et la MRONJ est donc que cette dernière est secondaire à une substance médicamenteuse dont le but est de modifier le remodelage osseux.

4.1 Épidémiologie

L'évolution des techniques de radiothérapie, dont la modulation d'intensité (RCMI) n'ont pas totalement éliminé le risque d'ORN, bien qu'il ait été fortement réduit. La RCMI a permis de mieux conformer la dose autour de la tumeur, mais la systématisation de l'assainissement dentaire pré-exposition et la prophylaxie fluorée ont aussi joué leur rôle dans la réduction d'apparition d'ORN et autres effets secondaires de la radiothérapie [48].

Auparavant, la prévalence reportée d'ORN était très variable selon les essais cliniques randomisés, s'étalant de 4 à 44%. En 2021, la revue systématique de Beaumont et al. met en évidence un taux de 5,3% d'ORN pour les patients irradiés ayant subi des avulsions dentaires. Ce résultat s'accorde avec les valeurs retrouvées dans d'autres études récentes [48,49].

Il est possible que cette prévalence soit sous-estimée, par exemple dans les cas où le patient a un suivi irrégulier, qu'il soit oncologique ou odontologique.

L'atteinte mandibulaire est très majoritaire. L'atteinte plus rare de l'os maxillaire s'explique par sa vascularisation abondante, qui en fait un os principalement spongieux. Au contraire, la mandibule est constituée d'os cortical et son afflux sanguin se limite à l'artère alvéolaire inférieure, au niveau de la branche horizontale et de l'angle mandibulaire. Elle dispose ainsi d'une vascularisation beaucoup moins dense et anastomosée [50].

L'ORN survient majoritairement entre les 2 et 5 ans suivant la radiothérapie. Ce risque diminue progressivement au fil des années mais il persiste tout au long de la vie du patient.

4.2 Physiopathologie

L'origine multifactorielle de l'ostéoradionécrose et son mécanisme physiopathologique sont complexes. La physiopathologie exacte demeure méconnue, mais différentes théories ont été décrites [50].

4.2.1 Théorie de Meyer (1970)

Meyer décrit l'ORN en 1970 comme étant une maladie infectieuse fondée sur la triade « radiation, traumatisme, infection ». Un traumatisme muqueux engendre une colonisation osseuse par les bactéries de la flore buccale, provoquant une infection chronique.

4.2.2 Théorie de Marx (1983) : Théorie des 3H

En 1983 Marx propose la théorie selon laquelle les rayonnements induisent une hypovascularisation menant à une hypoxie tissulaire résultant en la mort des cellules osseuses (hypocellularité). Cette diminution de la capacité de remodelage osseux serait responsable de l'ORN. Marx propose conjointement à cette théorie le protocole d'oxygénothérapie hyperbare.

4.2.3 Théorie de Delanian et Lefaix (2004)

En 2004, il propose la théorie de la fibrose radio-induite (ou RIF – *radioinduced fibrosis*). Les lésions endothéliales induisent une libération de cytokines par les fibroblastes, qui serait responsable d'une dérégulation de l'activité des myofibroblastes, alors dans l'incapacité de s'éliminer. Ce rétrocontrôle défectueux résulterait en des dépôts anormaux de matériel fibrotique dans la matrice extra-cellulaire [51].

Ces différentes théories ne sont pas à prendre à part et chacune peut contribuer à sa manière dans l'apparition d'une ostéoradionécrose. Un schéma les regroupant a été proposé [50] :

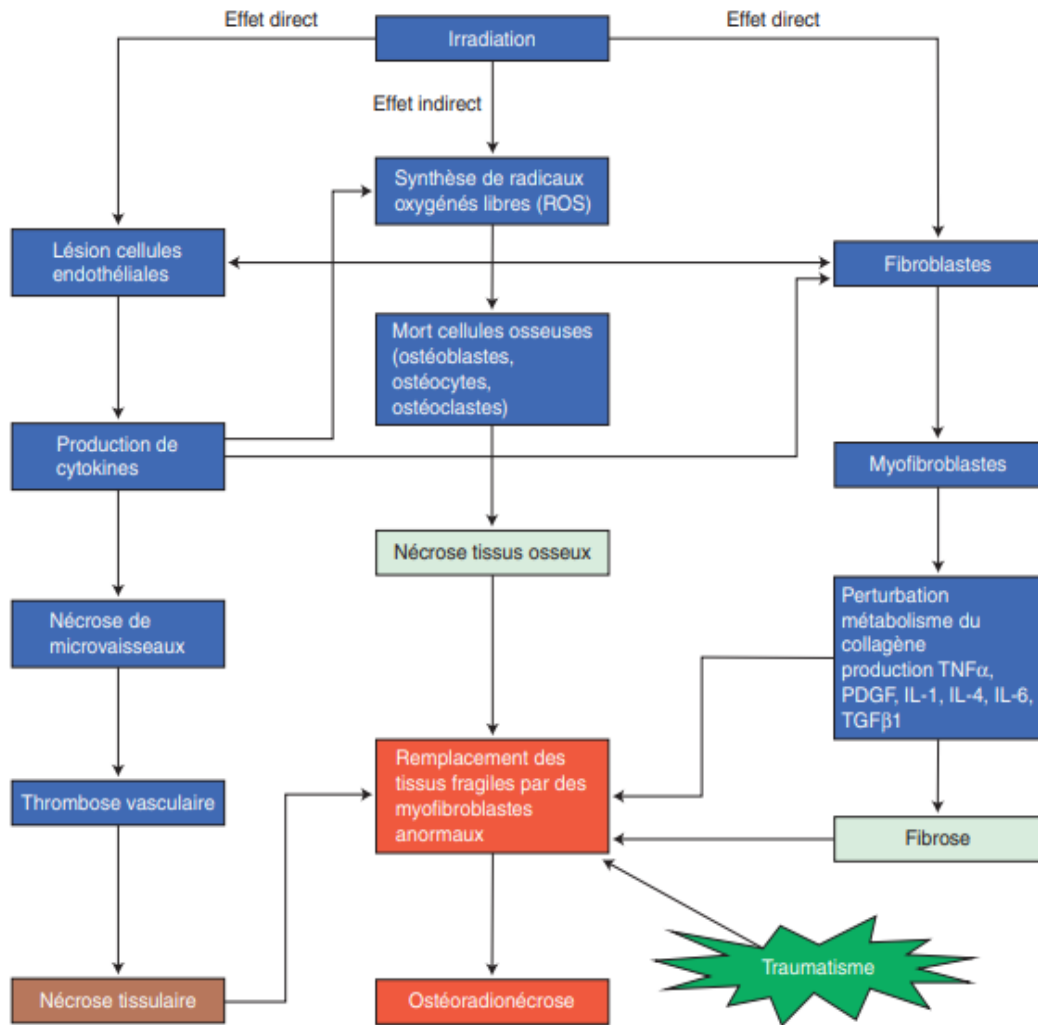


Figure 16 : Mécanisme physiopathologique de l'ostéoradionécrose

4.3 Classifications

Plusieurs classifications de l'ORN coexistent, certaines s'appuient sur la clinique, d'autres sur l'imagerie ou encore sur la réponse au traitement [50].

4.3.1 Classification de Marx (1983)

Cette classification s'appuie sur la réponse à l'oxygénothérapie hyperbare :

Tableau 5 : Classification de Marx

Grade I	Os alvéolaire exposé sans fracture pathologique, qui répond à 30 séances d'oxygénothérapie hyperbare
Grade II	Maladie de grade I ne répondant pas à l'oxygénothérapie hyperbare, nécessitant une séquestrectomie
Grade III	Grade II ne répondant pas au traitement, nécessitant une résection osseuse
Grade IV	30 séances d'oxygénothérapie complémentaires en cas de greffe osseuse

4.3.2 Classification d'Epstein (1987)

Cette classification prend en compte l'aspect évolutif et symptomatique de l'ORN :

Tableau 6 : Classification d'Epstein

Stade I	ORN stabilisée ou guérie, asymptomatique.
Stade II	ORN chronique, (> 3 mois), stable (non évolutive). Peu de symptômes, ou médicalement contrôlée.
Stade III	ORN active, évolutive ; symptômes en aggravation.
Stade a ou Stade b	Absence de fracture pathologique
	Présence de fracture pathologique

4.3.3 Classification de Notani (2003)

Cette classification est fondée sur l'extension anatomique de la lésion. Selon la revue systématique de Shaw et al., cette classification est la plus recommandée lorsqu'un diagnostic d'ORN s'impose. En effet, la limitation de caractères subjectifs permet de créer une standardisation des diagnostics, facilitant les rapports entre les professionnels de santé [70].

Tableau 7 : Classification de Notani

Stade I	ORN limitée à l'os alvéolaire
Stade II	ORN limitée à l'os mais au-dessus du canal du nerf alvéolaire inférieur (NAI)
Stade III	ORN envahissant la mandibule au-delà du canal du NAI et/ou fistule cutanée et/ou fracture pathologique

4.3.4 Classification de Store et Boysen (2005)

Cette classification repose sur une analyse clinique et radiologique :

Tableau 8 : Classification de Store et Boysen

Stade 0	Efraction muqueuse isolée
Stade I	Signes radiologiques de nécrose osseuse sans atteinte muqueuse
Stade II	Signes radiologiques de nécrose osseuse avec dénudation osseuse intra-buccale
Stade III	Exposition d'os nécrotique et lyse radiologique, associées à une fistule cutanée et/ou une infection

4.3.5 Classification de Lyons (2014)

Cette classification porte sur l'étendue d'os exposé et sur sa réponse au traitement par protocole PENTOCLO :

Tableau 9 : Classification de Lyons

Stade 1	< 2,5 cm d'os exposé, asymptomatique → Traitement médicamenteux uniquement (PENTOCLO)
Stade 2	> 2,5 cm d'os exposé, impliquant une fracture et/ou atteinte du NAI → Traitement médicamenteux uniquement, sauf si infection ou séquestre
Stade 3	> 2,5 cm d'os exposé, sans amélioration après traitement médicamenteux → Traitement chirurgical avec débridement osseux ou ablation du séquestre avec un lambeau pédiculé local
Stade 4	> 2,5 cm d'os exposé, avec fracture impliquant le NAI et/ou présence d'une fistule oro-cutanée → Traitement chirurgical par lambeau libre

4.4 Facteurs de risques

Une fois l'os irradié, les facteurs à risque de déclencher une ORN sont des traumatismes d'origine mécanique ou infectieuse.

4.4.1 Thérapeutiques

L'importance de la dose reçue lors de la radiothérapie favorise directement la survenue d'une ostéoradionécrose. Le risque est faible sous les 50 Grays. Dans l'ensemble, il apparaît que c'est au-delà de la dose de 60 Gy (dose fréquemment délivrée pour un cancer de la cavité orale) que le risque de développement d'une ORN est significatif, avec un risque majoré à compter de 70 Gy (dose délivrée pour les cancers de l'oropharynx) [48].

Le risque est augmenté par un hypofractionnement des séances de radiothérapie (dose délivrée supérieure à 2 Gy par séance) ou par un hyperfractionnement avec des sessions trop rapprochées les unes des autres (moins de 6h) [50].

Une tumeur de stade élevé (T3-4) et une localisation tumorale oropharygée ou orale proche de la mandibule (langue, trigone rétromolaire, plancher buccal) engendrent un risque accru d'ORN, car ils nécessitent une augmentation des doses et la susceptibilité de la mandibule à entrer dans le champ d'irradiation s'accroît [49,54].

Dans leur méta-analyse de 2021, Kubota et al. ont suggéré que la chirurgie mandibulaire pré-radiothérapie, nécessaire lors de l'ablation de tumeurs à proximité de la mandibule, était un autre facteur de risque favorisant l'apparition d'ORN.

Quant à la chimiothérapie concomitante, son effet n'apparaît que faiblement significatif ($p = 0,051$) [53].

4.4.2 Individuels

L'ostéoradionécrose est majoritairement reportée chez les hommes, avec une moyenne d'âge se situant autour de 50 ans. Elle est en réalité le reflet du traitement de la population oncologique des VADS de ces dernières années [48].

Puisque les habitudes éthylo-tabagiques et l'hygiène bucco-dentaire des patients ne changent que rarement, il est important de suivre leur sevrage. En

plus d'augmenter le risque de récurrence tumorale, ils sont aussi des facteurs favorisant et aggravant l'ORN [48,54].

Le tabac et le diabète augmentent le risque de développer une ostéoradionécrose, probablement dû au fait qu'ils soient des facteurs de risque avérés de parodontite [54].

Dans la littérature, seuls deux facteurs de « protection » de l'ORN sont mentionnés [51] :

- L'étude de Wang et al. en 2017, démontre que l'usage de stéroïdes réduisait de 30% le risque d'ORN (le type, la durée et le mode d'administration n'étant pas précisés). Leur hypothèse porte sur l'idée qu'ils diminueraient le risque de fibrose radio-induite et agiraient comme anti-inflammatoires. Ce résultat est en accord avec une autre étude qui avait déjà été menée sur 82 patients.
- Chrcanovic et al. décrivent quant à eux un effet protecteur des anticoagulants.

4.4.3 Dentaires

- Le traumatisme muqueux le plus à même d'être rencontré est l'avulsion dentaire. En effet, ce geste chirurgical implique une effraction muqueuse associée à une exposition osseuse, qui sont un des prérequis de l'ORN.

C'est tout là l'importance d'un bilan bucco-dentaire pré-exposition bien mené. En effet, l'hyposialie et l'apparition du trismus provoqués par la radiothérapie aggraveront l'état dentaire. Il faut alors réaliser les avulsions nécessaires avant le traitement, étant donné qu'après l'irradiation, l'état dentaire se dégrade et le risque d'ORN augmente.

Cela s'ajoute au fait que la plupart des patients atteints de cancer des VADS n'ont pas une hygiène bucco-dentaire rigoureuse à l'origine, et que leur compliance est limitée [55].

- La parodontite constitue une porte d'entrée aux infections vers l'os irradié. La présence de poches supérieures ou égales à 5 mm, un indice de plaque supérieur à 40 % et une alvéolyse de plus de 60 % augmentent le risque d'ORN.
- Plusieurs auteurs ont également reporté qu'un mauvais état bucco-dentaire, la présence de plaque, de caries, d'infections péri-apicales ou d'irritation prothétique étaient susceptibles d'engendrer une ORN [50].

4.5 Diagnostic

4.5.1 Signes cliniques

Dans les premiers stades, l'ORN peut être asymptomatique et ses signes sont peu spécifiques. De plus, la nécrose osseuse est préalable à l'exposition osseuse dans la cavité orale, il est alors difficile d'en établir le diagnostic.

Aux stades plus avancés, l'effraction muqueuse permet de constater l'os nécrotique et le patient exprime une gêne provoquée par une suppuration, un trismus, une mobilité dentaire ou de l'halitose, orientant plus aisément le diagnostic vers l'ORN.

Certains symptômes comme la douleur, la dysgueusie et la dysphagie sont communs avec une potentielle récurrence tumorale, il est alors nécessaire d'en faire le diagnostic différentiel. Des symptômes neurologiques tels que dysesthésies, paresthésies et anesthésie peuvent également se faire ressentir [47].

La progression de la nécrose osseuse aboutit souvent à une fistulisation intra-ou extra-orale, à une fracture pathologique, à une infection locale (cellulite) voire systémique. Les limitations d'ouverture buccale, de mastication et de phonation qu'elle engendre deviennent à ce stade, extrêmement délétères sur la vie du patient et peuvent mener à une détresse psychologique [50].

Lorsque l'os est exposé, certains pathogènes opportunistes colonisent la surface osseuse et induisent une surinfection de l'os nécrosé. Les principales espèces bactériennes impliquées sont les *Actinomyces*, les streptocoques et les entérocoques. Le traitement consiste en la prise d'antibiotiques à large spectre (ampicilline) à la posologie de 4 grammes par jour, pendant 6 à 8 semaines.

Certaines études reportent aussi des infections au champignon *Candida Albicans*, opportuniste fréquent de la muqueuse buccale [43].

Il apparaît que les plaintes les plus fréquemment reportés par les patients sont la douleur et l'écoulement de pus dans près de 50% des cas.

Chieng reporte que sur 100 patients reçus lors d'une consultation de suivi carcinologique, 42 se présentaient avec un grade I, 15 avec un grade II et 33 avec un grade III d'ORN (selon la classification de Notani) ; ainsi que 8 dont le stade n'a pas pu être déterminé en raison de son origine dans le lambeau [56].

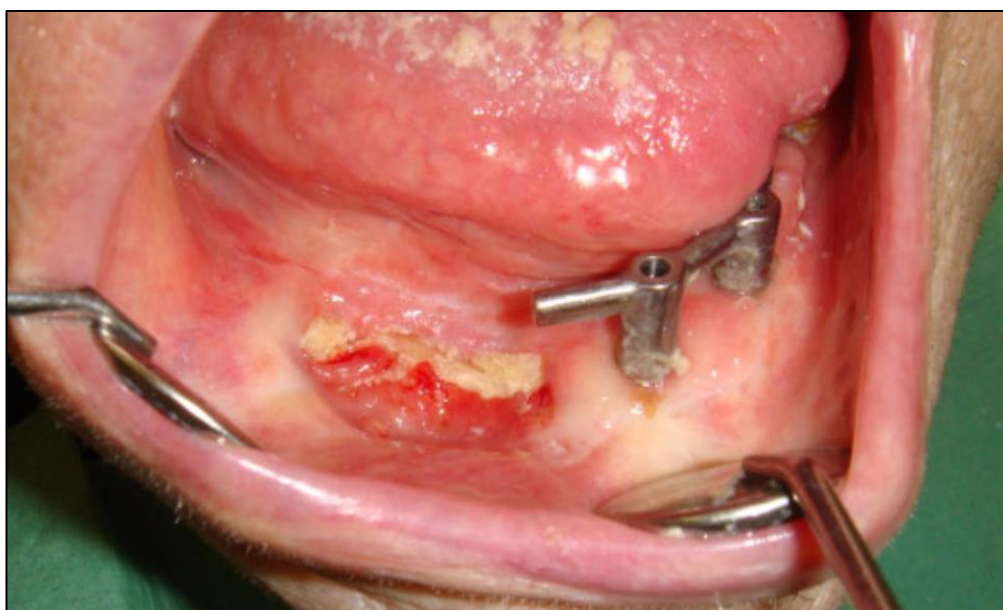


Figure 17 : Ostéoradionécrose mandibulaire [59]

L'examen clinique endo-buccal met en évidence une brèche muqueuse exposant un os avasculaire de coloration jaunâtre, entourée de tissus mous érythémateux et inflammatoires. Ces alvéoles ne peuvent cicatriser spontanément et une surinfection peut amener à la création d'une fistule muqueuse ou cutanée, d'où s'écoule une suppuration.

Ces signes cliniques sont largement suffisants pour établir le diagnostic d'ORN, cependant ils ne prennent pas en compte les cas dans lesquels la muqueuse demeure intacte, et dont la nécrose osseuse est constatable à l'imagerie uniquement [58].

4.5.2 Signes radiologiques

4.5.2.1 L'orthopantomogramme

La radiographie panoramique s'avère être l'examen de première intention lors de la suspicion d'une ORN. Elle permet un débrouillage de la situation, mais ne parvient pas à détecter les ORN de stades précoces, même si elles sont en réalité déjà bien évoluées. En effet, les lésions sont visibles aux stades tardifs, quand la déminéralisation de l'os atteint les 30% [60].

Les différents signes osseux pouvant être retrouvés sur la radiographie panoramique sont variables, peu spécifiques et mal définis. Ils comprennent :

- des zones radio-claires (lyse osseuse) ;
- des zones radio-opaques (condensation osseuse) ;
- la visualisation de séquestres ;
- la visualisation de fractures.

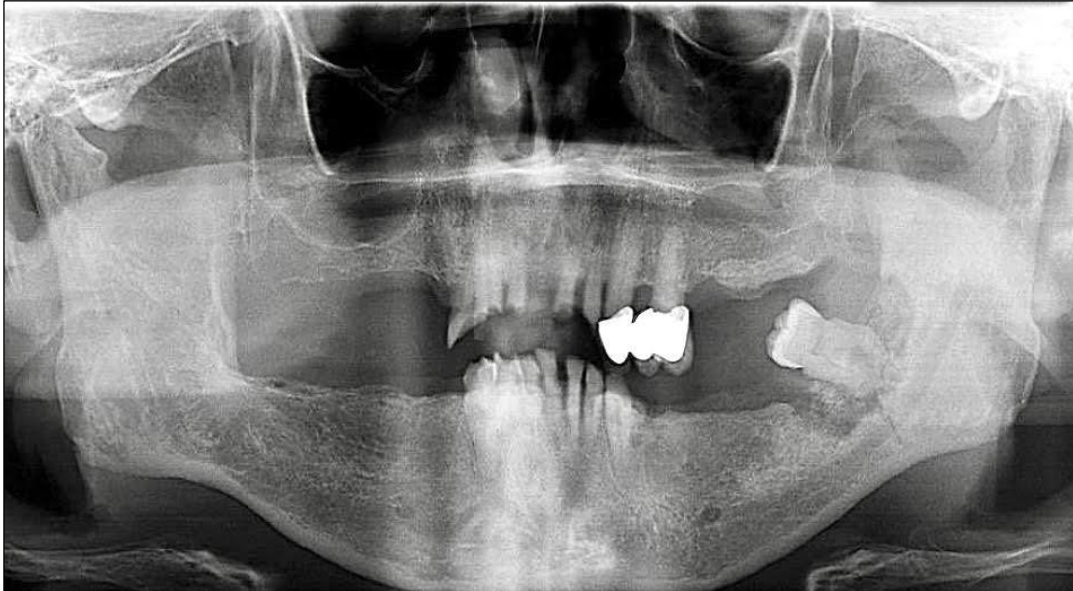


Figure 18 : ORN de l'angle mandibulaire gauche, sous une muqueuse buccale pourtant intacte cliniquement [58]

L'examen radiographique permet de révéler une lésion dont le point d'origine semble être la dent 38. La radio-clarté s'étend de part et d'autre avec un aspect « floconneux » typique, de plus de 2 cm de grand diamètre, associant des bords flous et quelques zones à plus grande densité osseuse. La visualisation d'un trait de fracture atteignant l'os basal nous annonce qu'une rupture de la corticale due à la nécrose osseuse était imminente.

4.5.2.2 Le Cone Beam

Le Cone Beam (CBCT – *Cone Beam Computer Technology*), est l'imagerie de référence. Il permet une meilleure détection des lésions osseuses existantes (90% contre 74% à la panoramique) et précise l'étendue de celles-ci. De plus, les lésions précoces sont davantage identifiées [47,59].

L'utilité du CBCT réside dans le fait qu'il facilite la préparation de la biopsie, permet la réévaluation des marges chirurgicales et ajuste le pronostic.

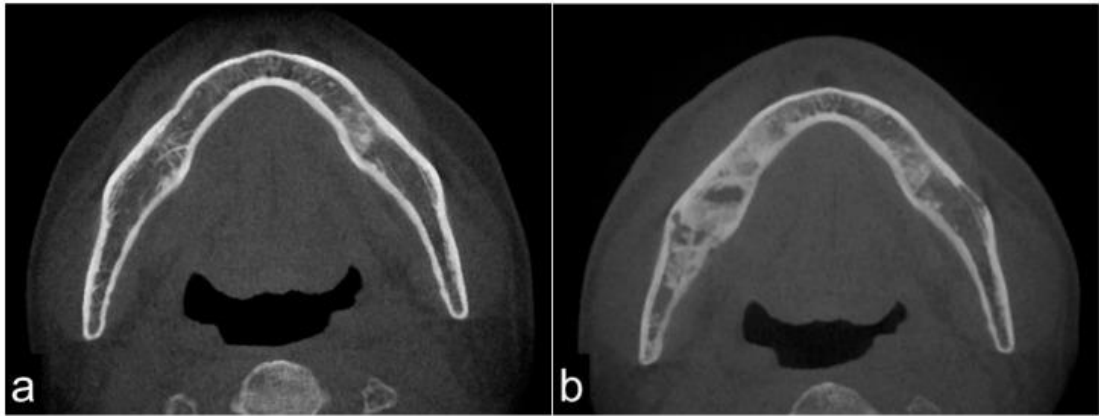


Figure 19 : Coupe axiale de CBCT de la mandibule avant irradiation (a) et après irradiation (b). Des modifications de la densité osseuse sont constatables au niveau de la branche horizontale droite, révélant une ORN [60]

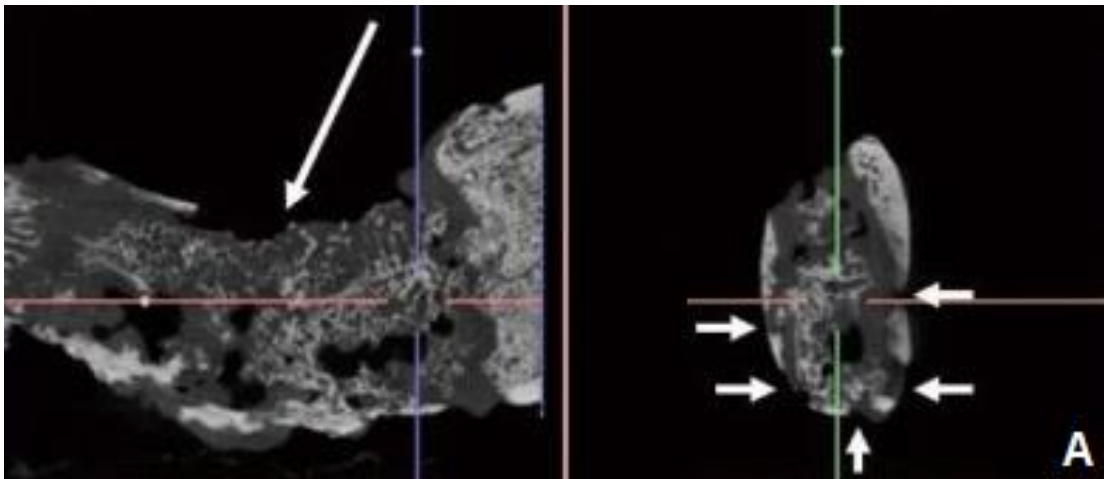


Figure 20 : Coupes sagittale et frontale issues d'un CBCT d'ORN. Les flèches longues et courtes permettent respectivement de mettre en évidence les séquestres et les perforations de corticale [61]

L'analyse radiologique de plusieurs CBCT, illustrant ORN et MRONJ, a permis d'apprécier certaines caractéristiques communes qui sont : des densités osseuses variables, la présence de séquestres et la présence de ruptures de corticale. Les séquestres étaient plus fréquents pour les MRONJ que les ORN, mais les ruptures de corticales étaient majoritairement observées dans les ORN (67%) en comparaison aux MRONJ (14%). Absentes dans les cas d'ORN, les réactions périostées étaient en revanche constatées dans la totalité des cas de MRONJ [63].

En 2015, He et al. ont mis au point une classification permettant une association de l'analyse radiographique des lésions (étendue, fracture pathologique), et l'aspect clinique de celles-ci (exposition osseuse, fistulisation intra- et extra-orale) [62].

4.5.2.2 IRM et scintigraphie osseuse

Quelques auteurs se sont penchés sur l'utilisation de l'IRM pour constater la progression des ostéoradionécroses. Elle a l'avantage d'avoir une résolution élevée ainsi qu'un excellent contraste entre les tissus, cependant elle rend la définition des corticales difficile.

La scintigraphie osseuse quant à elle, dispose d'une très bonne sensibilité (100%) mais d'une faible spécificité (57%) [60].

4.5.3 Aspects histologiques

Bien que l'amélioration des techniques d'imagerie permettent de faire suspecter l'apparition d'une ostéoradionécrose, seule une preuve anatomo-pathologique pourra faire la distinction entre une ORN et une récurrence tumorale en cas de doute.

D'un point de vue histologique, l'os irradié présente des signes d'inflammation chronique, associés à de nombreux défauts vasculaires (endartérite, thrombose, hypovascularisation, résidus d'anciens vaisseaux). Une hypocellularité et une fibrose tissulaire accrues ont également été mises en évidence, avec des valeurs respectives de 2% et 75%, contre 8% et 62% par rapport à de l'os normal [63].

L'os nécrotique est entouré de tissu de granulation, comprenant de nombreuses cellules inflammatoires et différentes espèces de bactéries (majoritairement Gram+ et quelques Gram-), ainsi qu'une fibrose importante du tissu de granulation. Dans la totalité des cas d'ORN, aucun ostéoclaste n'a été retrouvé [62].

A l'échelle histologique, seules quelques différences ont pu être décelées. Les ostéoradionécroses semblent disposer d'un caractère plus homogène, mais plus extensif de la nécrose par rapport aux MRONJ, qui se présentent sous forme de multiples zones partiellement confluentes d'os nécrotique, se mêlant à des résidus osseux vitaux [64,65].

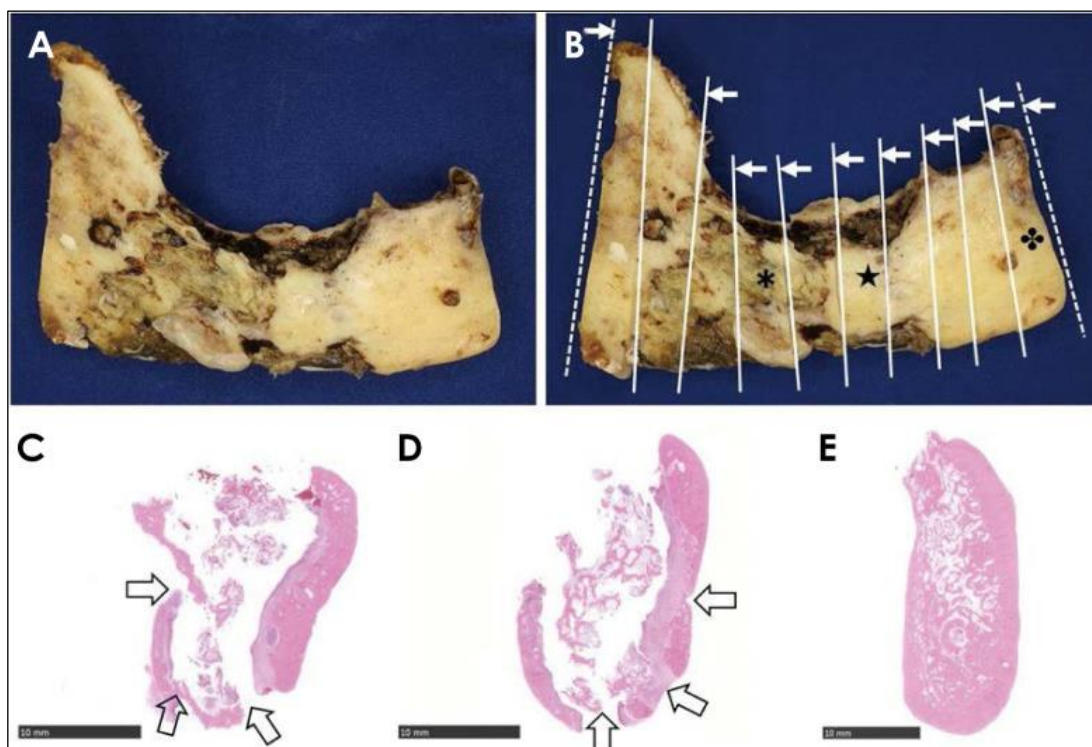


Figure 21 : Coupes histopathologiques de la pièce opératoire d'ORN vue au Cone Beam Figure 17A [61]

5 Modalités thérapeutiques de l'ostéoradionécrose

Une fois le diagnostic d'ORN établi, il n'y a pas de guérison spontanée. Son traitement n'est pas standardisé du fait de la mécompréhension de son mécanisme physiopathologique. Le traitement est souvent conçu d'une association de modalités thérapeutiques, dont la plupart se basent sur l'une des théories de la physiopathologie de l'ORN. Par exemple :

- Sur la base de la théorie radiation, trauma et infection, c'est le traitement antibiotique à long terme associé à un débridement qui a longtemps été considéré comme le gold-standard [66].
- Marx et Johnson ont ajouté à ce protocole les séances d'oxygénothérapie hyperbare (OHB). Ils se basent sur la réponse clinique engendrée par celle-ci pour décider de la suite du traitement (séquestrectomie, résection osseuse, greffe) [67].
- Le traitement médicamenteux comprenant la pentoxifylline, le tocophérol et le clodronate souvent appelé protocole PENTOCLO, a été entrepris pour répondre à la théorie de la fibrose radio-induite [51].

Néanmoins, leurs objectifs sont communs car ils reposent tous sur l'atténuation des symptômes et/ou la limitation de la progression nécrotique. Dans ce but de standardisation de l'évaluation des effets toxiques tardifs de la radiothérapie, la classification LENT-SOMA, proposée en coopération entre le Radiation Therapy Oncology Group et l'Organisation Européenne pour la Recherche et le Traitement du Cancer, permet une évaluation des ORN, souvent en complément d'une autre classification [50].

Tableau 10 : Echelle LENT-SOMA de l'ostéoradionécrose [54]

Échelle LENT-SOMA.				
LENT-SOMA	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Subjective				
1. Douleur	Minime et occasionnelle	Tolérable et intermittente	Persistante et intense	Réfractaire et atroce
2. Mastication		Difficile pour les solides	Difficile pour les aliments mous	
3. Utilisation de prothèses		Prothèse amovible	Incapacité à utiliser les prothèses	
4. Trimus	Existant mais non quantifiable	Perturbe l'alimentation normale	Difficultés alimentaires importantes	Alimentation orale impossible
Objective				
5. Exposition osseuse		≤ 2 cm	> 2 cm ou séquestre limité	Fracture
6. Trimus		OB entre 1 et 2 cm	OB entre 0,5 et 1 cm	OB < 0,5 cm
Management				
7. Douleur	Non opiacé occasionnel	Non opiacé régulier	Opiacé régulier	Intervention chirurgicale ou résection
8. Exposition osseuse		Antibiothérapie	Débridement/OHB	Réséction chirurgicale
9. Trimus et mastication		Régime mou	Régime liquide, antibiotiques, myorelaxants	SNG, gastrostomie
LENT : grader les 9 critères SOM de 0 à 4 (0 = pas de toxicité), additionner les différents chiffres et diviser par 9				
Analytique (réponse par oui ou par non et date)				
Orthopantomogramme	Normal ou modifications discutables	Ostéosclérose (radio-opacité) ostéoporose (radioclarité)	Séquestre	Fracture
TDM massif facial	Évaluation de la progression de la nécrose			
LENT-SOMA : <i>late effects of normal tissues-subjective objective management analytic</i> ; OB : ouverture buccale ; OHB : oxygénothérapie hyperbare ; SNG : sonde nasogastrique ; TDM : tomodensitométrie.				

La stratégie de traitement de l'ORN repose sur une approche conservatrice lors des stades précoces et sur des techniques chirurgicales plus invasives lorsque la pathologie est avancée.

5.1 Préventives

5.1.1 Mesures générales

Comme évoqué précédemment, le sevrage de l'alcool et du tabac sont essentiels pour limiter l'apparition et l'aggravation de d'ORN. La motivation à entretenir une bonne hygiène bucco-dentaire ainsi qu'une rééquilibration du statut nutritionnel participent aussi à l'amélioration de la qualité de vie du patient irradié.

L'application de gouttières de fluoruration pendant cinq minutes par jour est primordiale dans le renforcement et le maintien des dents sur arcade. Cette utilisation quotidienne de fluor à 12500 ppm permettra de limiter la dégradation des dents et donc leur avulsion [50].

5.1.2 Mesures en cas d'avulsion dentaire

Lorsqu'une avulsion post-radiothérapie est inévitable, et surtout au-delà d'une irradiation de 50 Gy, plusieurs précautions peuvent être entreprises [51] :

- Une couverture antibiotique prolongée est nécessaire, en général l'amoxicilline est prescrite et est à commencer la veille de la chirurgie, jusqu'à cicatrisation muqueuse (15 jours minimum) à raison de 2 à 3 grammes par jour. Le métronidazole peut y être associé, et l'amoxicilline doit être substituée par la clindamycine en cas d'allergie.
- Certains auteurs préconisent d'effectuer des séances d'oxygénothérapie hyperbare ou de prendre une association de pentoxifylline et de tocophérol (PEN-TO). Chrcanovic suggère pour tous les patients nécessitant une avulsion, de recevoir 8 semaines, dont 1 semaine avant l'intervention, 800

mg de pentoxifylline et 1000 UI de tocophérol par jour [66].

- L'anesthésie locale utilisée sera préférée sans vasoconstricteur. Si de multiples extractions sont indiquées, l'anesthésie générale sera proposée.
- Après l'avulsion, la régularisation osseuse doit être effectuée *a minima* afin d'éviter tout risque d'infection. Des sutures sans tension doivent être réalisées pour rapprocher les berges.
- L'application d'un concentré plaquettaire et plus particulièrement de PRF (Plasma Riche en Fibrine) dans l'alvéole permettrait de diminuer l'inflammation, de favoriser la cicatrisation ainsi que l'angiogenèse, et par conséquent de limiter le risque d'ORN. Le PRF est obtenu par centrifugation de sang autogène prélevé par prise de sang au début de la séance. La génération de cet important réseau de fibrine favorisera les phénomènes de migration et de prolifération cellulaires, et constituera un réservoir de leucocytes, plaquettes et facteurs de croissance, disposé intimement au site d'avulsion. Dans leur étude, Palma et al. disposent les tubes dans une centrifugeuse, avec une force centrifuge relative de 400 g, pendant 12 minutes [68].



Figure 22 : Caillot de PRF retiré du tube après centrifugation [69]

Sur le papier, l'utilisation de PRF en prévention des ORN regroupe un grand nombre d'avantages. Cependant, peu d'études sont publiées à ce sujet et la méta-analyse Cochrane de 2019 portant sur 342 patients n'a pas pu mener de conclusion sur l'aspect préventif du PRF dans les ostéoradionécroses, du fait de

la taille de l'échantillon et des risques de biais beaucoup trop élevés [70].

Dans leur étude menée en simple aveugle sur 23 sites d'avulsion, Palma et al. exposent que le PRF ne semble pas apporter d'avantages supplémentaires par rapport à ceux obtenus via les protocoles médicamenteux et chirurgicaux classiques. En effet, aucune ORN n'a été observée (quel que soit le groupe) et les scores de douleurs post-opératoires ne diffèrent pas non plus à J3 ou J7 [68].

5.2 Curatives

5.2.1 Conservatrices

Les mesures de conservation de l'os incluent le traitement médicamenteux, l'oxygénothérapie hyperbare, la biostimulation laser et la photodésinfection.

5.2.1.1 Traitement médicamenteux

Le traitement médicamenteux consiste en l'utilisation quotidienne de bains de bouches antiseptiques (chlorhexidine, povidone iodée), accompagnée par une prescription d'antalgiques, de palier 1 ou 2 selon l'intensité de la douleur.

En cas de surinfection bactérienne du site, des antibiotiques comme l'ampicilline ou l'amoxicilline sont prescrits, à raison de 1 gramme, 2 à 3 fois par jour.

Si les différents traitements médicamenteux entrepris ne permettent pas une amélioration de la situation, l'association de la pentoxifylline (PEN) et du tocophérol (TO) et plus ou moins de clodronate (CLO) est proposée.

Delanian a proposé un protocole contenant le PENTOCLO en 2011, celui-ci est composé de deux phases. Dans la littérature, c'est ce protocole qui est adopté lorsqu'un traitement d'ORN est entrepris [71] :

- La première phase est dite désinfiltrante. Longue de quatre semaines, elle permet de réduire l'inflammation, l'infection et la douleur :

- Amoxicilline + acide clavulanique 2g/jour
- Fluconazole 50 mg/jour
- Prednisone 16 mg/jour
- Ciprofloxacine 1 g/jour

- La phase PENTOCLO à proprement parler est anti-oxydante, anti-fibrosante, possède une durée variable selon la réponse au traitement et comprend :

- Pentoxifylline 800 mg/j
- Tocophérol (vitamine E) 1000 UI/j
- Clodronate 1600 mg/j, 5 jours sur 7, à alterner avec 20 mg de Prednisone + 1 g de Ciprofloxacine 2 jours sur 7

Les patients viennent en consultation de suivi tous les mois jusqu'à cicatrisation complète des muqueuses puis tous les 3 mois.

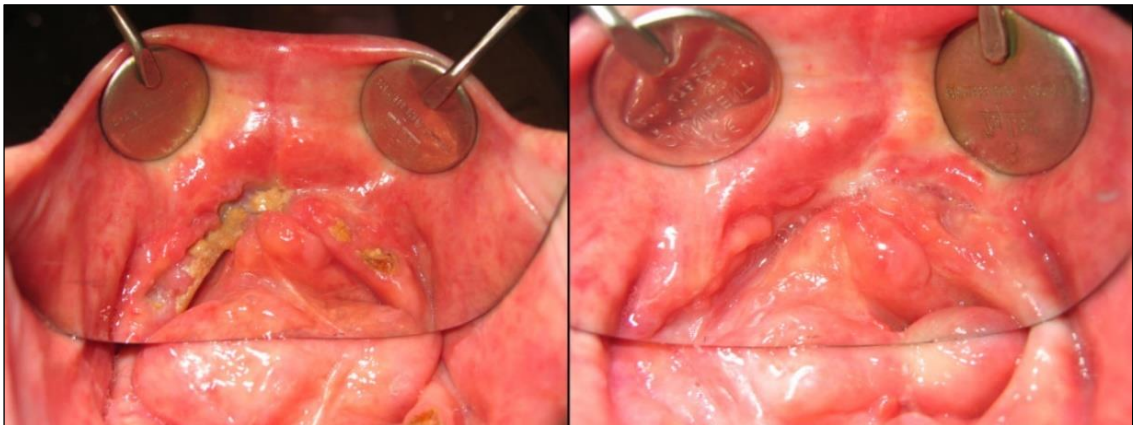


Figure 23 : Guérison d'une ORN après traitement par protocole PENTOCLO

Chez ce patient, l'ORN ne répondait pas aux débridements osseux associés à des séances d'OHB pré- et post-opératoires. Après traitement par protocole PENTOCLO, le patient a vu son ORN guérie après 11 mois de traitement. Des séquestres osseux ont dû être retirés à deux reprises [57].

Avec peu d'effets secondaires, cette combinaison est en général bien tolérée par les patients et induit une diminution de l'exposition osseuse, de la douleur et du trismus. Elle est peu coûteuse, permet une cicatrisation muqueuse et osseuse, qu'on peut vérifier par la clinique et la radiographie, et surtout quand les lésions sont de faible étendue [71,72].

Elle est à présent reconnue comme étant une thérapeutique efficace de l'ORN grâce aux propriétés des médicaments qui la contiennent :

- Pentoxifylline : augmente la vasodilatation et la flexibilité des érythrocytes, améliore la microcirculation, réduit la prolifération des fibroblastes, stimule la collagénase et anti-inflammatoire.
- Tocophérol (vitamine E) : anti-oxydant, réduit l'expression des gènes du procollagène.
- Clodronate (biphosphonate de 1^e génération) : anti-résorptif osseux et stimulateur de la formation osseuse. L'ajout du clodronate est associé à un succès accru comparé au traitement par PEN-TO (55-100% contre 17-85% respectivement). Il permet également une guérison dans les cas d'ORN réfractaires [71,73].

Point sur le clodronate : bien que les biphosphonates soient clairement impliqués dans la MRONJ, le clodronate en est l'exception. En effet, il possède des propriétés particulières puisqu'il est le seul de cette classe à être non-angiogénique et stimulateur des ostéoblastes. Ses effets inhibiteurs sur les ostéoclastes sont également 1000 fois plus faibles et les concentrations utilisées dans le traitement des ORN sont très inférieures par rapport à celles utilisées dans ses autres indications [74].

5.2.1.2 Oxygénothérapie hyperbare

L'utilisation de l'oxygénothérapie hyperbare est fondée sur l'hypothèse de Marx de 1983. Elle repose sur l'apport conséquent de dioxygène (O₂) dans les tissus sains, entraînant une vasoconstriction des vaisseaux sanguins périphériques et redistribuant ainsi le sang en faveur des tissus hypoxiques.

En général, 30 séances sont réalisées, avec une durée d'environ 90 minutes par jour. Des effets significatifs de l'OHB ont été démontrés suite à son utilisation avant séquestrectomie ou avulsion post-radiothérapie.

L'OHB permet de réduire les réactions fibrotiques et augmente la vascularisation mais elle ne permet pas une revascularisation de l'os nécrosé à proprement parler. Ainsi, elle trouve plutôt son indication lorsqu'elle est utilisée de façon adjuvante à une chirurgie, que comme un traitement exclusif et suffisant à l'ORN.

L'oxygénothérapie hyperbare trouve également ses limites par son coût élevé ainsi que le temps et l'équipement nécessaires. Ainsi, l'utilisation systématique de l'OHB pour la prévention ou la gestion de l'ORN n'est pas recommandée, mais peut être envisagée chez les patients présentant une ORN de faible stade, ou pour des ORN étendues et réfractaires aux traitements entrepris [75].

5.2.1.3 Biostimulation laser et traitement photo-dynamique

La thérapie du laser basse puissance (Low-Level Laser Therapy – LLLT) est basée sur la biostimulation cellulaire. L'application de lumière laser dans le spectre rouge et infrarouge permet d'augmenter la prolifération des fibroblastes, des chondroblastes et des cellules endothéliales, stimulant la synthèse de collagène et l'angiogenèse.

Le traitement photodynamique antimicrobien (antimicrobial photodynamic therapy – aPDT) ou photodésinfection, a pour vocation de placer des colorants photosensibles sur la zone à traiter. Après liaison de ces colorants aux pathogènes (virus, bactéries, champignons) et activation par la lumière, ils

produisent des dérivés réactifs de l'oxygène, responsables d'une destruction microbienne locale et immédiate par stress oxydatif. L'avantage de l'aPDT est qu'elle possède une efficacité à large spectre en plus de n'engendrer aucune résistance bactérienne, contrairement aux antibiotiques.

Cliniquement, la justification de l'utilisation de la LLLT et de l'aPDT dans le traitement des ORN repose dans l'amélioration du processus de cicatrisation des plaies et dans l'élimination des micro-organismes opportunistes, en plus d'avoir un effet analgésique et anti-inflammatoire.

Ribeiro et al. ont observé une amélioration clinique dans 100% des cas lors de l'utilisation combinée de LLLT et d'aPDT sur des ORN, toutes avec exposition osseuse. Le nombre de séances de LLLT était ajusté selon la sévérité des lésions et la disponibilité des patients, permettant dans 80% une nouvelle couverture muqueuse [76].

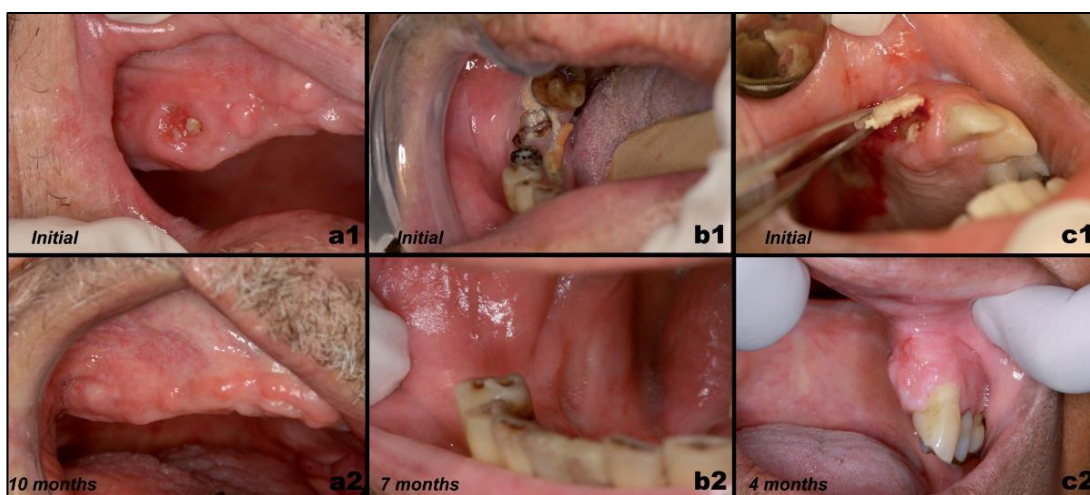


Figure 24 : Trois cas d'ORN, respectivement de stade I, II et II, traités par LLLT et aPDT, ayant cicatrisées jusqu'à fermeture muqueuse complète et suivies pendant deux ans pour confirmer l'absence de récurrence [76]

D'un point de vue curatif, la LLLT et l'aPDT peuvent être considérées comme des techniques adjuvantes dans la prise en charge des ORN, en étant réalisées au moins 2-3 fois par semaine et idéalement de façon quotidienne.

Cependant, à ce jour, leur caractère préventif dans la survenue des ORN n'a encore été prouvée dans quelconque étude, alors que leur utilité a été démontrée dans la prévention d'autres complications liées à la radiothérapie comme la mucite et l'épithélite [77].

5.2.2 Chirurgicales

L'approche chirurgicale est préférée lorsque les mesures conservatrices ne sont plus suffisantes. Elle est entreprise lors des stades avancés d'ORN, en cas d'exposition osseuse persistante, de fistules oro-cutanées ou de fracture mandibulaire pathologique. Elles vont de la simple ablation de séquestre à la reconstruction mandibulaire avec lambeau.

5.2.2.1 Séquestrectomies

Les curetages osseux superficiels et les séquestrectomies sont en réalité considérés comme des chirurgies conservatrices. Ils sont effectués en complément du traitement médicamenteux lorsque nécessaire, pour des ORN dont l'étendue ne franchit pas le canal alvéolaire inférieur et ne rompant pas l'intégrité basilaire de l'os basal à la mandibule.

Un séquestre se définit comme étant un fragment osseux avasculaire se détachant de l'os sain consécutivement à sa nécrose. La plupart des ORN induisent la formation de séquestres, leur retrait est une composante essentielle du traitement, permettant la ré-épithélialisation, voire la guérison complète du site.

Si du tissu nécrotique persiste une fois la séquestrectomie réalisée, un débridement permettant le retrait de la totalité de l'os non vascularisé doit être fait, par fraisage et curetage, jusqu'à la réapparition d'un saignement sur toute la surface osseuse. Il conviendra alors de parler de mandibulectomie non-interruptrice. L'élimination de cet os nécrosé, sous anesthésie locale, permet de se débarrasser de tous les débris inflammatoires et infectieux présents entretenant la lésion [78].

Ces actes sont réalisés en cas de stades I ou II et doivent être les plus atraumatiques possibles afin d'éviter l'extension du processus nécrotique. Après chirurgie, la fermeture des berges doit, comme lors des avulsions post-radiothérapies, être suturée de manière étanche et sans tension afin d'éviter tout risque de nécrose.

5.2.2.2 Chirurgies interruptrices avec reconstruction mandibulaire

Dans les cas extrêmes, lorsque l'ORN progresse au-delà du canal alvéolaire inférieur (stade III de Notani), du bord basilaire ou induisant une fracture pathologique, il est nécessaire de réaliser une résection partielle de l'os mandibulaire. Cette mandibulectomie interruptrice ne se limite pas à l'os infecté : ses marges doivent être étendues de façon à se situer en tissu sain et vascularisé.

Afin de pallier cette perte de substance affectant les fonctions vitales du patient (respiration, phonation, mastication), une reconstruction par lambeau doit être entreprise.

La technique du lambeau libre consiste en l'apport d'un tissu prélevé à distance de la région cervico-faciale, il permet ainsi d'apporter une réponse au caractère hypoxique, hypocellulaire et d'hypovascularisation de l'ORN. Celui-ci est micro-anastomosé sur le site receveur et associé à des plaques de reconstruction. Son potentiel ostéo-inducteur et néo-angiogénique est par conséquent un avantage évident dans l'approche des lésions ostéoradionécrotiques [78].

Une nouvelle approche de mandibulectomie consiste à étendre les marges chirurgicales bien au-delà de la zone affectée par l'ORN. Cette mesure assure une résection en marges saines et intègre la totalité du champ d'irradiation subit lors de la radiothérapie. Cela écarte tout risque de récurrence d'ORN lorsque les limites de nécrose et le volume cible prévisionnel (PTV) sont proches, car l'intégralité de celui-ci est retirée. C'est grâce aux nouvelles technologies 3D qu'il est maintenant possible de mêler le traitement reçu antérieurement par radiothérapie, et celui qu'il va recevoir avec la greffe de lambeau libre, par superposition tridimensionnelle de son modèle mandibulaire. [57].

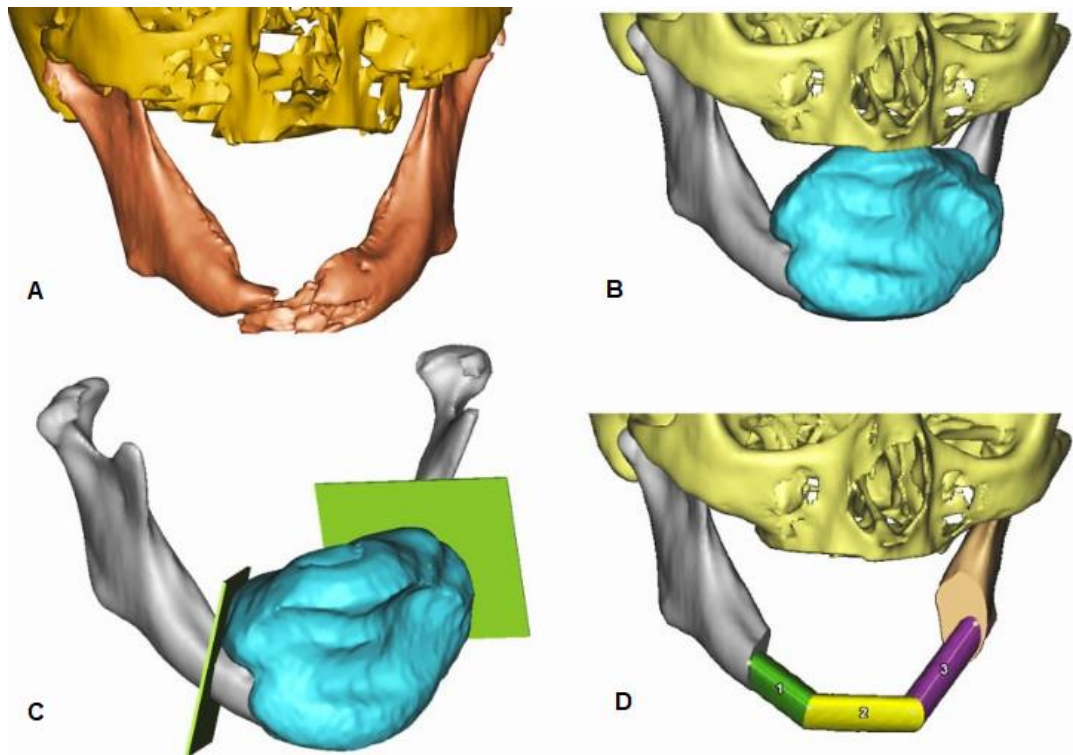


Figure 25 : Planification 3D d'une mandibulectomie interromptrice suite au développement d'une ORN avec reconstruction par lambeau libre fibulaire [57]

- A) Visualisation de la mandibule avec une fracture pathologique due à l'ORN.
- B) Visualisation du PTV de 56 Gy, ici la dose de rayonnement la plus élevée.
- C) Plans de coupes, juste derrière le PTV de 56 Gy.
- D) Planification virtuelle 3D de la reconstruction mandibulaire par l'os fibulaire du patient.

Selon la revue systématique de Lee et al. [79], les sites donneurs les plus fréquemment utilisés sont ceux du radius (8%), de la crête iliaque (11%), et surtout de la fibula (58%). Le prélèvement de cette dernière permet d'obtenir une reconstitution de la mandibule avec une hauteur et une épaisseur appropriées, ainsi qu'un bon apport sanguin. Le taux de réussite avoisine les 90% et des complications sont relevées dans 40% des cas (fistulisation, exposition du matériel de synthèse, infection du lambeau). La vitalité du lambeau en post-opératoire est évaluée de façon pluriquotidienne, par l'analyse de sa coloration, du pouls cutané et parfois avec une échographie doppler. La nécrose du lambeau apparaît dans environ 10% des cas et est due à un échec de l'anastomose entre les vaisseaux du site et ceux du lambeau.

5.3 Perspectives

5.3.1 Application de PRF

Les propriétés cellulaires du PRF (telles que décrites dans la partie 5.1.2) peuvent également apporter un bénéfice dans le traitement curatif de l'ORN. Celui-ci est appliqué dans le défaut osseux après séquestrectomie et ostéotomie sélective de l'os nécrosé. Plusieurs auteurs rapportent de bons résultats conséquemment à son utilisation. Une série de cas de 2021 portant sur 4 patients, atteints d'ORN de stade I ou II, démontre une cicatrisation de l'ensemble des sites après l'application de PRF [69].

La facilité de préparation, l'aspect peu couteux de la technique et la possibilité de produire simultanément plusieurs caillots, font du PRF le candidat idéal pour prévenir le risque d'ostéoradionécrose et celui-ci pourrait être un ajout pertinent dans l'arsenal thérapeutique contre l'ORN. Cependant, d'autres études restent à mener pour approfondir les résultats et prouver sa réelle efficacité.



Figure 26 : Pose de PRF après débridement et curetage osseux

5.3.2 Les cellules souches mésenchymateuses

L'utilisation de cellules souches mésenchymateuses (CSM) a dernièrement été reportée plusieurs fois dans la littérature comme étant une alternative à la reconstruction par lambeau libre autogène. Par conséquent, leur potentiel réparateur s'étendrait à des défauts osseux de taille importante (stade II-III), même dans les cas avec début de fracture [80].

Les CSM sont des cellules souches pluripotentes qui subissent une différenciation ostéoblastique et initient une nouvelle formation osseuse au niveau du site du défaut. En d'autres termes, cette méthode vise à induire la régénération osseuse en imitant les processus biologiques qui se produisent au cours de l'embryogenèse. Plusieurs sources de CSM ont été explorées, chacune ayant ses avantages et inconvénients [81].

- La moelle osseuse fut la première source de CSM à avoir été découverte et constitue toujours aujourd'hui le type de CSM le plus fréquemment étudié en ingénierie du tissu osseux. Malheureusement, l'acquisition des cellules souches de moëlle osseuse comporte ses limites : l'aspiration de moelle est une procédure invasive et douloureuse pour le donneur, et la récupération de cellules est rare, car la fréquence de ces cellules dans la moelle osseuse humaine est plutôt faible et diminue avec l'âge (0,01 % à 0,001 %).
- Les cellules souches mésenchymateuses dérivées du tissu adipeux ont pour avantage d'avoir un rapport cellules souches/volume élevé, avec des cellules sont beaucoup moins sensibles à la récolte et celle-ci peut être traitée dans un court laps de temps pour obtenir des préparations cellulaires hautement enrichies.
- Les tissus dentaires fournissent plusieurs populations de cellules souches, présentes dans la pulpe (temporaire et définitive), le ligament parodontal et le follicule dentaire. Les cellules souches dérivées de tissus dentaires ont des propriétés génériques semblables à celles des CSM, telles que l'auto-renouvellement et la différenciation multilignée en lignées cellulaires chondrogéniques, ostéogéniques et adipogènes. De plus, ces cellules disposent d'un potentiel neurogène et angiogénique.

Quatre études précliniques animales ont été menées et deux séries de cas humains ont été reportées (3 patients). Elles présentent des résultats encourageants, avec des signes d'ostéosynthèse au niveau de la zone irradiée, tout en étant exempté d'effets indésirables ou de complications, même à long terme [82].

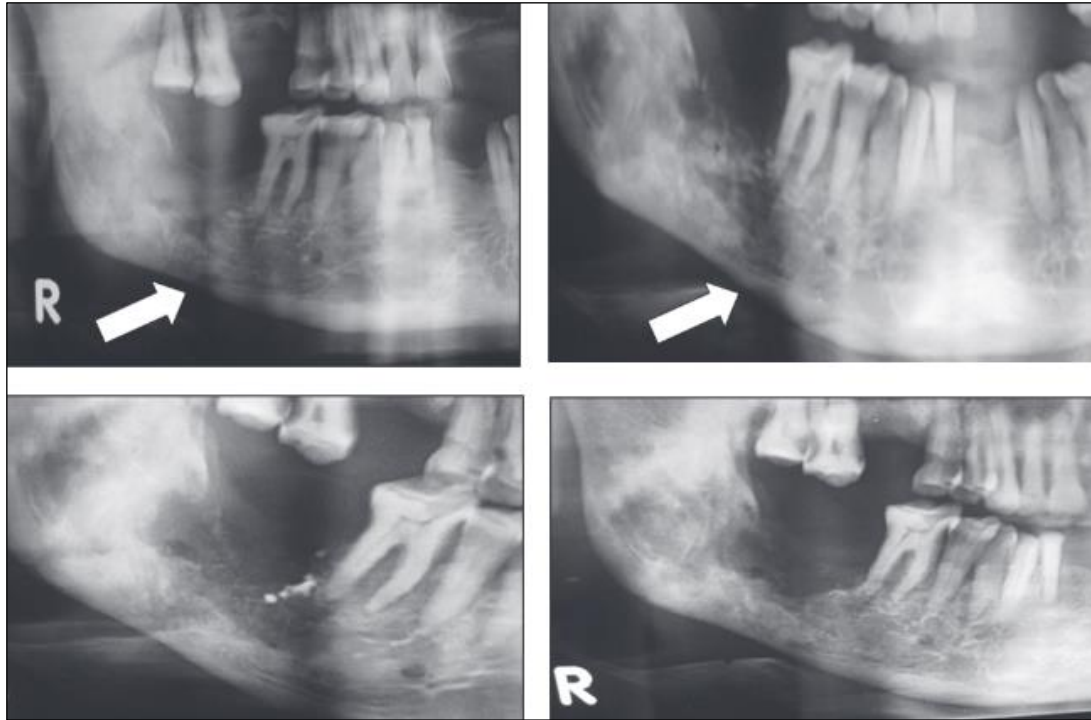


Figure 27 : Ostéoformation 6 mois après injection de cellules souches de moelle osseuse [80]

5.3.3 La chirurgie interruptrice avec préservation du NAI

Comme vu précédemment, lorsque l'ORN atteint un stade fortement avancé, la thérapeutique entreprise consiste en la résection totale et non conservatrice de la mandibule irradiée, celle-ci emportant simultanément le nerf alvéolaire inférieur (NAI) homolatéral. Les inconvénients à l'ablation unilatérale du NAI sont les conséquences à une perte de sensibilité de la zone innervée. Celles-ci comportent : incompétence labiale, troubles de la parole, bave, brûlures, morsures et plaies de la lèvre et des joues [83].

Jusque-là, les techniques de préservation du NAI étaient chronophages et induisaient un risque considérable de lésion iatrogénique du nerf car trop approximatives. Elles n'étaient donc pas ou peu réalisées, car le risque de dégrader la qualité de vie du patient par l'apparition de douleurs chroniques ou de dysfonctionnements sensitivo-moteurs était trop important.

Cependant, grâce au développement des Chirurgies et Interventions Assistées par Ordinateur, la préservation du NAI est désormais plus faisable qu'elle ne l'a jamais été.

Dorénavant, un guide de coupe peut être réalisé par impression 3D après imagerie de la mandibule du patient. Ce guide permet une découpe précise car une fois placé sur l'os, il indique au praticien où placer ses traits d'ostéotomies. La partie supérieure est retirée en premier puis le NAI est extériorisé de l'os de façon atraumatique, sans forcer, tirer ou comprimer. Enfin le reste de la mandibulectomie est réalisée et la reconstruction de la mandibule par lambeau libre de fibula achève l'opération.

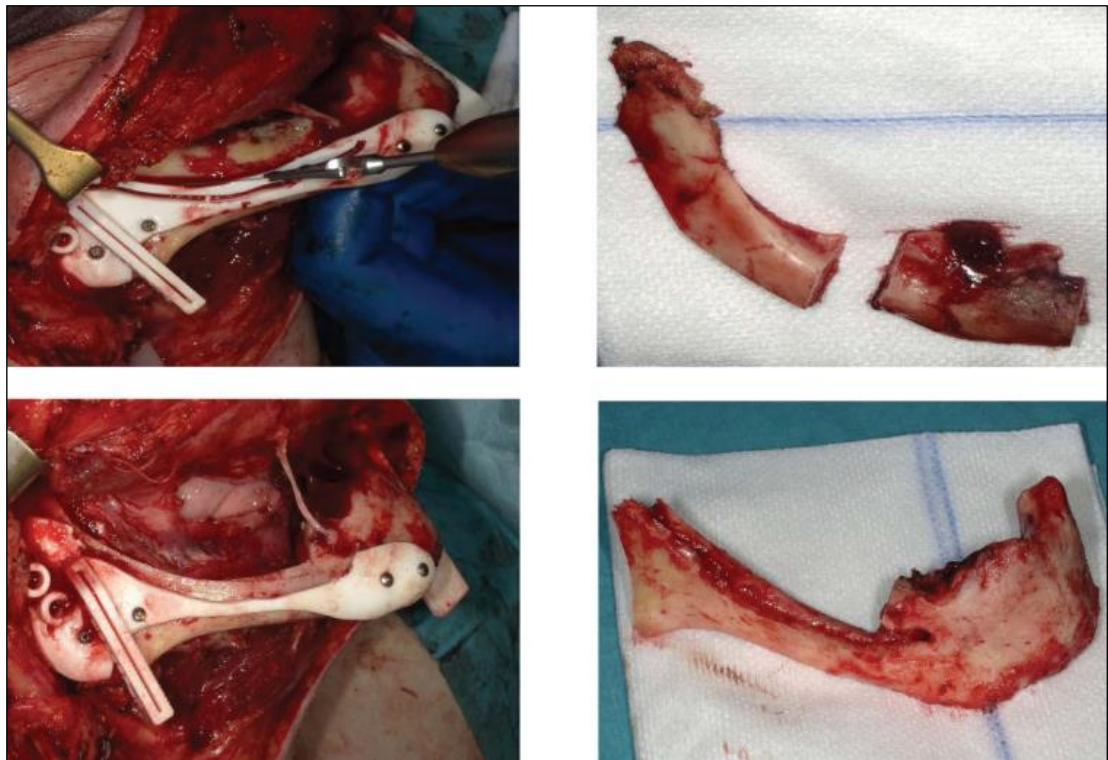


Figure 28 : Résection mandibulaire avec préservation du NAI grâce à un guide « *two step* » [84]

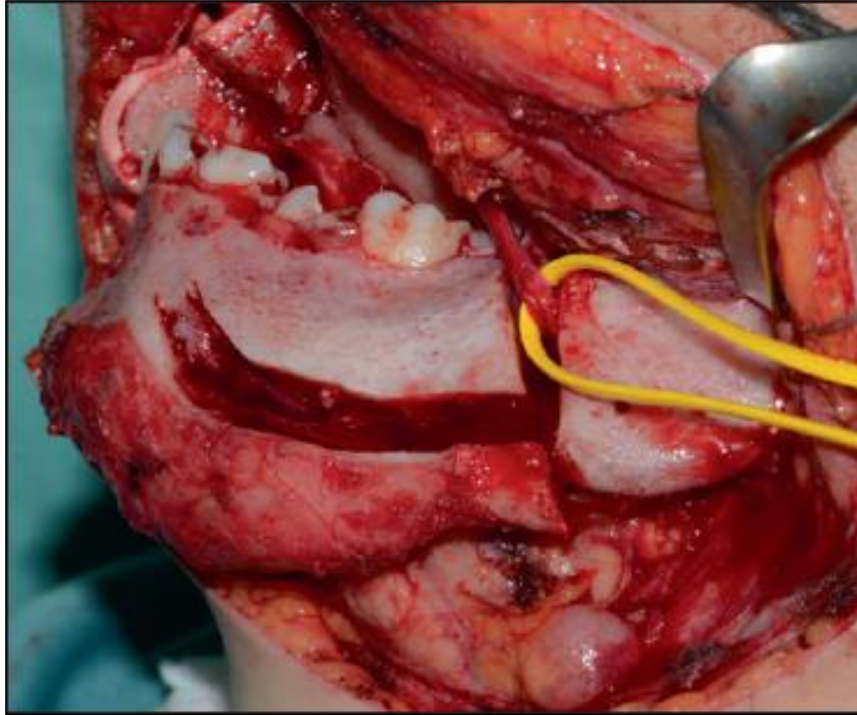


Figure 29 : Extériorisation du NAI au moyen d'un lac chirurgical jaune [85]

5.3.4 Ingénierie tissulaire osseuse

L'ingénierie tissulaire a pour but de restaurer la fonction des tissus, de maintenir leur homéostasie et d'améliorer leur résistance biomécanique. Le but majeur de l'ingénierie du tissu osseux repose sur le comblement de défauts osseux, causés de manière congénitale, pathologique ou traumatique, par la régénération de cellules osseuses.

Cette régénération est promue par l'intermédiaire de scaffolds contenant des CSM, dont le mélange a pour but de produire un tout nouveau tissu osseux. De nombreuses études *in vivo* ont rapportées des résultats prometteurs dans la région orale et maxillo-faciale.

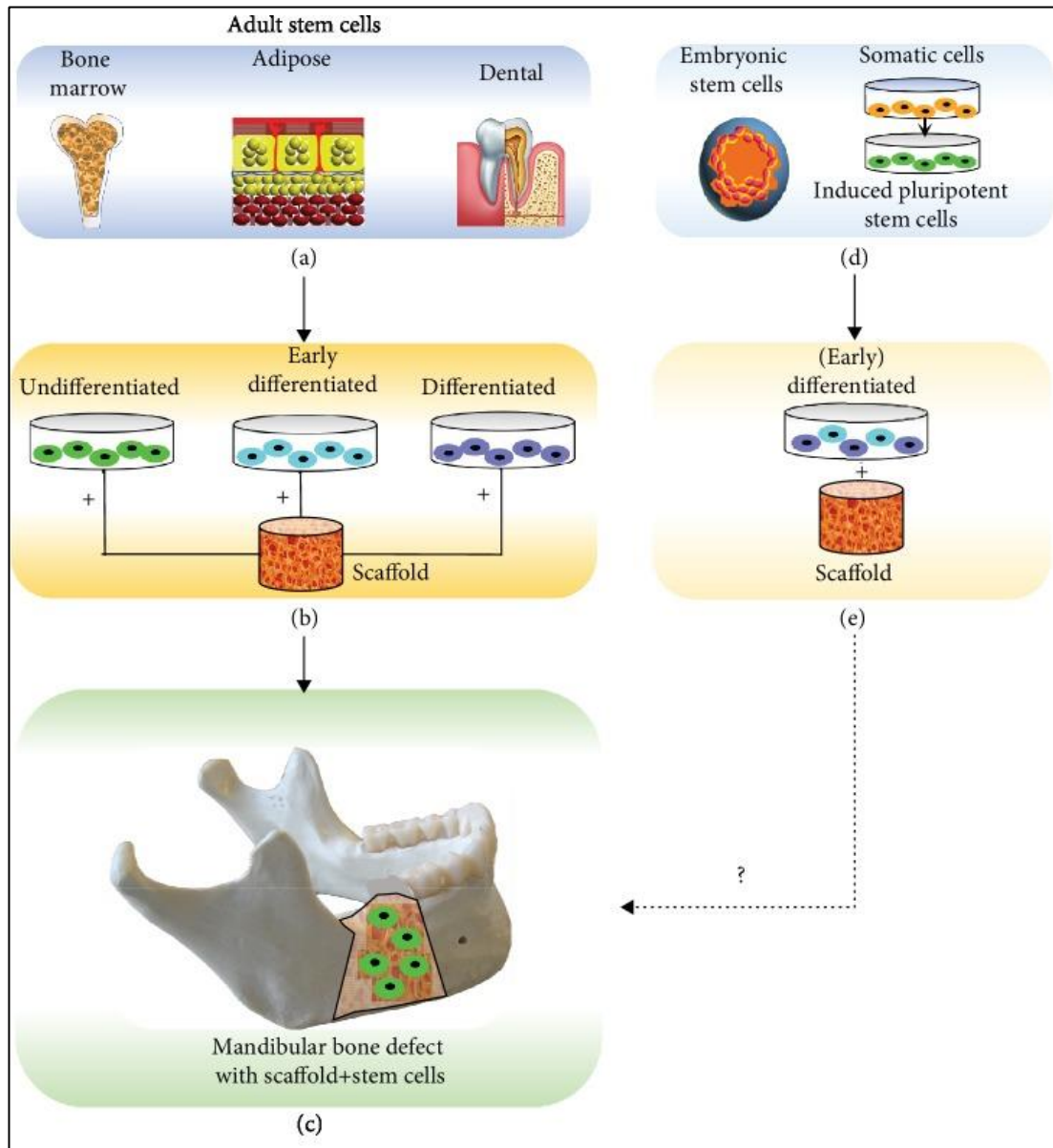


Figure 30 : Principes de l'ingénierie tissulaire osseuse [81]

Des études animales *in vitro* et *in vivo* ont étudié l'effet de l'application des cellules souches embryonnaires et des cellules souches pluripotentes induites dans l'ingénierie tissulaire osseuse. Cependant, l'acquisition de ces cellules soulève des problèmes éthiques et de sécurité, entravant une éventuelle mise en œuvre chez l'Homme, tels que la formation de tératomes.

Dans leur nouvelle étude menée en 2023, Manimaran et al. sont parvenus à régénérer la mandibule de six patients, préalablement traités par radiothérapie pour leur cancer des VADS, et ayant développé une ORN [86].

Ce résultat a été possible par la conception d'un mélange de cellules souches de pulpe dentaire expansées (DPSC) en culture autologue, de concentré d'aspiration de moelle osseuse non cultivée autologue (BMAC) et de plasma autologue riche en plaquettes (PRP), le tout chargé dans un scaffold en éponge d'hydroxyapatite ou de phosphate β -tricalcique, puis placé au sein du défaut osseux.



Figure 31 : Cicatrisation clinique à 6 mois d'un des cas traités par ingénierie tissulaire osseuse. Vues pré- (A,B) et post-opératoires (C,D).

L'efficacité a pu être objectivée par des évaluations cliniques, radiologiques, fonctionnelles et esthétiques à court et long terme. Il apparaît ainsi que ce mélange DPSC/BMAC/PRP issu de l'ingénierie tissulaire osseuse est une modalité de traitement efficace dans la gestion de l'ORN mandibulaire.

Cas clinique

Mené en collaboration avec les services d'ORL et de chirurgie orale du CHU de Lille.

M.O, 59 ans, s'est vu diagnostiquer en 2020 un carcinome épidermoïde de la base de langue latéralisé à droite, HPV négatif. Le traitement envisagé en RCP comprenait une radiothérapie potentialisée avec l'injection de nanoparticules d'Hafnium. Le stade TNM retenu était cT4aN0M0 et la dernière séance de radiothérapie a été effectuée le 28/05/2020.

Cliniquement, Monsieur O. est classé OMS 1, il poursuit une intoxication tabagique à environ 15 cigarettes par jour et son sevrage alcoolique est maintenu. Ses autres antécédents médico-chirurgicaux sont une cirrhose et une hépatite B.

Secondairement à la radiothérapie, le patient a contracté plusieurs séquelles : xérostomie, mycose buccale diffuse, vaste plage nécrotique du bord libre droit de la langue accompagnées de douleurs buccales, contrôlées par Fungizone®, Triflucan®, Skenan® et Prednisone.

Un an et demi après l'arrêt des rayons, de multiples avulsions dentaires ont été nécessaires. Celles-ci ont été réalisées avec mise en place de PRF dans les alvéoles, au sein du Centre Caumartin le 03/12/2021. Elles concernaient les secteurs incisivo-canins et prémolaires du maxillaire et de la mandibule.

Deux ans après la fin de la radiothérapie, au cours d'un rendez-vous de contrôle, une lésion cicatricielle et suspecte du sillon amygdalo-glosse droit, d'allure indurée et saignant au contact a été découverte.

D'autre part, le patient s'était plaint de douleurs mandibulaires importantes, confirmées à la palpation vestibulaire en regard de 46-47. Une induration endo et exo-buccale ainsi qu'une asymétrie faciale droite y étaient associées. La muqueuse était ulcérée et un séquestre osseux d'un millimètre a pu être retiré.

Des examens complémentaires ont été réalisés quelques jours après cette consultation.

Le résultat biopsique du sillon amygdalo-glosse a relevé l'absence de caractère malin.

L'examen radiologique (CBCT mandibulaire) retrouve quant à lui une lésion lytique de la branche mandibulaire horizontale droite. Celle-ci est associée à une interruption des corticales osseuses vestibulaire et linguale de la mandibule évoquant une fracture.

En l'absence de récurrence tumorale, le diagnostic d'ostéoradionécrose a ainsi pu être amené.

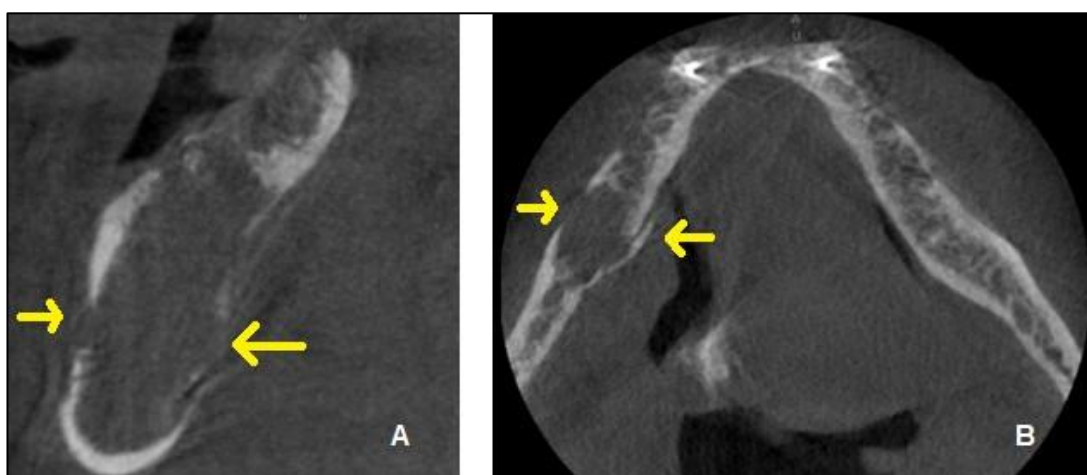


Figure 32 : Coupes frontale (A) et transversale (B) mettant en évidence la rupture des corticales vestibulaires et linguales.

A présent, les lésions amygdalo-glosse et mandibulaire semblent se stabiliser et leur surveillance est régulière. Le patient dispose de prothèses amovibles bi-maxillaires complètes, dont la mandibulaire est en overdenture et maintenue à l'aide de boutons-pressions disposés au sein des dents 33 et 43.

Les suivis carcinologique et dentaire sont maintenus, respectivement tous les 3 et 6 mois.

Conclusion

Le chirurgien-dentiste est un acteur important dans la gestion et la prévention des ostéoradionécroses. La prévention des ORN commence avant la radiothérapie et se poursuit par un suivi attentif au fil du temps. Il est essentiel de procéder à l'assainissement bucco-dentaire et de mettre en place une gouttière fluorée. Le patient doit également être sensibilisé aux mesures de prévention, tout en portant l'accent sur l'arrêt des intoxications alcooliques et tabagiques.

Les principaux facteurs à prendre en compte seront la dose et le champ d'irradiation, qui dépendront de la localisation tumorale, du stade et de son type (HPV + ou -). L'ensemble de ces informations sera à évaluer afin d'appréhender le risque d'ORN, et ce, chez chaque patient.

L'avulsion dentaire étant le facteur de risque principal d'ORN non spontanée, il incombe alors au chirurgien-dentiste de mettre en place toutes les mesures nécessaires afin de prévenir ce risque.

Quand une ORN est diagnostiquée, le choix de la thérapeutique sera discuté en réunion de consultation pluridisciplinaire. Qu'elle soit médicale et/ou chirurgicale, elle sera la plus adaptée au patient et à sa pathologie, dans le but d'écartier toute aggravation ou récurrence impliquant un traitement plus lourd.

En tous points, le traitement de l'ORN comprend des perspectives prometteuses. Des stades peu élevés avec la mise en place de PRF dans le défaut osseux, jusqu'à l'hémi-mandibulectomie conservatrice du nerf alvéolaire inférieur pour les ORN extrêmement avancées, l'avenir de la prise en charge des ORN et de leurs complications n'en sera qu'amélioré. Par ailleurs, l'application de CSM est très encourageante par son approche conservatrice et même réparatrice de défauts conséquents. Malgré cela, elle n'a été que très peu décrite dans la littérature. De nouvelles études sont indispensables afin d'en apprendre plus sur sa reproductibilité et d'en généraliser l'utilisation.

Références bibliographiques

1. Righini CA, Karkas A, Morel N, Soriano E, Reyt E. Facteurs de risque des cancers de la cavité buccale, du pharynx (cavum exclu) et du larynx. *La Presse Médicale*. 1 sept 2008;37(9):1229-40.
2. Rouers M, Truntzer P, Dubourg S, Guihard S, Antoni D, Noël G. État dentaire des patients atteints d'un cancer des voies aérodigestives supérieures. *Cancer/Radiothérapie*. 1 mai 2015;19(3):205-10.
3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2021;71(3):209-49.
4. Masson E. Fréquence des cancers des voies aérodigestives supérieures [Internet]. EM-Consulte. [cité 22 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1242386/frequence-des-cancers-des-voies-aerodigestives-sup>
5. Clair C, Cornuz J, de Kleijn MJJ, Jaunin-Stalder N. Genre et disparités : l'exemple du tabagisme. *Rev Med Suisse*. 10 juin 2015;478:1298-303.
6. Boffetta P, Tubiana M, Hill C, Boniol M, Aurengo A, Masse R, et al. The causes of cancer in France. *Annals of Oncology*. mars 2009;20(3):550-5.
7. Gandini S, Botteri E, Iodice S, Boniol M, Lowenfels AB, Maisonneuve P, et al. Tobacco smoking and cancer: A meta-analysis. *International Journal of Cancer*. 2008;122(1):155-64.
8. Bagnardi V, Blangiardo M, Vecchia CL, Corrao G. A meta-analysis of alcohol drinking and cancer risk. *Br J Cancer*. déc 2001;85(11):1700-5.
9. Alcool - Réduire les risques de cancer [Internet]. [cité 18 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Reduire-les-risques-de-cancer/Alcool>
10. Masson E. Cancer de l'oropharynx [Internet]. EM-Consulte. [cité 25 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1367832/cancer-de-l-oropharynx>
11. Posner et al. Survival and human papillomavirus in oropharynx cancer in TAX 324: a subset analysis from an international phase III trial. *Annals of Oncology*. 1 mai 2011;22(5):1071-7.
12. Masson E. Papillomavirus humain et cancer de l'oropharynx [Internet]. EM-Consulte. [cité 22 août 2023]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/993172/papillomavirus-humain-et-cancer-de-l-oropharynx>

13. Article - Bulletin épidémiologique hebdomadaire [Internet]. [cité 10 mai 2023]. Disponible sur: http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2022/24-25/2022_24-25_3.html
14. Sinha P, Logan HL, Mendenhall WM. Human papillomavirus, smoking, and head and neck cancer. *Am J Otolaryngol*. 2012;33(1):130-6.
15. Arif RT, Mogaddam MA, Merdad LA, Farsi NJ. Does human papillomavirus modify the risk of oropharyngeal cancer related to smoking and alcohol drinking? A systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*. 27 août 2022;7(5):1391-401.
16. Lockhart PB, Norris CM, Pulliam C. Dental factors in the genesis of squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Oral Oncology*. 1 mars 1998;34(2):133-9.
17. Guha N, Boffetta P, Wünsch Filho V, Eluf Neto J, Shangina O, Zaridze D, et al. Oral health and risk of squamous cell carcinoma of the head and neck and esophagus: results of two multicentric case-control studies. *Am J Epidemiol*. 15 nov 2007;166(10):1159-73.
18. Agents Classés par les Monographies du CIRC, Volumes 1–133 – Monographies du CIRC sur l'Identification des Dangers Cancérogènes pour l'Homme [Internet]. [cité 27 mai 2023]. Disponible sur: <https://monographs.iarc.who.int/fr/agents-classes-par-les-monographies-du-circ-2/>
19. Freedman ND, Park Y, Subar AF, Hollenbeck AR, Leitzmann MF, Schatzkin A, et al. Fruit and vegetable intake and head and neck cancer risk in a large United States prospective cohort study. *International Journal of Cancer*. 2008;122(10):2330-6.
20. Masson E. Cancers oto-rhino-laryngologiques : conduite à tenir et traitement [Internet]. EM-Consulte. [cité 23 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1518249/cancers-oto-rhino-laryngologiques-conduite-a-tenir>
21. Making oral cancer screening a routine part of your patient care Part 1 | BDJ Team [Internet]. [cité 17 août 2023]. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/bdjteam201566>
22. Lambiel S, Dulguerov P. Changements dans la nouvelle classification TNM en oncologie cervico-faciale. *Revue Médicale Suisse*. 2017;13(577):1684-9.
23. Gil Z, Carlson DL, Boyle JO, Kraus DH, Shah JP, Shaha AR, et al. Lymph node density is a significant predictor of outcome in patients with oral cancer. *Cancer*. 15 déc 2009;115(24):5700-10.
24. Lim YC, Koo BS, Lee JS, Lim JY, Choi EC. Distributions of Cervical Lymph Node Metastases in Oropharyngeal Carcinoma: Therapeutic Implications for the N0 Neck. *The Laryngoscope*. 2006;116(7):1148-52.
25. Teymoortash A, Werner JA. Current advances in diagnosis and surgical

treatment of lymph node metastasis in head and neck cancer. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg.* 20 déc 2012;11:Doc04.

26. Wreesmann VB, Katabi N, Palmer FL, Montero PH, Migliacci JC, Gönen M, et al. Influence of extracapsular nodal spread extent on prognosis of oral squamous cell carcinoma. *Head & Neck.* 2016;38(S1):E1192-9.
27. de Juan J, García J, López M, Orús C, Esteller E, Quer M, et al. Inclusion of extracapsular spread in the pTNM classification system: a proposal for patients with head and neck carcinoma. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* mai 2013;139(5):483-8.
28. Duprez F, Berwouts D, De Neve W, Bonte K, Boterberg T, Deron P, et al. Distant metastases in head and neck cancer. *Head Neck.* sept 2017;39(9):1733-43.
29. Spector JG, Sessions DG, Haughey BH, Chao KS, Simpson J, El Mofly S, et al. Delayed regional metastases, distant metastases, and second primary malignancies in squamous cell carcinomas of the larynx and hypopharynx. *Laryngoscope.* juin 2001;111(6):1079-87.
30. Gold KA, Lee HY, Kim ES. Targeted therapies in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer.* 2009;115(5):922-35.
31. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *American Journal of Clinical Oncology.* déc 1982;5(6):649.
32. Elsevier. Effets biologiques associés aux rayons X [Internet]. Elsevier Connect. [cité 17 août 2023]. Disponible sur: <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/imagerie-medicale/effets-biologiques-associes-aux-rayons-x,-risques-et-radioprotection-pratique>
33. Masson E. Radiothérapie des cancers oto-rhino-laryngologiques [Internet]. EM-Consulte. [cité 23 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/753024/radiotherapie-des-cancers-oto-rhino-laryngologique>
34. Bessell A, Glenny AM, Furness S, Clarkson JE, Oliver R, Conway DI, et al. Interventions for the treatment of oral and oropharyngeal cancers: surgical treatment. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2011 [cité 10 mai 2023];(9). Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD006205.pub3/full>
35. Huang SH, O'Sullivan B. Oral cancer: Current role of radiotherapy and chemotherapy. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* mars 2013;18(2):e233-40.
36. 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.* 6 mai 2004;350(19):1937-44.

37. Lapeyre M, Toledano I, Bourry N, Bailly C, Cachin F. Délinéation des volumes cibles des cancers des voies aérodigestives supérieures en radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité. *Cancer/Radiothérapie*. 1 oct 2011;15(6):466-72.
38. Sahdev A, Reznik RH. Target Volume Definition. In: Gourtsoyiannis NC, éditeur. *Clinical MRI of the Abdomen: Why,How,When* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer; 2011 [cité 6 juill 2023]. p. 707-16. Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-3-540-85689-4_30
39. UNC Lineberger Comprehensive Cancer Center. Phase II Study of De-intensification of Radiation and Chemotherapy for Low-Risk HPV-related Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma [Internet]. clinicaltrials.gov; 2021 déc [cité 30 avr 2023]. Report No.: NCT01530997. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01530997>
40. MD MP. The Quarterback Trial: A Randomized Phase III Clinical Trial Comparing Reduced and Standard Radiation Therapy Doses for Locally Advanced HPV Positive Oropharynx Cancer [Internet]. clinicaltrials.gov; 2022 août [cité 30 avr 2023]. Report No.: NCT01706939. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01706939>
41. Schuurhuis JM, Stokman MA, Witjes MJH, Dijkstra PU, Vissink A, Spijkervet FKL. Evidence supporting pre-radiation elimination of oral foci of infection in head and neck cancer patients to prevent oral sequelae. A systematic review. *Oral Oncol*. mars 2015;51(3):212-20.
42. Masson E. Ostéoradionécroses des maxillaires (maxillaire et mandibulaire) [Internet]. *EM-Consulte*. [cité 29 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/38012/osteoradionecroses-des-maxillaires-maxillaire-et-m>
43. Lajolo C, Gioco G, Rupe C, Troiano G, Cordaro M, Lucchese A, et al. Tooth extraction before radiotherapy is a risk factor for developing osteoradionecrosis of the jaws: A systematic review. *Oral Dis*. oct 2021;27(7):1595-605.
44. Sroussi HY, Epstein JB, Bensadoun RJ, Saunders DP, Lalla RV, Migliorati CA, et al. Common oral complications of head and neck cancer radiation therapy: mucositis, infections, saliva change, fibrosis, sensory dysfunctions, dental caries, periodontal disease, and osteoradionecrosis. *Cancer Medicine*. 2017;6(12):2918-31.
45. Gupta N, Pal M, Rawat S, Grewal MS, Garg H, Chauhan D, et al. Radiation-induced dental caries, prevention and treatment - A systematic review. *Natl J Maxillofac Surg*. 2015;6(2):160-6.
46. Park L, Lilic N, Addison B, Patel R. Cost analysis of osteoradionecrosis. *J Laryngol Otol*. avr 2017;131(4):303-8.
47. Chronopoulos A, Zarra T, Ehrenfeld M, Otto S. Osteoradionecrosis of the jaws: definition, epidemiology, staging and clinical and radiological findings. A concise review. *International Dental Journal*. 1 févr 2018;68(1):22-30.

48. Frankart AJ, Frankart MJ, Cervenka B, Tang AL, Krishnan DG, Takiar V. Osteoradionecrosis: Exposing the Evidence Not the Bone. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 1 avr 2021;109(5):1206-18.
49. Beaumont S, Bhatia N, McDowell L, Fua T, McCullough M, Celentano A, et al. Timing of dental extractions in patients undergoing radiotherapy and the incidence of osteoradionecrosis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Oral Maxillofac Surg*. juin 2021;59(5):511-23.
50. Masson E. Ostéoradionécroses des mâchoires [Internet]. EM-Consulte. [cité 20 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1455156/osteoradionecroses-des-machoires>
51. Delanian S, Lefaix JL. The radiation-induced fibroatrophic process: therapeutic perspective via the antioxidant pathway. *Radiotherapy and Oncology*. 1 nov 2004;73(2):119-31.
52. Shaw R, Tesfaye B, Bickerstaff M, Silcocks P, Butterworth C. Refining the definition of mandibular osteoradionecrosis in clinical trials: The cancer research UK HOPON trial (Hyperbaric Oxygen for the Prevention of Osteoradionecrosis). *Oral Oncology*. 1 janv 2017;64:73-7.
53. Kubota H, Miyawaki D, Mukumoto N, Ishihara T, Matsumura M, Hasegawa T, et al. Risk factors for osteoradionecrosis of the jaw in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Radiat Oncol*. 5 janv 2021;16:1.
54. Chronopoulos A, Zarra T, Tröltzsch M, Mahaini S, Ehrenfeld M, Otto S. Osteoradionecrosis of the mandible: A ten year single-center retrospective study. *J Craniomaxillofac Surg*. juill 2015;43(6):837-46.
55. Toljanic JA, Heshmati RH, Bedard JF. Dental follow-up compliance in a population of irradiated head and neck cancer patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. janv 2002;93(1):35-8.
56. Chieng CY, Davies A, Aziz A, Lowe D, Rogers SN. Health related quality of life and patient concerns in patients with osteoradionecrosis. *Br J Oral Maxillofac Surg*. nov 2021;59(9):1061-6.
57. Spijkervet FKL, Brennan MT, Peterson DE, Witjes MJH, Vissink A. Research Frontiers in Oral Toxicities of Cancer Therapies: Osteoradionecrosis of the Jaws. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 1 août 2019;2019(53):lgz006.
58. 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 Oncology*. 1 déc 2015;51(12):e93-6.
59. Gaêta-Araujo H, Vanderhaeghen O, Vasconcelos K de F, Coucke W, Coropciuc R, Politis C, et al. Osteomyelitis, osteoradionecrosis, or medication-related osteonecrosis of the jaws? Can CBCT enhance radiographic diagnosis? *Oral Dis*. mars 2021;27(2):312-9.

60. Miyamoto I, Tanaka R, Kogi S, Yamaya G, Kawai T, Ohashi Y, et al. Clinical Diagnostic Imaging Study of Osteoradionecrosis of the Jaw: A Retrospective Study. *Journal of Clinical Medicine*. janv 2021;10(20):4704.
61. Ogura I, Minami Y, Ono J, Kanri Y, Okada Y, Igarashi K, et al. CBCT imaging and histopathological characteristics of osteoradionecrosis and medication-related osteonecrosis of the jaw. *Imaging Sci Dent*. 2021;51(1):73.
62. 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. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 1 déc 2015;44(12):1547-57.
63. Curi MM, Cardoso CL, Lima HG de, Kowalski LP, Martins MD. Histopathologic and Histomorphometric Analysis of Irradiation Injury in Bone and the Surrounding Soft Tissues of the Jaws. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 1 janv 2016;74(1):190-9.
64. Hansen T, Kunkel M, Weber A, James Kirkpatrick C. Osteonecrosis of the jaws in patients treated with bisphosphonates - histomorphologic analysis in comparison with infected osteoradionecrosis. *J Oral Pathol Med*. mars 2006;35(3):155-60.
65. Mitsimponas KT, Moebius P, Amann K, Stockmann P, Schlegel KA, Neukam FW, et al. Osteo-radio-necrosis (ORN) and bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws (BRONJ): the histopathological differences under the clinical similarities. *Int J Clin Exp Pathol*. 15 janv 2014;7(2):496-508.
66. 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.
67. Marx RE, Johnson RP, Kline SN. Prevention of osteoradionecrosis: a randomized prospective clinical trial of hyperbaric oxygen versus penicillin. *J Am Dent Assoc*. juill 1985;111(1):49-54.
68. Palma LF, Marcucci M, Remondes CM, Chambrone L. Leukocyte- and platelet-rich fibrin does not provide any additional benefit for tooth extraction in head and neck cancer patients post-radiotherapy: a randomized clinical trial. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*. nov 2020;25(6):e799.
69. Law B, Soh HY, Nabil S, Rajandram RK, Nazimi AJ, Ramli R. Autologous Platelet-Rich Fibrin (PRF) as an Adjunct in the Management of Osteoradionecrosis and Medication-Related Osteonecrosis of Jaws. Case Series in A Single Centre. *Applied Sciences*. janv 2021;11(8):3365.
70. El-Rabbany M, Duchnay M, Raziee HR, Zych M, Tenenbaum H, Shah PS, et al. Interventions for preventing osteoradionecrosis of the jaws in adults receiving head and neck radiotherapy. *Cochrane Database Syst Rev*. 20 nov 2019;2019(11):CD011559.
71. Delanian S, Chatel C, Porcher R, Depondt J, Lefaix JL. Complete

Restoration of Refractory Mandibular Osteoradionecrosis by Prolonged Treatment with a Pentoxifylline-Tocopherol-Clodronate Combination (PENTOCLO): A Phase II Trial. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 1 juill 2011;80(3):832-9.

72. 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 Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*. 1 mai 2018;125(5):431-9.
73. Arqueros-Lemus M, Mariño-Recabarren D, Niklander S, Martínez-Flores R, Moraga V. Pentoxifylline and tocopherol for the treatment of osteoradionecrosis of the jaws. A systematic review. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*. mai 2023;28(3):e293.
74. Robard L, Louis MY, Blanchard D, Babin E, Delanian S. Medical treatment of osteoradionecrosis of the mandible by PENTOCLO: Preliminary results. *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases*. 1 déc 2014;131(6):333-8.
75. Jenwitheesuk K, Mahakkanukrauh A, Punjaruk W, Vatanasapt P, Jenwitheesuk K, Surakunprapha P, et al. Is Adjunctive Hyperbaric Oxygen Treatment Alone or with Surgery the Proper Management for Active and Persistent Osteoradionecrosis? *Advances in Skin & Wound Care*. févr 2021;34(2):1.
76. Ribeiro GH, Minamisako MC, Rath IB da S, Santos AMB, Simões A, Pereira KCR, et al. Osteoradionecrosis of the jaws: case series treated with adjuvant low-level laser therapy and antimicrobial photodynamic therapy. *J Appl Oral Sci*. 11 mai 2018;26:e20170172.
77. Lairedj K, Klausner G, Robijns J, Arany PR, Bensadoun RJ. [Photobiomodulation in the prevention and the management of side effects of cancer treatments: Bases, results and perspectives]. *Bull Cancer*. 17 oct 2023;S0007-4551(23)00374-0.
78. Curi MM, Oliveira dos Santos M, Feher O, Faria JCM, Rodrigues ML, Kowalski LP. Management of extensive osteoradionecrosis of the mandible with radical resection and immediate microvascular reconstruction. *J Oral Maxillofac Surg*. mars 2007;65(3):434-8.
79. Lee M, Chin RY, Eslick GD, Sritharan N, Paramaesvaran S. Outcomes of microvascular free flap reconstruction for mandibular osteoradionecrosis: A systematic review. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. 1 déc 2015;43(10):2026-33.
80. Manimaran K, Sankaranarayanan S, Ravi VR, Elangovan S, Chandramohan M, Perumal SM. Treatment of osteoradionecrosis of mandible with bone marrow concentrate and with dental pulp stem cells. *Annals of Maxillofacial Surgery*. déc 2014;4(2):189.
81. Wu V, Helder MN, Bravenboer N, ten Bruggenkate CM, Jin J, Klein-Nulend

- J, et al. Bone Tissue Regeneration in the Oral and Maxillofacial Region: A Review on the Application of Stem Cells and New Strategies to Improve Vascularization. *Stem Cells Int.* 30 déc 2019;2019:6279721.
82. Gundestrup AK, Lynggaard CD, Forner L, Heino TJ, Jakobsen KK, Fischer-Nielsen A, et al. Mesenchymal Stem Cell Therapy for Osteoradionecrosis of the Mandible: a Systematic Review of Preclinical and Human Studies. *Stem Cell Rev and Rep.* déc 2020;16(6):1208-21.
83. Le Donne M, Jouan R, Bourlet J, Louvrier A, Ducret M, Sigaux N. Inferior alveolar nerve allogenic repair following mandibulectomy: A systematic review. *Journal of Stomatology, Oral and Maxillofacial Surgery.* 1 avr 2022;123(2):233-8.
84. van Baar GJC, Leeuwrik L, Lodders JN, Liberton NPTJ, Karagozoglu KH, Forouzanfar T, et al. A Novel Treatment Concept for Advanced Stage Mandibular Osteoradionecrosis Combining Isodose Curve Visualization and Nerve Preservation: A Prospective Pilot Study. *Front Oncol.* 2021;11:630123.
85. Ricotta F, Battaglia S, Sandi A, Pizzigallo A, Marchetti C, Tarsitano A. Use of a CAD-CAM inferior alveolar nerve salvage template during mandibular resection for benign lesions. *ACTA Otorhinolaryngologica Italica.* 8 mai 2019;39(2):117-21.
86. Kanakaraj M, Chinnannan M, Nagarathinam AE, Rangarajan RV, Devadas AG, Jeyaraman M. Osseous Tissue Engineering in the Management of Mandibular Osteoradionecrosis - An Evaluative Study. *Ann Maxillofac Surg.* 2023;13(1):19-25.

Table des tableaux

Tableau 1 : Classification de la tumeur primitive des carcinomes de la cavité orale [22]	30
Tableau 2 : Classification des adénopathies régionales clinique (cN) et pathologique (pN) [23].....	32
Tableau 3 : Indice de performance (PS) de l’OMS	34
Tableau 4 : indications de la radiothérapie et de la chimiothérapie dans le traitement des cancers de la cavité orale [35].....	39
Tableau 5 : Classification de Marx	55
Tableau 6 : Classification d’Epstein.....	55
Tableau 7 : Classification de Notani	56
Tableau 8 : Classification de Store et Boysen	56
Tableau 9 : Classification de Lyons	57
Tableau 10 : Echelle LENT-SOMA de l’ostéoradionécrose [54]	68

Table des figures

Figure 1 : Représentation anatomique des VADS sur une coupe sagittale médiane [1]	18
Figure 2 : Incidence en France des cancers de la cavité orale et du pharynx chez les femmes (A) et les hommes (B) en 2008-2010 [4]	20
Figure 3 : Evolutions épidémiques du tabagisme, selon les prévalences et mortalités qui lui sont attribuées, chez les hommes et les femmes [5]	21
Figure 4 : risque relatif de cancer selon la quantité d'alcool consommée [9]	22
Figure 5 : Évolution de l'incidence des cancers des VADS potentiellement liés à l'HPV entre 1980 et 2010 [4]	24
Figure 7 : Exemples de carcinomes de la cavité orale [21]	28
Figure 8 : Aires ganglionnaires cervicales selon la classification de Robbins [10]	31
Figure 9 : Interactions des rayons X sur l'ADN [32]	37
Figure 10 : Place de la radiothérapie et de la chimiothérapie adjuvante post-opératoires selon le risque de récurrence du cancer oral [35]	40
Figure 11 : Coupe axiale de radiothérapie 3D conformationnelle (A) comparée à une coupe axiale de RCMI (B)	41
Figure 12 : Elaboration du masque de contention [33]	43
Figure 13 : Les différents volumes d'irradiation subis lors de radiothérapie [38]	43
Figure 14 : Mucite jugale après radiothérapie [44]	47
Figure 15 : Candidose oropharyngée chez un patient irradié, accompagnée d'une mucite et de salive épaisse [44]	48
Figure 16 : Caries post-radiques avec atteinte marquée aux collets [45]	50
Figure 17 : Mécanisme physiopathologique de l'ostéoradionécrose	54
Figure 18 : Ostéoradionécrose mandibulaire [59]	61
Figure 19 : ORN de l'angle mandibulaire gauche, sous une muqueuse buccale pourtant intacte cliniquement [58]	63
Figure 20 : Coupe axiale de CBCT de la mandibule avant irradiation (a) et après irradiation (b). Des modifications de la densité osseuse sont constatables	

au niveau de la branche horizontale droite, révélant une ORN [60]	64
Figure 21 : Coupes sagittale et frontale issues d'un CBCT d'ORN. Les flèches longues et courtes permettent respectivement de mettre en évidence les séquestres et les perforations de corticale [61]	64
Figure 22 : Coupes histopathologiques de la pièce opératoire d'ORN vue au Cone Beam Figure 17A [61]	66
Figure 23 : Caillot de PRF retiré du tube après centrifugation [69]	70
Figure 24 : Guérison d'une ORN après traitement par protocole PENTOCLO	72
Figure 25 : Trois cas d'ORN, respectivement de stade I, II et II, traités par LLLT et aPDT, ayant cicatrisées jusqu'à fermeture muqueuse complète et suivies pendant deux ans pour confirmer l'absence de récurrence [76]	75
Figure 26 : Planification 3D d'une mandibulectomie interruptrice suite au développement d'une ORN avec reconstruction par lambeau libre fibulaire [57]	78
Figure 27 : Pose de PRF après débridement et curetage osseux.....	79
Figure 28 : Ostéoformation 6 mois après injection de cellules souches de moelle osseuse [80]	81
Figure 29 : Résection mandibulaire avec préservation du NAI grâce à un guide « two step » [84].....	82
Figure 30 : Extériorisation du NAI au moyen d'un lac chirurgical jaune [85]	83
Figure 31 : Principes de l'ingénierie tissulaire osseuse [81].....	84
Figure 32 : Cicatrisation clinique à 6 mois d'un des cas traités par ingénierie tissulaire osseuse. Vues pré- (A,B) et post-opératoires (C,D).....	85
Figure 33 : Coupes frontale (A) et transversale (B) mettant en évidence la rupture des corticales vestibulaires et linguales.....	88

Ostéoradionécrose : Facteurs de risque, prise en charge et perspectives en 2024 / **Paul THIERRY**. – p. (101) : ill. (43) ; réf. (86).

Domaines : Chirurgie orale

Mots clés libres : ostéoradionécrose, thérapeutiques, perspectives

Résumé de la thèse

Chaque année, près d'un million de cancers des voies aérodigestives supérieures sont diagnostiqués dans le monde. Leur prise en charge repose sur plusieurs modalités de traitement dont la radiothérapie. Celle-ci permet une destruction des cellules tumorales, mais n'épargne pas totalement les cellules saines à proximité. Leur altération peut alors conduire à des effets secondaires, plus ou moins tardifs.

Parmi ces complications, l'ostéoradionécrose des maxillaires (ORN) reste d'actualité, malgré un accent porté sur la prévention et la mise en place d'effets protecteurs systématiques. Elle représente un véritable enjeu de santé publique, avec des conséquences fonctionnelles, psychologiques et esthétiques majeures qui sont délétères à la qualité de vie de ces patients.

Dans ce travail seront exposés les facteurs de risque, les traitements et les perspectives thérapeutiques pouvant influencer sur la survenue de cette complication.

L'analyse des critères étiopathogéniques de l'ostéoradionécrose permettront de développer les thérapeutiques entreprises pour la traiter en 2023 et mèneront aux traitements les plus actuels et novateurs.

JURY :

Président : Monsieur le Professeur Kevimy AGOSSA

Assesseurs : Monsieur le Docteur Laurent NAWROCKI
Monsieur le Docteur Xavier COUTEL
Madame le Docteur Anaïs DERACHE