



HAL
open science

Facteurs prédictifs de l'ostéoradionécrose mandibulaire après irradiation des cancers des voies aérodigestives supérieures

F. Dutheil, F. Guillemin, J. Biau, N. Pham-Dang, N. Saroul, P. Clavère, M. Lapeyre

► **To cite this version:**

F. Dutheil, F. Guillemin, J. Biau, N. Pham-Dang, N. Saroul, et al.. Facteurs prédictifs de l'ostéoradionécrose mandibulaire après irradiation des cancers des voies aérodigestives supérieures. *Cancer/Radiothérapie*, 2021, 25 (5), pp.484-493. <10.1016/j.canrad.2021.03.002>. <hal-03345316>

HAL Id: hal-03345316

<https://hal.science/hal-03345316v1>

Submitted on 2 Aug 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons CC BY-NC 4.0 - Attribution - Non-commercial use - International License

**Facteurs prédictifs de l'ostéoradionécrose mandibulaire après irradiation des cancers
des voies aérodigestives supérieures**

**Predictive factors for mandibular osteoradionecrosis after irradiation of head and neck
cancers**

F. Dutheil^{a,b}, F. Guillemin^b, J. Biau^b, N. Pham-Dang^c, N. Saroul^d, P. Clavère^a, M. Lapeyre^b

^a Département d'Oncologie Radiothérapie du CHU de Limoges, 2 Avenue Martin Luther King, 87000 Limoges, France

^b Département d'Oncologie Radiothérapie, Centre Jean Perrin, 58 rue Montalembert, BP 5026, 63011 Clermont-Ferrand Cedex 1, France

^c Département de chirurgie Maxillo-faciale, CHU Estaing, 1 Rue Lucie Aubrac, 63100 Clermont-Ferrand, France

^d Département de chirurgie ORL, CHU Gabriel-Montpied, 58 rue Montalembert, 63000 Clermont-Ferrand, France

Correspondance : Michel Lapeyre

Département de Radiothérapie, Centre Jean Perrin, 58 rue Montalembert, BP 5026, 63011 Clermont Ferrand Cedex 1, France,

E.mail : michel.lapeyre@clermont.unicancer.fr,

Téléphone : 04 73 27 81 42, Fax : 04 73 27 81 25

Conflits d'intérêt : aucun

Titre courant : Facteurs prédictifs de radionécrose mandibulaire

Résumé

L'identification des différents facteurs de risque d'ostéoradionécrose (mandibulaire) doit se faire en amont et au décours de la prise en charge des patients atteints d'un cancer des voies aérodigestives supérieures. Différents critères cliniques de cette complication sévère radio-induite sont liés au patient (radiosensibilité intrinsèque, malnutrition associée à une perte de poids, intoxication tabagique, atteinte des microcapillaires, état bucco-dentaire précaire, hyposalivation) et/ou liés à la maladie (cancer de la cavité buccale, taille tumorale avancée, envahissement mandibulaire tumoral). Des facteurs de risque thérapeutiques sont également associés à un risque plus élevé d'ostéoradionécrose (chirurgie tumorale première, chimiothérapie concomitante à l'irradiation, avulsion dentaire post radiothérapique, inobservance préventive avec l'absence de suivi stomatologique et de mise en place quotidienne de gouttières fluorées et inobservance curative des traitements cicatrisants). Enfin, différentes études dosimétriques ont précisé les paramètres afin de cibler les valeurs de dose distribuée à la mandibule majorant le risque d'ostéoradionécrose. Une dose moyenne mandibulaire supérieure à 48-54 Gy et des pourcentages élevés de volume mandibulaire recevant 40 à 60 Gy semblent être discriminants dans le risque de développement d'une ostéoradionécrose.

Mots clés

Cancers VADS – Ostéoradionécrose mandibulaire – Facteurs prédictifs - Dosimétrie

Summary

The identification of the different risk factors for mandibular osteoradionecrosis (ORN) must be done before and after the management of patients with head and neck cancer. Various clinical criteria for this severe radiation-induced complication are related to the patient (intrinsic radiosensitivity, malnutrition associated with thin weight loss, active smoking intoxication, microcapillary involvement, precarious oral status, hyposalivation) and/or related to the disease (oral cavity, large tumor size, tumor mandibular invasion). Therapeutic risk factors are also associated with a higher risk of ORN (primary tumor surgery, concomitant radio-chemotherapy, post-irradiation dental avulsion, preventive non-observance with the absence of stomatological follow-up and daily installation of gutters fluoride and, non-observance curative healing treatments). Finally, various dosimetric studies have specified the parameters in order to target the dose values distributed in the mandible, which increases the risk of ORN. An mean mandibular dose greater than 48-54 Gy and high percentages of mandibular volume receiving 40 to 60 Gy appear to be discriminating in the risk of developing an ORN.

Key word

Head and neck cancers – Mandibular osteoradionecrosis – Predictive factors – Dosimetric parameters

I. Introduction

La radiothérapie est utilisée dans près de 80% des cas chez des patients atteints d'un cancer des voies aérodigestives supérieures (VADS) opéré ou non opéré [1]. Ses effets secondaires sont la conséquence de la radiosensibilité propre du tissu et des modalités de traitement de la pathologie carcinologique (technique utilisée, dose hebdomadaire, dose totale, étalement) [2].

L'ostéoradionécrose mandibulaire est l'une des complications les plus sévères post radiothérapie des voies aérodigestives supérieures [3]. Sa prise en charge est complexe et est dépendante de la sévérité locorégionale. À ce jour, peu d'études ont permis de déterminer des facteurs prédictifs dosimétriques d'ostéoradionécrose mandibulaire dans la prise en charge des patients présentant un cancer de la cavité buccale ou de l'oropharynx. L'objectif de cette revue est de discuter des facteurs de risque d'ostéoradionécrose et d'identifier les paramètres dosimétriques permettant de minimiser le risque de cette complication.

II. Incidence et délai d'apparition

Le délai d'apparition de l'ostéoradionécrose est variable d'une étude à une autre. Dans l'étude rétrospective de Reuther *et al.*, entre 1969 et 1999, parmi 830 patients traités par radiothérapie pour une néoplasie des voies aérodigestives supérieures, 68 d'entre eux (soit 8.2%) ont été atteints d'une ostéoradionécrose mandibulaire. Cette complication apparaissait entre 2 mois et 10 ans après irradiation avec une médiane à 13 mois après la fin de la radiothérapie [4]. À ce jour, l'incidence est estimée entre 5 et 10% [5].

III. Définitions de l'ostéoradionécrose

L'évolution des définitions de l'

ostéoradionécrose mandibulaire traduit la relative complexité du diagnostic de cette pathologie qui tient compte des aspects clinico-radiologiques ainsi qu'une notion de temps (délai d'apparition et durée). Pour certains auteurs, il s'agit d'une dénudation osseuse

mandibulaire sur plus de 1 cm pendant plus de trois mois [6] ou six mois [7] dans un volume d'irradiation sans signe de cicatrisation. Epstein *et al.* définissent, en trois stades, l'ostéoradionécrose mandibulaire comme étant une lésion osseuse, chronique, résolutive ou nécrotique active, avec ou sans fracture [8]. Wong *et al.* ont défini cette atteinte comme une nécrose ischémique radio-induite progressive de l'os associée à une nécrose des tissus mous d'extension variable en dehors d'une tumeur, d'une récurrence ou d'une maladie métastatique [9]. Store *et al.* ont introduit des paramètres radiologiques dans la définition. L'ostéoradionécrose mandibulaire correspond à la présence de signes radiologiques de nécrose osseuse dans un volume d'irradiation où une récurrence tumorale a été exclue [10]. Plus récemment, Mendenhall *et al.* ont donné une définition plus clinique sans notion de temps par rapport à la fin de la radiothérapie. Ils caractérisent l'ostéoradionécrose comme étant une exposition osseuse radio-induite en l'absence de signe de récurrence locale tumorale [5].

IV. Physiopathologie de l'ostéoradionécrose mandibulaire.

En 1922, Claudius Regaud ont décrit l'aspect clinique d'une ostéite mandibulaire post-radique chez des patients pris en charge pour une néoplasie des voies aérodigestives supérieures.

Après une irradiation du tissu osseux sain, une phase lésionnelle avec des signes d'ostéoporose se traduisant par un amincissement des travées osseuses et une calcification normale se met en place [11]. Il s'en suit une phase de lésion dite constituée qui présente un aspect d'os pagétoïde avec une structure trabéculaire désorganisée et déminéralisée. L'endothélium vasculaire est constitué de cellules à division rapide et présente donc une sensibilité accrue aux effets des rayons ionisants. Il a été constaté, après une irradiation à dose thérapeutique, une dilatation précoce des vaisseaux, suivie d'une vasoconstriction chronique [12,13]. L'irradiation provoque également une décroissance capillaire, dose- et temps-dépendants, affectant aussi bien le compartiment médullaire que cortical. Il existerait une corrélation entre la densité capillaire et le nombre d'ostéocytes restant, ainsi qu'entre la

densité capillaire et la porosité osseuse. Une diminution de la perfusion osseuse entraînant *de facto* une ischémie tissulaire semble être la résultante de cette raréfaction vasculaire [12,13].

En 1970, Meyer a proposé que la nécrose post-radique ostéocytaire et ostéoblastique associée à une diminution de la vascularisation du tissu osseux soit la phase initiale menant à l'ostéoradionécrose. Si dans cette zone irradiée, un facteur déclenchant (avulsion dentaire, mise en place de prothèse mal adaptée, etc.) est présent, le risque d'infection secondaire de ce tissu osseux fragilisé devient majeur. Dans ces circonstances, une ostéomyélite radio-induite peut se développer et aboutir à une ostéoradionécrose [14].

En 1983, Marx a réalisé une analogie entre l'ostéoradionécrose mandibulaire et l'ulcère chronique du patient diabétique en excluant une composante infectieuse dans le mécanisme de l'ostéoradionécrose [7]. Selon la théorie de Marx, quatre étapes successives aboutissent à l'ORN mandibulaire. Il s'agit de la phase d'irradiation, de l'étape dite tissu hypoxique-hypocellulaire-hypovasculaire, l'état dit de rupture d'intégrité tissulaire et enfin de la phase de plaie chronique non cicatrisante. Pour Marx, l'effet de l'irradiation sur l'endothélium, le périoste, le tissu conjonctif, la muqueuse et la peau entraîne d'une part, une nécrose endothéliale associée à des thrombi vasculaires rendant le tissu hypovasculaire et par conséquent hypoxique et d'autre part, un phénomène de hyalinisation.

En 1990, Bras *et al.* ont confirmé le phénomène vasculaire d'ischémie de l'ostéoradionécrose mandibulaire chez 17 patients opérés pour une ostéoradionécrose sévère par comparaison à un groupe d'individus non irradiés ou irradiés sans ostéoradionécrose [15]. L'anatomopathologie révélait sur un os irradié sans ostéoradionécrose une corticale et une trame osseuse normale avec cependant un périoste et une sous-muqueuse fibrosés, enrichis en matrice extracellulaire collagénique et amoindris en cellules. En revanche, en zone d'ostéoradionécrose, la corticale osseuse était nécrotique, caractérisée par une perte ostéocytaire ainsi que de zones de résorption dépourvues de stroma. De nombreux thrombi étaient visibles au niveau des branches de l'artère alvéolaire

inférieure. Cette hypothèse expliquerait la plus grande fréquence d'ostéoradionécrose mandibulaire par comparaison à l'os maxillaire sus-jacent.

En 2002 et 2004, Delanian a repris la terminologie des « 3H » (Hypocellularité, Hypovascularité, Hypoxie) et énonce les trois phases de la fibrose radio-induite (RIF : Radiation-Induced Fibrosis) aboutissant à l'ostéoradionécrose mandibulaire : la phase dite pré-fibrotique asymptomatique où existe une nécrose des ostéocytes et des ostéoblastes et qui se développent dès les premiers mois après irradiation. Une destruction de la barrière endothéliale s'y associe, aboutissant à une réaction inflammatoire non spécifique avec une ischémie locale ainsi qu'une transformation des fibroblastes en myofibroblastes. Dans un second temps, la phase dite constitutive organisée est une phase où prédominent les myofibroblastes ayant pour conséquence une augmentation de la synthèse d'une matrice extracellulaire défaillante donnant l'aspect de fibrose. Puis, la phase dite tardive fibrotrophique qui est la conséquence d'une nette diminution du renouvellement cellulaire due à la raréfaction majeure des fibroblastes. Cette atrophie tissulaire peut amener à la radionécrose [16,17].

En 2007, d'Hauthuille *et al.* ont intégré cette association et introduit la notion de facteurs déclenchants qui peuvent accélérer le processus d'ostéoradionécrose et de facteurs aggravants qui entretiennent l'évolution [18]. À l'inverse des facteurs déclenchants, les facteurs aggravants stimulent le processus physiopathologique d'ostéoradionécrose.

La figure 1 résume les différentes théories et intègre d'autres facteurs de risque impliqués dans l'ostéoradionécrose mandibulaire.

V. Diagnostic de l'ostéoradionécrose

Le diagnostic de l'ostéoradionécrose est clinioradiologique. Il est impératif d'éliminer une récurrence tumorale locale avant de porter le diagnostic d'ostéoradionécrose [9]. En cas de récurrence locale, l'existence de foyers d'ostéoradionécrose peut être observée. La présence d'une récurrence tumorale osseuse mandibulaire en champ irradié agit comme facteur

traumatique et peut favoriser le développement secondaire d'une ostéoradionécrose. Dans ce cas, l'ostéoradionécrose est la conséquence de la poursuite évolutive de la maladie [9].

Aspects cliniques

La douleur mandibulaire est la principale plainte des patients et est à l'origine d'un amaigrissement secondaire à la limitation de la prise alimentaire. Une présentation infectieuse de cellulite mandibulaire peut être observée. La notion de craquement mandibulaire spontané ou à la mastication suivi d'une douleur est souvent de mauvais pronostic. Parmi les autres plaintes, viennent ensuite une otalgie homolatérale, une dysgueusie, une haleine fétide, une dysphagie haute associée à des troubles de la déglutition, une possible limitation de l'ouverture buccale et dans certains cas un trouble de la phonation [19]. En cas de présentation infectieuse, une tuméfaction inflammatoire locale, un comblement vestibulaire, un écoulement endobuccal purulent, un érythème cutané en regard voire une fistulisation peuvent être constatés.

À l'examen endobuccal, une perte de substance de la muqueuse en regard de la structure osseuse mandibulaire plus ou moins associée à une dénudation osseuse permet le plus souvent de faire le diagnostic.

Aspects radiologiques

Le scanner cervico-facial est l'examen d'imagerie de référence pour confirmer et évaluer la sévérité de l'ostéoradionécrose. Cependant, le panoramique dentaire ou orthopantomogramme, est utilisé pour l'évaluation des suspicions d'ostéoradionécrose. Les modifications osseuses précoces ne sont détectées qu'à partir d'une réduction d'au moins 30 à 50% de la densité minérale osseuse pour être visualisées en imagerie conventionnelle [20]. Cependant, l'orthopantomogramme n'est pas en mesure de décrire avec précision les modifications des tissus mous associées à l'ostéoradionécrose. L'orthopantomogramme peut être utilisé pour le suivi et la surveillance des patients en cas de risque d'ostéoradionécrose [21].

Dans un groupe de 31 patients, Store *et al.* ont comparé l'efficacité du scanner et celle de l'orthopantomogramme dans le diagnostic et l'évaluation préopératoire de l'ostéoradionécrose mandibulaire. L'étude a montré que la scanographie présentait une supériorité dans la visualisation des caractéristiques radiologiques de l'ostéoradionécrose et de l'étendue antéro-postérieure de la lésion par rapport à l'orthopantomogramme. Ils ont recommandé la scanographie dans un dilemme diagnostique ou lorsqu'une intervention chirurgicale est envisagée [22].

A la scanographie, l'ostéoradionécrose peut se présenter par une perte de trabécules osseuses dans l'os spongieux. Elle peut se manifester par des lésions mandibulaires ostéolytiques ou des érosions corticales. Une augmentation réactionnelle des tissus mous notamment des muscles masticateurs responsable d'une pseudo masse peut être observée [22]. L'absence de tissu mou associée à des modifications osseuses dans le champ irradié suggère une récurrence tumorale ou un changement sarcomateux et non une ORN.

L'IRM décrit les altérations médullaires, les érosions corticales, les modifications des tissus mous et les complications de l'ostéoradionécrose [23–25]. L'IRM des patients atteints d'ostéoradionécrose révèle une intensité du signal médullaire altérée dans la partie impliquée de la mandibule, apparaissant généralement hypo-intense sur les images pondérées en T1, hyper-intense en récupération pondérée en T2.

La TEP-scanographie au ¹⁸FDG (fluorodésoxyglucose), technique d'imagerie fonctionnelle, a été préconisée pour détecter la récurrence tumorale et la différencier de l'ostéoradionécrose. La sensibilité et la spécificité de la TEP-scanographie se sont avérées meilleures que celles de la scanographie pour détecter la récurrence tumorale dans de nombreuses études (respectivement 92,9-100 % contre 72 % et 64-96 % contre 88 %) [26,27]. Des études semi-quantitatives en TEP-scanographie ont montré que la phase de « wash-out » cellulaire du ¹⁸FDG est retardée dans les lésions malignes par rapport aux lésions bénignes [28,29]. Plus récemment, Akashi *et al.* ont montré dans une étude rétrospective l'intérêt de l'utilisation de la TEP-scanographie dans le suivi post radiothérapie

pour évaluer la récurrence tumorale, l'apparition de métastases, mais également de détecter précocement les modalités de développement de l'ostéoradionécrose [30].

Confirmation anatomo-pathologique

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

VI. Classifications de l'ostéoradionécrose

Plusieurs classifications de l'ostéoradionécrose se sont succédées afin d'évaluer la sévérité de l'atteinte osseuse et d'aider à la prise en charge thérapeutique. Un des premiers systèmes de classification clinico-radiologique des ostéoradionécroses a été réalisé par Marx et Myers en 1990 [31]. Cette classification est considérée comme une des plus intéressantes pour la prise en charge médicamenteuse et classe les ostéoradionécroses en trois stades : (1) : exposition osseuse de moins de 2 mm avec ou sans douleur associée à des signes radiologiques de déminéralisation diffuse ; (2) : dénudation osseuse de plus de 2 mm ; (3) : fracture pathologique, orostome, fistule ou atteinte du bord basilaire de la mandibule.

La classification récente simplifiée basée comme la précédente sur une approche clinico-radiologique de Karagozoglu *et al.* tient compte des symptômes dans leur modèle de classement des ostéoradionécroses [32]. En 2014, Karagozoglu *et al.* ont défini l'ostéoradionécrose en quatre stades : (0) exposition de l'os mandibulaire pendant moins d'un mois sans modifications distinctes sur les radiographies standards ; (I) exposition de l'os mandibulaire pendant au moins un mois sans modifications distinctes sur les radiographies standards, (IA) asymptomatiques (pas de douleur ni de présence de fistules cutanées), ou (IB) symptomatiques (douleur ou présence de fistules cutanées) ; (II) exposition de l'os mandibulaire pendant au moins un mois avec modifications distinctes présentes mais n'impliquant pas le bord inférieur de la mandibule sur les radiographies standards, (IIA) asymptomatiques (pas de douleur ni de présence de fistules cutanées), ou (IIB)

symptomatiques (douleur ou présence de fistules cutanées) ; (III) exposition de l'os mandibulaire pendant au moins un mois avec nettes modifications impliquant le bord inférieur de la mandibule sur les radiographies standard, indépendamment de tout autre signe ou symptôme [32].

Les critères de classification communs des effets indésirables de la **Common Terminology Criteria for Adverse Events** (CTCAE) version 5.0, moins utilisés que les deux précédentes sur le plan thérapeutique, définissent l'ostéoradionécrose en cinq grades en lien avec les échelles de Lawton (Instrumental Activities of Daily Living (ADL)) et de Katz (Activities of Daily Living (ADL)).

VII. Prise en charge thérapeutique de l'ostéoradionécrose

La prise en charge de la douleur, des soins locaux, de l'antibiothérapie en cas de surinfection et de la suppression des facteurs de risque (hygiène, bains de bouche, alimentation adaptée voire alimentation entérale) est la base de la prise en charge. Dans cet article, seules les approches dites conservatrices seront abordées.

Oxygénothérapie hyperbare

L'oxygénothérapie hyperbare augmente l'apport d'oxygène dans les tissus hypoxiques et stimule la prolifération des fibroblastes, l'angiogenèse et la formation de collagène. L'oxygénothérapie hyperbare peut également avoir des effets bactéricides ou bactériostatiques [33]. Cependant, les études évaluant l'oxygénothérapie hyperbare et son effet sur l'ostéoradionécrose sont limitées par des résultats hétérogènes. L'unique étude évaluant l'efficacité de l'ostéoradionécrose dans l'ostéoradionécrose avait été arrêté précocement car aucun bénéfice par rapport au placebo après un an n'avait été observé [34]. Cette étude a toutefois été sévèrement critiquée en raison de plusieurs problèmes de méthodologie, notamment l'absence de précision sur le protocole de l'oxygénothérapie hyperbare et les critères d'exclusion et un manque de puissance [35–37]. Concernant le rôle préventif de l'oxygénothérapie hyperbare, l'essai anglais HOPON (Hyperbaric Oxygen for the

Prevention of Osteoradionecrosis), contrôlé, randomisé, multicentrique, de phase III, est l'un des plus robustes pour évaluer le rôle préventif de l'oxygénothérapie hyperbare dans l'ostéoradionécrose [38]. 144 patients ont été randomisés et 100 ont été analysés pour le critère principal. L'incidence de l'ostéoradionécrose à six mois était de 6,4% et 5,7% respectivement pour les groupes oxygénothérapie hyperbare et contrôle, OR [odds ratio] = 1,13 ; p = 1 (IC [intervalle de confiance] à 95% : 0,14 à 8,92). Les patients du bras hyperbare avaient moins de symptômes aigus mais pas de différences significatives dans la douleur tardive ou la qualité de vie. Le taux d'abandon était plus élevé dans le bras ostéoradionécrose, mais les caractéristiques de base des groupes ayant terminé l'essai étaient comparables entre les deux bras [39]. La revue Cochrane, publiée en novembre 2019, avait pour objectif de déterminer le niveau de preuve de l'utilisation soit de plasma riche en plaquettes placé dans les alvéoles d'extraction dentaire en prophylactique, soit de gel fluoré et de dentifrice à haute teneur en fluorure (1350 parties par million (ppm)) dans la prévention des caries post-radiothérapie, soit de l'oxygénothérapie hyperbare comme facteur protecteur de l'apparition d'une ostéoradionécrose [40]. Cette revue a analysé quatre essais contrôlés randomisés incluant 342 patients atteints d'un cancer ORL ayant reçu une radiothérapie curative ou adjuvante. Compte tenu de la taille inadéquate des échantillons des études incluses, les niveaux de preuve concernant les interventions évaluées par les essais inclus dans cette revue ont été considérés comme insuffisants.

Protocole PENTOCLO

Une meilleure compréhension physio-pathologique de l'atrophie et de la fibrose du tissu muqueux et de l'atteinte osseuse induites par la radiothérapie permet théoriquement une meilleure gestion et une prévention de l'ostéoradionécrose. Delanian *et al.* ont élaboré des stratégies de gestion clinique de cette phase pré-nécrotique et ont sélectionné des traitements visant en priorité à limiter les facteurs aggravants et l'évolution vers la phase nécrotique [41]. La stratégie dépend également de divers autres facteurs, notamment : (1) le

stade de développement de la lésion tissulaire normale tardive (c'est-à-dire la préfibrose, la fibrose établie, la fibrose tardive et l'atrophie/nécrose) et par conséquent le processus principal de chaque phase (phase inflammatoire, phase vasculaire et phase stromale) ; (2) évaluation de la gravité de l'état de fibro-atrophie à l'aide de critères quantitatifs subjectifs et objectifs récents, tels que le score subjectif, objectif, de prise en charge médicale, d'évaluation analytique de la lésion (SOMA-LENT) permettant de déterminer avec précision l'amélioration, la stabilisation ou la détérioration ; (3) l'existence, la disponibilité et la sécurité de thérapies efficaces ; (4) la durée suffisante de traitement dans cette maladie chronique ; et (5) si la valeur d'un traitement a été établie par des essais contrôlés randomisés malgré le petit nombre de patients symptomatiques pour leurs lésions tissulaires fibro-atrophiques secondaires à l'irradiation. Sur la base de la meilleure compréhension du processus complexe fibro-atrophique puis nécrotique, Delanian *et al.* ont ainsi établi le protocole PENTOCLO (pentoxifylline, tocophérol, clodronate) [42]. Ce traitement de référence s'étale sur plusieurs mois (jusqu'à cicatrisation complète) et se déroule en deux phases distinctes et successives : la première partie du traitement, dite « désinfiltrant », d'une durée de quatre semaines, consiste en un traitement quotidien associant : 2g d'amoxicilline-acide clavulanique, 1g de ciprofloxacine, 50mg de fluconazole, 20mg de prednisone et 20mg d'oméprazole. La 2ème partie du traitement, maintenu pendant six mois environ, jusqu'à cicatrisation complète, associe en une prise quotidienne 800mg de pentoxifylline, tocophérol 1g, 1600mg de clodronate 5 jours / 7 du lundi au vendredi, 20mg de prednisone et 20mg d'oméprazole 2 jours / 7, le samedi et le dimanche. Quatre à 6 bains de bouche hebdomadaires associant 500mL de bicarbonate de sodium 1,4%, 1 flacon de fungizone et trois cuillères-à-soupe de glycothymoline doivent être réalisés pendant l'intégralité du traitement. Dans l'étude de Robard *et al.*, une amélioration de l'ulcération muqueuse était observée chez 16 des 21 patients à 3 mois et 12 des 17 patients à six mois d'utilisation du protocole PENTOCLO. La cicatrisation a été obtenue chez 16 patients. Le délai de cicatrisation médian a été de 82 jours (32–266), et était plus court après chirurgie et radiothérapie (49 jours) et plus long après chimioradiothérapie (169 jours). La tolérance et

l'efficacité du traitement étaient évaluées par un examen clinique endobuccal, l'alimentation, le poids et la prise d'antalgiques. Il n'y a pas eu d'arrêt de traitement lié aux effets secondaires [3].

VIII. Les facteurs de risque d'ostéoradionécrose mandibulaire

Les facteurs de risque d'ostéoradionécrose mandibulaire ont été identifiés et peuvent être regroupés en quatre parties.

Facteurs liés au patient

Il faut distinguer les affections systémiques globales des facteurs de risques locaux.

L'existence d'une intoxication alcoolo-tabagique, d'une hypertension artérielle chronique, d'un diabète déséquilibré ou encore de maladies de système (vascularites, syndrome des anti phospholipides, maladie de Raynaud) sont susceptibles d'entraîner un défaut de cicatrisation par atteinte des microvaisseaux. Par ailleurs, si l'indice de masse corporelle augmente de 1 point, le risque d'apparition d'ostéoradionécrose mandibulaire diminue de 27% (RR [risque relatif] = 0,73) [43]. L'existence d'un état buccodentaire précaire associé à une parodontopathie avant l'initiation d'une irradiation favoriserait le risque d'ostéoradionécrose [44–46]. L'avulsion dentaire, facteur favorisant, est la principale cause de risque d'apparition d'une ORN mandibulaire non spontanée.

La poursuite de l'intoxication tabagique, l'absence d'une surveillance régulière en stomatologie, l'existence de traumatisme au niveau de la mandibule en lien notamment avec des soins dentaires favorisent l'ostéoradionécrose. Une hyposialie radio-induite majore le risque de déminéralisation dentaire, de carie, d'infection buccale [43]. À partir de 10 Gy environ, la viscosité de la salive est perturbée devenant ainsi plus épaisse, moins fluide, plus acide en lien avec une altération radio-induite des acini séreux. Avec l'augmentation de la dose d'irradiation, les acini glandulaires sont ensuite également endommagés entraînant une diminution de la production de salive. Généralement, une récupération possible à un état de salivation antérieur peut s'observer à 18-24 mois en post irradiation [47]. C'est

principalement durant cette phase que le risque d'apparition d'une ostéoradionécrose mandibulaire est prédominant.

Facteurs liés à la maladie

La localisation tumorale majore le risque d'ostéoradionécrose quand l'os est atteint par contiguïté. Pour Barrelier, l'incidence de l'ostéoradionécrose augmente, en fonction de la localisation tumorale, de : 4,14% sans contact osseux, 14,6% avec contact osseux et 19,35% avec envahissement osseux [48].

Les zones les plus susceptibles de développer des lésions d'ostéoradionécrose sont les tumeurs de la cavité orale suivies des tumeurs de l'oropharynx [35]. L'irradiation ciblant les tumeurs situées dans ces régions va davantage inclure la mandibule dans les faisceaux de traitement contrairement aux tumeurs de l'hypopharynx et du larynx.

Le TNM de la maladie carcinologique, en particulier la taille tumorale, semble avoir un impact sur le risque de développement d'ostéoradionécrose. Le stade T4 semble accroître le risque d'ostéoradionécrose du fait de la fragilisation osseuse d'origine tumorale. Une nécrose tumorale et un temps de cicatrisation post chirurgical insuffisant avant la radiothérapie postopératoire en seraient responsables [49].

Facteurs liés au traitement

Les cellules endothéliales vasculaires ont un rôle prépondérant dans le métabolisme osseux en sécrétant différents facteurs de croissance et chimiokines agissant sur les cellules cibles du remodelage osseux [50]. Ainsi, l'atteinte du réseau vasculaire semble être un paramètre clé dans l'initiation et le développement du processus d'ostéoradionécrose.

L'existence d'une chirurgie carcinologique première, consistant souvent en une ostéotomie mandibulaire voire une mandibulotomie ou encore une mandibulectomie interromptrice ou non, a pour conséquence un sacrifice vasculaire mandibulaire créant ainsi un traumatisme osseux et par conséquent un terrain prédisposant à une souffrance osseuse. Cette chirurgie première, avant la réalisation d'une radiothérapie adjuvante, constitue, selon

certain auteurs, le facteur de risque le plus significatif d'ostéoradionécrose [44,51]. L'irradiation post-opératoire perturbe le processus de cicatrisation.

Dans les cancers localement évolués, la radiothérapie peut être associée à une chimiothérapie ou une thérapie ciblée concomitante. Le cisplatine et le cétuximab sont les principaux produits utilisés. La chimioradiothérapie concomitante à base de cisplatine est le traitement de référence des patients présentant un cancer des voies aérodigestives supérieures ayant des facteurs histopathologiques de mauvais pronostiques. Des événements thromboemboliques vasculaires ont été rapportés chez 8,2 à 9,4% des patients sous thérapie à base de platine [29]. Certaines études suggèrent que le cisplatine pourrait induire l'activation plaquettaire, altérer l'intégrité des cellules endothéliales, augmenter le facteur de von Willebrand [52–54]. Il n'a pas été retrouvé d'études *in vivo* démontrant une toxicité du cisplatine directement sur les cellules osseuses ostéoblastiques et ostéoclastiques. Cependant, la chimiothérapie ne semble pas être un facteur de risque d'ostéoradionécrose mandibulaire [55–57]

Le cétuximab, un anticorps chimérique anti-EGFR (récepteurs de l'épidermal growth factor), est une option thérapeutique lorsque le cisplatine ne peut pas être utilisée pour le traitement des cancers des voies aérodigestives supérieures non opérés [58,59]. Miroddi *et al.*, dans une méta-analyse incluant 12 870 patients de 17 essais cliniques randomisés, ont mis en exergue que les patients bénéficiant d'une irradiation associée au cétuximab, sont environ 1,5 fois plus susceptibles de développer un événement thromboembolique renforçant l'idée d'une toxicité vasculaire du cetuximab [60].

L'association carboplatine et 5-fluoro-uracile est utilisée également en concomitance avec la radiothérapie pour le traitement des patients présentant un cancer des voies aérodigestives supérieures [61]. Le 5-fluoro-uracile a également une toxicité vasculaire connue.

Facteurs liés à la technique d'irradiation

Les facteurs de risque d'ostéoradionécrose liés à la radiothérapie se subdivisent en différentes sous parties : le fractionnement, l'étalement, la dose par fraction, la dose quotidienne, la dose hebdomadaire, la dose totale, le volume irradié, les doses moyenne et maximale mandibulaire, le volume mandibulaire irradié, la nature du rayonnement et les techniques d'irradiation. Le tableau 1 résume différentes études présentant l'incidence de l'ostéoradionécrose, les doses moyennes mandibulaires ainsi que certains paramètres dosimétriques favorisant le risque de développement de l'ostéoradionécrose. L'ostéoradionécrose est quatre fois plus fréquente avec la radiothérapie externe associée à la curiethérapie interstitielle qu'avec la radiothérapie externe seule [10]. Murray *et al.* ont montré que le risque d'ostéoradionécrose était plus important chez les patients traités par curiethérapie seule puis chez les patients ayant bénéficié d'une association de radiothérapie externe et de curiethérapie, et enfin chez les patients traités par irradiation seule [44].

En 2007, une étude américaine, Chang *et al.* ont étudié chez 413 patients traités pour des carcinomes de l'oropharynx si une extraction dentaire avant radiothérapie diminuait le risque de survenue d'ORN [62]. Des extractions avant irradiation ont été réalisées chez 163 patients (39%). Le critère d'évaluation de l'étude était l'ostéoradionécrose de grade 2 ou plus ; le grade 2 étant défini comme une plaque corticale exposée nécessitant un délai de guérison supérieur à 3 mois. Le suivi médian était de 3,8 ans (0,3 à 17,4 ans). L'incidence de l'ostéoradionécrose était de 0,8% chez les patients édentés, de 15% dans le groupe extraction dentaire avant irradiation et de 9% dans le groupe sans extraction dentaire avant radiothérapie. Une analyse multivariée a révélé que les facteurs suivants étaient significativement liés à un risque accru d'ostéoradionécrose : dose totale ≥ 70 Gy ($p = 0,0054$), une fraction par jour ($p = 0,0004$), réalisation d'une curiethérapie ($p = 0,0002$) et les extractions dentaires avant irradiation ($p = 0,00154$). Schuurhuis *et al.* ont présenté une étude rétrospective portant sur 185 patients traités par irradiation exclusive ou ipostopératoire de 2004 à 2008. La dose moyenne prescrite à la cible était de 64 Gy (50 à 70 Gy) [63]. Les patients ayant des poches parodontales de plus de 6 mm avaient un risque

accru de développer une ostéoradionécrose (19%), en particulier lorsque la stratégie de prétraitement consistait en un traitement parodontal initial (33%) plutôt qu'en une élimination de ces dents (14%), soulignant l'importance des soins dentaires en prévention du risque de complications mandibulaires post-radiques.

Dans une étude rétrospective de 2009, Lee *et al.* ont étudié les paramètres dosimétriques chez 198 patients traités par irradiation exclusive ou par chirurgie puis radiothérapie entre 1990 et 2000 pour un cancer de la cavité buccale (45%) ou de l'oropharynx (55%). La dose médiane totale délivrée était de 60 Gy [64]. Tous les patients avaient bénéficié d'un bilan dentaire avant radiothérapie. Treize patients ont été atteints d'une ostéoradionécrose. La probabilité d'ostéoradionécrose était significativement accrue chez les patients opérés de la mandibule ($p = 0,001$) et chez ceux ayant reçu une dose biologiquement équivalente supérieure à 54 Gy en fraction de 1,8 Gy ($p = 0,008$). Par ailleurs, le type de chirurgie carcinologique module le risque d'apparition d'une ostéoradionécrose. Les mandibulectomies segmentaire et marginale sont à risque de développement d'ostéoradionécrose, contrairement à une héli-mandibulectomie [65]. Chen *et al.* ont rapporté les résultats de 142 patients ayant une chirurgie mandibulaire avec mise en place de lambeau libre de fibula [66]. Quarante-huit patients ont été irradiés, 21 en situation préopératoire et 27 en situation postopératoire. L'irradiation post-pératoire était un facteur de risque indépendant de complication osseuse (HR = 0,23 ; $p = 0,009$). L'existence d'une chirurgie mandibulaire avec mise en place de miniplaques d'ostéosynthèse à base de titane favoriserait le processus d'ostéoradionécrose [66].

En 2011, dans une étude nord-américaine, Gomez *et al.* ont étudié la prise en charge de 168 patients traités par RCMI entre 2000 et 2007 pour des cancers de la cavité buccale (36 patients), du nasopharynx (25 patients), du larynx / hypopharynx (31 patients), des sinus paranasaux (35 patients) et de l'oropharynx (41 patients). Tous les patients ont eu une évaluation dentaire avant le traitement et ceux qui étaient dentés bénéficiaient d'un traitement dentaire à base de fluor. Soixante et onze patients (42%) ont également subi une intervention chirurgicale et 110 patients (65%) ont reçu une chimiothérapie adjuvante. Des

extractions dentaires avant traitement ont été réalisées chez 30 patients (18%) et sept patients (4%) ont été édentés. La dose mandibulaire maximale médiane était de 67,98 Gy et la dose mandibulaire moyenne de 38,45 Gy. Le suivi médian était de 37,4 mois (0,8 et 89,6 mois). Deux patients, initialement atteints d'un cancer de la cavité buccale, ont vu se développer une ostéoradionécrose. Ainsi, le risque global était 1,2% (2 patients atteints sur 168 patients) et le risque relatif présentant pour les patients présentant un cancer de la cavité buccale était de 5,5% (soit 2 des 36 patients). Les doses mandibulaires maximales pour ces deux patients étaient respectivement de 71,83 et 68,28 Gy, tandis que les doses moyennes mandibulaires étaient de 58,12 et 53,35 Gy [67].

En 2012, Nabil et Samman, en se référant à 22 essais contrôlés randomisés de 1995 à 2010, ont enregistré un total de 117 cas d'ostéoradionécrose parmi 5742 patients irradiés pour un cancer des voies aérodigestives supérieures, donnant une incidence de 2%. Il semblait que l'addition de chimiothérapie à la radiothérapie n'augmentait pas le risque de développer une ostéoradionécrose. De même, lorsque les sujets ayant reçu une radiothérapie exclusive ont été comparés à ceux recevant une irradiation post-opératoire. Aucune différence significative dans le risque de développer une ostéoradionécrose n'a été observée. Egalement, aucune différence dans le risque de développer une ostéoradionécrose avec l'utilisation d'une radiothérapie hyperfractionnée sans réduction de dose n'a été observée par rapport au traitement conventionnel. En revanche, lorsque le fractionnement accéléré avec réduction de la dose totale était utilisé, une réduction de l'incidence d'ostéoradionécrose par rapport au fractionnement conventionnel était démontrée [57].

Dans une étude rétrospective nord-américaine de 2013, Tsai *et al.* ont étudié l'influence des paramètres dosimétriques dans le risque de survenue d'ostéoradionécrose chez 402 patients appariés en fonction de l'âge, du sexe, du type de radiothérapie et de l'année de traitement traités par radiothérapie exclusive pour des cancers de l'oropharynx classés T1 et T2 [68]. Trente (7,5%) des 402 patients ont présenté une ostéoradionécrose avec un délai médian de survenue de huit mois. Les volumes mandibulaires recevant 60 Gy et 50 Gy ($p =$

0,02) étaient significativement plus élevés chez les patients atteints d'une ostéoradionécrose (pour 50 Gy : 40,5% contre 30,8% ; et pour 60 Gy : 23,9% contre 16,3%) après ajustement en fonction des facteurs dentaires.

En 2016, Kuo *et al.* ont rapporté une étude rétrospective Taiwanaise qui a inclus, entre 2000 et 2013, 1759 patients atteints d'un cancer des voies aérodigestives supérieures traités par irradiation. L'objectif de l'étude était de déterminer le risque d'apparition d'une ostéoradionécrose chez des patients ayant eu une avulsion dentaire post radiothérapie. Des avulsions dentaires post radiques ont été réalisées chez 522 des 1759 patients. Une ostéoradionécrose modérée à sévère s'est développée chez 39 (2,2%) des 1759 patients, avec un délai moyen d'apparition de 3,02 ans (0,62 à 8,89 ans). Des ostéoradionécroses ont été observées chez 27 (5,1%) des 522 patients ayant eu une avulsion dentaire post radiothérapique et chez 12 (0,97%) des 1237 patients qui n'ont pas eu d'avulsion. Par ailleurs, cette étude a montré que le nombre de dents extraites ainsi que le délai de réalisation des avulsions dentaires post radiothérapiques étaient des facteurs de risque d'ostéoradionécrose. Une ostéoradionécrose a été observée chez neuf (2,4%) des 373 patients ayant subi une avulsion post radiothérapique et dont 1 à 5 dents avaient été retirées, par rapport à 18 (12,1%) des 149 patients ayant eu six ou plus dents avulsées ($p < 0,0001$). Les patients ayant subi des avulsions post irradiation dans les six mois avaient un risque significativement plus élevé d'ostéoradionécrose par rapport à ceux pour lesquels l'intervalle était supérieur à six mois ($p < 0,0315$) [69].

En 2016, dans une étude allemande, Kuhnt *et al.* ont étudié 776 patients pris en charge par radiothérapie tridimensionnelle ou RCMI exclusivement ou en situation postopératoire entre 2003 et 2013 pour une néoplasie : du rhinopharynx (43 patients), de l'oropharynx (226 patients), de la cavité buccale (259 patients), de la parotide (34 patients) et de la région hypopharynx-larynx (214 patients). Les doses totales de radiothérapie post-chirurgicale variaient de 64 à 70 Gy et les doses de radiothérapie exclusive étaient aux alentours de 77,6 Gy. Une chimiothérapie concomitante a été utilisée chez 365 patients (47%). Une ostéoradionécrose modérée à sévère s'était développée chez 51 patients (6,6%) avec une

latence moyenne de 9 mois (0 à 90 mois). Une chirurgie osseuse carcinologique a été nécessaire chez 90 patients (11,6%). La chirurgie osseuse (HR = 5,87) et le site tumoral du primitif (cavité buccale) (HR = 4,69) ont été associés à un risque accru d'ostéoradionécrose. Le sexe, l'état dentaire et la chimiothérapie ne semblent pas être corrélés au risque d'ostéoradionécrose [55].

En 2017, dans une étude rétrospective nord-américaine, cas-contrôle 1:2, du MD Anderson cancer center, Mohamed *et al.* ont déterminé les paramètres dosimétriques associés à l'ostéoradionécrose chez les patients atteints d'un cancer de l'oropharynx pris en charge par RCMI entre 2002 et 2013. Soixante-huit cas d'ostéoradionécrose et 131 contrôles ont été appariés. Le suivi médian était de 41 mois et le délai médian d'apparition de l'ostéoradionécrose était de 16 mois. La dose moyenne mandibulaire était significativement plus élevée dans la cohorte ostéoradionécrose (48,1 contre 43,6 Gy, $p < 0,0001$). Les courbes histogramme-dose-volume de V35 à V73 (Vx : volume mandibulaire recevant x Gy) étaient toutes significativement plus élevées dans la cohorte ostéoradionécrose par rapport aux témoins ($p < 0,0006$). Deux paramètres ont été identifiés dans l'analyse statistique RPA (Recursive Partitioning Analysis) : V43 et V58. La majorité (81%) des patients présentant une ORN avait un V43 $\geq 42\%$ et un V58 $\geq 25\%$. Cependant, cette combinaison était également présente dans 41% des patients du groupe non-ostéoradionécrose [70].

En 2019, Aarup-Kristensen *et al.* ont rapporté une cohorte de 1224 patients pris en charge par RCMI (94 %) avec un taux d'ostéoradionécrose de 4,6 % [71]. La chimiothérapie concomitante par cisplatine n'était pas retrouvée comme facteur de risque d'ostéoradionécrose (HR = 0,97 ; IC95% : 0,53–1,75 ; $p = 0,91$). Les facteurs pronostiques étaient les avulsions dentaires avant radiothérapie (HR = 2,09 ; IC95% : 1,1–3,98 ; $p = 0,02$), et la dose moyenne à la mandibule (HR = 1,04 ; IC95% : 1,01–1,07 ; $p = 0,02$). Dans cette même série, le groupe ostéoradionécrose avait été appareillé à un groupe témoin (1 : 2), (56 patients atteints d'ostéoradionécrose et 112 sans). Trois quarts des patients avaient eu une chimiothérapie par cisplatine. Le groupe ostéoradionécrose avait reçu une dose moyenne de

41,7 Gy contre 37,7 Gy dans le groupe sans ostéoradionécrose ($p = 0,02$). Les volumes de mandibule recevant entre 30 et 60 Gy étaient les plus significatifs sur le risque d'ostéoradionécrose (approximativement $V_{40} > 50\%$, $V_{50} > 35\%$, $V_{60} > 20\%$).

La figure 2 illustre une ostéoradionécrose mandibulaire gauche survenue huit ans après une radiochimiothérapie post-opératoire unilatérale d'une patiente atteinte d'un carcinome épidermoïde du sinus maxillaire gauche traité par irradiation conformationnelle tridimensionnelle classique. L'isodose 60 Gy a été matérialisée sur la scanographie dosimétrique initiale.

IX. Conclusion

Différents critères cliniques (taille tumorale importante pour les cancers de la cavité orale ou de l'oropharynx, l'envahissement mandibulaire tumoral), thérapeutiques (chirurgie tumorale première, extraction dentaire post radiothérapique) et dosimétriques (dose moyenne mandibulaire élevée, effet dose volume à la mandibule) semblent être corrélés au risque d'ostéoradionécrose. La plupart de ces études sur les facteurs de risque du développement de l'ostéoradionécrose ont été réalisées avec des techniques anciennes de radiothérapie et sont toutes des études rétrospectives de faible à moyen effectif. La modernisation des techniques d'irradiation au cours des vingt dernières années (irradiation conformationnelle avec modulation d'intensité), avec la maîtrise de la distribution de dose en particulier au niveau de la mandibule devrait permettre de réduire le risque d'ostéoradionécrose. Compte tenu des données chiffrées de la littérature, il serait possible de proposer comme objectifs dosimétriques « simples et arrondis » une dose moyenne à la mandibule de moins de 48 Gy avec des doses/volumes de l'ordre de $V_{40} < 40\%$, $V_{50} < 30\%$ et $V_{60} < 20\%$.

Références

- [1] Borrás JM, Barton M, Grau C, Corral J, Verhoeven R, Lemmens V, et al. The impact of cancer incidence and stage on optimal utilization of radiotherapy: Methodology of a population based analysis by the ESTRO-HERO project. *Radiotherapy and Oncology* 2015;116:45–50. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2015.04.021>.
- [2] Bentzen SM, Constine LS, Deasy JO, Eisbruch A, Jackson A, Marks LB, et al. Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC): An Introduction to the Scientific Issues. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics* 2010;76:S3–9. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.09.040>.
- [3] Robard L, Louis M-Y, Blanchard D, Babin E, Delanian S. Traitement médical des ostéoradionécroses mandibulaires par PENTOCLO : résultats préliminaires. *Annales françaises d'Oto-rhino-laryngologie et de Pathologie Cervico-faciale* 2014;131:321–7. <https://doi.org/10.1016/j.aforl.2014.05.005>.
- [4] Reuther T, Schuster T, Mende U, Kübler A. Osteoradionecrosis of the jaws as a side effect of radiotherapy of head and neck tumour patients--a report of a thirty year retrospective review. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2003;32:289–95. <https://doi.org/10.1054/ijom.2002.0332>.
- [5] Mendenhall WM, Suárez C, Genden EM, de Bree R, Strojan P, Langendijk JA, et al. Parameters Associated With Mandibular Osteoradionecrosis: *American Journal of Clinical Oncology* 2018;41:1276–80. <https://doi.org/10.1097/COC.0000000000000424>.
- [6] Widmark G, Sagne S, Heikel P. Osteoradionecrosis of the jaws. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1989;18:302–6.
- [7] Marx RE. Osteoradionecrosis: a new concept of its pathophysiology. *J Oral Maxillofac Surg* 1983;41:283–8.
- [8] Epstein JB, Wong FLW, Stevenson-Moore P. Experience and a Proposal for Classification. *J Oral Maxillofac Surg* 1987;45:104–10.
- [9] Wong JK, Wood RE, McLean M. Conservative management of osteoradionecrosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997;84:16–21.
- [10] Store G, Boysen M. Mandibular osteoradionecrosis: clinical behaviour and diagnostic aspects. *Clinical Otolaryngology and Allied Sciences* 2000;25:378–84. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2273.2000.00367.x>.
- [11] Sargos P, Mamou N, Dejean C, Figueiredo BH de, Huchet A, Italiano A, et al. Dose de tolérance à l'irradiation des tissus sains : l'os chez l'adulte. *Cancer/Radiothérapie* 2010;14:386–91. <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2010.02.010>.
- [12] King MA, Casarett GW, Weber DA. A study of irradiated bone: I. histopathologic and physiologic changes. *J Nucl Med* 1979;20:1142–9.
- [13] Pitkänen MA, Hopewell JW. Functional changes in the vascularity of the irradiated rat femur. Implications for late effects. *Acta Radiol Oncol* 1983;22:253–6.
- [14] Meyer I. Infectious diseases of the jaws. *J Oral Surg* 1970;28:17–26.
- [15] Bras J, de Jonge HKT, van Merkesteyn JPR. Osteoradionecrosis of the mandible: Pathogenesis. *American Journal of Otolaryngology* 1990;11:244–50. [https://doi.org/10.1016/0196-0709\(90\)90084-9](https://doi.org/10.1016/0196-0709(90)90084-9).
- [16] Delanian S, Lefaix JL. Radionécrose de l'os mature : connaissance physiopathologique récente motrice d'une thérapeutique médicale innovante. *Cancer/Radiothérapie* 2002;6:1–9. [https://doi.org/10.1016/S1278-3218\(01\)00142-1](https://doi.org/10.1016/S1278-3218(01)00142-1).

- [17] Delanian S, Lefaix J-L. The radiation-induced fibroatrophic process: therapeutic perspective via the antioxidant pathway. *Radiother Oncol* 2004;73:119–31. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2004.08.021>.
- [18] d'Hauthuille C, Testelin S, Taha F, Bitar G, Devauchelle B. Ostéoradionécroses mandibulaires: partie I: facteurs de gravité. *Revue de Stomatologie et de Chirurgie Maxillo-faciale* 2007;108:513–25. <https://doi.org/10.1016/j.stomax.2007.05.003>.
- [19] Ho KF, Farnell DJJ, Routledge JA, Burns MP, Sykes AJ, Slevin NJ, et al. Comparison of patient-reported late treatment toxicity (LENT-SOMA) with quality of life (EORTC QLQ-C30 and QLQ-H&N35) assessment after head and neck radiotherapy. *Radiother Oncol* 2010;97:270–5. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2010.01.017>.
- [20] Worth HM, Stoneman DW. Osteomyelitis, malignant disease, and fibrous dysplasia. Some radiologic similarities and differences. *Dent Radiogr Photogr* 1977;50:1–8, 12–5.
- [21] Deshpande SS, Thakur MH, Dholam K, Mahajan A, Arya S, Juvekar S. Osteoradionecrosis of the mandible: through a radiologist's eyes. *Clinical Radiology* 2015;70:197–205. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2014.09.012>.
- [22] Store G, Larheim TA. Mandibular osteoradionecrosis: a comparison of computed tomography with panoramic radiography. *Dentomaxillofac Radiol* 1999;28:295–300. <https://doi.org/10.1038/sj/dmfr/4600461>.
- [23] Chrcanovic BR, Reher P, Sousa AA, Harris M. Osteoradionecrosis of the jaws—a current overview—part 1. *Oral Maxillofac Surg* 2010;14:3–16. <https://doi.org/10.1007/s10006-009-0198-9>.
- [24] Hermans R. Imaging of mandibular osteoradionecrosis. *Neuroimaging Clin N Am* 2003;13:597–604.
- [25] Chong J, Hinckley LK, Ginsberg LE. Masticator space abnormalities associated with mandibular osteoradionecrosis: MR and CT findings in five patients. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000;21:175–8.
- [26] Fischbein NJ, AAssar OS, Caputo GR, Kaplan MJ, Singer MI, Price DC, et al. Clinical utility of positron emission tomography with 18F-fluorodeoxyglucose in detecting residual/recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998;19:1189–96.
- [27] Mitsuhashi N, Hayakawa K, Hasegawa M, Furuta M, Katano S, Sakurai H, et al. Clinical FDG-PET in diagnosis and evaluation of radiation response of patients with nasopharyngeal tumor. *Anticancer Res* 1998;18:2827–32.
- [28] Zhuang H, Pourdehnad M, Lambright ES, Yamamoto AJ, Lanuti M, Li P, et al. Dual time point 18F-FDG PET imaging for differentiating malignant from inflammatory processes. *J Nucl Med* 2001;42:1412–7.
- [29] Hustinx R, Smith RJ, Benard F, Rosenthal DI, Machtay M, Farber LA, et al. Dual time point fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography: a potential method to differentiate malignancy from inflammation and normal tissue in the head and neck. *Eur J Nucl Med* 1999;26:1345–8.
- [30] Akashi M, Wanifuchi S, Kusumoto J, Kishimoto M, Kakei Y, Hashikawa K, et al. Potential role of post-treatment follow-up FDG-PET CT to detect mandibular osteoradionecrosis: A case report. *Molecular and Clinical Oncology* 2017. <https://doi.org/10.3892/mco.2017.1477>.
- [31] Myers RA, Marx RE. Use of hyperbaric oxygen in postradiation head and neck surgery. *NCI Monogr* 1990:151–7.

- [32] Karagozoglu KH, Dekker HA, Rietveld D, de Bree R, Schulten EAJM, Kantola S, et al. Proposal for a new staging system for osteoradionecrosis of the mandible. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2014;19:e433-437.
- [33] Teng MS, Futran ND. Osteoradionecrosis of the mandible. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;13:217–21.
- [34] Annane D, Depondt J, Aubert P, Villart M, Géhanno P, Gajdos P, et al. Hyperbaric oxygen therapy for radionecrosis of the jaw: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial from the ORN96 study group. *J Clin Oncol* 2004;22:4893–900. <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.09.006>.
- [35] Mendenhall WM. Mandibular osteoradionecrosis. *J Clin Oncol* 2004;22:4867–8. <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.09.959>.
- [36] Laden G. Hyperbaric oxygen therapy for radionecrosis: clear advice from confusing data. *J Clin Oncol* 2005;23:4465; author reply 4466-4468. <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.00.9829>.
- [37] Rogers SN, D'Souza JJ, Lowe D, Kanatas A. Longitudinal evaluation of health-related quality of life after osteoradionecrosis of the mandible. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2015;53:854–7. <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2015.07.008>.
- [38] Shaw R, Butterworth C, Tesfaye B, Bickerstaff M, Dodd S, Smerdon G, et al. HOPON (Hyperbaric Oxygen for the Prevention of Osteoradionecrosis): a randomised controlled trial of hyperbaric oxygen to prevent osteoradionecrosis of the irradiated mandible: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2018;19:22. <https://doi.org/10.1186/s13063-017-2376-7>.
- [39] Shaw RJ, Butterworth CJ, Silcocks P, Tesfaye BT, Bickerstaff M, Jackson R, et al. HOPON (Hyperbaric Oxygen for the Prevention of Osteoradionecrosis): A Randomized Controlled Trial of Hyperbaric Oxygen to Prevent Osteoradionecrosis of the Irradiated Mandible After Dentoalveolar Surgery. *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics* 2019;104:530–9. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.02.044>.
- [40] 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* 2019;2019. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011559.pub2>.
- [41] Delanian S, Lefaix J-L. Current Management for Late Normal Tissue Injury: Radiation-Induced Fibrosis and Necrosis. *Seminars in Radiation Oncology* 2007;17:99–107. <https://doi.org/10.1016/j.semradonc.2006.11.006>.
- [42] Delanian S. Striking regression of radiation-induced fibrosis by a combination of pentoxifylline and tocopherol. *Br J Radiol* 1998;71:892–4. <https://doi.org/10.1259/bjr.71.848.9828807>.
- [43] Goldwasser BR, Chuang S-K, Kaban LB, August M. Risk factor assessment for the development of osteoradionecrosis. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65:2311–6. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2007.05.021>.
- [44] Murray CG, Herson J, Daly TE, Zimmerman S. Radiation necrosis of the mandible: a 10 year study. Part II. Dental factors; onset, duration and management of necrosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980;6:549–53.
- [45] Niewald M, Barbie O, Schnabel K, Engel M, Schedler M, Nieder C, et al. Risk factors and dose-effect relationship for osteoradionecrosis after hyperfractionated and conventionally fractionated radiotherapy for oral cancer. *Br J Radiol* 1996;69:847–51. <https://doi.org/10.1259/0007-1285-69-825-847>.

- [46] Morrish RB, Chan E, Silverman S, Meyer J, Fu KK, Greenspan D. Osteonecrosis in patients irradiated for head and neck carcinoma. *Cancer* 1981;47:1980–3.
- [47] van Merkesteyn JP, Bakker DJ, Borgmeijer-Hoelen AM. Hyperbaric oxygen treatment of osteoradionecrosis of the mandible. Experience in 29 patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1995;80:12–6.
- [48] Barrelier P, Granon C, Meunier-Guttin-Cluzel A. Ostéoradionécrose mandibulaire : incidence à partir de 1700 patients. *La mandibule en cancérologie*, Paris: Masson; 1996, p. 111–4.
- [49] Curi MM, Dib LL. Osteoradionecrosis of the jaws: a retrospective study of the background factors and treatment in 104 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 1997;55:540–4; discussion 545-546.
- [50] Carulli C, Innocenti M, Brandi ML. Bone vascularization in normal and disease conditions. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2013;4:106. <https://doi.org/10.3389/fendo.2013.00106>.
- [51] Monnier Y, Broome M, Betz M, Bouferrache K, Ozsahin M, Jaques B. Mandibular osteoradionecrosis in squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx: incidence and risk factors. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2011;144:726–32. <https://doi.org/10.1177/0194599810396290>.
- [52] Yeh ETH, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:2231–47. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.02.050>.
- [53] Jafri M, Protheroe A. Cisplatin-associated thrombosis. *Anticancer Drugs* 2008;19:927–9. <https://doi.org/10.1097/CAD.0b013e3283100e9c>.
- [54] Fernandes DD, Louzada ML, Souza CA, Matzinger F. Acute aortic thrombosis in patients receiving cisplatin-based chemotherapy. *Curr Oncol* 2011;18:e97–100.
- [55] Kuhnt T, Stang A, Wienke A, Vordermark D, Schweyen R, Hey J. Potential risk factors for jaw osteoradionecrosis after radiotherapy for head and neck cancer. *Radiation Oncology* 2016;11. <https://doi.org/10.1186/s13014-016-0679-6>.
- [56] De Felice F, Thomas C, Patel V, Connor S, Michaelidou A, Sproat C, et al. Osteoradionecrosis following treatment for head and neck cancer and the effect of radiotherapy dosimetry: the Guy's and St Thomas' Head and Neck Cancer Unit experience. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology* 2016;122:28–34. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2016.01.007>.
- [57] Nabil S, Samman N. Risk factors for osteoradionecrosis after head and neck radiation: a systematic review. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology* 2012;113:54–69. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2011.07.042>.
- [58] Gomez D, De Rosa A, Addison A, Brooks A, Malik HZ, Cameron IC. Cetuximab therapy in the treatment of metastatic colorectal cancer: the future frontier? *Int J Surg* 2013;11:507–13. <https://doi.org/10.1016/j.ijso.2013.04.014>.
- [59] Gill S, Dowden S, Colwell B, Collins LL, Berry S. Navigating later lines of treatment for advanced colorectal cancer - optimizing targeted biological therapies to improve outcomes. *Cancer Treat Rev* 2014;40:1171–81. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2014.10.002>.
- [60] Miroddi M, Sterrantino C, Simmonds M, Caridi L, Calapai G, Phillips RS, et al. Systematic review and meta-analysis of the risk of severe and life-threatening thromboembolism in cancer patients receiving anti-EGFR monoclonal antibodies (cetuximab or panitumumab): Systematic review and meta-analysis of the risk of severe

- and life-threatening thromboembolism. *International Journal of Cancer* 2016;139:2370–80. <https://doi.org/10.1002/ijc.30280>.
- [61] Calais G, Alfonsi M, Bardet E, Sire C, Germain T, Bergerot P, et al. Randomized trial of radiation therapy versus concomitant chemotherapy and radiation therapy for advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:2081–6.
- [62] Chang DT, Sandow PR, Morris CG, Hollander R, Scarborough L, Amdur RJ, et al. Do pre-irradiation dental extractions reduce the risk of osteoradionecrosis of the mandible? *Head & Neck* 2007;29:528–36. <https://doi.org/10.1002/hed.20538>.
- [63] Schuurhuis JM, Stokman MA, Roodenburg JLN, Reintsema H, Langendijk JA, Vissink A, et al. Efficacy of routine pre-radiation dental screening and dental follow-up in head and neck oncology patients on intermediate and late radiation effects. A retrospective evaluation. *Radiother Oncol* 2011;101:403–9. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2011.09.018>.
- [64] Lee IJ, Koom WS, Lee CG, Kim YB, Yoo SW, Keum KC, et al. Risk Factors and Dose–Effect Relationship for Mandibular Osteoradionecrosis in Oral and Oropharyngeal Cancer Patients. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics* 2009;75:1084–91. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2008.12.052>.
- [65] Chen J-A, Wang C-C, Wong Y-K, Wang C-P, Jiang R-S, Lin J-C, et al. Osteoradionecrosis of mandible bone in patients with oral cancer-associated factors and treatment outcomes: Osteoradionecrosis and oral cancer. *Head & Neck* 2016;38:762–8. <https://doi.org/10.1002/hed.23949>.
- [66] Chen Y, Wu J, Gokavarapu S, Shen Q, Ji T. Radiotherapy and Smoking History Are Significant Independent Predictors for Osteosynthesis-Associated Late Complications in Vascular Free Fibula Reconstruction of Mandible: *Journal of Craniofacial Surgery* 2017;28:1508–13. <https://doi.org/10.1097/SCS.00000000000003704>.
- [67] Gomez DR, Estilo CL, Wolden SL, Zelefsky MJ, Kraus DH, Wong RJ, et al. Correlation of Osteoradionecrosis and Dental Events With Dosimetric Parameters in Intensity-Modulated Radiation Therapy for Head-and-Neck Cancer. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics* 2011;81:e207–13. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.02.003>.
- [68] Tsai CJ, Hofstede TM, Sturgis EM, Garden AS, Lindberg ME, Wei Q, et al. Osteoradionecrosis and Radiation Dose to the Mandible in Patients With Oropharyngeal Cancer. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics* 2013;85:415–20. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2012.05.032>.
- [69] Kuo T-J, Leung C-M, Chang H-S, Wu C-N, Chen W-L, Chen G-J, et al. Jaw osteoradionecrosis and dental extraction after head and neck radiotherapy: A nationwide population-based retrospective study in Taiwan. *Oral Oncol* 2016;56:71–7. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2016.03.005>.
- [70] Mohamed ASR, Hobbs BP, Hutcheson KA, Murri MS, Garg N, Song J, et al. Dose-volume correlates of mandibular osteoradionecrosis in Oropharynx cancer patients receiving intensity-modulated radiotherapy: Results from a case-matched comparison. *Radiotherapy and Oncology* 2017;124:232–9. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2017.06.026>.
- [71] Aarup-Kristensen S, Hansen CR, Forner L, Brink C, Eriksen JG, Johansen J. Osteoradionecrosis of the mandible after radiotherapy for head and neck cancer: risk factors and dose-volume correlations. *Acta Oncologica* 2019;58:1373–7. <https://doi.org/10.1080/0284186X.2019.1643037>.

Légende des figures

Figure 1 : physiopathologie de l'ostéoradionécrose mandibulaire

Figure 1 : pathophysiology of mandibular osteoradionecrosis

Figure 2 : exemple d'une ostéoradionécrose mandibulaire gauche survenue 8 ans après une radiochimiothérapie post-opératoire unilatérale d'un patient ayant un carcinome épidermoïde du sinus maxillaire gauche traité selon une irradiation 3D conformationnelle classique. À droite, l'isodose 60 Gy a été matérialisée sur le scanner dosimétrique initial.

Figure 2 : example of a left mandibular osteoradionecrosis occurring 8 years after unilateral post-operative radiochemotherapy of a patient with an squamous cell carcinoma of the left maxillary sinus treated with conventional 3D conformational irradiation. On the right, the 60 Gy isodose was visualized on the initial dosimetric CT scan.

IRRADIATION DE LA MANDIBULE

Lésions moléculaires directes et indirectes : action de radicaux libres

LESIONS CELLULAIRES

OS CORTICAL :

ostéoblastes, ostéocytes, ostéoclastes

- Apoptose ostéoblastique et ostéocytaire
→ Ostéolyse > Ostéogénèse
- Inflammation

COMPARTIMENT VASCULAIRE :

Cellules endothéliales

- Apoptose des cellules endothéliales
→ Diminution de la densité capillaire
- Activation du système de la coagulation et de l'endothélium → Thrombi

OS MEDULLAIRE :

Cellules souches hématopoïétiques

- Apoptose des cellules souches
- Inflammation

HYPOCELLULARITE – HYPOXIE – ISCHEMIE TISSULAIRE

FACTEURS FAVORISANT :

- Patient : Radiosensibilité, Dénutrition, Atteinte des microcapillaires, état buccodentaire précaire, Hyposalivation
- Maladie : Taille tumorale, Atteinte osseuse initiale, Localisation (Cavité buccale++)
- Traitement : Chirurgie préalable, Chimiothérapie concomitante, Dose moyenne à la mandibule

TROUBLE DU REMODELAGE OSSEUX

REACTION INFLAMMATOIRE INADAPTEE CICATRISATION ALTEREE

Myofibroblastes > Fibroblastes
Matrice extracellulaire défectueuse

ATROPHIE TISSULAIRE – FIBROSE – PERTE DE FONCTION

OSTEORADIONECROSE (Spontanée ou déclenchée)

FACTEURS AGGRAVANT :

- Patient : Cachexie, inobservance préventive (surveillance, gouttières fluorées) et curative (protocole PENTOCLO)
- Maladie : Odontopathie et ostéite infectieuse

Figure 2 :

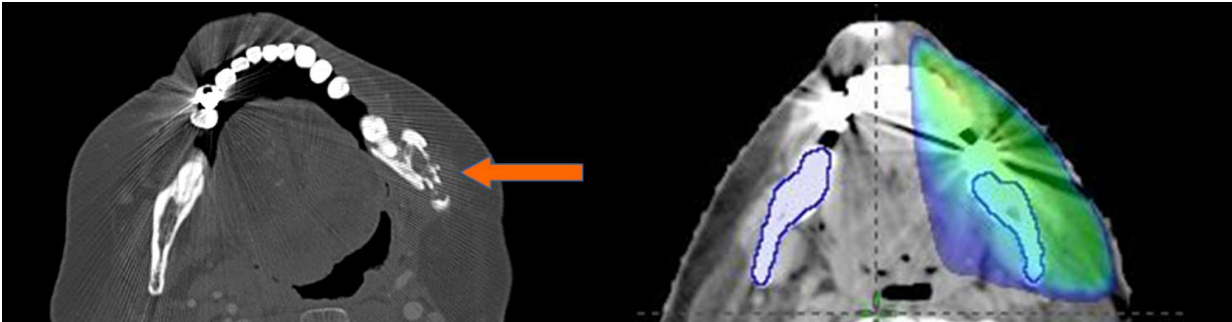


Tableau 1 : exemple de publications avec données de doses et volumes et la survenue des ostéoradionécroses mandibulaires

Table 1: example of references with dose and volume data and the occurrence of mandibular osteoradionecrosis

Etudes	Type étude	Nb patients ORN / Nb patients	Incid.	Loc.	Chirurgie ORL (% patients)	Techniques	Délai moy. apparition ORN	Dmoy mandibule pts ORN vs pts témoins	Conclusion (dosimétrie)
Studer <i>et al.</i> 2006	Rétrospective	1/73	1,4%	CB, OPX	21 (29%)	IMRT	6 mois	42Gy vs 38,3Gy	
Lee <i>et al.</i> 2009	Rétrospective	13/198	6,6%	CB, OPX	101 (51%)	Cobalt RTH-3D	22 mois	54Gy (pts ORN)	ORN si BED >102,6Gy ₂ (Dmoy >54Gy)
Gomez <i>et al.</i> 2011	Rétrospective	2/168	1,2%	ORL	71 (42%)	IMRT	31,5 mois	55,7Gy (pts ORN)	
Nguyen <i>et al.</i> 2012	Rétrospective	1/83	1,2%	ORL	18 (22%)	IMRT, IGRT	12 mois	51.1Gy vs 43,7Gy	
Tsai <i>et al.</i> 2013	Rétrospective	30/402	7,5%	OPX	31 (8%)	RTH-3D, IMRT	8 mois	41,5Gy vs 37,5Gy	Risque élevé d'ORN si V50≥40,5% et V60 ≥23,9%
Kuhnt <i>et al.</i> 2016	Rétrospective	51/776	6,6%	ORL	97 (12%)	RTH-3D, IMRT	9 mois	ND	
Aarup-Kristensen <i>et al.</i> 2019	Cas-contrôle (1:2)	56/1224	4,6% (56/1224)	ORL	64 (38%)	RTH-3D, IMRT	10,9 mois	41,7Gy vs 37,7Gy	Risque élevé d'ORN si approximativement V40 > 50 %, V50 > 35 % et V60 > 20 %

BED : Dose Biologique Efficace, CB : cavité buccale, Incid. : incidence, ND : non documenté, OPX : oropharynx, pts : patients, RTH-3D : radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle, V50 : Pourcentage de volume mandibulaire recevant 50Gy