HAL open science

Place de la radiothérapie dans le traitement de la paraostéoarthropathie de hanche chez les patients blessés médullaires ou traumatisés crâniens

Thibaud Honoré

▶ **To cite this version:**

Thibaud Honoré. Place de la radiothérapie dans le traitement de la paraostéoarthropathie de hanche chez les patients blessés médullaires ou traumatisés crâniens. Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01618385

HAL Id: dumas-01618385

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01618385v1

Submitted on 17 Oct 2017

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.

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES | USPC Université Sorbonne Paris Cité

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES

Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2016 N° 189

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT

DE

DOCTEUR EN MÉDECINE

Place de la radiothérapie dans le traitement de la paraostéoarthropathie de hanche chez les patients blessés médullaires ou traumatisés crâniens

Présentée et soutenue publiquement

le 5 octobre 2016

Par

Thibaud HONORE

Né le 16 août 1987 à Saint-Germain-en-Laye (78)

Dirigée par M. Le Professeur François Genet

Jury :

M. Le Professeur Mathieu Zuber ..... Président

Mme Le Professeur Isabelle Bonan

M. Le Professeur Djamel Bensmail

M. Le Docteur Philippe Denormandie

Except where otherwise noted, this work is licensed under

http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/

Plan

Remerciements 5
Introduction sur la problématique 7
Etat des lieux 8
1) Les ossifications hétérotopiques 8
a) Définition des paraostéoarthropathies et généralités 8
b) Physiopathologie 8
c) Symptomatologie 9
d) Imagerie 9
e) Localisation des POANs 13
f) Incidence des POAs et POANs 15
g) Facteurs de risque de développement de POANs 16
h) Facteurs de risque de récidives des POANs 16
i) Traitements existants des ostéomes 18
2) La radiothérapie 21
a) Indications non oncologiques de la radiothérapie 21
b) La radiothérapie et son utilisation pour la prévention et le traitement des POAs 21
c) Radiothérapie et prévention des récidives de POANs 24
d) Radiothérapie versus AINS pour la prévention des POAs 25
3) Risques et effets secondaires de la radiothérapie 26
a) Radio toxicité aigue 26
b) Risques oncologiques 27
c) Risques sur la spermatogenèse 30
Etude de la base de données Bankho 33
1) Matériel et méthodes 33
a) Conception de l'étude 33
b) Base de données 34
c) Analyse statistique 34
d) Données recueillies : 34
e) Critères de jugement 35
f) Considérations éthiques 35
g) Diagramme de flux 35
2) Résultats 37
a) Résultats généraux 37
b) Résultats pour le groupe « cas » 37
c) Analyse uni variée 39
d) Régressions logistiques multiples 41

3) Discussion 42
a) Résultats principaux 42
b) Traitements des POANs 42
c) Radiothérapie et traitement des POAs et POANs 42
d) Complications à long terme 43
e) Limites de l'étude 44
Conclusion 44
Bibliographie 45

Index :
AC : anoxie cérébrale
AHO : ostéodystrophie héréditaire d'Albright
AINS : anti inflammatoire non stéroïdien
AVC : accident vasculaire cérébral.
AVP : accident de la voie publique
BM : blessé médullaire
CSM : cellules souches mésenchymateuses
FOP : *fibrodysplasia ossificans progressiva*
IRM : imagerie par résonnance magnétique
POA : paraostéoarthropathies
POANs : paraostéoarthropathies neurogènes
POH : *progressive osseous heteroplasia*
PTH : prothèse totale de hanche
Q1 : premier quartile
Q3 : troisième quartile
ROFI : Réduction ouverte fixation interne
SD : *single difference*
SRI : sarcome radio induit
STMP : seconde tumeur maligne primitive
TC : traumatisé crânien
TDM : tomodensitométrie

Remerciements

Mes premiers remerciements vont tout d'abord aux différents membres de mon jury qui m'ont fait le plaisir et l'honneur d'accepter ma demande.

Merci au Professeur Mathieu Zuber, sans doute le plus « MPR » de tous les professeurs de neurologie. Je suis très honoré (sans aucun jeu de mots) que vous ayez accepté d'être mon président de jury. L'accueil et la considération réservée aux internes de notre spécialité, qui quasiment chaque semestre viennent faire leur stage de neurologie chez vous, ainsi que la qualité de la prise en charge et la diversité de l'activité, a fait de mon passage dans votre service l'un des stages les plus enrichissants de mon internat. Votre gentillesse et votre humilité sont des qualités que j'ai beaucoup appréciées chez vous.

Merci ensuite au Professeur Isabelle Bonan, que je n'ai rencontré que tard durant mon internat, mais avec qui la page du post internat s'écrira. Merci de m'avoir fait confiance suite à nos entretiens. Merci d'avoir accepté d'être dans mon jury et de faire le déplacement depuis Rennes !

Je remercie également le Professeur Djamel Bensmail. Mon stage dans votre unité a été également l'un des stages les plus enrichissants de mon cursus. Au-delà de vos qualités personnelles, votre présence dans mon jury de thèse sur les POANs de hanche chez le BM me semblait être une évidence, voir une nécessité !

Comment faire une thèse sur les POANs sans avoir dans son jury le Docteur Philippe Denormandie ? Philippe, un double merci : merci pour avoir accepté d'être dans mon jury, et merci pour tout ce que tu apportes au monde de la neuro orthopédie. Sans ta présence, la base de données BANKHO serait bien vide ! Encore merci à Laurence et à toi pour vos accueils lors des différents GRENOG.

Enfin, un immense merci au dernier membre de mon jury, et directeur de thèse, le Professeur François Genêt. François, grâce à toi, j'ai vécu une expérience unique et inoubliable en Australie. Tu m'as fait confiance dès le début, et j'espère avoir été à la hauteur ! Ton dynamisme, ta professionnalité, ton abnégation mais également ta générosité et ta modestie font de toi un exemple à suivre pour beaucoup de nous. Lorsque que je me suis lancé dans la thèse et qu'il fallut choisir un sujet et un directeur de thèse, mon choix était évident ! Un grand merci pour ton aide, ton implication, tes relectures (notamment durant tes vacances) et ta disponibilité au cours de cette année pour l'élaboration de cette thèse.

Guillaume, merci pour ta réactivité et pour m'avoir beaucoup aidé pour le versant « statistique » et l'élaboration de la base de données!

Merci à Marjorie, qui même du fin fond de l'Australie, entre 2 steaks de kangourous, a pensé à m'envoyer des articles !

Longue vie au GRENOG et à tous ces membres.

Cette thèse n'est pas uniquement l'aboutissement d'un travail sur les POANs. Il s'agit aussi de l'aboutissement de 10 années d'études de médecine. Ainsi, mes remerciements seraient plus qu'incomplets s'ils se limitaient aux gens qui ont participé de près ou de loin à ce travail. Je risque d'oublier certaines personnes, et je m'en excuse d'avance.

Un grand merci aux différents internes avec qui j'ai partagé mon internat (Elsa, Clara, Caro, Thibaud, Jojo, Hélène, Blaisou, Nico, la team St Jo) et également aux internes de MPR avec qui j'ai partagé les soirées de la SOFMER, ESPRM et autres apéros AJMER.

Merci aux différents médecins, chefs, PH, chefs de service qui m'ont accueilli durant mon internat, transmis leur savoir, et m'ont chacun montré leur vision de la médecine et de notre spécialité (J.M.G, Y. Coulomb et C. Loche, A. Yelnik, Cédric et P. Sportouch, C. Rech et C. Hugeron, F. Petit et R. Lafaye de Micheaux, A. Even et P. Denys, G. Chiesa et G. Mazaltarine, Claire, Laura et M. Logak, ainsi que le reste des neurologues de St Joseph, et enfin la team pipi de Tenon : G. Amarenco, F. Le Breton, D. Verrolet, Laura et Rebecca).

Je me devais bien un paragraphe spécial pour le grand, l'unique, l'irremplaçable Docteur VU TRI ! Rien que pour ta présence à Valenton, je recommande à tous les internes de MPR de passer 6 mois là-bas ! Tes phrases pleines de sagesse me manqueront à Rennes ! BANZAI !

Nous n'avons jamais travaillé ensemble, mais c'est le rééducateur que je connais le mieux. Joël, nous nous sommes connus quand j'étais en P1, tu as été mon premier contact avec le monde de la médecine. C'est ensuite toi qui m'a conseillé de choisir MPR. Aujourd'hui on peut dire que tu ne t'es pas trompé ! Un grand merci pour tout Dr Crevoisier !!

Notre spécialité est unique et riche grâce aux nombreux échanges et à la multi/pluri disciplinarité des équipes. Je remercie ainsi les paramédicaux (kinés, orthos, ergos, neuropsys, prothésistes), ainsi que le personnel soignant et les secrétaires des différents services dans lesquels je suis passé et où j'ai toujours été bien accueilli et intégré.

Bien sûr, viennent ensuite les remerciements à toute ma famille qui m'a toujours soutenu et encouragé dans mes projets. Tous les oncles, tantes, cousins et cousines sont bien sûr inclus ! Merci Maman pour tes relectures. Mes pensées vont également pour mes 2 grands-pères qui auraient été fiers de voir leur petit fils devenir officiellement docteur.

Après la famille, les amis. Une dédicace spéciale pour le groupe de St Ger (Ninis, Jb, Laure, Sassou, Flo, Seb, Quentin) : 11 ans déjà depuis la fin du lycée !! Au cours de mes 10 études de médecines, les rencontres ont été nombreuses et les amitiés fortes ! Ainsi merci à Gambardo, Laure, Willou, Chichi (le seul, l'unique), Bach, Emilie, Clémence, Amélie, Romain, Francou, Cola, Auzole, et également à Gauthier, Claire et tous les autres que j'oublie. Bien sûr que je n'oublie pas la coloc (Nico, Coco, Raph).

Mes remerciements vont aussi à tous ceux qui viendront assister à ma soutenance de thèse, ceux qui liront cette thèse avec intérêt, et ce qui travailleront et feront avancer ce sujet.

Je pourrai continuer mais je vais m'arrêter car sinon vous n'aurez plus le temps de lire suite !

Cependant, comment ne pas te remercier Héléna ? (non, je ne t'avais pas oublié dans cette longue liste de remerciements !!). Merci pour ta présence quotidienne à mes côtés depuis quasiment un an et demi. Merci de m'avoir soutenu lors de cette année pas forcément très facile. Merci pour ton amour et de m'accepter comme je suis. Merci pour tous les moments que l'on a passé ensemble et par avance merci pour les moments futurs que nous passerons ensemble.

A mon père, qui doit mener pour la seconde fois de sa vie son combat contre la maladie.

Introduction sur la problématique

Les paraostéoarthropathies neurogènes (POANs), proliférations de tissu osseux lamellaire ectopique en péri-articulaire, sont une des complications des lésions du système nerveux central.
Après une lésion médullaire, les POANs surviennent chez 20 à 30 % des patients[1], alors que dans le cas du traumatisme crânien, la prévalence est de 4 à 23%[2].
Initialement asymptomatiques, les POANs peuvent se développer et devenir symptomatiques, entrainant des douleurs, des compressions vasculaires ou nerveuses[3–6], mais peuvent également avoir des conséquences fonctionnelles (sur la marche, la station assise ou debout, l'habillage et la toilette) par la limitation des mobilités articulaires allant jusqu'à l'ankylose[6].
Il n'existe pas à l'heure actuelle de traitement médical prophylactique efficace, ni de recommandations pour le management de cette atteinte gênante malgré la publication ces 5 dernières années de 6 revues de qualité[7,8,3,9,10].
Les biphosphonates, initialement prometteurs et utilisés dans les années 70-80[11,12] ont été abandonnés en raison du risque de rebond à l'arrêt du traitement[13]. L'utilisation en préventif des AINS chez le patient blessé médullaire a montré son efficacité[14,15] mais leur utilisation reste limitée à cause des effets gastro-intestinaux, hémorragiques et de risque de défaut de consolidation osseuse[16]. L'exérèse chirurgicale reste le gold standard depuis le début du 20ème siècle et est le seul traitement curatif efficace des POANs[6,7,3,4]. Elle permet une amélioration des mobilités articulaires actives et passives, améliore la fonction et la cicatrisation des escarres, diminue les douleurs[10,17–19].

L'une des principales complications de la chirurgie est la récidive des POANs. Le taux de récidive avec symptômes cliniques décrit dans la littérature est estimé entre 17 et 58 % des cas[13,20,21]. Il n'existe pas de recommandation de prise en charge pour diminuer cette récidive post chirurgicale. La radiothérapie a fait preuve de son efficacité pour réduire l'apparition des POAs après chirurgie de hanche (arthroplastie ou ostéosynthèse) mais son utilisation dans le cas de POAs liées à une atteinte du SNC (POANs) est insuffisamment documentée[6]**.** Quatre méta-analyses comparant les effets de la radiothérapie par rapport aux AINS en post chirurgie de hanche ont été réalisées[9,22–24], mais aucune dans le cadre des POANs. Le protocole de radiothérapie, lorsqu'il est réalisé chez un patient avec une POAN, suit, de principe, les mêmes modalités que chez le patient non neurologique (7,5 à 10 Gy en 1 dose pré ou postopératoire[25–27]).
L'hôpital Raymond Poincaré à Garches est un des centres français de référence pour la prise en charge chirurgicale des POANs. La base de données « BANKHO » recense toutes les chirurgies réalisées dans le service de chirurgie orthopédique depuis 1993. On compte à ce jour 506 patients. Parmi tous les patients opérés d'une POAN à l'hôpital Raymond Poincaré, certains patients, considérés comme à risque, ont bénéficié d'une radiothérapie afin de diminuer le risque de récidive. Cependant, aucun travail n'a été réalisé jusqu'à présent afin d'évaluer l'efficacité de cette modalité thérapeutique, l'incidence sur les complications postopératoires, ainsi que le devenir de ces patients à long terme, notamment concernant la fertilité et le risque carcinologique, qui sont les deux effets indésirables principaux à moyen et long terme de la radiothérapie.
L'objectif de cette thèse est d'évaluer si l'utilisation de la radiothérapie en péri opératoire d'une exérèse chirurgicale de POANs gênantes permet de diminuer les récidives sans augmenter les complications postopératoires aigues. Pour cela, nous avons réalisé une étude cas-témoins (patients radiothérapés *versus* non-radiothérapés) dont les résultats seront

présentés dans la troisième partie de cette thèse ; la première partie faisant l'état des lieux sur les paraostéoarthropathies et la seconde s'intéressant à la radiothérapie.

Etat des lieux

1) Les ossifications hétérotopiques

a) Définition des paraostéoarthropathies et généralités

Les paraostéoarthropathies (POAs) sont définies comme la formation d'os lamellaire dans des tissus non osseux notamment comme les muscles et le tissu conjonctif, où l'os normalement n'existe pas.

Les POAs, ou ossifications hétérotopiques, ont été pour la première fois identifiées et décrites en 1883 par Riedel[28], un médecin allemand. Elles furent plus tard décrites comme "paraostéoarthropathies" par les médecins Dejerine et Cellier à partir d'observations de patients atteints de paraplégies traumatiques durant la 1ere guerre mondiale[29].

Il y a 3 contextes reconnus de POAs : traumatiques, neurologiques et génétiques.

- Les POAs traumatiques sont des complications typiques de fractures, dislocations, post chirurgicales et de brûlures. Le plus souvent, les POAs se développent autour de la hanche après une fracture traitée par procédure de réduction ouverte et fixation interne (ROFI) ou prothèse totale de hanche (PTH). N'importe quel « compartiment » entourant la hanche peut être touché.
- Les paraostéoarthropathies neurogènes sont retrouvées après atteinte du système nerveux central, notamment les lésions médullaires, l'AVC et les traumatismes crâniens[20,30].
- Enfin, les POAs peuvent se retrouver dans le cadre d'anomalies génétiques, telles que la FOP (*fibrodysplasia ossificans progressiva*), la POH (*progressive osseous heteroplasia*) et l'AHO (ostéodystrophie héréditaire d'Albright). Des modèles animaux avec souris génétiquement modifiées miment ces maladies : inactivation hétérozygote de *Gnas*[31], hyper-activation de *ACVR1/ALK2*[32], hyper-expression de *BMP-4*[33].La POH et l'AHO sont probablement en lien avec un état dont l'origine vient d'une mutation du gène *GNAS1*[34].

b) Physiopathologie

On suppose que les POAs sont le résultat d'une différenciation inappropriée des cellules mésenchymateuses pluripotentes en cellules souches ostéoblastiques, ce qui induit un dépôt d'os lamellaire mature au niveau des tissus mous péri-articulaires[35]. Cependant la physiopathologie causale exacte reste encore incertaine.

Chalmers *et al.*[36] ont mis en évidence que l'implantation de matrices osseuses décalcifiées dans les muscles ou fascias permettaient régulièrement l'induction d'une formation d'os. Ils ont décrit trois conditions nécessaires pour la formation de POA, l'ensemble permettant ainsi la transformation de cellules mésenchymateuses en cellules produisant de l'os :

- Des cellules précurseurs ostéogéniques ;
- Des agents déclencheurs ;
- Un environnement permissif.

La formation des POAs dépend également d'une régulation fine d'influences ostéogéniques et ostéo-inhibitrices agissant à la fois aux plans local et systémique[37].

Les facteurs locaux potentiels induisant cette différenciation sont les BMPs (*bone morphogenic proteins*)[38]. Urist et al. ont été les premiers à proposer ces protéines comme les

agents responsables de l'induction de POA par une matrice osseuse déminéralisée[39] lorsqu'elle était implantée dans les muscles des animaux. Les BMPs sont des membres de la famille des facteurs de croissance ß de transformation et sont impliquées dans l'ostéogenèse endochondrale et la reconstruction osseuse suite à une fracture. Ils peuvent aussi facilement être utilisés pour induire des ostéomes in vivo. De plus, Hannallah et al[40]. ont démontré que Noggin, un antagoniste des BMPs, était capable d'inhiber de façon dose dépendante la formation de POA induit par BMP-4.
Chez des patients atteints de fibrodysplasie ossifiante progressive (FOP), Shafritz *et al*[41] démontrèrent une association entre cette pathologie génétique et une hyper-expression de BMP-4. Aucun facteur systémique spécifique n'a jusqu'à présent été identifié de façon définitive, mais un de ceux proposé est la prostaglandine-E2.
Les cellules souches agissent en réponse à des agents inducteurs (BMP-4) et un environnement permissif (le muscle) pour induire une formation osseuse. Un traumatisme local (PTH) perturbe la balance normale de formation et d'inhibition osseuse, sans doute en induisant une cascade de facteurs inflammatoires qui favorise immédiatement l'activité des agents inducteurs. Les brûlures et les lésions neurologiques pourraient agir de façon similaire en perturbant cette balance[37].
Dans les POAs, de l'os lamellaire mature est observé en périphérie, entouré par une capsule de fibres musculaires compressées et de tissu conjonctif. L'œdème, la nécrose musculaire, et l'ostéoporose autour des POAs sont des conséquences plutôt que des causes des POAs[6]. L'os néoformé peut être contigu avec le squelette, mais n'implique pas le périostéum.

Dans leur modèle de formation de POANs chez la souris non génétiquement modifiée, Genêt et al.[42] ont mis en évidence que la formation de POANs nécessitait la combinaison d'une lésion médullaire avec une inflammation musculaire locale. In vivo, en réponse à un sérum de souris ayant développé des ossifications hétérotopiques sans ajout de stimuli ostéogéniques exogènes, les progéniteurs mésenchymateux dérivés des cellules musculaires se différenciaient en ostéoblastes. L'ablation de macrophages phagocytaires par des liposomes chargés en clodronate réduisait la taille des POANs de 90%, supportant la conclusion que les POANs sont hautement dépendants de l'inflammation et des macrophages phagocytaires dans les tissus mous.

*c) **Symptomatologie***

A moins d'un dépistage systématique, le délai moyen entre la survenue de la lésion neurologique et le diagnostic de POAN est de 2 mois[10], avec une variation allant de 15 jours à 1 an[3]. Les signes cliniques et les symptômes des ossifications hétérotopiques apparaissent entre 3 et 12 semaines après la lésion initiale[6]. Ce délai varie en fonction des étiologies des POANs.
Quand elles sont symptomatiques, elles entraînent habituellement une diminution de mobilité de l'articulation atteinte, et dans les cas sévères une ankylose complète peut apparaître[4]. Les POANs peuvent également induire une douleur locale et, si elles sont localisées superficiellement, des symptômes tels qu'un œdème, un érythème et une chaleur. Une compression nerveuse ou veineuse peut également survenir[6,4,43,5].
Le sexe ratio est semblable, mais l'incidence des POANs est significativement plus bas chez les enfants que les adultes[6].

*d) **Imagerie***

La scintigraphie osseuse peut être utilisée pour le diagnostic et à visée de suivi ; c'est l'examen d'imagerie le plus sensible pour la détection des POAs[6]. Elle est habituellement positive après 2 à 4 semaines du début du processus de formation osseuse, et permet

également d'apprécier la maturité des POAs. De nombreuses équipes ont montré que l'attente de la maturité de la POA ne se justifie plus pour envisager son exérèse, cet examen est donc devenu dispensable.
La radiographie standard, l'IRM et le scanner ont une spécificité faible au stade initial[10,37].
L'échographie permet de détecter les POAs plus tôt qu'avec des radiographies conventionnelles[44]. Des signes locaux d'inflammation chez le blessé médullaire sont en faveur de POANs[45]. C'est sans doute le meilleur examen ,non seulement pour une détection précoce, mais également pour le suivi des POAs[6]. Sa sensibilité en phase précoce pour diagnostiquer des POANs chez le patient BM a été estimée à 89%[46] ; elle est ainsi réalisée dans certains centres de façon bi hebdomadaire en dépistage systématique précoce[46,47].
Le scanner permet de mettre en évidence une formation osseuse après 3 semaines, alors que des radiographies standards ne mettent en évidence l'ostéome qu'après 4 à 6 semaines[48] (voir les *images 1 et 2* pour l'aspect à la radiographie standard et au TDM). Bien que ces dernières soient suffisantes pour mettre en évidence les POAs gênantes, le scanner est l'examen de choix pour évaluer les risques opératoires car il apporte des informations concernant la densité osseuse de l'articulation sous-jacente à la POAN[49], mais aussi sur les rapports entre POAN et structures adjacentes[6], après reconstruction en 3 dimensions. L'*image 3* est un exemple de scanner avec reconstruction 3D. L'injection de produit de contraste permettra une bonne visualisation des vaisseaux. Tous ces éléments permettront au chirurgien de choisir une voie d'abord pour l'exérèse de la POAN[49].

Image 1 : Aspect à la radiographie standard d'une POAN de la hanche droite

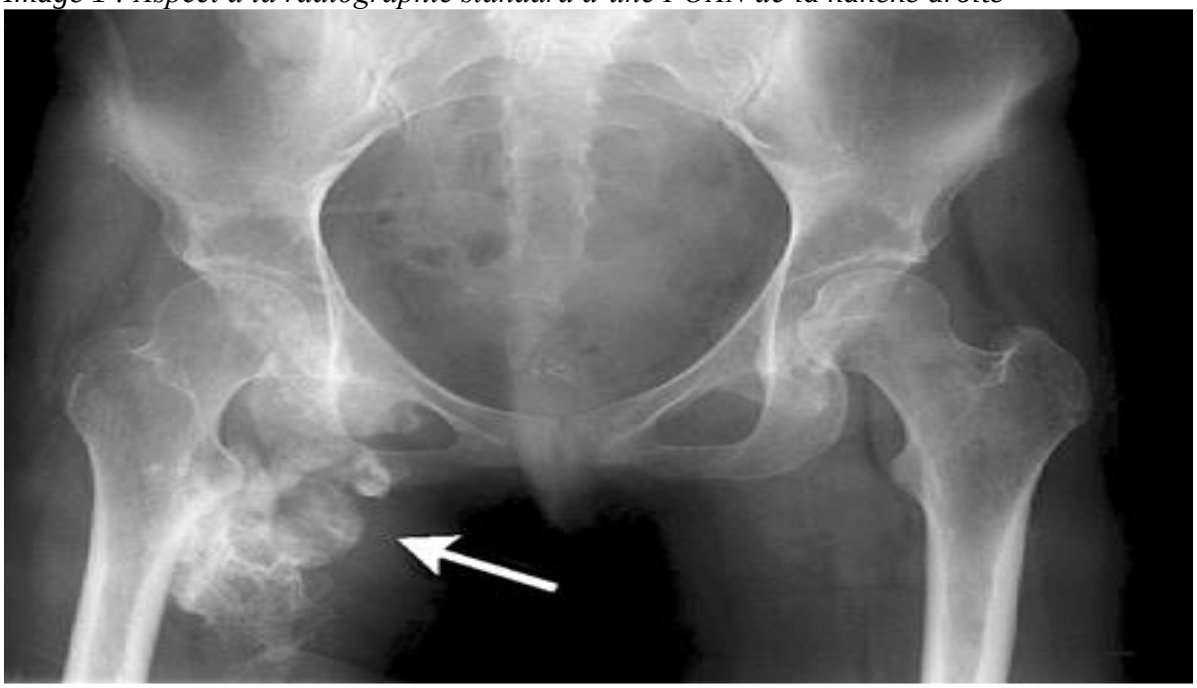


Image 2 : Aspect au scanner de POANs de hanche bilatérales

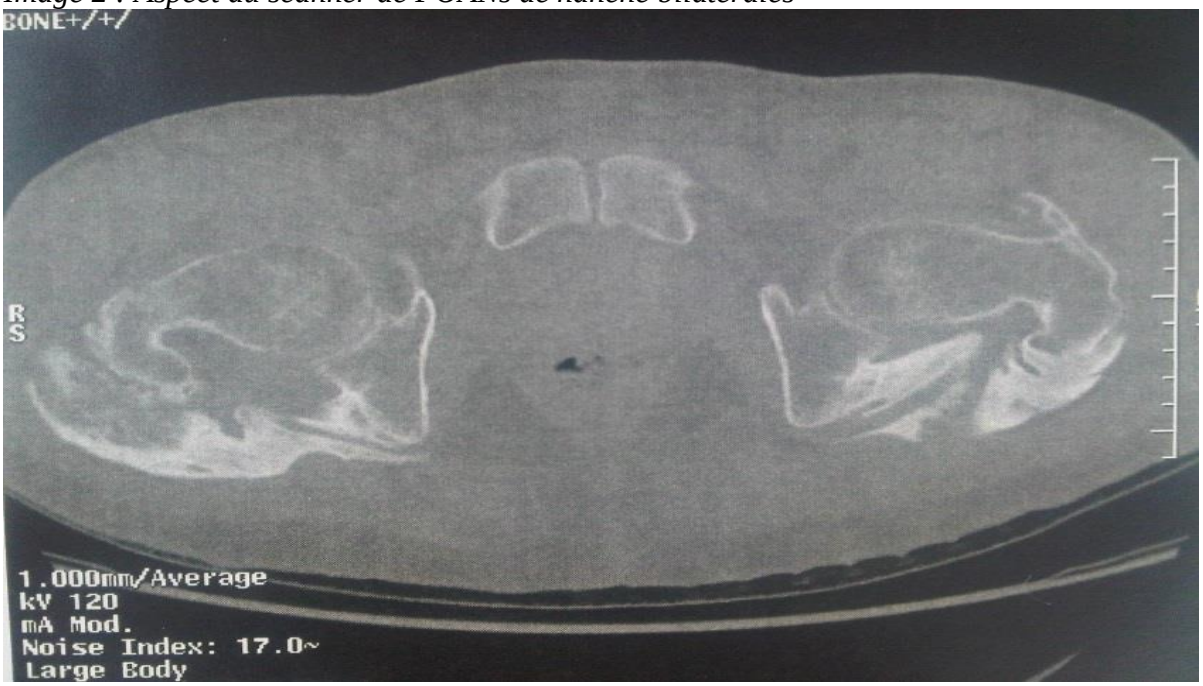
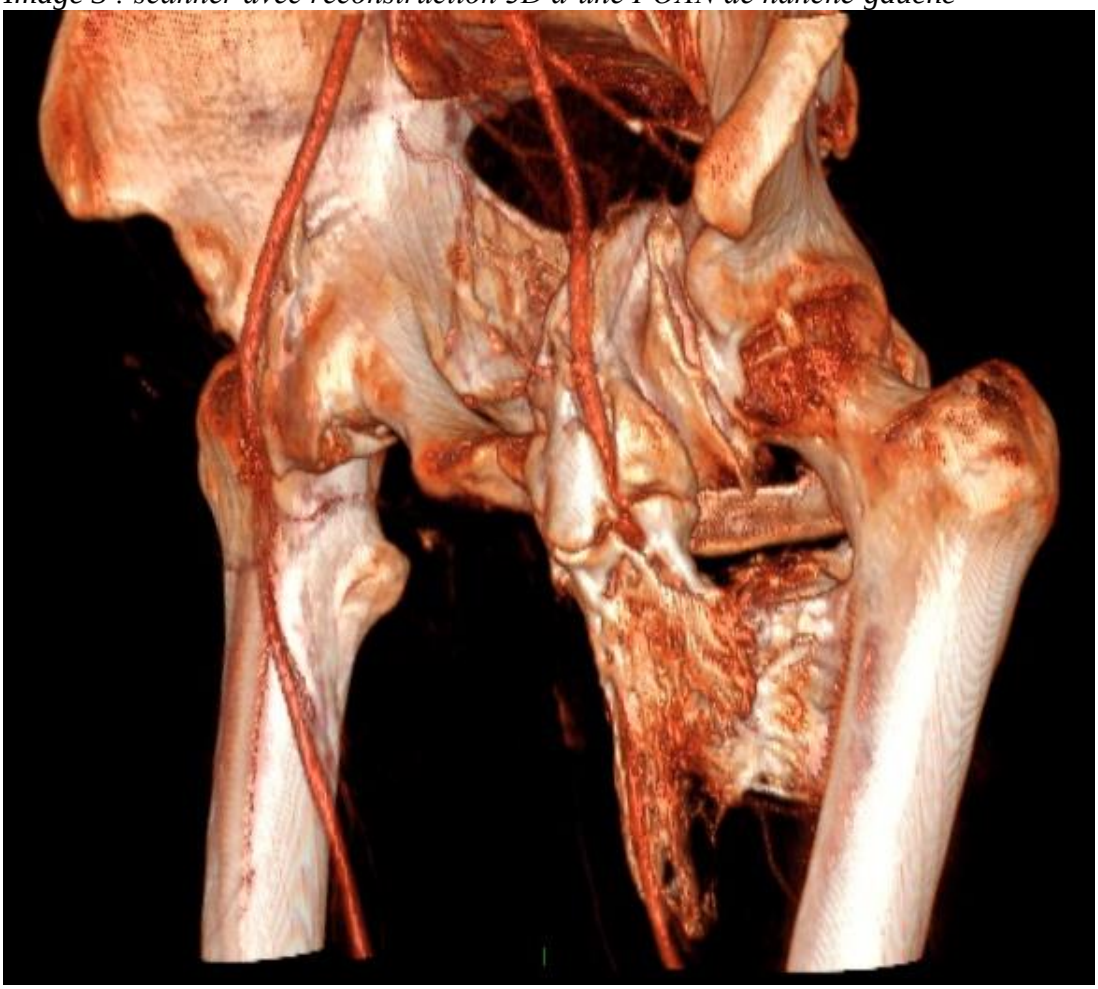


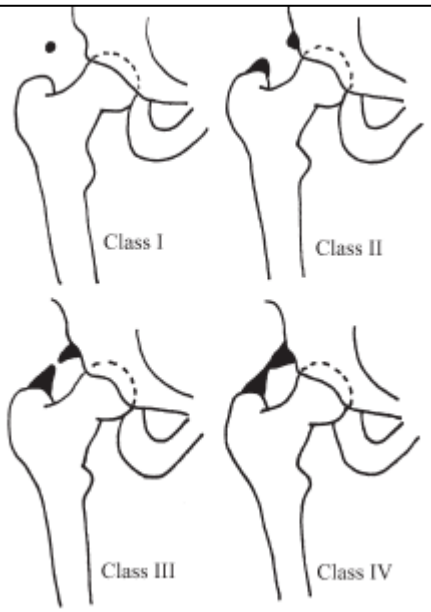
Image 3 : scanner avec reconstruction 3D d'une POAN de hanche gauche



Pour classifier le degré d'ossification, la classification de Brooker est la plus utilisée. Elle est illustrée au niveau de la *figure 1*. Elle est basée sur l'aspect en cliché antéro-postérieur et est divisée en 4 grades[50]. Les classes 1 et 2 sont considérées comme cliniquement non significatives car ont rarement de manifestations à ce niveau de POAs. Les classes 3 et 4 sont considérées comme cliniquement significatives car des symptômes sont présents.
En détail[50] :

- Classe 1 : quelques ossifications en foyer épars ;
- Classe 2 : ossifications à base pelvienne et fémorale dont les extrémités restent distantes d'au moins 1 cm ;
- Classe 3 : ossifications à base pelvienne et fémorale dont les extrémités restent distantes de moins de 1 cm ;
- classe 4 : pont ossifié complet (hanche ankylosé).

Figure 1 : Classification de Brooker, From Balboni et al.(42)



Cette classification a été créé pour des POAs d'origines orthopédiques mais n'a jamais été validée, bien qu'utilisée dans beaucoup d'études. Elle est critiquée même du fait de son analyse en 2 dimensions. Seegenschmiedt et al.[51] évoquèrent certaines limites de la classification de Brooker. Tout d'abord, l'incidence des rayons X est estimée uniquement dans le plan frontal, ce qui peut conduire à une sous-estimation du développement antérieur et postérieur de l'ostéome par effet de superposition, notamment au niveau fémoral. De plus, d'autres auteurs ajoutèrent que dans leur base de patients (POANs gênantes avec indications opératoires), la majorité des patients avaient un statut dans la classification de Brooker de 3 ou 4, qui correspondait à de volumineux ostéomes, mais une analyse par scanner 3D permettait une analyse plus précise[52]. L'autre limite de cette classification est qu'elle ne s'applique qu'aux POAs de hanche et ne peut être transférée au genou, coude, épaule etc… Enfin, il n'a pas été démontré de lien entre le stade de Brooker et la survenue d'une récidive après exérèse chirurgicale de POANs[52].

Hastings et Graham ont proposé une classification radiologique et fonctionnelle des POAs au niveau du coude et des articulations des membres supérieurs[51]. Il y avait 3 grades, allant du non symptomatique (grade 1) à l'ankylose (grade 3). Le grade 2 était intéressant car il incluait les mobilités articulaires dans différents plans et se divisait en 3 sous-groupes (groupe A : flexion/extension du coude ; groupe B : pronation/supination du membre supérieur ; groupe C : regroupait les groupes A et B). Cependant cette classification n'a pas été évaluée dans une étude clinique.

e) ***Localisation des POANs***

Les ossifications hétérotopiques peuvent se développer au niveau de différentes articulations, incluant notamment la hanche, le genou, l'épaule et le coude.

i. *Localisations articulaires des POANs*

La hiérarchisation des localisations des POANs est complexe. En effet, la majorité des études sont rétrospectives et les sites les plus couramment cités sont les plus souvent opérés car représentant les localisations articulaires gênantes.

Quelle que soit la cause de la lésion neurologique centrale, la localisation préférentielle des POANs semble être la hanche. Ensuite arrive, de façon variable, le coude, le genou et l'épaule[52–54]. La fréquence des POANs au niveau de la hanche atteint même 97% chez le blessé médullaire dans certaines études[10]. Il s'agit cependant de séries chirurgicales, ainsi, les étiologies les plus fréquemment rapportées sont celles qui nécessitent une prise en charge chirurgicale mais pas forcément celles qui sont les plus fréquentes.

La répartition entre les différentes localisations des POANs opérés (base de données Bankho, 742 ostéomes opérés) est rapportée dans le *tableau 1*, toutes étiologies confondues, puis selon les étiologies (TC, AVC et BM).

Tableau 1 : répartition entre les différentes localisations des POANs opérés

1. Toutes étiologies confondues

HANCHE	440	59,3%
GENOU	117	15,8%
EPAULE	30	4,0%
COUDE	155	20,9%
TOTAL	742	100,0%

2. Chez les patients TC :

HANCHE	186	51,8%
GENOU	62	17,3%
EPAULE	14	3,9%
COUDE	97	27,0%
TOTAL	359	100,0%

3. Chez les patients AVC :

HANCHE	75	79,8%
GENOU	9	9,6%
EPAULE	1	1,1%
COUDE	9	9,6%
TOTAL	94	100,0%

4. Chez les patients blessés médullaires :

HANCHE	101	75,4%
GENOU	24	17,9%
EPAULE	1	0,7%
COUDE	8	6,0%
TOTAL	134	100,0%

ii. Localisation des POANs de hanche

La répartition dans notre base de données BANKHO des POANs de hanche entre les différentes localisations est détaillée dans le *tableau 2*. Les POANs de hanches ont trois localisations préférentielles. La disposition antéro-interne et interne est la plus fréquente. Elle est souvent associée à une spasticité des adducteurs. Arrivent ensuite à fréquence globale égale la localisation postérieure ou postéro-latérale pouvant refouler voire engainer le nerf ischiatique et la localisation antérieure ou antéro-latérale en avant de la hanche sous l'épine iliaque antéro-supérieure.

Tableau 2 : Répartition des POANs de hanche entre les différentes localisations

Site	Hanche				
	TC N= 346	AVC N = 91	BM N=132	AC N= 24	**Total** N=593
Externe – no. (%)	6 (3.4)	5 (6.9)	1 (1)	0 (0)	12 (3.3)
Antérieure – no. (%)	19 (10.6)	12 (16.7)	52 **(52.5)**	5 (35.7)	88 (24.2)
Antéro-interne – no. (%)	72 **(40.2)**	25 **(34.7)**	15 (15.2)	1 (7.1)	113 **(31)**
Postérieure – no. (%)	52 (29.1)	12 (16.7)	18 (18.2)	6 **(42.9)**	88 (24.2)
Postéro-inférieure – no.(%)	4 (2.2)	4 (5.6)	0 (0)	0 (0)	8 (2.2)
Encerclant – no. (%)	26 (14.5)	14 (19.4)	13 (13.1)	2 (14.3)	55 (15.1)
Total	179 (49.2)	72 (19.8)	99 (27.2)	14 (3.8)	364 (100)

AC : anoxie cérébrale, AVC : accident vasculaire cérébral, BM : blessé médullaire, TC : traumatisme crânien.

On voit donc que, selon l'étiologie (TC, AVC, BM et AC), la localisation préférentielle au niveau d'une même articulation est différente. Il apparait également dans certaines études que chaque étiologie neurologique pourrait induire une spécificité de localisation autour de chaque articulation[17,55]. Nous n'avons pour le moment pas d'explication à cela.

f) Incidence des POAs et POANs

Après PTH, l'incidence totale des POAs est d'environ 60% en l'absence de prophylaxie[56]**.**
L'incidence des POAs varie selon l'étiologie sous-jacente. De plus, même pour une étiologie similaire, l'incidence des POAs varie d'une étude à l'autre. Cette variabilité est due en partie aux différentes manières pour mettre en évidence les ossifications hétérotopiques, notamment les grades 1 et 2, sans retentissement clinique. Ainsi, certaines études s'intéressent uniquement aux ossifications hétérotopiques avec retentissement clinique (c'est-à-dire symptomatiques), alors que d'autres utilisent un dépistage radiographique systématique.
Depuis leur première description par Dejerine et Cellier[29], l'incidence des POANs dans la littérature varie entre 20[57,58] et 30%[21] en moyenne.
Les études réalisées en Europe et au Japon chez les patients TC graves montrent des taux d'incidence très divergents (de 11 à 76%)[59], fortement dépendant de la méthodologie utilisée. On considère que chez les traumatisés crâniens, des POANs symptomatiques se développent dans 10-20% des cas[30,54,60].
Dans leur série de 114 patients avec TC très sévère (durée d'amnésie post traumatique d'au moins 28 jours), Simonsen & al.[5] ont retrouvé un taux de POAN avec retentissement clinique de 7.9% et une incidence radiographique globale de 11.4%. La faible incidence de POAN chez ces patients pourrait être expliquée par la mobilisation précoce et la réalisation de physiothérapie associée à des injections de toxine botulique dans l'unité de soins. Notons que les radiographies étaient réalisées uniquement en cas de symptômes cliniques de POAN ou en

contrôle d'une fracture. La période de suivi de 3 mois est sans doute trop courte pour mettre en évidence toutes les POANs chez ces patients.
En 1980, Garland, Blum et Waters[30] ont rapporté une incidence de POANs avec répercussions cliniques de 11% parmi 496 patients admis en rééducation suite à un TC.
Dans leur série de patients blessés médullaires, Wittenberg et al.[57] ont trouvé une incidence globale de POANs de 20%. Ce taux est similaire à celui retrouvé dans d'autres études[10]. Dans leur série, les hommes (23%) ont développé deux fois plus de POANs que les femmes (10%). Cependant la différence de ratio hommes/femmes n'a jamais été clairement mise en évidence[10].

*g) **Facteurs de risque de développement de POANs***

Les facteurs de risques des POANs incluent la sévérité de la lésion neurologique initiale, les lésions multiples associées au moment du traumatisme et toute lésion articulaire ou osseuse survenue au moment de l'atteinte neurologique ou dans les suites[17,37,58,61,62]. Egalement, une escarre proche d'une articulation proximale augmente le risque de POANs. D'autres facteurs prédisposant à la survenue de POANs chez le patient TC ou BM sont bien décrits : sepsis, immobilisation prolongée, atteinte neuro-végétative[4,5,63]etc...
L'incidence serait plus élevée dans un membre spastique que dans le cas d'une paralysie flasque[59]. Un coma prolongé semble être un autre facteur de risque[63]. Les POANs sont plus fréquentes chez les patients ayant une association fracture et lésion neurologique que chez les patients ayant uniquement des fractures[53,64]. Un antécédent de POA est sans doute le facteur de risque de récidive le plus important[37].
La génétique semble également jouer un rôle, avec une incidence augmentée des HLA B18 et B27 chez les patients développant des POAs[65,66], même si cela n'est pas unanime dans la littérature[67].
Les blessés médullaires avec POANs ont de façon prédominante une lésion cervicale ou thoracique haute/moyenne[10,57], alors que les lésions thoraco-lombaires et lombaires sont plus fréquentes dans les groupes de patients sans POANs. Elles sont également plus fréquentes chez les patients tétraplégiques et chez ceux avec lésion motrice complète[57] (Frankel A et B) ; enfin elles sont fortement corrélées au degré complet de la lésion médullaire[10,68]. De plus, il a été rapporté un taux de phosphatases alcalines augmenté de façon significative à 6 semaines après la lésion chez les patients développant des POANs[57]. Cependant l'élévation isolée des phosphatases alkalines ainsi que du calcium ou phosphate sérique n'a pas démontré son association avec l'apparition des POANs[48,69,70].

Les facteurs de risque les plus pertinents sont cliniques, tels que l'étiologie (lésion médullaire), un contexte infectieux (bactériurie, escarre, sepsis post-traumatique si fracture ouverte ou post chirurgical), la spasticité et la sévérité de l'atteinte neurologique initiale[4]. Cependant ces données proviennent d'études prospectives qui ne permettent pas d'isoler un facteur de risque par rapport aux autres facteurs de risque ; ces différents facteurs de risque sont donc des facteurs confondants.
Le retard de prise en charge rééducative à la phase initiale de l'atteinte neurologique semble être un facteur de risque, mais les patients les plus graves, en raison d'un séjour plus long en réanimation, retardent leur arrivée dans un service de MPR.
A noter que les infections respiratoires et urinaires, les escarres et les thrombophlébites sont augmentées de façon significative chez les patients avec POANs[57].

*h) **Facteurs de risque de récidives des POANs***

La récidive est l'une des 3 principales complications de l'excision des ossifications hétérotopiques, suivi du sepsis et de l'hématome[1].

Le taux de récidive postopératoire est rarement évalué, notamment car il n'existe pas de définition unanime de la récidive[3,58,71,72]. La découverte peut être clinique mais sans aucun impact sur la fonction du patient (comme par exemple une diminution de mobilité articulaire sans impact sur sa vie quotidienne étant donné ses déficiences) ; ou bien alors peut être gênante[21]. Elle peut enfin être mise en évidence sur un examen radiologique de contrôle, sans avoir de répercussion clinique.
Dans les années 1970 jusqu'à la fin des années 1990, le taux de récidive radiographique postopératoire chez les patients BM était estimé entre 82 et 100 % des cas et le taux de récidive avec manifestation clinique de POAN entre 17 et 58 %[13,20,20,21,71]. Chez les patients TC, il est estimé à 20%[73] (de 17 à 58%[3]).
Le taux de récidive dans notre cohorte à Garches est plus faible (5,8 %)[4]. L'une des raisons est que ce taux ne concerne que les patients nécessitant une reprise chirurgicale de la POAN ayant récidivé. Une large proportion de récidives (radiographiques ou avec signes cliniques) n'était pas considérée comme de « vraies récidives » car elles n'avaient pas d'impact sur la fonction du patient. Il a été proposé que la reprise chirurgicale devait être considérée quand la POAN récidivante devenait douloureuse ou gênante pour le patient ou si la perte de mobilité articulaire affectait la fonction[1].
La seconde raison de cette variabilité est l'absence de gold standard, avec des techniques chirurgicales variables selon le chirurgien et adaptée à la morphologie de la POAN, son envahissement local et le résultat fonctionnel attendu. Le management péri-opératoire et postopératoire est le plus souvent centre dépendant[52]. Dans la plupart des études une rééducation précoce après la chirurgie est entreprise[3]. Cependant, dans notre centre à l'hôpital Raymond Poincaré, nous décalons généralement le début des mobilisations articulaires à 1 semaine postopératoire, en raison de l'inflammation locale (principalement autour des muscles péri articulaires de hanche) qui semble avoir un impact important sur la formation de POANs[15]. Il a également été décidé de donner un traitement préventif par anti inflammatoire en postopératoire durant au moins une semaine.
Enfin, un suivi non standardisé peut expliquer les variations dans les taux de récidives[1]
Une revue de la littérature a été réalisée afin de déterminer l'impact d'une chirurgie relativement précoce sur le taux de récidive et la mobilité articulaire[73]. Le taux de récidive global rapporté dans 11 études était de 19,8%. Les données actuelles ne sont pas en faveur du concept qu'une chirurgie précoce induirait une récidive ultérieure. Ippolito et al. ainsi que Genêt et al. n'ont également pas retrouvé de lien significatif entre la récidive et le délai opératoire [18] ; ni avec la localisation autour de l'articulation, le grade de Brooker ou le statut fonctionnel[52]. Genet et al., dans leur analyse de 357 patients (570 chirurgies), retrouvaient un délai moyen entre le traumatisme neurologique initial et la première chirurgie d'ablation de l'ossification hétérotopique de 15,7 mois[4]. Les effets indésirables principaux étaient le sepsis (3.0%) et la récidive de la POAN (5.8%). Au total, 27 patients (dont 15 avec des POANs multi-sites) eurent une récidive et 4 patients (tous avec des POANs multi-sites) eurent 2 récidives dans 2 localisations différentes. Les récidives ne touchaient que la hanche (25 récidives) et le coude (6 récidives). La récidive n'était ni associée à l'étiologie, ni au sexe, ni aux POANs multi-sites. La récidive n'était pas non plus associée à l'âge au moment de la lésion initiale du SNC, ni au délai opératoire. Aucun des 181 patients qui bénéficièrent de chirurgie dans la première année suivant leur accident ne présentèrent de récidive au cours de leur suivi[4].
Récemment une revue de la littérature a été publiée sur la récidive postopératoire des POANs chez le patient TC, avec une comparaison des résultats de la littérature aux données de la base BANKHO[2]. Il n'a pas été mis en évidence de lien entre la récidive post chirurgicale et l'étiologie de l'atteinte neurologique, le sexe, l'âge au moment de l'accident, ainsi que le fait

d'avoir des POANs multi-sites ou une chirurgie précoce. Egalement, il n'y avait pas de lien avec les séquelles neurologiques ou l'extension locale péri articulaire.
Les statuts fonctionnels et cognitifs du patient ne doivent pas être un frein à la chirurgie car ils ne semblent pas être des facteurs de récidive des POANs[2].
Une seconde revue de la littérature s'intéressa cette fois aux facteurs de récidive postopératoire des POANs chez le patient blessé médullaire, avec la même méthode (revue de la littérature puis comparaison avec les résultats de la bande de données BANKHO). Ni le délai de prise en charge chirurgicale ni l'extension de l'ossification hétérotopique n'affectaient la récidive postopératoire des POANs gênantes[1].
La durée de la période de coma et le déficit neurologique du patient ont été retrouvés comme étant des facteurs prédictifs négatifs significatifs pour le taux de récidive et le résultat fonctionnel[73].
Garland et al., dans une étude descriptive, retrouvaient une relation significative entre le volume de l'ossification hétérotopique de hanche et le risque de récidive après lésion médullaire [20]. Cependant, cette étude a été réalisée dans les années 1980 sans analyse statistique.
Le délai de récidive après chirurgie semble être le même que celui de la POAN initiale : dans les 3 premiers mois d'après Gacon[74] et Ippolito[18] et entre 3 et 6 semaines pour Stover [21].

*i) **Traitements existants des ostéomes***

Il existe 4 types différents de traitements pour la prise en charge des POANs :

- Les thérapeutiques médicamenteuses, dont le but est l'inhibition de l'ostéoformation. Parmi elles, on retrouve les biphosphonates (étidronate), les AINS, et les AVK ;
- Les techniques non médicamenteuses telles que les mobilisations articulaires et les impulsions électromagnétiques à faible intensité ;
- La chirurgie ;
- La radiothérapie.

Dans une revue systématique sur le traitement des POANs chez le patient neurologique (TC et BM) réalisée par Aubut & al.[8], 26 études (12 chez les TC, 14 chez les BM) remplissaient les critères d'inclusions. Chez le blessé médullaire, les AINS montraient la plus grande efficacité pour la prévention des POANs quand ils étaient administrés rapidement après la lésion médullaire et les biphosphonates étaient la stratégie de traitement la plus efficace. Dans la population des cérébro-lésés, l'ablation chirurgicale était le traitement le plus efficace.
Cependant, les 2 traitements les mieux établis sont les AINS et la radiothérapie. Ces deux thérapeutiques agissent en inhibant la conversion des cellules souches mésenchymateuses (CSM) en ostéoblastes dans les tissus atteints[27].
Comme nous allons le voir ci-dessous, les traitements médicamenteux pour la prévention et le traitement des POANs ne sont pas très efficaces, notamment en raison du retard diagnostic ainsi que du défaut de facteurs de risque bien établis. Le diagnostic est particulièrement difficile à la phase aigüe du développement de la POAN, comme nous l'avons vu ci-dessus, en raison de la sévérité de la condition générale du patient. Ainsi, que ce soit les déficits moteurs, sensitifs et cognitifs après lésion du SNC, les signes non spécifiques de POANs et la corrélation radio-clinique pauvre, tous réduisent la sensibilité d'un diagnostic précoce[1].

iii. <u>Biphosphonates</u>

L'étidronate, largement utilisé dans les années 80, a démontré in vivo son rôle dans l'inhibition de la formation osseuse des ossifications hétérotopiques[75]. Il a été utilisé chez l'homme dans les années 70-80 avec des résultats initiaux encourageants : diminution de l'apparition de POANs par rapport à un groupe placebo, ralentissement de l'évolution des

POANs déjà existantes[11,12]. Cependant, le risque de rebond à l'arrêt du traitement[13] et l'absence d'efficacité dans d'autres études s'il n'est pas donné de façon très précoce[76] ont fait que ce traitement n'est plus utilisé en pratique clinique pour la prévention ou le traitement des POANs[37].

iv. *AINS*

Deux études se sont intéressées à l'utilisation des AINS en prévention précoce des POANs après lésion médullaire.

La première, réalisée chez 33 patients, retrouvait après 21 jours de traitement par Indométhacine (débuté à 3 semaines de la lésion médullaire) un taux de POAN de 25% contre 67% dans le groupe placebo[15]. Le délai d'apparition des POANs était également retardé dans le groupe traitement.

La seconde, retrouvait, à un mois, une incidence réduite de moitié dans le groupe Rofecoxib par rapport au placebo de façon significative[14]. Cependant, en raison d'une augmentation rapportée du risque d'effets indésirables cardio-vasculaires liés à son utilisation, le Rofecoxib (Vioxx®) fut retiré du marché en 2004.

Cependant, les effets indésirables gastro-œsophagiens des AINS (gastrite, ulcère gastroduodénal, perforation gastrique) peuvent limiter leur utilisation notamment chez les patients aux ATCD d'ulcères gastriques et ayant des complications de décubitus (phlébite, embolie pulmonaire) et nécessitant donc une anticoagulation efficace. Enfin, il existe un risque augmenté de pseudarthrose après fracture, lié à l'indométhacine[16].

Les autres études s'intéressant aux AINS dans le traitement des POAs sont soit conduites en post chirurgie de résection POA seule, soit comparées à la radiothérapie.

v. *AVK*

Dans une étude observationnelle rétrospective, aucun des 33 patients traités par warfarin (Coumadine) parmi 227 patients ayant une lésion médullaire ne développa de POAN[77]. Cependant le trop faible suivi (moins de 6 semaines) et le design de l'étude ne permettent pas d'envisager les AVK comme un traitement préventif des POANs, ce type de traitement ayant d'ailleurs de nombreux effets indésirables potentiellement gravissimes.

vi. *Mobilisations articulaires*

La physiothérapie, qui ne doit pas être forcée ou induire des douleurs, aide à conserver les amplitudes articulaires et ralentit le processus d'ankylose articulaire[78,79] avec comme but de garder une amplitude articulaire fonctionnelle en attendant la chirurgie[78].

Une mobilisation postopératoire est essentielle, soit faite de façon manuelle, soit en utilisant des arthromoteurs[79]. Elle peut être soit initiée de façon précoce[3], soit retardée d'une semaine après l'intervention comme c'est le cas dans notre unité. L'hypothèse est que l'inflammation locale (surtout au niveau des muscles péri articulaires) semble avoir un impact sur la formation de POANs[15]. Ainsi les patients sont laissés au repos durant 1 semaine et reçoivent durant cette période un traitement anti inflammatoire[1].

vii. *Impulsions électromagnétiques à faible intensité*

Un essai contrôlé-randomisé réalisée par Durovic et al[80] a retrouvé une incidence significativement plus élevée de POANs dans le groupe mobilisations passives seules que dans le groupe avec les impulsions associées aux mobilisations.

viii. *La radiothérapie*

Voir chapitre suivant.

ix. *Chirurgie*

Les indications chirurgicales sont liées à des considérations de fonction, d'hygiène, comme l'accès au périnée dans le cas d'une abduction limitée gênant la toilette et les mictions, des douleurs ainsi qu'une compression nerveuse ou vasculaire.

Encore aujourd'hui, le seul traitement validé et efficace reste la chirurgie pour l'ablation des ossifications hétérotopiques[6,4,81]. Elle permet une amélioration des mobilités articulaires[2,10,17], ainsi que de la fonction passive et active[10,18] (par exemple l'hygiène du périnée ou axillaire), diminue la douleur[10,18,19] (par la décompression nerveuse) et améliore l'évolution des escarres[10]. L'*image 4* correspond à une pièce d'exérèse chirurgicale de POAN.

Comme décrit précédemment, les indications chirurgicales ont récemment changé. On a longtemps pensé que la résection des POANs ne devait pas être réalisée avant qu'elles soient arrivées à maturation[17,82]. Cependant, aucune étude contrôlée randomisée adéquate n'a été réalisée pour confirmer ce principe et la résection d'une ossification hétérotopique immature n'est pas prédictive d'un taux plus élevé de récidive[19,73,83,84]. Le délai par rapport à l'accident ne semble pas être un facteur déterminant étant donné que la maturité des POANs n'influe pas sur la récidive[1,2,6,19]. De plus, un délai chirurgical allongé entraine une ankylose qui est de mauvais pronostic pour la récupération fonctionnelle[85].

La chirurgie d'exérèse peut être réalisée chez des patients avec une atteinte neurologique étendue dès que les comorbidités sont sous contrôle[6,79,81], même chez les patients avec un handicap neurologique majeur lié à leur atteinte initiale (TC par exemple)[4].

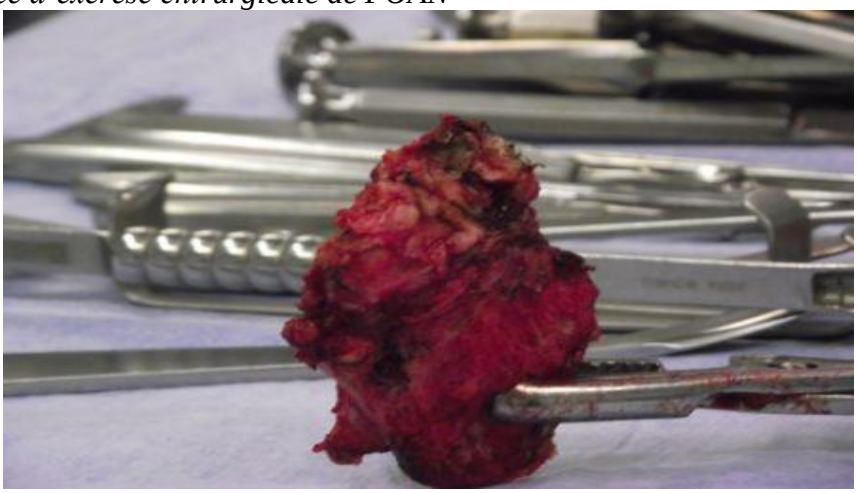
Le scanner est essentiel pour déterminer la densité minérale osseuse ainsi que les lésions intra articulaires. De plus, grâce aux reconstructions en 3 dimensions, il peut être utilisé pour évaluer la proximité de l'ostéome avec les structures neuro vasculaires et ainsi guider le choix de l'approche chirurgicale [81].

Genêt et al. ont étudié l'impact d'une intervention chirurgicale tardive sur la POAN de hanche après lésion neurologique d'origine traumatique[81]. Ils ont mis en évidence que la perte de mobilité avant ankylose était un facteur plus important que la maturité de ce dernier pour décider du moment de l'intervention. Une intervention précoce minimise l'envahissement et les lésions intra articulaires, la déminéralisation, ainsi que les complications post chirurgicales telles que les fractures per ou postopératoires[2,58,81] sans augmenter le risque de récidive.

Parmi les 24 patients qui ont bénéficié d'une chirurgie pour POAN du coude, Lazarus et al. ont montré qu'un long délai chirurgical était un facteur prédictif négatif de la récupération de la mobilité articulaire[86].

La résection chirurgicale de l'ossification hétérotopique est suivie de mesures prophylactiques, étant donné sa tendance à récidiver.

Image 4 : pièce d'exérèse chirurgicale de POAN



2) La radiothérapie

a) Indications non oncologiques de la radiothérapie

Il n'y a pas eu de modification majeure des indications en 2014 par rapport à 2005 suite au congrès international de Nice de l'*European society for therapeutic radiology and oncology.*
La prévention de la formation d'ostéomes ainsi que les cicatrices chéloïdes restent des indications classiques, tout comme les malformations cérébrales artério-veineuses (la radiothérapie fait partie avec la chirurgie et l'embolisation des traitements de référence), alors que le traitement de la dégénérescence maculaire ainsi que la prévention des re-sténoses coronariennes sont maintenant de l'histoire ancienne[87].
L'utilisation de la radiothérapie pour des pathologies non malignes est variable d'un pays à l'autre et est différente d'un centre à l'autre dans un même pays.

b) La radiothérapie et son utilisation pour la prévention et le traitement des POAs

i. Généralités sur la radiothérapie et son utilisation pour la prévention des POAs

Le mécanisme exact d'action de la radiothérapie n'est pas connu de manière certaine. On pense qu'elle interfère sur la différenciation des cellules mésenchymateuses pluripotentes en ostéoblastes et en cellules précurseurs osseuses[88]. L'irradiation diminue également la perception douloureuse en inhibant l'inflammation tissulaire et en abolissant les récepteurs à la douleur[71]. In vitro, Dudziak et al retrouvait une diminution dose dépendante de l'expression de TGF β1 (*transforming growth factor*) et de VEGF (*vascular endothelial growth factor*) après irradiations d'ostéoblastes[89].
Cooley & Goss et Craven & Urist ont été les premiers à démontrer l'influence inhibitrice des radiations ionisantes sur la réparation osseuse et la croissance chez les rats. En 1958 ils ont démontré que l'administration d'une dose unique de 30 Gy sur un os fracturé dans la première semaine diminuait la réparation osseuse[90]. En 1971, ils ont réalisé des études en détaillant l'impact de la radiothérapie sur les POAs après implantation d'une matrice osseuse décalcifiée dans la patte arrière de rats. Les rats irradiés dans la première semaine après l'implantation avaient une formation osseuse nettement réduite, alors qu'une irradiation dans la 2ème semaine ne modifiait pas la formation osseuse en comparaison des contrôles n'ayant pas été irradiés[91]. Ces auteurs ont émis l'hypothèse que les cellules ostéoprogénitrices primaires, mises en jeu dans la réparation osseuse, étaient plus radiosensibles que les cellules plus matures ou différenciées apparaissant secondairement.
En 1952, Neuhauser *et al.*[92] ont documenté l'impact des radiations, à des doses supérieures à 20 Gy, sur la croissance vertébrale chez l'enfant.
Coventry *et al.*[93] ont choisi la dose de 20 Gy en 10 fractions dans le but de déterminer si la radiothérapie pouvait être utilisée en prévention des POAs après chirurgie de hanche chez des patients à haut risque. Aucune POA de haut grade n'a été retrouvée parmi les 48 hanches radiothérapées.
L'étape suivante a été de poursuivre avec des doses réduites, notamment en raison de la prise de conscience par rapport aux tumeurs radio induites. Sylvester et al.[94], dans une étude rétrospective comparant des patients ayant reçu 20 Gy en 10 fractions par rapport à 10 Gy en 5 fractions, ont retrouvé une efficacité similaire de ces deux protocoles.
Lo *et al.*[95], via des séries rétrospectives, n'ont pas retrouvé de formation d'ossifications hétérotopiques de hauts grades (Brooker 3 et 4) après irradiation par une dose unique après PTH chez des patients considérés à haut risque de POAs.
Pellegrini *et al.*[96] ont plus tard exploré l'efficacité d'une dose unique de radiothérapie pour prévenir l'apparition de POAs après PTH par rapport à des doses fractionnées, dans une étude

randomisée et prospective. Les POAs (de n'importe quel grade) se développaient dans 21% des hanches recevant 10 ou 8 Gy.
La diminution des doses s'est révélée inefficace pour prévenir l'apparition de POAs[97,98].

ii. Modèles animaux d'utilisation de la radiothérapie en prévention des POAs

En dehors des études de Cooley & Goss[90] et de Craven & Urist[91], il existe dans la littérature différents modèles animaux pour étudier les effets de la radiothérapie sur le remodelage osseux ainsi que sur son utilisation pour la prévention des POAs.
Kantorowitz *et al.*[99], les premiers, se sont intéressés à l'apport de la radiothérapie délivrée en préopératoire chez les rats. Il n'y avait pas de différence de fréquence des POAs entre le groupe irradiation à 1h préopératoire versus 2 jours postopératoire (5.3% vs. 7.1%). Cependant, dans le groupe postopératoire, la formation osseuse était significativement plus importante (12.6%).
Schneider et al. ont développé un modèle animal de formation de POA et ont étudié l'effet de la radiothérapie[100]. 800 cGy à 24 heures postopératoire était la dose minimale efficace pour prévenir l'apparition de POA. Ils retrouvèrent également une augmentation du grade de la POA en rapport avec une diminution de l'intervalle préopératoire, avec une différence significative entre la radiothérapie à 24h versus 4h préopératoire.
Arnold et al.[101] n'ont pas retrouvé de différence concernant l'effet d'une irradiation en dose unique durant les 3 premiers jours postopératoire par rapport à une irradiation préopératoire sur la reconstruction osseuse. Cependant, après un délai de 4 jours, il n'y avait plus d'effet sur la réparation osseuse, même après des hautes doses.
La comparaison par Esnwein et al. de 2 protocoles de radiothérapie de doses théoriques équivalentes[102] (irradiation par une dose unique de 7 Gy vs 5 fractions de 2 Gy chez le rats) a montré, au niveau histologique, quantitativement plus de néoformation osseuse chez les rats contrôles non radiothérapés que dans les groupes irradiés. La radiothérapie fractionnée entrainait une diminution plus importante de la formation d'ostéome par rapport à une irradiation en dose unique ($p < 0.001$). En comparaison au contenu calcique des implants non exposés à la radiothérapie, une irradiation unique induisait une réduction de 27.5%, alors qu'avec une irradiation fractionnée, on obtenait une réduction de 66.9%.
Les aspects enzymatiques et histologiques d'une irradiation unique par 1 x 7 Gray (Gy) en comparaison à une irradiation fractionnée par 5 x 2 Gy ont également été examinés[103]. On observait, dans les groupes irradiés, un retard dans l'augmentation du taux de phosphatases alcalines, et les valeurs maximales étaient plus basses que dans le groupe sans irradiation. Tous les résultats étaient plus manifestes dans le groupe irradiation fractionnée que dans le groupe irradiation unique. Les études histologiques mettaient en évidence des dommages dans la population des cellules souches mésenchymateuses par l'irradiation alors que l'effet sur les ostéoblastes, ostéoclastes et chondroblastes était moindre.
Dans un modèle expérimental pour prévenir la formation de POAs après chirurgie de hanche chez le lapin, une irradiation délivrée à 24h préopératoire était significativement plus efficace que l'irradiation délivrée à 4h et 72h avant la chirurgie ($p < 0.05$). Le pourcentage d'ossifications hétérotopiques de hauts grades était également significativement plus bas que dans les autres groupes[104].
Enfin en comparant une irradiation centrée sur la hanche et les muscles abducteurs à une irradiation centrée sur la tige fémorale, il a été mis en évidence que le grade moyen des POAs pour le groupe irradié au niveau de la hanche était significativement plus grand que pour le groupe irradié au niveau fémoral[105].

iii. Radiothérapie et traitement des POAs de hanche en orthopédie

La littérature sur la radiothérapie en prévention de l'apparition d'ossifications hétérotopiques après PTH ou ostéosynthèse suite à une fracture trochantérienne est riche.

Dans une étude prospective ayant pour objectif d'analyser l'efficacité d'une irradiation en préopératoire, la veille de l'intervention chirurgicale, 416 patients (462 hanches) ont reçu au niveau de la hanche opérée une dose unique de 7 Gy. Par comparaison de radiographies pré puis postopératoires, la radiothérapie préopératoire s'était avérée être un traitement préventif efficace pour réduire la survenue globale de POAs ainsi que la survenue de POAs avec retentissement clinique (Brooker grade 3 ou 4)[106].

Seegenschmiedt et al. n'ont pas retrouvé de différence en termes de prévention de POAs avec retentissement clinique, ni en termes de complications péri et postopératoires chez des patients bénéficiant d'une chirurgie de PTH en association soit avec une dose unique de 7 Gy dans les 4 heures préopératoires soit avec cinq fractions de 3.5 Gy (dose totale de 17.5 Gy) en postopératoire[107]. Chez des patients considérés à haut risque de développer des POAs après une chirurgie de hanche, une irradiation par dose unique de 800 cGy se révéla être efficace pour prévenir la survenue de POAs, sans compromettre la fixation précoce de l'implant non cimenté. Après un suivi minimum de 6 mois, seulement 21% des patients développèrent des ossifications hétérotopiques (pourcentage identique dans le groupe irradiation unique et irradiation de 1000 cGy en doses fractionnées)[96].

Si la radiothérapie est la stratégie choisie pour la prophylaxie des POAs, un traitement par dose unique de 7-8 Gy en pré ou postopératoire semble optimal[27]. Comparé à une radiothérapie fractionnée, une dose unique a comme avantages de causer moins de douleurs et de diminuer le risque de retard de consolidation osseuse.

Dans leurs 2 essais randomisés chez 410 patients en utilisant une radiothérapie pré ou postopératoire, Seegenschmiedt et al. ont démontré une efficacité égale de ces 2 techniques. Ils n'ont pas mis en évidence d'augmentation des complications péri et postopératoires dans le groupe irradiation préopératoire, ni même de complication à long terme[108]. Archdeacon et al. n'ont pas retrouvé non plus de différence de fréquence d'apparition et de sévérité des POAs entre les groupes irradiés en pré ou postopératoire[109], de même que Gregoritch *et al.*[110] dans une étude contrôlée et randomisée. En utilisant une dose unique de 7 à 8 Gy, le taux global d'incidence des POAs était entre 26 et 28% et le taux de POAs de haut grade similaire entre les 2 groupes de traitement (entre 2 et 5%).

Ces résultats sont importants, en termes de confort du patient, de facilité de traitement et évite des complications possibles liées au transport du patient en postopératoire à l'unité de radiothérapie la plus proche.

Popovic et al. [25] et Milakovic et al. [26] ont chacun publié une revue systématique de la littérature pour évaluer l'utilisation de la radiothérapie en prévention de la survenue des POAs en post chirurgie ou en post fracture, ainsi que pour la prévention des récidives après résection chirurgicale. Un total de 5464[25] et 1253[26] sites traités ont été inclus.

Ils ont retrouvé des résultats similaires concernant la localisation des sites irradiés (hanche dans 97.7% des cas). La dose prescrite la régulièrement était 700 cGy en dose unique (20[26] à 61%[25] des cas), avec une irradiation postopératoire le plus souvent (61.6%[25]). Il existait une grande variabilité dans la prescription de dose de radiothérapie ((moyenne ± SD: 816.2 cGy ± 2421.1; médiane : 700 cGy (500–2000); amplitude de doses : 200–800). 24.8% à 34,1% des sites développaient au moins une POA après n'importe quelle dose de radiothérapie. Le pourcentage moyen de sites développant une POA de bas grade (Brooker 1 ou 2) était 22.1%, alors que le pourcentage de POA de haut grade (Brooker 3 ou 4) n'était que de 4%. Pour la progression globale des POAs et pour les grades 1 ou 2, des doses fractionnées étaient statistiquement supérieures aux doses uniques[26]. Même si cette différence existe en clinique, en pratique, une dose unique de radiothérapie permet de minimiser les visites au centre de

radiothérapie et diminuer ainsi la charge liée à des irradiations multiples, d'autant plus si le pronostic et le statut de performance du patient sont pauvres. Il n'y avait pas de corrélation statistiquement significative entre le statut pré ou postopératoire de l'irradiation et le pourcentage de site développant des POAs tous grades confondus et de hauts grades (Brooker 3 et 4)[25].
Après ajustement sur le site irradié, il n'y avait pas de relation statistiquement significative entre le pourcentage de site développant des POAs et la dose d'irradiation (p = 0.1). Les sites avec un antécédent de POA avaient plus de risques de développer une récidive que les sites sans antécédent (p = 0.04)[25].
Mourad s'est intéressé à l'utilisation de la radiothérapie basée sur la tomographie informatisée et a retrouvé une amélioration des différents critères : incidence des POAs diminuée (6,6% vs 24,6%, p<0,001), prévalence des POAs de hauts grades diminuée également (2,2% vs 10,8%)[111]. Ainsi, une planification en 3D par scanner permettait un positionnement plus précis, une délimitation des tissus mous à haut risque autour du foyer chirurgical et la conception d'une fenêtre d'irradiation. La dosimétrie peut ainsi être adaptée au champ à irradier. Il n'est pas surprenant qu'une définition précise en 3 dimensions des tissus cibles génère un plan thérapeutique précis permettant de délivrer la dose nécessaire à la zone considérée comme cliniquement à risque de développer une POA.

iv. <u>Radiothérapie et fracture d'épaule ou de coude</u>

Une irradiation de 700cGy, en dose unique, administrée dans les 72h après une chirurgie d'ostéosynthèse pour fracture du coude, peut jouer un rôle dans l'augmentation du taux de pseudarthrose au niveau du site fracturaire ou de l'ostéotomie olécranienne[112].
A 12 mois d'une irradiation post chirurgicale suite à un traumatisme à haute énergie[113], 10 des 11 patients ne présentaient pas de limitations fonctionnelles, trois ont développé des POAs sur les radiographies de suivi, mais seulement un a présenté des limitations fonctionnelles en rapport avec l'ossification hétérotopique. Il n'a pas été retrouvé de complication en lien à la radiothérapie, notamment concernant la réparation osseuse au niveau du site de la fracture.
Parmi les 36 patients dans l'étude de Robinson et al.[114] ayant bénéficié d'une chirurgie du coude, seulement 3 patients ont développé après l'irradiation, au suivi radiographique, de nouvelles ossifications hétérotopiques.
Ploumis & al. ont publié une revue systématique de la littérature au sujet de la radiothérapie pour la prévention des POAs du coude[115]. Ils concluaient qu'il n'y avait pas dans la littérature de preuve cohérente, de haute qualité, sur la sécurité et l'efficacité de la radiothérapie pour la prévention des POAs du coude. Ainsi, il n'est pas recommandé de l'utiliser en première intention.
Les données sur les POAs d'épaule sont également assez pauvres. L'incidence des POAs d'épaule varie largement selon les différents articles publiés. Elle va de 1 à 3 % chez les patients brulés et présentant les luxations d'épaules isolées pour atteindre 15 à 20% dans les fractures-luxations ou dans le cas de lésions de l'épaule associées à un traumatisme crânien, une lésion médullaire, un polytraumatisme[58]. Il a même été reporté une prévalence des POANs jusqu'à 89% chez les patients avec une lésion de l'épaule concomitante d'un traumatisme crânien[58].

c) Radiothérapie et prévention des récidives de POANs

Comme nous venons de le voir ci-dessus, l'effet prophylactique de la radiothérapie est bien connu et décrit après une chirurgie de hanche, mais son utilisation dans le cas de POAs liée à une atteinte du SNC (POANs) est insuffisamment documentée[6]. La radiothérapie ne constitue pas un traitement établi pour la prévention des POANs chez les patients avec lésion médullaire car aucune investigation systématique n'a été publiée.

Un article rapporte les résultats de la résection chirurgicale de POANs associée à une irradiation postopératoire. Les excellents résultats de cette combinaison de traitements (récidive clinique significative retrouvée chez 10% des patients, avec une durée de suivi moyenne post chirurgie de 4,2 ans) étaient attribués partiellement à l'utilisation des rayons[116]. Cependant, les doses et techniques utilisées n'étaient pas détaillées et il n'y avait pas d'information donnée concernant l'indication de la radiothérapie et la sélection des patients.
L'utilisation de la radiothérapie en première intention chez les patients avec lésion médullaire est encore plus rare : un *case report* décrit le cas de deux patients avec POANs volumineuses chez qui une irradiation avait été réalisée comme traitement de première intention[117]. La radiothérapie n'avait pas permis de faire régresser les POANs. Cependant les 2 patients ont été moins douloureux et leur mobilité articulaire améliorée.
Sautter-Bihl & al.[118,119] ont irradié des patients blessés médullaires au niveau de 58 articulations comme traitement primaire au moment de la phase inflammatoire de la formation des POANs (groupe 1) et au niveau de 12 hanches après résection chirurgicale des POANs (groupe 2). Dans le groupe 1, il y avait une absence de progression chez 72% des patients et dans le groupe 2 aucune récidive chez 73% des patients. Il n'a pas été observé de régression radiologique évidente. Le but de cette étude était double : rechercher si une radiothérapie administrée rapidement après la lésion neurologique prévenait l'apparition de POANs et évaluer si l'utilisation en post résection de POANs permettait d'éviter les récidives. Cependant, le manque d'homogénéité entre les protocoles concernant les doses et le fractionnement limitait l'interprétation des résultats.
Cipriano et al., dans une étude cas-témoins[43], se sont intéressés aux effets d'une prophylaxie par radiothérapie chez des patients présentant des POANs suite à une lésion neurologique. La sélection des patients n'a pas été faite en aveugle et les patients à plus haut risque de récidive étaient généralement assignés au groupe traitement. Les doses standards de radiothérapie (700 cGy) n'ont pas permis pas de diminuer le taux de récidive ; au contraire, le taux de récidive de POANs a été plus élevé dans le groupe traitement, nécessitant une révision du protocole de l'étude (15% de récidive dans le groupe traitement contre 5.1% dans le groupe contrôle). De plus, les patients irradiés ne parvenaient pas à maintenir leurs mobilités articulaires péri opératoires au cours du temps. L'incidence du retard de cicatrisation était la même dans les 2 groupes (12,5-12,8%), et pas d'autres effets indésirables ou complications n'ont été rapportés. Les résultats de cette étude cas-témoins n'étaient pas en faveur de l'utilisation de la radiothérapie pour la prévention des récidives de POANs après leur résection chez les patients à haut risque.

d) Radiothérapie versus AINS pour la prévention des POAs

L'efficacité de l'indométhacine (AINS), pour la prévention des POAs, a été comparé à la radiothérapie dans une étude prospective randomisée par Burd *et al*[16]. Les patients recevaient soit 800 cGy en une fraction dans les 3 jours postopératoires, soit 6 semaines de traitement oral par indométhacine 3 fois par jour, débuté dans les 24 heures postopératoires. Des POAs de grades 3 ou 4 apparaissaient chez 14% des patients dans le groupe indométhacine contre 7% des patients dans le groupe radiothérapie. Cependant cette différence n'était pas statistiquement significative. Les auteurs ont noté un défaut de consolidation osseuse plus important dans le groupe indométhacine que dans le groupe radiothérapie.
On retrouve 4 méta-analyses comparant les effets de la radiothérapie par rapport aux AINS :

- Dans une méta-analyse de 1295 patients (9 études) en post PTH, Vavken et al.[22] n'ont pas retrouvé de différence statistiquement et cliniquement significative entre les patients recevant de l'indométhacine et les patients bénéficiant de radiothérapie pour la prévention des POAs. Il n'y avait également pas de différence statistiquement significative lorsque l'on s'intéressait aux effets indésirables.

- Dans une autre méta-analyse de 384 patients (6 études) après chirurgie de fractures acétabulaires, il était retrouvé une incidence de POAs significativement plus basse dans le groupe irradié (5 sur 160 vs 20 sur 224) (p = 0.034). Cependant, les auteurs ont concédé que la qualité des études disponibles ne permettait pas de réaliser une bonne méta-analyse[24].
- Pakos & Al[23] ont conduit une méta-analyse de 7 études randomisées (*n* = 1143 patients) comparant donc la radiothérapie aux AINS en prévention des POAs après interventions sur la hanche. Ils ont démontré que la radiothérapie était plus efficace que les AINS pour la prévention des POAs avec retentissement clinique (grade 3 ou 4 de Brooker). Cependant, la différence de risque absolu n'était que de 1,2%. Les analyses en sous-groupes retrouvaient une relation effet/dose significative : 6 Gy était aussi efficace que les AINS, alors qu'une augmentation des doses de radiothérapie était plus efficace.
- Dans la dernière méta-analyse comparant la prévention des POAs après ORIF ou fracture acétabulaire, le risque de POAs après radiothérapie seule était de 27%, après indométhacine seule de 37% et la combinaison de ces 2 thérapeutiques faisait chuter le risque à 12%. En l'absence de prophylaxie post-chirurgicale, le taux de POAs s'élevait à 58%[9].

Pakos & al. ont expérimenté un protocole thérapeutique combiné : radiothérapie à dose unique de 7 Gy réalisée en postopératoire associé à 75 mg d'indométhacine durant 15 jours[120]. Ce protocole était efficace pour prévenir l'apparition de POA après PTH : à un an, le taux de POA sur les radiographies de contrôle était de 20,4%, mais seulement 1 patient parmi les 54 a développé une POA avec retentissement clinique. Cependant, l'évaluation de l'efficacité de ce protocole par rapport à la radiothérapie ou aux AINS seuls n'a pas été testée.

A noter que Banovac a rapporté l'efficacité de l'étidronate (biphosphonate) pour prévenir l'apparition des ossifications hétérotopiques chez 72% des patients traités[121]. Excepté les considérations efficacité/coût, une dose unique de radiothérapie semble plus facile à mettre en place qu'un traitement de 6 mois.

3) Risques et effets secondaires de la radiothérapie

Nous distinguerons d'une part les effets indésirables aigus de la radiothérapie, majoritairement dans la période postopératoire, qui sont marqués par le défaut de cicatrisation, l'inflammation, l'hématome et l'infection postopératoire (effets qui ne sont pas spécifiques de la radiothérapie) et, d'autre part, les effets indésirables à moyen et long terme, à savoir le risque oncologique et les effets sur la fertilité.

*a) **Radio toxicité aigue***

Dans l'étude de Seegenschmiedt et al., la toxicité aigüe de la radiothérapie prophylactique avait été minime et, dans la plupart des cas, restreinte à la période postopératoire immédiate. Les taux d'hématome plus important et d'œdème étaient dans les normes attendues des incidences reportées dans les séries impliquant uniquement une chirurgie de hanche à haut risque[107]. Une reprise chirurgicale avait été nécessaire uniquement chez 9% des patients (n=4) ; dans 3 cas il s'agissait d'évacuer un hématome volumineux douloureux, dans 1 cas de retirer une prothèse infectée. Il n'avait pas été retrouvé de différence entre les groupes irradiation pré et postopératoire.
Le défaut de consolidation du trochanter après PTH a été démontré comme un effet indésirable potentiel de la radiothérapie. Dans les études, ce taux atteint 12 à 32% quand une

irradiation à faible dose est utilisée en postopératoire ; ces taux sont significativement plus élevés que les taux de défaut de consolidation chez des patients ne recevant pas de rayon[96]. L'utilisation d'une coque pour diminuer le risque de défaut de consolidation ne semble pas diminuer l'efficacité de la radiothérapie en prévention des POAs, bien qu'il y ait peu de données sur cette question[122].
Pour Burnet et al.[123], le risque de la radiothérapie prophylactique est faible et ce traitement est plus sûr que l'utilisation d'indométhacine. Dans l'étude de Sautter-Bihl et al.[118], aucun effet indésirable notable ne survint. Il ne fut pas observé chez les patients opérés de retard de cicatrisation.

b) ***Risques oncologiques***

i. *Généralités*

La radiothérapie peut être cancérigène via au moins 3 mécanismes :

- Comme un agent génotoxique entrainant des altérations de l'ADN et des mutations. Cependant, les études sur des ouvriers ou patients contaminés par du radium[124] ou du thorium[125] montrent clairement que la dose délivrée par une particule (370 mGy) n'est pas suffisante pour induire une tumeur et que chez les patients contaminés, un cancer radio induit n'apparait que pour des doses bien supérieures à 2 Gy[124] ;
- À des doses modérées ou hautes, l'effet destructeur des rayons sur les cellules désorganise les tissus et diminue l'efficacité des cellules régulatrices contrôlant la prolifération des cellules mutées ;
- En induisant des lésions d'irradiation chroniques (atrophie tissulaire ou anomalies d'hyperprolifération).

Le risque radio carcinologique n'est pas corrélé aux doses délivrées à certaines cellules mais à la prolifération des cellules irradiées, en accord avec les études in vitro et les données expérimentales in vivo[126].

ii. *Que nous disent les études ?*

Dans leur revue de 50 années d'expérience sur les sarcomes radio induits, Kim et al. n'ont pas rapporté de cas d'ostéosarcome ou de sarcome des tissus mous chez les patients exposés à des doses inférieures à 30 Gy[127]. Pour des doses supérieures, la médiane de l'intervalle entre l'irradiation et le diagnostic de sarcome était de 11ans environ.
Le risque, sur toute une vie, de tumeur maligne radio induite après une radiothérapie en prévention de POA est d'environ 1%[128]. Dans la méta-analyse de Pakos et Ioannidies[23], l'âge moyen des 1143 patients bénéficiant de radiothérapie était de 61 ans. Avec un délai d'apparition des tumeurs radio induites de 10 ans ou plus, il est possible que le manque de tumeurs secondaires documentées soit attribuable partiellement au nombre relativement faible de patients exposés aux radiations qui vécurent assez longtemps pour développer un second cancer. Il est cependant probable que, si plus de patients avaient été suivis sur un intervalle plus long après l'exposition aux rayons, davantage de tumeurs secondaires auraient été observées.
Dans la mise à jour des recommandations de bonnes pratiques de la radiothérapie pour causes non malignes, Seegenschmiedt et al. suggèrent que les structures potentiellement à risque comme la vessie, le rectum et le colon devraient être protégées par des caches en plomb[129].
Une méthode d'estimation du risque de transformation maligne radio-induite et d'irradiation létale au cours de la vie du patient est fournie par *l'International Commission on Radiological Protection* (ICRP)[130]. Cette dernière est largement basée sur des études épidémiologiques réalisées chez des patients irradiés par de faibles doses mais au niveau du corps entier,

notamment chez les survivants d'Hiroshima et de Nagasaki. Elle fournit une estimation du risque sur la population générale, quel que soit l'âge. Cependant, ces modèles sont conçus pour une utilisation en radioprotection. Bien qu'ils n'aient pas été prévus pour une application concernant les risques suite à une irradiation à but thérapeutique, ils apportent une méthodologie prenant en compte différents tissus et différents volumes de tissus. Ces modèles impliquent de calculer une dose moyenne par organe pour les organes à risque, et de la multiplier par un facteur pondéré selon l'organe. Il faut ensuite faire la somme de ces deux valeurs et enfin multiplier ce chiffre par un facteur de risque recommandé[130].
La méthode de l'ICRP suggère un risque de cancer variant de 1/1000 à 1/10.000 suite à une irradiation en dose unique de 7 Gy. Il existe un autre modèle d'estimation de ce risque ; il s'agit de la méthode de Trott et Kemprad[123]. On retrouve dans ce cas un risque de 1/3000. Pour les plus jeunes patients, le risque peut atteindre 1/2000 alors que pour les patients âgés, il chute à 1/6.000.
En comparaison, les risques de décès par hémorragie digestive ou perforation liées aux AINS de type Indométhacine est de 1/180 à 1/900 chez les patients âgés[123]. En l'absence de prophylaxie, le risque de décès suite à une reprise chirurgicale pour exérèse de la POA est de 1/4.000 à 1/30.000[123].
Pour Jansen et al.[131], les 3 organes avec la contribution la plus importante à la dose efficace sont le colon, les gonades et la moelle osseuse. Le risque moyen estimé sur toute la vie d'apparition d'une tumeur maligne radio induite varie de 20 à 40/1000 personnes traitées. La contribution des gonades à la dose efficace varie de 3 à 8%. A noter que la dose efficace correspond à une grandeur de radioprotection mesurant l'impact sur les tissus biologiques d'une exposition à un rayonnement ionisant. Il se définit comme la dose absorbée, à savoir l'énergie reçue par unité de masse, corrigée de facteurs sans dimension prenant en compte, d'une part, la dangerosité relative du rayonnement considéré et d'autre part, la sensibilité du tissu irradié[132]. L'unité de dose efficace est le sievert (Sv), qui équivaut à un joule par kilogramme (J/kg). L'ancienne unité, le rem, vaut 10 mSv (100 rem = 1 Sv).

iii. Sarcome radio induit (SRI)

Quelques articles ont analysé l'induction d'un sarcome par la radiothérapie. Les sarcomes sont généralement induits par des hautes doses d'irradiation (> 48 Gy). Le délai entre l'irradiation et le diagnostic peut être très long[126]. Bien que rares, les sarcomes radio induits (SRI) ont été associés à de la radiothérapie à des incidences de 0.09 à 0.11%[133].
Cahan et al. ont défini les critères suivants pour affirmer le diagnostic de SRI[134] :

- Développement néoplasique dans le champ de la radiothérapie ;
- Absence de cancer osseux pré-existant ;
- Confirmation histologique ;
- Période de latence d'au moins cinq ans.

Arlen et al. ont modifié secondairement ces critères[135] :

- Néoplasie dans les zones d'irradiations périphériques ;
- Os sans lésion ostéoblastique maligne primaire au moment de l'irradiation ;
- Inclusion des tumeurs diagnostiquées dans les 5 premières années post radiothérapie.

Le premier cas de SRI associé à une radiothérapie en prévention de POA a été décrit par Mourad et al.[136] dans une étude rétrospective sur 18 ans, englobant 1724 patients avec fractures traumatiques et traités par radiothérapie post ROFI, donnant une incidence du SRI à 0,058. Le patient avait été irradié 15 ans plus tôt par une dose unique de 7 Gy à l'âge de 37 ans, mais avait finalement développé une POA gênante au niveau de la hanche opérée. Il avait bénéficié par la suite d'une résection chirurgicale associée à une nouvelle séance de

radiothérapie de 7 Gy. Seize mois plus tard, il a présenté une douleur progressive et un œdème des tissus mous, en rapport avec un ostéosarcome.
Farris et al.[137] ont également publié le cas d'un patient victime d'un AVP moto à l'âge de 26 ans, à l'origine d'un polytraumatisme avec amputation trans-tibiale droite. Il avait reçu de la radiothérapie à la dose de 7 Gy en prophylaxie postopératoire (ostéofixation trochantérienne droite). Il a développé 11 ans plus tard un ostéosarcome de type chondroblastique qui était localisé en bordure du champ de radiothérapie.
Chargari et Cosset se sont intéressés au problème des faibles doses en radiothérapie et le risque de carcinogénèse radio-induite[138]. L'analyse de la littérature semble bien montrer qu'à l'exception des enfants, le risque de cancer radio-induit est faible (voire quasi nul pour les patients âgés), notamment avec l'utilisation des techniques modernes de traitement. Il est en tout cas bien inférieur au risque attendu à partir du modèle linéaire sans seuil de la cohorte des survivants des bombes atomiques. Un âge jeune au moment du traitement est un facteur majeur de survenue de seconds cancers. Dans la population pédiatrique, l'impact des faibles doses sur le risque de carcinogenèse est significatif et il doit entrer en considération dans le choix de la technique de traitement.
Une synthèse concernant l'utilisation de la radiothérapie au Royaume Uni pour le traitement de causes bénignes a été réalisée par la faculté d'oncologie clinique et est disponible sur le site internet du *Royal College of radiologists*[139]. Plus spécifiquement, les effets potentiels à long terme de la radiothérapie ont été étudiés en utilisant des fantômes anthropomorphiques (ou dispositif anthropomorphes) hommes et femmes. Le risque estimé de malignité survenant après une radiothérapie préventive de POA varie de 2 à 4% environ. A noter que les doses efficaces étaient 4 à 26% plus élevées dans le modèle féminin à cause d'une plus petite morphologie. Cela augmente le taux de tissus à risque d'être inclus dans le champ d'irradiation (principalement le colon, la moelle osseuse et les gonades). Comme attendu, le risque augmentait aussi en rapport avec la diminution de l'âge au moment du traitement.

iv. Secondes tumeurs malignes primitives (STMP)

Brenner et al. ont comparé le risque de secondes malignités chez 51.584 hommes traités par radiothérapie avec 70.539 hommes traités par chirurgie seule, dans le cadre du traitement d'un cancer de prostate. Dans l'ensemble, l'utilisation de la radiothérapie plutôt que de la chirurgie seule était associée à une augmentation d'une tumeur solide pour 125 patients à risque traités à 5 ans ; ce taux augmentait à 1 pour 70 patients à risque survivants plus de 10 ans[140].
Cependant, certaines critiques concernant le taux rapporté de secondes malignités peuvent être faites[141] :

- la plus grande majorité des secondes malignités étaient apparues à l'extérieur du champ d'irradiation (84%), et/ou dans les 3 années suivant la radiothérapie (97%) suggérant qu'elles n'étaient pas causées par les irradiations ;
- la plupart de ces patients avaient des habitudes de vie avec facteurs de risques prédisposants.

Tubiana et al. ont insisté sur le fait que des efforts devraient être faits pour baser la réduction des STMP sur des données solides et non sur la spéculation ou des modèles élaborés sur des hypothèses discutables concernant la relation dose carcinologie – effet[126]. Une des raisons pour laquelle l'incidence des STMP a longtemps été sous-estimée est liée au fait que le suivi des patients atteints de cancer est limité à 5-10 ans, durée durant laquelle les STMP sont rares.
Il existe 2 types de STMP : en rapport ou non avec le traitement (radiothérapie ou chimiothérapie).
4 types de STMP non liées au traitement peuvent être observées dans une cohorte de patients au cours du suivi[142,143] :

- Cancer sporadique comme dans n'importe quelle cohorte ;
- Même chez les patients traités par chirurgie seule, l'incidence des cancers est généralement plus élevée que dans la population générale. Ce taux peut être lié à des facteurs génétiques, qui ont facilité la survenue du premier cancer et qui peuvent également favoriser la STMP ;
- Des facteurs exogènes comme le tabac, l'obésité ou l'alcool ont un rôle causal dans des cancers primitifs chez plus d'un tiers des patients, et ils peuvent aussi contribuer à l'induction de STMP. Cependant, ces habitudes de vie peuvent changer après un premier cancer ;
- Les patients durant le suivi sont régulièrement réévalués sur le plan clinique et radiographique. Ainsi, des cancers de bas grades seront détectés grâce au suivi renforcé mais auraient pu rester non détectés dans la population générale.

Enfin, la relation entre les STMP avec le traitement est souvent difficile à conclure en l'absence de comparaison entre un groupe soumis à une radiothérapie, sans ou avec chimiothérapie, et un autre traité par chirurgie seule.

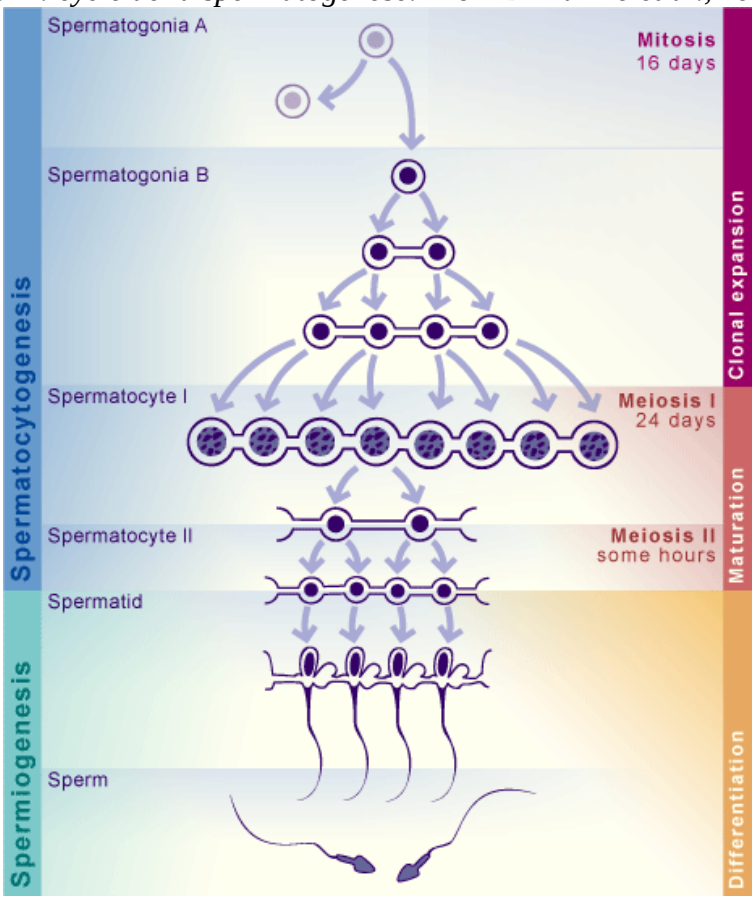
Le délai entre la radiothérapie et l'émergence d'un cancer invasif est très variable. Chez les survivants des bombes A[144], il varie de moins de 5 ans à plus de 15 ans pour la leucémie, et de 9 à 60 ans pour les tumeurs solides. Il est probablement similaire pour les STMP[145]. Ce n'est uniquement que pour les sarcomes qu'un délai inférieur à 10 ans a été rapporté.
Dans toutes les études (survivants des bombes A, accident de Chernobyl[146], patients irradiés), le risque de cancers radio induits diminue avec l'âge. A doses égales, l'incidence des STMP est plus grande chez la femme que chez l'homme. L'origine de cette différence n'est pas connue[126]. Les études démographiques ne permettent pas de fournir des informations sur la relation entre la dose locale et le risque de STMP[126].
Dietrich dans son analyse des séries de patients avec maladie de Hodgkin à l'IGR a retrouvé que la dose médiane délivrée au site développant une STMP est de 8 Gy pour les cancers cutanés, de 20 Gy pour les cancers du sein, de 25 Gy pour les cancers du poumon, de la plèvre et de la thyroïde. Elle était de 40 Gy pour les sarcomes ou les tumeurs du tractus gastro intestinal[147].
Dans l'étude cas-témoin de Rubino sur 7700 femmes traitées pour cancer du sein, l'odds ratio augmentait de 0.002[148] pour chaque dose de 1 Gy contre 0,3 chez les patientes survivantes des bombes A à âge équivalent. A cause du court suivi, le risque de STMP était probablement sous-estimé ; cependant il restait très probablement plus faible que chez les survivants de la bombe A.
On notera que les différentes études décrites ci-dessus portent sur des patients ayant reçus de la radiothérapie pour des tumeurs malignes et non bénignes comme c'est le cas pour les POAN. Sauf cas particuliers, les patients jeunes présentant des POANs n'ont pas d'antécédent personnel carcinologique, ce qui les rend moins à même de développer une STMP que les patients avec un antécédent personnel carcinologique.

*c) **Risques sur la spermatogenèse***

Une irradiation au niveau testiculaire est aussi un souci étant donné la réduction potentielle du nombre de spermatozoïdes et le risque théorique des effets héréditaires radio-induits surtout dans une population jeune en âge de procréer comme c'est le cas pour les patients blessés médullaires par cause traumatique. Il a été retrouvé que des doses aussi basses que 20 à 70 cGy induisaient une oligospermie réversible et des doses supérieures ou égales à 120 cGy sont considérées comme à risque d'azoospermie permanente[149].

Dans un abstract de Patel et al.[150], une irradiation de 800 cGy en fraction unique au niveau de la hanche pour la prévention des POAs induisait une dose testiculaire moyenne de 25.1 cGy (13–50 cGy). Un protège testicules, jouant le rôle de bouclier, permettait de réduire la dose testiculaire de 54% environ, abaissant ainsi la dose testiculaire moyenne à 11.3 cGy (3–26 cGy). Etant donné ces résultats, les auteurs recommandaient l'utilisation du protège testicules chez les hommes.
En l'absence de protection, il est recommandé d'informer les patients d'une potentielle réduction du taux de spermatozoïdes et de possibles anomalies génétiques de ces derniers durant 6 à 12 mois après la radiothérapie.
Une autre étude retrouvait un pourcentage moyen de 1,7% (0.7–3.9%) de la dose totale d'irradiation au niveau gonadique en utilisant un protège testicules, ce qui correspond pour une irradiation de 800 cGy au niveau de la hanche à une dose comprise entre 5 et 30 cGy[118].
Un modèle a été mis en place à l'université de Yale (« *Yale phantom* ») et a été utilisé pour évaluer l'oligospermie après radiothérapie pour prophylaxie de POA et évaluer la dose moyenne délivrée aux testicules : il s'agissait de 21 cGy[128]. Chez les hommes jeunes, l'ajout d'une coque testiculaire permettait de réduire cette dose à approximativement 10 cGy [131].
Chez les hommes sains, le spermogramme est endommagé après une dose testiculaire d'au moins 20–70 Gy et récupère dans les 9 semaines. Des effets permanents sur la fertilité ne sont pas vus pour des doses inférieures à 120 Gy[151].
Mestrich s'intéressa aux effets de la chimiothérapie et de la radiothérapie sur la spermatogenèse chez l'humain à partir de modèles animaux[152]. L'évolution temporelle de la diminution de production de sperme est basée sur le fait que les spermatogonies se divisant rapidement sont bien plus susceptibles d'être détruites par les radiations. Bien que les radiations agissent habituellement en tuant les cellules immédiatement par apoptose ou quand elles atteignent la prolifération ou la division, la réduction du nombre de spermatogonies de type A à leur niveau minimum après une irradiation unique par une dose comprise entre 20 et 40 cGy n'apparait pas rapidement mais plutôt progressivement en environ 21 semaines[153,154].
Les raisons de ce déclin progressif ne sont pas connues mais il est spéculé que certaines des populations de cellules souches spermatogoniales de type A non différenciées ne subissent le dommage létal que lorsqu'elles sont recrutées dans un cycle d'expansion, de maturation puis de différenciation. Il a aussi été noté que la différenciation des spermatogonies en spermatocytes était réduite durant cette période[152], ce qui est similaire au phénomène observé chez les rats et peut indiquer un dommage somatique ou au moins altérer le signal des cellules somatiques.
L'initialisation de la récupération du compte de spermatozoïdes dépend de la dose de radiation et débute à 7 mois après l'irradiation pour une dose de 100 cGy mais prend 24 mois après une irradiation de 600 cGy[153]. Le taux de spermatozoïdes réaugmente progressivement mais il faut environ 2 ans pour attendre le niveau pré-irradiation après 100 cGy[152] et encore plus longtemps en cas de dose plus élevée. Des doses élevées de radiations peuvent entrainer une azoospermie permanente, probablement en détruisant toutes les cellules souches spermatogoniales. Par exemple, après une irradiation par une dose de 10 Gy, seulement 15% des patients retrouvaient leur compte de spermatozoïdes et une fertilité[155,156]. A noter que ces chiffres peuvent être affectés par le fait que ces patients-là recevaient également du cyclophosphamide, qui possède également une toxicité gonadique. Le cycle de la spermatogenèse est repris dans la *figure 2*.

Figure 2 : cycle de la spermatogenèse. From DiMarino et al., 2013[157] *:*



Place de la radiothérapie dans le traitement de la paraostéoarthropathie neurogène de hanche chez les patients blessés médullaires ou traumatisés crâniens.

Etude de la base de données Bankho

1) Matériel et méthodes

a) Conception de l'étude

Un modèle d'étude cas-témoins a été choisi, en suivant les recommandations pour les études épidémiologiques[158], en raison du caractère rétrospectif de l'analyse et du faible nombre de patients radiothérapés dans notre base de données. Les critères d'appariement retenus étaient l'étiologie (blessé médullaire ou traumatisé crânien), le sexe et l'âge (+/- 4 ans). Les témoins ont bénéficié d'une chirurgie d'exérèse de POAN gênante après lésion neurologique centrale. Les cas ont reçu ce même traitement mais ont bénéficié en plus d'une cure de radiothérapie péri opératoire sur la région opérée. Les signes cliniques, les caractéristiques des POANs, les ATCD et l'évolution médicale des patients. Tous les patients ont été suivis dans un seul centre hospitalier universitaire.

i. Sélection des cas :

La série de cas exploités correspond à la fusion des listes de patients ayant reçu une radiothérapie à l'hôpital René Huguenin (RH) et ayant bénéficié d'une chirurgie d'exérèse de POAN à l'hôpital Raymond Poincaré (base de données BANKHO). Le centre RH est le centre de radiothérapie à proximité de l'hôpital Raymond Poincaré (4 km) et fait partie de l'institut Curie. Le protocole utilisé, dans la très grande majorité des cas, était une irradiation unique de 7,5 Gy en pré-opératoire par des Photons X de 15 ou 18 MV.

ii. Sélection des témoins :

Les témoins ont été choisis par les patients ayant bénéficié d'une chirurgie d'exérèse de POAN à l'hôpital Raymond Poincaré (base de données BANKHO) mais sans radiothérapie associée. L'assignation des témoins a été réalisée par un membre de notre équipe de recherche en fonction des critères d'appariement : chaque patient « cas » (chirurgie d'exérèse + radiothérapie associée) fut apparié avec 4 patients « témoins » (chirurgie d'exérèse sans radiothérapie associée) selon l'âge (+/- 4 ans), le sexe et la pathologie neurologique.
Les patients « cas » et les patients « témoins » ont été pris en charge dans le même service de chirurgie au sein de notre hôpital. Tous les patients inclus (cas et témoins) ont été admis durant la période allant de 1995 à 2015. Les patients admis dans notre centre sont pour la plupart jeunes, avec des pathologies neurologiques et ont un potentiel d'intégration socio-professionnelle.

iii. Critères d'inclusion :

- Patients ayant eu une indication chirurgicale pour une ablation de POAN de hanche et étant inclus dans la base de données BANKHO ;
- Etiologie neurologique : TC ou BM ;
- Localisation des POANs : hanche.

iv. Critères d'exclusion :

Nous avons décidé d'exclure de notre analyse les patients dont l'étiologie neurologique était sous-représentée (AVC, paralysie cérébrale, patients brulés), ainsi que les localisations articulaires anecdotiques autres que la hanche.

b) Base de données

La base de données « BANKHO » est développée depuis 1993 au sein de notre centre de référence pour la prise en charge du handicap, à l'hôpital Raymond Poincaré à Garches. Toutes les données démographiques, cliniques et chirurgicales des patients qui ont bénéficié d'une chirurgie d'exérèse pour POAN avec répercussions cliniques gênantes, suite à une lésion du système nerveux central, ont été recueillies.

Ce centre est considéré comme le centre de référence pour la prise en charge des POANs. Ainsi, les patients proviennent d'un bassin géographique très large : de Paris et des banlieues proches, jusqu'à l'étranger (principalement Afrique du Nord), ainsi que les DOM-TOM. Dans l'article publié en 2011 concernant 570 chirurgies d'exérèses de POANs chez 357 patients extraits de la base de données BANKHO, la répartition géographique des patients était la suivante[4] : Ile de France : 220 (63.9%); régions voisines de l'Ile de France : 41 (11.9%); régions distantes de 200 à 400 km de l'Ile de France : 22 (6.4%); à plus de 400 km de l'Ile de France : 23 (6.7%); étranger et DOM-TOM : 38 (11.1%).

Les indications chirurgicales étaient une perte des amplitudes de mouvements avec répercussions cliniques, une ankylose articulaire, des douleurs ou bien une compression nerveuse ou vasculaire. Toutes les chirurgies et l'évaluation postopératoire immédiate ont été réalisées par le même chirurgien, le Dr Philippe Denormandie.

En novembre 2009, 357 patients étaient répertoriés dans la base de données, incluant 539 exérèses chirurgicales initiales de POANs (129 multi-sites)[4]. A ce jour, 506 patients sont répertoriés dans notre base, incluant 742 exérèses chirurgicales initiales de POAN. La fréquence des étiologies dans la base BANKHO a retrouvé : traumatisme crânien (47%), lésion médullaire (20.2%), AVC (14.5%) et les anoxies cérébrales (3,4%). Enfin, un séjour prolongé en réanimation quel que soit le contexte est retrouvée chez quasiment 13% des patients. Des récidives symptomatiques nécessitant une reprise chirurgicale survenaient dans 31 cas (5.8%).

L'exploitation de cette base de données, qui poursuit son incrémentation, a permis la publication de plusieurs papiers sur le sujet depuis 2009[1,2,4,52,81,159–162].

c) Analyse statistique

L'analyse statistique a été réalisée en utilisant le logiciel "Sigma Plot" ® version 12.5. Les données ont été rapportées en tant que moyennes, médianes, déviations standards, minimum, maximum, interquartiles, nombres et pourcentages.

L'effet de la radiothérapie sur la survenue d'une récidive a été testé en utilisant un test de Chi² (ou un test exact de Fisher quand nécessaire) puis par un modèle logistique multivarié.

Les variables utilisées pour la stratification (sexe et âge) étaient les variables dépendantes. Les *odds ratio* et les *odds ratio* ajustés ont été calculés avec les intervalles de confiance à 95%. Cela a été fait pour l'ensemble de la population et pour les sous-populations BM et TC.

d) Données recueillies :

Les données démographiques et cliniques suivantes ont été recueillies : date de naissance, âge au moment de l'accident, étiologie de l'atteinte neurologique, niveau et score ASIA en cas de lésion médullaire, latéralisation de l'ostéome de hanche, localisation principale de l'ostéome, ostéomes multi sites chez un même patient ou non, date de la chirurgie de résection initiale,

récidive post résection initiale (nécessitant ou non une reprise chirurgicale), date de la dernière chirurgie d'exérèse.
Pour les patients ayant bénéficié de radiothérapie, les données suivantes ont également été rapportées : âge au moment de la radiothérapie, date de la radiothérapie, dose, fractionnement ainsi que type de radiothérapie, statut pré ou postopératoire de la radiothérapie et indication de la radiothérapie.
Enfin, le suivi en mois à partir du jour de la dernière chirurgie d'exérèse a été rapporté pour chaque patient.

e) ***Critères de jugement***

Le critère de jugement principal était l'apparition ou non d'une récidive post radiothérapie dans le groupe radiothérapie par rapport à l'apparition ou non d'une récidive post chirurgie d'exérèse dans le groupe témoin. Les critères de jugement secondaires étaient la survenue complications postopératoires toutes causes confondues et la survenue de complications postopératoires nécessitant une reprise chirurgicale du site opératoire pour sepsis.

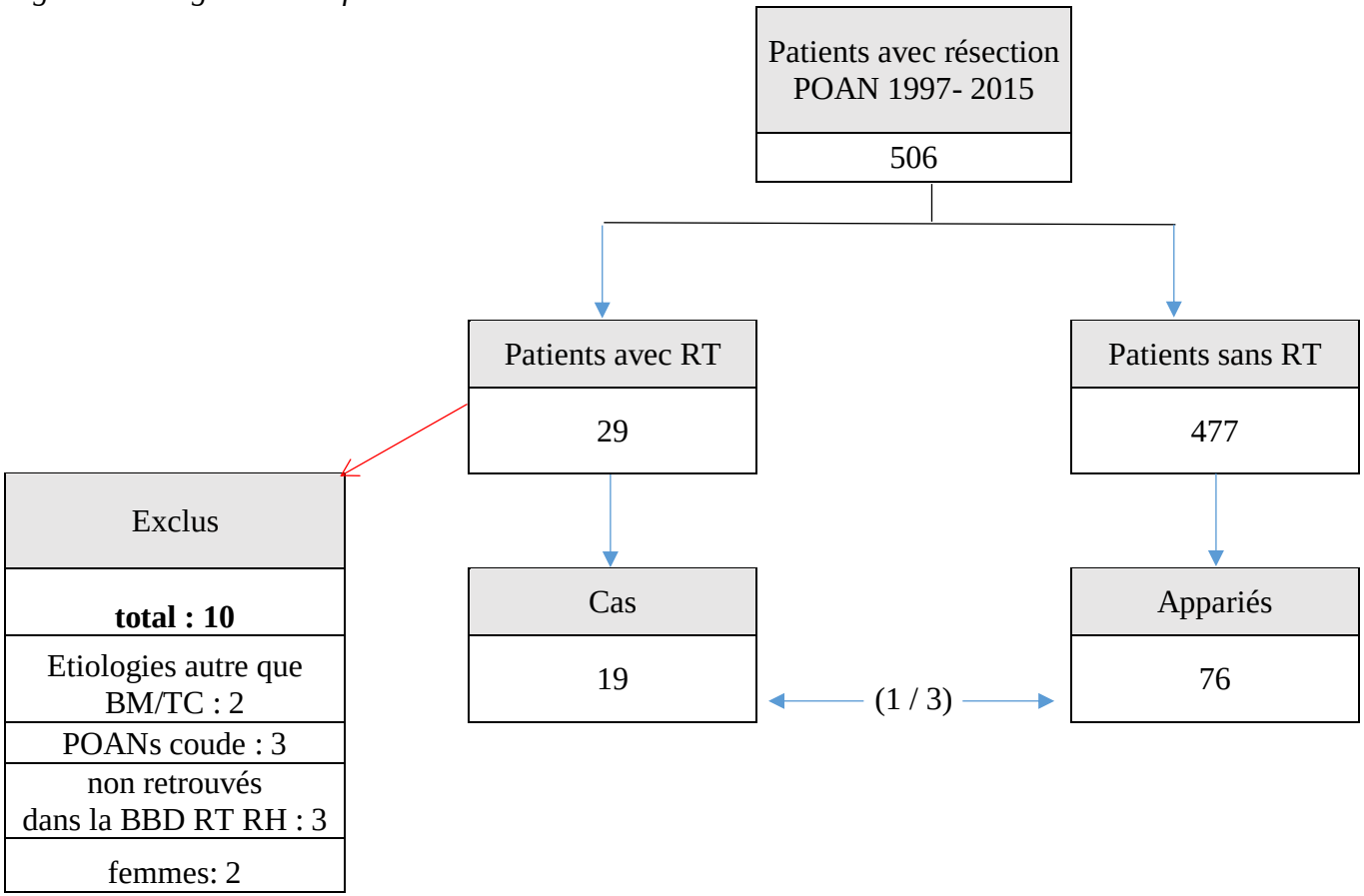
f) ***Considérations éthiques***

L'étude de la base de données BANKHO a été approuvée par le Comité de Protection des Personnes (CPP XI, Ile de France Pavillon Jacques Courtois - 2ème étage 20, rue Armagis 78105 Saint Germain en Laye Cedex. tél : 01.39.27.42.58 - fax : 01.39.27.49.01 mail : cppidf11@chi-poissy-st-germain.fr).
Il s'agit d'une étude non interventionnelle avec procédures habituelles (sans procédures additionnelles de type diagnostic, ou encadrement médical). Pour rappel, en France le consentement du patient n'est pas nécessaire pour une analyse anonyme de données rétrospectives.

g) ***Diagramme de flux***

Le diagramme de flux est présenté dans la *figure 3*.

Figure 3 : diagramme de flux



2) Résultats

a) ***Résultats généraux***

Parmi les 29 patients ayant bénéficié de radiothérapie péri opératoire, 19 dossiers médicaux ont pu être utilisés pour l'analyse statistique. 8 patients présentaient des critères d'exclusions (2 patients avec POANs de hanche mais étiologie neurologique autre que BM ou TC, 3 patients avec POANs localisés au niveau du coude, 3 patients non retrouvés dans la base de données radiothérapie RH). Les deux femmes ont également été exclues en raison de la sous-représentation des patientes de sexe féminin dans notre base de données et de l'insuffisance de témoins permettant l'analyse. Ces 19 patients ont été appariés selon le sexe, la pathologie et l'âge (+/- 4 ans) avec 76 patients témoins (1 pour 4) qui ont bénéficié d'une chirurgie de résection de POAN mais sans radiothérapie adjuvante. Parmi ces 95 patients, 55 avaient une lésion médullaire et 40 un traumatisme crânien. Le taux de récidive était de 14,7 %. 29.5% des patients ont présenté des complications postopératoires et 22.1% des patients ont dû bénéficier d'une reprise chirurgicale pour la prise en charge de ces complications.

b) ***Résultats pour le groupe « cas »***

Les 19 patients inclus ayant bénéficié de radiothérapie étaient tous des patients de sexe masculin et jeunes (âge au moment de l'accident, médiane (Q1-Q3) = 24.2 ans (21.7-31.2)). Le profil type du patient radiothérapé était le blessé médullaire (n=11, 57.9%) avec une lésion haute (cervicale (27.3%) et thoracique (72.7%)), complète (ASIA A = 81.8%), ayant des POANs multi-sites (68.4%) et présentant une récidive de l'ossification hétérotopique préalablement réséquée (78.9%). Le délai médian entre la chirurgie initiale et l'accident était de 12.6 mois (Q1-Q3 = 10-19.8). Le délai médian entre la reprise chirurgicale de récidive et la chirurgie initiale était de 19.3 mois ((Q1-Q3 = 16.2-68.1). Le *tableau 3* décrit les différentes données démographiques pour les 2 groupes (cas et témoins).

Seulement 21.1% des patients radiothérapés avaient bénéficié de radiothérapie au moment de la première résection chirurgicale. La plus grande majorité des radiothérapies était réalisée en préopératoire (89.5%) en raison d'une logistique facilitée chez ces patients difficilement transportables en postopératoire. Le protocole de 7,5 Gy en une fraction, comme recommandé dans la littérature[27], était réalisé dans 94.7% des cas. Les données spécifiques aux patients radiothérapés sont présentées dans le *tableau 4.*

10.5 % des patients (n=2) ont développé une récidive de leur POAN préalablement irradiée et réséquée. Quasiment la moitié des patients (n=9, 47%) ont présenté une complication après la résection chirurgicale et l'irradiation de l'ossification hétérotopique. Elle a nécessité à chaque fois une reprise chirurgicale avec un délai médian de 28 jours (Q1-Q3 : 23-36). Enfin, le suivi moyen des patients radiothérapés était de 11,7 mois (Q1-Q3 : 5.2-29.8).

Tableau 3 : Données démographiques, sous-groupes cas et témoins.

	Population cas (n=19)	Population témoin (n= 76)
Sexe ratio	19 hommes (100%)	76 hommes (100%)
Etiologie : BM/TC	11 (57.9%)/8 (42,1%)	44 (57.9%%)/ 32 (42,1%)
Niveau pour les BM		
cervical	3 (27,3%)	11 (25%)
thoracique	8 (72,7 %)	30 (68,2%)
lombaire	0	2 (4,5%)
Lésion médullaire complète : score ASIA =A	9 (81,8%)	32 (72,7%)
Age au moment de l'accident, médiane (Q1-Q3)	24,2 (21,7-31,2)	25,3 (20,3-31,7)
POAN multi-sites	13 (68,4%)	27 (35,5%)
Délai en mois chirurgie initiale/accident, médiane (Q1-Q3)	12,6 (10-19,8)	18 (11,7-48,4)
RT post 1ere résection	4 (21,1%)	0 (0%)
Récidive post 1ere résection	15 (78,9%)	12 (15,8%)
Récidive post 1ere résection nécessitant une reprise chirurgicale	15 (78,9%)	4 (5,3%)
Récidive symptomatique post chirurgie + radiothérapie	2 (10,5%)	12 (15,8%)
Délai en mois de la reprise chirurgicale de récidive	19,3 (16,2-68,1)	51,7 (0-0)
Complications postopératoires toutes causes confondues	9 (47,4%)	23 (30,3%)
Complications postopératoires nécessitant une reprise chirurgicale pour sepsis	9 (47,4%)	16 (21,1%)
Délai en jours reprise chirurgicale pour complication	28 (23-36)	27 (15-156)
Suivi en mois, médiane (Q1-Q3)	11,7 (5,2-29,8)	25 (4,25-87)

Tableau 4 : données détaillées, population « cas ».

	Population cas (n=19)
Age au moment de la RT, médiane (Q1-Q3)	32,3 (24,8-36,8)
Statut RT / chirurgie	
préopératoire	17 (89,5%)
postopératoire	2 (10,5%)
Dose RT : 7,5Gy/12 Gy	18 (94,7%)/1 (5,3%)
Fractionnement RT : 1/3	18 (94,7%)/1 (5,3%)

*c) **Analyse univariée***

L'analyse uni variée n'a pas révélé de relation significative entre la réalisation d'une radiothérapie péri opératoire et la survenue d'une récidive de POAN (OR= 0.63 ; IC 95% : [0,06 ; 3, 27] ; p=0,72).

Concernant les critères de jugement secondaires, il n'a pas été retrouvé de corrélation statistiquement significative entre la réalisation d'une radiothérapie péri opératoire et la survenue de complications postopératoires toutes causes confondues (OR=2.7, p=0.056). Lorsqu'on s'intéresse uniquement aux complications post opératoires ayant nécessité une reprise chirurgicale pour sepsis, on retrouve une corrélation statistiquement significative sur le groupe total (OR=4.70, IC à 95% : [1.38 ; 16.26], p<0.05). Quand on s'intéresse au sous-groupe traumatisé crânien, le lien n'est plus significatif (OR=4.00, p=0.13, IC à 95% [0.45 ; 33.39]) mais il reste significatif pour le sous-groupe blessé médullaire (OR=5.19, IC à 95% : [1.04 ; 27.90], p<0.05). Les résultats des analyses en uni variée pour le critère de jugement principal et pour les critères de jugement secondaires pour la population totale (BM+TC) ainsi que pour les sous-groupes sont présentés dans le *tableau 5*.

Tableau 5 : Résultats de l'analyse en uni variée sur le critère de jugement principal et les critères de jugement secondaires.

Critère de jugement principal : récidive

	OR	test statistique	p value	IC (95%)	Significativité (n'intègre pas le 1)
Population totale	0, 63	Test Exact de Fisher	p=0,72	[0,06 ; 3, 27]	Non significatif
BM	0.46	Test Exact de Fisher	p=0.67	[0.01 ; 4.16]	Non significatif
TC	1	Test Exact de Fisher	p=1	[0.02 ; 12.51]	Non significatif

Critère de jugement secondaire : toutes complications postopératoires confondues

	OR	test statistique	p value	IC (95%)	Significativité (n'intègre pas le 1)
Population totale	2,7	Chi²	p=0,056		Non significatif
BM	2,8	Test Exact de Fisher	p=0,16	[0.59; 13.94]	Non significatif
TC	2,5	Test Exact de Fisher	p=0,35	[0.31 ; 18.00]	Non significatif

Critère de jugement secondaire : complications postopératoires nécessitant une reprise chirurgicale pour sepsis

	OR	test statistique	p value	IC (95%)	Significativité (n'intègre pas le 1)
Population totale	4,7	Test Exact de Fisher	p =0.005	[1.38 ; 16.26]	Significatif
BM	5,19	Test Exact de Fisher	p =0.0022	[1.04 ; 27.90]	Significatif
TC	4	Test Exact de Fisher	p=0.13	[0.45 ; 33.39]	Non significatif

d) ***Régressions logistiques multiples***

Le *tableau 6* regroupe les résultats des régressions logistiques multiples sur le critère de jugement principal. Il n'a pas été retrouvé de lien entre le fait d'avoir reçu ou non une radiothérapie suite à la résection chirurgicale des POANs sur la récidive en intégrant les variables dépendantes (âge et sexe), que ce soit dans la population totale ou dans les sous-groupe BM et TC.

Tableau 6 : Résultats des régressions logistiques multiples sur le critère de jugement principal (récidive)

	OR	IC (95%)	Significativité (n'intègre pas le 1)
Population totale	0.631	0.180-3.116	Non significatif
BM	0.449	0.050-4.063	Non significatif
TC	1.039	0.096-11.214	Non significatif

3) Discussion

a) Résultats principaux

Notre étude n'a pas permis de retrouver de lien entre la récidive postopératoire de POAN chez le patient neurologique central et le fait d'avoir reçu une prophylaxie par radiothérapie.
Même si l'*odds ratio* concernant le critère de jugement principal (récidive post exérèse chirurgicale associée à une radiothérapie, OR = 0.63) montre une tendance à ce que la radiothérapie diminue le risque de récidive pour le groupe total (BM+TC), mais ce résultat n'est pas significatif. Quand on s'intéresse aux sous-groupes par pathologie, il semble que la tendance ne soit favorable que pour le sous-groupe blessé médullaire (OR = 0.45 ; non significatif (NS)) et non pour le sous-groupe traumatisé crânien (OR = 1.04 ; NS). Lorsque l'on s'intéresse uniquement au critère de jugement secondaire « complications postopératoires nécessitant une reprise chirurgicale pour sepsis », on retrouve un OR à 4.70, statistiquement significatif ($p<0.05$) pour le groupe total et le sous-groupe blessé médullaire.

b) Traitements des POANs

Il n'existe, pour le moment, pas de consensus pour la prise en charge des POANs. Le traitement curatif de référence reste la chirurgie d'exérèse[6,4,81], à réaliser dès que l'ossification hétérotopique devient cliniquement gênante et cela sans nécessité d'un délai par rapport à la lésion neurologique initiale[1,2,6,19,73,83,84]. Néanmoins, le chirurgien a besoin d'un plan de clivage afin de réaliser l'exérèse de l'ossification hétérotopique. Il existe certains traitements préventifs contre l'apparition des POANs. Les AINS, débutés dans les 3 premières semaines suivant la lésion neurologique initiale, diminuent la fréquence de survenue des POANs[15], mais leurs effets indésirables potentiels limitent leur utilisation[14,16]. Les biphosphonates, initialement prometteurs, ne sont plus utilisés en raison du risque d'effet rebond à l'arrêt du traitement[13]. La prise en charge précoce des patients dans un service adapté de MPR suite à leur lésion neurologique initiale est également un facteur déterminant pour la prévention des POANs, notamment grâce à la prise en charge des potentielles complications de décubitus telles que les infections urinaires, les escarres, la spasticité (qui sont des facteurs de risques confondants de POANs)[4].

c) Radiothérapie et traitement des POAs et POANs

L'effet prophylactique de la radiothérapie est bien décrit suite à des chirurgies orthopédiques (PTH, ROFI)[26,106,108], mais son effet sur les ossifications hétérotopiques chez le patient neurologique est insuffisamment documenté[6]. La radiothérapie peut être utilisée soit à la phase initiale du développement des POANs[47,117–119], soit en prévention des récidives après exérèse chirurgicale[43,118,119].
Dans notre centre, nous n'avons pas utilisé la radiothérapie comme traitement à la phase initiale du développement des POANs, notamment en raison du manque de preuve d'efficacité de cette technique.
L'incidence des POANs avec retentissement clinique chez le patient BM habituellement décrite dans la littérature est de l'ordre de 20%[10,57]. Récemment, Krauss et al. retrouvaient une incidence de POANs de hanches de 5,5 % chez le patient BM en réalisant durant 4 ans des échographies bimensuelles systématiques à tous les patients admis pour prise en charge d'un traumatisme médullaire sur cause traumatique. Les 2 pics de découverte des POANs étaient à 5 et 9 semaines après la lésion initiale. On note cependant que les patients présentant des lésions incomplètes ASIA C et D représentaient 49% des patients analysés. Or, il a été démontré que le caractère complet de la lésion est un facteur de risque de développement d'ossifications hétérotopiques[10,68]. Enfin, les auteurs ne se sont intéressés qu'aux POANs de hanche, sans prendre en compte les autres localisations que l'on peut retrouver chez le

paraplégique (genoux) et le tétraplégique (genoux, coudes et épaules dans une moindre mesure). De plus, il s'agit d'un diagnostic radiologique, et non de POANs avec répercussions cliniques ou de POANs gênantes avec indication chirurgicale de résection.
Très récemment en 2016, Müseler et al.[47] ont publié les résultats d'une revue rétrospective de leur cohorte de patients BM. Tous les patients BM hospitalisés entre janvier 2003 et décembre 2013 ont bénéficié d'échographies bihebdomadaires à la recherche de signes de POANs. En cas de suspicion à l'échographie, une IRM ou un TDM étaient réalisées. En 10 ans, des ossifications hétérotopiques furent diagnostiquées à l'imagerie chez 244 patients, avec la présence de POANs de hanches bilatérales chez 200 patients. L'incidence globale des patients avec POAN de hanche était de 17,55 %. Une irradiation par dose unique de 7 Gy fut réalisée dans les plus brefs délais, chez tous les patients avec confirmation TDM ou IRM de POANs (intervalle moyen de 4,9 jours). L'intervalle moyen entre la lésion médullaire et le diagnostic échographique de POAN était de 63,2 jours (SD=39,6). La répartition entre patients tétraplégiques et paraplégiques était à peu près similaire. La majorité des patients avaient un déficit complet (ASIA A dans 90% des cas) et la moyenne d'âge était de 46,4 ans (SD= 18,2).
La consultation finale de suivi a été réalisée à la sortie d'hospitalisation avec un recul moyen de 89,4 jours (SD=76) après la radiothérapie. Aucun effet secondaire important lié à la radiothérapie ne fut retrouvé. Chez 5,3 % des patients traités, une récidive de l'ossification hétérotopique fut retrouvée. Par récidive, les auteurs entendaient la présence de signes cliniques, nécessitant une nouvelle séance de radiothérapie. Toutes ces récidives survinrent chez des patients avec POANs de hanches bilatérales.
Il faut cependant nuancer le résultat principal de cette étude (développement de signes cliniques de POAN de hanche chez seulement 5,3 % des patients traités par radiothérapie précoce après la découverte de signes échographiques de POAN) d'une part, car l'évolution spontanée des POANs diagnostiquées par échographie n'est à ce jour pas connue (ainsi combien auraient évolué et eu des répercussions cliniques ?) et d'autre part, le suivi moyen de 3 mois est trop court pour bien évaluer l'absence d'apparition de signes cliniques. Enfin, les patients étaient considérés comme ayant récidivé uniquement s'ils présentaient des signes gênants de POANs. L'évolution radioscopique ou échographique n'a pas été prise en compte, alors que le diagnostic initial était réalisé par échographie.
A l'avenir, l'un des défis principaux dans le management des ossifications hétérotopiques est la compréhension de leur physiopathologie ainsi que de leur évolution. Ainsi, parmi les POANs découvertes sur les examens d'imageries, combien évolueront pour être cliniquement symptomatiques et deviendront gênantes ? Une des raisons expliquant la différence de prévalence des POANs dans la littérature est le type de série utilisée. Dans les séries chirurgicales, il s'agit de POANs gênantes qui ont nécessité une prise en charge chirurgicale[4], alors que dans les séries médicales il peut s'agir de POANs découvertes sur les examens d'imageries (dépistage systématique par échographie puis confirmation par TDM ou IRM[163,164]).

*d) **Complications à long terme***

En raison du manque de recul et de l'absence de suivi à long terme dans le service de chirurgie orthopédique (la radiothérapie la plus ancienne date de 2002), les complications à long terme de la radiothérapie n'ont pu être évaluées, notamment en ce qui concerne le risque oncologique. Un article a été récemment publié sur les risques de tumeurs secondaires chez 20 patients de moins de 40 ans ayant bénéficié de radiothérapie en prévention de la survenue d'ossifications hétérotopiques après chirurgie de hanche (ROFI)[165]. Ces risques ont été déterminés en délimitant les contours des organes à risque sur les TDM préopératoires. Puis, en recréant le champ d'irradiation, un logiciel fut utilisé pour calculer la dose délivrée à chaque organe. Ces mesures furent comparées ensuite aux mesures retrouvées à l'aide d'un

modèle de type « *water phantom* ». Les valeurs des doses délivrées à chaque organe furent ensuite utilisées pour calculer le risque total sur une vie de développer une tumeur secondaire en utilisant les recommandations du *National Council on Radiation Protection and Measurements*[166,167]. Le risque moyen estimé de développer un cancer de prostate sur une vie était de 0,22 %. Concernant les organes génitaux externes, le risque moyen était de 1,19 % chez les hommes, mais l'effet d'un bouclier les protégeant n'a pas été pris en compte. Le risque moyen pour l'ensemble du tube digestif était estimé à 1,11 %.

e) ***Limites de l'étude***

Le caractère non significatif retrouvé de notre étude pourrait être lié à un manque d'efficacité de la radiothérapie pour prévenir les récidives, mais le retour de l'expertise clinique nous fait penser qu'il peut s'agir d'un biais de recrutement et d'un manque de puissance de notre étude. En effet, il pourrait s'agir d'un problème dans la sélection des patients éligibles à la radiothérapie. Quand on compare les caractéristiques démographiques des cas et des témoins, il ressort que le profil type du patient radiothérapé correspond logiquement au profil de patient à risque de récidiver. Ainsi, 68.4% des patients radiothérapés présentaient des POANs multi-sites, alors que ce chiffre n'était que de 35.5% chez les témoins. De plus, 78.9% des patients radiothérapés avaient développé une récidive de leur POAN avec indication chirurgicale, contre seulement 5,3% des patients dans le groupe contrôle.
L'équipe de référence sélectionne donc en amont les patients les plus à risque de récidive sur des critères reconnus empiriquement depuis des années (vessie neurologique non équilibrée, escarres pour le blessé médullaire, crises neurovégétatives chez le traumatisé crânien), ou ayant déjà récidivé. Donc, comme c'est le cas dans l'étude de Cipriano, la sélection des patients n'a pas été faite en aveugle (rétrospectif) et les patients à plus haut risque de récidive étaient généralement assignés au groupe irradiation[43].
Il semble cependant que l'action préventive de la radiothérapie sur le développement des POANs soit plus efficace chez le blessé médullaire que le traumatisé crânien. Ce biais de sélection explique également pourquoi le sepsis (complication postopératoire justifiant d'une reprise chirurgicale) soit plus important dans le groupe blessé médullaire (en lien avec les facteurs de risque surexprimés dans ce groupe).

Conclusion

La radiothérapie est un traitement qui a montré son efficacité dans la prévention de l'apparition des paraostéoarthropathies (POAs) après chirurgie de prothèse de hanche ou post fracture acétabulaire. Elle reste une alternative intéressante, même si elle n'a pas montré sa supériorité par rapport aux traitements anti-inflammatoires non-stéroïdiens pour ces groupes de patients. L'utilisation de la radiothérapie en prévention des récidives de POA d'origine neurologique (POAN) après excision chirurgicale a déjà été proposée, mais peu évaluée en raison des risques encourus pour la population impliquée (patients jeunes). Cette étude rétrospective a montré une tendance de l'efficacité de la radiothérapie sur le développement des récidives postopératoires notamment chez le blessé médullaire, sans pour autant retrouver des résultats significatifs. Le biais de sélection des patients les plus à risque dans le groupe des cas pourrait en être une explication ; le manque de puissance également. Une étude impliquant un plus grand nombre de patients dans quelques années pourrait permettre de confirmer cette tendance.

Bibliographie

1. Genêt, F. *et al.* Beliefs relating to recurrence of heterotopic ossification following excision in patients with spinal cord injury: a review. *Spinal Cord* **53,** 340–344 (2015).
2. Almangour, W. *et al.* Recurrence of heterotopic ossification after removal in patients with traumatic brain injury: A systematic review. *Ann. Phys. Rehabil. Med.* (2016). doi:10.1016/j.rehab.2016.03.009
3. Cipriano, C. A., Pill, S. G. & Keenan, M. A. Heterotopic ossification following traumatic brain injury and spinal cord injury. *J. Am. Acad. Orthop. Surg.* **17,** 689–697 (2009).
4. Genêt, F. *et al.* Troublesome heterotopic ossification after central nervous system damage: a survey of 570 surgeries. *PloS One* **6,** e16632 (2011).
5. Simonsen, L. L., Sonne-Holm, S., Krasheninnikoff, M. & Engberg, A. W. Symptomatic heterotopic ossification after very severe traumatic brain injury in 114 patients: incidence and risk factors. *Injury* **38,** 1146–1150 (2007).
6. Vanden Bossche, L. & Vanderstraeten, G. Heterotopic ossification: a review. *J. Rehabil. Med.* **37,** 129–136 (2005).
7. Teasell, R. W. *et al.* A systematic review of the therapeutic interventions for heterotopic ossification after spinal cord injury. *Spinal Cord* **48,** 512–521 (2010).
8. Aubut, J.-A. L. *et al.* A comparison of heterotopic ossification treatment within the traumatic brain and spinal cord injured population: An evidence based systematic review. *NeuroRehabilitation* **28,** 151–160 (2011).
9. Baird, E. O. & Kang, Q. K. Prophylaxis of heterotopic ossification - an updated review. *J. Orthop. Surg.* **4,** 12 (2009).
10. Sullivan, M. P., Torres, S. J., Mehta, S. & Ahn, J. Heterotopic ossification after central nervous system trauma: A current review. *Bone Jt. Res.* **2,** 51–57 (2013).

11. Stover, S. L., Hahn, H. R. & Miller, J. M. Disodium etidronate in the prevention of heterotopic ossification following spinal cord injury (preliminary report). *Paraplegia* **14,** 146–156 (1976).

12. Banovac, K., Gonzalez, F. & Renfree, K. J. Treatment of heterotopic ossification after spinal cord injury. *J. Spinal Cord Med.* **20,** 60–65 (1997).

13. Stover, S. L., Niemann, K. M. & Miller, J. M. Disodium etidronate in the prevention of postoperative recurrence of heterotopic ossification in spinal-cord injury patients. *J. Bone Joint Surg. Am.* **58,** 683–688 (1976).

14. Banovac, K., Williams, J. M., Patrick, L. D. & Levi, A. Prevention of heterotopic ossification after spinal cord injury with COX-2 selective inhibitor (rofecoxib). *Spinal Cord* **42,** 707–710 (2004).

15. Banovac, K., Williams, J. M., Patrick, L. D. & Haniff, Y. M. Prevention of heterotopic ossification after spinal cord injury with indomethacin. *Spinal Cord* **39,** 370–374 (2001).

16. Burd, T. A., Hughes, M. S. & Anglen, J. O. Heterotopic ossification prophylaxis with indomethacin increases the risk of long-bone nonunion. *J. Bone Joint Surg. Br.* **85,** 700–705 (2003).

17. Ebinger, T., Roesch, M., Kiefer, H., Kinzl, L. & Schulte, M. Influence of etiology in heterotopic bone formation of the hip. *J. Trauma* **48,** 1058–1062 (2000).

18. Ippolito, E., Formisano, R., Caterini, R., Farsetti, P. & Penta, F. Operative treatment of heterotopic hip ossification in patients with coma after brain injury. *Clin. Orthop.* **365,** 130–138 (1999).

19. Melamed, E. *et al.* Brain injury-related heterotopic bone formation: treatment strategy and results. *Am. J. Phys. Med. Rehabil. Assoc. Acad. Physiatr.* **81,** 670–674 (2002).

20. Garland, D. E. & Orwin, J. F. Resection of heterotopic ossification in patients with spinal cord injuries. *Clin. Orthop.* 169–176 (1989).

21. STOVER, S. L., NIEMANN, K. M. & TULLOSS, J. R. Experience with surgical resection of heterotopic bone in spinal cord injury patients. *Clin. Orthop.* **263,** 71–77 (1991).

22. Vavken, P., Castellani, L. & Sculco, T. P. Prophylaxis of heterotopic ossification of the hip: systematic review and meta-analysis. *Clin. Orthop.* **467,** 3283–3289 (2009).

23. Pakos, E. E. & Ioannidis, J. P. A. Radiotherapy vs. nonsteroidal anti-inflammatory drugs for the prevention of heterotopic ossification after major hip procedures: a meta-analysis of randomized trials. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **60,** 888–895 (2004).

24. Blokhuis, T. J. & Frölke, J. P. M. Is radiation superior to indomethacin to prevent heterotopic ossification in acetabular fractures?: a systematic review. *Clin. Orthop.* **467,** 526–530 (2009).

25. Popovic, M. *et al.* Radiotherapy for the prophylaxis of heterotopic ossification: A systematic review and meta-analysis of published data. *Radiother. Oncol.* **113,** 10–17 (2014).

26. Milakovic, M. *et al.* Radiotherapy for the prophylaxis of heterotopic ossification: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Radiother. Oncol. J. Eur. Soc. Ther. Radiol. Oncol.* **116,** 4–9 (2015).

27. Roos, D. E. & Smith, J. G. Radiotherapy for the prophylaxis of heterotopic ossification: A single 7-8Gy fraction seems optimal. *Radiother. Oncol. J. Eur. Soc. Ther. Radiol. Oncol.* **116,** 1–3 (2015).

28. Riedel, B. Demonstration line durch ach Hagiges Umhergehen total destruirten kniegelenkes von einem patienten mit stichverletzing des ruckans. *Verh Dtsch Ges. Chir.* **12,** 93 (1883).

29. Dejerine, A. Para-ostéoarthropathies des paraplégiques par lésion médullaire: Etude clinique et radiographique. *Ann Med* (1918).

30. Garland, D. E., Blum, C. E. & Waters, R. L. Periarticular heterotopic ossification in head-injured adults. Incidence and location. *J. Bone Joint Surg. Am.* **62,** 1143–1146 (1980).

31. Pignolo, R. J. *et al.* Heterozygous inactivation of Gnas in adipose-derived mesenchymal progenitor cells enhances osteoblast differentiation and promotes heterotopic ossification. *J. Bone Miner. Res. Off. J. Am. Soc. Bone Miner. Res.* **26,** 2647–2655 (2011).

32. Chakkalakal, S. A. *et al.* An Acvr1 R206H knock-in mouse has fibrodysplasia ossificans progressiva. *J. Bone Miner. Res. Off. J. Am. Soc. Bone Miner. Res.* **27,** 1746–1756 (2012).

33. Kan, L., Hu, M., Gomes, W. A. & Kessler, J. A. Transgenic mice overexpressing BMP4 develop a fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP)-like phenotype. *Am. J. Pathol.* **165,** 1107–1115 (2004).

34. Shore, E. M. *et al.* Paternally inherited inactivating mutations of the GNAS1 gene in progressive osseous heteroplasia. *N. Engl. J. Med.* **346,** 99–106 (2002).

35. Iorio, R. & Healy, W. L. Heterotopic ossification after hip and knee arthroplasty: risk factors, prevention, and treatment. *J. Am. Acad. Orthop. Surg.* **10,** 409–416 (2002).

36. Chalmers, J., Gray, D. H. & Rush, J. Observations on the induction of bone in soft tissues. *J. Bone Joint Surg. Br.* **57,** 36–45 (1975).

37. Balboni, T. A., Gobezie, R. & Mamon, H. J. Heterotopic ossification: Pathophysiology, clinical features, and the role of radiotherapy for prophylaxis. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **65,** 1289–1299 (2006).

38. Bosch, P. *et al.* The efficiency of muscle-derived cell-mediated bone formation. *Cell Transplant.* **9,** 463–470 (2000).

39. Urist, M. R. Bone: formation by autoinduction. *Science* **150,** 893–899 (1965).

40. Hannallah, D. *et al.* Retroviral delivery of Noggin inhibits the formation of heterotopic ossification induced by BMP-4, demineralized bone matrix, and trauma in an animal model. *J. Bone Joint Surg. Am.* **86–A,** 80–91 (2004).

41. Shafritz, A. B. *et al.* Overexpression of an osteogenic morphogen in fibrodysplasia ossificans progressiva. *N. Engl. J. Med.* **335,** 555–561 (1996).

42. Genêt, F. *et al.* Neurological heterotopic ossification following spinal cord injury is triggered by macrophage-mediated inflammation in muscle. *J. Pathol.* **236,** 229–240 (2015).

43. Cipriano, C., Pill, S. G., Rosenstock, J. & Keenan, M. A. Radiation therapy for preventing recurrence of neurogenic heterotopic ossification. *Orthopedics* **32,** (2009).

44. Cassar-Pullicino, V. N. *et al.* Sonographic diagnosis of heterotopic bone formation in spinal injury patients. *Paraplegia* **31,** 40–50 (1993).

45. Snoecx, M., De Muynck, M. & Van Laere, M. Association between muscle trauma and heterotopic ossification in spinal cord injured patients: reflections on their causal relationship and the diagnostic value of ultrasonography. *Paraplegia* **33,** 464–468 (1995).

46. Rosteius, T. *et al.* The sensitivity of ultrasound screening examination in detecting heterotopic ossification following spinal cord injury. *Spinal Cord* (2016). doi:10.1038/sc.2016.93

47. Müseler, A.-C. *et al.* In-hospital outcomes following single-dose radiation therapy in the treatment of heterotopic ossification of the hip following spinal cord injury-an analysis of 444 cases. *Spinal Cord* (2016). doi:10.1038/sc.2016.112

48. Orzel, J. A. & Rudd, T. G. Heterotopic bone formation: clinical, laboratory, and imaging correlation. *J. Nucl. Med. Off. Publ. Soc. Nucl. Med.* **26,** 125–132 (1985).

49. Carlier, R. Y. *et al.* Ankylosing neurogenic myositis ossificans of the hip. An enhanced volumetric CT study. *J. Bone Joint Surg. Br.* **87,** 301–305 (2005).

50. Brooker, A. F., Bowerman, J. W., Robinson, R. A. & Riley, L. H. Ectopic ossification following total hip replacement. Incidence and a method of classification. *J. Bone Joint Surg. Am.* **55,** 1629–1632 (1973).

51. Seegenschmiedt, M. & O. Heyd, R. Heterotopic ossifications: general survey for all sites. *Med. Radiol. Radiother. Non-Malig. Disord. 3* 333–335 (2008).

52. Genêt, F. *et al.* The impact of preoperative hip heterotopic ossification extent on recurrence in patients with head and spinal cord injury: a case control study. *PloS One* **6,** e23129 (2011).

53. Garland, D. E. Clinical observations on fractures and heterotopic ossification in the spinal cord and traumatic brain injured populations. *Clin. Orthop.* 86–101 (1988).

54. Hendricks, H. T., Geurts, A. C. H., van Ginneken, B. C., Heeren, A. J. & Vos, P. E. Brain injury severity and autonomic dysregulation accurately predict heterotopic ossification in patients with traumatic brain injury. *Clin. Rehabil.* **21,** 545–553 (2007).

55. Garland, D. E. Surgical approaches for resection of heterotopic ossification in traumatic brain-injured adults. *Clin. Orthop.* 59–70 (1991).

56. Errico, T. J., Fetto, J. F. & Waugh, T. R. Heterotopic ossification. Incidence and relation to trochanteric osteotomy in 100 total hip arthroplasties. *Clin. Orthop.* 138–141 (1984).

57. Wittenberg, R. H., Peschke, U. & Botel, U. Heterotopic ossification after spinal cord injury. Epidemiology and risk factors. *J. Bone Joint Surg. Br.* **74,** 215–218 (1992).

58. Garland, D. E. A clinical perspective on common forms of acquired heterotopic ossification. *Clin. Orthop.* 13–29 (1991).

59. Bruno AA. Posttraumatic Heterotopic Ossification: Background, Pathophysiology, Epidemiology. (2016).

60. Cadosch, D. *et al.* Serum after traumatic brain injury increases proliferation and supports expression of osteoblast markers in muscle cells. *J. Bone Joint Surg. Am.* **92,** 645–653 (2010).

61. Purtill, J. J., Eng, K., Rothman, R. H. & Hozack, W. J. Heterotopic ossification. Incidence in cemented versus cementless total hip arthroplasty. *J. Arthroplasty* **11,** 58–63 (1996).

62. Sawyer, J. R., Myers, M. A., Rosier, R. N. & Puzas, J. E. Heterotopic ossification: clinical and cellular aspects. *Calcif. Tissue Int.* **49,** 208–215 (1991).

63. Tsur, A., Sazbon, L. & Lotem, M. Relationship between muscular tone, movement and periarticular new bone formation in postcoma-unaware (PC-U) patients. *Brain Inj.* **10,** 259–262 (1996).

64. Garland, D. E. & Keenan, M. A. Orthopedic strategies in the management of the adult head-injured patient. *Phys. Ther.* **63,** 2004–2009 (1983).

65. Larson, J. M. *et al.* Increased prevalence of HLA-B27 in patients with ectopic ossification following traumatic spinal cord injury. *Rheumatol. Rehabil.* **20,** 193–197 (1981).

66. Minaire, P., Betuel, H., Girard, R. & Pilonchery, G. Neurologic injuries, paraosteoarthropathies, and human leukocyte antigens. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* **61,** 214–215 (1980).

67. Garland, D. E., Alday, B. & Venos, K. G. Heterotopic ossification and HLA antigens. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* **65,** 531–532 (1984).

68. Lal, S., Hamilton, B. B., Heinemann, A. & Betts, H. B. Risk factors for heterotopic ossification in spinal cord injury. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* **70,** 387–390 (1989).

69. Kim, S. W., Charter, R. A., Chai, C. J., Kim, S. K. & Kim, E. S. Serum alkaline phosphatase and inorganic phosphorus values in spinal cord injury patients with heterotopic ossification. *Paraplegia* **28,** 441–447 (1990).

70. Rossier, A. B. *et al.* Current facts of para-osteo-arthropathy (POA). *Paraplegia* **11,** 38–78 (1973).

71. van Kuijk, A. A., Geurts, A. C. H. & van Kuppevelt, H. J. M. Neurogenic heterotopic ossification in spinal cord injury. *Spinal Cord* **40,** 313–326 (2002).

72. Kaplan, F. S., Glaser, D. L., Hebela, N. & Shore, E. M. Heterotopic ossification. *J. Am. Acad. Orthop. Surg.* **12,** 116–125 (2004).

73. Chalidis, B., Stengel, D. & Giannoudis, P. V. Early excision and late excision of heterotopic ossification after traumatic brain injury are equivalent: a systematic review of the literature. *J. Neurotrauma* **24,** 1675–1686 (2007).

74. Gacon, G., Deidier, C., Rhenter, J. L. & Minaire, P. [Ectopic bone formation in neurological lesions (author's transl)]. *Rev. Chir. Orthop. Reparatrice Appar. Mot.* **64,** 375–390 (1977).

75. Francis, M. D., Russell, R. G. & Fleisch, H. Diphosphonates inhibit formation of calcium phosphate crystals in vitro and pathological calcification in vivo. *Science* **165,** 1264–1266 (1969).

76. Pélissier J, Grasset G, Moulin SM, Soulignac J & Arrighi de Casanova J. Traitement précoce par l'Ethane Hydroxy Diphosphonate des paraostéoarthropathies neurogènes des traumatisés crâniens. *Actual. En Rééduc. Fonct. Réadapt.* **8e série,** 109–16 (1983).

77. Buschbacher, R., McKinley, W., Buschbacher, L., Devaney, C. W. & Coplin, B. Warfarin in prevention of heterotopic ossification. *Am. J. Phys. Med. Rehabil. Assoc. Acad. Physiatr.* **71,** 86–91 (1992).

78. Shehab, D., Elgazzar, A. H. & Collier, B. D. Heterotopic ossification. *J. Nucl. Med. Off. Publ. Soc. Nucl. Med.* **43,** 346–353 (2002).

79. Cullen, N. *et al.* Management of heterotopic ossification and venous thromboembolism following acquired brain injury. *Brain Inj.* **21,** 215–230 (2007).

80. Durović, A., Miljković, D., Brdareski, Z., Plavsić, A. & Jevtić, M. Pulse low-intensity electromagnetic field as prophylaxis of heterotopic ossification in patients with traumatic spinal cord injury. *Vojnosanit. Pregl.* **66,** 22–28 (2009).

81. Genet, F. *et al.* Impact of late surgical intervention on heterotopic ossification of the hip after traumatic neurological injury. *J. Bone Joint Surg. Br.* **91,** 1493–1498 (2009).

82. Subbarao, J. V. & Garrison, S. J. Heterotopic ossification: diagnosis and management, current concepts and controversies. *J. Spinal Cord Med.* **22,** 273–283 (1999).

83. Pélissier, J., Petiot, S., Bénaïm, C. & Asencio, G. [Treatment of neurogenic heterotopic ossifications (NHO) in brain injured patients: review of literature]. *Ann. Réadapt. Médecine Phys. Rev. Sci. Société Fr. Rééduc. Fonct. Réadapt. Médecine Phys.* **45,** 188–197 (2002).

84. Freebourn, T. M., Barber, D. B. & Able, A. C. The treatment of immature heterotopic ossification in spinal cord injury with combination surgery, radiation therapy and NSAID. *Spinal Cord* **37,** 50–53 (1999).

85. Sarafis, K. A., Karatzas, G. D. & Yotis, C. L. Ankylosed hips caused by heterotopic ossification after traumatic brain injury: a difficult problem. *J. Trauma* **46,** 104–109 (1999).

86. Lazarus, M. D., Guttmann, D., Rich, C. E. & Keenan, M. A. E. Heterotopic ossification resection about the elbow. *Neurorehabilitation* **12,** 145–153 (1999).

87. Van Houtte, P., Roelandts, M. & Kantor, G. [Radiotherapy indications for non-malignant diseases in 2014]. *Cancer Radiothérapie J. Société Fr. Radiothérapie Oncol.* **18,** 425–429 (2014).

88. Ellerin, B. E. *et al.* Current therapy in the management of heterotopic ossification of the elbow: a review with case studies. *Am. J. Phys. Med. Rehabil. Assoc. Acad. Physiatr.* **78,** 259–271 (1999).

89. Dudziak, M. E. *et al.* The effects of ionizing radiation on osteoblast-like cells in vitro. *Plast. Reconstr. Surg.* **106,** 1049–1061 (2000).

90. Cooley, L. M. & Goss, R. J. The effects of transplantation and x-irradiation on the repair of fractured bones. *Am. J. Anat.* **102,** 167–181 (1958).

91. Craven, P. L. & Urist, M. R. Osteogenesis by radioisotope labelled cell populations in implants of bone matrix under the influence of ionizing radiation. *Clin. Orthop.* **76,** 231–243 (1971).

92. Neuhauser, E. B. D., Wittenborg, M. H., Berman, C. Z. & Cohen, J. Irradiation effects of roentgen therapy on the growing spine. *Radiology* **59,** 637–650 (1952).

93. Coventry, M. B. & Scanlon, P. W. The use of radiation to discourage ectopic bone. A nine-year study in surgery about the hip. *J. Bone Joint Surg. Am.* **63,** 201–208 (1981).

94. Sylvester, J. E., Greenberg, P., Selch, M. T., Thomas, B. J. & Amstutz, H. The use of postoperative irradiation for the prevention of heterotopic bone formation after total hip replacement. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **14,** 471–476 (1988).

95. Lo, T. C. *et al.* Heterotopic bone formation after hip surgery: prevention with single-dose postoperative hip irradiation. *Radiology* **168,** 851–854 (1988).

96. Pellegrini, V. D., Konski, A. A., Gastel, J. A., Rubin, P. & Evarts, C. M. Prevention of heterotopic ossification with irradiation after total hip arthroplasty. Radiation therapy

with a single dose of eight hundred centigray administered to a limited field. *J. Bone Joint Surg. Am.* **74,** 186–200 (1992).

97. Healy, W. L., Lo, T. C., DeSimone, A. A., Rask, B. & Pfeifer, B. A. Single-dose irradiation for the prevention of heterotopic ossification after total hip arthroplasty. A comparison of doses of five hundred and fifty and seven hundred centigray. *J. Bone Joint Surg. Am.* **77,** 590–595 (1995).
98. Padgett, D. E. *et al.* The efficacy of 500 CentiGray radiation in the prevention of heterotopic ossification after total hip arthroplasty: a prospective, randomized, pilot study. *J. Arthroplasty* **18,** 677–686 (2003).
99. Kantorowitz, D. A. *et al.* Preoperative versus postoperative irradiation in the prophylaxis of heterotopic bone formation in rats. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **19,** 1431–1438 (1990).
100. Schneider, D. J. *et al.* The Frank Stinchfield Award. Inhibition of heterotopic ossification with radiation therapy in an animal model. *Clin. Orthop.* 35–46 (1998).
101. Arnold, M., Stas, P., Kummermehr, J., Schultz-Hector, S. & Trott, K. R. Radiation-induced impairment of bone healing in the rat femur: effects of radiation dose, sequence and interval between surgery and irradiation. *Radiother. Oncol. J. Eur. Soc. Ther. Radiol. Oncol.* **48,** 259–265 (1998).
102. Esenwein, S. A. *et al.* Superior efficacy in suppression of heterotopic bone formation using fractionated irradiation of 5 x 2 Gy compared to a single dose of 7 Gy. An experimental study in rats. *Acta Orthop. Belg.* **69,** 119–126 (2003).
103. Esenwein, S. A. *et al.* Effects of single-dose versus fractionated irradiation on the suppression of heterotopic bone formation--an animal model-based follow-up study in rats. *Arch. Orthop. Trauma Surg.* **120,** 575–581 (2000).

104. Rumi, M. N., Deol, G. S., Bergandi, J. A., Singapuri, K. P. & Pellegrini, V. D. Optimal timing of preoperative radiation for prophylaxis against heterotopic ossification. A rabbit hip model. *J. Bone Joint Surg. Am.* **87,** 366–373 (2005).

105. Rumi, M. N., Deol, G. S., Singapuri, K. P. & Pellegrini, V. D. The origin of osteoprogenitor cells responsible for heterotopic ossification following hip surgery: an animal model in the rabbit. *J. Orthop. Res. Off. Publ. Orthop. Res. Soc.* **23,** 34–40 (2005).

106. Koelbl, O. *et al.* Preoperative irradiation for prevention of heterotopic ossification following prosthetic total hip replacement results of a prospective study in 462 hips. *Strahlenther. Onkol. Organ Dtsch. Röntgenges. Al* **179,** 767–773 (2003).

107. Seegenschmiedt, M. H. *et al.* Preoperative versus postoperative radiotherapy for prevention of heterotopic ossification (HO): first results of a randomized trial in high-risk patients. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **30,** 63–73 (1994).

108. Seegenschmiedt, M. H. *et al.* Prevention of heterotopic ossification about the hip: final results of two randomized trials in 410 patients using either preoperative or postoperative radiation therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **39,** 161–171 (1997).

109. Archdeacon, M. T., d'Heurle, A., Nemeth, N. & Budde, B. Is preoperative radiation therapy as effective as postoperative radiation therapy for heterotopic ossification prevention in acetabular fractures? *Clin. Orthop.* **472,** 3389–3394 (2014).

110. Gregoritch, S. J., Chadha, M., Pelligrini, V. D., Rubin, P. & Kantorowitz, D. A. Randomized trial comparing preoperative versus postoperative irradiation for prevention of heterotopic ossification following prosthetic total hip replacement: preliminary results. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **30,** 55–62 (1994).

111. Mourad, W. F. *et al.* Computerized tomography-based radiotherapy improves heterotopic ossification outcomes. *Bone* **57,** 132–136 (2013).

112. Hamid, N. *et al.* Radiation therapy for heterotopic ossification prophylaxis acutely after elbow trauma: a prospective randomized study. *J. Bone Joint Surg. Am.* **92,** 2032–2038 (2010).

113. Stein, D. A. *et al.* Prevention of heterotopic ossification at the elbow following trauma using radiation therapy. *Bull. Hosp. Jt. Dis. N. Y. N* **61,** 151–154 (2003).

114. Robinson, C. G. *et al.* Postoperative single-fraction radiation for prevention of heterotopic ossification of the elbow. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **77,** 1493–1499 (2010).

115. Ploumis, A., Belbasis, L., Ntzani, E., Tsekeris, P. & Xenakis, T. Radiotherapy for prevention of heterotopic ossification of the elbow: a systematic review of the literature. *J. Shoulder Elb. Surg. Am. Shoulder Elb. Surg. Al* **22,** 1580–1588 (2013).

116. Meiners, T., Abel, R., Böhm, V. & Gerner, H. J. Resection of heterotopic ossification of the hip in spinal cord injured patients. *Spinal Cord* **35,** 443–445 (1997).

117. Schaeffer, M. A. & Sosner, J. Heterotopic ossification: treatment of established bone with radiation therapy. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* **76,** 284–286 (1995).

118. Sautter-Bihl, M. L., Hültenschmidt, B., Liebermeister, E. & Nanassy, A. Fractionated and single-dose radiotherapy for heterotopic bone formation in patients with spinal cord injury. A phase-I/II study. *Strahlenther. Onkol. Organ Dtsch. Röntgenges. Al* **177,** 200–205 (2001).

119. Sautter-Bihl, M. L., Liebermeister, E. & Nanassy, A. Radiotherapy as a local treatment option for heterotopic ossifications in patients with spinal cord injury. *Spinal Cord* **38,** 33–36 (2000).

120. Pakos, E. E. *et al.* Prevention of heterotopic ossification in high-risk patients with total hip arthroplasty: the experience of a combined therapeutic protocol. *Int. Orthop.* **30,** 79–83 (2006).

121. Banovac, K. The effect of etidronate on late development of heterotopic ossification after spinal cord injury. *J. Spinal Cord Med.* **23,** 40–44 (2000).

122. Jasty, M. *et al.* Radiation-blocking shields to localize periarticular radiation precisely for prevention of heterotopic bone formation around uncemented total hip arthroplasties. *Clin. Orthop.* 138–145 (1990).

123. Burnet, N. G. *et al.* Prophylactic radiotherapy against heterotopic ossification following internal fixation of acetabular fractures: a comparative estimate of risk. *Br. J. Radiol.* **87,** 20140398 (2014).

124. Carnes, B. A., Groer, P. G. & Kotek, T. J. Radium dial workers: issues concerning dose response and modeling. *Radiat. Res.* **147,** 707–714 (1997).

125. Nyberg, U., Nilsson, B., Travis, L. B., Holm, L.-E. & Hall, P. Cancer incidence among Swedish patients exposed to radioactive thorotrast: a forty-year follow-up survey. *Radiat. Res.* **157,** 419–425 (2002).

126. Tubiana, M. Can we reduce the incidence of second primary malignancies occurring after radiotherapy? A critical review. *Radiother. Oncol. J. Eur. Soc. Ther. Radiol. Oncol.* **91,** 4-15–3 (2009).

127. Kim, J. H. *et al.* Radiation-induced soft-tissue and bone sarcoma. *Radiology* **129,** 501–508 (1978).

128. Oertel, S., Schneider, U., Keel, M., Lütolf, U. M. & Bosshard, G. Prophylaxis of heterotopic ossification in patients sedated after polytrauma : medical and ethical considerations. *Strahlenther. Onkol. Organ Dtsch. Röntgenges. Al* **184,** 212–217 (2008).

129. Seegenschmiedt, M. H., Micke, O., Muecke, R. & German Cooperative Group on Radiotherapy for Non-malignant Diseases (GCG-BD). Radiotherapy for non-malignant disorders: state of the art and update of the evidence-based practice guidelines. *Br. J. Radiol.* **88,** 20150080 (2015).

130. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP publication 103. *Ann. ICRP* **37,** 1–332 (2007).

131. Jansen, J. T. M., Broerse, J. J., Zoetelief, J., Klein, C. & Seegenschmiedt, H. M. Estimation of the carcinogenic risk of radiotherapy of benign diseases from shoulder to heel. *Radiother. Oncol. J. Eur. Soc. Ther. Radiol. Oncol.* **76,** 270–277 (2005).

132. Dose efficace (radioprotection). *Wikipédia* (2015).

133. Amendola, B. E., Amendola, M. A., McClatchey, K. D. & Miller, C. H. Radiation-associated sarcoma: a review of 23 patients with postradiation sarcoma over a 50-year period. *Am. J. Clin. Oncol.* **12,** 411–415 (1989).

134. Cahan, W. G., Woodard, H. Q., Higinbotham, N. L., Stewart, F. W. & Coley, B. L. Sarcoma arising in irradiated bone: report of eleven cases. 1948. *Cancer* **82,** 8–34 (1998).

135. Arlen, M. *et al.* Radiation-induced sarcoma of bone. *Cancer* **28,** 1087–1099 (1971).

136. Mourad, W. F. *et al.* Radiation-induced sarcoma following radiation prophylaxis of heterotopic ossification. *Pract. Radiat. Oncol.* **2,** 151–154 (2012).

137. Farris, M. K., Chowdhry, V. K., Lemke, S., Kilpatrick, M. & Lacombe, M. Osteosarcoma following single fraction radiation prophylaxis for heterotopic ossification. *Radiat. Oncol. Lond. Engl.* **7,** 140 (2012).

138. Chargari, C. & Cosset, J.-M. [The issue of low doses in radiation therapy and impact on radiation-induced secondary malignancies]. *Bull. Cancer (Paris)* **100,** 1333–1342 (2013).

139. A review of the use of radiotherapy in the UK for the treatment of benign clinical conditions and benign tumours | The Royal College Of Radiologists. (2015).

140. Brenner, D. Second malignancies in prostate carcinoma patients after radiotherapy compared with surgery. *Cancer* 398–406 (2000).

141. Mahmood, S. *et al.* Radiation-induced second malignancies. *Anticancer Res.* **35,** 2431–2434 (2015).

142. Richiardi, L. *et al.* Second malignancies among survivors of germ-cell testicular cancer: a pooled analysis between 13 cancer registries. *Int. J. Cancer* **120,** 623–631 (2007).

143. Travis, L. B. *et al.* Second cancers among 40,576 testicular cancer patients: focus on long-term survivors. *J. Natl. Cancer Inst.* **97,** 1354–1365 (2005).

144. Preston, D. L. *et al.* Effect of recent changes in atomic bomb survivor dosimetry on cancer mortality risk estimates. *Radiat. Res.* **162,** 377–389 (2004).

145. Chaturvedi, A. K. *et al.* Second cancers among 104,760 survivors of cervical cancer: evaluation of long-term risk. *J. Natl. Cancer Inst.* **99,** 1634–1643 (2007).

146. Cardis, E. *et al.* Cancer consequences of the Chernobyl accident: 20 years on. *J. Radiol. Prot. Off. J. Soc. Radiol. Prot.* **26,** 127–140 (2006).

147. Dietrich, P. Y. *et al.* Second primary cancers in patients continuously disease-free from Hodgkin's disease: a protective role for the spleen? *Blood* **84,** 1209–1215 (1994).

148. Rubino, C., de Vathaire, F., Shamsaldin, A., Labbe, M. & Lê, M. G. Radiation dose, chemotherapy, hormonal treatment and risk of second cancer after breast cancer treatment. *Br. J. Cancer* **89,** 840–846 (2003).

149. Howell, S. J. & Shalet, S. M. Spermatogenesis after cancer treatment: damage and recovery. *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.* 12–17 (2005). doi:10.1093/jncimonographs/lgi003

150. Patel, H. *et al.* Evaluation of scrotal and testicular dose when using radiation for heterotopic ossification prophylaxis. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **63,** S430–S431 (2005).

151. Tepper, J. E. Normal tissue effect of radiation therapy. *Sem Radiat Oncol* **4,** 53–132 (1994).

152. Meistrich, M. L. Effects of chemotherapy and radiotherapy on spermatogenesis in humans. *Fertil. Steril.* **100,** 1180–1186 (2013).

153. Rowley, M. J., Leach, D. R., Warner, G. A. & Heller, C. G. Effect of graded doses of ionizing radiation on the human testis. *Radiat. Res.* **59,** 665–678 (1974).

154. Clifton, D. K. & Bremner, W. J. The effect of testicular x-irradiation on spermatogenesis in man. A comparison with the mouse. *J. Androl.* **4,** 387–392 (1983).

155. Sanders, J. E. *et al.* Pregnancies following high-dose cyclophosphamide with or without high-dose busulfan or total-body irradiation and bone marrow transplantation. *Blood* **87,** 3045–3052 (1996).

156. Jacob, A., Barker, H., Goodman, A. & Holmes, J. Recovery of spermatogenesis following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* **22,** 277–279 (1998).

157. DiMarino, A. M., Caplan, A. I. & Bonfield, T. L. Mesenchymal stem cells in tissue repair. *Inflammation* **4,** 201 (2013).

158. Breslow, N. Design and analysis of case-control studies. *Annu. Rev. Public Health* **3,** 29–54 (1982).

159. Genêt, F. *et al.* Troublesome heterotopic ossification and stroke: Features and risk factors. A case control study. *Brain Inj.* **29,** 866–871 (2015).

160. Pansard, E. *et al.* Heterotopic ossification of the shoulder after central nervous system lesion: indications for surgery and results. *J. Shoulder Elb. Surg. Am. Shoulder Elb. Surg. Al* **22,** 767–774 (2013).

161. Salga, M. *et al.* Sciatic nerve compression by neurogenic heterotopic ossification: use of CT to determine surgical indications. *Skeletal Radiol.* **44,** 233–240 (2015).

162. Genêt, F. *et al.* Impact of the operative delay and the degree of neurologic sequelae on recurrence of excised heterotopic ossification in patients with traumatic brain injury. *J. Head Trauma Rehabil.* **27,** 443–448 (2012).

163. Müseler, A.-C. *et al.* In-hospital outcomes following single-dose radiation therapy in the treatment of heterotopic ossification of the hip following spinal cord injury-an analysis of 444 cases. *Spinal Cord* (2016). doi:10.1038/sc.2016.112

164. Krauss, H., Maier, D., Bühren, V. & Högel, F. Development of heterotopic ossifications, blood markers and outcome after radiation therapy in spinal cord injured patients. *Spinal Cord* **53,** 345–348 (2015).

165. Cadieux, C. L., DesRosiers, C. & McMullen, K. Risks of secondary malignancies with heterotopic bone radiation therapy for patients younger than 40 years. *Med. Dosim. Off. J. Am. Assoc. Med. Dosim.* (2016). doi:10.1016/j.meddos.2016.02.001

166. Report No. 116 - Limitation of Exposure to Ionizing Radiation (Supersedes NCRP Report No. 91) (1993). Available at: http://www.ncrppublications.org/Reports/116. (Accessed: 11th August 2016)

167. Faiz, M. K. & others. The physics of radiation therapy. *Williams Wilkins Baltim.* (1994).

Place de la radiothérapie dans le traitement de la paraostéoarthropathie neurogène (POAN) de hanche chez les patients blessés médullaires ou traumatisés crâniens.

Introduction : L'objectif de cette étude cas témoins était d'évaluer l'effet de la radiothérapie en péri opératoire d'une exérèse chirurgicale de POAN gênante de hanche sur les complications postopératoires aiguës (récidive et sepsis) chez le patient blessé médullaire (BM) ou traumatisé crânien (TC).
Méthodes : Les patients BM ou TC ayant eu une chirurgie d'exérèse de POAN de hanche répertoriés dans la base de données BANKHO ont été inclus. Le critère de jugement principal était la survenue d'une récidive, et les critères de jugement secondaires la survenue de complications postopératoires et plus précisément celles nécessitant une reprise chirurgicale pour sepsis.
Résultats : L'analyse statistique a été réalisée pour 19 patients ayant bénéficié de radiothérapie et 76 contrôles appariés sur sexe et âge. Concernant le critère de jugement principal, on retrouvait pour le groupe total (BM+TC) un OR=0.63, pour le sous-groupe BM un OR = 0.45 et pour le sous-groupe TC un OR =1.04. Ces résultats n'étaient pas significatifs. Concernant les complications postopératoires nécessitant une reprise chirurgicale pour sepsis, l'OR=4.70 était statistiquement significatif ($p<0.05$) pour le groupe total et le sous-groupe BM.
Conclusion : Cette étude rétrospective a montré une tendance de l'efficacité de la radiothérapie sur la prévention du développement des récidives postopératoires de POANs, notamment chez le BM sans pour autant retrouver de résultats significatifs. Le taux de reprise chirurgicale pour sepsis était statistiquement plus élevé pour le groupe total et le sous-groupe BM. La non-randomisation des deux groupes explique probablement ces résultats (cas plus à risque).

Mots clés : Paraostéoarthopathie neurogène, récidive, chirurgie, radiothérapie, traumatisé crânien, blessé médullaire.

Use of radiotherapy in the management of hip heterotopic ossification in patients with spinal cord injury or head injury.

Introduction : The aim of this case-control study was to evaluate effects of radiotherapy associated to surgical resection of hip troublesome heterotopic ossifications (HO) in early postoperative complications (recurrence and sepsis) in patients with spinal cord injury (SCI) or head injury.
Methods : SCI or head injury patients which underwent an excision surgery for troublesome hip HO and identified in BANKHO database were included. The primary end point was the recurrence occurrence, and the secondary end points were postoperative complications and more precisely complications requiring a revision surgery for sepsis.
Results : Statistical analysis was undertaken for 19 patients which have received radiotherapy and 76 controls matched for sex and age (+/- 4 years). Regarding to the main outcome measure, we found for the total group (SCI and head injury) OR=0.63, for the subgroup SCI OR = 0.45 and for the subgroup head injury OR =1.04. These results were not significant. Regarding to the postoperative complications requiring a revision surgery for sepsis, OR=4.70 for the total group and SCI group, with statistically significance ($p<0.05$).
Conclusion : This retrospective study demonstrated a trend of efficacy of radiotherapy to prevent the development of postoperative recurrence of HO, especially for patients with SCI, but without statistically significant results. The rate of revision surgery for sepsis was statistically higher in the total group and the subgroup SCI. Lack of randomization of the two groups probably explains this results (case patients were more likely to lead to complications).

Key words : heterotopic ossification, recurrence, surgery, radiotherapy, head injury, spinal cord injury.