



Ostéoradionécrose mandibulaire : d'une chirurgie de revascularisation à une chirurgie régénératrice

Jérémie Bettoni

► To cite this version:

Jérémie Bettoni. Ostéoradionécrose mandibulaire : d'une chirurgie de revascularisation à une chirurgie régénératrice. Sciences du Vivant [q-bio]. 2017. dumas-01818524

HAL Id: dumas-01818524

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01818524>

Submitted on 19 Jun 2018

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.

ANNÉE 2017

UNIVERSITÉ DE PICARDIE JULES VERNE
FACULTÉ DE MÉDECINE D'AMIENS

N° 2017-68

**Ostéoradionécrose mandibulaire:
d'une chirurgie de revascularisation à une chirurgie régénératrice**

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE (DIPLÔME D'ÉTAT)
PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 30 JUIN 2017
PAR

Monsieur Jérémie Baptiste BETTONI



PRÉSIDENT DU JURY:
Monsieur le Professeur Bernard DEVAUCHELLE

JUGES:
Monsieur le Professeur Benoît LENCELÉ
Monsieur le Professeur Claude KRZISCH
Monsieur le Professeur Jean-Marc CONSTANS
Madame le Professeur Sylvie TESTELIN
Monsieur le Docteur Alexandre COUTTE
Monsieur le Docteur Olivier BALÉDENT

DIRECTEUR DE THÈSE:
Monsieur le Professeur Bernard DEVAUCHELLE

**“Tout obstacle renforce la détermination.
Celui qui s’est fixé un but n’en change pas”**

Léonard de Vinci

Remerciements

À Monsieur le Professeur Bernard Devauchelle,
Professeur des Universités – Praticien Hospitalier,
Chef de service de Chirurgie Maxillo-faciale
du Centre Hospitalo-Universitaire d'Amiens,
d'avoir accepté de diriger et de présider ce travail,
de son niveau d'exigence et de rigueur,
de son parrainage chirurgical et scientifique,
de sa volonté de transmission d'un état d'esprit
qui marque indéfiniment l'homme et le médecin.

À Monsieur le Professeur Benoît Lengelé
Professeur à l'Université Catholique de Louvain,
Chef de service d'Anatomie Humaine,
Chef de service de Chirurgie Plastique et Reconstructrice,
Cliniques Universitaires Saint-Luc, Bruxelles,
d'avoir accepté de juger ce travail,
de son accueil,
de son investissement auprès des étudiants
et de sa sagesse m'ayant permis de prendre un peu de hauteur
dans ma vie professionnelle et privée.

À Monsieur le Professeur Claude Krzisch,
Professeur des Universités – Praticien Hospitalier,
Service de Radiothérapie
du Centre Hospitalo-Universitaire d'Amiens,
d'avoir accepté de juger ce travail,
de sa rigueur et de son enseignement.

À Monsieur le Professeur Jean-Marc Constans,
Professeur des Universités – Praticien Hospitalier,
Service de Radiologie,
du Centre Hospitalo-Universitaire d'Amiens,
d'avoir accepté de juger ce travail,
de sa disponibilité
et de son investissement auprès des étudiants.

À Madame le Professeur Sylvie Testelin,
Professeur des Universités – Praticien Hospitalier,
Service de Chirurgie Maxillo-faciale
du Centre Hospitalo-Universitaire d'Amiens,
d'avoir accepté de juger ce travail,
de sa générosité,
de sa disponibilité,
de sa rigueur,
de son investissement sans faille auprès du patient
et de sa patience pédagogique, gardienne d'une philosophie de service.

À Monsieur le Docteur Alexandre Coutte,
Chef de service de Radiothérapie
du Centre Hospitalo-Universitaire d'Amiens,
d'avoir accepté de juger ce travail,
de sa disponibilité dès l'aube,
de son humour
et de son soutien.

À Monsieur le Docteur Olivier Balédent,
Maître de Conférence Universitaire,
Chef de service du laboratoire du traitement de l'image médicale
du Centre Hospitalo-Universitaire d'Amiens,
d'avoir accepté de juger ce travail,
de son investissement scientifique
et de son soutien.

À André et Eliane,
Mes parents,
pour leur amour,
pour leur soutien,
pour toutes leurs valeurs
et leurs principes qui me permettent chaque jour d'avancer
sans jamais oublier mes racines.

À Laurine,
Ma compagne,
pour son amour
et son soutien sans faille qui me rend meilleur chaque jour
car elle sait toujours trouver les mots justes
pour me canaliser et me permettre de repousser mes limites.

À Vittoria, Elisabeth, Giuseppe et Giovanni Battista,
Mes grands-parents,
partis trop tôt mais que j'espère rendre fiers.

À toute ma famille,
que je ne vois que trop peu,
pour leur compréhension, leur soutien et leur amour.

À mes amis,
car si la vie est une affaire de rencontre
mon parcours est le leur aussi.

Aux équipes médicales, paramédicales et chirurgicales,
du Centre Hospitalo-Universitaire d'Amiens,
de leur compréhension,
de leur travail auprès des patients et de leur participation à ma formation.

Aux patients,
de leur confiance et de leur compréhension.

À Ghassan,
pour sa gentillesse,
sa pédagogie,
son courage,
sa modestie
et sa philosophie.

À Rais,
qui a été un peu mon grand frère au cours de ma formation
et dont ses sages conseils m'ont toujours suivis.

SOMMAIRE

	Page
INTRODUCTION	1
ÉTAT DE L'ART	3
I. LA MANDIBULE	3
1. Anatomie descriptive et architecturale	3
2. Embryologie	4
3. Croissance mandibulaire	5
4. Vieillessement de la mandibule	6
5. Vascularisation de la mandibule	7
6. Le périoste	8
7. Synthèse	9
II. LA RADIOTHÉRAPIE	10
1. Définition	10
2. Caractéristiques des radiations ionisantes utilisées	10
a. <i>Les radiations ionisantes électromagnétiques (ou photons)</i>	11
b. <i>Les radiations ionisantes particulières</i>	11
3. Radiobiologie ou l'étude des interactions entre les tissus vivants et les radiations ionisantes	13
4. Mécanisme d'action des rayonnements ionisants	13
a. <i>Effet biologique indirect</i>	13
b. <i>Effet biologique direct</i>	14
c. <i>Lésions biologiques: conséquences des effets biologiques direct et indirect des rayonnements ionisants</i>	14
d. <i>La mort cellulaire</i>	15
e. <i>Les facteurs de radiosensibilité</i>	15
5. Préparation et particularité d'une radiothérapie cervico-faciale	17
a. <i>Volumes cibles</i>	17
b. <i>Notion de dosimétrie</i>	18
c. <i>Apport de L'IMRT dans l'irradiation cervico-faciale</i>	19
6. Indications de la radiothérapie externe dans le traitement des néoplasies cervico-faciales	19
a. <i>Indication de la radiothérapie exclusive sans prise en charge chirurgicale préalable:</i>	19
b. <i>Indications de la radiothérapie exclusive post opératoire:</i>	20
c. <i>Indications d'une prise en charge radiochimiothérapie concomitante sans prise en charge chirurgicale:</i>	20
d. <i>Indications d'une prise en charge radiochimiothérapie concomitante post opératoire:</i>	20
e. <i>Cas particulier des tumeurs du Larynx sus glottique</i>	20
f. <i>Exemples de protocoles de radiothérapie de cancer des VADS (Annexe)</i>	20
7. Les radiolésions (exceptée l'ostéoradionécrose mandibulaire)	21
a. <i>Généralités</i>	21
b. <i>Les radiolésions précoces rencontrées dans le traitement des cancers des VADS</i>	21
c. <i>Les radiolésions tardives rencontrées dans le traitement des cancers des VADS</i>	22

III. L'OSTÉORADIONÉCROSE MANDIBULAIRE	24
1. Définition de l'ostéoradionécrose	24
2. Physiopathologie	25
a. <i>Théorie "Radiation, Trauma, Infection" de Meyer (Meyer, 1970)</i>	26
b. <i>Théorie des "3H" (Hypocellularité, hypovascularisation, hypoxie) de Marx (Marx, 1983)</i>	26
c. <i>Théorie vasculaire de Bras (1990) (Bras et al., 1990)</i>	28
d. <i>Théorie de la "Fibrose radio-induite" de Delanian (Delanian et al., 2004)</i>	28
3. Les signes diagnostiques de l'ostéoradionécrose mandibulaire	30
a. <i>Diagnostic clinique</i>	30
b. <i>Diagnostic radiologique</i>	31
c. <i>Diagnostic anatomopathologique</i>	32
4. Les facteurs de risque de l'ostéoradionécrose	33
a. <i>Les facteurs de risque traitement-dépendant</i>	33
b. <i>Les facteurs de risque tumeur-dépendant</i>	34
c. <i>Les facteurs de risque patient-dépendant</i>	34
5. Les mesures prophylactiques	34
a. <i>Limitation des facteurs infectieux:</i> <i>soins dentaires et hygiène bucco-dentaire</i>	35
b. <i>Limitation des facteurs traumatiques</i>	35
c. <i>Limitation des facteurs iatrogènes</i>	35
6. Traitements de l'ostéoradionécrose	36
a. <i>Les traitements médicaux</i>	36
a.1. <i>Le traitement antibiotique</i>	36
a.2. <i>L'oxygénothérapie hyperbare (OHB)</i>	36
a.3. <i>PENTOCLO</i>	37
b. <i>Les traitements chirurgicaux</i>	37
b.1. <i>Sequestrectomie, curetage, mandibulectomie non interruptrice</i>	37
b.2. <i>Mandibulectomie interruptrice</i>	38
b.3. <i>Principes de reconstruction</i>	38
b.3.1. <i>Les lambeaux de couverture</i>	38
b.3.2. <i>Lambeaux osseux ou composite</i>	39
MATÉRIEL ET MÉTHODES	42
A. Objectifs de l'étude	42
B. Matériel et méthodes	42
I. DONNÉES ADMINISTRATIVES	42
II. ÉTUDES DES FACTEURS DE RISQUES D'ORN	42
III. CARACTÉRISTIQUES DE L'ATTEINTE MANDIBULAIRE	43
IV. PRISE EN CHARGE AVANT CHIRURGIE DE REVASCULARISATION	45
V. CARACTÉRISTIQUES DE LA CHIRURGIE DE REVASCULARISATION	45
VI. SUIVI POST OPÉATOIRE	46
VII. ANALYSES STATISTIQUES	47

RÉSULTATS	48
A. LA CHIRURGIE DE REVASCULARISATION DE L'OSTÉORADIONÉCROSE MANDIBULAIRE DE 2003 À 2013	48
I. CARACTÉRISTIQUE DES ATTEINTES OSTÉORADIONÉCROTIQUES AU MOMENT DU DIAGNOSTIC	49
1. Délai et mode de survenue	49
2. Topographie lésionnelle	49
3. Évaluation clinico-radiologique	51
II. LES FACTEURS DE RISQUE D'OSTÉORADIONÉCROSE	51
1. Les facteurs de risque patient-dépendant	51
2. Les facteurs de risque tumeur-dépendant	51
3. Les facteurs de risque traitement-dépendant	52
4. Synthèse	53
III. PRISE EN CHARGE AVANT CHIRURGIE DE REVASCULARISATION	53
1. Caractéristique de la prise en charge avant chirurgie de revascularisation	53
2. Efficacité des traitements avant chirurgie de revascularisation	54
IV. LA CHIRURGIE DE REVASCULARISATION	55
1. Indication et importance de la résection osseuse	56
2. Qualité de la résection lésionnelle	57
3. Perte de substance osseuse et reconstruction	57
a. <i>Reconstruction des mandibulectomies interruptrices</i>	57
b. <i>Reconstruction des mandibulectomies non interruptrices</i>	58
c. <i>Synthèse</i>	58
4. Caractéristiques de la chirurgie de revascularisation	59
a. <i>Choix des vaisseaux receveurs</i>	59
b. <i>Suites postopératoires immédiates</i>	61
c. <i>Prises en charge des complications post-opératoires</i>	62
d. <i>Synthèse (Fig. 37)</i>	62
5. Qualité de la reconstruction osseuse et matériel d'ostéosynthèse	63
6. Résultats anatomopathologiques	64
V. EFFICACITÉ DE LA CHIRURGIE DE REVASCULARISATION	64
1. Poursuite évolutive de l'ORN mandibulaire	64
2. Prise en charge des poursuites évolutives	65
3. Tolérances du matériel d'ostéosynthèse	65
B. ÉVOLUTION DES MODALITÉS DE PRISE EN CHARGE DE L'ORN MANDIBULAIRE ENTRE 1992 À 2013: ANALYSE COMPARATIVE AVEC LES TRAVAUX DE D'HAUTHUILLE (1992 À 2002)	67
1. Généralités	67
2. Caractéristiques tumorales et caractéristiques de prise en charge	68
3. Caractéristiques des lésions ostéoradionécrotiques et prise en charge avant chirurgie de revascularisation	68
4. La chirurgie de revascularisation	70
a. <i>Importance de la résection osseuse</i>	70
b. <i>Modalités de reconstruction par lambeau de couverture</i>	70
c. <i>Modalité de reconstruction par lambeau osseux</i>	72

d.	<i>Choix des vaisseaux receveurs et anastomoses microchirurgicales</i>	74
e.	<i>Suites opératoires immédiates</i>	75
5.	<i>Poursuite évolutive d'ORN</i>	75
DISCUSSION		76
I.	POURQUOI OPÉRER? LA CHIRURGIE DE REVASCULARISATION PRÉCOCE OU LE PARTI PRIS D'UN CONSTAT ET D'UNE CONVICTIO	76
A.	<i>Un constat d'efficacité en faveur de la chirurgie de revascularisation</i>	76
a.	<i>L'oxygénothérapie hyperbare (n=7)</i>	77
b.	<i>L'antibiothérapie prolongée (n=8)</i>	77
c.	<i>Le PENTOCLO (n=11)</i>	77
d.	<i>La chirurgie conservatrice: curetage, fraisage, mandibulectomie non interruptrice (n=11)</i>	78
e.	<i>La chirurgie de revascularisation</i>	78
B.	<i>La conviction d'une action physiopathologique</i>	80
II.	QUI OPÉRER?	80
a.	<i>Atteinte osseuse sous canalaire (classification 2b-3-4)</i>	81
b.	<i>Atteinte muqueuse et cutanée: exposition osseuse supérieure à 1 cm et fistule cutanée</i>	81
c.	<i>Lésion évoluant sous traitement conservateur</i>	82
d.	<i>Synthèse</i>	82
III.	COMMENT OPÉRER? LES OBJECTIFS DE LA CHIRURGIE DE REVASCULARISATION	84
1.	<i>Une chirurgie unique et curative</i>	84
a.	<i>Résection "carcinologique" de l'os nécrotique</i>	85
b.	<i>Couverture osseuse étanche</i>	85
2.	<i>Une chirurgie fonctionnelle</i>	85
a.	<i>Le choix de la reconstruction et la caractéristique biomécanique de la mandibule après exérèse de l'os nécrosé</i>	86
b.	<i>Le choix du lambeau</i>	87
i.	<i>Choix du lambeau de couverture en cas de mandibulectomie non interruptrice sus-canalaire stricte</i>	88
ii.	<i>Choix du lambeau composite en cas de mandibulectomie subtotale ou interruptrice</i>	89
iii.	<i>Cas particulier des mandibulectomies interruptrices avec reconstruction de l'infrastructure par endoprothèse</i>	92
IV.	COMMENT OPÉRER? LES PRINCIPES DE RECONSTRUCTION EN TERRAIN IRRADIÉ: FRUIT D'UNE EXPÉRIENCE DE 21 ANS	93
1.	<i>Choix des anastomoses: respect des techniques microchirurgicales en terrain irradié</i>	93
2.	<i>Matériel d'ostéosynthèse</i>	94
V.	AXES DE RECHERCHE OU OPTIMISATION DE LA PRISE EN CHARGE DES ORN	96
1.	<i>Mieux dépister</i>	97
2.	<i>Prévenir des échecs et des complications de la chirurgie de revascularisation</i>	98
3.	<i>Thérapie cellulaire et ORN</i>	101
CONCLUSION		104

ANNEXES A	105
ANNEXES B	106
BIBLIOGRAPHIE	115

INTRODUCTION

Les cancers des voies aéro-digestives supérieures représentent 16 000 à 20 000 nouveaux cas par an en France, et constituent le 5^{ème} cancer le plus fréquent après les cancers colorectal, du sein, de la prostate et du poumon (*INCa, 2012*). Ils peuvent être divisés en différents niveaux anatomiques : cavité buccale/pharynx, larynx, rhinopharynx/fosses nasales et cavités sinusiennes dont les fréquences respectives sont de 75%, 22%, 2% et 1% (*Lacau St Guily et al., 2006*).

La localisation, la taille de la tumeur primitive et les métastases ganglionnaires cervicales sont les principaux facteurs déterminant la survie. Quoiqu'il en soit, leurs prises en charge contemporaines objectivent, toute localisation confondue, des taux respectifs de contrôle local et de survie à 5 ans de 90% et 80% pour les tumeurs classées T1-T2 et N0. Ces indicatifs chutent entre 80 à 40% et 50 à 20% pour les tumeurs avancées T3-T4 ou N>0, en fonction de la topographie initiale (*INCa, 2015*).

Actuellement, le traitement des tumeurs des voies aérodigestives supérieures repose sur 4 piliers:

- la chirurgie permettant l'exérèse physique de la tumeur primitive, l'évidement des aires ganglionnaires de drainage et la reconstruction de la perte de substance chirurgicale,
- la radiothérapie exclusive ou complémentaire visant une stérilisation tumorale locorégionale,
- la chimiothérapie adjuvante potentialisant les effets de la radiothérapie (*Vokes et al., 1993*),
- la thérapie ciblée anti-récepteur de l'EGF (REGF) dont l'inhibition provoque un effet chimio et radiosensibilisant de la tumeur (*Harari et al., 2001*).

Mais chacune de ces thérapies a ses propres effets secondaires dont la connaissance, la prévention et le traitement sont autant de challenges pour le thérapeute que la prise en charge carcinologique.

L'ostéoradionécrose (ORN) a été décrite pour la première fois en 1922 par Régaud (*Régaud, 1922*) comme "*un trouble vasculaire consécutif à une irradiation de tissus osseux*". Près de 100 ans après sa première description, elle reste un sujet de discordance concernant sa genèse et ses modalités thérapeutiques.

L'incidence de l'ORN varie de 5 à 38% en fonction des études (*Nabil et al., 2012*) et tend à diminuer au cours du temps: de 30% avant 1968 et la radiothérapie par orthovoltage à moins de 10% actuellement avec l'avènement de l'IMRT et la standardisation des mesures prophylactiques (*Ben-David et al., 2007; Eisbruch et al., 2010; Kuhnt et al., 2016; Owosho et al., 2017*).

Ainsi, après avoir fait face au crabe "*karkinos*", un patient irradié sur dix développera une ostéoradionécrose dont les séquelles fonctionnelles,

esthétiques et psychologiques seront une épreuve de plus malgré la rémission carcinologique.

Les atteintes mandibulaires étant 20 à 30 fois plus fréquentes que les localisations maxillaires, ce travail se focalisera sur l'étude de la chirurgie de revascularisation des ostéoradionécroses mandibulaires.

Dans un premier temps, l'auteur développera dans un "*état de l'art*", les particularités des 2 principaux acteurs de l'ostéoradionécrose mandibulaire: la mandibule et la radiothérapie.

Puis, il réalisera un état des connaissances sur l'ostéoradionécrose à proprement parler (physiopathologie, critères diagnostiques, facteurs de risque, mesures prophylactiques et prises en charge thérapeutiques).

Dans un second temps, il évaluera la prise en charge chirurgicale de cette affection au sein du service de chirurgie maxillo-faciale du CHU d'Amiens, dans une analyse rétrospective de 2003 à 2013.

Ses résultats seront ensuite comparés à une précédente cohorte réalisée 13 ans auparavant (D'Hauthuille, 2003) dans la même institution.

Enfin, après avoir fait la synthèse de ses observations et des données de la littérature, l'auteur tentera de répondre aux 3 principales questions du chirurgien face à une ostéoradionécrose mandibulaire:

- Qui opérer?
- Quand opérer?
- Comment opérer?

ÉTAT DE L'ART

Dans cette partie, les différents intervenants de la genèse de l'ostéoradionécrose seront développés.

Dans un premier temps sera décrit les principales caractéristiques (anatomique, embryologique, de croissance et de vieillissement) de la mandibule; puis seront détaillés les principes physiques, techniques et radio-biologiques de la radiothérapie.

Enfin, une revue des connaissances théoriques, diagnostiques et thérapeutiques sur l'ostéoradionécrose mandibulaire sera présentée.

I. LA MANDIBULE

1. Anatomie descriptive et architecturale

La mandibule est un os impair, médian et symétrique. Sa forme est souvent comparée à celle d'un fer à cheval dont les extrémités sont recourbées.

On décrit généralement 3 zones anatomiques (Fig. 1):

- le corps ou portion dentée de la mandibule formé de 2 branches horizontales réunies par la symphyse mandibulaire;
- les branches montantes, droite et gauche, se terminant:
 - en avant par les processus coronoïdes où s'insère le tendon de terminaison du muscle temporal
 - en arrière par les condyles mandibulaires s'articulant avec l'os temporal pour former l'articulation temporo-mandibulaire;
- les angles, droit et gauche, unissant les branches montantes et le corps.

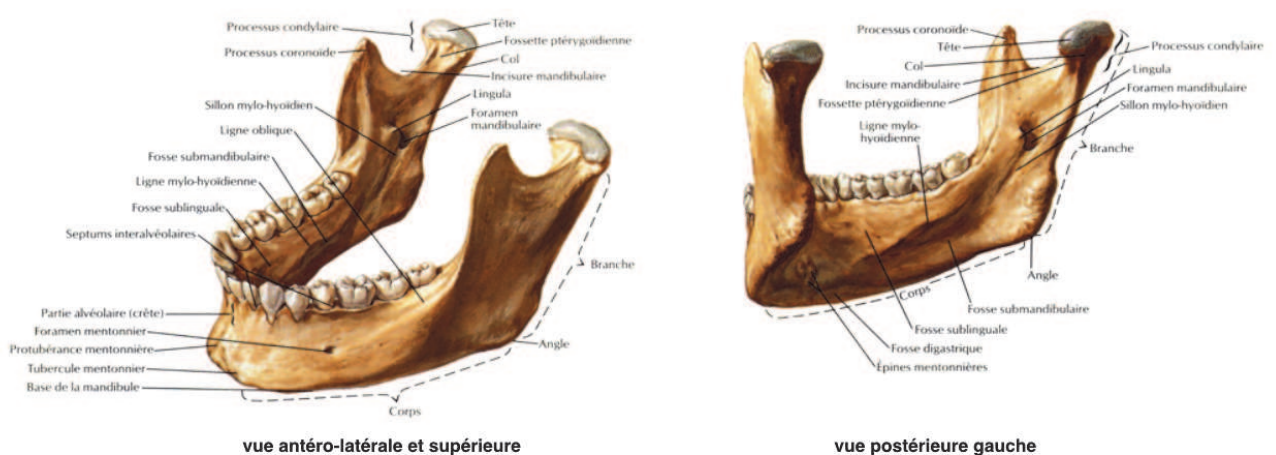


Figure 1: Anatomie osseuse mandibulaire

Elle est parcourue par le canal alvéolaire inférieur, abritant le nerf (branche du V3) et le pédicule alvéolaire inférieur, prenant son origine au niveau du foramen

mandibulaire sous la lingula (aussi appelée épine de Spix) jusqu'au foramen mentonnier situé en dessous de la 2^{ème} prémolaire.

Du point de vue architectural, la mandibule est un os cortico-spongieux. Son enveloppe corticale lui permet de résister aux contraintes mécaniques de la mastication (*Barriere et al., 2003*), et abrite en son sein un os spongieux trabéculaire organisé en "nid d'abeille" offrant stabilité et légèreté à l'ensemble.

Le corps de la mandibule est surplombé d'alvéoles dentaires, constitué d'os trabéculaire et sollicité par les forces mises en œuvre lors de la mastication. Ces contraintes mécaniques sont nécessaires au maintien de cette unité.

Concernant sa solidité, la mandibule se caractérise par des lignes de renforcement (Fig. 2) anatomique lui permettant de résister aux contraintes mécaniques importantes auxquelles elle est exposée (*Mercier et al., 1970*).

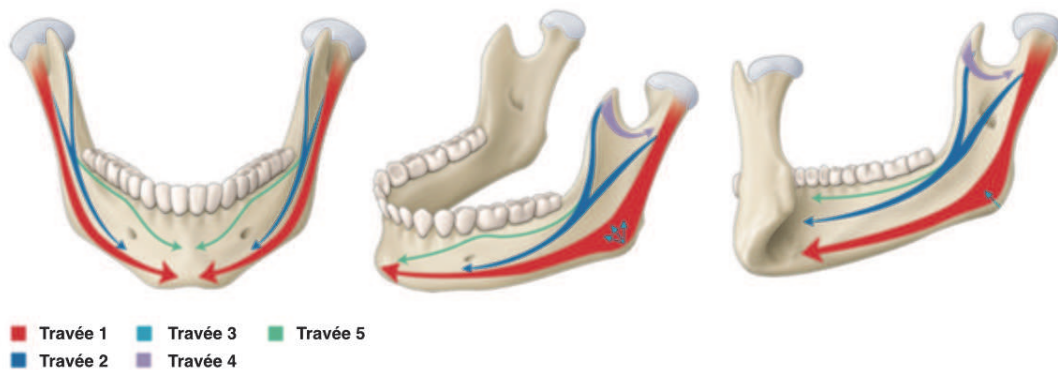


Figure 2: En 1970, Mercier (*Mercier et al. 1970*) identifie sur os sec mandibulaire 5 lignes de renforcement dans l'épaisseur de la corticale:

- Les travées 1 et 2 sont directement liées à la forme de la mandibule et renforcent la mandibule aux forces de compression pour la première et aux forces de torsion pour la seconde
- Les travées 3 et 4 résultent quant à elles des forces musculaires exercées sur l'os (masséter pour la travée 4, ptérygoïdien médial et temporal pour la travée 3)
- La cinquième travée est liée au système complexe de soutien des dents, elle est absente chez le fœtus et l'édenté.

2. Embryologie

Le développement de la face intervient entre la 4^{ème} et la 10^{ème} semaine intra-utérine (IU).

Les bourgeons mandibulaires sont initialement pairs et symétriques, développés aux dépens de la portion caudale des premiers arcs pharyngés. La fusion des 2 bourgeons mandibulaires intervient entre la 4^{ème} et le 6^{ème} semaine IU.

Entre la 6^{ème} et la 10^{ème} semaine in utéro, le cartilage de Meckel et le bouquet vasculo-nerveux alvéolaire inférieur vont réellement servir d'architecte à la morphogénèse mandibulaire créant dans un premier temps un "os initial" fasciculé, remplacé secondairement par un os lamellaire typique assurant l'existence du canal dentaire, de la lingula et du foramen mentonnier (Fig. 3a).

Les autres structures mandibulaires (condyle, processus coronoïde, protubérance de l'angle et protubérance mentonnière) apparaissent entre la 10^{ème} et la 14^{ème} semaine à partir de cartilages accessoires secondaires (Fig. 3b).

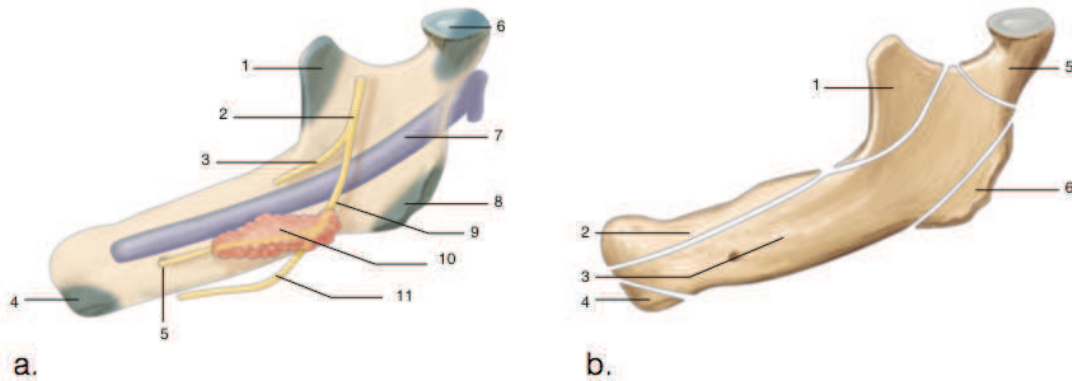


Figure 3 : Développement et ossification mandibulaire (Golberg, 2015)

- a. un premier centre d'ossification (10) apparaît à la croisée des nerfs alvéolaires inférieurs (9), incisifs (5) et mentonniers (11), puis elle se poursuit en avant et à l'extérieur du cartilage de Meckel (7).
- b. au corps mandibulaire « os initial » vient s'ajouter le menton (4), l'os alvéolaire (2), le processus coronoïde (1), le condyle (5) et le processus angulaire (6) issus de l'ossification endochondrale de pièces cartilagineuses de même nom.

Ainsi, on note 2 types d'ossification pour la mandibule (Oka et al., 2008):

- une ossification membranaire intéressant le corps mandibulaire,
- une ossification endochondrale pour le processus coronoïde, le condyle, le processus angulaire et les pièces mentonnières et alvéolaires.

Le cartilage de Meckel, quant à lui va disparaître au 6^{ème} mois par mort cellulaire, il ne persistera qu'une petite partie antérieure intégrée à la symphyse mandibulaire par calcification mais sans réel rôle dans la croissance mandibulaire.

3. Croissance mandibulaire

Durant toute la croissance, la mandibule subit de nombreuses transformations de forme et de taille.

La croissance se détermine par des sous-unités fonctionnelles avec un "os basal" où sont rattachés les "processus":

- alvéolaires,
- condyliens,
- coronoïdiens,
- angulaires,
- mentonnier.

Chacune de ces sous-unités est influencée dans sa croissance par une matrice fonctionnelle, avec le corps de la mandibule dépendant de la fonction et des forces exercées sur son périoste ; alors que les autres sous-unités sont influencées par (Couly G, 2002):

- les dents pour l'alvéole,
- l'action des muscles temporaux pour les processus coronoïdes,
- l'action des muscles massétéris et ptérygoïdiens médiaux pour l'angle,
- des phénomènes de succion et de déglutition pour les condyles,
- l'action des muscles digastriques et géniens pour le menton et la symphyse.

Ceci explique le rôle prédominant des processus condyliens dans la croissance mandibulaire, car le condyle stimulé par les efforts de succion et de déglutition. L'exemple d'observation de syndrome de Pierre Robin où la rétrognathie se corrige avec la praxie orale et la mastication corrobore cette hypothèse (Couly G, 1980).

4. Vieillissement de la mandibule

Le vieillissement de la mandibule se caractérise par une diminution de la hauteur de l'os mandibulaire et tout particulièrement du corps de la mandibule (Fig. 4a). Cette perte de hauteur ne se retrouve pas uniquement dans les cas d'édentation (Bairam et al., 1994) mais semble être un processus continu lié à l'âge.

Mais l'édentation exacerbe ce phénomène (Merrot et al., 2005). On peut ainsi retrouver des pertes de hauteur de plus de 65% par rapport à la hauteur initiale chez certains auteurs (Atwood et al., 1963; Atwood et al., 1971).

En contrepartie, il apparaît une apposition osseuse au niveau de la corticale interne compensant la perte de diamètre mandibulaire.

Concernant l'angle goniale, l'édentation plus que le vieillissement est à l'origine de modification architecturale entraînant une rotation antihoraire de la mandibule (Fig. 4b). Ainsi, les patients présentent une fausse prognathie secondaire à une perte de calage dentaire concomitant à une inversion de la balance entre les muscles élévateurs et abaisseurs au profit des muscles abaisseurs (Merrot et al., 2005).

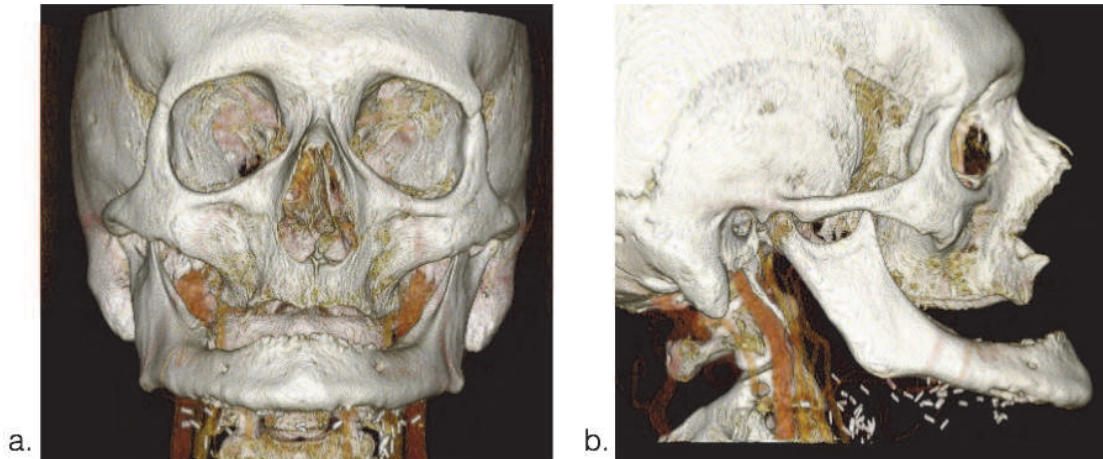


Figure 4: Reconstruction en 3 dimensions d'une tomodensitométrie d'un patient édenté
Il est intéressant de constater la perte de hauteur mandibulaire importante associée à une superficialisation du canal alvéolaire (a.) et à une rotation antihoraire importante de la mandibule (b.).

5. Vascularisation de la mandibule

La vascularisation de la mandibule est, pour Bras (cf. Physiopathologie), une des clefs de la genèse de l'ostéoradionécrose (Bras *et al.*, 1990).

De nombreux travaux anatomiques (Saka *et al.*, 2002; Castelli, 1962; Bradley, 1972) suggèrent une segmentation vasculaire de la mandibule en 3 régions (Fig. 5). On retrouve:

- la branche montante, le condyle et le processus coronoïde possédant une vascularisation mixte :
 - périostée issue de la sangle musculaire adjacente constituée des muscles ptérygoïdiens, masséter et temporal
 - centrale par l'intermédiaire de l'artère du condyle issue de l'artère temporale superficielle,
- l'angle et la branche horizontale dont la vascularisation est uniquement endostée par l'intermédiaire de l'artère alvéolaire inférieure cheminant dans le canal alvéolaire inférieur,
- la symphyse mandibulaire dont la vascularisation est à la fois périostée et endostée.

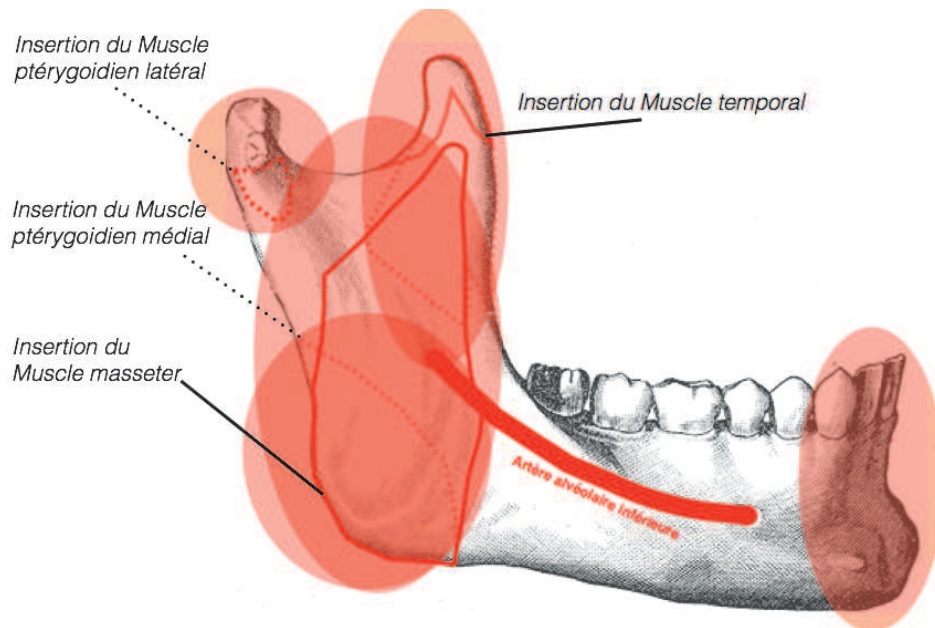


Figure 5: Schéma de la vascularisation de la mandibule.

Alors que les régions condylienne, coronéidienne, du ramus et symphysaire sont principalement du ressort d'une vascularisation périostée par l'intermédiaire des muscles adjacents, la région comprise entre l'épine de Spix et l'émergence du trou mentonnier bénéficie principalement d'une vascularisation endostée par l'intermédiaire de l'artère alvéolaire inférieure. Ainsi, en l'absence de compliance périostée, une oblitération de l'artère alvéolaire inférieure entraîne une hypovascularisation de la branche horizontale et de l'angle mandibulaire.

Mais certains travaux anatomiques (Dakpé, 2007) et les observations récentes d'allo-transplantations faciales composites (Pomahac et al.; 2010) nuancent cette dichotomie artérielle insistant sur une compliance vasculaire issue de l'arborescence carotidienne externe.

Cette hypothèse semble confirmée par l'oblitération "sénile" de l'artère alvéolaire inférieure mise en évidence par Bradley (Bradley, 1972), insistant sur la nécessité du développement de techniques d'imagerie non invasives permettant une analyse hémodynamique *in vivo* de la vascularisation des structures anatomiques.

6. Le périoste

Le périoste est une unité anatomique possédant une innervation et une vascularisation (Lin et al., 2014) propres qui enveloppe le système squelettique et participe à la croissance osseuse et à sa vascularisation. Il est ancré sur l'os sous-jacent par des fibres de Sharpey.

Il se divise en 3 zones:

- la première interne aussi appelée "cambiale" ou zone I comprend des cellules de type ostéoblastique et participe à la formation et à la réparation osseuses,
- la seconde, ou couche fibreuse, externe est plus épaisse et se divise en 2 zones:

- la zone II matricielle,
- la zone III fibrocollagénique qui comme son nom l'indique contient essentiellement du collagène et des fibroblastes.

Il est important de souligner que les péricytes en contact avec les cellules endothéliales des capillaires nourriciers du périoste peuvent se différencier ou se transdifférencier en ostéoblastes constituant un pool de cellules ostéoprogénitrices au sein du périoste (*Chang et al., 2012*).

Ainsi les travaux récents viennent confirmer les conclusions d'Ollier (*Ollier, 1867*) et de Finley (*Finley, 1978*) sur la capacité ostéoformatrice du périoste et l'importance du maintien de la vascularisation périostée. En 1985, Canalis et Burstein introduisent la notion d'interaction entre l'os receveur et le périoste vascularisé, en mettant en évidence une réduction du pouvoir ostéoformateur du périoste transplanté sur un os dévascularisé. Ainsi *"le pouvoir ostéogénique d'un périoste transplanté ne dépend pas uniquement de la conservation de sa vascularisation, mais aussi de la proximité d'un os viable et ses possibilités d'interaction avec la surface receveuse"* (*Canalis et al., 1985*).

7. Synthèse

Après prise de connaissance des particularités embryologiques, de croissance, de vieillissement et de vascularisation des différentes régions mandibulaires, il est possible d'identifier 3 aires distinctes :

- le corps de la mandibule (angles branches horizontales et symphyse) issu de *"l'os basal"* embryologique, dont la croissance est principalement périostée et dont le vieillissement induit une diminution de la hauteur de l'os mandibulaire exacerbée par l'édentation. Mais ce corps mandibulaire peut être divisé en 2 sous-unités:
 - une sous-unité postérieure représentée par la branche horizontale et l'angle possédant une vascularisation endostée terminale,
 - une sous-unité antérieure avec la symphyse caractérisée par une vascularisation mixte endostée et périostée.
- la branche montante (branche montante, condyle et processus coronoïde) issue d'unités distinctes de *"l'os basal"* embryologique, se caractérisant par une croissance cartilagineuse, avec une morphologie indépendante du vieillissement et une vascularisation uniquement périostée, issue de sa sangle musculaire.

II. LA RADIOTHÉRAPIE

1. Définition

La radiothérapie se définit comme "*une méthode de traitement fondée sur l'action biologique des rayonnements ionisants*" (Larousse).

On distingue:

- la radiothérapie externe où la source d'irradiation est située à l'extérieur du malade (appareils à rayon X, source de Cobalt, accélérateurs),
- la curiethérapie où les sources radioactives sont placées à l'intérieur de l'organisme. On différencie:
 - La curiethérapie par sources scellées (solide), qui peut être:
 - interstitielle avec la source radioactive intratumorale,
 - endocavitaire aussi appelée "*de contact*" lorsque la source radioactive est placée à l'intérieur d'une cavité naturelle dans laquelle se développe la tumeur;
 - La curiethérapie intravasculaire par sources non scellées (liquide): I^{131} , P^{32} , St^{189} , ...

Actuellement, les recours à la radiothérapie sont multiples. Elle est dite:

- curative, dès lors qu'elle est prescrite dans le but de guérir le malade. Dans ce cas l'objectif est la stérilisation locorégionale,
- palliative lorsqu'elle vise à freiner l'évolution de la maladie,
- symptomatique dans le cadre de séances de radiothérapie hémostatique ou antalgique par exemple.

2. Caractéristiques des radiations ionisantes utilisées (*Dillenseger et Moerschel, 2009*)

La radiothérapie fait appel à plusieurs types de radiations ionisantes. On différencie les rayonnements d'ondes électromagnétiques (rayon X et rayon Gamma) et les rayonnements de particules (électrons, protons, neutrons). En pratique, elle utilise essentiellement les photons et les électrons dont les capacités de pénétration dans les tissus sont différentes (*Société Française de Radiothérapie Oncologique, 2007*) (Tableau 1).

Classification des rayonnements	Rayons Gamma (Ry)	Rayons X (RX)		Electrons	Protons
Nature des rayonnements	Photons	Photons		Particules chargées négativement (e ⁻)	Particules chargées positivement (p ⁺)
Origine	Radioactivité	Tube à RX	Accélérateurs de particules		
Energie des rayonnements	1,17 et 1,33 MeV pour les Ry du cobalt	100 à 250 KeV	4 à 25 MeV	4 à 20 MeV	Plusieurs dizaines de MeV
Pénétration dans l'eau	> 100 cm			< 10 cm	

Tableau 1: classification des rayonnements utilisés en radiothérapie.

L'électron Volt (EV) est une unité de valeur, hors Système international d'Unités, se définissant comme étant l'énergie cinétique acquise par un électron accéléré depuis le repos par une différence de potentiel d'un volt. $1\text{eV (électron Volt)} = (1\text{e}) \times (1\text{V}) = 1,602176565 \times 10^{-19} \text{ J (Joule)}$

a. Les radiations ionisantes électromagnétiques (ou photons)

Ces rayonnements n'ont pas de masse ni de charge. Ainsi, ils disposent une propagation rectiligne dont les interactions avec la matière sont aléatoires.

On distingue:

- les rayons X provenant du réarrangement des électrons du cortège électromagnétique: tubes à rayon X ou accélérateurs,
- les rayons gamma d'origine nucléaire, émis lors de la désintégration nucléaire de source de Cobalt⁶⁰, Iridium¹⁹², Cesium¹³⁷, ...

b. Les radiations ionisantes particulières

Ces rayonnements se caractérisent par une masse. On distingue les rayonnements particuliers:

- non chargés, représentés par le neutron ; ces particules sont produites de façon artificielle par des cyclotrons. Leur parcours dans la matière est rectiligne. Ils agissent en arrachant les protons des milieux qu'ils traversent,
- chargés:
 - Rayonnement β^-

Le rayonnement β^- est le produit d'une désintégration radioactive dans laquelle un neutron se transforme en proton s'accompagnant de l'émission d'un électron et d'un antineutrino (Fig. 6). Les électrons émis mettent en mouvement les électrons des milieux traversés par répulsion électrostatique.

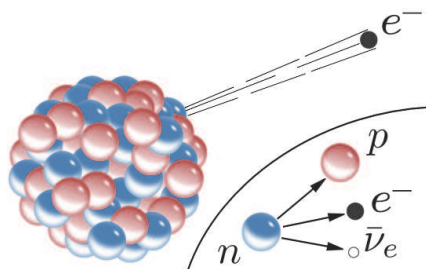


Figure 6 : exemple de rayonnement β^- où la désintégration radioactive produit un neutron (n) qui se transforme secondairement en proton (p), électron (e^-) et antineutrino ($\bar{\nu}_e$).

Leur efficacité biologique est voisine de celle des rayons X et gamma.

Exemple du Cobalt 60:



Le résultat de la désintégration radioactive β^- du Cobalt 60 aboutit à l'émission d'un électron (e^-) et d'un antineutrino ($\bar{\nu}_e$) et à la création d'un élément fils de Nickel 60 stable avec un proton (p) supplémentaire par rapport à l'élément père de Co 60.

- Électrons accélérés

Les électrons accélérés sont produits par des accélérateurs, ils ont les mêmes caractéristiques physiques que les électrons du rayonnement β -.

Leur énergie est choisie selon la profondeur de la lésion à traiter (Tableau 1).

- Rayonnement α

Le rayonnement α est le produit d'une désintégration vue comme une fission nucléaire où le noyau père se scinde en deux noyaux fils dont un est un noyau d'hélium (Fig.7).

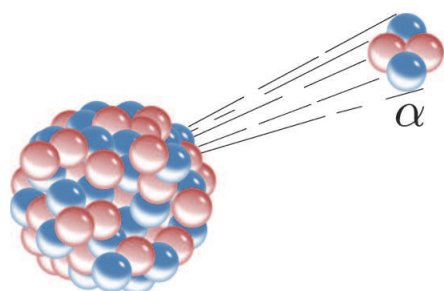
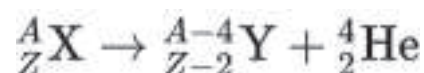
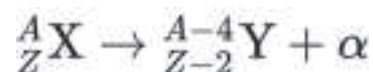


Figure 7: exemple de rayonnement α où la désintégration radioactive produit un noyau fils d'Hélium.

Ainsi :



ou



[*"A" représente le nombre de masse (nombre de nucléons),
"Z" le numéro atomique (nombre de protons).*]

Les noyaux d'hélium émis agissent en mettant en mouvement des électrons et des protons du milieu qu'ils traversent.

Leur efficacité biologique est de l'ordre de 5 à 10 fois celle des RX et des photons gamma, mais leur pénétration faible ne permet pas de les utiliser en clinique.

- Proton

Les protons (p^+) sont produits par un cyclotron et vont céder leur énergie au cours des collisions avec les électrons des tissus traversés. La distribution de dose en profondeur se fait sous forme très étroite adaptée au traitement des tumeurs profondes, de petite taille au voisinage de tissus sains radiosensibles (par exemple: les mélanomes choroïdiens, les tumeurs de la base du crâne et/ou du canal rachidien).

Leur efficacité biologique est proche de celle des neutrons.

3. Radiobiologie ou l'étude des interactions entre les tissus vivants et les radiations ionisantes

Lorsqu'un faisceau de radiations ionisantes pénètre dans les tissus:

- une partie du rayonnement est absorbée. La dose absorbée représente la quantité d'énergie absorbée par unité de matière. Elle est différente de l'énergie émise et se mesure en Gray.

1 Gy = 1 Joule absorbé par Kg de matière;

- une autre est déviée de sa trajectoire, c'est ce qu'on appelle la diffusion. Ce phénomène explique pourquoi les régions situées hors du faisceau d'irradiation peuvent malgré tout recevoir une certaine dose de radiations;
- la troisième est transmise sans interaction et traverse le tissu sans action biologique.

Les phénomènes d'absorption et de diffusion sont à l'origine d'une cascade de phénomènes physiques et physico-chimiques entraînant des lésions moléculaires, cellulaires et tissulaires (Fig. 8).

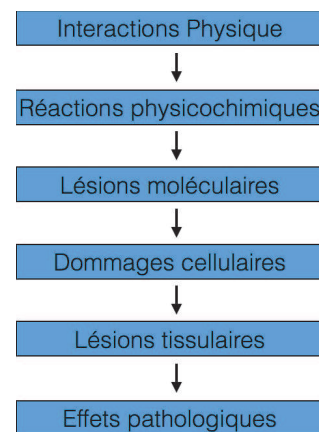


Figure 8: cascade biologique des rayonnements ionisants

4. Mécanisme d'action des rayonnements ionisants

L'interaction des rayons ionisants (électrons ou photons) avec les atomes d'un milieu entraîne dans un temps très court (10^{-16} sec) un transfert d'énergie à l'origine d'effets:

- directs dont les cibles sont les macromolécules cellulaires et en particulier l'ADN;
- indirects, conséquence de l'attaque des macromolécules par les radicaux libres issus de la radiolyse de l'eau.

a. Effet biologique indirect

L'interaction des rayonnements ionisants avec les molécules d'eau est à l'origine de radicaux libres $\text{OH}\cdot$ et $\text{H}\cdot$. De plus, la présence d'oxygène dissous dans les tissus a pour conséquence la formation d'espèces réactives de l'oxygène (ROS):

OOH•, H₂O₂, O₂•⁻, ⁻¹⁰² plus stables, moins réactives que OH•, mais de durée de vie plus longue, ce qui étend les effets à distance du radical OH•.

L'action de OH• et OOH• avec les molécules organiques (RH) d'un milieu produit au cours de réactions en chaîne des peroxydes organiques (ROOH) et des tétr oxydes (ROOOOH) très instables, à l'origine d'autres radicaux libres (RO•, ROO•, etc.) amplifiant les dégâts initiaux moléculaires (cf. infra).

b. Effet biologique direct

L'interaction entre les rayonnements ionisants et les macromolécules peut entraîner directement la rupture d'une ou plusieurs liaisons chimiques aboutissant à leurs dissociations ou à leurs transformations en radicaux libres R•. Le principal exemple de l'effet biologique direct est la lésion de l'acide désoxyribonucléique dont la compaction le protège contre les ROS.

On considère qu'une dose de 1gy délivrée à une cellule induit (Cadet et al., 2002):

- 1000 à 2000 lésions de base
- environ 200 pontages
- 500 à 1000 lésions simple brin
- environ 40 lésions doubles brin

c. Lésions biologiques: conséquences des effets biologiques directs et indirects des rayonnements ionisants

- Lésions chromosomiques

Les cassures peuvent être à l'origine de lésions chromosomiques (délétion terminale, délétion interstitielle) ou d'échange de fragments (inversion paracentrique, translocation réciproque, chromosome en anneau ou chromosome dicentrique).

Ainsi, une cellule somatique ayant perdu une ou plusieurs paires de chromosomes perd sa capacité de division et meurt.

- Lésions membranaires

L'irradiation modifie les propriétés biophysiques de la double couche phospholipidique pouvant entraîner sa rupture. De plus, les lésions de la membrane mitochondriale augmentent la diffusion des ROS, accentuant leur concentration tissulaire et par la même occasion leur durée de vie.

- Effets sur le génome

L'irradiation peut moduler l'expression du génome par:

- lésion de l'ADN non réparée entraînant une perte de gènes (délétion), altération de leur séquence ou formation de gènes de fusion (gènes chimères),

- instabilité génomique dans la descendance de certaines cellules filles irradiées présentant une capacité de prolifération diminuée, avec une fréquence de morts cellulaires ou d'apoptoses élevées (*Miura et al., 2004; Tominaga et al., 2004*),
- effets de proximité (*bystander effect*), conséquences de la radio-exposition d'une cellule sur les cellules non irradiées proches (*Morgan et al., 2003*).

d. La mort cellulaire

Au niveau cellulaire, l'irradiation entraîne 3 types de lésions:

- les lésions létales touchant directement une fonction vitale de la cellule, qui sont irréparables et entraînent la mort cellulaire soit directement soit après plusieurs mitoses;
- les lésions sublétales n'étant pas individuellement létales ou irréparables ; mais leur accumulation conduit à la mort cellulaire;
- les lésions potentiellement létales, ne touchant pas le bon fonctionnement de la cellule, mais entraînant la mort cellulaire en cas de cycle mitotique initié avant leurs réparations.

Différents types de mort cellulaire sont décrits après irradiation:

- la mort immédiate est rare et se produit après une irradiation à très haute dose (plusieurs centaines de Gy) ou si les lésions de l'ADN sont létales d'emblée par l'intermédiaire du phénomène d'apoptose.
- la plupart du temps, la cellule irradiée cesse de se diviser après une ou plusieurs mitoses: c'est le phénomène de mort mitotique différée; la cellule continue de vivre jusqu'à la division suivante, c'est une mort en mitose. Dans certains cas, la cellule peut se diviser un certain nombre de fois, mais finalement le clone est abortif ; ce qui correspond à une perte de la capacité d'une cellule à proliférer de façon infinie (cela explique le délai observé entre l'irradiation et la régression clinique du volume tumoral).
- l'apoptose est une mort cellulaire programmée, active, qui fait partie du processus normal du développement cellulaire. L'apoptose radio-induite nécessite un fonctionnement normal du gène p53. De plus, d'autres gènes radio-inductibles entraînent de façon inéluctable la cellule dans le cycle de l'apoptose.

e. Les facteurs de radiosensibilité

La nature et la gravité des dommages tissulaires provoqués par les radiations ionisantes dépendent de facteurs intrinsèques (ou cellulaires), chimiques et physiques (*Société Française de Radiothérapie Oncologique, 2007*).

On distingue 2 principaux facteurs intrinsèques:

- le degré de différenciation cellulaire identifié depuis 1906 par Bergognié et Tribondeau lors de travaux sur l'irradiation de

testicules de béliers: "*la sensibilité d'une cellule aux rayons X est directement proportionnelle à sa capacité de reproduction et inversement proportionnelle à son degré de différenciation.*";

- le stade du cycle cellulaire où se situe la cellule irradiée. Chacune des 4 phases du cycle cellulaire rend la cellule plus ou moins sensible aux radiations. Ainsi la radiosensibilité est maximale durant les phases de préparation (G2) et de division cellulaire (M) alors qu'elle est minimale pendant la phase de duplication génomique (S).

Concernant les facteurs chimiques:

- la présence d'oxygène, par sa concentration tissulaire, va modifier l'impact de l'action biologique indirecte de l'irradiation (cf II.4.a.). En cas d'hypoxie, les cellules sont moins sensibles aux rayonnements ionisants. Pour exemple, en l'absence d'oxygène, la dose nécessaire pour détruire une cellule est 2,5 à 3 fois plus importante que pour une cellule bien oxygénée.
- la température, plus particulièrement l'hyperthermie a une action synergique avec l'irradiation.
- l'utilisation de radiosensibilisant, comme dans l'association radio-chimiothérapie, en est un bon exemple. Initialement ces associations n'étaient pas basées sur des hypothèses radiobiologiques sophistiquées. Mais la multiplication des observations a rapidement mis en évidence un effet radiosensibilisant (ou effet "*supra-additif*") de certaines molécules comme les Nitro-imidazolés, le 5 fluoro-Uracile et le Cisplatine.

Les facteurs physiques sont essentiellement les paramètres d'irradiation comme:

- le fractionnement: *le nombre de séances d'irradiation*
Le bifractionnement (2 séances par jour espacées d'un minimum de 6 heures) permet de délivrer une dose plus faible à chaque irradiation limitant ainsi la toxicité sur les cellules normales. En contrepartie, l'hypofractionnement consistant en une diminution du nombre de séance au détriment d'une dose plus élevée par séance permet dans le cas de traitement palliatif d'obtenir l'effet désiré (antalgique par exemple) en peu de séances.
- l'étalement: *durée totale du traitement*
La diminution de l'étalement permet de dépasser la prolifération tumorale facilitant une stérilisation tumorale. Mais cette accélération du traitement ne peut se faire qu'au détriment d'une augmentation de la dose par fraction, délétère pour les tissus sains périphériques.
- la dose d'irradiation: *in vitro*, il est possible, quelle que soit la radiosensibilité cellulaire, d'obtenir une stérilisation tumorale totale en ayant recours à de très fortes doses d'irradiation. Mais in

vivo, cette approche n'est pas transposable. Car l'augmentation des doses se heurte au seuil de tolérance des tissus sains et les complications en découlant (Azria, 2006).

5. Préparation et particularité d'une radiothérapie cervico-faciale

L'irradiation des tumeurs des VADS se caractérise par 3 difficultés majeures (Daly-schveitzer, 2011):

- une prévalence de 95% de carcinome épidermoïde dont la radiosensibilité intermédiaire nécessite le recours à des doses au niveau du lit tumoral élevées entre 50 et 70Gy (Société Française de Radiothérapie et Oncologie, 2007);
- une anatomie locorégionale "ésotérique" comportant des structures vitales et fonctionnelles essentielles à préserver (cerveau, tronc cérébral, œil, glandes salivaires, ...);
- une topographie, un volume et des extensions tumorales (Bozec et al., 2013) complexifiant la balistique.

Par conséquent, les tumeurs cervico-faciales sont de véritables défis pour le radiothérapeute qui, après la définition de **Volumes cibles** sur le scanner de centrage (= *tomodensitométrie en position de traitement*), doit proposer une balistique adaptée aux contraintes anatomiques et **dosimétriques**.

a. *Volumes cibles*

Pour planifier au mieux la balistique d'irradiation, le radiothérapeute va devoir définir plusieurs volumes devant être irradiés ou respectés. On citera (Fig. 9a-b):

- le GTV (Gross Tumor Volume) ou volume tumoral correspondant à la tumeur ou à l'ancien lit tumoral envahi macroscopiquement. Pour optimiser sa segmentation, des fusions entre les DICOM du scanner de centrage et des anciens examens (TDM ou IRM) sont possibles;
- le CTV (Clinical Target Volume) ou volume clinique: il s'agit du GTV auquel est additionné les tissus à forte probabilité d'envahissement infraclinique, déterminé grâce à la connaissance des différents cancers, à leur type histologique et leur capacité à l'extension ou à la dissémination;
- le PTV (Planning Target Volume) ou volume planifié, correspondant au CTV augmenté d'une marge dite de "sécurité".

En raison de la technique de traitement, 3 autres volumes seront définis:

- le TV (Treated Volume) ou volume traité: il s'agit des tissus traversés par les rayons ionisants concernés par une proportion plus ou moins importante de la dose totale. Ce sont des points extérieurs au PTV qui peuvent recevoir des doses proches de la dose prescrite;
- le IV (Irradiated Volume) ou volume irradié, correspondant au volume recevant une dose suffisante pour être prise en compte par rapport à la tolérance des tissus traversés;

- les CV (critical volume) ou les organes sensibles, situés à proximité du PTV, seront identifiés et si possible exclus du IV. Les organes sensibles font l'objet d'un contournage spécifique permettant une étude dosimétrique dans la planification du traitement. Dans les tumeurs des VADS, les organes sensibles sont principalement: le globe oculaire, le cerveau, les parotides et la moelle épinière.

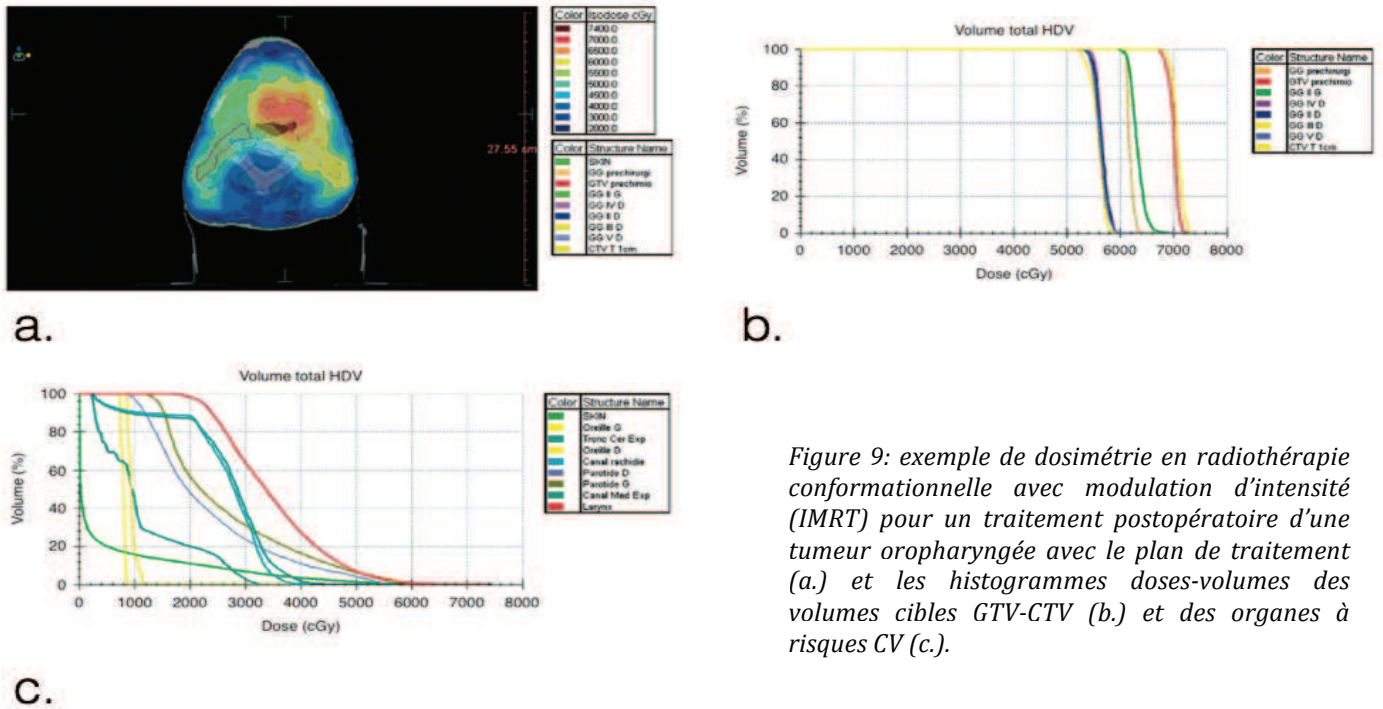


Figure 9: exemple de dosimétrie en radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (IMRT) pour un traitement postopératoire d'une tumeur oropharyngée avec le plan de traitement (a.) et les histogrammes doses-volumes des volumes cibles GTV-CTV (b.) et des organes à risques CV (c.).

b. Notion de dosimétrie

Pour une même localisation tumorale, différentes balistiques peuvent être envisagées.

L'objectif étant d'obtenir une balistique distribuant une dose homogène totale pour l'ensemble du PTV tout en respectant les structures sensibles.

Dans cette perspective, une simulation de traitement informatisé est réalisée de façon conjointe entre physicien, "dosimétriste" et radiothérapeute.

L'analyse des courbes doses volumes permet de choisir objectivement le meilleur plan de traitement en se conformant au compromis stérilisation tumorale/respect des organes sensibles (Fig. 9b-c).

On parle volontiers de "Dosimétrie".

Durant le traitement, un suivi dosimétrique in vivo se réalise pour contrôler le bon déroulement du traitement.

c. Apport de L'IMRT (Intensity-modulated radiotherapy) ou RCMI (Radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité) dans l'irradiation cervico-faciale

En 30 ans, les progrès techniques dans les domaines de l'imagerie médicale et du traitement de l'image ont permis de passer, d'une radiothérapie bidimensionnelle à une radiothérapie tridimensionnelle dite "3D". Nous sommes donc passés d'une technique utilisant des faisceaux coplanaires opposés dont le contourage cutané ne tient pas compte de l'hétérogénéité des tissus, à une identification des organes basée sur la différence de densité, facilitant leurs contourages et permettant l'application de caches plus précis pour protéger les tissus sains.

L'IMRT va encore plus loin en permettant de moduler à la fois le nombre de champs et l'intensité dans chaque champ par l'utilisation de collimateurs "multilames". Il est ainsi possible d'obtenir une infinité de distributions de doses capables de s'adapter à presque toutes les configurations de volume-cible.

Idéal dans l'irradiation des tumeurs cervico-faciales l'IMRT permet un meilleur contrôle local que l'irradiation conformationnelle (Wolden et al., 2001; Daly et al., 2010), tout en limitant la dose sur les tissus sains périlésionnels (Nutting et al., 2011; Eisbruch et al., 2004)

Néanmoins, l'essentiel des récurrences après IMRT se situe au sein du volume traité et notamment du GTV (Chao et al., 2003). Car le souci de protection d'organes à risque comme la parotide par exemple expose à une éventuelle récurrence dans les territoires volontairement sous-dosés (Cannon et al., 2008).

6. Indications de la radiothérapie externe dans le traitement des néoplasies cervico-faciales

Environ 70% des patients présentant une tumeur des VADS bénéficieront dans leur stratégie thérapeutique d'une radiothérapie externe. Elle peut être exclusive, concomitante à une chimiothérapie (cisplatine/Cetuximab) et/ou secondaire à une prise en charge chirurgicale.

Dans ce chapitre, l'auteur énumérera les principales indications de la radiothérapie.

a. Indication de la radiothérapie exclusive sans prise en charge chirurgicale préalable:

- les tumeurs stade I et II lorsque l'état général du patient contre-indique une prise en charge chirurgicale, en cas de refus du patient de la chirurgie ou en cas de balance bénéfice/risque de la chirurgie négative;
- dans le cadre d'une radiothérapie palliative à visée antalgique ou hémostatique.

b. Indications de la radiothérapie exclusive post-opératoire:

- les tumeurs stade T3 ou T4;
- l'envahissement ganglionnaire N: N1 ou N2a sans rupture capsulaire;
- la présence de critères histologiques d'agressivité: embols vasculaires et/ou engrainements périnerveux.

c. Indications d'une prise en charge radiochimiothérapie concomitante sans prise en charge chirurgicale:

- les tumeurs évoluées stade III ou IV inaccessibles chirurgicalement;
- l'envahissement ganglionnaire des territoires: IV, V et retropharyngé.

d. Indications d'une prise en charge radiochimiothérapie concomitante post-opératoire:

- l'envahissement ganglionnaire N: N2b, N2c, N3;
- la présence d'adénopathie en rupture capsulaire (RC+);
- le cas d'une résection tumorale incomplète R1 (limite microscopiquement limite) ou R2 (marge envahie).

e. Cas particulier des tumeurs du Larynx sus glottique.

Concernant les tumeurs sus glottiques non accessibles à une chirurgie partielle (T1, T2 ou T3) et pour limiter les inconvénients d'une laryngectomie totale, un test thérapeutique dit de "préservation d'organe" est initié.

Il consiste en 2 cures de TPF (Taxotère/5 FU/Cisplatine); puis en cas de régression une 3^{ème} cure est réalisée, si la régression est:

- > à 50% le traitement se complète de 3 semaines de radiothérapie externe,
- < à 50% le patient se verra proposer une laryngectomie totale associée à un évidement ganglionnaire bilatéral.

f. Recommandations de doses concernant les protocoles de radiothérapie des cancers des VADS (Annexe A)

7. Les radiolésions (exceptée l'ostéoradionécrose mandibulaire)

a. Généralités

La gravité des radiolésions varie selon la radiosensibilité spécifique des organes situés dans le champ d'irradiation. Le principal facteur à considérer est la tolérance limitée des organes sains situés dans le volume irradié car la plupart des tissus sains sont lésés pour des doses inférieures à celles requises pour stériliser une tumeur.

On distingue 2 types d'effets secondaires:

- les effets secondaires stochastiques aussi appelés probabilistes: *la probabilité d'apparition des effets secondaires augmentant avec la dose.*

Les plus décrits sont:

- les effets carcinogènes: le risque de cancer radio-induit paraît directement lié à l'étendue de l'irradiation et aux thérapeutiques associées,
- les effets génétiques en cas d'irradiation des gonades.
- les effets secondaires déterministes qui apparaissent à partir d'une "*dose seuil*" variable pour chaque organe ou tissu et dont la sévérité est d'autant plus grave que la dose est élevée.

On différencie:

- les effets précoces survenant au cours du traitement ou dans les 6 premiers mois;
- les effets tardifs apparaissant dans un délai supérieur à 6 mois du traitement qui sont quant à eux souvent définitifs, témoins de la mémoire tissulaire. Ainsi, des tissus irradiés resteront toujours plus fragiles face aux agressions extérieures physiques (UV, chaleur, ...), chimiques (chlore, alcool, ...) ou traumatiques (blessures, geste chirurgical).

b. Les radiolésions précoces rencontrées dans le traitement des cancers des VADS

Elles concernent les tissus à renouvellement rapide. Elles sont généralement transitoires et réversibles.

- *Les atteintes cutanées*

Elles apparaissent généralement à partir de la 3^{ème} semaine de traitement et se manifestent par un érythème inflammatoire pouvant se compliquer d'une épidermite sèche puis exsudative. Dans des formes plus graves, une dermite secondaire à une abrasion complète peut entraîner une nécrose cutanée.

- *Les atteintes muqueuses*

Les radiomucites aiguës s'installent à partir du 8^{ème} -10^{ème} jours de traitement et se caractérisent par des douleurs à l'origine de troubles de l'élocution, de dysphagie voire d'anorexie (Epstein et al., 2007).

Elles tendent à s'aggraver durant toute la durée du traitement d'autant plus en cas de chimiothérapie concomitante.

En cas de mucite importante, le recours à une nutrition entérale par sondes est fréquent.

On note une amélioration spontanée des symptômes en fin de traitement.

- *Les atteintes des tissus salivaires*

"L'hyposialie radio-induite" apparaît dès les premiers jours de traitement (Burlage et al., 2001) elle devient irréversible au-delà de 30 à 40Gy jusqu'à une destruction extensive irréversible des acini à des doses de 60 à 70Gy (Li et al., 2007; Roesink et al., 2001).

- c. *Les radiolésions tardives rencontrées dans le traitement des cancers des VADS*

- *Les atteintes cutanées*

On retrouve principalement:

- une fibrose cutanée qui s'installe dans les mois suivant l'arrêt du traitement, témoin d'un remplacement du tissu conjonctif par un tissu fibreux. On parle cliniquement de blindage tissulaire (Fig. 10);



Figure 10: exemple de fibrose cervicale post radique chez un patient âgé de 55 ans.

- des troubles de la pigmentation témoin d'une atteinte des mélanocytes;
- des télangiectasies.

Dans certain cas, une radiodermite chronique peut apparaître plusieurs années après l'irradiation.

○ *Les atteintes salivaires*

L'irradiation des glandes salivaires voit diminuer la salive "*stimulée*" dépendante des parotides et "*non stimulée*" provoquant une sécheresse buccale chronique à l'origine de xérostomie, dygueusie, dysphagie et troubles alimentaires.

De plus, les propriétés physico-chimiques de la salive sont modifiées. Elle devient visqueuse (clairance buccale perdue), perd son pouvoir tampon (chute du Ph de 7 à 5) favorisant la colonisation de micro-organismes acidogéniques et cariogéniques (*Streptococcus mutans*, *Lactobacillus* et *Candida*) (*Epstein et al., 1998; Keene et al., 1981*).

○ *Les atteintes dentaires*

Les lésions dentaires post-radiques sont des conséquences directes des modifications de caractéristiques chimiques de la salive entraînant un déséquilibre de la flore endobuccale.

Les modifications de la plaque dentaire sont à l'origine:

- d'une colonisation par des bactéries ou champignons chromogènes entraînant une coloration dentaire (vert, orangé, noir),
- d'une atteinte des bords incisifs et des pointes cuspidiennes (dents crénelées),
- de caries "*radio-induites*" pouvant toucher toutes les dents et se localisant généralement au collet puis se propageant sur l'ensemble de la surface dentaire.

○ *Les atteintes vasculaires*

La mort des cellules endothéliales serait responsable d'une athérosclérose radio-induite (*Thomas et al., 1959, Gujral et al., 2014*) responsable d'une dévascularisation du territoire irradié et de troubles de la régénération tissulaire locale (fibrose cutanée et muqueuse). Dévascularisation qui pour Bras (*Bras et al., 1990*) constitue la clef de voûte de la genèse de l'ostéoradionécrose mandibulaire.

III. L'OSTÉORADIONÉCROSE MANDIBULAIRE

Après avoir développé les particularités de la mandibule et de la radiothérapie cervico-faciale, l'auteur exposera un état de l'art concernant une des principales complications de la thérapeutique carcinologique cervico-faciale: **l'ostéoradionécrose mandibulaire**.

Cette affection iatrogène caractérisée par une dévitalisation de l'os irradié touche actuellement moins de 10% des patients (*Ben-David et al., 2007; Eisbruch et al., 2010; Kuhnt et al., 2016; Owosho et al., 2017*) avec un délai d'apparition variant de quelques semaines à plusieurs décennies après l'irradiation avec une médiane de 3 ans (*Nabil et al., 2012*).

Cette forme particulière d'ostéite avec de graves conséquences esthétiques et fonctionnelles sera une nouvelle épreuve pour le patient en rémission.

1. Définition de l'ostéoradionécrose

Il existe autant de définitions et de classifications de l'ostéoradionécrose mandibulaire que d'auteurs ayant écrit sur le sujet. Chacune faisant varier les paramètres de taille d'exposition ou de délai:

"Zone d'exposition osseuse de plus de 1cm dans un champ d'irradiation ne répondant pas aux traitements proposés pendant 6 mois" (Marx, 1983);

"Ulcération ou nécrose de la muqueuse avec dénudation osseuse de plus de 3 mois" (Epstein et al., 1987);

"Nécrose de tissus mous et osseux évoluant depuis plus de 6 mois, en excluant les dégradations parodontales radio-induites" (Van Merkesteyn et al., 1995).

En 1997, Wong proposa une définition « négative » en 4 points de l'ostéoradionécrose (*Wong et al., 1997*):

- l'exposition osseuse sur un terrain irradié n'est pas systématiquement une nécrose ischémique, mais peut être le résultat d'une nécrose tumorale (récidive locale, seconde localisation ou métastase);
- la notion de délai d'apparition n'a pas de sens dans la genèse de l'ORN;
- l'association d'une cellulite, d'une fistule ou d'une fracture pathologique n'est pas une condition *sine qua non* pour caractériser l'atteinte;
- l'ostéoradionécrose se caractérise pour une variabilité interindividuelle nécessitant une thérapeutique au cas par cas.

Par conséquent, il définira l'ostéoradionécrose comme *"un retard de cicatrisation d'une nécrose osseuse ischémique radio-induite, associé à une atteinte muqueuse d'extension variable, en l'absence de localisation tumorale primitive, récidive ou de métastase locale, associée ou non à:*

- *une surinfection (fistule ou cellulite),*
- *une fracture pathologique à un stade avancé".*

Ce qui lui permet de proposer la classification suivante (Tableau 2):

Classification étiologique de Wong	
1.	Exposition osseuse résultant d' une nécrose du site tumoral au cours de la radiothérapie ou au maximum une semaine après sa fin, par perte de tissus de couverture
2.	Exposition osseuse consécutive à une récurrence tumorale
3.	Exposition osseuse suite à un traumatisme chirurgical ou dentaire
4.	Apparition de novo

Tableau 2: classification étiologique de Wong (Wong et al., 1997)

En 2000, Store (Store et al., 2000) insiste sur la nécessité d'un diagnostic précoce et définit l'atteinte ostéoradionécrotique comme la présence de "*signes radiologiques de nécrose osseuse au sein d'un champ d'irradiation, dans lequel une récurrence tumorale a été exclue*". Il propose de compléter la définition de Wong (Tableau 3) en introduisant dans sa classification radiologique un stade 0, correspondant à une ulcération muqueuse sans atteinte osseuse radiologique. Il considère ce stade comme un stade "*latent*" d'ostéoradionécrose, car tous les patients de sa série, classés stade 0, ont développé une ORN osseuse radiologique a posteriori.

Classification radio-clinique de Store	
•	Stade 0 : ulcération muqueuse seule
•	Stade I : lyse osseuse radiologique sans atteinte muqueuse
•	Stade II : lyse osseuse radiologique associée à une dénudation de la muqueuse buccale
•	Stade III : exposition intrabuccale d'os cliniquement nécrotique, et lyse radiologique, accompagnée d'une fistule cutanée et d'une infection

Tableau 3: classification radio-clinique de Store (Store et al., 2000)

2. Physiopathologie

La compréhension de la physiopathologie de l'ORN est sujet à controverse depuis sa première description en 1922 (Régaud, 1922). Depuis de nombreuses théories ont été formulées.

a. *Théorie "Radiation, Trauma, Infection" de Meyer (Meyer, 1970)*

Alors que les premiers modèles expérimentaux d'ORN mettaient en évidence des perturbations histologiques (épaississement des parois artérielles, perte d'ostéocytes/ostéoblastes et comblement des cavités osseuses par des cellules inflammatoires), Meyer objective une colonisation bactérienne au sein de l'os irradié.

Il suggère que:

- **la radiation** initie des lésions irréversibles vasculaires (artérites) et cellulaires (nécrose ostéocytaire, ostéoblastique et ostéoclastique);
- dont un **traumatisme** (le plus souvent dentaire) muqueux facilite une contamination bactérienne osseuse par des germes de la flore buccale;
- favorable à une chronicisation **infectieuse**.

Ainsi Meyer, considérant l'ORN comme un "*ostéomyélite radio-induite évolutive sur un terrain fragilisé*", conduit à l'utilisation d'une antibiothérapie à large spectre et de durée prolongée.

Il faudra attendre 1983 et les travaux de Marx, pour que la radiobiologie soit prise en compte dans la physiopathologie de l'ORN.

b. *Théorie des "3H" (Hypocellularité, hypovascularisation, hypoxie) de Marx (Marx, 1983)*

La Théorie de cause à effet "*radiation, trauma, infection*" de Meyer semble ignorer les ORN de novo qui se présentent sans traumatisme ni infection.

En 1983, Marx analyse 26 cas consécutifs d'ORN à partir desquels il réalise une étude microbiologique sur 12 d'entre eux qu'il compare à des échantillons d'ostéomyélites mandibulaires, maxillaires et d'os longs.

Il mettra en évidence que les spécimens d'ORN ne présentaient qu'une infection superficielle et qu'il était impossible de cultiver ou d'observer des micro-organismes intra-osseux.

En outre, contrairement aux ostéomyélites qui sont essentiellement des infections à staphylocoque, les micro-organismes cultivés en surface des ORN sont principalement des contaminants saprophytes (streptocoque, candida, Gram -).

Il conclut que l'infection peut jouer un rôle dans la chronicité de l'affection, mais qu'en soi, elle ne peut constituer la pierre angulaire dans la genèse de l'ORN.

Marx statue que les lésions histologiques observées (nécrose du tissu endothélial, hyalinisation des tissus, thrombose des capillaires, fibrose du tissu périoste, nécrose des ostéocytes et des ostéoblastes, fibrose des espaces médullaires ainsi que des tissus muqueux et cutanés) sont secondaires aux effets indirects des radicaux libres sur les séquences nucléotidiques (ADN, ARN et

enzymes) altérant le fonctionnement cellulaire.

Il suggère, par ces travaux, une physiopathologie de l'ostéoradionécrose basée sur le schéma (Fig. 11):

- **Irradiation,**
- formation de tissu **Hypoxique-Hypocellulaire-Hypovasculaire,**
- **Dégradation tissulaire** prédisposant à une plaie chronique non cicatrisante.

Les tissus fragilisés par l'irradiation n'ont plus le potentiel de régénération du tissu sain. Par conséquent, la moindre perturbation traumatique bouleverse le cycle classique du renouvellement tissulaire. La dégradation tissulaire dépasse le renouvellement, initiant la dévitalisation et la nécrose osseuse.

Ces explications constituent les fondements de l'utilisation de l'oxygénothérapie hyperbare dans le traitement de l'ORN.

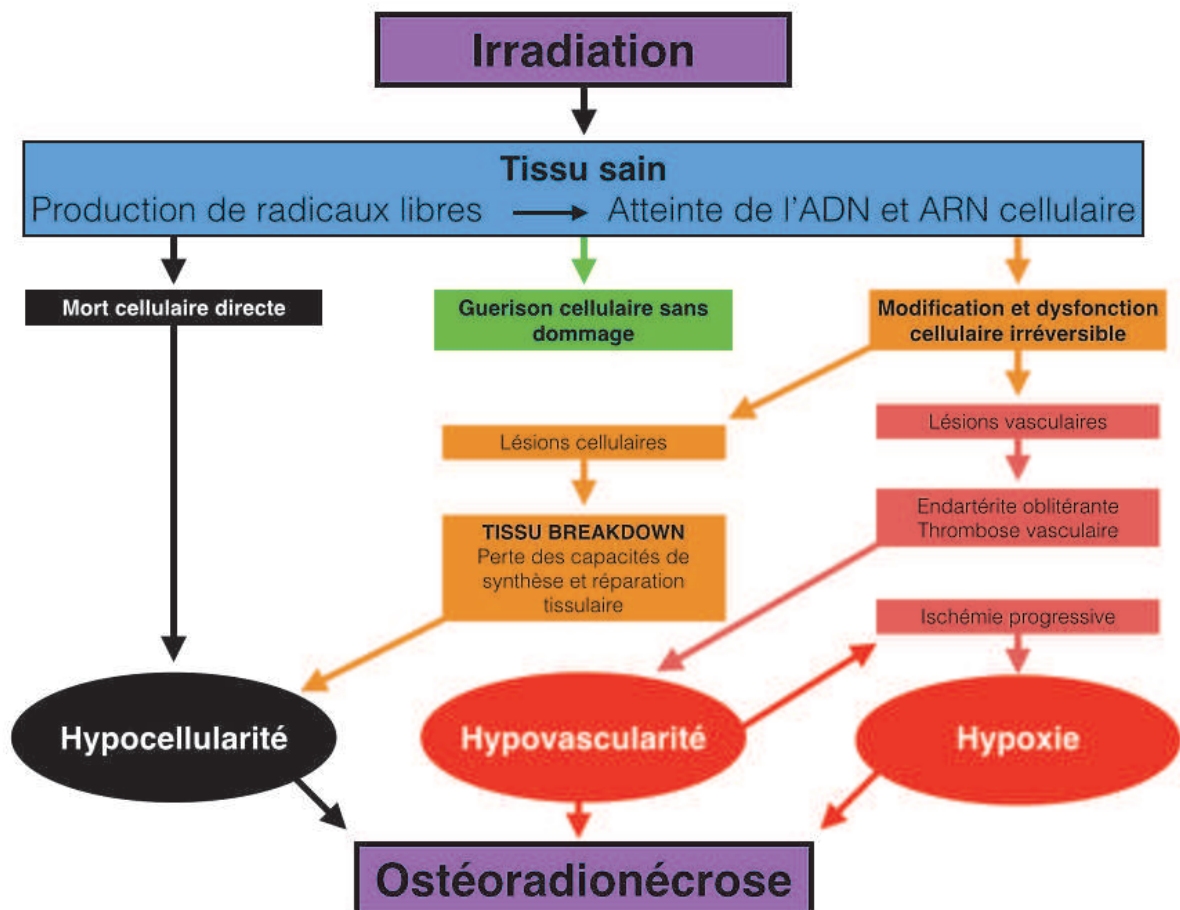


Figure 11: hypothèse physiopathologique de l'ORN selon Marx (Marx et al., 1983)

Marx introduit, par rapport à Meyer, la dimension radiobiologique dans la genèse de l'ostéoradionécrose. Mais il n'explique pas la prévalence 20 à 30 fois supérieure de la localisation mandibulaire vis-à-vis des localisations maxillaires (Curi et al., 1997).

c. *Théorie vasculaire de Bras (1990) (Bras et al., 1990)*

L'ORN mandibulaire représente plus de 95% des ORN du massif facial (Curi et al., 1997). De plus, elle se développe préférentiellement au niveau angulaire et de la branche horizontale (Clik et al., 2002).

Bras compare histologiquement des fragments mandibulaires sains et irradiés avec ou sans signe d'ORN.

La vascularisation de la mandibule étant différente pour la branche montante, la région angulo-horizontale et la symphyse (cf. *Etat de l'art I.5: Vascularisation de la mandibule*), Bras conclut que "l'artérite radique" provoquant **une fibrose** ou **une thrombose** partielle ou totale de l'artère alvéolaire inférieure, entretient une hypoxie tissulaire constante impossible à suppléer dans la région angulo-horizontale contrairement à la région symphysaire bénéficiant d'une vascularisation périostée par l'intermédiaire de l'artère faciale (Fig. 5).

Cette théorie vient compléter les conclusions de Marx, tout comme la théorie de la "*fibrose radio-induite*" décrite en 2004 par Delanian.

d. *Théorie de la "Fibrose radio-induite" de Delanian (Delanian et al., 2004)*

Lorsque Bras explique la composante hypovasculaire-hypoxie des "3H" de Marx, la théorie de la "*Fibrose radio-induite*" (Fig. 12) tente d'en expliquer l'hypocellularité.

Trois phases distinctes sont décrites:

- la phase initiale **pré-fibrotique**,
- la phase **constitutive organisée**,
- la phase **fibroatrophique tardive**.

La phase initiale débute dès la radiothérapie, les cellules endothéliales sont blessées par des dommages directs et indirects. Les cellules endothéliales lésées produisent des cytokines chimiotactiques déclenchant une réponse inflammatoire aiguë, qui génère une nouvelle libération de radicaux libres. La destruction des cellules endothéliales, associée à une thrombose vasculaire, conduit à la nécrose des micro vaisseaux, à l'ischémie locale et à la perte des tissus.

La perte de la barrière naturelle des cellules endothéliales permet l'infiltration de diverses cytokines provoquant la transformation de fibroblastes en myofibroblastes.

Cependant, lors de l'irradiation tissulaire, la transformation en myofibroblaste devient irréversible et se caractérise par des taux de prolifération anormalement élevés.

La sécrétion de produits anormaux de la matrice extracellulaire et une capacité réduite de les dégrader provoquent un aspect histologique fibrosique caractéristique de la phase constitutive organisée.

À terme, cette cascade radio-biologique aboutit à un déséquilibre entre la synthèse et la dégradation du tissu osseux irradié. La raréfaction des cellules fibroblastiques associée à la diminution du renouvellement cellulaire conduit à l'état histologique de tissu fibrotique pauci-cellulaire ou à l'état clinique d'atrophie cellulaire et de radionécrose. Les cellules ont perdu leur capacité à réagir au stress et aux agressions aboutissant à une phase tardive fibroatrophique.

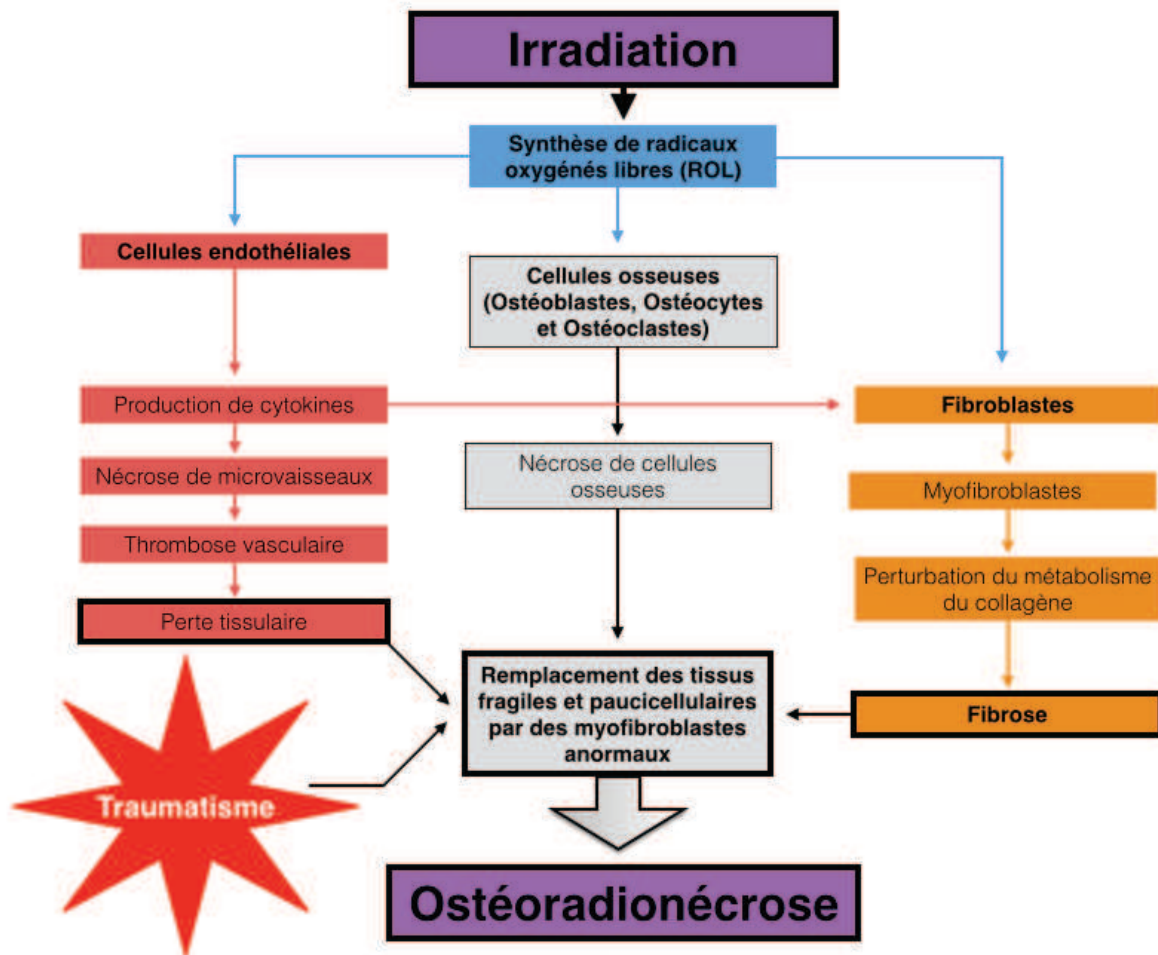


Figure 12: hypothèse physiopathologique de l'ORN selon Delanian (Delanian et al., 2004)

Partant de ses conclusions, Delanian propose, en 2004, un traitement visant à agir sur la phase initiale pré-fibrotique nommée PENTOCLO, pour Pentoxifylline/Tocophérol/Clodronate (cf. infra).

3. Les signes diagnostiques de l'ostéoradionécrose mandibulaire

Chez tout patient ayant bénéficié d'une radiothérapie cervico-faciale, l'ostéoradionécrose doit être recherchée au même titre qu'une récurrence tumorale ou une seconde localisation.

a. Diagnostic clinique

La douleur mandibulaire est généralement le premier signe clinique de l'ostéoradionécrose.

Mais la présentation clinique pathognomonique est **une exposition osseuse endobuccale** (Fig. 13a) avec signes radiologiques.

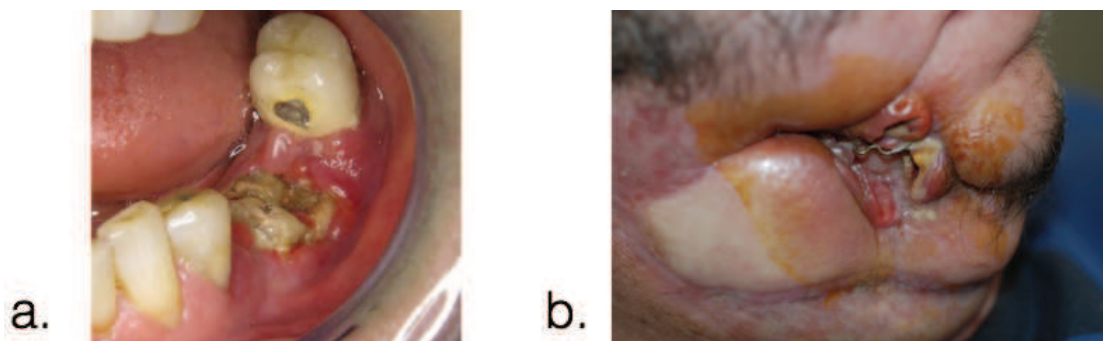


Figure 13: expositions osseuses endobuccale (a.) et cutanée (b.)

L'aggravation de l'affection se traduit par un **trismus**, une **surinfection locale** (cellulite ou fistule) évoluant vers une exposition cutanée (Fig. 13b), un orostome voire **une fracture** pathologique.

La gravité de l'ORN tient dans sa chronicisation, son évolutivité et sa résistance aux traitements.

Parmi les nombreuses classifications proposées, celle d'Epstein (*Epstein et al., 1987*) permet de classer les patients selon l'agressivité de leur présentation clinique (Tableau 4) et d'adapter la prise en charge en fonction de l'évolutivité.

Classification clinique d'Epstein	
I.	Ostéoradionécrose résolue ou stabilisée ; asymptomatique .
II.	Ostéoradionécrose chronique (> 3mois), mais non évolutive ; peu de symptômes, ou contrôlée médicalement.
III.	Ostéoradionécrose active, évolutive ; symptômes en aggravation.
stade a : sans fracture associée	
stade b : avec fracture pathologique	

Tableau 4: classification clinique d'Epstein (*Epstein et al., 1987*)

Le diagnostic d'ostéoradionécrose mandibulaire est avant tout un diagnostic clinique. Les examens complémentaires d'imagerie permettent de confirmer le diagnostic et d'évaluer l'importance de l'atteinte osseuse.

○ *L'orthopantomogramme:*

Examen radiologique conventionnel, il permet d'asseoir le diagnostic d'ORN même à un stade précoce pauci symptomatique.

Il bénéficie d'une résolution dentaire optimale dans les régions de la branche horizontale et de l'angle mandibulaire (principales localisations de l'ORN). L'analyse de la région symphysaire est parfois rendue difficile par les artéfacts de repliement et de superposition rachidienne.

Les signes radiologiques les plus précoces (Fig. 14a) sont généralement une augmentation de la radiodensité osseuse associée à un épaissement du périoste parfois conjointement associés à des zones d'hypodensité osseuse.

Puis l'hypodensité s'étend et prend un aspect "floconneux" (Fig. 14b).

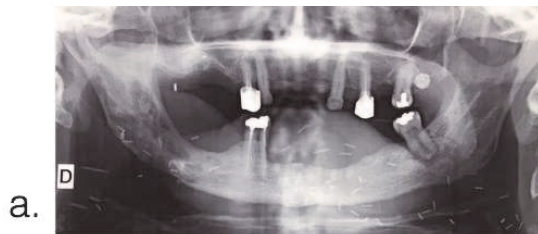
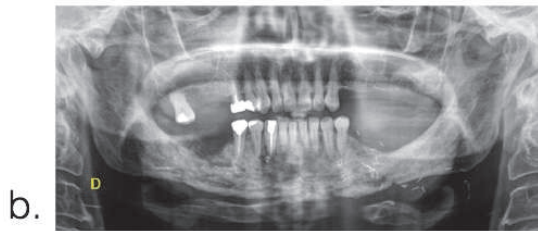
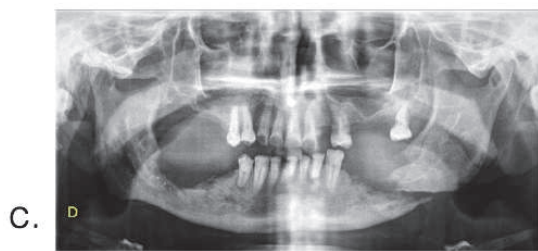


Figure 14: évaluation sur orthopantomogramme de lésions ostéoradionécrotiques:

a. ostéocondensation en regard de la 38 sur ORN débutante



b. lyse floconneuse symphysaire et de la branche horizontale droite



c. lyse bicorticale associée à une fracture pathologique de la branche horizontale gauche

Mais l'orthopantomogramme peut sous-estimer l'atteinte osseuse, car les premiers signes radiologiques n'apparaissent que lorsque l'ostéolyse atteint 30 à 50% de l'épaisseur transversale.

- *La tomodensitométrie*

Actuellement, l'examen de référence des ostéoradionécroses (Fig. 15) est la TDM qui permet une analyse fine des structures osseuses (limite d'atteinte corticale et spongieuse) mais aussi des tissus mous (fistules) (*Hermans et al., 1996*).

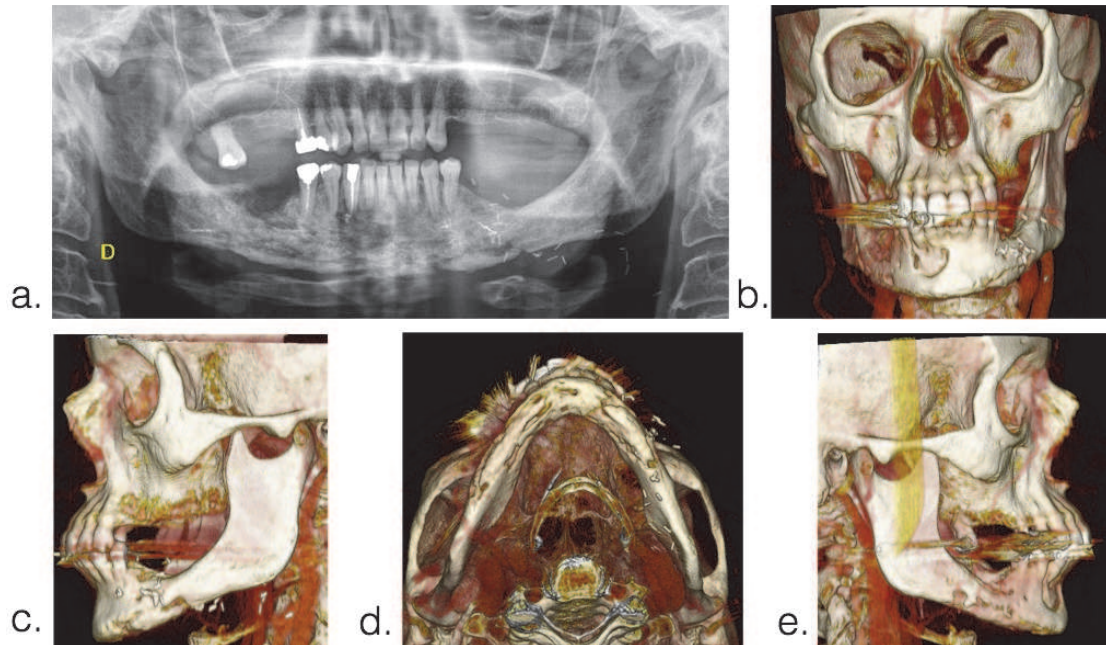


Figure 15: La tomodensitométrie (b.-e.) permet une analyse en 3 dimensions des lésions ostéoradionécrotiques contrairement à l'orthopantomogramme (a.) artéfacté par le repliement et les superpositions osseuses.

- *L'Imagerie par Résonance Magnétique*

L'IRM permet, contrairement au TDM, une analyse fine de la médullaire osseuse et des tissus mous adjacents. Mais ses principes physiques limitent ce qui concerne l'analyse fine de la corticale osseuse.

Malgré une sensibilité de 92% et une spécificité de 97% (*Bachmann et al., 1996*), l'IRM ne semble pas apporter de renseignements supplémentaires par rapport au scanner (*Store, 2000*).

- *La scintigraphie*

Malgré une sensibilité proche de 100% pour les ORN, leurs spécificités faibles de 57% (*Bachmann et al., 1996*) ne permettent pas de différencier une ORN, d'une ostéite ou d'une récurrence tumorale.

- c. *Diagnostic anatomopathologique*

Les prélèvements histologiques doivent être réalisés à la fois sur l'os nécrotique et sur la muqueuse ulcérée au pourtour de l'os exposé.

Plus qu'un diagnostic positif d'ORN, ces prélèvements doivent permettre d'écarter toute récurrence tumorale (*Wong et al., 1997*).

Le diagnostic anatomopathologique d'ostéoradionécrose met en évidence une activité ostéoclastique avec amincissement de l'os compact, une fibrose médullaire et des parois de vaisseaux hyalinisés (*Raoul et al., 2016*).

4. Les facteurs de risque de l'ostéoradionécrose

Bien que les hypothèses physiopathologiques soient encore controversées, de nombreuses études ont permis d'identifier les facteurs de risque d'ostéoradionécrose.

Ils sont généralement classés comme étant traitement-dépendant, tumeur-dépendant ou patient-dépendant.

a. les facteurs de risque traitement-dépendant

Les différentes études identifient principalement:

- la chirurgie mandibulaire: en effet, Store et Boysen (*Store et Boysen, 2005*) rapportent, dans une étude rétrospective publiée en 2005, 27% de difficultés majeures de consolidation osseuse avec ostéoradionécrose et 39% de problèmes dentaires lors de l'usage d'une voie d'abord transmandibulaire.

En effet, l'acte chirurgical visant à traiter la tumeur primitive induit un dépériostage altérant la vascularisation mandibulaire et des tissus mous adjacents (*Curi et al., 1997*).

- Les paramètres d'irradiation:
 - dose totale > 60-66Gy (*Schwartz et al., 2002; Goldwaser et al., 2007*),
 - champs d'irradiation (*Tsai et al., 2013*): plus que la dose totale, le risque d'ORN dépend de la relation dose-volume mandibulaire irradié,

Ainsi Tsai, en 2013, conclut que le risque d'ORN est similaire que ce soit pour une irradiation supérieure ou égale à 70 Gy pour 1cm³ de mandibule que pour une dose supérieure ou égale à 65Gy pour 1/3 de la mandibule ou pour une dose totomandibulaire de 50Gy,

- fractionnement: l'hypofractionnement (utilisation de dose par séance supérieure à 2Gy) augmente significativement le risque d'ORN (*Withers et al., 1995*) contrairement au schéma hyperfractionné respectant un intervalle d'au moins 6 heures entre les séances. Dans le cas contraire, l'hyperfractionnement, ne respectant pas le délai de réparation cellulaire des tissus sains, devient un facteur de risque d'ORN à part entière (*Niewald et al., 1996; Olmi et al., 1990*).

- Les associations thérapeutiques:
 - curithérapie/radiothérapie externe (*Dische et al., 1997*),
 - radiochimiothérapie (*van den Broek et al., 2006*), bien que certaines études suggèrent le contraire (*Glanzmann et al., 1995*).

b. les facteurs de risque tumeur-dépendant

La proximité ou l'envahissement osseux tumoral constituent les principaux facteurs de risques tumeur-dépendant. En effet, les localisations tumorales les plus sujettes à développer une ORN sont les tumeurs de la cavité buccale et de l'oropharynx par opposition aux tumeurs laryngées et hypopharyngées (*Murray et al., 1980; Glanzmann et al., 1995*).

De plus, une prise en charge tardive à un stade avancé majore le risque d'ORN (*Cheng et al., 2005*).

c. les facteurs de risque patient-dépendant

Les facteurs de risque patient-dépendant sont à l'origine des principales règles hygiéno-diététiques promulguées aux patients irradiés, on retrouve:

- les parodontopathies et l'hygiène bucco-dentaire défectueuse (*Murray et al., 1980*) sont de réelles portes d'entrée infectieuses, dont le traitement conservateur est souvent impossible.
- l'avulsion dentaire en terrain irradié constitue le principal facteur déclenchant d'ORN (*Teng et al., 2005*).
- l'intoxication alcoolo-tabagique par son caractère irritatif et vasopresseur sur une muqueuse fragilisée tend à favoriser la survenue d'ORN (*Kluth et al., 1988*).
- la dénutrition: dans une étude publiée en 2007, Goldwaser et al. (*Goldwaser et al., 2007*) identifie l'IMC comme un facteur de protection de l'ORN. Il va même plus loin en soulignant que pour chaque point d'IMC gagné, le taux d'ORN recule de 27%.

L'impact de la carence protéique est bien connu des praticiens (*Albina, 1994*). Mais depuis plusieurs années, des études sur modèles animaux de retard de cicatrisation soulignent l'importance d'une supplémentation en vitamine A, C et E dans les plaies chroniques sévères ou sous corticoïdes (*Rackett et al., 1993 ; Dan Parsa, 1988 ; Jenkins et al., 1986*).

5. Les mesures prophylactiques

Le premier traitement de l'ORN est sa prévention. En effet, l'institution de mesures prophylactiques dans les années 70 a permis de faire chuter son taux d'incidence de plus de 10% entre 1968 et 1985.

Elle consiste principalement à limiter toutes les agressions traumatiques, infectieuses ou iatrogènes pouvant intervenir sur un terrain irradié fragilisé.

a. Limitation des facteurs infectieux: soins dentaires et hygiène bucco-dentaire

Les soins et avulsions dentaires post irradiation sont les principaux facteurs déclenchant de l'ORN.

Partant de ce constat, un bilan dentaire complet est réalisé chez chaque patient devant bénéficier d'une irradiation cervico-faciale.

L'ensemble des gestes sera réalisé au moins 21 jours avant la première séance de radiothérapie pour assurer une cicatrisation complète.

Durant la radiothérapie, une hygiène bucco-dentaire rigoureuse est instituée et complétée par une fluoro-prophylaxie par gouttière fluorée ou dentifrice hautement fluoré. Cependant moins d'un patient sur cinq poursuit les applications fluorées à 1 an de l'irradiation (*Thariat et al., 2012*).

Dans les suites, un suivi régulier chez un chirurgien-dentiste sera organisé pour éviter l'instauration d'une infection chronique latente propice à l'ORN.

b. Limitation des facteurs traumatiques

Plus que l'infection, Meyer (*Meyer, 1970*) faisait du traumatisme muqueux **le déclencheur** de l'ORN.

Bien que cette théorie soit remise en cause actuellement, tout conflit chronique facilité dans un contexte d'hyposialie doit être évité.

L'exemple le plus fréquent est celui d'une prothèse non adaptée dont l'effraction de la muqueuse entraîne un retard de cicatrisation propice à l'ORN.

c. Limitation des facteurs iatrogènes

Toute chirurgie endobuccale chez un patient irradié doit tenir compte du risque potentiel d'ORN.

Pour limiter ce risque, il est indispensable de prendre connaissance de l'histoire clinique et thérapeutique du patient (localisation tumorale, traitement chirurgical, protocole de radiothérapie, ...). Malgré l'absence de preuve scientifique confirmée, la chirurgie en terrain irradié doit tenir compte de certaines règles de bonnes pratiques comme:

- le recours à une anesthésie locale sans vasoconstricteur,
- une chirurgie atraumatique avec limitation des conflits post-opératoires (régularisation de crête, alvéolectomie, ...),
- une suture muqueuse hermétique sans tension,

- une couverture antibiotique à pénétrance intra-osseuse, type amoxicilline- acide clavulanique une heure avant le geste à poursuivre jusqu'à cicatrisation.

6. Traitements de l'ostéoradionécrose

La prise en charge thérapeutique des ostéoradionécrose ne répond à aucun consensus. Certains auteurs tentent de proposer des algorithmes thérapeutiques opposant une prise en charge médicale dite "*conservatrice*" à une prise en charge chirurgicale dite "*non conservatrice*".

Mais ces propositions ne tiennent en aucun compte de l'aspect évolutif de l'ORN ou de la morbidité d'une chirurgie à un stade évolué (*d'Hauthuille, 2003*).

Dans ce chapitre, nous évoquerons les différentes modalités de traitement actuelles sans aborder les indications ou les perspectives qui seront développées lors de la discussion.

a. les traitements médicaux

a.1. *Le traitement antibiotique*

Basé sur les conclusions de Meyer (*Meyer, 1970*) plaçant le processus infectieux au centre de la genèse de l'ORN. L'auteur préconise le recours à une antibiothérapie au long cours à diffusion intra-osseuse type amoxicilline+acide clavulanique (ou Clindamycine en cas d'allergie à la pénicilline).

a.2. *L'oxygénothérapie hyperbare (OHB)*

L'OHB est proposée pour la première fois en 1973 comme traitement adjuvant des nécroses radio-induites (*Mainous et al., 1973*).

En effet, l'augmentation de la tension tissulaire en oxygène favorise à la fois la synthèse du collagène par les fibroblastes et l'angiogenèse des tissus hypovascularisés.

De plus son effet bactéricide et bactériostatique sur les germes aéro-anaérobies explique l'intérêt de certains auteurs dans son utilisation pré et post-opératoire (*Mader et al., 1980*).

Marx a été le premier à proposer un protocole combinant HBO et chirurgie dans la prise en charge des ORN tout en concluant que l'OHB exclusive ne peut guérir des lésions ostéoradionécrotiques (*Marx, 1983*).

Mais l'OHB présente certains inconvénients non négligeables:

- lourdeur de l'organisation,
- longueur du traitement,
- coût élevé,

- les accidents aigus liés au barotraumatisme (perforation tympanique, pneumothorax, convulsions hyperoxiques ou troubles ophtalmologiques),
- contre-indication: névrite optique, néoplasie sous-jacente, emphysème pulmonaire, antécédent de pneumothorax, pathologie virale active, BPCO, claustrophobie, ...

a.3. PENTOCLO

En 2002, Delanian (*Delanian et al., 2002*) propose une définition histopathologique de l'ORN, la caractérisant comme un "*aboutissement de processus pathologiques progressifs de destruction cellulaire et matricielle osseuse mal compensée par une ostéogénèse défectueuse, au profit d'un tissu cicatriciel de fibrose radio-induite*" (cf. infra).

La théorie "*Radiation, Trauma, Infection*" de Meyer préconisait un traitement par antibiotique à diffusion intra-osseuse au long cours. Delanian complète cette réflexion en développant un protocole faisant succéder une phase de stérilisation microbienne et une phase anti-oxydant et antifibrotique appelée PENTOCLO pour PENTOxifylline-TOcophérol-CLOdronate.

Le schéma classique se répartit en 2 phases:

- une première phase de 4 à 6 semaines dite "*désinfiltrante*" associant antibiotique (amoxicilline-acide clavulanique 2g/j + ciprofloxacine 1g/j), antifongique (fluconazole 50mg/j), corticoïde (prednisone 20mg/j) et protecteur gastrique (oméprazole 20mg/j),
- une seconde phase anti-oxydante et anti-fibrosante jusqu'à cicatrisation: Pentoxifylline 800mg/j, Tocophérol 1G/j, Clodronate 1600mg 5J/7 et prednisone 20mg/j.

Mais, l'utilisation de biphosphonate (clodronate) dans le traitement médical de l'ostéoradionécrose mandibulaire semble paradoxale sachant que depuis 2003 (*Marx, 2003*), ces molécules ont clairement été identifiées responsables d'une ostéonécrose avasculaire des maxillaires aussi appelée ostéo-chimio-nécrose.

b. les traitements chirurgicaux

b.1. *Sequestrectomie, curetage, mandibulectomie non interruptrice*

En cas d'ORN débutante et d'étendue limitée sans franchissement du canal alvéolaire inférieur, il est envisageable de réaliser un débridement des tissus osseux nécrotiques par curetage, séquestrectomie ou mandibulectomie non interruptrice permettant de retrouver un tissu sain vascularisé.

Le geste chirurgical doit être réalisé sous couverture antibiotique et sans vasoconstricteur.

Le décollement sous périoste doit être réduit au strict nécessaire évitant d'occasionner une dévascularisation périostée péjorative pour la mandibule.

La fermeture doit être étanche et sans tension au risque de voir une désunion par nécrose des berges.

La plupart du temps le recours à un lambeau est nécessaire. Dans ces conditions, il est judicieux d'éviter les lambeaux muqueux et de privilégier ceux à distance du champ d'irradiation. Car l'individualisation, le décollement et la traction du tissu irradié sont nuisibles à leur cicatrisation et à leur intégration.

b.2. Mandibulectomie interruptrice

Lorsque l'atteinte osseuse franchit le canal alvéolaire inférieur et/ou le bord basilaire, une mandibulectomie interruptrice est inévitable permettant la résection complète du fragment nécrosé.

Bien qu'une résection première sans réédification de l'infrastructure osseuse soit envisageable, le retentissement fonctionnel et esthétique de cette attitude tend à être abandonnée au profit d'une reconstruction immédiate par lambeau pédiculé ou micro-anastomosé.

b.3. Principes de reconstruction

Le choix de la reconstruction est primordial car tout échec aggrave potentiellement la situation initiale et complique les gestes futurs.

Le procédé de reconstruction sera directement dépendant:

- des comorbidités du patient:
 - antécédents médico-chirurgicaux,
 - terrain vasculaire,
 - antécédents de chirurgie cervico-faciale,
 - dénutrition;
- de la sévérité de l'atteinte autant sur le plan osseux que muqueux
- de la hauteur mandibulaire après exérèse

b.3.1. les lambeaux de couverture

Lorsque la hauteur mandibulaire résiduelle prévient des risques fracturaires, la reconstruction fera appel à des "*lambeaux de couverture*" avec ou sans périoste. L'objectif premier étant de restituer une étanchéité buccale.

Il peut être envisagé de réaliser des lambeaux pédiculés :

- locaux comme le lambeau naso-génien ou le FAMM (*facial artery musculo-mucosis flap*) qui présentent comme désavantage d'être tous deux situés dans le champ d'irradiation.
- loco-régionaux comme le lambeau de fascia temporalis, prélevé aux dépens du pédicule temporal superficiel, sont souvent situés hors du

champ d'irradiation mais dont l'utilisation en couverture mandibulaire est difficile.

- à distance comme le lambeau pédiculé de grand pectoral, de grand dorsal ou delto-pectoral réservés aux larges pertes de substance.
- Mais lorsqu'ils sont possibles, les lambeaux libres micro-anastomosés offrent l'avantage d'une reconstruction indépendante de zone receveuse et dont le positionnement spatial est sans limite. On citera les lambeaux antibrachial, brachial externe et antéro-latéral de cuisse.

Cependant, il est envisageable de réaliser des lambeaux libres possédant une composante périostée (*Devauchelle et al., 1998*) permettant d'apporter, tout en assurant une étanchéité avec la cavité buccale, une vascularisation et une matrice ostéoformatrice (*Martin et al., 1991*) riche en fibroblastes (Fig. 16).

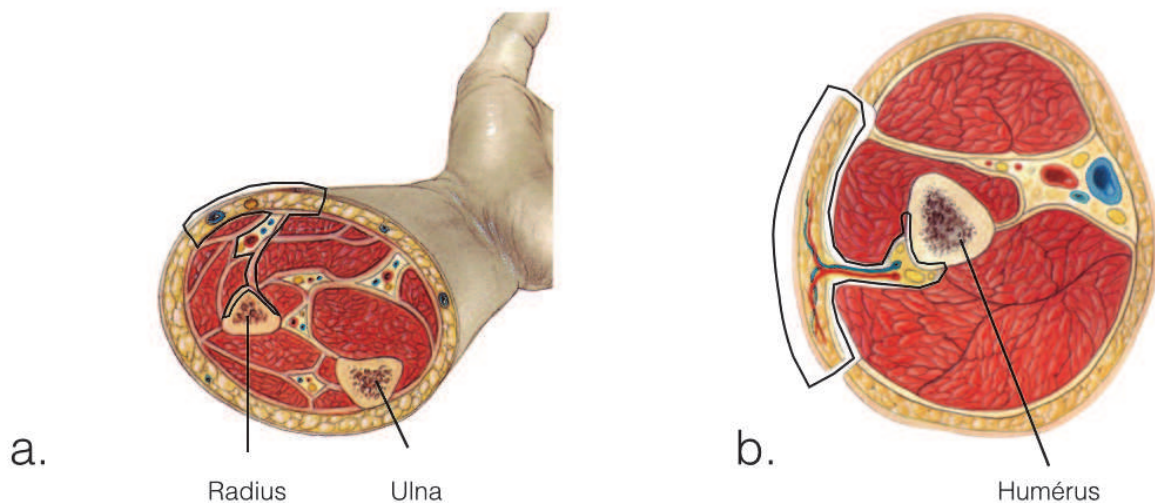


Figure 16: principes de prélèvement des lambeaux antibrachial (a.) et brachial externe (b.) avec une composante périostée radiale (a.) ou humérale (b.) (Urken et al., 1995).

b.3.2. les lambeaux osseux ou composites

Les lambeaux libres constituent la référence des pertes de substances osseuses mandibulaires. L'apport de transplants osseux vivants non irradiés facilite son intégration dans un milieu hypovascularisé tout en apportant une revascularisation locale.

Par opposition, les greffons osseux non vascularisés fréquemment utilisés autrefois, donnent des résultats décevants. L'environnement hypovascularisé de l'ORN empêche leur colonisation par des cellules vivantes et de ce fait leur intégration (Guedon et al., 1984).

Le chirurgien reconstructeur dispose de plusieurs sites donneurs potentiels: crête iliaque, fibula, scapula, arc costal postérieur, second métatarsien et radius.

Dont les plus utilisés actuellement en reconstruction mandibulaire sont les lambeaux libres de:

- fibula (Fig. 17)

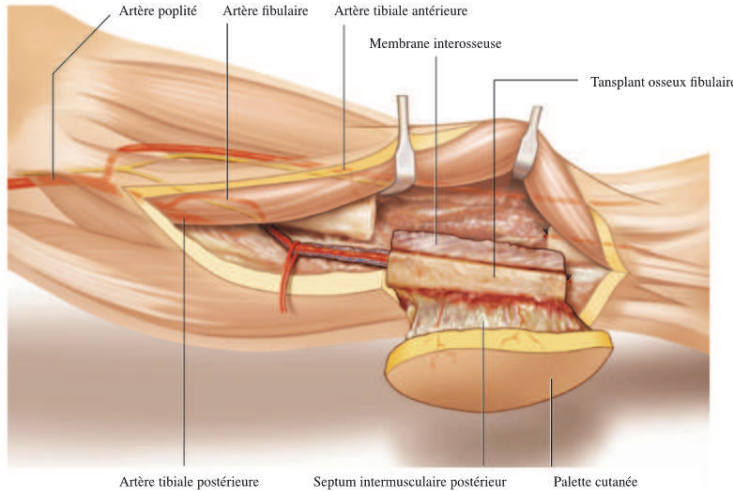


Figure 17: Le lambeau libre ostéo-cutané de fibula selon Gilbert (1979). Sous garrot pneumatique, une palette cutanée fusiforme est dessinée en regard du septum intermusculaire à la jonction entre le tiers moyen et le tiers inférieur de la jambe, là où siège le maximum de perforantes septocutanées ou musculocutanées. Le lambeau composite de fibula est ensuite prélevé aux dépens du pédicule fibulaire situé à la face postérieure de la membrane interosseuse jusqu'à sa jonction avec l'artère tibiale postérieure. Il sera important pour maintenir une stabilité articulaire de respecter les extrémités distales et proximales de la fibula sur 7cm (Wolff et al., 2011).

- crête iliaque (Fig. 18)

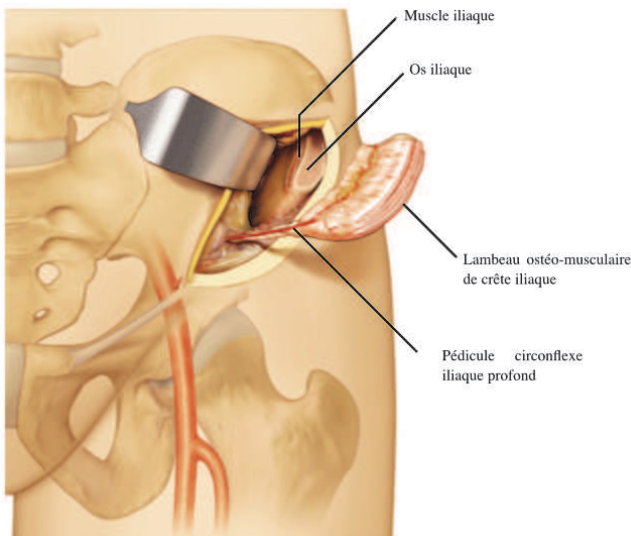


Figure 18: Le lambeau libre composite de crête iliaque selon Taylor (1979), est prélevé aux dépens de la branche ascendante du pédicule circonflexe iliaque profond. Ce dernier issu des vaisseaux iliaques externes se situe à la surface du muscle iliaque et vascularise l'ensemble des tissus (os iliaque, muscles de la paroi et palette cutanée) par de multiples perforantes periostées et osseuses disséminées sur l'ensemble de son trajet (Wolff et al., 2011).

- scapula (Fig. 19)

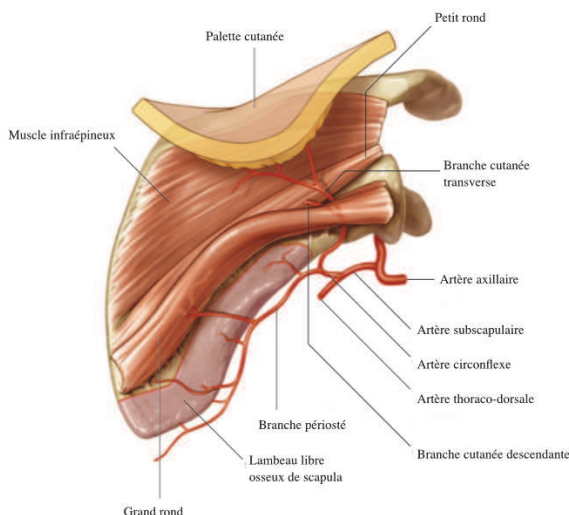


Figure 19: Le lambeau libre de scapula selon Dos Santos (1980) est un lambeau chimérique par excellence. La richesse du pédicule thoraco-dorsal offre en effet une diversité de tissulaire (os, muscle, peau) dont leur mobilité et leur indépendance sont particulièrement intéressantes (Wolff et al., 2011).

Mais en présence de désert vasculaire chez des patients irradiés ou multi-opérés, la réalisation de lambeaux libres est parfois impossible.

Dans ces situations malheureuses, le recours à des lambeaux pédiculés avec prélèvements osseux est envisageable, bien que la vascularisation périostée ne soit que partielle et par conséquent péjorative pour l'intégration osseuse.

On citera le lambeau pédiculé de grand pectoral et le lambeau pédiculé de grand dorsal emportant respectivement la 4^{ème} ou 5^{ème} côte et la 9^{ème} ou 10^{ème} côte.

Lors d'impossibilité d'un apport de tissu osseux vascularisé, la lutte contre la rétraction des moignons mandibulaires et la restitution d'une étanchéité buccale fera appel à une reconstruction par endoprothèse et lambeau de couverture.

Mais ce type de reconstruction expose le patient aux risques non négligeables de fracture de matériel, d'extériorisation ou d'infection (*Ang et al., 2003*).

MATÉRIEL ET MÉTHODES

A. Objectifs de l'étude

L'objectif principal de l'étude est d'analyser l'efficacité de la chirurgie de revascularisation dans la prise en charge de l'ostéoradionécrose mandibulaire.

Les objectifs secondaires sont de recueillir les données épidémiologiques de la population étudiée, les facteurs de risques d'ORN et les caractéristiques des atteintes mandibulaires. Pour chaque patient, l'histoire de la pathologie ostéoradionécrotique sera étudiée, du diagnostic de la pathologie néoplasique initiale jusqu'à la chirurgie de revascularisation de l'ORN et son suivi.

B. Matériel et méthodes

Pour satisfaire ses objectifs, l'auteur a répertorié tous les dossiers des patients ayant bénéficié d'une chirurgie de revascularisation dans le traitement d'une ORN mandibulaire au sein du service de chirurgie maxillo-faciale du CHU d'Amiens entre janvier 2003 et décembre 2013.

Pour chaque patient, le formulaire de recueil de données comportait 6 axes:

- I. Les données administratives,
- II. Les facteurs de risques d'ORN,
- III. Les caractéristiques de l'atteinte mandibulaire,
- IV. La prise en charge thérapeutique avant chirurgie de revascularisation,
- V. Les caractéristiques de la chirurgie de revascularisation,
- VI. Le suivi post-opératoire à court et long termes.

I. DONNÉES ADMINISTRATIVES

Les données administratives recueillies étaient principalement:

- Nom,
- Prénom,
- Date de naissance,
- Date des dernières nouvelles ou de décès,
- Lieu de résidence principale,
- Numéro de téléphone.

II. ÉTUDES DES FACTEURS DE RISQUES D'ORN

Concernant l'analyse des facteurs de risques d'ORN, l'auteur a souhaité respecter une structure séparant les facteurs traitement-dépendant, tumeur-dépendant et patient-dépendant (*cf. État de l'art III.4*).

On différenciait donc:

- Les facteurs tumeur-dépendants:
 - date du diagnostic initial,
 - topographie lésionnelle,

- stade TNM,
 - grade,
 - histologie.
- Les facteurs traitement-dépendants:
 - liés à l'irradiation:
 - date de début et de fin de traitement,
 - dose sur le lit tumoral (Gy),
 - dose sur les aires ganglionnaires (Gy),
 - procédé d'irradiation: curiethérapie, champs orthogonaux, 3D conformationnelle ou IMRT,
 - chimiothérapie adjuvante: type de protocole et nombre de cures;
 - liés à une chirurgie carcinologique préalable:
 - date de la ou des chirurgies,
 - voie d'abord,
 - intitulé de l'intervention,
 - réalisation ou non d'un évidement ganglionnaire uni ou bilatéral avec l'attitude concernant les axes vasculaires comme le sacrifice ou non de l'artère faciale,
 - type de reconstruction (cicatrisation dirigée, lambeau local, lambeau pédiculé ou lambeau microanastomosé).
- Les facteurs patient-dépendants lors du diagnostic d'ORN:
 - âge,
 - sexe,
 - score ASA (*Wolters et al., 1996*),
 - présence ou non d'un traumatisme chirurgical ou dentaire en terrain irradié (date, recul par rapport à la fin de l'irradiation et nature du traumatisme),
 - indice de masse corporelle (IMC): poids (kg) / taille² (m),
 - intoxication tabagique évaluée en nombre de cigarettes par jour et en Paquet-Année (nombre de paquet par jour multiplié par le nombre d'année de consommation).
Le sevrage tabagique n'était consigné que si ce dernier était intervenu plus de 3 ans avant le diagnostic d'ORN,
 - facteurs de risques cardio-vasculaires: diabète, hypercholestérolémie, hypertension artérielle et athérosclérose.

III. CARACTÉRISTIQUES DE L'ATTEINTE MANDIBULAIRE

L'auteur a étudié au moment du diagnostic d'ORN:

- le délai entre la fin de l'irradiation et le diagnostic d'ORN. En cas de lésion métachrone nécessitant une réirradiation, la date prise en compte dans le délai de déclaration de la lésion mandibulaire était la fin de la première prise en charge carcinologique;
- la topographie de la lésion mandibulaire était précisée selon la classification d'Urken (*Urken et al., 1991*) (Fig. 20);

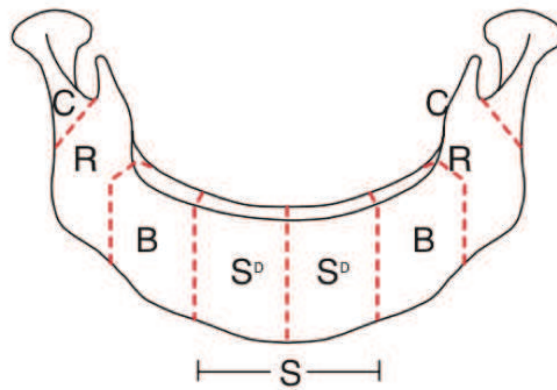
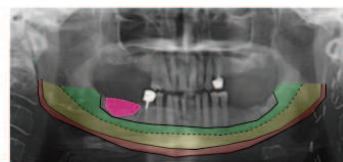
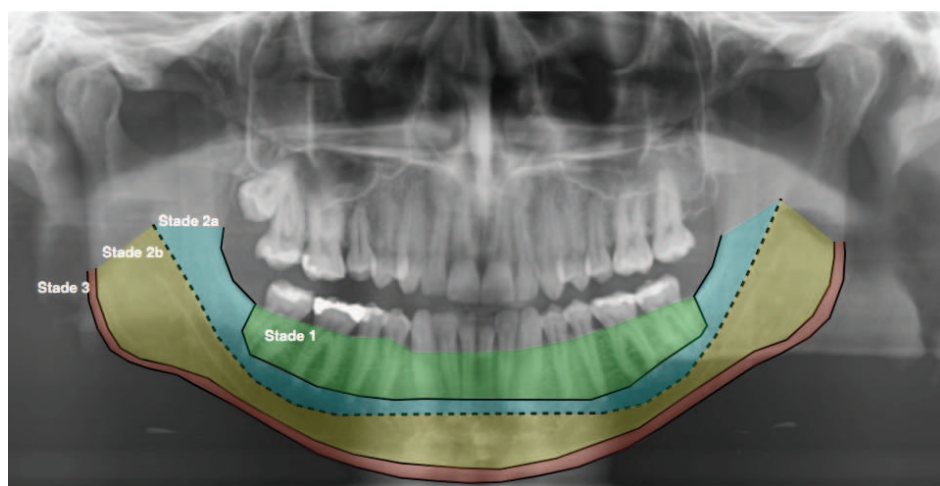
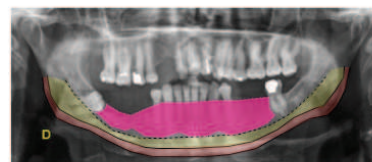


Figure 20: segmentation mandibulaire selon Urken (Urken et al., 1991)

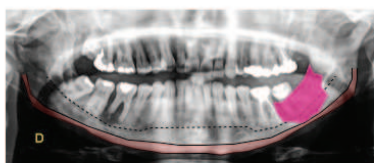
- le nombre d'unité mandibulaire d'Urken (Urken et al., 1991) séparant le CTV (Clinical Target Volume) de la lésion tumorale initiale de l'atteinte ostéoradionécrotique;
- la hauteur de la lésion mandibulaire sur les examens radiographiques et/ou tomодensitométriques. Pour cela, les lésions ostéolytiques ont été classées selon leur extension aux différents niveaux anatomiques de la mandibule (Fig. 21);
- Les scores de Wong et d'Epstein.



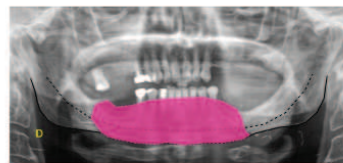
Stade 1



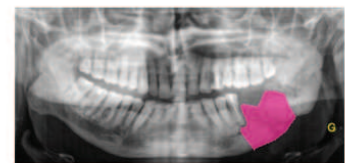
Stade 2a



Stade 2b



Stade 3



Stade 4

Figure 21: Classification de la hauteur de l'atteinte mandibulaire

On différencie les atteintes alvéolaires (stade 1), du corps mandibulaire (stade 2), basilaire (stade 3) et fracturaire (stade 4).

Concernant les atteintes du corps mandibulaire (stade 2), l'auteur discernait les atteintes sus (stade 2a) et sous (stade 2b) canalaire. Au niveau symphysaire, cette distinction était possible à l'aide d'un tracé rejoignant les 2 foramen mentonniers.

----- Limite supérieur du canal alvéolo-dentaire
 ● Limite de la lésion ostéoradionécrotique

IV. PRISE EN CHARGE AVANT CHIRURGIE DE REVASCULARISATION

Pour chaque patient, l'auteur a étudié entre le diagnostic d'ORN et la chirurgie de revascularisation le recours ou non à :

- un traitement antibiotique au long cours (durée et nombre de cures),
- un protocole PENTOCLO (durée et nombre de cures),
- une oxygénothérapie hyperbare (nombre de séances),
- une chirurgie conservatrice (alvéolectomie ou curetage).

V. CARACTÉRISTIQUES DE LA CHIRURGIE DE REVASCULARISATION

Une analyse de la hauteur lésionnelle et une réévaluation selon les échelles ASA, Wong, Epstein et Breton étaient réalisées avant la chirurgie de revascularisation.

Concernant l'attitude chirurgicale, l'auteur a recueilli les informations sur :

- la durée de la chirurgie,
- les difficultés de dissection rencontrées,
- le type de mandibulectomie :
 - interruptrice reprenant la classification d'Urken pour standardiser les zones mandibulaires réséquées,
 - non interruptrice dont l'importance était évaluée selon la même classification proposée ci-dessus pour juger de la hauteur de la lésion ostéolytique (Fig. 21),
- l'aspect complet ou non de la résection de l'atteinte ostéoradionécrotique sur le contrôle radiographique post-opératoire,
- le procédé de reconstruction : lambeau libre ou lambeau pédiculé ainsi que le type de tissu apporté (osseux, musculaire, composite, chimérique),
- le nombre d'ostéotomie et le type de matériel d'ostéosynhèse utilisé en cas d'apport de tissu osseux,
- la qualité de la reconstruction osseuse (excellente, satisfaisante, non satisfaisante) évaluée par 2 experts en double aveugle sur les examens de contrôles radiographiques post-opératoires (Fig. 22).

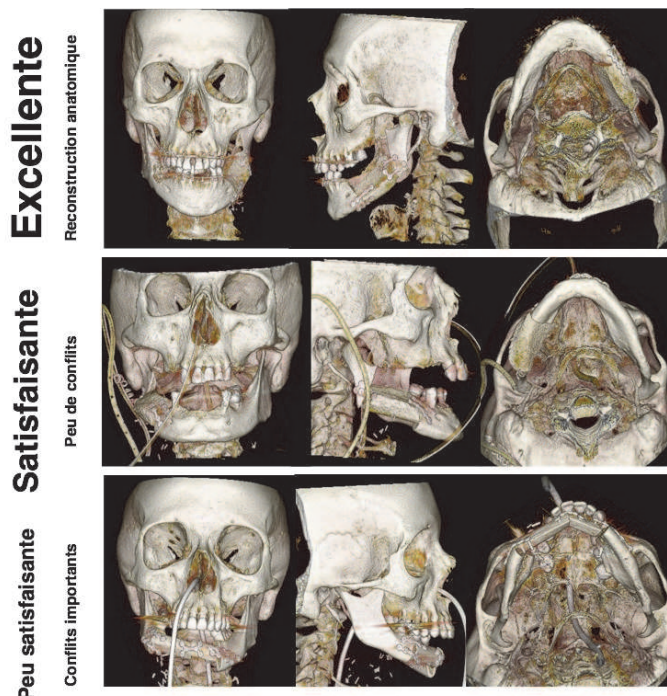


Figure 22: exemples de reconstructions mandibulaires jugées excellente, satisfaisante et peu satisfaisante selon les experts.

- le nombre de jours d'hospitalisation,
- la durée de la microchirurgie,
- les difficultés rencontrées,
- les artères et veines receveuses,
- le type d'anastomose,
- la qualité du retour veineux.

Sur l'examen anatomopathologique définitif, l'auteur était particulièrement vigilant à toute:

- récurrence tumorale,
- infection à *actinomyces*.

VI. SUIVI POST-OPÉRATOIRE

Dans le suivi, l'auteur a recueilli les complications immédiates et tardives ainsi que leurs prises en charge, en gardant à l'esprit l'objectif principal de l'étude c'est-à-dire l'évaluation de l'efficacité de la chirurgie de revascularisation sur l'ORN mandibulaire.

a. complications immédiates (<30 jours post-opératoires)

Les complications immédiates, hormis le décès post-opératoire, concernent principalement le procédé de reconstruction. On distingue des complications majeures (nécroses complètes ou partielles de lambeaux, ...) nécessitant de nouveaux temps chirurgicaux et des complications mineures répondant aux traitements médicaux et aux soins locaux (infection, désunion, ...).

b. complications tardives (>30 jours post-opératoires)

De la même façon, les complications tardives (hématome, fistule cutanée, dénudation muqueuse, infection, exposition du matériel) sont classées en complications majeures et mineures (Store et al., 2002) en fonction des critères suivants:

- complications mineures sensibles aux traitements locaux ou médicamenteux en moins de 6 mois,
- complications majeures nécessitant une reprise chirurgicale.

c. efficacité de la chirurgie de revascularisation dans la prise en charge de l'ORN mandibulaire

L'efficacité du traitement a été évaluée sur les observations cliniques et l'analyse des clichés radiologiques réalisés pendant le suivi.

La présence ou l'absence d'une symptomatologie d'ORN permettait d'envisager 4 statuts:

- la guérison,
- la poursuite évolutive,
- la récurrence locale après une période de guérison,

- une seconde localisation de lésion ostéoradionécrotique intéressant une autre unité d'urken mandibulaire.

VII. ANALYSES STATISTIQUES

Les variables qualitatives ont été analysées à l'aide des tests de Fischer ou du χ^2 en fonction de la population recueillie.

Concernant les variables quantitatives, lorsqu'il s'agissait d'analyses entre elles, les tests de Student, d'analyses des variances et de corrélation de Pearson ont été utilisés, par contre lorsqu'il s'agissait d'analyses avec des variables qualitatives, l'auteur a eu recours aux tests de Student et de l'ANOVA.

Les analyses de survie ont, quant à elles, été réalisées selon la méthode du log-rank permettant de comparer 2 courbes de survie établies par la méthode de Kaplan-Meier.

RÉSULTATS

A. LA CHIRURGIE DE REVASCULARISATION DE L'OSTÉORADIONÉCROSE MANDIBULAIRE DE 2003 À 2013

L'étude porte sur 54 dossiers de patients (39 hommes et 15 femmes) âgés en moyenne de 56 ± 7 ans au moment du diagnostic et ayant bénéficié d'une chirurgie de revascularisation dans la prise en charge d'une ostéoradionécrose mandibulaire.

Les dossiers ont été inclus entre janvier 2003 et décembre 2013.

Les caractéristiques de la population sont résumées dans le tableau 5.

	Homme (n=39)	Femme (n=15)	Total (n=54)
Age moyen lors du diagnostic d'ORN	57 $\pm$ 7	54 $\pm$ 6	56 $\pm$ 7
Facteur de risque cardio-vasculaire			
Age (>50 pour homme/>60 ans pour femme)	30	3	33 (61%)
Tabac (nombre Paquet-Année)	29 (39)	11 (30)	40 (74%)
HTA	9	3	12 (22%)
Hypercholestérolémie	6	2	8 (15%)
Diabète	3	0	3 (5.5%)
Nombre de facteur de risques cardio-vasculaires			
0	0	1	1 (2%)
1	11	7	18 (34%)
2	14	5	19 (35%)
3	13	2	15 (28%)
4	1	0	1 (2%)
5	0	0	

Tableau 5: caractéristiques de la population

De plus, l'auteur rapporte 14 patients (26%) ayant présenté 2 épisodes d'ostéoradionécrose mandibulaire:

- 1 récurrence locale sur parodontopathie dans les suites d'une prise en charge radicale en 2012,
- 13 lésions contralatérales.

Concernant les lésions contralatérales:

- 2 lésions avaient bénéficié d'une chirurgie de revascularisation avant 2003 dans notre institution,
- 6 lésions avaient été prises en charge dans un autre centre par:
 - chirurgie conservatrice (n=1),
 - chirurgie radicale sans reconstruction (n=4),
 - chirurgie de revascularisation (n=1)
- 5 ont été diagnostiquées entre 2003 et 2013 et ont, elles aussi, nécessité une chirurgie de revascularisation.

Ainsi entre 2003 et 2013, 60 chirurgies de revascularisation pour ORN mandibulaires ont été recueillies.

I. CARACTÉRISTIQUE DES ATTEINTES OSTÉORADIONÉCROTIQUES AU MOMENT DU DIAGNOSTIC

1. Délai et mode de survenue

Alors que le délai moyen entre la fin de l'irradiation et le diagnostic d'ORN est de $4,8 \pm 3,2$ ans, un facteur déclenchant a été retrouvé dans 52% (n=31) des atteintes mandibulaires. L'auteur a identifié:

- 2 nécroses tumorales post irradiation (Wong 1),
- 2 récives tumorales lors du diagnostic d'ORN (Wong 2),
- 27 origines traumatiques dentaires ou chirurgicales (Wong 3), dont 24 lors d'avulsions dentaires en terrain irradié, 1 parodontopathie, 1 fracture sur réhabilitation implanto-portée et 1 fracture-exposition du matériel d'ostéosynthèse post Bucco-Pharyngectomie Trans-Mandibulaire.

Dans 48% des cas (n=29), aucun facteur déclenchant n'a pu être identifié (Wong 4).

Concernant le délai entre la fin de l'irradiation et la survenue des lésions ostéoradionécrotiques sans (Wong 3) et avec facteur déclenchant (Wong 4), l'auteur n'objective pas de différence statistiquement significative avec des délais respectifs de $5 \pm 3,4$ ans et $4,8 \pm 2,8$ ans (*test de Student* $p=0,816$).

2. Topographie lésionnelle

Avec 57% (n=34) des atteintes ostéoradionécrotiques extensives intéressant au moins 2 unités mandibulaires (Tableau 6), la topographie des lésions osseuses concerne dans (Fig. 23):

- 77% (n=46) des cas la branche horizontale (23% de lésion isolée contre 33% et 21% associée à une atteinte angulaire et symphysaire)
- 48% (n=29) des cas l'angle mandibulaire (15% de lésion isolée contre 33% associée à une extension du ramus horizontal)
- 29% (n=17) des cas la symphyse (8% de lésion isolée contre 21% associée à une atteinte de la branche horizontale)

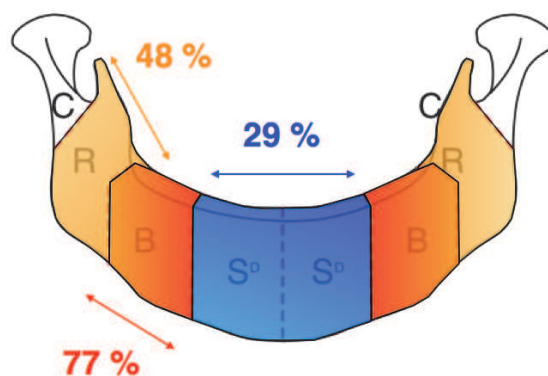


Figure 23: topographie des atteintes ostéoradionécrotiques mandibulaires

Topographie	unité d'Urken atteinte	nombre	%		
Atteinte isolée					
Angle	R	9	15	43	
Branche horizontale	B	14	23		
Symphyse	S	3	5		
Atteinte extensive					
Angle + Branche horizontale	RB	20	33	54	57
Branche horizontale + symphyse	BS	10	17		
Angle+ Branche horizontale + Symphyse	RBS	0	0		
Branche horizontale + Symphyse	BSS	1	2		
Angle+ Branche horizontale + Symphyse	RBSS	0	0		
Branche horizontale + Symphyse	BSSB	1	2		
Symphyse	SS	2	3		

Tableau 6: topographie des atteintes ostéoradionécrotiques mandibulaires

Concernant la topographie lésionnelle, l'analyse balistique objective que 81% (n=49) des lésions ostéolytiques se situent soit en regard soit à une unité d'Urken du GTV témoin de la zone tumorale initiale (Tableau 7).

Nombre unité Urken séparant GTV de la topographie ostéoradionécrotique	Facteur déclenchant identifié			Wong 4	Total	
	Wong 1	Wong 2	Wong 3			
0		1	15	19	35	(58 %)
1	2		5	7	14	(23 %)
2			2	1	3	(5 %)
3		1	5	2	8	(14 %)

Tableau 7: unité mandibulaire d'Urken séparant le GTV de la lésion ostéoradionécrotique

3. Évaluation clinico-radiologique

Lors du diagnostic, seules 13% des lésions étaient asymptomatiques avec uniquement une dénudation osseuse isolée (Epstein I) contre 87% de lésions avec une symptomatologie modérée (Epstein II) ou sévère (Epstein III) (Tableau 8).

Concernant l'atteinte radiologique, l'analyse des panoramiques dentaires ou des examens de tomodontométrie mettaient en évidence 40% de lésions sus-canales contre 60% de lésions sous-canales dont 42% de fractures pathologiques (Tableau 9).

	Nombre	%
Epstein I	8	13
Epstein II	26	43,5
Epstein III	26	43,5

	Nombre	%
Lésion sus canalaire		
Stade 1	11	18
Stade 2a	13	22
Lésion sous canalaire		
Stade 2b	12	20
Stade 3	7	12
Stade 4 (Fracture pathologique)	17	28

Tableaux 8 et 9: caractéristiques cliniques des lésions ostéoradionécrotiques lors du diagnostic

II. LES FACTEURS DE RISQUE D'OSTÉORADIONÉCROSE

1. Les facteurs de risque patient-dépendant

91% des patients présentent au moins 1 facteur de risque patient-dépendant (dénutrition, parodontopathie ou intoxication tabagique).

Le facteur de risque le plus fréquent est l'intoxication tabagique retrouvée chez 74% des patients (n=40), suivie de la parodontopathie (40%) et de la dénutrition (IMC<18.5kg/m²) (31%).

2. Les facteurs de risque tumeur-dépendant

L'auteur a recueilli 73 prises en charge néoplasiques intéressant dans 84% des cas l'oropharynx (n=32) ou la cavité buccale (n=29).

Dans 96% des cas (n=70) il s'agissait de carcinome épidermoïde.

Seul 1 cas de carcinome indifférencié du cavum (UNCT) et 2 cas de plasmocytome cervical et oropharyngé ont été recensés.

Le volume tumoral et le stade de la maladie sont représentés dans le tableau 10.

	Non documenté	Taille tumorale				Stade de la maladie			
		T1	T2	T3	T4	Stade I	Stade II	Stade III	Stade IV
Cavité buccale (n=29)	6	8	8	2	5	8	4	3	8
Oropharynx (n=32)	9	6	7	4	6	3	5	6	9
Pharyngo-larynx (n=8)	4			1	4			1	4
Nasopharynx (n=1)			1						1
Adénopathie sans porte entrée (n=3)	1						2		
Total	20	14	16	7	15	11	11	10	22

Tableau 10: répartition des stades et grades tumoraux en fonction des topographies lésionnelles

3. Les facteurs de risque traitement-dépendant

Uniquement 4 tumeurs de la cavité buccale et 1 lésion oropharyngée ont bénéficié d'un traitement chirurgical exclusif:

- 1 T₁N₀M₀ de la lèvre,
- 1 T₂N₀M₀ endojugale,
- 1 T₁N₀M₀ du plancher buccal antérieur,
- 1 T₂N₀M₀ de la langue mobile,
- 1 T₁N₀M₀ du voile.

Concernant les 68 autres lésions (Fig. 24), 10% ont été traitées par radiothérapie exclusive (dose moyenne 72,25±9,75Gy), 35% par radiothérapie complémentaire postopératoire (dose moyenne 57,5±6,8Gy), 43% par radiochimiothérapie (dose moyenne de 68±5,5Gy) et 12% par radiochimiothérapie postopératoire (dose moyenne 65±6,25Gy).

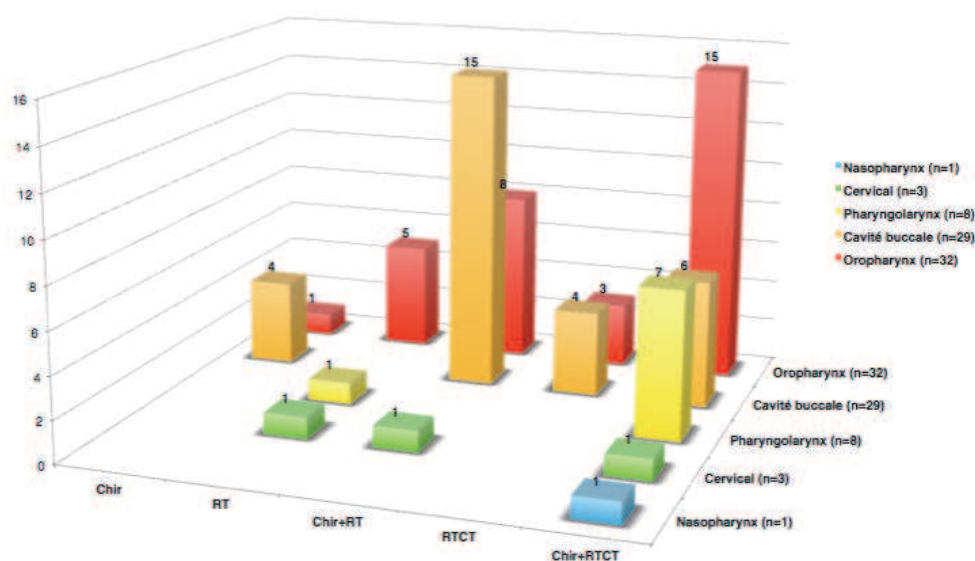


Figure 24 : modalités de prises en charge des lésions tumorales en fonction de leurs topographies

6 patients présentaient des tumeurs synchrones oropharyngolaryngées traitées de façon concomitante par radiochimiothérapie, portant ainsi le nombre de patients traités par RTCT à 29 (54%).

De plus, 7 patients ont, quant à eux, bénéficié d'un protocole de réirradiation pour des tumeurs métachrones.

4. Synthèse

Par conséquent, l'analyse des différents facteurs de risque a permis d'identifier pour chaque phénomène ostéoradionécrotique une moyenne de $4 \pm 1,2$ facteurs de risque (Tableau 11).

Facteurs de risques d'ORN	%
Patient dépendant	
Tabagisme actif	74 %
Facteur déclenchant	52 %
Dénutrition	31 %
Tumeur dépendant	
Stade avancé	57 %
Proximité osseuse	87 %
Traitement dépendant	
Dose > 60Gy	42 %
Traitement associé (chimiothérapie/curiethérapie)	52 %
Chirurgie mandibulaire	31 %
Nombre de facteur de risque	
< 3	24 %
3-4	35 %
> 4	41 %

Tableau 11:
fréquence des différents facteurs de
risque d'ORN de la population étudiée

III. PRISE EN CHARGE AVANT CHIRURGIE DE REVASCULARISATION

1. Caractéristique de la prise en charge avant chirurgie de revascularisation

Entre 2003 et 2013, on constate que sur les 43 patients diagnostiqués avant le stade IIIb d'Epstein (fracture pathologique), 24 (56%) ont bénéficié d'une tentative de traitement antérieur.

Le délai moyen entre le diagnostic d'ORN et la chirurgie de revascularisation est de 485 ± 455 j dans notre série, avec une différence statistiquement significative entre les patients ayant bénéficié d'une tentative de traitement conservateur (718 ± 575 j) et ceux chez qui une chirurgie de revascularisation a directement été proposée (181 ± 126 j) (*test Student* $p=0.00831$).

Concernant les modalités de la prise en charge conservatrice (n=24), 9 patients ont bénéficié d'une thérapeutique unique et 15 ont, quant à eux, eu au moins 2 tentatives de traitements séquencés ou combinés (Tableau 12).

	Nombre de patient (%)
Pas de traitement conservateur	19 (44)
Traitement conservateur	24 (56)
Chirurgie (1 intervention)	2
Chirurgie (2 interventions)	1
Antibiothérapie au long cours (1 cure)	2
Pentoclo (1 cure)	4
Pentoclo (2 cures)	3
OHB (1 cure)	1
Chirurgie (1 intervention) + Antibiothérapie au long cours (1 cure)	2
Chirurgie (1 intervention) + Antibiothérapie au long cours (2 cures)	1
Chirurgie (1 intervention) + OHB (1 cure)	1
Chirurgie (2 interventions) + Pentoclo (1 cure)	1
Chirurgie (3 interventions) + Pentoclo (1 cure)	1
Chirurgie (3 interventions) + OHB (1 cure)	1
Antibiothérapie au long cours (1 cure) + OHB (2 cures)	1
Pentoclo (1 cure) + OHB (2 cures)	1
Chirurgie (1 intervention) + Antibiothérapie au long cours (1 cure) + OHB (1 cure)	1
Antibiothérapie au long cours (2 cures) + Pentoclo (2 cures) + OHB (1 cure)	1

Tableau 12: modalité de prise en charge conservatrice avant chirurgie de revascularisation

2. Efficacité des traitements avant chirurgie de revascularisation

L'évaluation clinique et radiologique des lésions ostéoradionécrotiques entre le diagnostic et la chirurgie de revascularisation objective globalement 70% d'aggravation clinique et 42% d'aggravation radiologique.

Si l'on oppose les groupes de patients ayant bénéficié ou non d'un traitement antérieur à la chirurgie de revascularisation, on constate des taux d'aggravation respectifs:

- clinique (classification Epstein) de 75% et 58% (*test de Fischer* $p=0,52145$) (Fig. 25),

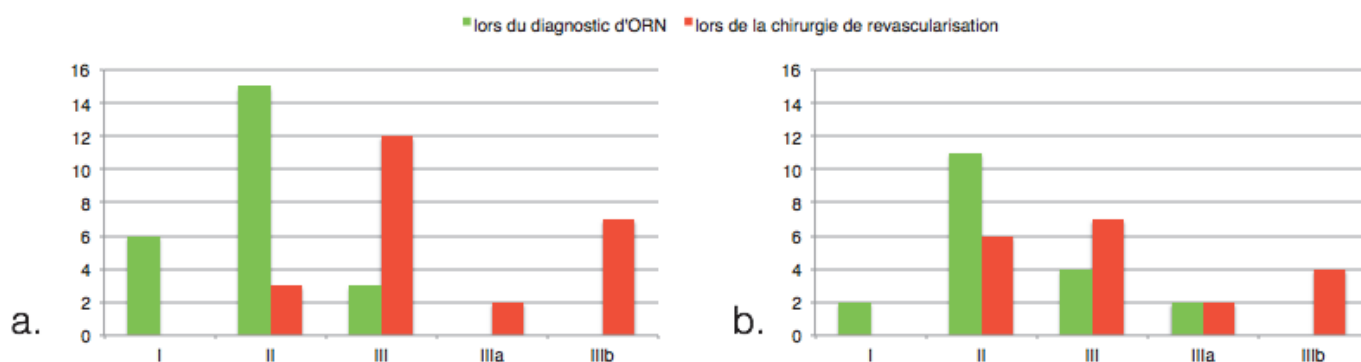


Figure 25: évolution clinique selon la classification de Epstein des lésions ostéoradionécrotiques des patients ayant bénéficié (a.) ou non (b.) d'un traitement conservateur préalable à la chirurgie de revascularisation

- radiologique de 50% et 32% (*test de Fischer* $p=0,054339$) (Fig. 26).

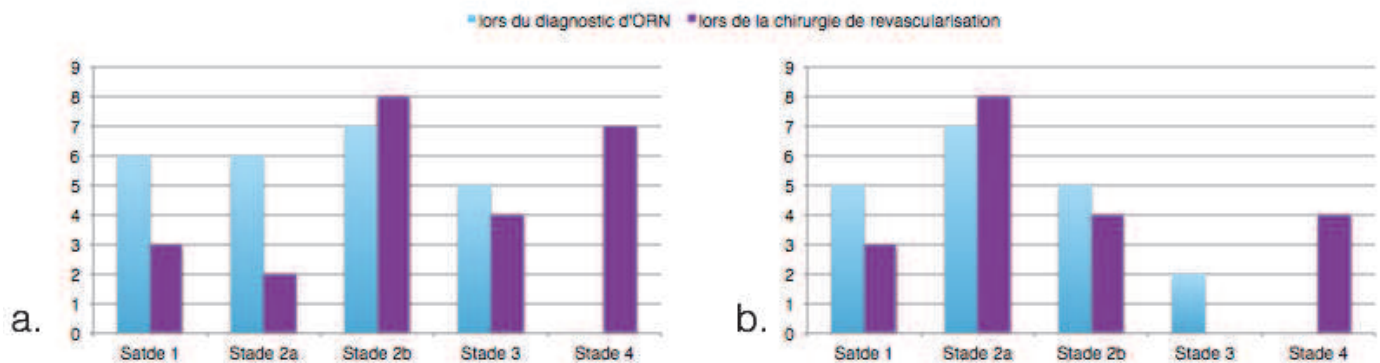


Figure 26: évolution radiologique des lésions ostéoradionécrotiques des patients ayant bénéficié (a.) ou non (b.) d'un traitement conservateur préalable à la chirurgie de revascularisation

IV. LA CHIRURGIE DE REVASCULARISATION

Si on exclut les diagnostics d'ORN réalisés au stade fracturaire ($n=17$), on observe un taux d'aggravation des lésions radiologiques de 42% ($n=18$) dont 11 nouvelles fractures pathologiques entre le diagnostic et la chirurgie de revascularisation soit une augmentation de 64%.

Sur les 18 aggravations radiologiques, 4 étaient classées Wong 3 et 12 Wong 4 ($p=0,081672$ *test logRank*) avec respectivement 2 et 9 observations ayant développé une fracture pathologique ($p=0,072138$ *test logRank*) avant la chirurgie de revascularisation (Fig. 27).

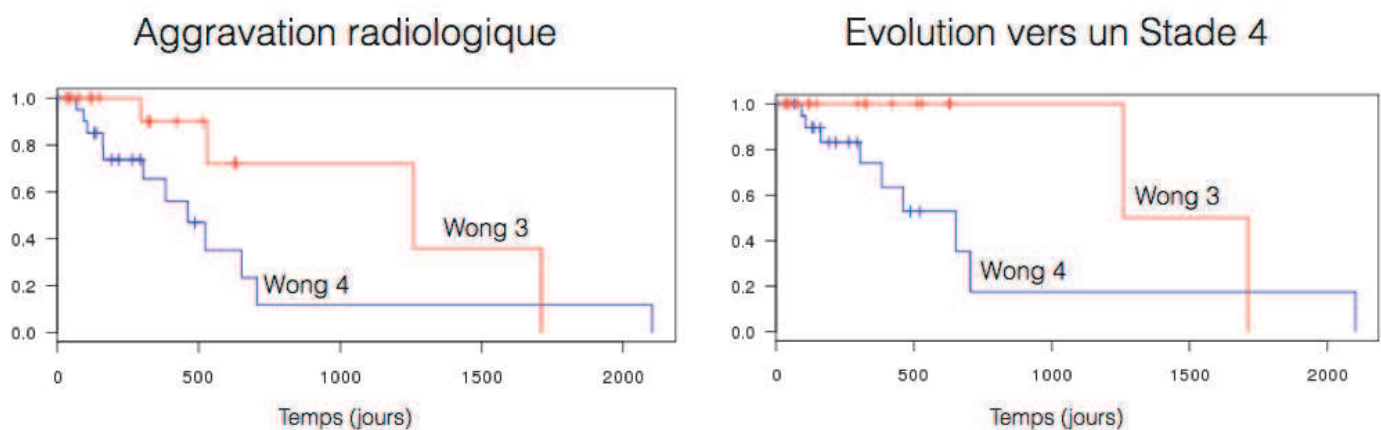


Figure 27: analyse de survie par le test de log-Rank de l'aggravation radiologique et de l'évolution vers un stade 4 de fracture pathologique entre le diagnostic et la chirurgie de revascularisation des lésions ostéoradionécrotiques classées Wong 3 et Wong 4.

Par conséquent lors de la chirurgie de revascularisation, on retrouvait 27% (n=16) de lésions sus-canales et 73% (n=44) de lésions sous-canales dont 28 fractures pathologiques (Fig. 28).

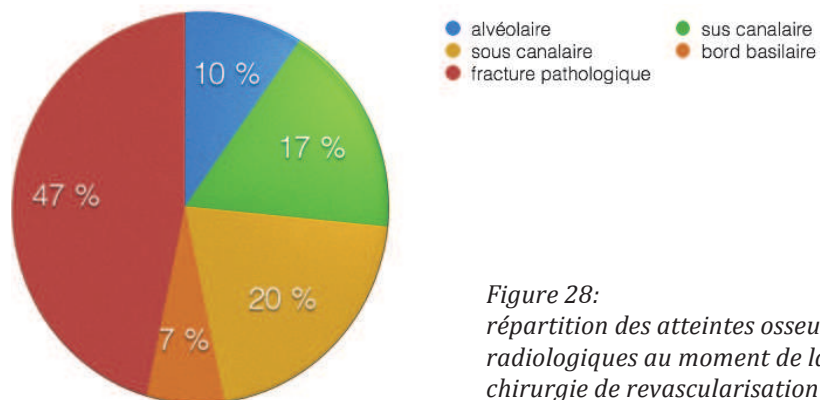


Figure 28:
répartition des atteintes osseuses
radiologiques au moment de la
chirurgie de revascularisation

1. Indication et importance de la résection osseuse

L'indication d'une mandibulectomie interromptrice a été posée dans 69% des observations (n=41) contre 31% de mandibulectomie non interromptrice (n=19) avec des durées d'hospitalisation respectives de $24,5 \pm 11$ jours et 16 ± 7 jours (*test ANOVA* $p=0,03119$).

Chez 4 patients, une mandibulectomie non interromptrice avec uniquement conservation du bord basilaire a été réalisée permettant une conformation anatomique de la reconstruction osseuse (Fig. 29).



Figure 29: reconstruction 3D dans les 3 axes d'un exemple de mandibulectomie non interromptrice avec uniquement conservation du bord basilaire réalisé chez un patient permettant une reconstruction osseuse quasi anatomique.

81% des lésions sus-canales (1-2a) ont été réséquées de façon non interromptrice. Par opposition, 86% des lésions sous-canales (2b-3-4) ont bénéficié d'une mandibulectomie interromptrice.

Seules 9 lésions échappent à la règle:

- 3 lésions sus-canales ayant bénéficié d'une mandibulectomie interromptrice,
- 6 lésions sous canales:
 - quatre 2b ayant eu une mandibulectomie non interromptrice avec conservation du bord basilaire et reconstruction par lambeau libre osseux.
 - une 2b avec mandibulectomie non interromptrice avec reconstruction par lambeau de couverture (annexe cas 1) dont la hauteur osseuse insuffisante et l'absence d'apport de tissu osseux se sont compliquées d'une fracture secondaire engendrant une récurrence d'ORN,
 - une fracture pathologique dont l'état général du patient empêchait tout lambeau osseux microanastomosé et dont la prise en charge a consisté en une résection osseuse *a minima* avec lambeau pédiculé de grand pectoral de couverture.

2. Qualité de la résection lésionnelle

Les analyses histologiques ne stipulent que rarement le caractère complet de la résection ostéoradionécrotique.

Le caractère complet de la résection lésionnelle a été évalué sur les clichés post-opératoires, par la persistance ou l'absence d'image pathognomonique, et s'élève à 93% (n=38) et 84% (n=16) concernant les mandibulectomies interromptrices et non interromptrices (*test de Fischer* p= 0,841).

Chez 3 patients, la résection a été jugée douteuse (*Annexe B1*) alors qu'elle a clairement été jugée incomplète dans 3 autres cas.

3. Perte de substance osseuse et reconstruction

a. Reconstruction des mandibulectomies interromptrices

88% (n=36) des patients ont bénéficié d'une reconstruction osseuse immédiate par lambeaux libres osseux (Fig 30).

On comptait 64% de lambeaux osseux stricts de fibula (n=2) ou de crête iliaque (n=21) et 36% de lambeaux composites de fibula avec palette cutanée (n=12) ou de serratus-côte (n=1).

5 patients ont, quant à eux, eu une reconstruction de l'infrastructure osseuse par endoprothèse complétée d'une couverture par lambeau musculo-cutanée de grand dorsal libre (n=3) ou pédiculé (n=2).

Le lambeau de crête iliaque était privilégié dans 69% (20/29) des cas lorsque la perte de substance intéressait la région angulaire. Alors qu'un lambeau libre de fibula était préféré en cas de perte de substance symphysaire dans 53% des cas (9/17).

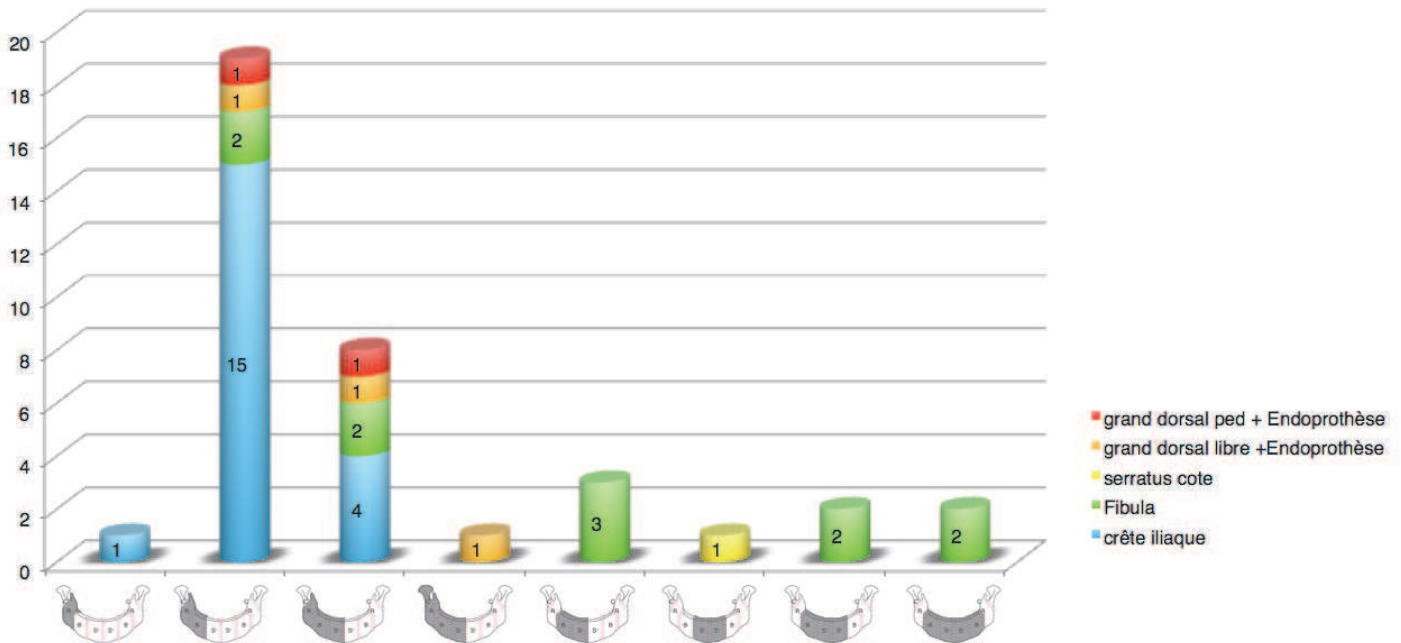


Figure 30: répartition et caractéristique des lambeaux utilisés en chirurgie de revascularisation en fonction du type de perte de substance osseuse

b. Reconstruction des mandibulectomies non interromptrices

Concernant les mandibulectomies non interromptrices, le procédé de reconstruction a fait appel dans 80% des cas (n=15) à des lambeaux de couverture (14 lambeaux libres et 1 lambeau pédiculé de grand pectoral) dont 12 possédaient une composante périostée:

- 4 lambeaux libres de périoste de condyle interne,
- 7 lambeaux libres antibrachiaux avec périoste radial,
- 1 lambeau libre brachial externe avec périoste huméral.

Chez 4 patients, des lambeaux libres osseux (2 stricts et 2 composites avec palettes) ont été réalisés lors de mandibulectomies non interromptrices avec uniquement conservation du bord basilaire.

c. Synthèse

Ainsi entre 2003 et 2013, la chirurgie de revascularisation de l'ostéoradionécrose mandibulaire a fait appel en première intention à (Fig. 31) :

- 57 lambeaux libres:
 - 25 osseux stricts: 22 crête iliaque et 3 fibula,
 - 15 osseux composites: 14 fibula avec palette cutanée et 1 serratus-côte,
 - 12 périostés: 4 périostes de condyle interne, 7 antibrachiaux avec périoste radial et 1 brachial externe avec périoste huméral,
 - 3 musculo cutanées de grand dorsal (n=3),
 - 2 fascio-cutanées: 1 antibrachial et 1 pédieux;

- 3 lambeaux pédiculés musculo-cutanés soit de grand pectoral (n=1) soit de grand dorsal (n=2).

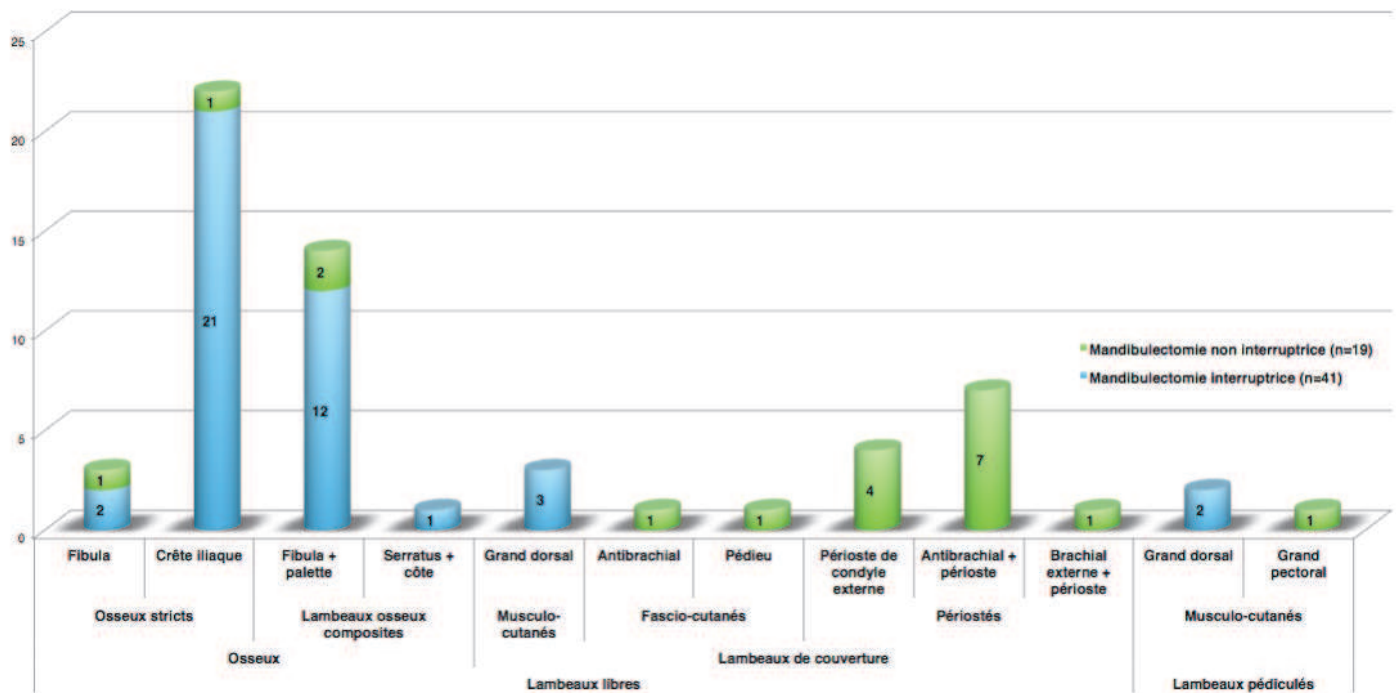


Figure 31: répartition des lambeaux de première intention utilisés en chirurgie de revascularisation

Les durées d'hospitalisation respectives entre une chirurgie de revascularisation faisant appel ou non à un lambeau possédant une composante osseuse sont de $23,5 \pm 11,5$ jours et $20,5 \pm 10,5$ jours (*test ANOVA* $p=0,5041$).

4. Caractéristiques de la chirurgie de revascularisation

La durée moyenne d'intervention était respectivement de $8h15min \pm 1h26min$ lors d'une reconstruction par lambeau libre contre $4h33$ en cas de recours à un lambeau pédiculé.

Concernant les reconstructions par lambeaux libres, on observe une augmentation statistiquement significative de 25% (*test de Student* $p<0,05$) du temps chirurgical lors d'une reconstruction de l'infrastructure par lambeau osseux ($8h47 \pm 81$ min) par rapport à une reconstruction surfacique par lambeau de couverture ($7h01 \pm 55min$), avec des temps d'anastomoses microchirurgicales respectifs de $102 \pm 29min$ et $93 \pm 22min$ (*test de Student* $p=0,6465$).

a. Choix des vaisseaux receveurs

Alors que la dissection cervicale a été jugée difficile par l'opérateur dans 42% des cas ($n=25$) principalement en raison d'une fibrose post-radique, seuls 3 patients n'ont pas pu bénéficier d'une reconstruction par lambeau libre en raison de réels déserts vasculaires cervicaux.

Sur les 57 lambeaux libres réalisés, 98% (n=56) des anastomoses artérielles ont été réalisées sur l'axe carotidien externe (Fig. 32) alors que dans 70% (n=37) des anastomoses veineuses c'est le tronc de Faraboeuf (Fig. 33) qui a été privilégié.

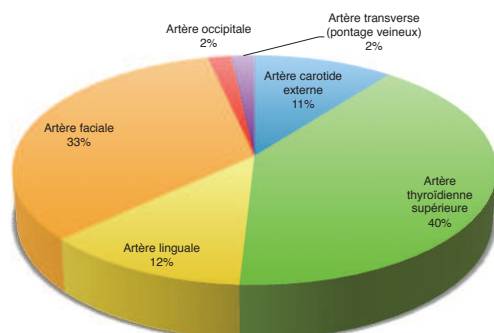


Figure 32:
Vaisseaux utilisés pour
les anastomoses artériels

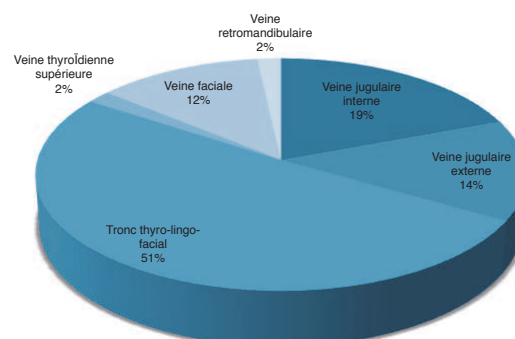


Figure 33:
Vaisseaux utilisés pour
les anastomoses veineuses

Concernant le type d'anastomose, les opérateurs ont privilégié une anastomose termino-terminale dans 89,5% (n=101) des cas (Fig. 34-35).

La qualité du retour veineux a été notifiée dans 93% (n=53) des comptes rendus opératoires. Il a été jugé bon et immédiat dans 94% (n=50) des cas contre 6% (n=3) de retour veineux douteux.

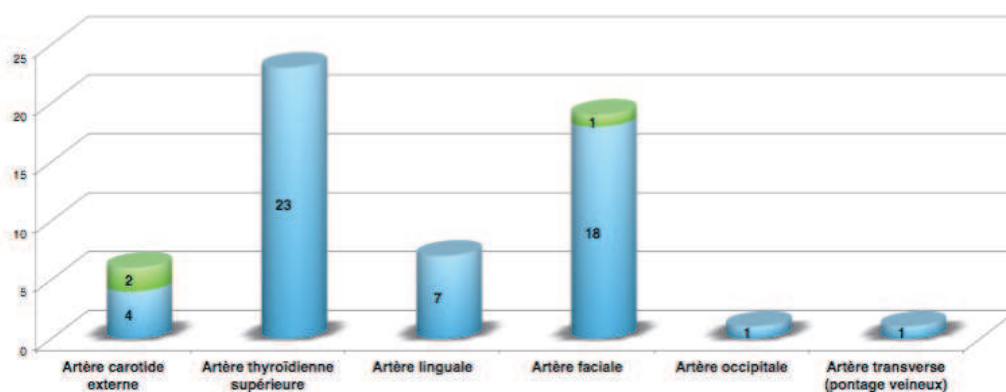


Figure 34:
types d'anastomose
en fonction des artères utilisées

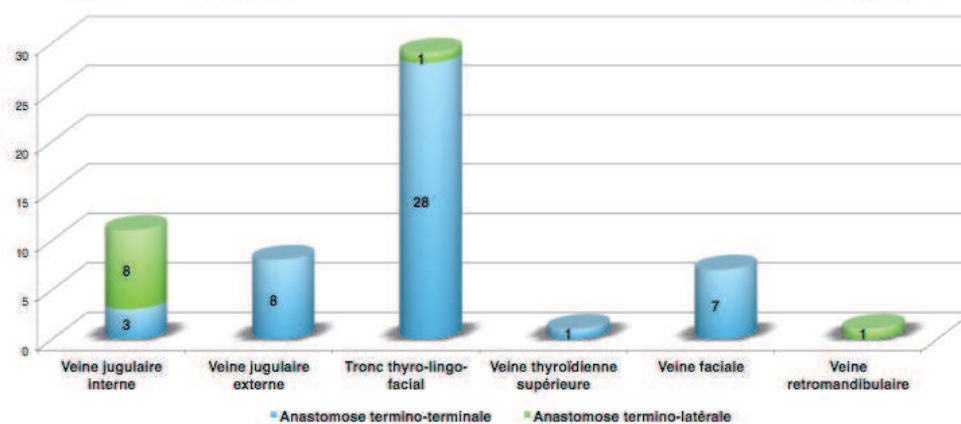


Figure 35:
Types d'anastomose
en fonction des veines utilisées

b. Suites opératoires immédiates

Les suites opératoires immédiates sont marquées (Fig. 36) par:

- 18% (n=11) de complications majeures:
 - 3 décès post-opératoires, secondaires à des troubles du rythmes cardiaques (n=2) et une embolie pulmonaire (n=1), concernant des patients âgés de 56 ans, 67 ans et 70 ans ayant chacun bénéficié d'une chirurgie de revascularisation par lambeau libre osseux pour des lésions classées Epstein III, IIIa et IIIb (2 crêtes iliaques et 1 fibula avec palette cutanée),
 - 7 nécroses totales des lambeaux libres dans les 7 jours post-opératoires (3 fibula avec palette cutanée, 3 crêtes iliaques et 1 périoste),
 - 1 ischémie aiguë avec révision des anastomoses à J1 pour un lambeau de crête iliaque;
- 12% (n=7) de complications mineures:
 - 3 nécroses partielles de lambeaux libres (1 crête iliaque, 1 antibrachial avec périoste radial et 1 nécrose de la composante osseuse du lambeau de serratus),
 - 2 désunions cicatricielles entre la muqueuse du site receveur et la palette cutanée d'un lambeau de fibula avec palette cutanée et un lambeau de grand dorsal libre,
 - 2 infections du site opératoire (1 infection bactérienne et 1 mycosique).

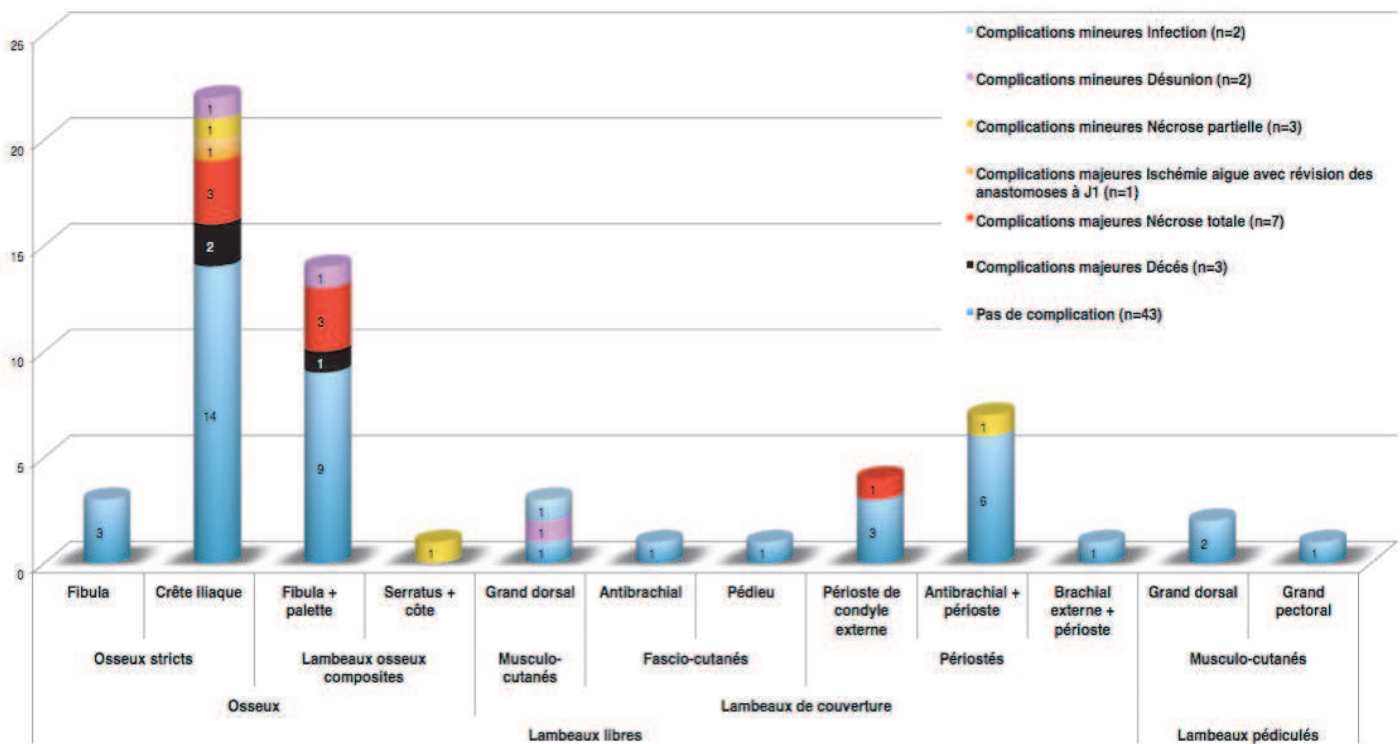


Figure 36: Suites opératoires de la chirurgie de revascularisation

c. *Prise en charge des complications post-opératoires*

Un nouveau temps chirurgical a été réalisé chez 93% (n=13) des patients ayant présenté une complication post-opératoire.

Seul 1 patient a pu bénéficier d'un traitement médical adapté pour une infection mycosique du site opératoire.

Concernant les 7 nécroses totales, la prise en charge en urgence a consisté en une dépose du lambeau et une reconstruction immédiate soit:

- par lambeaux libres (n=4) (1 fibula, 1 grand dorsal, 1 antibrachial et 1 antibrachial avec périoste radial), dont un lambeau libre secondaire a nécrosé en postopératoire immédiat, conduisant l'équipe chirurgicale à réaliser une nouvelle dépose du lambeau et une reconstruction par lambeau pédiculé de grand dorsal avec endoprothèse,
- par lambeaux pédiculés de grand dorsal (n=2),
- par plasties locales (n=1).

Les complications mineures ont, quant à elle, principalement consisté en un parage *a minima* avec une plastie locale (n=1), des soins locaux permettant une cicatrisation dirigée (n=4) et un lavage avec changement d'endoprothèse (n=1).

d. *Synthèse (Fig. 37)*

Ainsi entre 2003 et 2013, sur les 60 prises en charge d'ostéoradionécroses mandibulaires, l'auteur a observé 41 mandibulectomies interruptrices et 19 mandibulectomies non interruptrices dont la reconstruction a fait appel à 61 lambeaux libres (57 primaires et 4 secondaires), 6 lambeaux pédiculés (3 primaires, 2 secondaires et 1 tertiaire) et 2 plasties locales secondaires permettant la couverture du matériel d'ostéosynthèse.

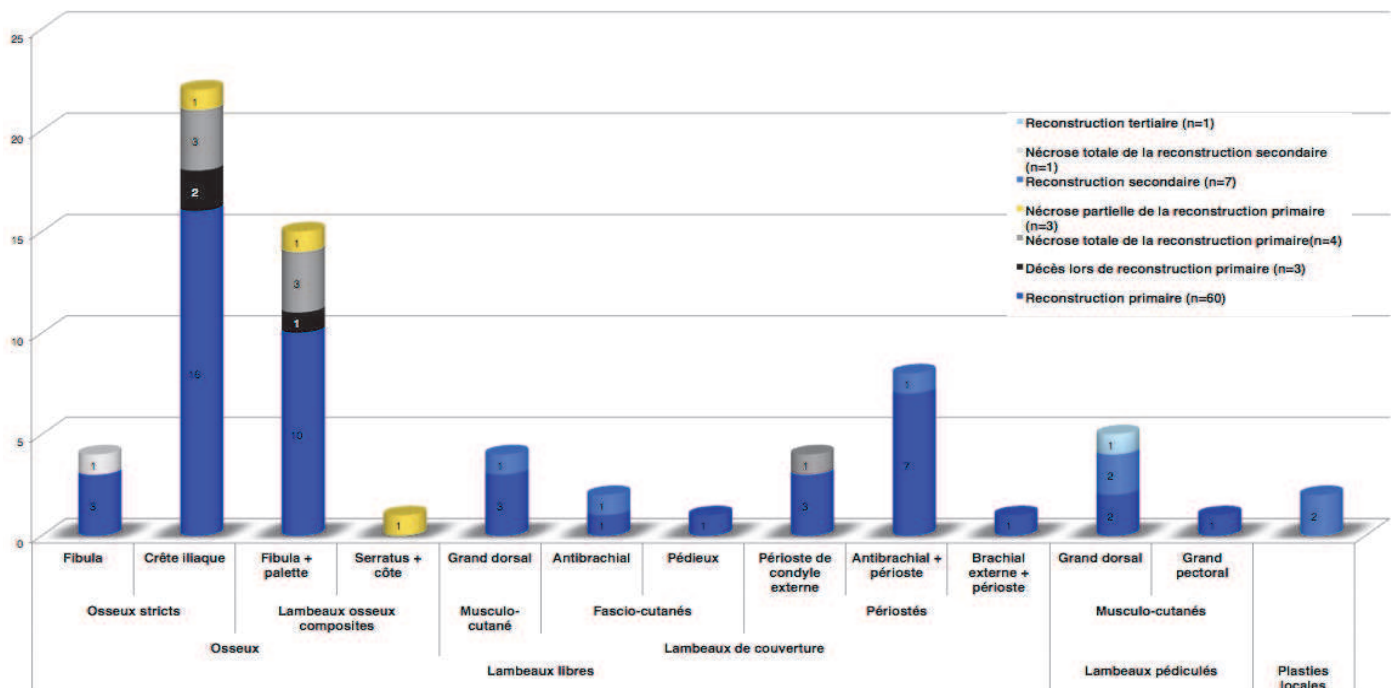


Figure 37: Synthèse de la chirurgie de revascularisation entre 2003 et 2013

5. Qualité de la reconstruction osseuse et matériel d'ostéosynthèse

45 chirurgies de revascularisation ont nécessité la mise en place de matériel d'ostéosynthèse (41 mandibulectomies interruptrices et 4 mandibulectomies non interruptrices avec conservation du bord basilaire).

Initialement, la reconstruction de la perte de substance osseuse a fait appel à 40 lambeaux libres avec une composante osseuse et 5 endoprothèses avec lambeaux de couverture musculocutanées (3 libres et 2 pédiculés).

En postopératoire immédiat, l'auteur déplore 3 décès et 7 nécroses totales de lambeaux chez des patients ayant bénéficié d'une mandibulectomie interruptrice avec reconstruction immédiate par lambeaux libres osseux.

Hormis chez un patient où la composante osseuse a été conservée en guise de greffon osseux ; chez les 5 autres patients, la prise en charge a consisté en une dépose du lambeau avec une reconstruction secondaire par endoprothèse (n=4) ou spacer (n=1) avec couverture soit par lambeau pédiculé musculo cutané de grand dorsal de couverture (n=3), plastie locale (n=1) ou cicatrisation dirigée (n=1).

Ainsi concernant les 42 reconstructions mandibulaires évaluables, 71% (n=30) ont été réalisées par un lambeau osseux (20 stricts et 10 composites) 2% (n=1) par greffe osseuse et lambeau de couverture antibrachial, 21% (n=9) par endoprothèse et lambeau de couverture musculaire (4 libres et 6 pédiculés) et 5% (n=2) par endoprothèse sans lambeau de reconstruction.

71% (n=30) des ostéosynthèses ont été réalisées par des microplaques type Modus 2.0 contre 26% (n=11) par endoprothèses et 1 spacer temporaire en attente d'une reconstruction secondaire.

Dans 97% des cas où une composante osseuse a été utilisée, les opérateurs ont privilégié une ostéosynthèse par microplaques (Fig. 38).

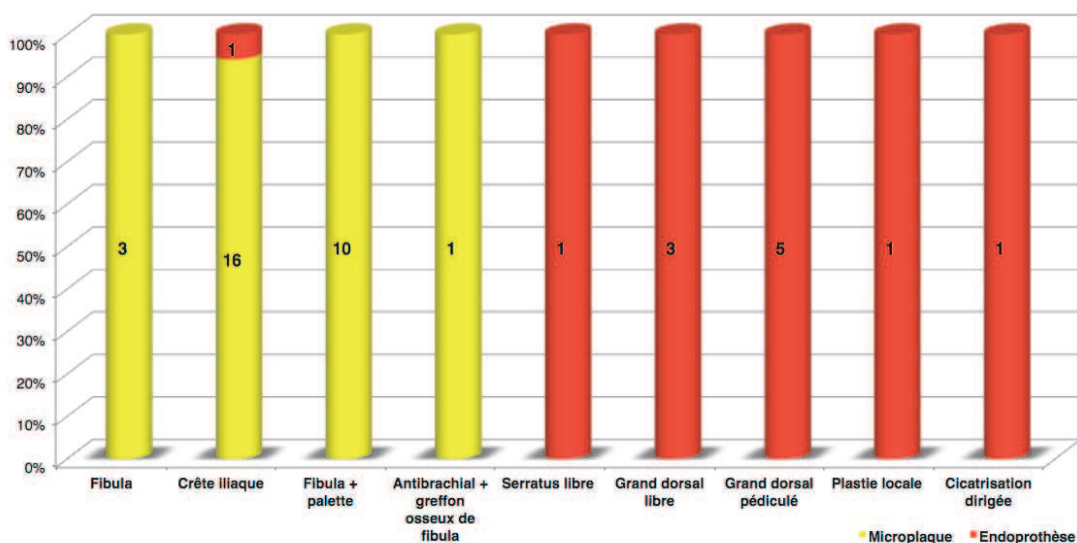


Figure 38: choix du matériel d'ostéosynthèse dans la reconstruction des pertes de substance osseuse mandibulaire.

La qualité de la reconstruction mandibulaire lors d'une chirurgie radicale par un lambeau libre osseux (n=28) a été jugée:

- excellente dans 43% des cas (n=12),
- satisfaisante dans 36% (n=10),
- peu satisfaisante chez 6 patients (21%).

Sur les 28 observations, 6 patients avaient bénéficié au préalable d'une première chirurgie de revascularisation pour une ORN mandibulaire plusieurs années auparavant dont 3 ont été jugées satisfaisantes et 3 peu satisfaisantes.

Concernant les mandibulectomies non interruptrices avec conservation du bord basilaire, l'infrastructure mandibulaire étant conservée, la qualité de la reconstruction a été jugée optimale dans 100% des cas (n=4).

6. Résultats anatomopathologiques

Sur les 58 comptes-rendus d'anatomopathologie accessibles, 62% (n=38) retrouvaient des lésions spécifiques d'ostéoradionécrose avec des travées osseuses infiltrées de tissu conjonctif sans présence d'ostéocyte, d'ostéoclaste ou d'ostéoblaste.

Dans 31% (n=18) des cas, l'anatomopathologiste objectivait des lésions fibro-inflammatoires aspécifiques dont le contexte permettait de confirmer le diagnostic clinico-radiologique d'ostéoradionécrose.

Parallèlement 6 lésions néoplasiques métachrones ont été diagnostiquées:

- 2 rédux tumoraux post radiothérapie
- 4 récives locales dont 2 découvertes fortuites initialement classées Wong 3 et 4.

L'examen anatomopathologique a aussi permis l'identification de 14 ostéoradionécroses concomitantes à une infection à actynomicose: 50% (n=7) de Wong 4, 43% (n=6) de Wong 3 et 7% (n=1) de Wong 2.

V. EFFICACITÉ DE LA CHIRURGIE DE REVASCULARISATION

La durée moyenne du suivi des ORN mandibulaires ayant bénéficié d'une chirurgie de revascularisation est de $4 \pm 2,5$ ans.

1. Poursuite évolutive de l'ORN mandibulaire

Sur les 57 chirurgies de revascularisation évaluables entre 2003 et 2013, 9 poursuites évolutives d'ORN ont été identifiées:

- 4 dans un contexte de récive tumorale,
- 3 en raison d'une sous-estimation des lésions initiales confirmée sur les clichés postopératoires (*Annexe B1*),

- 1 initiée à 6 mois de la chirurgie de revascularisation (mandibulectomie non interruptrice avec lambeau de couverture antibrachial périosté) sur une fracture mandibulaire survenue en raison d'une hauteur mandibulaire insuffisante (*Annexe B2*),
- 1 patiente ayant bénéficié d'une reconstruction par lambeau libre de crête iliaque dont la poursuite évolutive s'est initiée en regard du matériel d'ostéosynthèse.

2. Prise en charge des poursuites évolutives

Concernant les 9 poursuites évolutives identifiées:

- 5 patients ont bénéficié d'une nouvelle chirurgie de revascularisation par lambeaux libres (n=4) ou pédiculés (n=1) avec succès,
- Les 4 autres patients n'ont pu bénéficier d'une chirurgie de revascularisation en raison d'une récurrence tumorale nécessitant l'introduction d'un traitement palliatif par radiochimiothérapie.

3. Tolérances du matériel d'ostéosynthèse

Durant le suivi, 9 (19%) patients ont développé une intolérance au matériel d'ostéosynthèse (6 microplaques et 3 endoprothèses) sans poursuite évolutive d'ORN et dont la guérison est survenue dans 100% des cas à l'ablation de ce dernier (*Annexe B4*).

Les principaux signes cliniques de cette intolérance étaient soit l'apparition d'une fistule cutanée chronique avec ou sans exposition du matériel d'ostéosynthèse (n=8) soit des douleurs mandibulaires invalidantes en regard de ce dernier (n=1).

Hormis chez un patient où une fistule est apparue en regard du matériel d'ostéosynthèse mis en place lors de la BPTM réalisée un an avant la chirurgie de revascularisation, il est possible d'identifier 2 conditions propices aux complications chroniques postopératoires:

- La mobilisation secondaire du matériel d'ostéosynthèse: chez 5 patients ayant bénéficié d'une reconstruction par lambeau libre osseux avec ostéosynthèse par microplaques et malgré une reconstruction jugée excellente et satisfaisante dans 80% des cas (n=4). Une mobilisation secondaire du matériel est identifiée sur les clichés radiographiques en regard du trajet fistuleux (Fig. 39).
- La reconstruction par endoprothèse et lambeau de couverture sans composante osseuse (n=3). En effet, sur les 6 reconstructions mandibulaires par endoprothèse n'ayant pas développé de poursuite évolutive d'ORN ou de récurrence tumorale, 2 ont développé une fistule chronique et 1 une douleur invalidante nécessitant l'ablation du matériel.

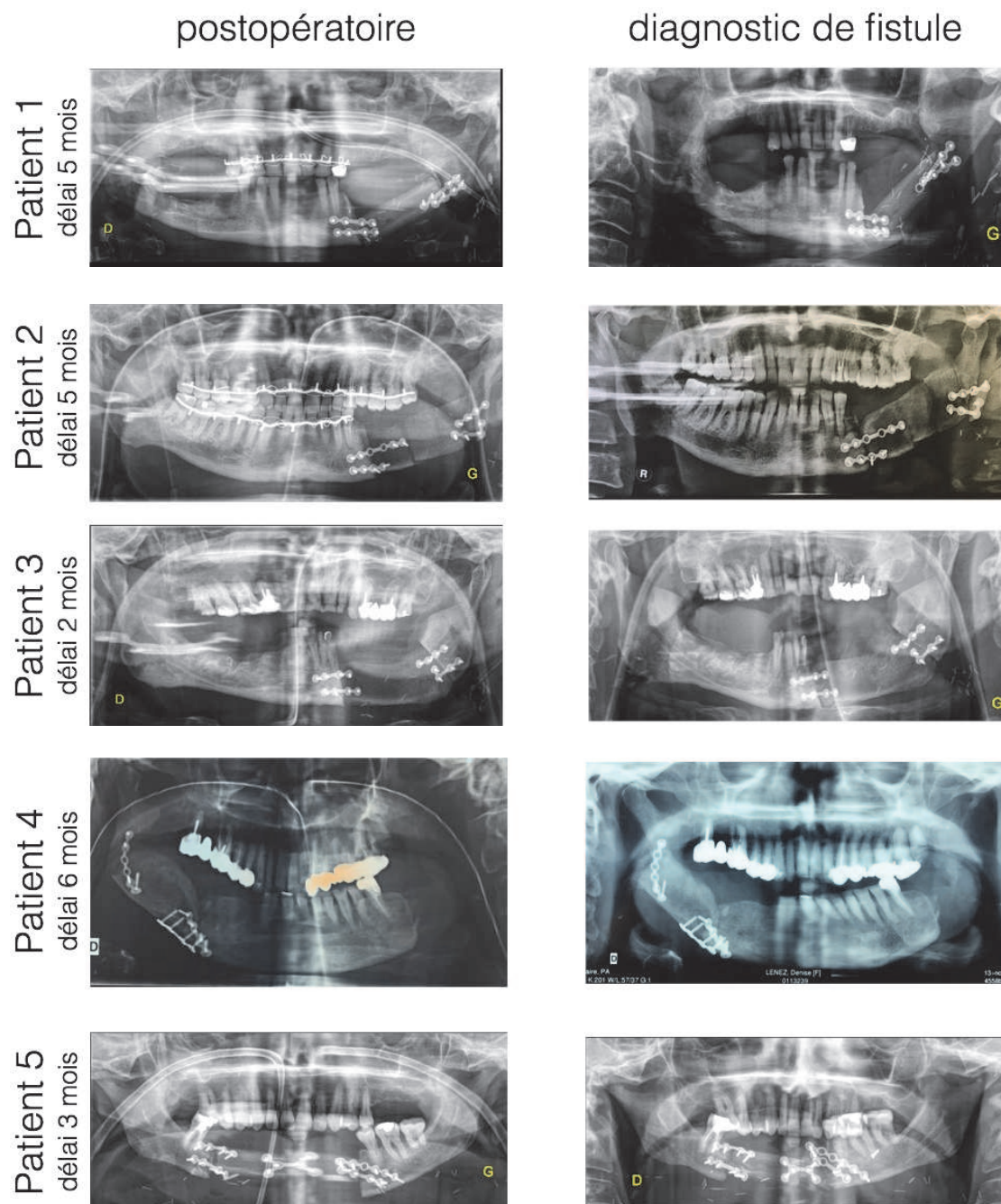


Figure 39: Orthopantomogrammes après chirurgie de revascularisation et lors du diagnostic de fistule chronique des 5 patients ayant présenté une intolérance au matériel d'ostéosynthèse.

B. ÉVOLUTION DES MODALITÉS DE PRISE EN CHARGE DE L'ORN MANDIBULAIRE DE 1992 À 2013: ANALYSE COMPARATIVE AVEC LES TRAVAUX DE D'HAUTHUILLE (1992 À 2002)

Dans cette seconde partie des résultats, l'auteur va analyser les modalités de prises en charge de l'ORN mandibulaire au sein du service de chirurgie maxillo-faciale du CHU d'Amiens de 1992 à 2013.

Pour cela, il va comparer ses résultats à ceux obtenus 14 ans plutôt par le Dr d'Hauthuille lors de son travail de thèse sur "*la chirurgie de revascularisation des ostéoradionécroses faciales*".

1. Généralités

Bien que les travaux de d'Hauthuille incluent 3 ORN maxillaires, on constate des similitudes entre les populations de 1992-2002 et 2003-2013 concernant:

- un nombre d'observation (62 vs 60)
- l'âge moyen du diagnostic d'ORN de 54 ans vs 57 ans ($p=0,29$ test de Bartlett) (Fig. 40)

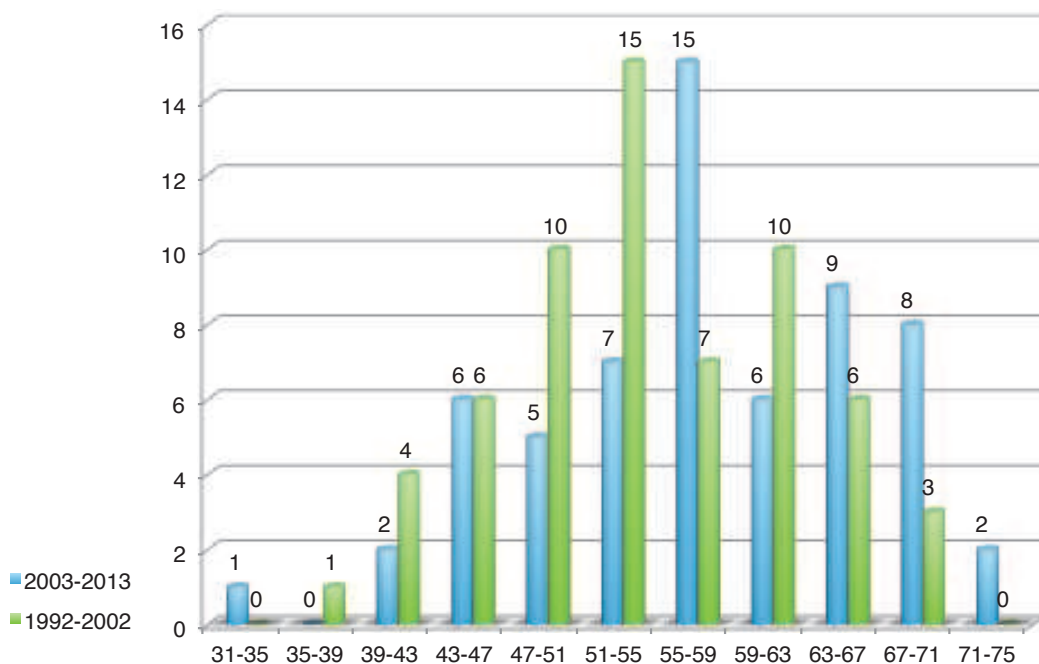


Figure 40: répartition des âges lors du diagnostic d'ORN entre les cohortes de 1992-2002 et 2003-2013

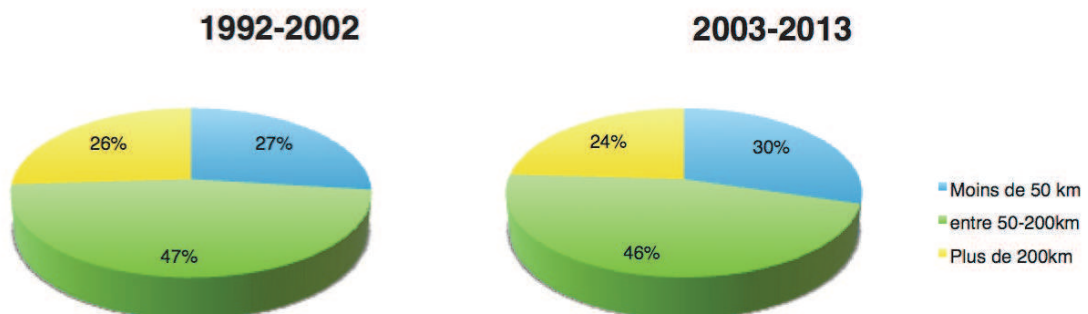


Figure 41: répartitions géographiques des patients entre les cohortes de 1992-2002 et 2003-2013

Mais en 11 ans, on constate une augmentation significative ($p=0,006469$ *test de Fischer*) de la proportion de femme dans les 2 cohortes passant de 8% ($n=5$) en 2002 à 28% ($n=15$) en 2013.

2. Caractéristiques tumorales et caractéristiques de prise en charge

Alors que les délais moyens entre la fin de l'irradiation et le diagnostic d'ORN sont sensiblement identiques entre les cohortes de 1992-2002 et 2003-2013 de 4 ans (de 3 mois à 14 ans) et de 4,8 ans (de 1 mois à 22 ans), les localisations tumorales et leurs prises en charge diffèrent entre les deux travaux.

En effet, bien que les deux études objectivent majoritairement des lésions intéressant la cavité buccale et l'oropharynx, l'analyse des répartitions tumorales retrouve une différence statistiquement significative ($p<0,05$ *test de Fischer*) (Tableau 13) liée à l'augmentation des néoplasies oropharyngées et pharyngolaryngées.

Topographie	Cohorte 1992-2002		Cohorte 2003-2013	
Cavité buccale	36	59 %	25	37 %
Langue mobile	1	2 %	3	4 %
Plancher buccal	26	42 %	16	24 %
Gingivo-mandibulaire	5	8 %	2	3 %
Lèvre	0	0 %	1	1 %
Endojugale	1	2 %	2	3 %
Commisure intermaxillaire	3	5 %	1	1 %
Oropharynx	19	30 %	31	46 %
Loge amygdalienne + Voile	15	24 %	21	31 %
Région glosso-épiglotique	4	6 %	10	15 %
Nasopharynx	2	4 %	1	1 %
Pharyngolarynx	0	0 %	8	12 %
Cervicale	3	5 %	3	4 %
Non précisé	1	2 %	0	0 %
Total	61		68	

Tableau 13: Topographies tumorales irradiées dans les travaux de 1992-2002 et 2003-2013

De plus, concernant les procédés de prise en charge, on observe une évolution des pratiques vers une attitude interventionniste médico-chirurgicale avec un taux respectif de prise en charge chirurgicale et oncologique par radiochimiothérapie passant de 61% et 26% en 2002 à 79% et 54% en 2013.

3. Caractéristiques des lésions ostéoradionécrotiques et prise en charge avant chirurgie de revascularisation

Concernant les caractéristiques des lésions ostéoradionécrotiques, on observe une continuité avec les précédents travaux réalisés dans le service à la fois sur la topographie lésionnelle (Fig. 42), le stade clinique lors du diagnostic (Tableau 14) et la présence ou non d'un facteur déclenchant (Tableau 15).

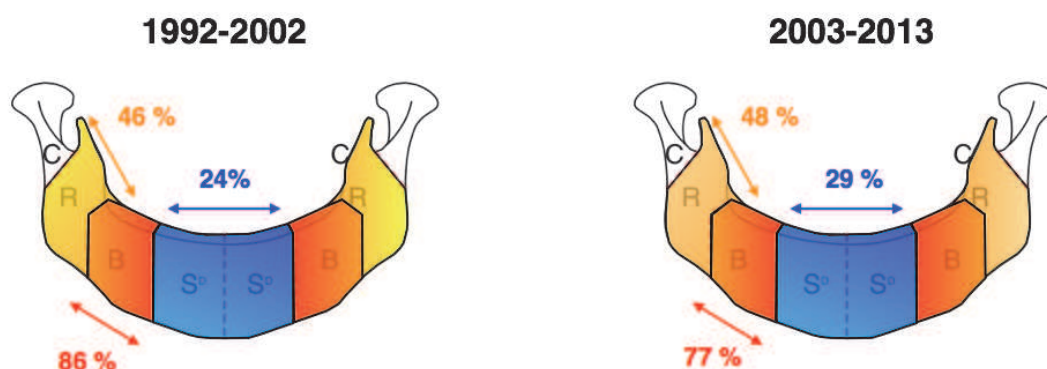


Figure 42: Fréquences des topographies lésionnelles entre les cohortes de 1992-2002 et 2003-2013 ($p>0,05$ test de Fischer)

Classification Epstein	Cohorte 1992-2002	Cohorte 2003-2013
I	8 %	13 %
II	47 %	43,5 %
III	45 %	43,5 %

Tableau 14:
Symptomatologies des lésions ostéoradio-nécrotiques lors du diagnostic entre les travaux de 1992-2002 et 2003-2013 ($p>0,05$ test de Fischer)

Classification Wong	Cohorte 1992-2002	Cohorte 2003-2013
1	2 %	3,5 %
2	5 %	3,5 %
3	37 %	45 %
4	56 %	48 %

Tableau 15:
Fréquences d'identification des lésions ostéoradio-nécrotiques entre les travaux de 1992-2002 et 2003-2013 ($p>0,05$ test de Fischer)

Mais l'analyse des modalités de prise en charge avant chirurgie de revascularisation nous permet d'objectiver une rupture significative entre 2002 et 2013.

En effet, en 2002, 69% de patients avaient bénéficié d'un traitement antibiotique au long cours, 18% d'une oxygénothérapie hyperbare et 61% d'une chirurgie antérieure contre 30%, 12% et 18% en 2013 (Tableau 16).

	Cohorte 1992-2002	Cohorte 2003-2013
Traitement médical	43 (69%)	18 (30%)
Antibiothérapie au long cours	43 (100%)	8 (44%)*
Pentoclo	0	11 (61%)*
Oxygénothérapie hyperbare	11 (18%)	7 (12%)
Chirurgie	38 (61%)	11 (18%)
1 intervention	21 (55%)	7 (64%)
2 interventions	10 (26%)	2 (18%)
3 interventions	5 (13%)	2 (18%)
5 interventions	1 (3%)	
6 interventions	1 (3%)	

Tableau 16:
Prises en charge avant chirurgie de revascularisation entre les cohortes 1992-2002 et 2003-2013.

* un patient a bénéficié d'un traitement séquentiel par antibiothérapie puis par Pentoclo

Hormis en 2012 où l'on constate un pic de prescription (environ 30% de l'ensemble des prescriptions entre 2003 et 2013), on note une certaine constance dans le recours au traitement antérieur à la chirurgie de revascularisation principalement dominé par la chirurgie locale (30%) et le protocole Pentoclo (29%) qui supplante depuis plusieurs années le traitement médical au long cours par amoxicilline-acide clavulanique.

4. La chirurgie de revascularisation

Les travaux de 2002 et de 2013 incluaient chacun 59 et 60 prises en charge d'ORN mandibulaire. Le délai moyen entre le diagnostic et la chirurgie de revascularisation était respectivement de 2 ans et de 1 an et 3 mois (*Test de Fischer* $p > 0,05$).

a. Importance de la résection osseuse

Hormis la réalisation de 4 mandibulectomies non interromptrices avec conservation uniquement du bord basilaire (2 en 2006, 1 en 2010 et 1 en 2013), les proportions de chirurgie radicale et conservatrice sont sensiblement identiques (Fig. 43).

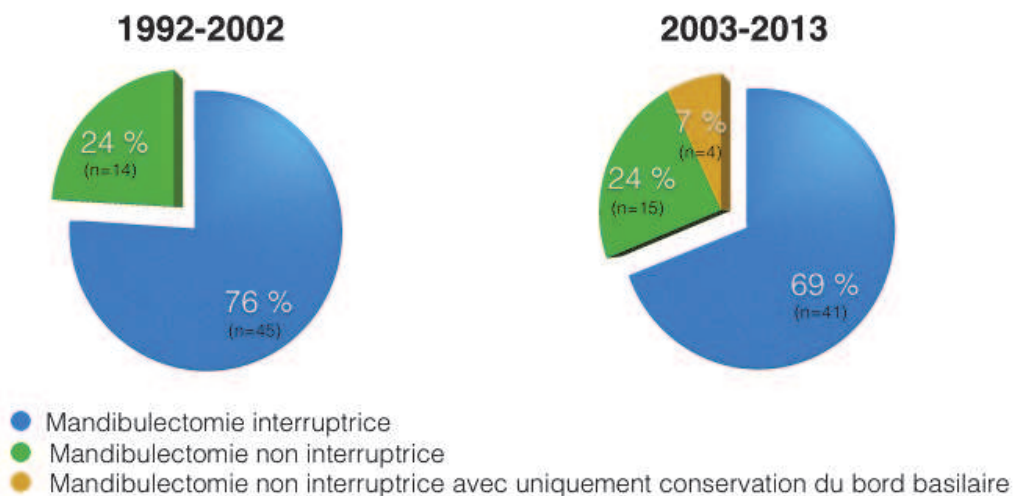


Figure 43: répartitions de mandibulectomies interromptrices et non interromptrices entre les travaux de 1992-2002 et 2003-2013 ($p > 0,05$ test de Fischer)

De plus, depuis 2002, on note une approche moins pragmatique que celle décrite par d'Hauthuille où les lambeaux osseux étaient réservés aux mandibulectomies interromptrices (100% en 2002 contre 88% en 2013) et les lambeaux surfaciques aux mandibulectomies non interromptrices (100% en 2002 contre 79% en 2013).

b. Modalités de reconstruction par lambeau de couverture

Globalement la proportion de lambeau de couverture est passée de 24% en 2002 à 33% en 2013 et inversement pour les lambeaux osseux (76% en 2002 contre 67% en 2013).

Les lambeaux de couverture les plus utilisés sont les lambeaux périostés (57% en 2002 contre 60% en 2013) avec une augmentation du nombre de lambeaux antibrachiaux avec périoste radial (2 en 2002 contre 6 en 2013) (Fig. 44).

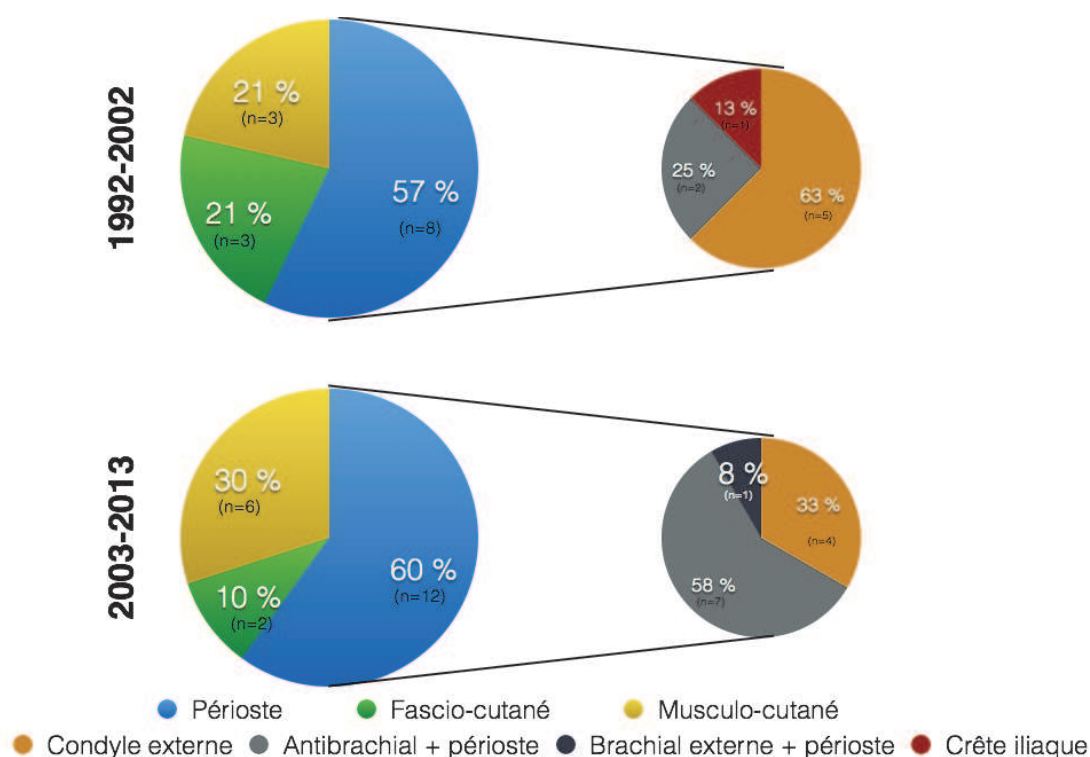


Figure 44: Sites donneurs des lambeaux de couverture utilisés en chirurgie de revascularisation entre les travaux de 1992-2002 et 2003-2013

Dans ses travaux, d'Hauthuille objectivait sur les contrôles radiographiques 2 ostéoinductions suite à une chirurgie de revascularisation par lambeau de périoste.

Reprenant sa méthodologie, sur les 13 lambeaux (12 primaires et 1 secondaire) de périostes réalisés entre 2003 et 2013, on observe:

- une récurrence d'ostéoradionécrose sur parodontopathie;
- 2 poursuites évolutives d'ORN, la première dans les suites d'une nécrose partielle du lambeau de périoste sans chirurgie couverture secondaire (*Annexe B1*) et la seconde survenue dans un contexte de fracture mécanique post-opératoire en raison d'une hauteur osseuse insuffisante après mandibulectomie non interruptrice;
- 7 guérisons (5 antibrachiaux avec périostes radiaux, 1 brachial externe avec périoste huméral et 1 périoste de condyle interne) sans aucune lyse de l'os mandibulaire restant;
- 2 ostéo-inductions (2 lambeaux de périostes de condyles internes) (Fig. 45) (*Annexe B3*);
- 1 nécrose totale de la reconstruction primaire d'un lambeau libre de périoste de condyle interne.

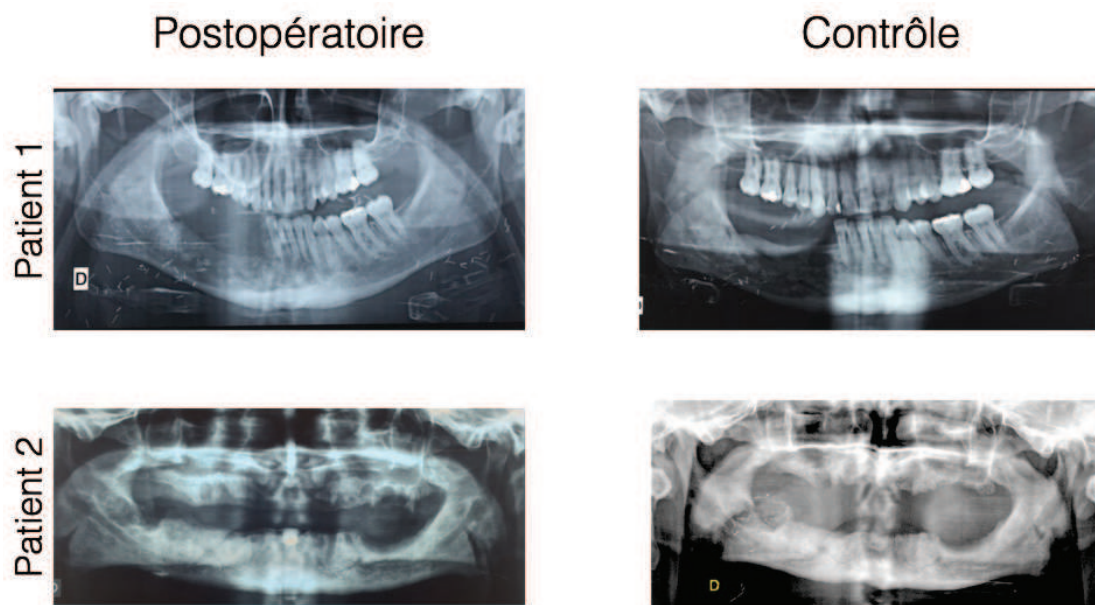


Figure 45: Panoramiques dentaires post-opératoires et de contrôle de 2 patients ayant bénéficié de lambeaux périostés et présentant une intéo-induction sur les clichés de contrôle à 2 ans (patient 1) et 6 mois (patient 2)

c. Modalité de reconstruction par lambeau osseux

La proportion de lambeau composite reste relativement stable avec 37,5% en 2013 contre 44,5% en 2002.

Le site donneur le plus utilisé reste la crête iliaque prélevée dans 55% des cas (69% en 2002) suivie de la fibula (42,5% en 2013 contre 29% en 2002) ($p=0,20139$ test de Fischer) (Fig. 46).

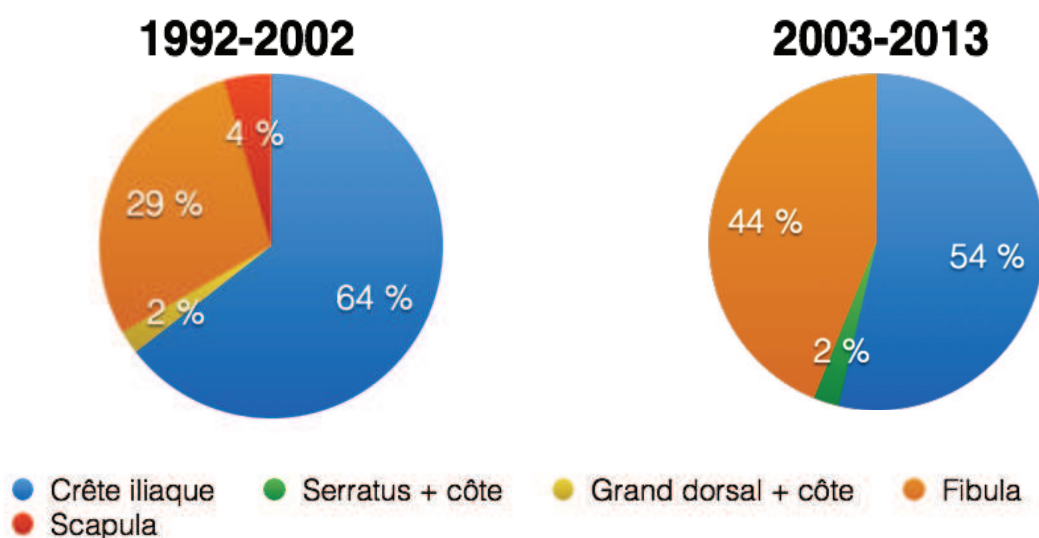


Figure 46: Sites donneurs des lambeaux osseux utilisés en chirurgie de revascularisation entre les travaux de 1992-2002 et 2003-2013

Mais en fonction de la topographie de la lésion ostéoradionécrotique, on remarque depuis 2002 une certaine dichotomie où les reconstructions antérieures (branche horizontale-symphyse) sont réalisées par lambeaux de fibula dans 80% des cas (contre 40% en 2002) alors que dans 75% (contre 72% en 2002) des reconstructions postérieures (angle-branch horizontale) elles font plutôt appel aux lambeaux de crête iliaque (Fig. 47).

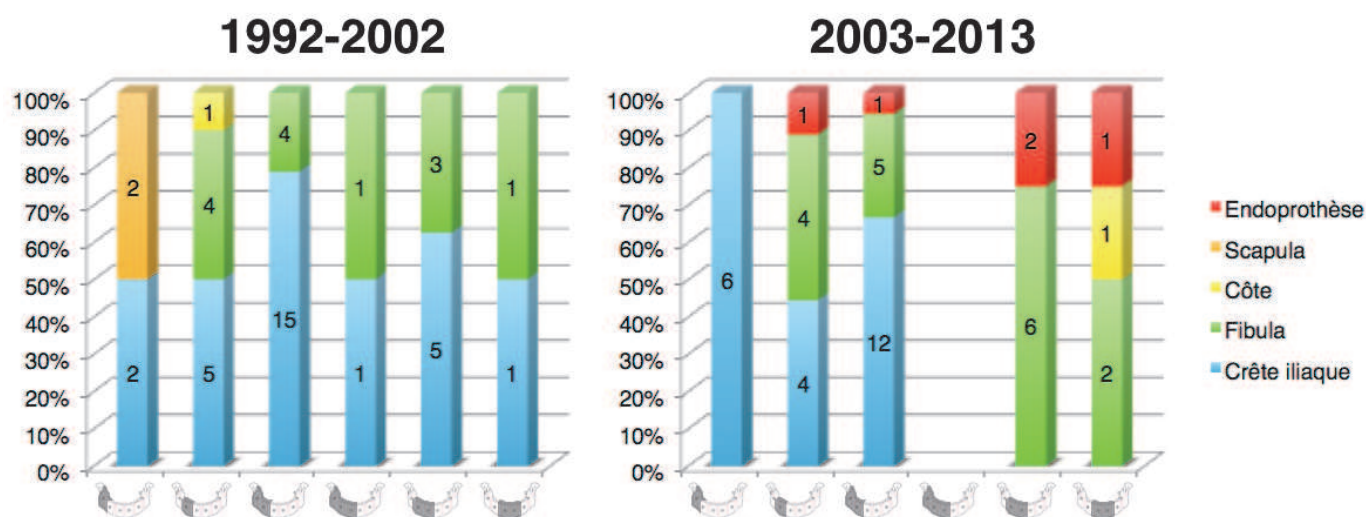


Figure 47: Répartitions des lambeaux de reconstruction mandibulaire en fonction de la topographie ostéoradionécrotique

Concernant le matériel d'ostéosynthèse utilisé, la tendance initiée au début des années 2000 se confirme avec une modification significative des pratiques ($p < 0,05$ test de Fischer) (Fig. 48).

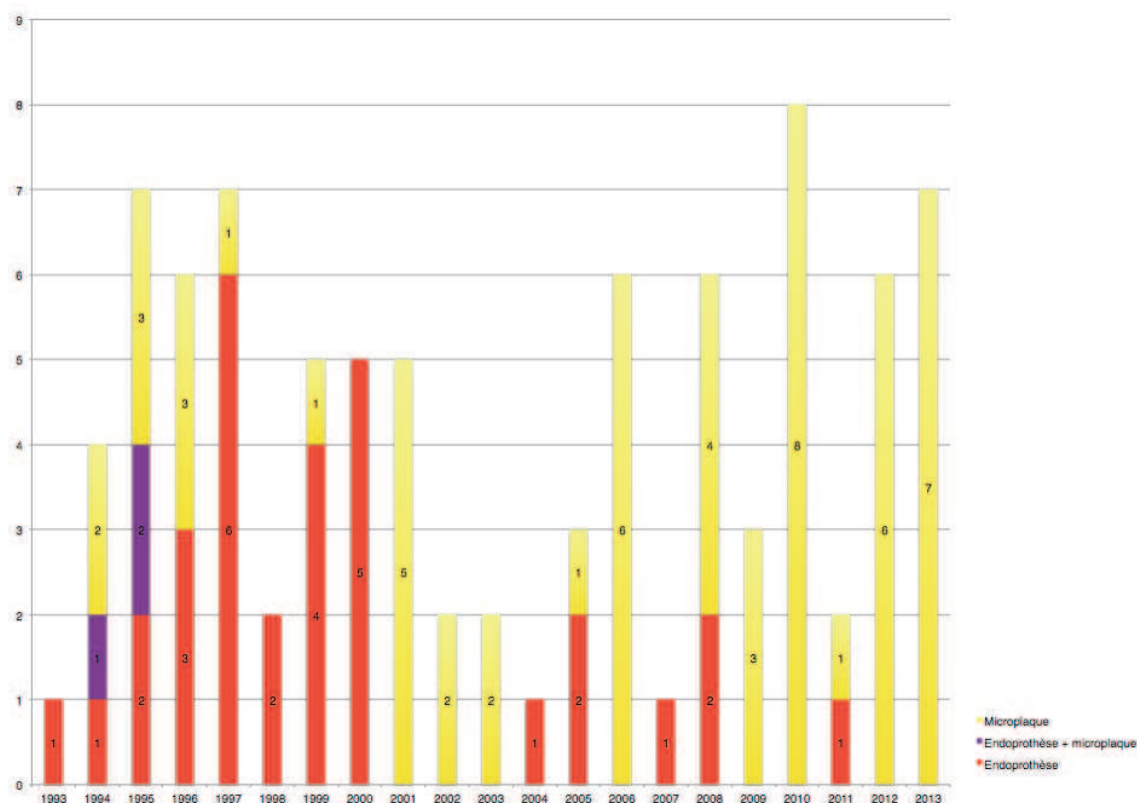


Figure 48: Évolution du matériel d'ostéosynthèse en fonction des années

En effet, alors qu'entre 1992 et 2002, 61% des ostéosynthèses étaient réalisées par endoprothèse, actuellement dans 84% des cas elles sont réalisées par microplaques. Les endoprothèses étant réservées dans 71% des cas, lors de mandibulectomie interruptrice avec reconstruction par lambeau de couverture.

d. Choix des vaisseaux receveurs et anastomoses microchirurgicales

Entre notre étude et les travaux de 2002, on rapporte respectivement 11% et 15% d'anastomoses termino-latérales contre 89% et 85% d'anastomoses termino-terminales.

Concernant les vaisseaux receveurs, on remarque qu'entre 2002 et 2013 le choix artériel se porte dans 85% et 87% des cas sur des branches collatérales de l'artère carotide externe ($p>0,05$ test de Fischer) et le choix veineux dans 48% et 65% sur le tronc de Faraboeuf ou ses veines afférentes ($p>0,05$ test de Fischer) (Fig. 49).

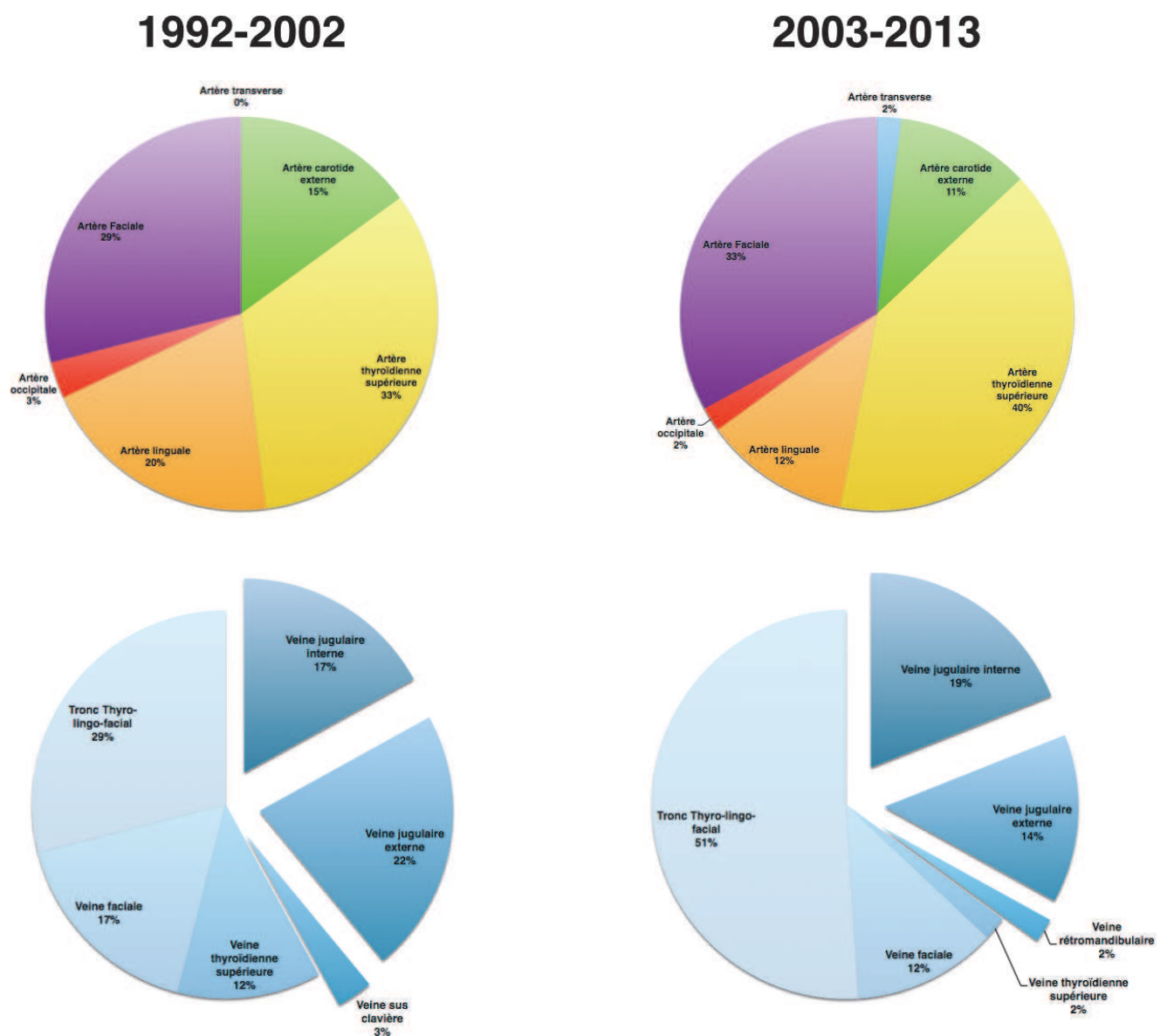


Figure 49: Répartitions des vaisseaux receveurs entre les travaux de 2002 et 2013

e. Suites opératoires immédiates

Dans les suites post-opératoires immédiates, la proportion de complications majeures et mineures est sensiblement identique.

Ainsi dans nos travaux et ceux de 2002, on rapporte:

- chacun 3 décès dans les 15j post-opératoires,
- 7 (12%) et 6 (11%) nécroses totales,
- 5 et 6 complications locales (3 nécroses partielles et 2 désunions en 2013 contre 6 nécroses partielles en 2002).

La gestion des complications locales est, quant à elle, contrastée. En effet, avant 2002, d'Hauthuille rapporte systématiquement le recours à un lambeau de couverture pour faciliter la cicatrisation alors que l'attitude retrouvée, dans notre étude, consiste dans 80% des cas en une cicatrisation dirigée.

5. Poursuite évolutive d'ORN

Depuis 1992, seul 7 cas de réelles poursuites évolutives d'ORN hors contexte de récurrence tumorale sont à déplorer (2 entre 1992 et 2002 et 5 entre 2003 et 2013):

- 5 sous-estimations de la résection initiale
- 1 fracture mécanique en regard de l'exérèse initiale réinitiant le procédé ostéoaradionécrotique
- 1 poursuite évolutive en regard du matériel d'ostéosynthèse (endoprothèse) lors d'une reconstruction par lambeau libre de crête iliaque.

Ainsi sur les 119 chirurgie de revascularisation pour ostéoaradionécrose mandibulaire évaluable entre 1992 et 2013, le taux de guérison de l'atteinte ostéolytique est d'environ 94%.

Discussion

Le cancer des VADS constitue le 5^{ème} cancer en termes de fréquence par an en France avec environ 15 000 nouveaux (*INCa, 2015*) cas rapportés et représente à lui seul 10,4% de l'activité nationale des centres de radiothérapie (*INCa, 2012*).

Ainsi, malgré un taux d'incidence entre 3% et 10% grâce au progrès technique de l'irradiation et aux mesures de prévention (*Ben-David et al., 2007; Eisbruch et al., 2010; Kuhnt et al., 2016; Owosho et al., 2017*), l'ORN mandibulaire constitue un problème de santé publique.

L'auteur, par l'analyse de sa série, la comparaison avec les travaux précédents et la lecture de la littérature, a permis de répondre sur le bien-fondé, les indications et les modalités de la chirurgie de revascularisation de l'ORN :

- "pourquoi opérer?"
- "qui opérer?"
- "comment opérer?"

I. POURQUOI OPÉRER? LA CHIRURGIE DE REVASCULARISATION PRÉCOCE OU LE PARTI PRIS D'UN CONSTAT ET D'UNE CONVICTION

Actuellement, la littérature s'accorde pour une attitude conservatrice primaire reléguant la chirurgie radicale ou de revascularisation au cas de fracture pathologique ou d'aggravation sous traitement (*Pitak-Arnnop et al., 2008; Rice et al., 2015*).

L'attitude défendue par le service de chirurgie maxillo-faciale du CHU d'Amiens (*Devauchelle et al., 1998; d'Hauthuille et al., 2008*), depuis plus de 20 ans, est celle d'un parti pris basé sur un constat d'efficacité et une conviction de l'action sur la physiopathologie même de l'ORN en faveur de la chirurgie de revascularisation.

A. Un constat d'efficacité en faveur de la chirurgie de revascularisation

Dans notre série 2003-2013, 56% (n=24) des patients diagnostiqués avant un stade de fracture pathologique, avaient bénéficié au préalable d'un traitement conservateur médical, de séances d'oxygénothérapie hyperbare ou d'une chirurgie conservatrice (curetage, fraisage ou séquestrectomie) sans résultat.

Or, la littérature rapporte des taux d'efficacité des traitements conservateurs entre 15% et 100% (*Curi et al., 1997; Epstein et al., 1987; Reuther et al., 2003; van Merkesteyn et al., 1995; Marx, 1983; Delanian et al., 2011; Annane et al., 2004; Rice et al., 2015*) contre 86% à 100% (*Lee et al., 2015*) pour la chirurgie de revascularisation.

Par conséquent, la question de la place et de l'efficacité de chaque traitement est au cœur de la prise en charge des ORN mandibulaires.

a. L'oxygénothérapie hyperbare (n=7)

L'oxygénothérapie hyperbare constitue le traitement historique (Mainous et al., 1973) de l'ORN mandibulaire trouvant ses fondements dans la théorie physiopathologique des 3H de Marx (Marx, 1983).

Mais depuis environ 10 ans, son efficacité exclusive ou adjugante à la chirurgie est remise en cause.

En effet, dans des études publiées en 2004 et 2014, aucun apport de l'OHB n'a été retrouvé en termes de guérison (Annane et al., 2004) ou de prévention des complications post-opératoires (Nolen et al., 2014) dans la prise en charge des ORN mandibulaires.

Bien qu'en raison de biais méthodologique (population, définition de l'ORN ou protocole d'OHB atypique) compliquant l'interprétation des résultats, plusieurs essais réévaluent actuellement la place de l'OHB dans la stratégie thérapeutique de l'ORN mandibulaire.

Quoi qu'il en soit, malgré une accessibilité difficile, des contre-indications nombreuses (Pitak-Arnnop et al., 2008; Silvestre-Rangil et al., 2009) et un coût important (Kelishadi et al., 2008), l'OHB reste recommandée en prévention lors d'avulsion dentaire en territoire irradié ou adjugante du traitement chirurgical en cas de lésions ostéoradionécrotiques avancées (Benett et al., 2012).

b. L'antibiothérapie prolongée (n=8)

Ce traitement conservateur, proposé par Meyer, est basé sur la théorie infectieuse dans la genèse de l'ORN.

Alors que certaines études rapportent des taux de guérison pour des ORN stade I entre 30 et 46% (Murray et al., 1980; Epstein et al., 1987), pour certains auteurs comme Madrid (Madrid et al., 2010), **"l'utilisation de l'antibiothérapie au long cours n'a jamais permis de guérir une ORN mandibulaire"**.

Ainsi elle est actuellement remplacée dans la stratégie conservatrice par le protocole PENTOCLO. Mais elle garde un intérêt prophylactique lors d'avulsion dentaire en terrain irradié ou en cas d'infection secondaire (Pitak-Arnnop et al., 2008).

c. Le PENTOCLO (n=11)

Faisant suite aux travaux de Delanian (Delanian et al., 2002) sur la théorie de la fibrose radio-induite (RIF) dans la physiopathologie de l'ORN, le PENTOCLO a rapidement remplacé le traitement antibiotique au long cours grâce à 2 études publiées en 2011 et 2014 (Delanian et al., 2011; Robard et al., 2014) rapportant des taux d'efficacité de 70% et 100% à 6 mois et 2 ans.

Mais ces résultats avancés souffrent de biais méthodologiques comme:

- un taux de perdus de vue élevé à 2 ans de 63%,
- l'absence de groupe contrôle,
- un biais de confusion avec 2/3 de patients ayant bénéficié d'une chirurgie conservatrice complémentaire du protocole PENTOCLO,
- une observance de 78%.

De plus, ces taux d'efficacité élevés (*Delanian et al., 2011; Robard et al., 2014*) semblent en total désaccord avec la réalité clinique et soulèvent 3 questions:

- quelle est la part de guérison spontanée?
- quelle est la part d'efficacité due à la chirurgie conservatrice (fraisage, curetage, séquestrectomie)?
- quelle est réellement l'efficacité du PENTOCLO dans la prise en charge de l'ORN mandibulaire?

d. La chirurgie conservatrice: curetage, fraisage, mandibulectomie non interruptrice (n=11)

Alors que certains auteurs (*Reuther et al., 2003; Curi et al., 1997; Beauvillain de Montreuil, 1987*) objectivent un taux de guérison entre 40% et 60%, l'indication d'une résection non interruptrice sans reconstruction misant sur un bourgeonnement de l'os sain ou nécessitant une plastie voire une reconstruction par un lambeau local de couverture est une décision thérapeutique délicate.

En effet, l'agression d'un tissu irradié osseux muqueux ou cutané est par définition potentiellement déclencheur d'ORN. Ainsi lorsque Reuther (*Reuther et al., 2003*) rapporte 31% de poursuites évolutives d'ORN, est-ce réellement une poursuite évolutive ou une néo-ORN déclenchée par l'acte chirurgical?

De plus, le risque de curetage ou de fraisage itératif peut être à l'origine d'une hauteur mandibulaire critique avec un risque fracturaire élevé.

e. La chirurgie de revascularisation

Avec 119 chirurgies de revascularisation entre 1992 et 2013 et un taux d'efficacité de 90% (6 décès durant l'hospitalisation et 7 poursuites évolutives), notre expérience confirme la supériorité de la chirurgie radicale dans la prise en charge des ORN mandibulaires (*Lee et al., 2015*) (Tableau 17).

Tableau 17: Revue de la littérature concernant les complications de la chirurgie de revascularisation de l'ORN mandibulaire.
(En jaune les séries du service 1992-2002 et 2003-2013 et en orange la série cumulée 1992-2013)

Auteur	lonnides et al.	Santamaria et al.	Chang et al.	Celik et al.	Gal et al.	Devauchelle et al.	Hirsch et al.	Alam et al.	Suh et al.	Baumann et al.	Cannady et al.	Sawhney et al.	Hillerup et al.	Devauchelle et al.	Devauchelle et al.
Date publication	1994	1998	2001	2001	2003	2003	2008	2009	2010	2010	2010	2012	2014	2017	2017
Période inclusions	1982-1991	1992-1998	1989-1999	1999-2000	1995-2002	1992-2003	1994-2004	2002-2007	1995-2009	1998-2008	2000-2009	1998-2010	1996-2012	2003-2013	1992-2013
Nombre de chirurgie de revascularisation	28	12	29	27	30	59	21	33	40	63	53	37	15	60	119
Nombre lambeau Libre	33	12	29	27	30	63	21	33	40	71	53	26	15	62	125
Complication	13 (40%)	4 (33%)	6 (21%)	3 (11%)	13 (43%)	30 (48%)	12 (57%)	6 (18%)	30 (75%)	20 (28%)	13 (24%)	15 (58%)	1 (7%)	31 (50%)	61 (49%)
Echec de la reconstruction (nécrose)	5 (15%)	2 (17%)	4 (13%)	3 (11%)		6 (10%)	3 (14%)			4 (6%)	7 (13%)	2 (5%)	1 (7%)	7 (11%)	13 (10%)
Désunion-nécrose palette culanée		1	2			6	3	6			1	5		5	11
Intolérance matériel ostéosynthèse	2	1			10	13	3		23	6		3		9	22
Infection	3						2		7	8				2	2
Hématome	2				2		1			2				1	1
Autres	1				1						5	5		7	7

Bien que la supériorité de la chirurgie radicale des lésions ostéoradionécrotiques est acquise, l'attitude et les modalités de reconstruction restent controversées. Malgré un taux d'efficacité de plus de 90% rapporté par notre équipe, et ce depuis près de 20 ans (*Devauchelle et al., 1998; d'Hauthuille et al., 2008*), la majorité des auteurs (*Rice et al., 2015; Pitak-Arnnop et al., 2008*) considèrent que les contraintes techniques, les complications (33%) et le taux de nécrose (9,8% contre 4% en terrain natif) de la chirurgie en terrain irradié ne justifient son recours qu'en cas d'atteintes mandibulaires avancées (fracture pathologique ou lésion préfracturaire).

Mais est-il légitime de laisser évoluer une atteinte ostéolytique sous prétexte qu'elle est diagnostiquée à un stade précoce ? Et comment expliquer la supériorité de la chirurgie de revascularisation lors de mandibulectomie non interromptrice si ce n'est par une dimension "physiopathologique" de la reconstruction ?

B. La conviction d'une action physiopathologique

Si l'ORN se distingue par le caractère *Hypoxique, Hypocellulaire et l'Hypovasculaire* de ses lésions (*Marx, 1983*), le chimérisme régional réalisé par l'apport d'un tissu natif vivant au sein d'un environnement irradié pathologique ne permettrait-il pas, à l'instar des greffes réalisées en botanique, de fournir les éléments nécessaires pour endiguer et inverser la cascade physiopathologique observée ?

En effet, par son intégration, le transplant témoigne de sa capacité d'induction néoangiogénique et de ce fait de sa capacité de recrutement cellulaire (*Yancopoulos et al., 2000*). Ainsi, la reconstruction par lambeau libre permet à la fois de *Revasculariser* et de *Recellulariser* de façon chirurgicale et paracrine les tissus radiques adjacents ; offrant un intérêt physiopathologique à la reconstruction micro-anastomosée.

II. QUI OPÉRER ?

Actuellement, les remises en cause de l'efficacité de l'antibiothérapie prolongée et de l'OHB réduisent l'arsenal thérapeutique entre des attitudes dites :

- soit "*conservatrice*" médico-chirurgicale de type PENTOCLO-chirurgie conservatrice,
- soit "*radicale*" consistant en une chirurgie d'exérèse large avec ou sans reconstruction immédiate.

Ce nouveau postulat de départ nous oblige à identifier les limites du traitement conservateur pour établir les indications précises de la chirurgie de revascularisation.

a. Atteinte osseuse sous canalaire (classification 2b-3-4)

Alors que la plupart des auteurs (Milisakh et al., 2005; Shaha et al., 1997; Maier et al., 2000) s'accordent pour une prise en charge radicale en cas de fracture pathologique, dans notre série 2003-2013, malgré l'absence de différence statistiquement significative probablement en raison d'un effectif insuffisant, l'auteur observe que 39% des lésions 2b et 3 contre 19% (Test de Student $p=0,1872$) des lésions sus canalaire (1 ou 2a) évoluent vers un stade fracturaire (Fig. 50) sur une période respective de 429 ± 299 jours et 356 ± 279 jours.

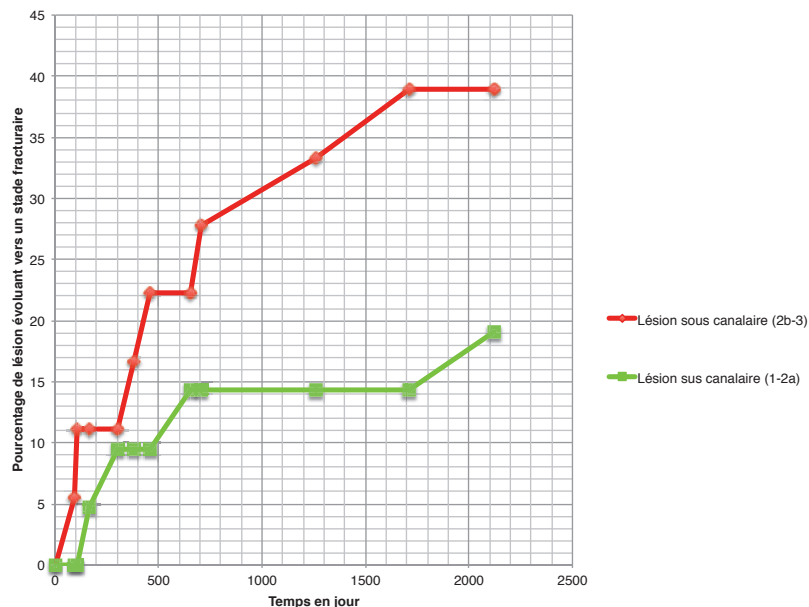


Figure 50: courbe cumulative des lésions ostéolytiques sus et sous canalaire évoluant vers un stade fracturaire en fonction du temps.

De plus, l'attitude conservatrice proposant fraisage, curetage ou séquestrectomie multiple ne viserait qu'à fragiliser encore plus l'architecture mandibulaire et semble par conséquent non adaptée à ce type de lésion.

Il semble donc légitime d'élargir une attitude radicale avec reconstruction immédiate par lambeau libre microanastomosé pour toute atteinte ostéolytique sous canalaire (stade 2b-3).

b. Atteinte muqueuse et cutanée: exposition osseuse supérieure à 1 cm et fistule cutanée

En 2011, Delanian (Delanian et al., 2011) conclut que "**la chirurgie radicale doit être réservée pour des cas de sauvetage (cellulite, fracture pathologique ou exposition osseuse supérieure à 1 cm)**".

Ainsi en l'absence d'essai randomisé élargissant les indications du protocole associant PENTOCLO et chirurgie conservatrice, et pour éviter tout retard de

prise en charge, la chirurgie de revascularisation doit être proposée immédiatement pour des lésions ostéoradionécrotiques présentant soit une ulcération muqueuse supérieure à 1 cm soit une atteinte cutanée (fistule).

c. Lésion évoluant sous traitement conservateur

La morbidité de la chirurgie de revascularisation étant dépendante du stade de prise en charge (d'Hauthuille et al., 2008), l'aggravation des lésions ostéoradionécrotiques sous traitement conservateur, quelle que soit l'observance du patient, doit contraindre le chirurgien à modifier son approche thérapeutique et proposer une prise en charge radicale.

De plus, dans notre série, 10% (n=6) des lésions ostéoradionécrotiques sont concomitantes d'une évolution tumorale (2 redux et 4 récides tumorales dont 2 de découverte fortuite). Par conséquent, le risque non négligeable de voir évoluer une lésion tumorale sous traitement médico-chirurgical implique de garder à l'esprit que **"toute inefficacité d'une attitude conservatrice doit faire suspecter une potentielle lésion tumorale sous jacente"** et nécessite d'envisager une prise en charge radicale quel que soit le stade lésionnel.

d. Synthèse

Actuellement, en raison d'un niveau de preuve insuffisant du protocole PENTOCLO-chirurgie conservatrice, et malgré la promesse d'un taux de guérison de 75% à 1 an, l'introduction d'un protocole conservateur ne doit pas être systématique. Elle nécessite expertise et surveillance rigoureuse pluri-tissulaire ne devant retarder en rien l'initiation d'une thérapeutique efficace.

D'Hauthuille en 2007 (d'Hauthuille et al., 2007) avait proposé 11 critères de gravité devant permettre d'identifier les lésions ostéoradionécrotiques possédant un fort potentiel d'agressivité et devant nécessiter une chirurgie radicale immédiate (Tableau 18).

Notre étude semble confirmer le caractère agressif des lésions *de novo* (Wong 4) avec une vitesse d'évolution et une proportion à l'évolution vers un stade fracturaire 2,6 fois supérieure aux lésions avec un facteur déclenchant identifié (Wong 3) (Figure 27).

La proximité entre facteurs de gravité et facteurs de risque d'ORN (Tableau 19) les rendent difficilement applicables en clinique avec le risque de caractériser toute lésion ostéoradionécrotique comme agressive et ne laissant aucune place au traitement conservateur dont le coût (200\$/mois) et l'efficacité (Delanian et al., 2011; Robard et al., 2014; Curi et al., 1997; Epstein et al. 1987; Reuther et al., 2003; van Merkesteyn et al., 1995; Marx, 1983) restent malgré tout non négligeables.

Facteurs de gravité d'ORN mandibulaire
Apparition spontanée
Dépendants de l'irradiation
• Importance de l'irradiation • proximité osseuse de la tumeur irradiée • atteinte osseuse bilatérale • Chimiothérapie associée
Dépendants de la vascularisation
• Atteinte symphysaire • Absence de séquestre osseux • Ligature de l'artère faciale • Persistance de l'intoxication tabagique
Dépendant de l'infection
• Association à une actinomycose
Dépendants du patient
• Persistance de l'intoxication tabagique • Absence d'observance du traitement médical

Tableau 18:

les critères de gravité selon d'Hauthuille (d'Hauthuille et al., 2007) avec en rouge les critères communs aux facteurs de risque d'ORN mandibulaire

Facteurs de risque d'ORN mandibulaire
Facteurs traitement-dépendant
• La chirurgie mandibulaire • Importance de l'irradiation • Associations thérapeutiques : radiochimiothérapie ou radiocuriethérapie
Facteurs tumeur-dépendant
• Proximité osseuse • Prise en charge à un stade avancé
Facteurs patient-dépendant
• Dénutrition • Parodontopathie • Intoxication alcool-tabagique • Manque d'observance

Tableau 19:

les facteurs de risque d'ORN mandibulaire

Par conséquent, la proposition de prise en charge réservant le protocole PENTOCLO-chirurgie conservatrice aux lésions peu évoluées (stade 1 ou 2a avec une ulcération muqueuse ≤ 1 cm) semble quant à elle plus adaptée à la pratique quotidienne (Fig. 51).

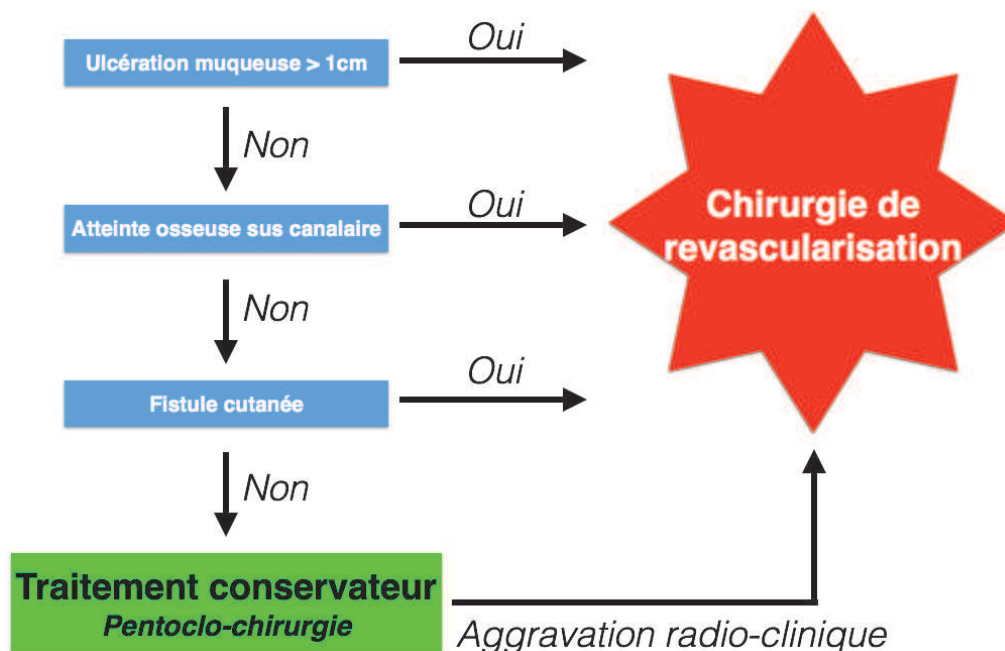


Figure 51: Schéma décisionnel de prise en charge des ORN mandibulaires basées sur l'efficacité thérapeutique des différentes modalités de traitement

Dans notre étude, alors que la morbidité de la prise en charge chirurgicale est directement proportionnelle à la gravité lésionnelle lors du diagnostic, 43% (26/60) des lésions ostéoradionécrotiques sont diagnostiquées à plus de 5 ans de l'irradiation soit après l'arrêt de la surveillance carcinologique avec dans 70%

des cas des atteintes osseuses sous canalaire (6 stade 2b, 3 stade 3 et 8 stade 4) (Fig. 52).

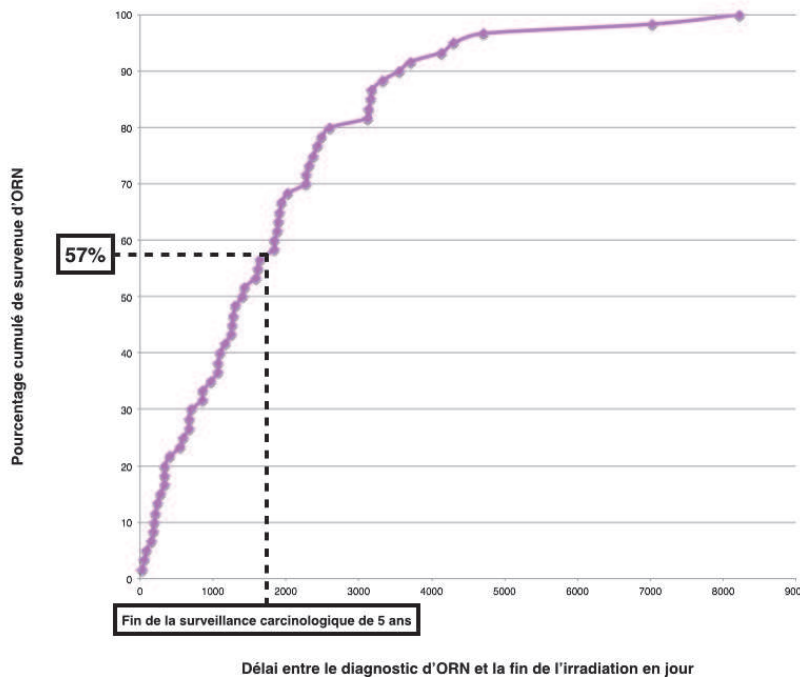


Figure 52: pourcentage cumulé de survenue de lésions ostéoradionécrotiques en fonction du temps.

La surveillance d'un patient irradié pour une tumeur des VADS ne peut se résumer en la seule surveillance carcinologique de 5 ans. Le délai de survenue de certaines ORN tardives après l'irradiation (22 ans dans notre série 2003-2013 et jusqu'à 30 ans dans la littérature) implique une sensibilisation du patient ainsi que de l'ensemble du personnel médical (médecin traitant, dentiste et spécialiste) et paramédical sur les enjeux d'un diagnostic et d'une prise en charge adaptée précoce.

III. COMMENT OPÉRER? LES OBJECTIFS DE LA CHIRURGIE DE REVASCULARISATION

La chirurgie en terrain irradié n'est jamais une indication facile. Elle se caractérise par une dissection très souvent rendue difficile et hémorragique en raison d'une fibrose tissulaire diffuse et d'une fragilité des structures vasculaires ayant perdu leurs caractéristiques élastiques (Kilicaslan *et al.*, 2014).

Par conséquent, une chirurgie de l'ORN doit se concevoir de façon **unique, curative et d'emblée fonctionnelle** pour limiter au maximum les gestes secondaires se compliquant en fonction de l'aggravation de la pathologie ou de la fibrose cicatricielle.

1. Une chirurgie unique et curative

Alors que dans notre série, 60% (3 cas sur 5) des échecs de la chirurgie de revascularisation sont concomitants d'une exérèse incomplète, l'erreur serait de concevoir la chirurgie curative de l'ORN comme une simple chirurgie d'exérèse.

En effet, l'inefficacité de la chirurgie conservatrice exclusive en est le meilleur exemple avec uniquement 15% à 60% d'efficacité (*Reuther et al., 2003; Curi et al., 1997; Beauvillain de Montreuil, 1987*) contre plus de 80% lorsqu'elle est associée à un lambeau microanastomosé de couverture.

Il semble donc que l'efficacité de la chirurgie de l'ORN soit dépendante à la fois de la qualité du débridement et de la couverture osseuse.

a. Résection "carcinologique" de l'os nécrotique

Malgré l'apport et le développement des examens d'imagerie préopératoires (panoramique dentaire, TDM ou IRM), les limites de résections osseuses sont déterminées cliniquement en peropératoire selon le saignement des berges de résection dont la sensibilité et la spécificité sont inconnues.

Le développement de la navigation chirurgicale offre de nouvelles perspectives. En effet, actuellement développée dans plusieurs domaines de la chirurgie maxillo-faciale (traumatologie, cancérologie, dysmorphose cranio-faciale, ...) (*Yu et al., 2013; Yu et al., 2015*), la navigation chirurgicale (*cf. infra*) pourrait être étendue à la chirurgie de revascularisation permettant un contrôle scannographique peropératoire des limites de résection des lésions ostéoradionécrotiques. Ainsi il serait possible de réduire significativement le taux d'exérèse incomplète ou douteuse tout en validant la pertinence du saignement des berges osseuses dans la délimitation clinique des lésions ostéoradionécrotiques.

b. Couverture osseuse étanche

L'ORN est une pathologie pluri-tissulaire. Le recours aux lambeaux locaux pour rétablir l'étanchéité de la cavité buccale est déconseillé en raison d'un risque de désunion important pouvant aggraver la situation initiale.

L'apport de tissu de recouvrement microanastomosé ou pédiculé peut paraître disproportionné mais il limite le risque d'exposition osseuse chronique favorable à la récurrence (*d'Hauthuille et al., 2009*).

2. Une chirurgie fonctionnelle

La prise en charge de l'ORN se doit d'être fonctionnelle pour conserver ou rétablir la fonction masticatoire et l'alimentation orale permettant de lutter efficacement contre la dénutrition.

Les modalités de reconstruction sont directement dictées par les caractéristiques des pertes de substance et non l'inverse.

a. Le choix de la reconstruction et la caractéristique biomécanique de la mandibule après exérèse de l'os nécrosé

Le choix de la reconstruction est directement dépendant de l'importance de la résection osseuse et du respect ou non des propriétés mécaniques mandibulaires.

Concernant les résections conservatrices, on distingue:

- les mandibulectomies non interruptrices strictement sus canalaire dont le risque fracturaire est faible et la reconstruction fera appel à un lambeau de recouvrement (Fig. 53).

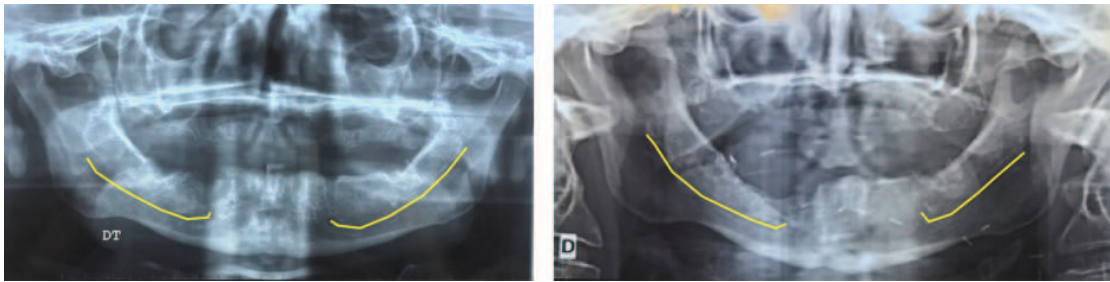


Figure 53: exemple de 2 mandibulectomies non interruptrices sus canalaire (trajet nerf alvéolaire inférieur en jaune) strictes permettant de conserver hauteur et solidité mandibulaire

- les mandibulectomies non interruptrices avec effraction ou franchissement du canal alvéolaire, où la biomécanique mandibulaire est fragilisée : absence de renforcement de l'infrastructure mandibulaire par un lambeau composite expose le patient à un risque fracturaire important (Fig. 54).

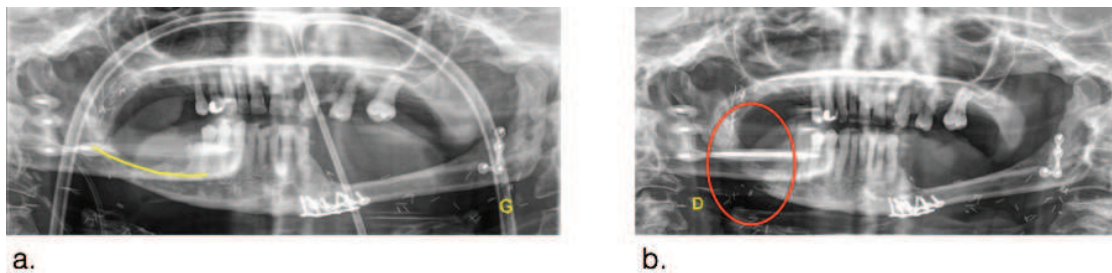


Figure 54: mandibulectomie non interruptrice (a.) droite avec effraction canalaire (trajet nerf alvéolaire inférieur en jaune) se compliquant (b.) d'une fracture secondaire à 6 mois post-opératoire (cercle rouge) avec redéclenchement du phénomène ostéoradionécrotique

Lors de résections radicales interrompant la continuité mandibulaire, il est nécessaire de maintenir l'espace pour éviter la survenue de troubles fonctionnels majeurs (Fig. 55).

Le maintien de l'espace est donc indispensable soit par tissus osseux revascularisés soit par plaque de reconstruction.

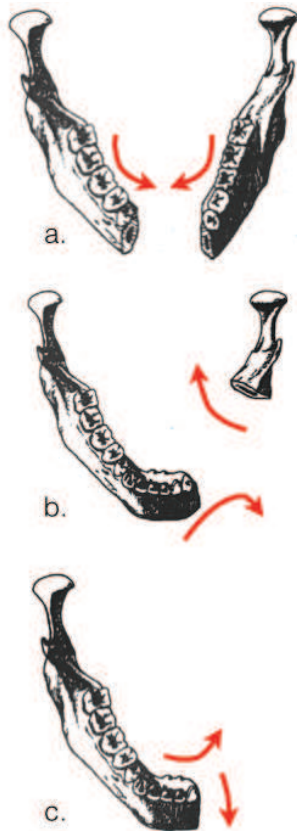


Figure 55: mandibulectomie interruptrice et retentissement fonctionnel (Divaris et al., 1992; d'Hauthuille et al., 2003)

La cinématique de la mandibule s'explique par sa forme en fer à cheval, 2 articulations paires et symétriques et une sangle musculaire permettant des mouvements dans les 3 plans de l'espace.

En cas de résection symphysaire (a), la désinsertion des muscles génio-glosses et génio-hyoldiens est à l'origine d'une glossoptose rendant impératif la reconstruction du segment antérieur.

De plus, la symphyse véritable clé de voûte de l'arche mandibulaire entraîne par son absence une rétraction des moignons mandibulaires sous l'action des muscles ptérygoidiens et mylo-hyoldiens qui se fixent secondairement rendant la reconstruction secondaire difficile en raison de la fibrose cicatricielle.

Lors d'une discontinuité latérale (b et c), la contraction unilatérale des muscles "rétracteurs" (muscles mylo-hyoldiens et ptérygoidiens) aboutit à un mouvement de latérodéviation du moignon principal dont est dépendant le menton.

b. Le choix du lambeau

Dans nos observations de 2003-2013, 4 cas de figure après débridement ont été recueillis :

- 14 (22%) mandibulectomies non interruptrices sus canalaire strictes,
- 1 (2%) mandibulectomie non interruptrice sous canalaire,
- 4 (7%) mandibulectomies subtotaux avec uniquement conservation du bord basilaire,
- 41 (69%) de mandibulectomies interruptrices.

Précédemment, nous avons souligné que le choix de la reconstruction devait tenir compte de la fragilisation de l'infrastructure mandibulaire après exérèse, par conséquent:

- quel lambeau de couverture doit être choisi en cas de mandibulectomie non interruptrice sus canalaire?

- quel lambeau composite doit être préconisé lors d'une mandibulectomie subtotale ou interruptrice?

i. *Choix du lambeau de couverture en cas de mandibulectomie non interruptrice sus-canaulaire stricte*

Convaincu du bien fondé de la chirurgie de revascularisation précoce (Devauchelle et al, 1998; d'Hauthuille et al., 2008), l'auteur rapporte, entre 2003 et 2013, 15 mandibulectomies non interruptrices avec restitution immédiate par lambeaux microanastomosés (n=14) ou lambeau pédiculé (n=1).

Alors que certains auteurs partagent une prise en charge précoce (Lozza et al., 1995; Ang et al., 2003), l'attitude visant à restituer étanchéité et revascularisation locales par apport de tissu sain revascularisé lors d'une chirurgie conservatrice mandibulaire reste marginale.

Concernant les reconstructions par lambeau libre, l'auteur identifie en première intention:

- 87% de lambeaux périostés soit condylien interne (n=4), radial (n=7), huméral (n=1)
- 13% de lambeau fascio-cutané antibrachial (n=1) ou pédieux (n=1).

Dans une conception de prise en charge physiopathologique de l'ORN, le choix de lambeau comportant une composante périosté est intéressant car il répond à:

- *l'hypovascularisation* des tissus irradiés (*théorie de Marx*) en revascularisant le milieu,
- *la contamination infectieuse* (*théorie de Meyers*) en étanchéifiant l'os de la cavité buccale,
- *l'hypocellularité* (*théorie de Marx*) ou *la surcharge myofibroblastique* (*théorie de Delanian*) osseuse par l'apport d'ostéoblastes et de fibroblastes natifs issus respectivement des couches "*cambiale*" et "*matricielle*" du périoste revascularisé.

Entre 1992 à 2013, 21 lambeaux périostés (9 condyles internes, 10 antibrachiaux avec périoste radial, 1 brachial externe + périoste huméral et 1 périoste de crête iliaque) ont été réalisés pour un taux de guérison de 81% dont 4 ostéoinductions objectivées.

Concernant les causes d'échec, l'auteur a recueilli:

- deux récurrences locales, une sur parondotopathie et une sur fracture secondaire à une mandibulectomie non interruptrice avec effraction canalaire,
- une nécrose vasculaire du lambeau,
- une poursuite évolutive sur débridement osseux incomplet.

Par conséquent et à condition que les ORN soient débutantes (d'Hauthuille et al., 2009), le lambeau de périoste représente le lambeau possédant une dimension "physiopathologique" de la prise en charge chirurgicale de l'ORN mandibulaire.

Concernant le choix du lambeau périosté, les opérateurs semblent privilégier une approche pluritissulaire avec un recours de plus en plus fréquent aux lambeaux composites fascio-cutanés disposant d'une composante périostée. Ce choix se justifie principalement par:

- la tendance à la rétraction du lambeau de périoste de condyle interne en cas de drapage osseux insuffisant, contrairement au lambeau composite dont la composante cutanée permet une spatialisation moins contraignante aux dépens de séquelles du site donneur plus importante;
- une réflexion autour des difficultés d'intégration du transplant en cas de "sous-sol" osseux pathologique. Ainsi l'apport d'une enveloppe périostée au lambeau de couverture offre la possibilité de disposer d'une interface supplémentaire isolant l'ancien lit lésionnel. Le lambeau devenant son propre "sous-sol", ce procédé optimiserait ses chances d'autonomisation et de revascularisation du milieu.

ii. Choix du lambeau composite en cas de mandibulectomie subtotale ou interruptrice

En cas d'atteinte de l'infrastructure mandibulaire, le recours à un lambeau libre osseux de première intention est indispensable. Mais le choix judicieux du lambeau peut s'avérer difficile.

Dans une méta-analyse, publiée en 2015 (Lee et al., 2015), Lee rapporte que 69% des lambeaux libres utilisés dans la chirurgie radicale de l'ORN sont des lambeaux de fibula contre 14% de lambeaux libres de crête iliaque. Il explique la popularité de ce lambeau par la longueur de son os bicortical (20cm à 26cm) faisant de la **taille de résection osseuse** le critère principal de la stratégie de reconstruction.

Or, dans notre étude, la majorité des reconstructions mandibulaires est réalisée par des lambeaux de crête iliaque (54% de lambeaux libres de crête iliaque contre 44% de lambeaux libres de fibula) (Tableau 20).

Tableau 20: Revue de la littérature concernant la chirurgie de revascularisation de l'ORN mandibulaire (En jaune les séries du service 1992-2002 et 2003-2013 et en orange la série cumulée 1992-2013)

Auteur	Ionides et al.	Santamaria et al.	Chang et al.	Celik et al.	Gal et al.	Devauchelle et al.	Hirsch et al.	Alam et al.	Suh et al.	Baumann et al.	Cannady et al.	Sawhney et al.	Hillerup et al.	Devauchelle et al.	Devauchelle et al.
Date publication	1994	1998	2001	2001	2003	2003	2008	2009	2010	2010	2010	2012	2014	2017	2017
Période inclusions	1982-1991	1992-1998	1989-1999	1999-2000	1995-2002	1992-2003	1994-2004	2002-2007	1995-2009	1998-2008	2000-2009	1998-2010	1996-2012	2003-2013	1992-2013
Nombre de chirurgie de revascularisation	28	12	29	27	30	59	21	33	40	63	53	37	15	60	119
Mandibulectomie															
Interuptrice	28 (100%)	12 (100%)	29 (100%)	27 (100%)	30 (100%)	45 (76%)	21 (100%)	33 (100%)	40 (100%)	63 (100%)	53 (100%)	37 (100%)	15 (100%)	41 (69%)	86 (75%)
Non interuptrice						14 (24%)								19 (31%)	33 (25%)
Nombre lambeau Libre	33	12	29	27	30	63	21	33	40	71	53	26	15	62	125
Fibula		12 (100%)	17 (57%)	22 (81%)	19 (63%)	13 (21%)	17 (80%)	32 (97%)	37 (93%)	38 (53%)	36 (68%)	22 (86%)		19 (31%)	32 (27%)
Crête	25 (76%)		5 (18%)	5 (19%)	5 (17%)	31 (49%)	1 (5%)			4 (6%)	1 (2%)			22 (35%)	53 (42%)
Scapula			2 (6%)			4 (6%)				1 (1%)		2 (8%)			4 (3%)
Humérus															
Radius					6 (20%)	2 (3%)	1 (5%)				9 (17%)	2 (8%)			2 (2%)
Grand dorsal ± côte						2 (3%)			3 (7%)				15 (100%)	4 (6%)	6 (4%)
Serratus ± côte	8 (24%)							1 (3%)						1 (1,5%)	1 (1%)
Antibrachial			1 (3%)			3 (5%)	1 (5%)			2 (2%)	5 (9%)			2 (4%)	5 (3%)
Droit interne			4 (16%)				1 (5%)			7 (10%)	1 (2%)				
Antéro-latéral de cuisse										19 (28%)	1 (2%)				
Pédieu														1 (1,5%)	1 (1%)
Péritoie						8 (13%)								13 (21%)	21 (17%)

En effet, le lambeau de crête iliaque offre une qualité et quantité d'os cortico-spongieux particulièrement intéressante dans les reconstructions mandibulaires.

De plus, sa forme est idéale concernant les reconstructions angulaires (Fig. 56).

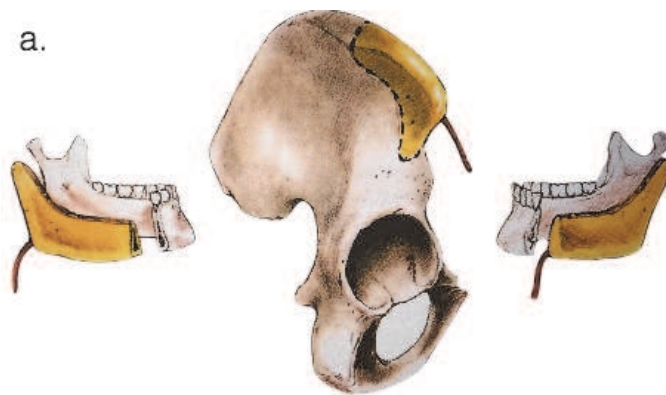


Figure 56:
(a) schéma illustrant l'avantage du lambeau de crête iliaque dans la reconstruction de l'angle mandibulaire ipsilatéral en raison de sa forme naturelle
(b) exemple de reconstruction du ramus horizontal et de l'angle mandibulaire par lambeau de crête iliaque

b.



Concernant sa vascularisation, le lambeau libre de crête iliaque se différencie du lambeau de fibula (qui possède une vascularisation terminale) par sa vascularisation intra-osseuse et périostée aux dépens de multiples perforantes (Wei et Mardini, 2009) issues de l'artère iliaque circonflexe profonde. Cette vascularisation "multi-étagée" uniforme sur l'ensemble du lambeau permet (Fig. 57):

- de positionner le pédicule en fonction des contraintes: en regard de l'angle ou de la symphyse,
- de réaliser des ostéotomies segmentaires ou sagittales type Epker sans fragiliser sa vascularisation.

Mais contrairement aux lambeaux ostéocutanés de fibula, permettant de disposer d'une palette cutanée fine prélevée aux dépens de perforantes septocutanées, le prélèvement d'un lambeau ostéocutané de crête iliaque s'avère:

- plus difficile en raison de perforantes fragiles à mesure qu'elles traversent les couches abdominales (Chepeha et Teknos, 2001),
- moins adapté à la reconstruction endobuccale en raison du volume de palette cutanée particulièrement important chez les patients plétoriques.

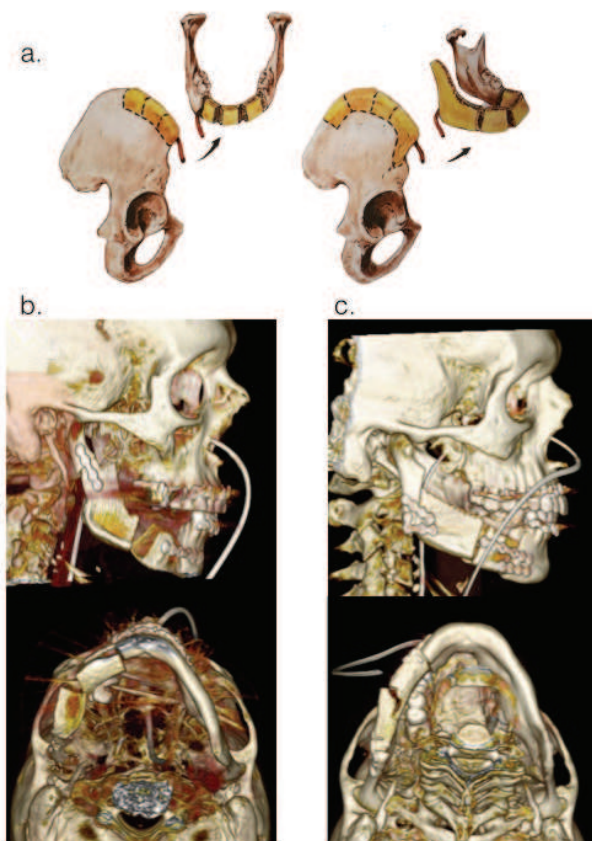


Figure 57:
(a) schéma des possibilités d'ostéotomies complexes offertes par le lambeau de crête iliaque
Exemples de reconstructions mandibulaires avec
d'ostéotomie segmentaire (b) et
de type Epker (ostéotomie sagittale) (c)

Avec 71% des reconstructions de l'angle mandibulaire, réalisées par lambeau de crête iliaque (20/28) et 53% des reconstructions symphysaire par lambeau de fibula (9/17), l'auteur met en évidence une conception **anatomique** dans le choix du lambeau de reconstruction osseux : compromis entre hauteur, qualité osseuse et nécessité d'un apport cutané.

Ainsi, le lambeau ostéocutané de fibula sera privilégié dans une reconstruction du "segment antérieur" symphysaire permettant de rétablir la continuité osseuse et de lutter par la même occasion contre l'ankyloglossie post-radique ou l'insuffisance vestibulaire. Le lambeau de crête iliaque sera, quant à lui, préféré lors de reconstruction du "segment postérieur" en raison de sa courbure naturelle, de sa qualité et de sa quantité osseuse facilitant une future réhabilitation prothétique.

De plus, bien que prélevé sans palette cutanée, la couverture osseuse du lambeau de crête iliaque peut être obtenue par prélamination des fibres musculaires à l'aide d'une plaque de silicone permettant l'obtention d'une pseudo-muqueuse assurant l'étanchéité entre le lambeau et la cavité buccale (Lengele et al, 2004).

iii. Cas particulier des mandibulectomies interruptrices avec reconstruction de l'infrastructure par endoprothèse

Sur 10 mandibulectomies interruptrices ayant bénéficié d'une reconstruction primaire (n=6) ou secondaire (n=4) de l'infrastructure par endoprothèse, 90% des lambeaux de couverture étaient musculaires (lambeau libre de serratus n=1) ou musculo-cutanés (3 lambeaux libres et 5 lambeaux pédiculés de grand dorsal).

Ce principe de reconstruction associant lambeau musculaire et endoprothèse répond aux contraintes de cisaillement entre un matériel ostéosynthèse mobile et un lambeau de couverture bridé ou fibrosé. Ainsi il sera préférable en cas d'impossibilité de reconstruction de l'infrastructure par lambeau composite de privilégier un volume de musculaire important permettant de capitonner

l'endoprothèse prévenant du risque d'exposition secondaire. Le respect de ce principe est d'autant plus important en cas de reconstruction antérieur, car les amplitudes de mouvement étant maximales, la symphyse menton concentre le maximum de force de cisaillement.

IV. COMMENT OPÉRER? LES PRINCIPES DE RECONSTRUCTION EN TERRAIN IRRADIÉ: FRUIT D'UNE EXPÉRIENCE DE 21 ANS

L'analyse comparative des complications de la chirurgie de revascularisation entre 1992 et 2013, met en évidence à la fois une continuité dans l'approche microchirurgicale et une rupture dans la conception de la reconstruction osseuse en territoire irradié.

1. Choix des anastomoses: respect des techniques microchirurgicales en terrain irradié

Avec un taux d'échec de la reconstruction par lambeau libre allant de 3% à 10% en fonction des auteurs (*Lee et al., 2015; Brown et al., 2017*) (Tableau 17), la chirurgie de revascularisation pâtit d'une réputation de chirurgie difficile et peu fiable en raison d'un risque de thrombose significativement plus élevé. Mais ce risque "**peut être minimisé avec l'expérience, et par une attention particulière aux détails de la technique**" (*Guelinckx et al., 1984*).

En effet, depuis 21 ans, on retrouve ici une continuité dans le choix des vaisseaux receveurs et dans les modalités des anastomoses en terrain irradié basées sur le respect de certaines recommandations:

- Privilégier les anastomoses termino-latérales (*Sanger et al., 1993*) sur l'artère carotide externe et la veine jugulaire interne et les anastomoses termino-terminales (*Guelinckx et al., 1984*) sur leur collatérale.
- Préserver l'intégrité de la paroi du vaisseau receveur par un passage de l'aiguille de l'intima vers l'adventice (Fig. 58) limitant la déhiscence endothéliale (*Guelinckx et al., 1984*). Techniquement, il est donc conseillé de réaliser la suture micro-chirurgicale en commençant par le vaisseau du lambeau.

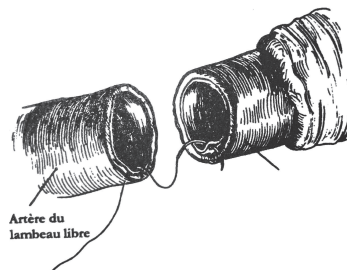


Figure 58

- Éviter les électrocoagulations des branches collatérales, afin de minimiser le risque de thrombus rétrograde (*Guelinckx et al., 1984; Guédon, 1997*).
- Limiter la dissection et l'effraction de la lumière des vaisseaux receveurs, ces derniers doivent être manipulés soigneusement et saisis impérativement et uniquement par l'adventice (*Acland, 1973*).

- Rincer les vaisseaux avant et pendant la microanastomose au sérum hépariné (*Zinberg et al., 1989*).
- Proscrire les thrombectomies risquant d'endommager l'endothélium majorant le risque de thrombose. En cas de thrombose, la résection de la portion obturée doit être privilégiée.
- Bannir toute anastomose sous tension qui entraîne inévitablement la thrombose des vaisseaux (*Russel, 1982*).
- Proscrire les ligatures temporaires en attendant l'anastomose (*Guédon, 1997*).
- Minimiser la durée de clampage avant les anastomoses favorable à la constitution de thrombus (*Guelinckx et al., 1984*).

Concernant le choix des vaisseaux receveurs, la richesse de l'arborescence vasculaire cervico-faciale offre des possibilités multiples.

Plus qu'une habitude, le choix des vaisseaux receveurs est un choix de bon sens qui doit se baser sur la congruence avec le pédicule du lambeau mais surtout, en raison de la prédisposition des vaisseaux irradiés à la thrombose (*Guelinckx et al., 1984*) et à l'athérosclérose (*Gujral et al., 2016; Halak et al., 2002*), sur la preuve de la perméabilité des vaisseaux receveurs avant le clampage.

Le respect et la transmission de ces préceptes de chirurgie réparatrice en terrain irradié expliquent en partie notre taux de réussite constant proche de 90% depuis 1992 malgré un biais de recrutement important lié à notre activité de centre de recours concernant les ORN faciales.

2. Matériel d'ostéosynthèse

Dans notre série 2003-2013, 19% des patients (n=9) ayant bénéficié d'une reconstruction de l'infrastructure osseuse (lambeau libre ou endoprothèse) ont présenté une complication chronique directement imputée au matériel d'ostéosynthèse avec une guérison systématique à l'ablation de ce dernier.

Mais comparativement aux travaux de d'Hauthuille qui rapportait 33% d'intolérance au matériel d'ostéosynthèse, on constate une réduction de l'intolérance au matériel de 57% concomitante au choix de privilégier une osthéosynthèse par microplaque.

- *Physiopathologie des complications sur matériels d'ostéosynthèse: explication biomécanique (Reina et Lafosse, 2014)*

Lorsque l'on parle d'ostéosynthèse, l'erreur serait de penser que la rigidité de la plaque confère au montage sa solidité.

En effet, le principe biomécanique de l'ostéosynthèse par plaque non verrouillée utilisée en chirurgie maxillo-faciale consiste à créer des forces de frottement entre les segments osseux et le complexe plaque-os supérieurs aux forces

mécaniques extérieures. La stabilité du montage est due au rétablissement des contraintes sur l'os, le matériel n'en supportant qu'une faible partie.

Ainsi en cas de défaut de congruence entre les segments osseux, d'ostéosynthèse non compressive ou d'une plaque non idéalement appliquée, la présence d'un espace entre matériel et fragment osseux se traduit par un différentiel entre les forces de frottement et les forces extérieures négatives aboutissant à une contrainte directe sur le matériel d'ostéosynthèse. Des zones d'hyperpression osseuse se forment au niveau du collet des implants provoquant une nécrose osseuse localisée. À distance, ceci se traduit par une instabilité du montage voire une fracture du matériel d'ostéosynthèse, à l'origine :

- d'un défaut de consolidation osseuse,
- d'une dévascularisation périostée (Stoffel et al. 2000) (Fig. 59),
- propice à une exposition de matériel.

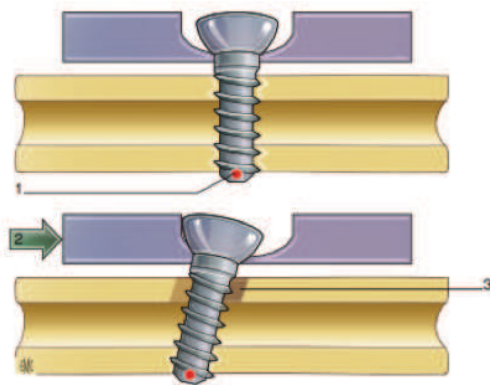


Figure 59:

Lors de la mobilisation, la vis crée une zone de contrainte au niveau de la corticale osseuse. En cas de plaque non suffisamment appliquée, d'un défaut de congruence ou d'une ostéosynthèse non compressive, la friction est insuffisante pour assurer une stabilité absolue au montage. Cette zone d'hyperpression osseuse génère une nécrose osseuse localisée au collet de la vis qui compromet à distance sa tenue et la stabilité du montage.

1. centre de rotation de l'implant,
2. contrainte axiale,
3. zone de stress corticale

Par conséquent, les complications à distance, directement imputables au matériel d'ostéosynthèse, trouvent leur fondement dans la chronicisation de conflits biomécaniques entre les corticales osseuses et le complexe vis-plaque.

- *Avantage de la reconstruction mandibulaire par microplaque (Reina et Lafosse, 2014)*

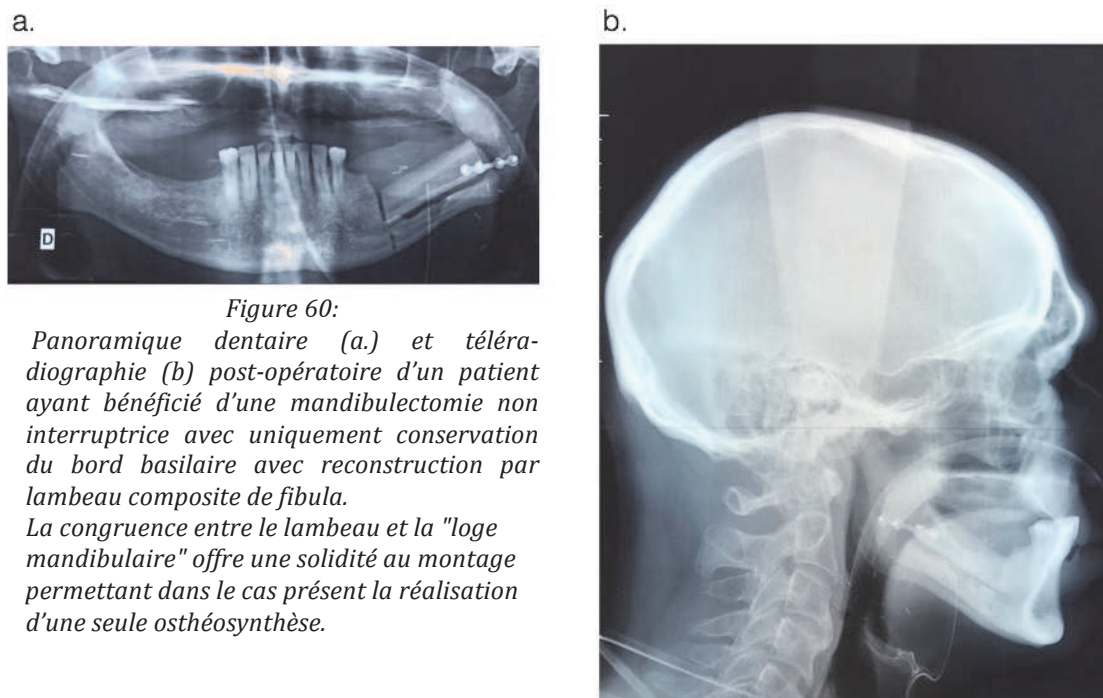
L'intérêt de l'utilisation de microplaques par rapport aux endoprothèses dans la reconstruction mandibulaire est triple:

- conformation simplifiée optimisant le contact plaque-os,
- répartition des forces des frottements plaque-os multiples. En effet, contrairement aux ostéosynthèses par endoprothèse unique, au moins 2 microplaques doivent être utilisées à chaque extrémité du lambeau pour permettre la stabilité,
- limitation du défaut de congruence aux pôles supérieur et inférieur. La reconstruction dont le bras de levier supéro-inférieur est réduit diminue les contraintes et solidifie le montage.

En cas de défaut de congruence, l'utilisation de plaque verrouillée permet de renforcer la solidité du complexe plaque-vis offrant une meilleure stabilité au montage que l'ostéosynthèse en compression.

- *Intérêt biomécanique des mandibulectomies subtotaux avec conservation du bord basilaire*

Initialement réalisée pour aider à la spatialisation du lambeau osseux, la conservation du bord basilaire lors de mandibulectomies subtotaux augmente significativement la surface de contact entre le lambeau et la mandibule (Fig 60).



Biomécaniquement, ceci se traduit par une augmentation des forces de frottement lambeau-mandibule offrant une meilleure stabilité au montage et limitant les contraintes indirectes sur le matériel d'ostéosynthèse.

V. AXES DE RECHERCHE OU OPTIMISATION DE LA PRISE EN CHARGE DES ORN

L'augmentation conjointe de la survie (INCa, 2015) et du recours à la radiothérapie (exclusive, post-opératoire et dans le cadre de protocole de préservation d'organe) dans la prise en charge des tumeurs des VADS (INCa, 2012) expose de plus en plus de patients aux risques potentiels de développer une ORN mandibulaire. L'impact d'un contournage automatisé dento-facial permettant de protéger des rayonnements ionisants, dents, mandibule et maxillaire (Dentalmaps) (Thariat et al., 2011), est en cours d'évaluation.

L'absence de recul concernant les nouvelles modalités de traitement n'écarter en rien le risque d'une survenue massive d'ORN tardive car **"un patient irradié est un patient irradié à vie et par conséquent toujours enclin à développer une ORN mandibulaire"**.

Ainsi la question de l'optimisation de la prise en charge des ORN mandibulaires garde toute sa place.

1. Mieux dépister

Les limites du simple suivi carcinologique de 5 ans concernant les patients irradiés de la sphère tête et cou ont été développées précédemment, l'établissement d'une consultation onco-chirurgicale annuelle à partir de la 6^{ème} année semble un compromis intéressant permettant d'envisager un dépistage précoce d'éventuelles lésions ostéoradionécrotiques ou tumorales.

Dans cette réflexion, la sélection des patients pourrait s'effectuer en fonction du nombre de facteurs de risques cliniques (Tableau 19) ou sur le développement de nouveaux outils.

- *Perspective d'un dépistage biologique de la radiosensibilité: dosage du 8-oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanosine (8-oxo-dG)*

Alors qu'en 1987, Marx (*Marx, 1987*) proposait 7 signes cliniques révélateurs de la nocivité de l'irradiation, la question de la radiosensibilité interindividuelle restait imprévisible (Tableau 21).

Signes cliniques de Radio-sensibilité (<i>Marx, 1987</i>)
• Induration des tissus • Télangiectasies post-radiques muqueuses • Perte de la poussée pileuse • Atrophie cutanée • Desquamation cutanée et kératinisation • Xérostomie importante • Agueusie importante

Tableau 21:
Signes cliniques de radio-sensibilité
selon Marx (*Marx, 1987*)

En 2016, Danielsson (*Danielsson et al., 2016*) identifie, dans une étude prospective incluant 74 patients dont 37 ORN, le dosage plasmatique du 8-oxo-dG après irradiation in vitro de 2Gy comme facteur de risque biologique de radiosensibilité et d'ORN.

En effet, le 8-oxo-dG est un indicateur du stress oxydatif cellulaire, son passage plasmatique témoigne de la capacité de l'organisme à se protéger des réactions ionisantes. *A contrario* un taux faible de 8-oxo-dG plasmatique accuse une radiosensibilité élevée.

Danielsson propose le dosage du 8-oxo-dG avant la première séance d'irradiation pour dépister les patients avec un terrain génétique qui les prédispose à un

risque élevé d'ORN pour leur proposer une autre modalité de traitement quand cela est possible ou une surveillance avertie.

- *Perspective d'un dépistage radiologique de la prédisposition vasculaire à l'ORN mandibulaire: le développement des séquences Territorial Arterial Spin Labeling (TASL)*

Si la composante vasculaire dans la physiopathologie de l'ORN est acquise (Bras, 1990), la possibilité d'identifier *in vivo* un défaut de vascularisation mandibulaire (endosté ou périosté) permettrait de dépister radiologiquement les patients à fort risque d'ORN mandibulaire.

Dans cette réflexion, le développement cervico-facial des séquences TASL semble particulièrement intéressant.

En effet, par un marquage magnétique des spins d'hydrogène (Paiva *et al.*, 2007), ces séquences permettent de délimiter le territoire de perfusion de chaque artère d'intérêt (Paiva *et al.*, 2007; van Laar *et al.*, 2008; Wu *et al.*, 2008).

Ainsi une analyse par TASL des artères alvéolaires inférieures, faciales et linguales permettrait d'établir un bilan précis de la vascularisation mandibulaire et d'identifier la ou les zones hypoperfusées et donc à fort risque d'ORN mandibulaire optimisant le suivi, les mesures de prévention et le cas échéant une chirurgie radicale précoce.

2. Prévenir des échecs et des complications de la chirurgie de revascularisation

La réussite de la chirurgie de revascularisation se base sur une exérèse complète de l'os nécrotique associée à une réussite de la reconstruction assurant stabilité osseuse et étanchéité de la cavité buccale. Actuellement, l'entrée des ordinateurs et des robots dans l'enceinte du bloc opératoire offre des possibilités qui pourraient révolutionner la pratique future des chirurgiens reconstructeurs.

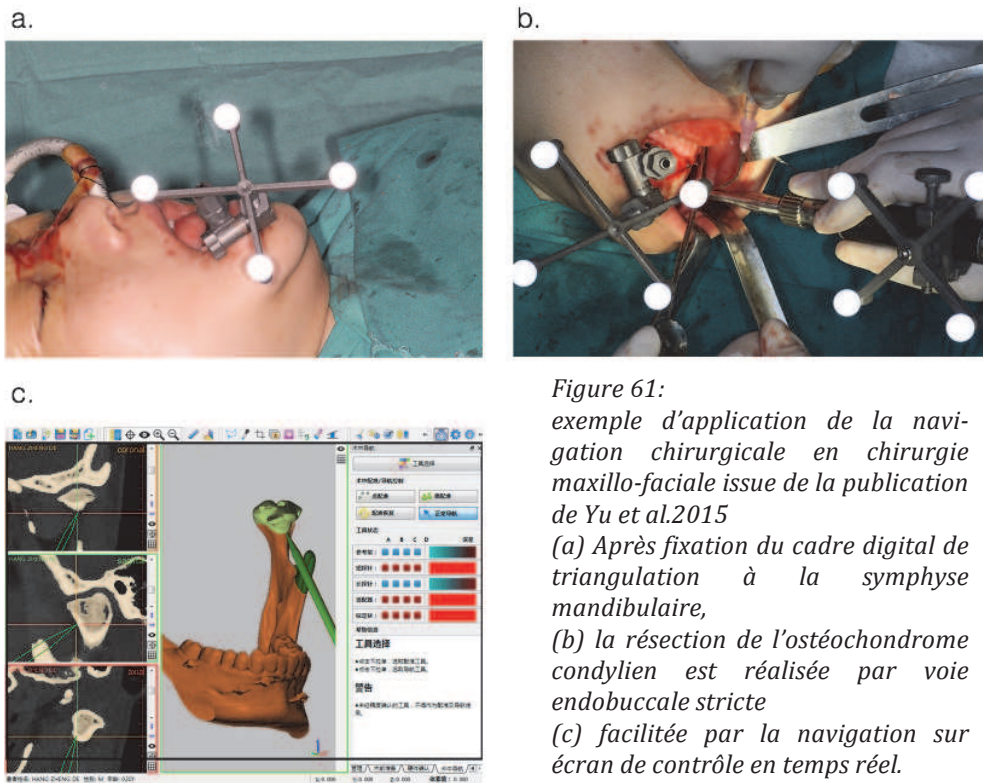
- *Rendre visible l'invisible: la navigation chirurgicale au service de la chirurgie de l'ORN*

Dans notre série 1992-2013, 5% des débridements osseux lors de chirurgie de revascularisation sont incomplets, malgré le caractère saignant des berges, et aboutissent systématiquement à une poursuite du phénomène ostéoradionécrotique.

Le développement cervico-facial de la chirurgie assistée par ordinateur dans les domaines de la traumatologie, de la cancérologie (Fig. 61) et de la dysmorphose cranio-faciale (Yu *et al.*, 2015) offre la possibilité d'une synchronisation de l'imagerie et de la clinique en temps réel.

L'extension de la navigation dans le domaine de la chirurgie de revascularisation pourrait assister la chirurgie d'exérèse osseuse confrontant la

tomodensitométrie préopératoire à l'expertise chirurgicale peropératoire. L'identification des limites précises des lésions ostéolytiques faciliterait une résection "carcinologique" prévenant des poursuites évolutives.



- *Choix des vaisseaux receveurs et simulations numériques: l'apport des séquences par contraste de phases et des modèles in silico*

Le choix des vaisseaux receveurs constitue un point essentiel de la réussite de la reconstruction par lambeau libre micro-anastomosé (Zhang et al., 2015). Actuellement, 67% des équipes européennes (Kansy et al., 2014) ne réalisent aucune exploration préopératoire concernant les patients devant bénéficier d'une autotransplantation. Ainsi dans la majorité des cas, ce choix est peropératoire confirmé lors de la section du vaisseau. Mais les antécédents chirurgicaux et les atteintes vasculaires (athérosclérose, embolisation, irradiation) peuvent être à l'origine de véritable "désert vasculaire" péjoratif pour l'intervention.

Le développement de l'IRM et, particulièrement, des séquences par contraste de phase (Pagé, 2016) permet, sur la base de l'analyse du déphasage des spins d'hydrogènes (Nayler et al., 1986; Pelc et al., 1994), une étude qualitative anatomique et quantitative hémodynamique précises des vaisseaux de moins de 2 mm de diamètre.

L'opérateur est donc en mesure, en amont de l'intervention, de déterminer:

- la faisabilité d'une reconstruction micro-anastomosée,
- l'artère et de la veine receveuses sur des critères objectifs réduisant le temps chirurgical dédié à la dissection cervicale.

L'acquisition de données hémodynamique *in vivo* offre la possibilité d'une caractérisation des propriétés mécaniques tissulaire propre à chaque patient et par conséquent la perspective de développement de modèle mathématique *in silico* permettant de simuler les différentes modalités d'anastomoses (termino-terminale, termino-latérale, d'incongruence de calibre,...) et d'en estimer le taux de réussite ou de complication vasculaire.

- *Vers une chirurgie osseuse sans matériel d'ostéosynthèse: l'apport de la chirurgie laser robotisée*

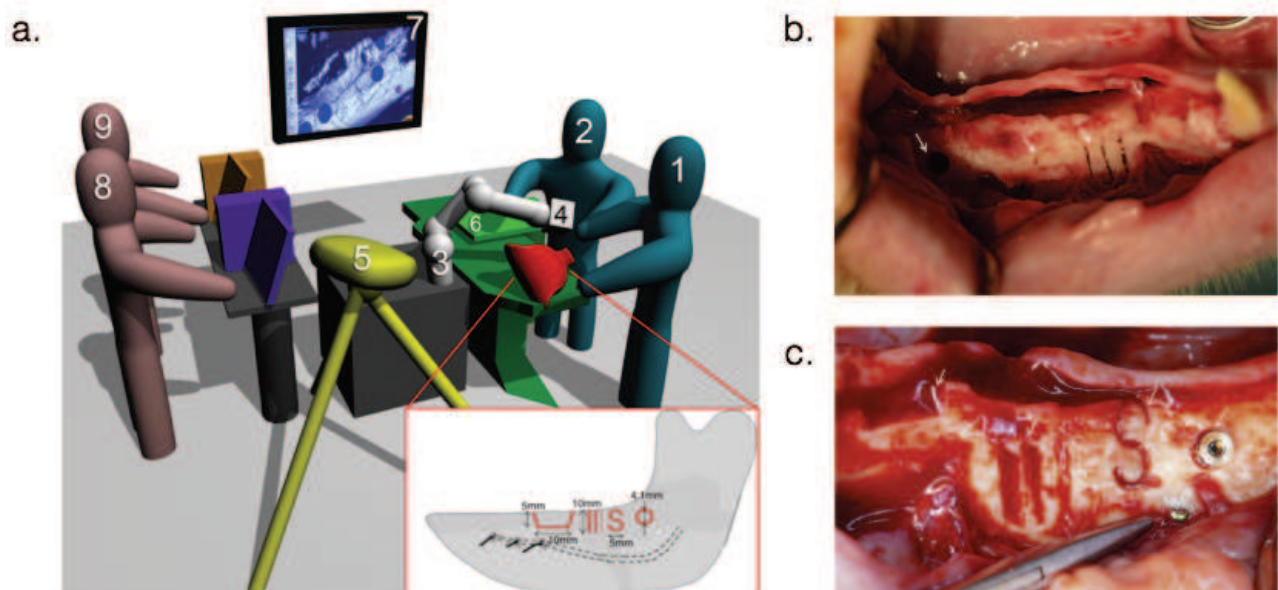
Avec dans notre série 2003-2013, 19% des complications chroniques de la chirurgie de revascularisation par lambeaux libres osseux imputables aux matériels d'ostéosynthèse, le développement de la chirurgie laser robotisée (Baek et al., 2015) permet d'entrevoir la possibilité d'une chirurgie osseuse sans matériel d'ostéosynthèse.

En effet, elle offre la possibilité de corticotomie ou d'ostéotomie à géométrie complexe avec une précision millimétrique (Fig. 62).

Figure 62:

Iconographies issues de la publication de Baek et al, 2015 illustrant la précision de la chirurgie laser robot-assistée réalisée *in vivo* sur modèle porcin.

- a. schéma de l'installation et modèles de corticotomie
- b. résultat d'ostéotomie réalisé par piezotome
- c. résultat d'ostéotomie réalisé par laser robot-assisté



Par conséquent, il est concevable d'envisager une reconstruction osseuse basée sur les principes d'assemblage de type tenon mortaise (Fig. 63) offrant une stabilité et robustesse au montage tout en supprimant les complications liées aux matériels d'ostéosynthèse.

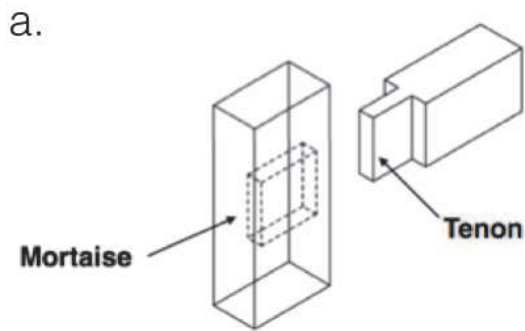
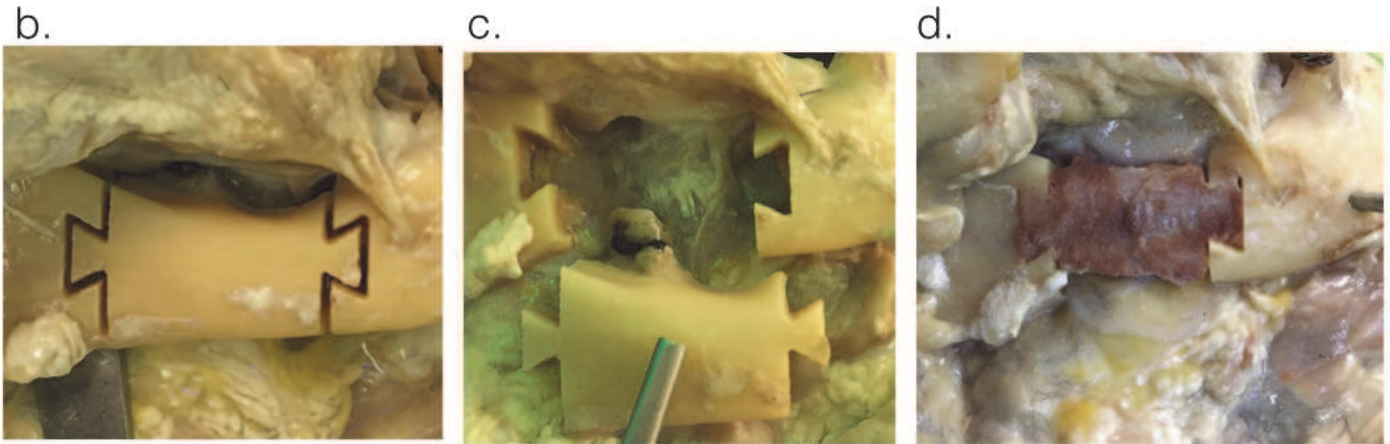


Figure 63: Principe d'assemblage dit de Tenon-Mortaise (a) et exemple d'application en reconstruction mandibulaire (b, c et d).

Dans cette étude cadavérique réalisée par le laboratoire AOT, la précision des ostéotomies lasers, par le robot CARLO®, permet le rétablissement de la continuité osseuse mandibulaire (b et c) par un greffon de fibula (d) sans matériel d'ostéosynthèse mais par un montage en auto-contention en pièce de "puzzle".



3. Thérapie cellulaire et ORN

Bien que l'efficacité thérapeutique des cellules souches mésenchymateuses issues de la moelle osseuse ou dérivées des adipocytes semble prometteuse sur des modèles animaux porcins (Xu et al., 2012; Fang et al., 2015) et murins (Jin et al., 2015; Jackson et al., 2015; Donneys et al., 2016; Janus et al., 2017) d'ORN, seuls 2 auteurs rapportent l'utilisation de cellules souches dans la prise en charge d'ORN chez l'homme : Mendonça (Mendonça et al., 2010) en 2010 (1 cas) et Maniraman (Manimaran et al., 2014) en 2014 (2 cas).

- Chez le premier, la guérison d'une ORN mandibulaire Esptein IIIb est obtenue suite à une prise en charge médico-chirurgicale consistant en une mandibulectomie interruptrice avec reconstruction par endoprothèse et greffe d'une matrice (β -tricalcium/hydroxyapatite) ensemencée de cellules souches mésenchymateuses issues de la moelle osseuse (Fig. 64).

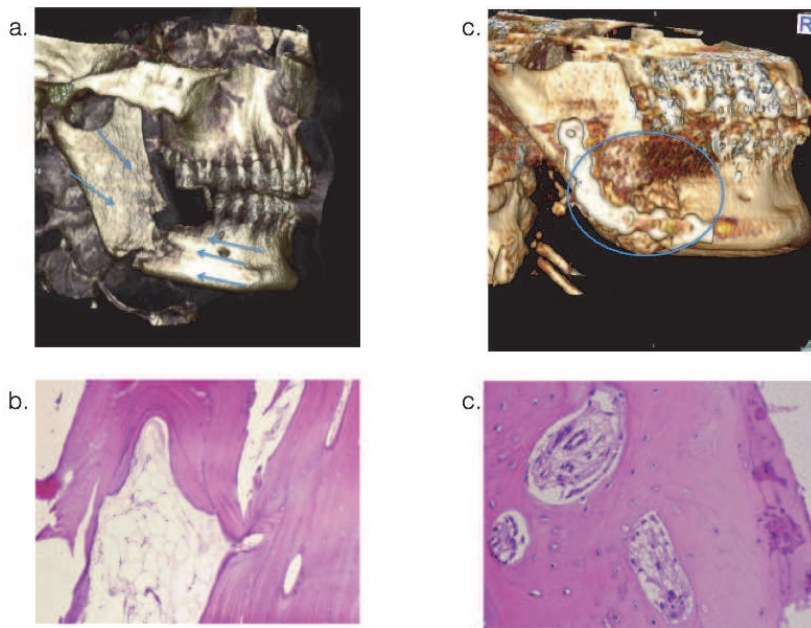


Figure 64:
Iconographies issues de la publication de Mendonça et al, 2010.

TDM et coupes histologiques préopératoire (a et b) et à 4 mois (c et d) mettant en évidence une ostéoinduction et une recolonisation cellulaire du foyer d'ostéoradionécrose

- Chez le second, les guérisons sont obtenues chez des patients Epstein IIIb et III avec uniquement greffe d'une matrice (β -tricalcium/hydroxyapatite) ensemencée de cellules souches mésenchymateuses issues de la moelle osseuse (Fig. 65) pour l'un et de cellules souches de la pulpe dentaire pour l'autre.

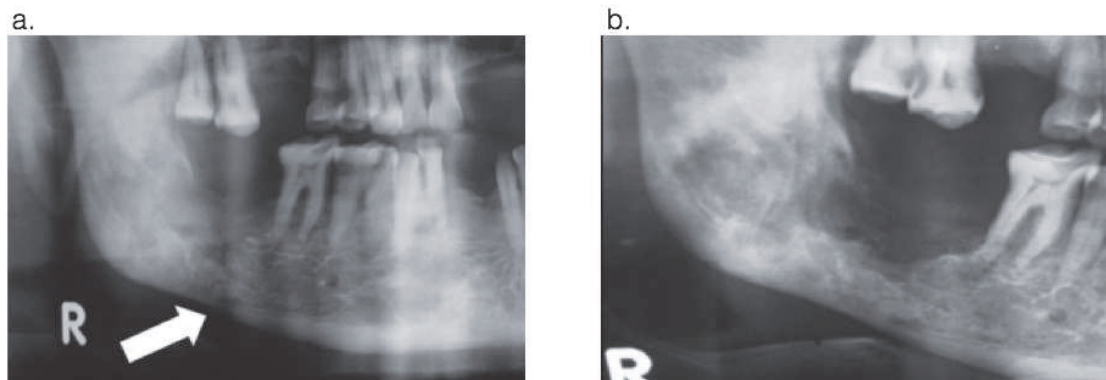


Figure 65:

Iconographies issues de la publication de Manimaran et al., 2014 mettant (b) en évidence sur contrôle radiographique une réossification mandibulaire à 6 mois (a) d'une ORN mandibulaire stade IIIb (fracture mandibulaire) après greffe d'une matrice de β -tricalcium/hydroxyapatite ensemencée de cellules souches issues de la moelle osseuse.

Ce qui est remarquable dans les 3 observations, outre l'ostéogénèse qui peut être secondaire à la capacité ostéoinductrice de la matrice, c'est la capacité de néo-angiogénèse observée chez les 3 patients (Fig. 66).

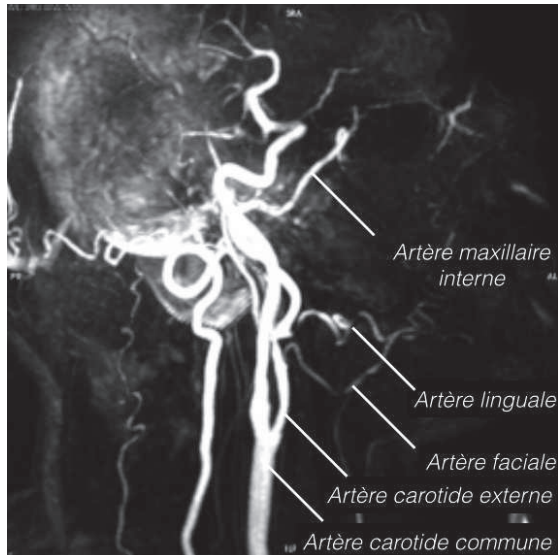


Figure 66:
acquisition angio-IRM avec injection de Gadolinium issue de la publication de Mendonça et al, 2010 illustrant une néoangiogenèse aux dépens des artères linguales et faciales à 7 mois de la greffe de matrice ensemencée.

Ainsi ces observations laissent supposer que l'apport de cellules souches mésenchymateuses contribue par leur capacité néo-angiogénique paracrine à une revascularisation locale apportant oxygène, nutriment et recrutement cellulaire (Mendonça et al., 2010) favorable à l'ostéogenèse.

Actuellement, malgré l'engouement pour la thérapie cellulaire, le faible niveau de preuve et l'absence de recul ne permettent pas d'envisager une "démocratisation" de la thérapie cellulaire dans la prise en charge de l'ORN dans un avenir proche.

Mais le développement de modèles animaux et la multiplication des études peuvent laisser entrevoir la possibilité d'une thérapie cellulaire efficace dans la prise en charge des ORN.

CONCLUSION

L'ORN mandibulaire est souvent vécue comme "*une double peine*" par le patient, car guéri d'une tumeur des VADS, il doit faire face, parfois plusieurs années après, à un mal dont la présentation et l'évolution restent imprévisibles.

La preuve de la supériorité de la chirurgie de revascularisation, quel que soit le stade lésionnel, nous impose de redéfinir la place des traitements conservateurs. Il convient désormais de convaincre radiothérapeutes, dentistes, médecins de famille et chirurgiens cervico-faciaux des spécificités de prises en charge des patients irradiés et de la possibilité d'un traitement chirurgical efficace dont la précocité limite les morbidités lésionnelles et iatrogènes.

De plus, outre la restitution de la fonction, la reconstruction microchirurgicale semble disposer d'une véritable dimension biologique.

En 2002, d'Hauthuille introduit la notion de chirurgie de revascularisation. **Mais l'induction néo-angiogénique observée, n'est-elle pas une conséquence de la recolonisation cellulaire?**

À l'instar des travaux de Mendonça et Manimaran (*Mendonça et al., 2010; Manimaran et al., 2014*), l'indépendance vasculaire puis l'intégration du lambeau microanastomosé, semble offrir la possibilité d'un transfert viable et pérenne de cellules natives au sein d'un tissu irradié.

Ce chimérisme tissulaire constitue une réponse adéquate à la déplétion cellulaire, puis par effet paracrine, à l'hypoxie vasculaire physiopathologique de l'ostéoradionécrose. Le transplant est ainsi à la fois matrice et bioréacteur. **Ainsi la chirurgie reconstructrice devient chirurgie régénératrice permettant de lutter sur les lésions ionisantes "*actives*" et "*hibernantes*".**

Annexe A

Recommandation de bonne pratique issue du Référentiel Régional de RCP Nord Pas-de-Calais version 2015.

Fractionnement en radiothérapie externe :

- 2Gy/scéance
- 5 scéances/semaine

En radiothérapie externe 3D (RTE 3D) ou en radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) les doses délivrées doivent être :

- **Tumeur en place**
 - RTE exclusive :
 - T et N+ clinique ou imagerie : 70 Gy / 35 fr / 7 semaines
 - N₀ : 50Gy / 25fr / 5 semaines
 - RTE avant curiethérapie :
 - T : 50 Gy / 25fr / 5 semaines
 - N₀ : 50 Gy / 25fr / 5 semaines
 - N₁ ou N₂ : 70 Gy / 35 fr / 7 semaines
- **Post-opératoire**
 - Lit opératoire seul 50 Gy / 25 fr / 5 semaines si tumeur marge saines (R₀) et N₀
 - Lit opératoire et aires ganglionnaires 50 Gy / 25 fr / 5 semaines si R₀ N+ (RC-)
 - Compléments de dose nécessaires en cas de :
 - N+ RC+ : 16 Gy / 8 fr / 1,5 semaines
 - Résidu macroscopique (R₂) : 20 Gy / 10 fr / 2 semaines
 - Lit opératoire à risque (R₁) : 16 Gy / 8 fr / 1,5 semaine

ANNEXE B

Ce chapitre rapporte plusieurs observations recueillies par l'auteur illustrant, dans une approche pratique, les arguments développés dans sa thèse.

Annexe B1:

Monsieur G... (53 ans) a été traité entre juin et août 2012 par radiochimiothérapie pour un carcinome épidermoïde glosso-amygdalien gauche classée T₂N_{2b}M₀ (74Gy et 60 Gy au niveau du lit tumoral et des aires ganglionnaires associées à 6 cures concomitantes de Cétuximab).

En mars 2013, le patient développe une ORN spontanée de la branche horizontale droite compliquée d'une fistule cutanée (Wong 4 / Epstein IIIa).

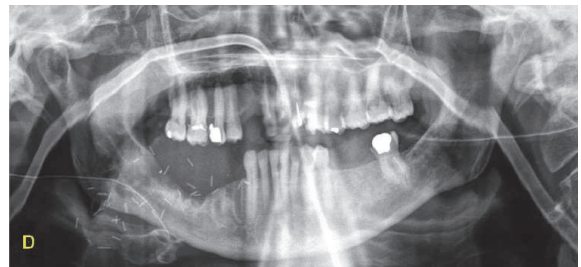
Entre mars et juillet 2013, il bénéficie successivement de 2 chirurgies conservatrices à type de curetage et d'une cure de Pentoclo sans succès.

Ainsi en septembre 2013, la lésion restant strictement sus canalaire (Fig. 67), l'indication d'une chirurgie de revascularisation consistant en une mandibulectomie non interruptrice avec reconstruction par un lambeau de couverture (lambeau antibrachial avec composante périostée) a été retenue.

*Figure 67:
Panoramique dentaire préopératoire
septembre 2013.*



*Figure 68:
Panoramique dentaire postopératoire
septembre 2013.*



Alors que les suites opératoires immédiates sont marquées par une nécrose partielle du lambeau compliqué d'une exposition osseuse endobuccale. Le contrôle radiologique post opératoire met en évidence un doute sur le caractère optimal de la résection de la lésion ostéolytique (Fig. 68).

Devant l'aggravation des lésions, le patient bénéficiera en janvier 2014 d'un traitement radical dont les suites seront marquées par une hémorragie carotidienne entraînant la dépose du lambeau composite et une reconstruction tertiaire par endoprothèse et lambeau pédiculé de grand pectoral.

Développant une intolérance cutanée au matériel d'ostéosynthèse avec un état préfistulaire, en octobre 2014 soit à 13 mois seulement de la prise en charge initiale, une dépose du matériel d'ostéosynthèse sera réalisée permettant la guérison (Fig. 69).

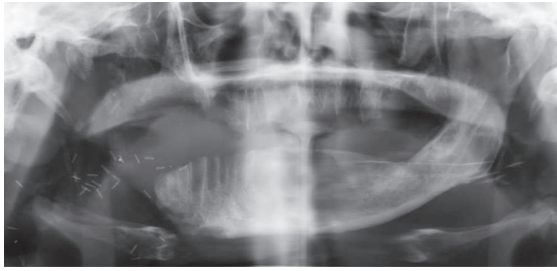


Figure 69:
*Panoramique dentaire après dépose du
matériel d'ostéosynthèse en octobre 2014*

Cette observation illustre la nécessité d'une prise en charge unique "*carcinologique*" et "*fonctionnelle*". Car l'échec, que ce soit dans la résection ou dans la reconstruction, expose au risque de poursuite du phénomène ostéo-radionécrotique dont la prise en charge secondaire se caractérise par une difficulté et une morbidité croissante.

Annexe B2

Madame C... (66 ans) a été opérée en décembre 2002 d'un carcinome épidermoïde de la langue mobile. Les résultats anatomopathologiques objectivent une lésion classée T₁N₀M₀ mais dont la limite de résection profonde est envahie. Un traitement complémentaire par radiothérapie externe a donc été réalisé de janvier à avril 2003 (70gy au niveau du lit tumoral et 50 Gy au niveau des aires ganglionnaires droites).

En avril 2008, soit à 5 ans de la fin de la prise en charge carcinologique, la patiente présente de façon spontanée, un ORN mandibulaire de l'angle et de la branche horizontale gauche en regard de l'ancien lit tumoral. Initialement classée Wong 4/Epstein II, une couverture antibiotique au long court et 2 cures d'oxygénothérapie hyperbare seront proposées.

En mars 2010, devant le diagnostic de fracture pathologique (Fig. 70), une chirurgie de revascularisation sera réalisée (mandibulectomie interruptrice avec reconstruction par lambeau libre de fibula) permettant une guérison locale (Fig. 71).

Figure 70:
Panoramique dentaire préopératoire
mars 2010

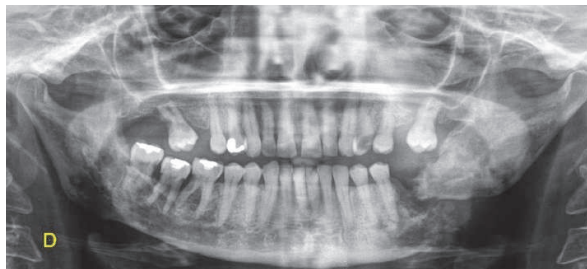
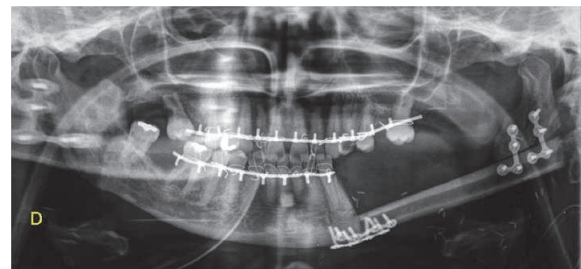


Figure 71:
Panoramique dentaire postopératoire
mars 2010



En juillet 2011, suite à des avulsions dentaires, la patiente développe une seconde ORN mandibulaire mais intéressant cette fois-ci, l'angle et la branche horizontale controlatérale. Après une nouvelle tentative de traitement conservateur associant séances d'oxygénothérapie hyperbare et protocole Pentoclo, une nouvelle chirurgie de revascularisation est proposée, en octobre 2012, consistant cette fois-ci en une mandibulectomie non interruptrice avec lambeau de couverture antibrachial malgré une lésion ostéolytique intéressant le canal alvéolaire (Fig. 72-73).

Figure 72:
Panoramique dentaire préopératoire
octobre 2012

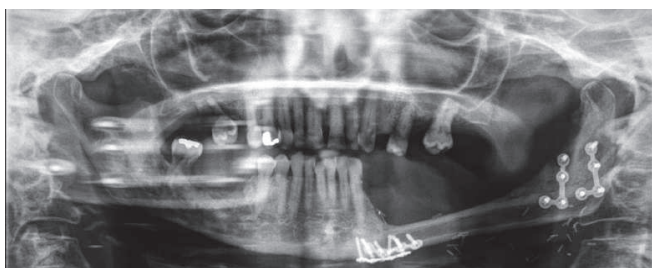
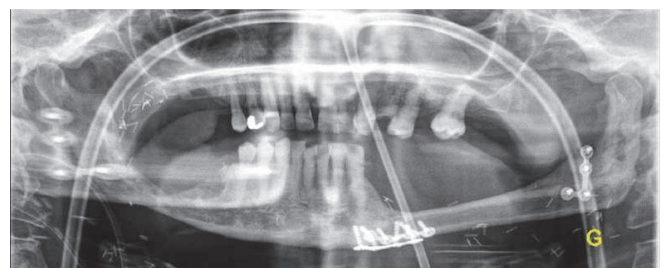


Figure 73:
Panoramique dentaire postopératoire
octobre 2012

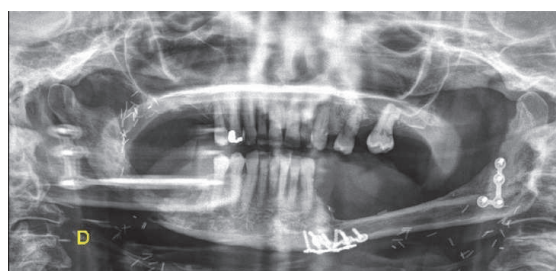


6 mois après l'intervention (Fig. 74), dans un contexte de douleur mandibulaire, une fracture sans ostéolyse est diagnostiquée point de départ d'un nouveau phénomène ostéoradionécrotique (Fig. 75) imposant une chirurgie radicale (mandibulectomie interruptrice avec reconstruction par lambeau composite de fibula).



*Figure 74:
Face basse avril 2013.*

*Figure 75:
Panoramique dentaire juillet 2013.*



Cette observation illustre le caractère imprévisible des lésions ostéoradionécrotiques pouvant se développer plus de 10 ans après l'irradiation. Mais surtout elle témoigne de la nécessité de respecter l'infrastructure mandibulaire réservant une attitude conservatrice vis-à-vis de la mandibule aux lésions strictement sus canalaire. Car une hauteur mandibulaire insuffisante expose le patient, malgré l'efficacité de la chirurgie de revascularisation, à un risque de fracture traumatique non négligeable potentiel point de départ d'un nouveau phénomène ostéoradionécrotique.

Annexe B3

Monsieur L... (34 ans) présente une longue histoire néoplasique marquée par un premier épisode de carcinome épidermoïde de la langue mobile droite en 2000 traité par chirurgie et radiothérapie complémentaire se compliquant d'une récurrence un an plus tard nécessitant une seconde intervention et un curiethérapie complémentaire.

Par la suite, il développe en octobre 2004 une ORN mandibulaire spontanée en regard de l'ancien lit tumoral intéressant la branche horizontale droite classée Wong 4 et Epstein III lors du diagnostic.

Devant l'aggravation de la lésion, en décembre 2004, le patient est adressé dans notre institution pour prise en charge des lésions ostéolytiques. L'atteinte osseuse étant strictement sus canalaire, il bénéficie en janvier 2005 d'une mandibulectomie non interruptrice avec reconstruction par lambeau périoste préfabriqué à l'aide d'une plaque de silicone permettant une pré-lamination et la création d'une pseudo-muqueuse (Fig. 76).



Figure 76:
Panoramique dentaire post opératoire
janvier 2005

Le suivi se caractérise par une guérison de la progression ostéolytique mais aussi pas une ostéoinduction visible sur les clichés radiographiques à 4 et 12 mois (Fig. 77-78).



Figure 77:
Panoramique dentaire de contrôle mai 2005
mettant en évidence une ostéoformation en
regard du lambeau de périoste



Figure 78:
Panoramique dentaire de contrôle janvier
2006 confirmant l'ostéoformation identifié
sur le panoramique dentaire de mai 2005

Cette observation illustre l'impact d'une chirurgie de revascularisation précoce permettant de limiter la morbidité chirurgicale tout en conservant l'infrastructure mandibulaire.

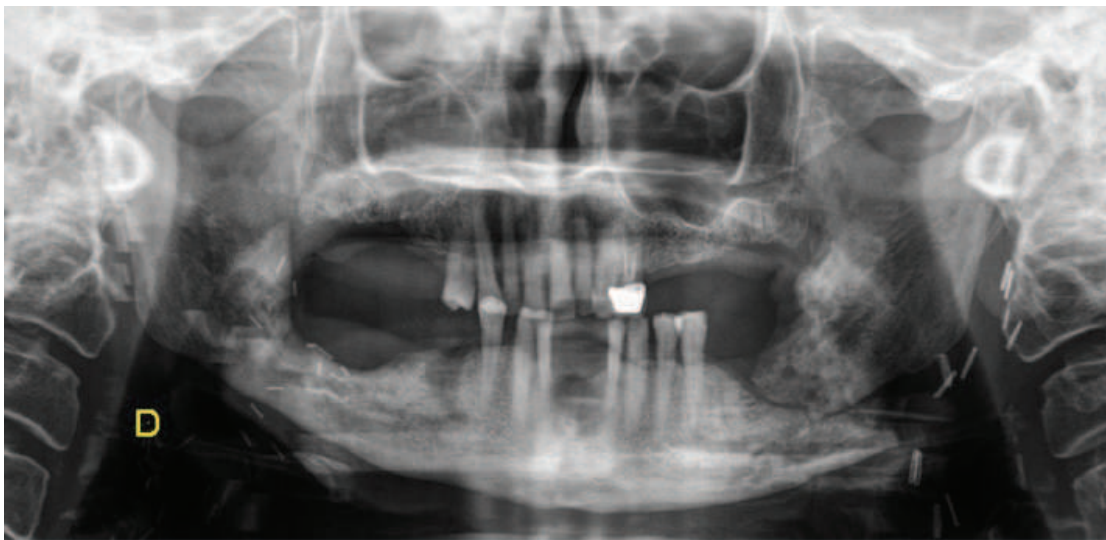
Mais surtout, tout comme d'Hauthuille en 2009 (d'Hauthuille *et al.*, 2009), elle témoigne des capacités ostéoformatrices du lambeau de périoste permettant une restitution de la hauteur mandibulaire quasi *ad integrum*.

Annexe B4

Madame R... (63 ans) présente une histoire de 2 lésions ostéoradionécrotiques secondaires à une prise en charge d'un carcinome épidermoïde basi-lingual classé T₁N_{2b}M₀ traité par chirurgie et radiochimiothérapie.

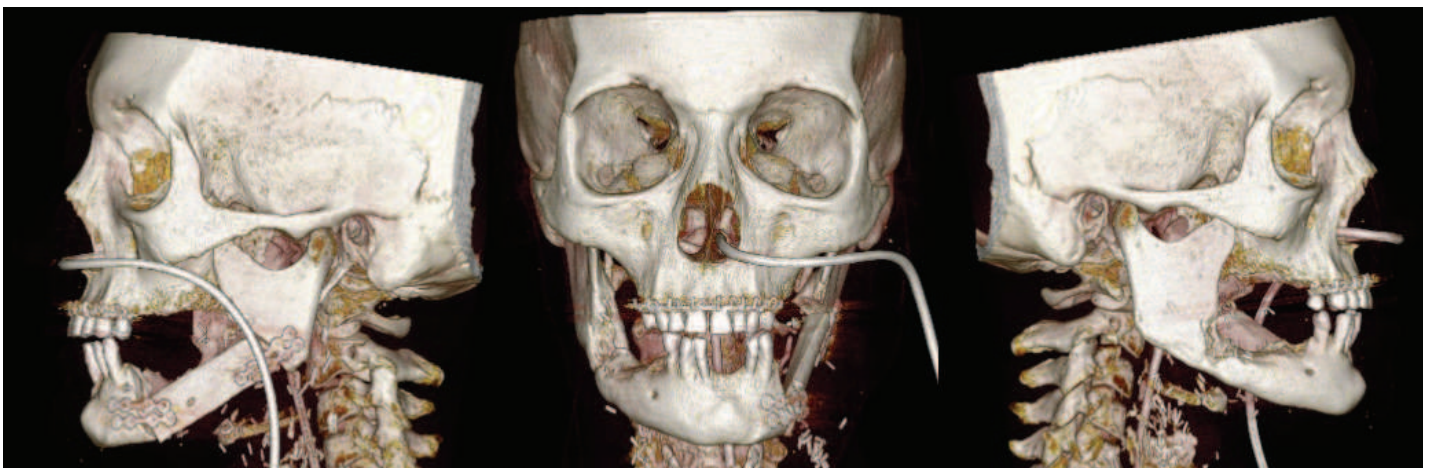
Après avoir bénéficié en 2010 d'une chirurgie de revascularisation par mandibulectomie non interromptrice et reconstruction par lambeau de périoste pour une lésion (Wong 3/Epstein III). La patiente développe une seconde lésion ostéolytique controlatérale spontanée en 2012 qui après 3 chirurgies conservatrices évolue vers un stade de fracture pathologique (Fig. 79).

Figure 79:
Panoramique dentaire avril 2013



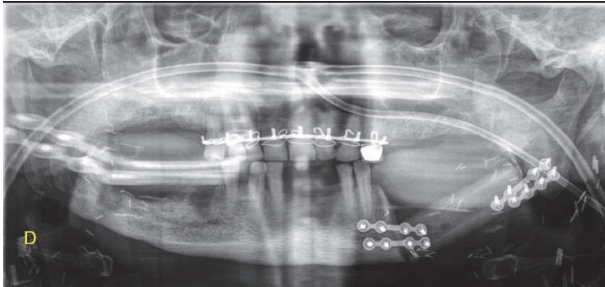
Par conséquent, en mai 2013, elle bénéficie d'une chirurgie radicale avec reconstruction par lambeau composite de fibula dont la reconstruction est jugée excellente par les experts (Fig. 80).

Figure 80:
Reconstructions 3D du scanner post opératoire de mai 2013

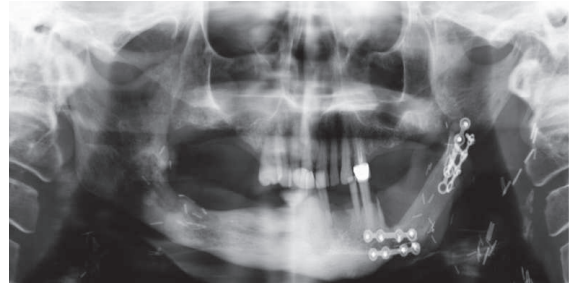


Mais en octobre 2013, la patiente développe une fistule cutanée en regard du matériel symphysaire concomitante à une mobilisation de ce dernier. Dont la dépose en août 2015 de ce dernier permet une guérison immédiate (Fig. 81-82).

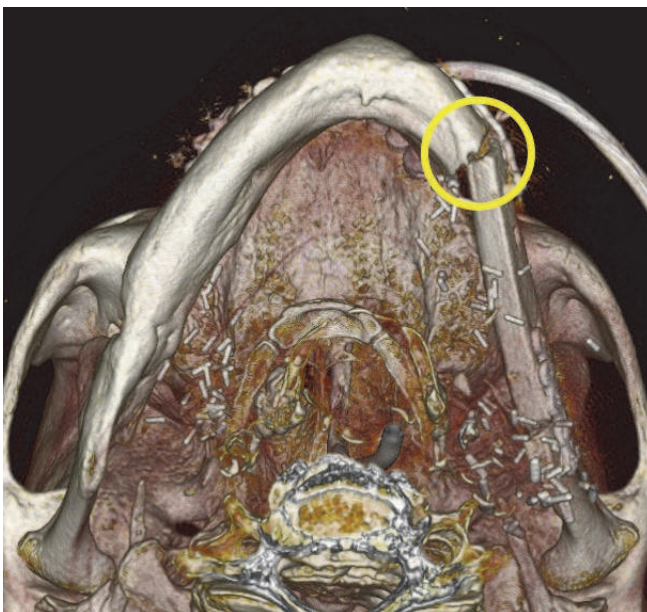
*Figure 81:
Panoramique dentaire juillet 2013*



*Figure 82:
Panoramique dentaire juillet 2015*



Cette observation est particulièrement intéressante, car lorsque l'on observe la reconstruction de mai 2013, malgré le caractère "anatomique" de la reconstruction, on constate un léger défaut de congruence entre le lambeau et la symphyse (Fig. 83).



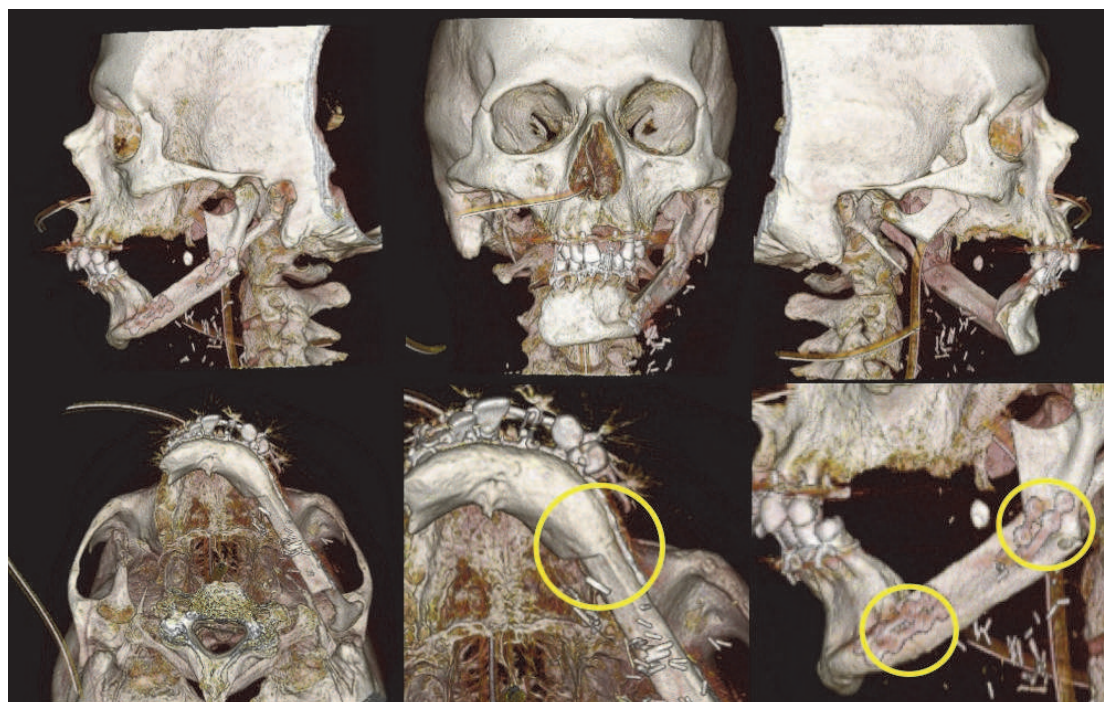
*Figure 83:
Reconstruction 3D du scanner post-
opératoire de mai 2013 mettant en
évidence un léger défaut de congruence
entre le lambeau et la symphyse.*

Cette espace libre dû au défaut de congruence entre le lambeau et la mandibulaire native réduit l'efficacité de l'ostéosynthèse en imposant au matériel des contraintes entraînant à distance une instabilité de ce dernier propice au fistule secondaire.

Ainsi l'intérêt pour les plaques verrouillées semble particulièrement intéressant en cas de sacrifice du bord basilaire permettant une tolérance d'incongruence supérieure aux plaques non verrouillées.

À la différence, M... dont la reconstruction a été jugée non satisfaisante par les experts n'a présenté aucune instabilité à distance du matériel d'ostéosynthèse. L'analyse de son imagerie postopératoire met en évidence une congruence quasi parfaite entre le lambeau et les moignons mandibulaire (Fig. 84).

*Figure 84:
Reconstructions 3D du scanner postopératoire monsieur M...
mettant en évidence une congruence parfaite entre le lambeau
et les moignons mandibulaires.*



Ces observations semblent identifier une cause biomécanique concernant l'intolérance au matériel d'ostéosynthèse et nécessitent une évaluation comparative entre les microplaques verrouillées et non verrouillées en territoire irradié.

Bibliographie

Acland RD. Thrombus formation in microvascular surgery. An experimental study of the effects of surgical trauma. *Surgery* 1973 ; 73 :766

Albina JE. Nutrition and wound healing. *J Parenter Enteral Nutr* 1994 ;18 :367-76

Ang E, Black C, Irish J et al. Reconstructive options in the treatment of the craniomaxillofacial skeleton. *Br J Plast Surg* 2003 ;56 :92-9

Annane D, Depondt J, Aubert P, Villart M, Géhanno P, Gajdos P et al. Hyperbaric oxygen therapy for radionecrosis of the jaw : a randomized, placebo-controlled, double-blind trial from the ORN96 study group. *J Clin Oncol* 2004 ;22(24) :4893-900

Atwood DA. Post extraction changes in the adult mandible as illustrated by microradiography of midsagittal sections and serial cephalometric roentgenograms. *J Prosthet Dent* 1963 ;13 :810-24

Atwood DA. Reduction of residual ridges : a major oral disease entity. *J Prosthet Dent* 1971 ;26 :266-79

Azria D. Notions radiobiologiques ; Principaux effets secondaires. *Polycopié de Cancérologie Faculté de Médecine Montpellier-Nîmes.* 2006

Bachmann G, Rössler R, Klett R, Rau WS, Bauer R. The role of magnetic resonance imaging and scintigraphy in the diagnosis of pathologic changes of the mandible after radiation therapy. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1996 ;25 :189-95

Baek KW, Deibel W, Marinov D, Griessen M, Bruno A, Zeilhofer HF, Cattin P, Juergens P. Clinical applicability of robot-guided contact-free laser osteotomy in cranio-maxillo-facial surgery : in vitro simulation and in-vivo surgery in minipig mandibles. *Br J of Oral Maxillofac Surg* 2015 ;53 :976-981

Bairam LR, Miller WA. Mandible bone resorption as determined from panoramic radiographs in edentulous male individuals aged 25-80 years. *Gerodontology* 1994 ;11 :80-5

Barriere P, Niass A, Dupuis R, Wilk A, Kahn JL, Willinger R et al. Modélisation biomécanique tridimensionnelle de la mandibule humaine, actualités et perspectives. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 2003 ;104 :4-6

Beauvillain de Montreuil C, Billet J, Bonnet J, Gordeeff A, Legent F. Les ostéoradionécroses mandibulaires : traitement chirurgical. *Ann Oto-Laryng* 1987 ; 104 :579-585

Ben-David MA, Diamante M, Radawski JD, Vineberg KA, Stroup C, Murdoch-Kinch C-A et al. Lack of osteoradionecrosis of the mandible after intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer : likely contributions of the both dental care and improved dose distributions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007 ; 68 :396-402.

Bennett MH, Feldmeier J, Hampson N, Smee R, Milross C. Hyperbaric oxygen therapy for late radiation tissue injury. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 ;5 :CD005005

Bozec A, Poissonnet G, Pierre CS, Santini J, Dassonville O. Cancer de l'oropharynx. *EMC Oto-rhino-laryngologie*. Nov 2013.

Bradley JC. Age changes in the vascular supply of the mandible. *Br Dent J* 1972 ; 132 :142-4

Bras J, de Jonge HK, van Merkesteyn JP. Osteoradionecrosis of the mandible : pathogenesis. *Am J Otolaryngol* 1990 ;11 :244-50

Brown JS, Lowe D, Kanatas A, Schache A. Mandibular reconstruction with vascularised bone flaps : a systematic review over 25 years. *Br J of Oral and Maxillofac Surgery* 2017 ;55 :113-126

Burlage FR, Coppes RP, Meertens H, Stokman MA, Vissink A. Parotid and submandibular/sublingual salivary flow during high dose radiotherapy. *Radiother Oncol* 2001 ; 61(3) :271-4

Cadet J, Douki T, Gasparutto D, Ravanat JL, Sauvaigo S. Les lésions radio-induites de l'ADN. *Med Nucl* 2002 ;26 :119-25

Canalis RF, Burstein FD. Osteogenesis in vascularized periosteum, interactions with underlying bone. *Arch. Otolaryngol* 1985 ; 111 :511-516

Cannon DM, Lee NY. Recurrence in region of spared parotid gland after definitive intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008 ;70 :660-5

Castelli W. Vascular architecture of the Human Adult Mandible. *J Dent Res* May-June 1963 ;42 :786-792

Celik N, Wei FC, Chen HC, Cheng MH, Huang WC, Tsai FC et al. Osteoradionecrosis of the mandible after oromandibular cancer surgery. *Palst Reconstr Surg* 2002 ; 109 :1875-81

Chang H, Knothe Tate ML. Concise review : the periosteum : tapping into a reservoir of clinically useful progenitor cells. *Stem Cells Transl Med* 2012 Jun ;1(6) :480-91

Chao KS, Ozygit G, Tran BN et al. Patterns of failure in patients receiving definitive and postoperative IMRT for head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003 ;55 :312-21

Cheng SJ, Lee JJ, Ting LL. A clinical staging system and treatment guidelines formaxillary osteoradionecrosis in irradiated nasopharyngeal carcinoma patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006 ;64 :90-7

Chepeha DB, Teknos TN. Microvascular free flaps in head and neck reconstruction. *Lippincott Williams & Wilkins* 2001

Couly G. Structure fonctionnelle du condyle mandibulaire humain en croissance. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 1980 ;81 :135-151

Couly G. Croissance cranio-faciale du fœtus et du jeune enfant. *Encycl Med Chir* (Elsevier, Paris) 2002

Curi MM, Did LL. Osteoradionecrosis of the jaws : a retrospective study of the background factors and treatment in 104 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 1997 ;55 :540-4

D'Hauthuille Cédric. Chirurgie de revascularisation des ostéoradionécroses faciales. Thèse de doctorat en Médecine. UPJV 2003

D'Hauthuille C, Testelin S, Taha F, Bitar G, Devauchelle B. Ostéoradionécroses mandibulaires : partie I : facteurs de gravité. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 2007 ;108 :513-525

D'Hauthuille C, Testelin S, Moure C, Gbaguidi C, Devauchelle B. Ostéoradionécroses mandibulaires. Partie II : efficacité de la chirurgie de revascularisation. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 2008 ; 109 :296-300

D'Hauthuille C, Testelin S, Taha F, Bitar G, Devauchelle B. Partie III : lambeaux libres périostés dans le traitement des ostéoradionécroses mandibulaires. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 2009 ;110 :3-7

Dakpé S. Allotransplantation faciale composite : réflexion à propos de l'intégration de trois greffons expérimentaux 2007. *Mémoire de Master Université Paris XI*

Daly ME, Le QT, Maxim PG et al. Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of oropharyngeal cancer : clinical outcomes and patterns of failures. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010 ; 76 :1339-46

Daly-Schveitzer N, Juliéron M, Tao Y, Moussier A, Bourhis J. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) : Toward a new standart for radiation therapy of head and neck cancer ? *European annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck diseases* 2011 ;128 : 241-247

Danielsson D, Brehwens K, Halle M, Marcyk M, Sollazzo A, Polanska J, Munck-Wikland E, Wojcik A, Haghdooost S. Influence of genetic background and oxidative stress response on risk of mandibular osteoradionecrosis after radiotherapy of head and neck cancer. *Head and Neck* 2016 March : 387-393

Delanian S, Lefaix J-L. The radiation-induced fibroatrophic process : therapeutic via antioxidant pathway. *Radiotherapy and Oncology* 2004 ;73 : 119-131

Delanian S, Chatel C, Porcher R, Depondt J, Lefaix JL. Complete restoration of refractory mandibular osteoradionecrosis by prolonged treatment with a pentoxifylline-tocopherol-clodronate combination (PENTOCLO) a phase II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011 ; 3 :832-839

Devauchelle B, Testelin S, Bonan C, Souaid G. Réparation secondaire des buccopharyngectomies avec résection mandibulaire et radionécroses. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 1998 ; 99 Suppl 1 :22-37

Dillenseger J-P et Moerschel E. Guide des technologies de l'imagerie médicale et de la radiothérapie, (Masson,Paris) 2009

Dische S et al. A randomised multicentre trial of CHART versus conventional radiotherapy in head and neck cancer. *Radiother Oncol* 1997 ;44 : 123-136

Don Parsa F. Vitamin E : facts and fallacies. *Plast Reconstr Surg* 1988 ;81 :300-1

Donneys A, Blough JT, Nelson NS, Perosky JE, Deshpande SS, Kang SY, Felice PA, Figueredo C, Peterson JR, Kozloff KM, Levi B, Chepeha DB, Buchman SR. Translational treatment paradigm for managing non-unions secondary to radiation injury utilizing adipose derived stem cells and angiogenic therapy. *Head Neck* 2016 Apr :836-843

Eisbruch A, Schwartz M, Rasch C et al. Dysphagia and aspiration after chemoradiotherapy for head and neck cancer : which anatomic structures are affected and can they be spared by IMRT? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004 ;60 :1425-39

Eisbruch A, Harris J, Garden AS, Chao CKS, Straube W, Harari PM et al. Multi-institutional trial of accelerated hypofractionated intensity-modulated radiation therapy for early-stage oropharyngeal cancer (RTOG00-22). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010 ; 76 :1333-8

Epstein JB, Wong FL, Stevenson-Moore P. Osteoradionecrosis clinical experience and a proposal for classification. *J Oral Maxillofac Surg* 1987 ; 45 :104-110

Epstein JB, Chin EA, Jacobson JJ, Rishiraj B, Le N. The relationships among fluoride, cariogenic oral flora and salivary flow rate during radiation therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998 ; 86 :286-92

Epstein JB, Beaumont JL, Gwede CK, Murphy B, Garden AS, Meredith R et al. Longitudinal evaluation of the oral mucositis weekly questionnaire-head and neck cancer, a patient-reported outcomes questionnaire. *Cancer* 2007 ;109 : 1914-22

Fang D, Li S, Zhai L, Wang Z, Guo Y, Ning Z. Preliminary study on treatment of mandibular osteoradionecrosis by autologous bone marrow mesenchymal stem cells in miniature pigs. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi* 2015 ;50 :671-674

Finley JM, Acland RD, Wood MB. Revascularized periosteal grafts-a new method to produce functional new bone without bone grafting. *Plast Reconstr Surg* 1978 ; 61 : 1-6

Glanzmann C et Grätz KW. Radionecrosis of the mandibula : a retrospective analysis of the incidence and risk factors. *Radiother Oncol* 1995 ;36 : 94-100

Goldberg. Os des maxillaires et de la mandibule. *Encyclo Méd Chir* (Elsevier, Paris) chirurgie buccale 2015.

Goldwasser BR, Chuang SK, Kaban LB. Risk factor assessment for the development of osteoradionecrosis. *J Oral Maxillofac Surg* 2007 ;65 :2311-6

Guédon C, de Vernejoul MC, Gehanno P, Baron R, Soussaline M. Aspects biologiques des greffes osseuses et des transferts osseux vascularisés. *Ann Chir Plast Esthet* 1984 ;29 :322-8

Guédon C. Microchirurgie reconstructrice cervico-faciale. *Encyclo Méd Chir* (Elsevier, Paris) Techniques chirurgicales-Tête et cou 1997 : 46-555

Guelinckx PJ, Boeckx WD, Fossion E, Gruwez JA. Scanning electron microscopy of irradiated recipient blood vessels in head and neck free flaps. *Plast Reconstruct Surg* 1984 ;74 :217-226

Gujral DM, Shah BN, Chahal NS, Bhattacharyya S, Hooper J, Senior R, Harrington KJ, Nutting CM. Carotid intima-media thickness as a marker of radiation-induced carotid atherosclerosis. *Radiotherapy and Oncology* 2016 ;118 :323-329

Halak M, Fajer S, Ben-Meir H, Loberman Z, Weller B, Karmeli R. Neck Irradiation : a Risk Factor for Occlusive Carotid Artery Disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2002 ;23 :299-302

Harari PM, Huang S. Head and neck cancer as a clinical model for molecular targeting of therapy : combining EGFR blockade with radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001 ; 49 : 427-33

Hermans R, Fossion E, Ioannides C, Van den BW, Ghekiere J, Baert AL. CT findings in osteoradionecrosis of the mandibule. *Skeletal Radiol* 1996 ;25 :31-6

INCa. La situation de la radiothérapie en 2011, 2012.

INCa. La situation du cancer en France en 2012. Institut national du cancer, 2012.

INCa. Les Cancers en France/ édition 2014, 2015.

Jackson RS, Voss SG, Wilson ZC, Remmes NB, Stalboerger PG, Keeney MG, Moore EJ, Janus JR. An Athymic Rat Model for Mandibular Osteoradionecrosis Allowing for Direct Translation of Regenerative Treatments. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2015 Oct ;153 :526-531

Janus JR, Jackson RS, Lees KA, Voss SG, Wilson ZC, Remmes NB, Keeney MG, Garcia JJ, San Marina S. Human Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells for Osseous Rehabilitation of Induced Osteoradionecrosis : A Rodent Model. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2017 ;156 :616-621

Jenkins M, Alexander JW, MacMillan BG, Waymack JP, Kopcha R. Failure of topical steroids and vitamin E to reduce postoperative scar formation following reconstructive surgery. *J Brun Care Rehabil* 1986 ;7 :309-14

Jin IG, Kim JH, Wu HG, Kim SK, Park Y, Hwang SJ. Effect of bone marrow-derived stemm cells and bone morphogenetic protein-2 on treatment of osteoradionecrosis in a rat model. *J Craniomaxillofac Surg* 2015 Oct ;43 :1478-1486

Kam MK, Leung SF, Zee B et al. Impact of intensity-modulated radiotherapy (IMRT) on salivary gland function in early-stage nasopharyngeal carcinoma (NPC) patients: prospective randomized study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005 ;23 : Abstract 5501

Kansy K, Mueller AA, Mücke T, Kopp JB, Koersgen F, Wolff KD, Hölzle R, Pradel W, Schneider M, Kolk A, Smeets R, Acero J, Hoffman J, DÖSAK Collaborative Group for Microsurgical Reconstruction. Microsurgical reconstruction of head and neck – Currents concepts of maxillofacial surgery in Europe. *J Craniomaxillofac Surg* 2014 ;42 : 1610-1613

Keene HJ, Daly T, Brown LR, Dreizen S, Drane JB, Horton IM et al. Dental caries and streptococcus mutans prevalence in cancer patients with irradiation-induced xerostomia : 1-3 years after radiotherapy. *Caries Res* 1981 ;15 :416-27

Kelishadi SS, St-Hilaire H, Rodriguez ED. Is Simultaneous Surgical Management of Advanced Cranio-facial Osteoradionecrosis Cost-Effective ? *Plast Reconst Surg* 2009 ;103 : 1010-1017

Kilicaslan B, Piskin GD, Susam I, Dursun H, Ozdogan O. Effect of radiotherapy on impaired aortic elasticity and stiffness in patients with breast cancer. *Angiology* 2014 ;65 :643-648

Kluth EV, Jain PR, Stuchell RN et Frich JC. A study of factors contributing to the development of osteoradionecrosis of the jaws. *J Prosthet Dent* 1988 ;59 :194-201

Kuhnt T, Stang A, Wienke A, Vordermark D, Schweyen R, Hey J. Potential risk factors for jaw osteoradionecrosis after radiotherapy for head and neck cancer. *Radiat Oncol* 2016 Jul 30 ; 11 :101

Lacau St Guily J, Périé S. Actualités des cancers des voies aérodigestives supérieures. *Bull Cancer* 2006 ; 93 : 1-9

Lee M, Chin RY, Eslick GD, Sritharan N. Outcomes of microvascular free flap reconstruction for mandibular osteoradionecrosis : A systematic review. *Journal of Cranio-Maxillo-facial Surgery* 2015 ; 43 : 2026-2033

Lengele B, Testelin S, Bayet B, Devauchelle B. Total lower lip functional reconstruction with a prefabricated gracilis muscle free flap. *Int J of Oral and Maxillofac Surg* 2004 ; 33 :396-401

Li Y, Taylor JM, Ten Haken RK, Eisbruch A. The impact of dose on parotid salivary recovery in head and neck cancer patients with radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007 ;67 :660-9

Lin Z, Fateh A, Salem DM, Intini G. Periosteum : biology and applications in craniofacial bone regeneration. *Crit Rev Oral Biol Med* 2014 ;93 :109-16

Lozza L, Tana S, de Maria M. Ostéoradionécroses de la mandibule après curiethérapie pour le traitement des cancers de la cavité buccale :expérience de l'institut national des tumeurs de Milan. Actualités de carcinologie cervico-faciale (Masson, Paris),N°21, 1995, 121-125

Mader JT, Brown GL, Gluckian JC, Wells CH , Reinarz JA. A mechanism for the amelioration by hyperbaric oxugen of experimental staphylococcal osteomyelitis in rabbits. *J Infect Dis* 1980 ;142 :915-22

Madrid C, Abarca M, Bouferrache K. Osteoradionecrosis : An update. *Oral Oncology* 2010 ; 46 :471-474

Maier A, Gaggl A, Klemen H, Santler G, Anegg U, Fell B. Review of severe osteoradionecrosis treated by surgery alone or surgery with postoperative hyperbaric oxygenation. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2000 ;38 :173-176

Mainous E, Boynel J, Hart G. Elimination of sequestrum and healing of osteonecrosis of the mandibule after hyperbaric oxygen therapy. *J Oral Surg* 1973 ; 31 :336-339

Manimaran K, Sankaranarayanan S, Ravi VR, Elangovan S, Chandramohan M, Mahendra Perumal S. Treatment of osteoradionecrosis of mandible with bone marrow concentrate and dental pulp stem cells. *Ann Maxillofac Surg* 2014 ;4 :189-192

Martin D, Bitonti-Grillo C, De Biscop J et al. Mandibular reconstruction using a free vascularised osteocutaneous flap from the interne condyle of the femur. *Br J Plast Surg* 1991 ; 44 :397-402

Marx RE. A new concept in the treatment of osteoradionecrosis. *J Oral Maxillofac Surg* 1983 ; 41 :351-7

Marx RE et Johnson RP. Studies in the radiobiology of osteoradionecrosis and their clinical significance. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1987 ;64 :379-390

Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws : a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003 ;61 :1115-7

Mendonça JJ et Juiz-Lopez P. Regenerative Facial Reconstruction of Terminal Stage Osteoradionecrosis and Other Advanced Craniofacial Diseases with Adult Cultured Stem and Progenitor Cells. *Plast Reconstr Surg* 2010 ; 5 :1699-1709

Mercier R, Vanneuville G, Jourde J, Péri G, Patouillard P. Study of the lines of force of the cortex of the mandible by the method of colored fissuration lines. *C R Assoc Anat* 1970 ;149 :902-13

Merrot O, Vacher C, Merrot S, Godlewski G, Frigard B, Goudot P. Changes in the edentate mandible in the elderly. *Surg Radiol Anat* 2005 ; 27 :265-70

Meyer I. Infection diseases of the jaws. *J Oral Surg* 1970 ; 28 : 17-26

Milisakh ON, Wallace DI, Kriet JD, Tsue TT, Girod DA. The role of the osteocutaneous radial forearm free flap in the treatment of mandibular osteoradionecrosis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005 ;133 :80-83

Miura Y. Oxidative stress radiation-adaptative responses, and aging. *J Radiat Res* 2004 ;45 :357-72

Morgan WF. Non-targeted and delayed effects of exposure to ionizing radiation : I radiation-induced genomic instability and bystander effects in vitro. *Radiat Res* 2003 ;159 : 567-80

Morgan WF. Non-targeted and delayed effects of exposure to ionizing radiation : II radiation-induced genomic instability and bystanders effects in vivo, clastogenic factors and transgenerational effects. . *Radiat Res* 2003 ;159 : 581-96

Murray CG, Herson J, Daly TE et Zimmerman S. Radiation necrosis of the mandible : a 10 year study. Part I. Factors influencing the onset of necrosis. *Radiation Oncology Biology* 1980 ;6 : 543-548

Murray CG, Herson J, Daly TE, Zimmerman S. Radiation necrosis of the mandible :a 10 year study. Part II. Dental factors ; onset, duration and management of necrosis. *Radiation Oncology Biology* 1980 ;6 :549-553

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

Nayler GL, Firmin DN, Longmore DB. Blood flow imaging by cine magnetic resonance. *J Comput Assist Tomogr* 1986 ; 10 : 715-722

Niewald M, Barbie O, Schnabel K, Engel M, Schedler M, Nieder C et al. Risk factors and dose-effect relationship for osteoradionecrosis after hyperfractionated and conventionally fractionated radiotherapy for oral cancer. *Br J Radiol* 1996 ;69 :847-51

Nolen D, Cannady SB, Wax MK, Scharpf J, Puscas L, Esclamado RM. Comparaison of complications in free flap reconstruction for osteoradionecrosis in patients with or without hyperbaric oxygen therapy. *Head and Neck* 2014 ; 36 :1701-1704

Oka K, Oka S, Hosokawa R, Bringas Jr P, Brockhoff HC 2nd, Nonaka K et al. TGF- β mediated Dlx5 signaling plays a crucial rôle in osteo-chondroprogenitor cell lineage determination during mandibule development. *Dev Biol* 2008 ;321 :303-9

Ollier L. Traité expérimental et clinique de la régénération des os et de la production artificielle du tissu osseux. (*Masson, Paris*) 1867

Olmi P, Cellai E, Chiavacci A, Fallai C. Accelerated fractionation in advanced head and neck cancer : results and analysis of late sequelae. *Radiother Oncol* 1990 ;17 :199-207

Owosho AA, Tsai CJ, Lee RS, Freymiller H, Kadempour A, Varthis S, Sax AZ, Rosen EB, Yom SK, Randazzo J, Drill E, Riedel E, Patel S, Lee NY, Huryn JM, Estilo CL. The prevalence and risk factors associated with osteoradionecrosis of the jaw in oral and oropharyngeal cancer patients treated with intensity-modulated radiation therapy (IMRT) : the Memorial Sloan Kettering Cancer Center experience. *Oral Oncol* 2017 Jan ;64 :44-51

Pagé G. Quantification et caractérisation des écoulements sanguins dans l'arborescence vasculaire de la région cervico-faciale par IRM de flux : évaluation et application. Thèse de doctorat en Physique. UPJV 2016

Paiva FF, Tannus A, Silva AC. Measurement of cerebral perfusion territories using arterial spin labelling. *NMR Biomed* 2007 ;20 :633-642

Pasquier D, Hoelscher T, Schmutz J, Dische S, Mathieu D, Baumann M. Hyperbaric oxygen therapy in the treatment of radio-induced lesions in normal tissues : a review. *Radiother Oncol* 2004 ;72 :1-13

Pelc NJ, Sommer FG, Li KC, Brosnan TJ, Herlkens RJ, Enzmann DR. Quantitative magnetic resonance flow imaging. *Magn Reson Q* 1994 ; 10 : 125-147
Pitak-Arnnop P, Sader R, Dhanuthai K, Masaratana P, Bertolus C, Chaine A, Bertrand J-C, Hemprich A. Management of osteoradionecrosis of the jaws : An analysis of evidence. *EJSO* 2008 ; 1123-1134

Pomahac B, Lengele B, Ridgway EB, Matros E, Andrews BT, Cooper JS, Kutz R, Pribaz JJ. Vascular considerations in composite midfacial allotransplantation. *Plast Reconstr Surg* 2010 ; 125 : 517-22

Rackett SC, Jill Rothe M, Grant-Kels JM. Diet and dermatology. *J Am Acad Dermatol* 1993 ;29 :447-61

Raoul G, Maes JM, Pasquier D, Nicola J, Ferri J. Ostéoradionécroses des maxillaires (maxillaire et mandibulaire) *Encyclo Med Chir de médecine buccale* (Elsevier, Paris) 2016

Régaud C. Sur la sensibilité du tissu osseux normal vis-à-vis des radiations X et Y, et sur le mécanisme de l'ostéoradionécrose. *Comptes rendus des séances de la Société de biologie et de ses filiales* 1-1604 (1922)

Reina N et Laffosse JM. Biomécanique de l'os, application au traitement et à la consolidation des fractures. *Encyclo Méd Chir* (Elsevier, Paris) Appareil locomoteur 2014

Reuther T, Schuster T, Mende U, Kübler A. Osteoradionecrosis of the jaws as a side effect of radiotherapy of head and neck tumor patients-a report of thirty year retrospective review. *Int J of Oral and Maxillofac Surg* 2003 ; 32 :289-295

Rice N, Polyzois I, Ekanayake K, Omer O, Stassen LFA. The management of osteoradionecrosis of jaws – A review. *The Surgeon* 2015 ;101-109

Robard L, Louis MY, Blanchard D, Babin E, Delanian S. Medical treatment of osteoradionecrosis of the mandible by PENTOCLO : preliminary results. *Eur An of Otorhinolaryngo, Head and neck Diseases* 2014 ; 131 :333-338

Roesink JM, Moerland MA, Battermann JJ, Hordijk GJ, Terhaard CH. Quantitative dose-volume response analysis of changes in parotid gland function after radiotherapy in the head-and-neck region. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001 ;51 :938-46

Russel RC. Effects of tension on microvascular anastomoses. *Surg Forum* 1982 ;33 :562

Saka B, Wree A, Anders L, Gundlach KH. Experimental end comparative study of the blood supply to the mandibular cortex Gottingen minipigs and in man. *J of Cranio-Maxillofac Surg* 2002 ;30 : 219-225

Sanger JR, Matloub HS, Yousif NJ, Larson DL. Management of osteoradionecrosis of the mandible. *Clin Plast Surg* 1993 ;20 :517-530

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

Shaha AR, Cordeiro PG, Hidalgo DA, Spiro RH, Strong EW, Zlotolow I. Resection and immediate microvascular reconstruction in the management of osteoradionecrosis of mandible. *Head Neck* 1997 ;19 :406-411

Silvestre-Rangil J et Silvestre FJ. Clinico-therapeutic management of osteoradionecrosis : A literature review and update. *Med Oral* 2009

Société Française de Radiothérapie Oncologique, Guide des procédures de Radiothérapie Externe 2007

Store G, Boysen M. Mandibular osteoradionecrosis : clinical behaviour and diagnostic aspects. *Clin Otolaryngol* 2000 ; 25 :378-84

Store G, Boysen M, Skelbred P. Mandibular osteoradionecrosis : reconstructive surgery. *Clin Otolaryngol* 2002 ;27 :197-203

Store G et Boysen M. Mandibular access osteotomies in oral cancer. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2005 ;67 :326-30

Teng MS, Furtran ND. Osteoradionecrosis of the mandible. *Curr Opin Otolaryngol Head and Neck Surg* 2005 ;13 :217-21

Thariat J, Ramus L, Odin G, Vincent S, Darcourt V, Orlanducci MH, Dassonville O, Lacour A, Marcy PY, Cagnol G, Malandain G. Dentalmaps : un outil pratique pour chirurgiens dentistes et radiothérapeutes pour l'estimation de la dose reçue aux dents, mandibule et maxillaire et du risque de complications postradiques en cas de soins dentaires. *Cancer/Radiothérapie* 2011 ;15 :683-690

Thariat J, Ramus L, Darcourt V, Marcy PY, Guevara N, Odin G et al. Compliance with fluoride custom trays in irradiated head and neck cancer patients. *Support Care Cancer* 2012 ;20 :1811-4

Thomas E, Forbus WD. Irradiation injury to aorta and the lung. *AMA Arch Pathol* 1959 ;67 :256-63

Tominaga H, Kodama S, Matsuda N, Suzuki K, Watanabe M. Involvement of reactive Oxygen Species (ROS) in the induction of genetic instability by radiation. *J Radiat Res* 2004 ;45 :181-8

Tsai CJ, Hofstede TM, Sturgis EM, Garden AS, Linberg ME, Weis Q et al. Osteoradionecrosis and radiation dose to the mandible in patients with oropharyngeal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013 ;85 :415-20

Urken ML, Cheney ML, Sullivan MJ, Biller HF. Atlas of Regional and Free Flaps for Head and Neck Reconstruction (Raven Press, New York) 1995

Urken ML, Weinberg H, Vickery C, Buchbinder D, Lawson W, Biller HF. Oromandibular reconstruction using microvascular composite free flaps. Report of 71 cases and new classification scheme for bony, soft-tissue, and neurologic defects. *Arch Otolaryngol Head neck Surg* 1991 ; 117 :733-44

Van den Broek GB et al. Relationship between clinical factors and the incidence of toxicity after intra-arterial chemoradiation for head and neck cancer. *Radiother Oncol* 81, 143-150 (2006)

Van Laar PJ, van der Grond J, Hendrikse J. Brain perfusion territory imaging :methods and clinical applications of selective arterial spin labelling MR imaging. *Radiology* 2008 ;246 :354-364

Van Merkesteyn JP, Bakker DJ, Borgmeijer-Hoelen AM. Hyperbaric oxygen treatment of osteoradionecrosis of the mandible. Experience in 29 patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1995 ; 80 :12-6

Vokes EE, Weichselbaum RR, Lippman SM, Hong WK. Head and neck cancer. *N Engl J Med.* 1993 Jan 21 ;328(3) :184-94

Wei FC et Mardini S. Flaps and reconstructive Surgery. (Edition Saunders) 2009 :339-357

Withers HR, Peters LP, Taylor JM. Late normal tissue sequelae from radiation therapy for carcinoma of the tonsil: patterns of fractionation study of radiobiology. *Int J Radiat Oncol Phys* 1995 ;33 :563-8

Wolden SL, Zelefsky MJ, Hunt MA et al. Failure of the 3D conformal boost to improve radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001 ;49 :1229-34

Wolff KD and Hölzle R. Raising of Microvascular Flaps 2nd ed. (Edition Springer-Verlag, Berlin Heidelberg) 2011

Wolters U, Wolf T, Stutzer H, Schoder T. ASA classification and perioperative variables as predictors of postoperative outcome. *Br J Anesth* 1996 ;77 :217-222

Wong JK, Wood RE, McLean M. Conservative management of osteoradionecrosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997 ; 84 :16-21

Wu B, Wang X, Guo J, Xie S, Wong EC, Zhang J, Jiang X, Fang J. Collateral circulation imaging :MR perfusion territory arterial spin labelling at 3T. *ANJR Am J Neuroradiol* 2008 ;29 :1855-1860

Xu J, Zheng Z, Fang D, Gao R, Liu Y, Fan Z, Zhang C, Shi S, Wang S. Mesenchymal stromal cell-based treatment of jaw osteoradionecrosis in Swine. *Cell Transplant* 2012 ;21 :1679-1686

Yancopoulos GD, Davis S, Gale NW, Rudge JS, Wiegand SJ, Holash J. Vascular-specific growth factors and blood vessel formation. *Nature* 2000 ; 407 :242-248

Yu H, Shen SG, Wang X, Zhang L, Zhang S. The indication and application of computer-assisted navigation in oral and maxillo-facial surgery-Shanghai's experience based on 104 cases. *J of CranioMaxillofac Surg* 2013 ;41 :770-774

Yu HB, Li B, Zhang L, Shen SG, Wang XD. Computer-assisted surgical planning and intraoperative navigation in the treatment of condylar osteochondroma. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2015 ;44 :113-118

Zhang C, Sun H, Xu L, Li T, He Y, Yang W, Hu Y, Yang X, Zhang Z. Microsurgical free flap reconstructions of the head and neck region : Shanghai experience of 34 years and 4640 flaps. *Int. J. Oral Maxillofac Surg* 2015 ; 44 :675-684

Zinberg EM, Choo DI, Zotter LA. Effect of heparinised irrigating solutions on patency of experimental anastomoses. *Microsurgery* 1989 ;10 :103-105

Mandibular osteoradionecrosis : from revascularization surgery to regenerative surgery.

Jérémie Bettoni

Abstract

Mandibular osteoradionecrosis is a iatrogenic affection induced by radiotherapy that affects 5 to 10% of patients irradiated in the head and neck area. Its unpredictability and aggressivity towards multiple tissues contrasts with its anatomopathologic benign nature. This paradox between histology and clinical signs begs the question of which therapeutical way to follow, posing the dilemma between radical and conservative treatment.

For over 20 years, the Department of maxillofacial Surgery of Amiens preconizes a surgical technique of early revascularization, on the basis of the observation that inadequate management causes increase in secondary iatrogenic risk on one hand, and the belief that microanastomosed free-flap offers a biological dimension to the treatment of osteoradionecrosis on the other hand.

Thanks to a retrospective study from 2003 to 2013, continuing a project previously initiated in 1992, the analysis of 119 cases of mandibular osteoradionecrosis surgically managed by immediate reconstruction by micro-anastomosed free-flap, has made it possible to objectify a 94% success rate with major and minor complications rates of 10% and 39% respectively. Bringing proof of the superiority of revascularization surgery, the author identifies the main surgical indications (mucosal lesion over 1cm in diameter, skin involvement, weakening of the mandibular infrastructure or failure of the conservative approach) and the practicalities limiting iatrogenic effects of surgery on an irradiated tissue.

Besides function restoration, the addition of native tissue in an irradiated environnement seems to rectify the vascular and cellular imbalance, pathognomonic for osteoradionecrosis phenomenons. Revascularization reconstructive surgery becomes, therefore, regenerative surgery.

Key words

Osteoradionecrosis – Free Flap – Radiotherapy – Revascularization –
Reconstruction - Regeneration

Ostéoradionécrose mandibulaire : d'une chirurgie de revascularisation à une chirurgie régénératrice

Jérémie Bettoni

Résumé

L'ostéoradionécrose mandibulaire est une affection iatrogène post radique, touchant entre 5% et 10% des patients irradiés de la tête et du cou. Son imprévisibilité et son agressivité pluritissulaire contraste avec sa bénignité anatomopathologique. Ce paradoxe clinico-histologique interroge sur l'attitude thérapeutique à adopter, dilemme entre une prise en charge radicale ou conservatrice.

Depuis plus de 20 ans, le service de chirurgie maxillo-faciale d'Amiens préconise une chirurgie dite de revascularisation précoce issue d'un constat où une prise en charge inadaptée présente un accroissement du risque iatrogène secondaire et d'une conviction où la reconstruction par lambeau libre microanastomosé offre une dimension biologique dans le traitement de l'ostéoradionécrose.

Grâce à une étude rétrospective, entre 2003 et 2013 venant compléter un précédent travail initié en 1992, l'analyse de 119 prises en charge chirurgicales d'ostéoradionécrose mandibulaire avec reconstruction immédiate par lambeau microanastomosé, a permis d'objectiver un taux d'efficacité de 94% avec des taux de complications majeures et mineures de 10% et 39%. Apportant la preuve de la supériorité de la chirurgie de revascularisation, l'auteur identifie ses principales indications (lésion muqueuse supérieure à 1cm, atteinte cutanée, fragilisation de l'infrastructure mandibulaire ou échec de la stratégie conservatrice) et ses modalités limitant la iatrogénicité de la chirurgie en terrain irradié.

Outre la restitution de la fonction, l'apport de tissu natif au sein d'un environnement radique séquellaire semble permettre de corriger le déséquilibre vasculaire et cellulaire pathognomonique des phénomènes ostéoradionécrotiques. La chirurgie reconstructrice dite de revascularisation devient, par conséquent, chirurgie régénératrice.

Mots clefs

Ostéoradionécrose – Lambeau libre – Radiothérapie – Revascularisation – Reconstruction - Régénération