



**UNIVERSITÉ DE STRASBOURG**

**FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTE**

ANNÉE : 2024

N° : 157

**THÈSE  
PRÉSENTÉE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

Diplôme d'État

Mention : Chirurgie maxillo-faciale

PAR

**SCHOEB Théophile**

Né le 2 mai 1996, à Besançon

***L'ostéoradionécrose mandibulaire : Analyse comparative des aspects cliniques et thérapeutiques en fonction du profil évolutif.***

Président de thèse : Frédéric BODIN, PU-PH

Directeur de thèse : Simone ZINK, PH



**UNIVERSITÉ DE STRASBOURG**

**FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTE**

ANNÉE : 2024

N° : 157

**THÈSE  
PRÉSENTÉE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

Diplôme d'État

Mention : Chirurgie maxillo-faciale

PAR

**SCHOEB Théophile**

Né le 2 mai 1996, à Besançon

**L'ostéoradionécrose mandibulaire : Analyse comparative des aspects cliniques et thérapeutiques en fonction du profil évolutif.**

Président de thèse : Frédéric BODIN, PU-PH

Directeur de thèse : Simone ZINK, PH



## FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTÉ

Edition SEPTEMBRE 2023  
Année universitaire 2023-2024

- **Président de l'Université** M. DENEKEN Michel
- **Doyen de la Faculté** M. SIBILIA Jean
- **Première Vice Doyenne de la Faculté** Mme CHARLOUX Anne
- **Doyens honoraires :** (1983-1989) M. MANTZ Jean-Marie
- (1989-1994) M. VINCENDON Guy
- (1994-2001) M. GERLINGER Pierre
- (2001-2011) M. LODES Bertrand
- **Chargé de mission auprès du Doyen** M. VICENTE Gilbert
- **Responsable Administratif** M. STEEGMANN Geoffroy



HOPITAUX UNIVERSITAIRES  
DE STRASBOURG (HUS)  
**Directeur général : N...**

### A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE

MANDEL Jean-Louis Chaire "Génétique humaine" (à compter du 01.11.2003)

### A2 - MEMBRE SENIOR A L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DE FRANCE (I.U.F.)

BAHRAM Séiamak Immunologie biologique  
DOLLFUS Héléne Génétique clinique

### A3 - PROFESSEUR(E)S DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (PU-PH)

NOM et Prénoms	CS <sup>2</sup>	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
ADAM Philippe	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Hospitalisation des Urgences de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
ADDEO Pietro	NRPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation/HP	53.02 Chirurgie générale
AKLADIOS Cherif	NRPô CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : <b>Gynécologie-Obstétrique</b>
ANDRES Emmanuel	RPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNE D) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	53.01 Option : médecine Interne
ANHEIM Mathieu	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
Mme ANTAL Maria Cristina	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre • Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme ANTONI Delphine	NRPô	• Pôle d'Imagerie - Service de Radiothérapie / ICANS	47.02 Cancérologie ; <b>Radiothérapie</b>
ARNAUD Laurent	NRPô NCS	• Pôle MIRENED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
BACHELLIER Philippe	RPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation/HP	53.02 Chirurgie générale
BAHRAM Seiamak	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil - Institut d'Hématologie et d'Immunologie / Hôpital Civil / Faculté	47.03 Immunologie (option biologique)
BAUMERT Thomas	NRPô CS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Institut de Recherche sur les Maladies virales et hépatiques/Fac	52.01 Gastro-entérologie ; <b>hépatologie</b> Option : hépatologie
Mme BEAU-FALLER Michèle	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
BEAUJEU Rémy	NRPô	• Pôle d'Imagerie - CME / Activités transversales • Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hôpital de Hautepierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
BERNA Fabrice	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie Option : <b>Psychiatrie d'Adultes</b>
BERTSCHY Gilles	RPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
BIERRY Guillaume	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie II - Neuroradiologie-imagerie ostéoarticulaire-Pédiatrie/HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
BILBAULT Pascal	RPô CS	• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / HP	48.02 Réanimation ; <b>Médecine d'urgence</b> Option : médecine d'urgence
BLANC Frédéric	NRPô NCS	• Pôle de Gériatrie - Service Evaluation - Gériatrie - Hôpital de la Robertsau	53.01 Médecine interne ; addictologie Option : gériatrie et biologie du vieillissement
BODIN Frédéric	NRPô NCS	• Pôle de Chirurgie Maxillo-faciale, morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et maxillo-faciale / Hôpital Civil	50.04 <b>Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique</b> ; Brûlologie
BONNEMAINS Laurent	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 - Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
BONNOMET François	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre inférieur / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
BOURCIER Tristan	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie

NOM et Prénoms	CS <sup>2</sup>	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
BOURGIN Patrice	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie - Unité du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme BRIGAND Cécile	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
BRUANT-RODIER Catherine	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / HP	50.04 Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
Mme CAILLARD-OHLMANN Sophie	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Dialyse et Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
CASTELAIN Vincent	NRPô NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Haute-pierre	48.02 Réanimation
Mme CEBULA Héliène	NRPô NCS	• Pôle Tête-Cou - Service de Neurochirurgie / HP	49.02 Neurochirurgie
CHAKFE Nabil	NRPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale NHC	51.04 <b>Chirurgie vasculaire</b> ; médecine vasculaire Option : chirurgie vasculaire
CHARLES Yann-Philippe	NRPô NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOUX Anne	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
Mme CHARPIOT Anne	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
Mme CHENARD-NEU Marie-Pierre	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre supérieur / HP	42.01 Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier	NRPô NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01 <b>Anesthésiologie-Réanimation</b> ; Méd. d'urgence (opt. Anesthésiologie-Réanimation - Type clinique)
COLLONGUES Nicolas	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP	49.01 Neurologie
CRIBIER Bernard	NRPô CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermatolo-Vénérologie
de BLAY de GAIX Frédéric	RPô CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
de SEZE Jérôme	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Centre d'Investigation Clinique (CIC) - AX5 / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
DEBRY Christian	RPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
DERUELLE Philippe	RPô NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Haute-pierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique; gynécologie médicale: option gynécologie-obstétrique
Mme DOLLFUS-WALTMANN Héliène	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Haute-pierre	47.04 Génétique (type clinique)
EHLINGER Matthieu	NRPô NCS	• Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du membre inférieur / HP	50.02 Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme ENTZ-WERLE Natacha	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
Mme FACCA Sybille	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôpital de Haute-pierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAFI-KREMER Samira	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
FAITOT François	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
FALCOZ Pierre-Emmanuel	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
FORNECKER Luc-Matthieu	NRPô NCS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.01 <b>Hématologie</b> ; Transfusion Option : Hématologie
FOUCHER Jack	NRPô NCS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
GALLIX Benoît	NCS	• IHU - Institut Hospitalo-Universitaire - Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale
GANGI Afshin	RPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GARNON Julien	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David	NRPô NCS	• Pôle des Spécialités Médicales - Ophthalmologie / SMO - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophthalmologie
GENY Bernard	NRPô CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GEORG Yannick	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 <b>Chirurgie vasculaire</b> ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
GICOUEL Philippe	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital de Haute-pierre	54.02 Chirurgie infantile
GOICHOT Bernard	NRPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et de nutrition / HP	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme GONZALEZ Maria	NRPô CS	• Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail/HC	46.02 Médecine et santé au travail

NOM et Prénoms	CS <sup>2</sup>	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
GOTTENBERG Jacques-Eric	NRPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
HANSMANN Yves	RPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / NHC	45.03 Option : Maladies infectieuses
Mme HELMS Julie	NRPô NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Médecine Intensive-Réanimation
HIRSCH Edouard	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
IMPERIALE Alessio	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
ISNER-HOROBETI Marie-Eve	RPô CS	• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 <b>Médecine Physique et Réadaptation</b>
JAULHAC Benoît	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : <b>Bactériologie</b> -virologie (biologique)
Mme JEANDIDIER Nathalie	NRPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme JESEL-MOREL Laurence	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
KALTENBACH Georges	RPô CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau - Secteur Evaluation - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau	53.01 Option : gériatrie et biologie du vieillissement
Mme KESSLER Laurence	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie/ Méd. B / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KESSLER Romain	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
KINDO Michel	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme KORGANOW Anne-Sophie	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
KREMER Stéphane	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service Imagerie II - Neuroradio Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
KUHN Pierre	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II)/HP	54.01 Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel	RPô NCS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.02 Option : Cancérologie (clinique)
Mme LALANNE Laurence	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service d'Addictologie / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; <b>Addictologie</b> (Option : Addictologie)
LANG Hervé	NRPô NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
LAUGEL Vincent	RPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
Mme LEJAY Anne	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale cardiovasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de Transplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
LE MINOR Jean-Marie	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'Imagerie Ostéoarticulaire et interventionnelle/HP	42.01 <b>Anatomie</b>
LESSINGER Jean-Marc	RPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie générale et spécialisée / LBGS / NHC - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / Haute-pierre	82.00 Sciences Biologiques de Pharmacie
LIPSKER Dan	NRPô NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-vénérologie
LIVERNEAUX Philippe	RPô NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôpital de Haute-pierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
MALOUF Gabriel	NRPô NCS	• Pôle d'Onco-hématologie - Service d'Oncologie médicale / ICANS	47.02 <b>Cancérologie</b> ; Radiothérapie Option : Cancérologie
MARTIN Thierry	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme MASCAUX Céline	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 <b>Pneumologie</b> ; Addictologie
Mme MATHÉLIN Carole	NRPô CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sénologie / ICANS	54.03 <b>Gynécologie-Obstétrique</b> ; Gynécologie Médicale
MAUVIEUX Laurent	NRPô CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Haute-pierre - Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01 <b>Hématologie</b> ; Transfusion Option Hématologie Biologique

NOM et Prénoms	CS <sup>2</sup>	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe	NRPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MENARD Didier	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
MERTES Paul-Michel	RPô CS	• Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / NHC	48.01 Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte)
MEYER Alain	NRPô NCS	• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
MEYER Nicolas	NRPô NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôpital Civil	46.04 Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique)
MEZIANI Ferhat	NRPô CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
MONASSIER Laurent	NRPô CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Labo. de Neurobiologie et Pharmacologie cardio-vasculaire- EA7295/ Fac	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
MUTTER Didier	RPô NCS	• Pôle Hépto-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / NHC	52.02 Chirurgie digestive
NAMER Izzie Jacques	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
NOEL Georges	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de radiothérapie / ICANS	47.02 Cancérologie , <b>Radiothérapie</b> Option Radiothérapie biologique
NOLL Eric	NRPô NCS	• Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - HP	48.01 Anesthésiologie-Réanimation
OHANA Mickael	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
OHLMANN Patrick	RPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme OLLAND Anne	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie Thoracique - Service de Chirurgie thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme PAILLARD Catherine	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
PELACCIA Thierry	NRPô NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR - Centre de formation et de recherche en pédagogie des sciences de la santé / Faculté	48.05 Réanimation , <b>Médecine d'urgence</b> Option : Médecine d'urgences
Mme PERRETTA Silvana	NRPô NCS	• Pôle Hépto-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick	NRPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie Digestive
PETIT Thierry	CDp	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 <b>Cancérologie</b> ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
PIVOT Xavier	NRPô NCS	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 <b>Cancérologie</b> ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien	NRPô CS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale / Haute-pierre	48.01 <b>Anesthésiologie-réanimation</b> ; Médecine d'urgence (option clinique)
PRADIGNAC Alain	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et nutrition / Hôpital de Haute-pierre	44.04 Nutrition
PROUST François	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Haute-pierre	49.02 Neurochirurgie
RAUL Jean-Sébastien	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
REIMUND Jean-Marie	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Option : Gastro-entérologie
RICCI Roméo	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Département Biologie du développement et cellules souches / IGBMC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge	NRPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
ROMAIN Benoît	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme ROSSIGNOL-BERNARD Sylvie	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
Mme ROY Catherine	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (opt. clinique)
SANANES Nicolas	NRPô NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / HP	54.03 <b>Gynécologie-Obstétrique</b> ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique

NOM et Prénoms	CS <sup>2</sup>	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
SAUER Arnaud	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SAULEAU Erik-André	NRPô NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC	46.04 Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique)
SAUSSINE Christian	RPô CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
Mme SCHATZ Claude	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
Mme SCHLUTH-BOLARD Caroline	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
SCHNEIDER Francis	NRPô CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Haute-pierre	48.02 Réanimation
Mme SCHRÖDER Carmen	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / HC	49.04 <b>Pédopsychiatrie</b> ; Addictologie
SCHULTZ Philippe	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
SERFATY Lawrence	NRPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive/HP	52.01 Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie Option : <b>Hépatologie</b>
SIBILIA Jean	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
STEPHAN Dominique	NRPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service des Maladies vasculaires-HTA-Pharmacologie clinique/NHC	51.04 Option : Médecine vasculaire
Mme TALON Isabelle	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital de Haute-pierre	54.02 Chirurgie infantile
TELETIN Marius	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
Mme TRANCHANT Christine	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
VEILLON Francis	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michel	NRPô NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Département de Santé Publique / Secteur 3 - Epidémiologie et Economie de la Santé / Hôpital Civil • Laboratoire d'Epidémiologie et de santé publique / HC / Faculté	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
VIDAILHET Pierre	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie d'Urgences, de liaison et de Psychotraumatologie / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
VIVILLE Stéphane	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales / Faculté	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VOGEL Thomas	NRPô CS	• Pôle de Gériatrie - Service de soins de suite et réadaptation gériatrique/Hôpital de la Robertsau	51.01 Option : Gériatrie et biologie du vieillissement
WEBER Jean-Christophe Pierre	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01 Option : Médecine Interne
WOLF Philippe	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiorganes / HP - Coordonnateur des activités de prélèvements et transplantations des HU	53.02 Chirurgie générale
Mme WOLFF Valérie	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - Unité Neurovasculaire / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie

HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Haute-pierre - NHC : Nouvel Hôpital Civil - PTM = Plateau technique de microbiologie

\* : CS (Chef de service) ou NCS (Non Chef de service hospitalier) - Cspi : Chef de service par intérim - Csp : Chef de service provisoire (un an)

CU : Chef d'unité fonctionnelle

Pô : Pôle RPô (Responsable de Pôle) ou NRPô (Non Responsable de Pôle)

Cons. : Consultanat hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chefferie de service)

Dir : Directeur

#### A4 – PROFESSEUR ASSOCIÉ DES UNIVERSITÉS

NOM et Prénoms	CS <sup>2</sup>	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
CALVEL Laurent	NRPô CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Soins palliatifs / NHC	46.05 Médecine palliative
HABERSETZER François	CS	• Pôle Hépatogastro-digestif - Service de Gastro-Entérologie - NHC	52.02 Gastro-Entérologie
SALVAT Eric	CS	• Pôle Tête-Cou - Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur / HP	48.04 Thérapeutique, Médecine de la douleur, Addictologie

**B1 - MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)**

NOM et Prénoms	CS <sup>2</sup>	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
AGIN Arnaud		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et Médecine nucléaire
Mme AYME-DIETRICH Estelle		• Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / Faculté de Médecine	48.03 <b>Pharmacologie fondamentale</b> ; pharmacologie clinique ; addictologie Option : pharmacologie fondamentale
BAHOUGNE Thibault		• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNE D) - Service d'Endocrinologie, Diabète et Maladies métaboliques / HC	53.01 Option : médecine Interne
BECKER Guillaume		• Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / Faculté de Médecine	48.03 Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
BENOTMANE Ilios		• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
Mme BIANCALANA Valérie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
BLONDET Cyrille		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire (option clinique)
Mme BOICHARD Amélie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
BOUSIGES Olivier		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
BOYER Pierre		• Pôle de Biologie - Institut de Bactériologie / Faculté de Médecine	45.01 Bactériologie- <b>Virologie</b> ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- <b>Virologie</b> biologique
Mme BRU Valérie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme BUND Caroline		• Pôle d'Imagerie - Service de médecine nucléaire et imagerie moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
CARAPITO Raphaël		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie
CAZZATO Roberto		• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
CERALINE Jocelyn		• Pôle de Biologie - Département de Biologie structurale Intégrative / IGBMC	47.02 <b>Cancérologie</b> ; Radiothérapie (option biologique)
CHERRIER Thomas		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
CHOQUET Philippe		• Pôle d'Imagerie - UF6237 - Imagerie Préclinique / HP	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
CLERE-JEHL Raphaël		• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Haute-pierre	48.02 Réanimation
Mme CORDEANU Elena Mihaela		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service des Maladies vasculaires-HTA-Pharmacologie clinique / NHC	51.04 Option : Médecine vasculaire
DALI-YOUCHEF Ahmed Nassim		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
DANION François		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / NHC	45.03 Option : Maladies infectieuses
DEVYS Didier		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme DINKELACKER Véra		• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
DOLLÉ Pascal		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme ENACHE Irina		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / IGBMC	44.02 Physiologie
Mme FARRUGIA-JACAMON Audrey		• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
FELTEN Renaud		• Pôle Tête et Cou - CETD - Centre d'Investigation Clinique (CIC) - AX5 / Hôpital de Haute-pierre	48.04 Thérapeutique, Médecine de la douleur, Addictologie
FILISSETTI Denis	CS	• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
GANTNER Pierre		• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie- <b>Virologie</b> ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- <b>Virologie</b> biologique
GIANNINI Margherita		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GIES Vincent		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
GRILLON Antoine		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : <b>Bactériologie</b> -virologie (biologique)

NOM et Prénoms	CS <sup>2</sup>	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
GUERIN Eric		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
GUFFROY Aurélien		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine interne et d'immunologie clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme HARSAN-RASTEI Laura		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
HUBELE Fabrice		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS - Service de Biophysique et de Médecine Nucléaire / NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
KASTNER Philippe		• Pôle de Biologie - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGBMC	47.04 Génétique (option biologique)
Mme KEMMEL Véronique		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
KOCH Guillaume		- Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine	42.01 Anatomie (Option clinique)
Mme KRASNY-PACINI Agata		• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
Mme LAMOUR Valérie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme LANNES Béatrice		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
LAVAUX Thomas		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire
LECOINTRE Lise		• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-obstétrique
LENORMAND Cédric		• Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
LHERMITTE Benoît		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques
LUTZ Jean-Christophe		• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / Hôpital Civil	55.03 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MIGUET Laurent		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Hautepierre et NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
Mme MOUTOU Céline ép. GUNTNER	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic préimplantatoire / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MULLER Jean		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme NICOLAE Alina		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et Cytologie Pathologiques (Option Clinique)
Mme NOURRY Nathalie		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail / HC	46.02 Médecine et Santé au Travail (option clinique)
PFAFF Alexander		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale /PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie
Mme PITON Amélie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
POP Raoul		• Pôle d'Imagerie - Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hôpital de Hautepierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
PREVOST Gilles		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : <b>Bactériologie</b> -virologie (biologique)
Mme RADOSAVLJEVIC Mirjana		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
Mme REIX Nathalie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC - Service de Chirurgie / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme RIOU Marianne		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
Mme ROLLAND Delphine		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Hautepierre	47.01 <b>Hématologie</b> ; transfusion (type mixte : Hématologie)
Mme ROLLING Julie		• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / HC	49.04 Pédopsychiatrie ; Addictologie
Mme RUPPERT Elisabeth		• Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / HC	49.01 Neurologie
Mme SABOU Alina		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS - Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
SAVIANO Antonio		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie /HP	52.01 Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie
Mme SCHEIDECKER Sophie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique

NOM et Prénoms	CS <sup>2</sup>	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
SCHRAMM Frédéric		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : <b>Bactériologie-virologie</b> (biologique)
Mme SOLIS Morgane		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital de Haute-pierre	45.01 <b>Bactériologie-Virologie</b> ; hygiène hospitalière Option : Bactériologie-Virologie
Mme SORDET Christelle		• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
Mme TALAGRAND-REBOUL Emilie		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : <b>Bactériologie-virologie</b> (biologique)
VALLAT Laurent		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'immunologie Biologique - Hôpital de Haute-pierre	47.01 <b>Hématologie</b> ; Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VELAY-RUSCH Aurélie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil	45.01 Bactériologie- <b>Virologie</b> ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- <b>Virologie</b> biologique
Mme VILLARD Odile		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme ZALOSZYC Ariane ép. MARCANTONI		• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
ZOLL Joffrey		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC	44.02 Physiologie (option clinique)

## B2 – PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS (monoappartenant)

Pr BONAHE Christian P0166	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
---------------------------	---	-----	---

## B3 - MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS (monoappartenant)

Mme CHABRAN Elena	ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69.	Neurosciences
M. DILLENSEGER Jean-Philippe	ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69.	Neurosciences
Mr KESSEL Nils	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr LANDRE Lionel	ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69.	Neurosciences
Mme MIRALLES Célia	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mme SCARFONE Marianna	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mme THOMAS Marion	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr VAGNERON Frédéric	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr ZIMMER Alexis	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques

## C - ENSEIGNANTS ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

### C1 - PROFESSEURS ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE (mi-temps)

Pr Ass. DUMAS Claire  
Pr Ass. GROB-BERTHOU Anne  
Pr Ass. GUILLOU Philippe  
Pr Ass. HILD Philippe  
Pr Ass. ROUGERIE Fabien

### C2 - MAITRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE - TITULAIRE

Dre CHAMBE Juliette  
Dr LORENZO Mathieu

### C3 - MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE (mi-temps)

Dre DELACOUR Chloé  
Dr GIACOMINI Antoine  
Dr HOLLANDER David  
Dre SANSELME Anne-Elisabeth  
Dr SCHMITT Yannick

## E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

Mme la Dre DARIUS Sophie	- Permanence d'accès aux soins de santé - La Boussole (PASS) / Hôpital Civil
Mme Dre GOURIEUX Bénédicte	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil
Dre GUILBERT Anne-Sophie	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / HP
Dr LEFEBVRE Nicolas	• Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - Service des Maladies Infectieuses et Tropicales / Nouvel Hôpital Civil
Dr LEPAGE Tristan	- USN1 (UF9317) - Unité Médicale de la Maison d'arrêt de Strasbourg
Mme la Dre LICHTBLAU Isabelle	• Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Laboratoire de Biologie de la Reproduction
Dr NISAND Gabriel	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil
Dr PIRRELLO Olivier	• Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO
Dr REY David	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre RONDE OUSTEAU Cécile	• Pôle Locomax - Service de Chirurgie Séptique / Hôpital de Haute-pierre
Mme Dre RONGIERES Catherine	• Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Centre Clinico Biologique d'Assistance Médicale à la Procréation / CMCO
Dr TCHOMAKOV Dimitar	• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques / Hôpital de Haute-pierre
Dr WAECHTER Cédric	• Pôle de Gériatrie - Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Robertsau
Mme Dre WEISS Anne	• Pôle Urgences - SAMU67 - Médecine Intensive et Réanimation - SAMU

## F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- o **de droit et à vie (membre de l'Institut)**  
 CHAMBON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)  
 MANDEL Jean-Louis (Génétique et biologie moléculaire et cellulaire)
- o **pour trois ans (1er septembre 2020 au 31 août 2023)**  
 BELLOCQ Jean-Pierre (Service de Pathologie)  
 DANION Jean-Marie (Psychiatrie)  
 KOPFERSCHMITT Jacques (Urgences médico-chirurgicales Adultes)  
 MULLER André (Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur)
- o **pour trois ans (1er septembre 2021 au 31 août 2024)**  
 DANION Anne (Pédopsychiatrie, addictologie)  
 DIEMUNSCH Pierre (Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale)  
 HERBRECHT Raoul (Hématologie)  
 STEIB Jean-Paul (Chirurgie du rachis)
- o **pour trois ans (1er septembre 2022 au 31 août 2025)**  
 Mme QUOIX Elisabeth (Pneumologie)
- o **pour cinq ans (1er septembre 2023 au 31 août 2028)**  
 CHRISTMANN Daniel (Maladies infectieuses et tropicales)  
 GRUCKER Daniel (Physique biologique)  
 HANNEDOUCHE Thierry (Néphrologie)  
 KEMPF Jean-François (Chirurgie orthopédique et de la main)  
 MOULIN Bruno (Néphrologie)  
 PINGET Michel (Endocrinologie)  
 ROGUE Patrick (Biochimie et Biologie moléculaire)  
 ROUL Gérard (Cardiologie)

## F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITÉS ASSOCIÉ (mi-temps)

M. SOLER Luc                      CNU-31                      IRCAD

## F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'UNIVERSITÉ

Pr DETAPPE Alexandre	47-02
Pre LAMOUILLE-CHEVALIER Catherine	46-05
Pr LECOQ Jéhan	49-05
Pr MASTELLI Antoine	49-03
Pr MATSUSHITA Kensuke	51-02
Pr REIS Jacques	49-01
Pre RONGIERES Catherine	54-03
Pre SEELIGER Barbara	52-02

## G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94	KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98
BABIN Serge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.01	LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.98
BALDAUF Jean-Jacques (Gynécologie obstétrique) / 01.09.21	LANGER Bruno (Gynécologie) / 01.11.19
BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12	LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95
BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95	LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10
BAUMANN René (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.10	LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16
BECMEUR François (Chirurgie Pédiatrique) / 01.09.23	MAILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03
BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16	MAITRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13
BERTHEL Marc (Gériatrie) / 01.09.18	MANDEL Jean-Louis (Génétique) / 01.09.16
BIENTZ Michel (Hygiène Hospitalière) / 01.09.04	MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14
BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.17	MARESCAUX Christian (Neurologie) / 01.09.19
BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95	MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16
BOEHM-BURGER Nelly (Histologie) / 01.09.20	MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99
BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03	MARK Manuel (Génomique fonctionnelle et cancer-IGBMC) / 01.07.23
BOUSQUET Pascal (Pharmacologie) / 01.09.19	MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07
BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99	MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13
BRETTES Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10	MEYER Pierre (Biostatistiques, informatique méd.) / 01.09.10
BURSZEJN Claude (Pédopsychiatrie) / 01.09.18	MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.11
CANTINEAU Alain (Médecine et Santé au travail) / 01.09.15	MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.09
CAZENAVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15	NISAND Israël (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.19
CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95	OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13
CHAUVIN Michel (Cardiologie) / 01.09.18	PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15
CHELLY Jameleddine (Diagnostic génétique) / 01.09.20	PATRIS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15
CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12	Mme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.11
CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 31.10.16	POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation) / 01.09.18
COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00	REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98
CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11	RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02
DIETMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17	RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10
DOFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17	SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14
DUCLOS Bernard (Hépatogastro-Hépatologie) / 01.09.19	SAUDER Philippe (Réanimation médicale) / 01.09.20
DUFOUR Patrick (Centre Paul Straus) / 01.09.19	SAUVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04
DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Réa. Chir.) / 01.09.13	SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01
EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10	SCHLENGER Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.08.11
FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02	SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12
FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.16	SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06
FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.09	STEB Annick (Anesthésiologie) / 01.04.19
GAY Gérard (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.13	STERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10
GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14	STOLL Claude (Génétique) / 01.09.09
HASSELMANN Michel (Réanimation médicale) / 01.09.18	STOLL-HELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15
HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06	STORCK Daniel (Médecine interne) / 01.09.03
HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04	TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06
IMLER Marc (Médecine interne) / 01.09.98	TONGIO Jean (Radiologie) / 01.09.02
JACOMIN Didier (Urologie) / 09.08.17	VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.16
JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11	VEILLON Francis (Imagerie viscérale, ORL et mammaire) / 01.09.23
JESEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.18	VETTER Denis (Méd. interne, Diabète et mal. métabolique) / 01.01.23
KAHN Jean-Luc (Anatomie) / 01.09.18	VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13
KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06	WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09
KREMER Michel / 01.05.98	WILHM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13
KRETZ Jean-Georges (Chirurgie vasculaire) / 01.09.18	WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15
KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07	WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.96
KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08	WOLFRAM-GABEL Renée (Anatomie) / 01.09.96
KUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07	

## Légende des adresses :

**FAC** : Faculté de Médecine : 4, rue Kirschleger - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.85.35.20 - Fax : 03.68.85.35.18 ou 03.68.85.34.67

**HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :**

- NHC : **Nouvel Hôpital Civil** : 1, place de l'Hôpital - BP 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.69.55.07.08
- HC : **Hôpital Civil** : 1, Place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.67.68
- HP : **Hôpital de Hautepierre** : Avenue Molière - B.P. 49 - F - 67098 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.12.80.00
- **Hôpital de La Rabertsau** : 83, rue Himmerich - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.55.11
- **Hôpital de l'Elsau** : 15, rue Cranach - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.88.11.67.68

**ICANS** - Institut de Cancérologie Strasbourg : 17 rue Albert Calmette - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.68.76.67.67

**CMCO** - Centre Médico-Chirurgical et Obstétrical : 19, rue Louis Pasteur - BP 120 - Schiltigheim - F - 67303 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.62.83.00

**C.C.O.M.** - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main : 10, avenue Baumann - B.P. 96 - F - 67403 Illkirch Graffenstaden Cedex - Tél. : 03.88.55.20.00

**E.F.S.** - Etablissement Français du Sang - Alsace : 10, rue Spielmann - BP N°36 - 67065 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.21.25.25

**IURC** - Institut Universitaire de Réadaptation Clemenceau - CHU de Strasbourg et UGECAM (Union pour la Gestion des Etablissements des Caisses d'Assurance Maladie) - 45 boulevard Clemenceau - 67082 Strasbourg Cedex

**RESPONSABLE DE LA BIBLIOTHÈQUE DE MÉDECINE ET ODONTOLOGIE ET DU DÉPARTEMENT SCIENCES, TECHNIQUES ET SANTÉ  
DU SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG**

Monsieur Olivier DIVE, Conservateur

**LA FACULTÉ A ARRÊTÉ QUE LES OPINIONS ÉMISES DANS LES DISSERTATIONS QUI LUI SONT PRÉSENTÉES  
DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES A LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES IMPROUVER**



## **SERMENT D'HIPPOCRATE**

(version proposée en 2012 par le Conseil National de l'Ordre des Médecins)

« Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque ».

## REMERCIEMENTS

À Monsieur le Professeur BODIN, président du jury. Votre intérêt pour la chirurgie maxillo-faciale et mon travail de thèse illustre l'homme de science que vous êtes, au-delà du sportif accompli. Je vous remercie pour l'honneur que vous faites de présider mon jury.

À Madame le Docteur ZINK, directrice de thèse. Vous êtes l'incarnation de la passion et de l'humain. Plus que la chirurgie, vous m'avez enseigné l'engagement de soi auprès des patients et transmis le désir de perfection. Concrétiser ce projet de thèse à vos côtés aura été une grande fierté.

À Madame le Professeur DISSAUX, membre du jury. Ton parcours suscite l'admiration et traduit la valeur du mérite. Tu m'as transmis l'importance de rester soucieux de soi et de sa famille, me rappelant que l'internat est aussi une école de la vie.

À Monsieur le Docteur ROMARY, membre du jury. Tu as été le premier à me faire confiance. Ce respect que j'ai pour toi et cette amitié fraternelle représentent les choses les plus précieuses acquises ces dernières années à tes côtés.

À Madame le Docteur RONDE-OUSTEAU, membre du jury. L'intérêt que vous portez à notre spécialité m'honore. Ce travail de thèse confirme l'importance de notre collaboration, que votre enthousiasme et votre disponibilité rend agréable chaque jour.

À Monsieur le Docteur LUTZ. Vous avez suscité en moi l'admiration du geste parfait. J'ai appris à vos côtés l'importance de la maîtrise et apprécié la satisfaction du travail précis. Vous avez toujours soutenu mes projets qui n'auraient jamais abouti sans vos encouragements.

À Madame le Professeur BRUANT-RODIER. Vous m'avez enseigné la discipline et la droiture inhérentes à l'exercice de la chirurgie. Votre sagesse était un repère pour moi.

À tous mes maîtres en chirurgie maxillo-faciale et chirurgie plastique, Shoshana, Eloi, Charline, Laetitia. Vous avez tous été une source d'inspiration sur la voie de la chirurgie.

À Messieurs les Professeurs MEYER et LOUVRIER, ainsi qu'à tous mes maîtres de chirurgie maxillo-faciale du service de Besançon. Vos talents pour la chirurgie ont redessiné mes ambitions. Merci pour l'accompagnement que vous m'avez offert pendant ces six mois.

Au Docteur BARRABE. Je n'oublierai jamais cette garde d'externe où tu as fait naître en moi la flamme de la chirurgie maxillo-faciale. Pour tout ce qui en a suivi, merci.

À mes maîtres du service d'oto-rhino-laryngologie et de chirurgie maxillo-faciale de Mulhouse, et particulièrement à toi Romain. J'ai vécu un semestre riche et découvert le réel sens du compagnonnage.

À toutes les équipes de chirurgie orthopédique et traumatologique. Vous m'avez accueilli comme l'un des vôtres et avez partagé avec moi bien plus que du foot et de la testostérone.

À toutes les équipes paramédicales rencontrées ces quatre dernières années. Rien ne serait possible sans votre investissement. J'ai un respect immense pour votre travail et une vive gratitude pour votre aide au quotidien.

À Alice. Nous avons partagé tant de chose ensemble ces quatre dernières années. Nous admirons tous ta rigueur et ta détermination, mais si tu comptes autant pour moi c'est pour ta profonde gentillesse. Et aussi ton humour.

À Léa. On s'est soutenu dans les pires moments, et félicités dans les meilleurs. Tu as prouvé dès le commencement que tu étais pleine de talents et soucieuse d'excellence. J'ai hâte de voir la brillante chirurgienne que tu deviendras.

À Alexandre et Marcellin. Je n'aurai pu espérer de meilleurs poulains. Avec vous, il n'y a plus de collègues, il n'y a que de formidables amis. J'espère galoper à vos côtés encore de nombreuses années.

À Guillaume, Samuel, Léo et Pierre. Vous êtes mes gars sûrs de la plastique. J'ai adoré chaque moment passé avec vous dans le bureau ou à la salle de sport. Je tiens beaucoup à cette équipe que nous avons formé.

À Guillaume, mon fidèle ami de l'orthopédie. Tu es un homme de valeur, animé d'un profond respect et une bienveillance sans limite. J'ai beaucoup évolué grâce à toi et je t'en remercie sincèrement.

À mes amis du service, Flora, Anna, Lorane, Alice, Camille, Charline et Eloi. Merci d'avoir contribué à faire de notre équipe une grande famille.

À tous les chirurgiens oraux avec qui j'ai eu la chance de travailler, Quentin, Aron, Marie-Lou, Marion, Sarah, Thaïs, Amélie, Valentin, Léonard. Vous m'avez offert chaque année de belles rencontres.

À tous les ORL avec qui j'ai pu partager un peu de passion pour nos spécialités, Aurélien, Olivier, Thomas, Floriane, Mylène.

À mes amis du service de chirurgie maxillo-faciale de Besançon, Pierre-Étienne, Théo et Alexandre. J'ai passé un semestre incroyable grâce à vous, avec un niveau de blagues graveleuses jamais égalé.

À mes amis de toujours, Thomas, Tarek, Arselane, Martin, Luce et Mathis. Nous avons grandi ensemble et j'admire vos parcours respectifs. J'ai hâte de pouvoir fêter l'aboutissement de ce travail avec vous.

À Olivier, mon maître de piano. Tu es devenu pour moi un véritable ami, plus qu'un professeur passionné et talentueux. Ces heures de leçons ont été des parenthèses dans des moments parfois difficiles. Je n'abandonne pas mon rêve d'accomplir cette ballade.

À mes parents, je ne vous remercierai jamais assez de m'avoir tant fait confiance. Vous m'avez laissé faire mes propres choix et donné les moyens d'aller au bout de mes ambitions. Aucun diplôme ne m'apportera autant de joie que de vous savoir fier.

À Guillaume, Caroline et Zoé. Nos retrouvailles ont toujours été parmi les moments les plus précieux ces dernières années. Avec vous, j'oublie mon quotidien de médecin pour redevenir votre frère, simplement.

À mes oncles et tantes, cousins et cousines, merci pour votre curiosité. Chacun à votre façon, vous m'avez apporté un peu de soutien et d'intérêt pour mon parcours.

À ma petite mamie Simone. Je sais que tu aurais souhaité venir assister à cette thèse. Sache que tu es une personne indissociable de cet instant et qu'il m'était impossible de ne pas penser à toi pendant son élaboration.

À Papiloup, Laure, Guillaume et la Crapule, merci de m'avoir accueilli dans votre famille et d'avoir partagé avec moi ces moments inestimables. Vous êtes des membres essentiels de ma vie.

Merci à tous ceux que je ne peux citer sur ces quelques pages. Une vie ne serait rien sans rencontres. J'ai eu l'immense chance d'avoir pu croiser des personnes formidables depuis tant d'années. Je souhaite à chacun de pouvoir vivre avec autant de passion que je peux en avoir.

À toi, mon amour infini. Tu as fait naître en moi des rêves d'idéaux, et donné l'ambition de les réaliser. Je te dois tout ce que j'ai vécu, et tout ce que je suis devenu. Nous avons traversé plus de onze années ensemble, et il nous reste une vie entière à découvrir. Ce que nous vivons est peut-être unique, mais il est surtout éternel.

## Table des matières

REMERCIEMENTS .....	14
Table des annexes.....	19
Table des figures .....	19
PREMIERE PARTIE : ETAT DE L'ART.....	21
I – La mandibule.....	21
A - Anatomie .....	21
B - Vascularisation et innervation.....	26
C - Croissance et involution .....	31
II – La radiothérapie : principes et applications .....	34
A - Rappels généraux .....	34
B. Principes de réalisation de la radiothérapie .....	41
C - Indication de la radiothérapie en cancérologie cervico-faciale .....	47
D. Effets indésirables de la radiothérapie.....	49
III – L'ostéoradionécrose mandibulaire : état actuel des connaissances.....	55
A - Définition .....	55
B - Physiopathologie .....	57
C - Facteurs de risque d'ostéoradionécrose.....	61
E - Classification .....	70
F - Traitement .....	73
G - Stratégies préventives.....	81
DEUXIEME PARTIE : ETUDE .....	84
I – Matériels et Méthodes .....	84
A. Objectif de l'étude.....	84
B. <i>Design</i> de l'étude.....	84
C. Critères de mesure.....	85
D. Critères de sélection des patients.....	88
E. Analyses statistiques .....	89
F. Protection des données .....	89
II – Résultats .....	89
A. Caractéristiques de la population étudiée .....	89
B. Caractéristiques de la prise en charge oncologique.....	96
C. Caractéristiques de la prise en charge de l'ostéoradionécrose .....	101
D. Caractéristiques de la prise en charge des patients au stade III .....	107

DISCUSSION.....	108
I. Comparaison de deux groupes à l'évolution opposée.....	108
A - Facteurs de bon pronostic .....	108
B. Facteurs de mauvais pronostic .....	109
C. Portrait des patients ayant une évolution favorable ou défavorable .....	113
II. Prise en charge .....	113
A. La zone grise .....	113
B. L'intérêt d'un traitement précoce.....	114
C. Un traitement radical, mais conservateur.....	116
D. L'enjeu d'un model prédictif .....	119
E. Vers un algorithme de prise en charge personnalisé .....	120
III. Perspectives.....	122
A. Agrémenter nos résultats.....	122
B. Développer de nouvelles classifications.....	123
C. Poursuivre les efforts de prévention .....	123
D. Développer de nouvelles stratégies.....	124
CONCLUSION.....	128
ANNEXE .....	131
RÉFÉRENCES .....	132

# Table des annexes

Annexe 1. Abaque SFRO – Dose maximale tolérée

## Table des figures

Figure 1. Vue antéro-latérale supérieure de la mandibule adulte d'après F. Netter (5e édition).....	21
Figure 2. Vue postérieure gauche de la mandibule adulte d'après F. Netter (5e édition)....	23
Figure 3 : Mandibule (vue médiane).....	24
Figure 4 : Mandibule (vue latérale et antéro-supérieure).....	25
Figure 5. Schématisation de la vascularisation mandibulaire en région symphysaire.....	27
Figure 6. Schématisation de l'origine de la vascularisation mandibulaire en secteur molaire.....	28
Figure 7. Trajet des nerfs alvéolaires inférieurs, linguaux, buccaux et mylo-hyoïdiens d'après F. Netter (4e édition).....	29
Figure 8. Développement de la mandibule au cours de la croissance.....	32
Figure 9. Vue sagittale gauche de la mandibule de vieillard (édentée) d'après F. Netter (5e édition). 33	
Figure 10. Effet direct et indirect des rayonnements ionisants.....	36
Figure 11. Incidence d'un évènement en fonction de la dose.....	38
Figure 12. Schématisation de l'effet différentiel.....	40
Figure 13. Détermination des volumes cibles.....	43
Figure 14. Exemple de distribution de dose lors d'une IMRT dans une coupe axiale passant par l'oropharynx (carcinome épidermoïde de l'amygdale gauche).....	45
Figure 15. Le "Pic de Bragg".....	46
Figure 16. Mucite radio-induite affectant la muqueuse buccale et la partie latérale de la langue.....	50
Figure 17. Radiodermite aiguë.....	51
Figure 18. Radiodermite chronique avec atrophie cutanée et télangiectasies.....	52
Figure 19. Mécanismes physiopathologiques de l'ostéoradionécrose.....	60
Figure 20. Exposition mandibulaire au travers de la muqueuse.....	65
Figure 21. Exposition mandibulaire à la peau.....	65
Figure 22. Aspect radiologique d'ostéoradionécrose mandibulaire gauche avec lésions radioclares et radio-opaques.....	67
Figure 23. Comparaison entre le panoramique dentaire et le Cone Beam Computed Tomography....	68

Figure 24. Coupe sagittale de la mandibule avec oedème médullaire et destruction corticale.....	69
Figure 25. Histologie de l'ostéoradionécrose.....	70
Figure 26. Lambeau antérolatéral de la cuisse.....	78
Figure 27. Lambeau antébrachial ou "Chinois".....	78
Figure 28. Lambeau libre de péroné.....	79
Figure 29. Diagramme de flux.....	90
Figure 30. Algorithme de prise en charge.....	122

# PREMIERE PARTIE : ETAT DE L'ART

## I – La mandibule

### A - Anatomie

#### 1. Anatomie descriptive

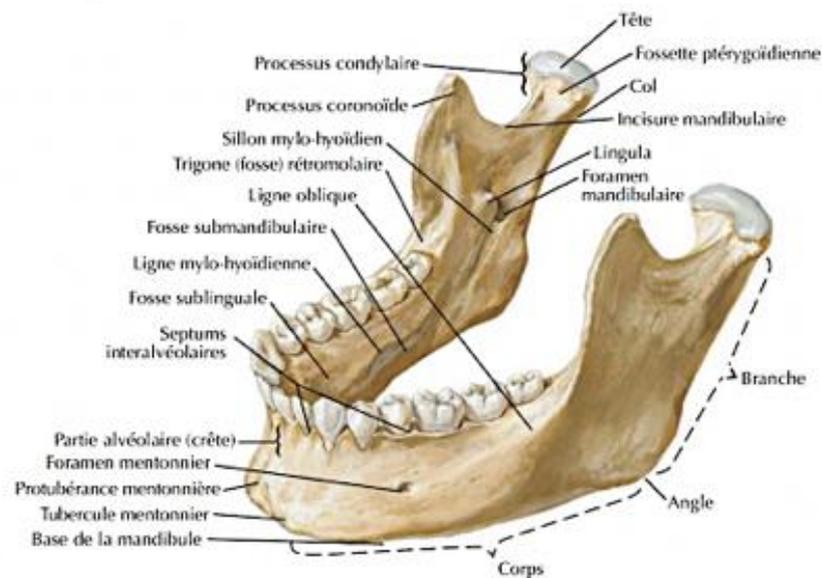


Figure 1. Vue antéro-latérale supérieure de la mandibule adulte d'après F. Netter (5e édition)

La mandibule constitue le seul os mobile du crâne humain. C'est un os impair, médian et symétrique, décrit en forme de fer à cheval. Elle se subdivise en plusieurs régions anatomiques :

- Le corps mandibulaire : Branche horizontale de la mandibule marquée par le foramen mentonnier sur sa face vestibulaire et par la ligne oblique externe, crête oblique orientée vers le haut et l'arrière se poursuivant par la lèvre latérale de la branche montante. Les deux corps mandibulaires se rejoignent sur la ligne médiane pour former la symphyse séparant les protubérances mentonnières, prolongées par les tubercules mentonniers. Les racines dentaires des blocs incisivo-canins et des deux premières prémolaires constituent des saillies verticales appelées jugums alvéolaires. La face interne ou linguale présente médialement les épines mentonnières supérieures et inférieures et latéralement la ligne oblique interne ou mylo-hyoïdienne séparant la fosse sublinguale de la fosse submandibulaire et digastrique. Le bord inférieur est nommé bord basilaire. Le bord supérieur quant à lui, constitue la partie alvéolaire pour la denture mandibulaire.
- La branche montante mandibulaire : Dans la continuité des branches horizontales au-delà de l'angle mandibulaire, cette structure présente deux saillies séparées par l'échancrure sigmoïde. L'une, postérieure, constitue le condyle mandibulaire formant l'articulation temporo-mandibulaire avec la cavité glénoïde de l'os temporal. L'autre, antérieure, constitue le processus coronoïde. La face médiale de la branche montante présente dans sa portion moyenne l'orifice d'entrée du canal dentaire inférieur marqué en avant par l'épine de Spix.

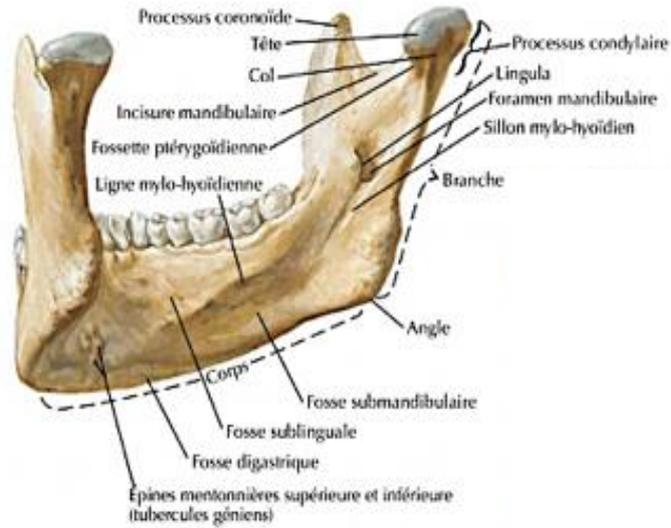


Figure 2. Vue postérieure gauche de la mandibule adulte d'après F. Netter (5e édition)

## 2. Anatomie architecturale

L'os mandibulaire présente une enveloppe corticale dont les propriétés mécaniques lui confèrent une résistance aux contraintes masticatoires, à travers des lignes de renforcement (1). La corticale revêt un os spongieux d'organisation trabéculaire jouant un rôle d'amortisseur et stabilisateur de la mandibule.

### 3. Anatomie fonctionnelle

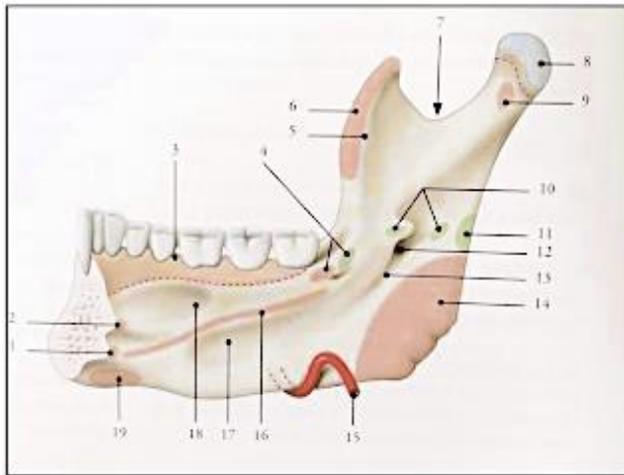


Figure 3 : Mandibule (vue médiane)

1. Épine mentonnière inférieure
2. Épine mentonnière supérieure
3. Insertion de la muqueuse orale
4. M. constricteur supérieur du pharynx et raphé ptérygo-mandibulaire
5. Crête médiale
6. Processus coronoïde (m.temporal)
7. Incisure mandibulaire
8. Tête de la mandibule
9. Fossette ptérygoïdienne
10. Lingula mandibulaire ou lig.sphéno-mandibulaire
11. Lig. stylo-mandibulaire
12. Foramen mandibulaire
13. Sillon mylo-hyoïdien
14. M.ptérygoïdien médial
15. Artère faciale
16. Ligne et m. mylo-hyoïdien
17. Fosse sub-mandibulaire
18. Fosse sub-linguale

Source : KAMINA P., MARINET C., Anatomie clinique tête, cou, dos ; Éditions Maloine, Tome 2 ;

Plusieurs fonctions essentielles sont remplies par la mandibule, parmi lesquelles la mastication *via* les muscles masticateurs et de la denture. L'expression verbale par la parole et non verbale par la mimique permettent la communication, et le processus de déglutition initie la propulsion du bol alimentaire dans l'oropharynx.

Ces fonctions sont permises par un ensemble musculo-tendineux inséré sur les différentes structures osseuses précédemment décrites. Le muscle masséter s'attache à la partie latérale de la branche montante mandibulaire et forme avec le muscle ptérygoïdien médial une sangle enveloppant le rebord basilaire. Ils constituent avec le muscle temporal, inséré sur le processus coronoïde, un ensemble masticateur permettant la fermeture de la mâchoire. Cette fermeture est facilitée et stabilisée par le muscle ptérygoïdien latéral inséré sur les éléments de l'articulation temporo-mandibulaire et la fossette ptérygoïdienne à la face médiale de la branche montante. Sur cette même face, le ventre antérieur du digastrique s'insère sur la fosse homonyme et participe à l'abaissement de la mandibule et à la déglutition. Le muscle mylo-

hyoïdien forme une partie du plancher buccal et s'insère sur la ligne du même nom. Il est impliqué dans les mouvements de la langue avec les muscles génio-hyoïdien et génio-glosse qui s'attachent sur la symphyse mentonnière. Le muscle constricteur supérieur du pharynx situé au niveau du raphé ptérygo-mandibulaire intervient dans la phase pharyngienne de la déglutition. Enfin, notons la présence du ligament sphéno-mandibulaire situé de part et d'autre du foramen mandibulaire et le ligament stylo-mandibulaire au tiers moyen du bord postérieur lesquels participent à la stabilisation de l'articulation temporo-mandibulaire.

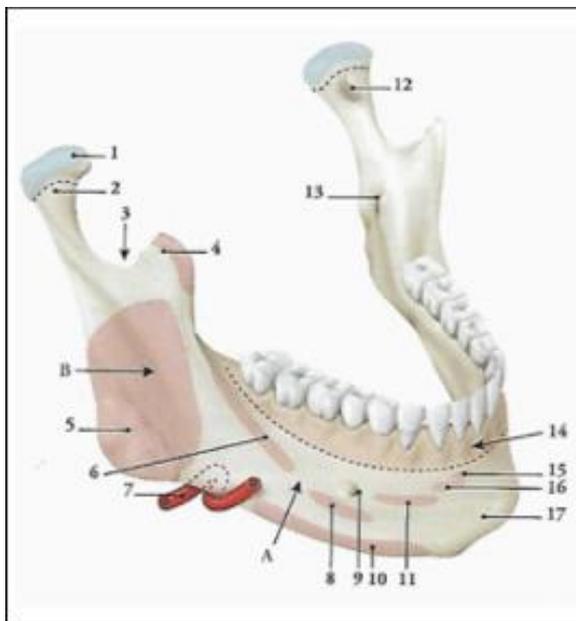


Figure 4 : Mandibule (vue latérale et antéro-supérieure)

- A. Corps de la mandibule
- B. Branche de la mandibule
- 1. Tête
- 2. Col
- 3. Incisure
- 4. Processus coronoïde (muscle temporal)
- 5. Tubérosité massétérique (muscle masséter)
- 6. Ligne oblique (muscle buccinateur)
- 7. Artère faciale
- 8. Muscle abaisseur de l'angle de la bouche
- 9. Foramen mentonnier
- 10. Muscle platysma
- 11. Muscle abaisseur de la lèvre inférieure
- 12. Fossette ptérygoïdienne
- 13. Foramen mandibulaire
- 14. Insertion de la muqueuse orale
- 15. Muscle incisif inférieur
- 16. Muscle mentonnier
- 17. Protubérance mentonnière

Source : KAMINA P., MARINET C., Anatomie clinique tête, cou, dos ; Éditions Maloine, Tome 2 ; 2013 ; p.68

Du côté vestibulaire, le muscle buccinateur intervient dans la mastication et la déglutition et s'attache au niveau de la ligne oblique externe. Il participe indirectement à la production de sons lors de la parole. En avant, plusieurs éléments musculaires participent à la mimique faciale. C'est le cas du muscle abaisseur de l'angle de la bouche et de la lèvre inférieure. Le menton osseux donne quant à lui, sur sa face antérieure, insertion aux muscles incisifs

inférieurs et mentonniers. Enfin, le platysma s'étend le long du bord basilaire et joue un rôle dans la dynamique du visage et du cou et participe ainsi aux expressions faciales.

## B - Vascularisation et innervation

### 1. Vascularisation

La vascularisation de la mandibule est divisée en trois régions principales (2) :

- La région symphysaire présente une vascularisation périostée et endostée assurée par l'artère sous-mentonnière (branche de l'artère faciale), par l'artère sublinguale (branche de l'artère linguale) et par l'artère incisive (branche de l'artère alvéolaire inférieure, issue de l'artère maxillaire) (3). Cet ensemble provient du réseau carotidien externe.

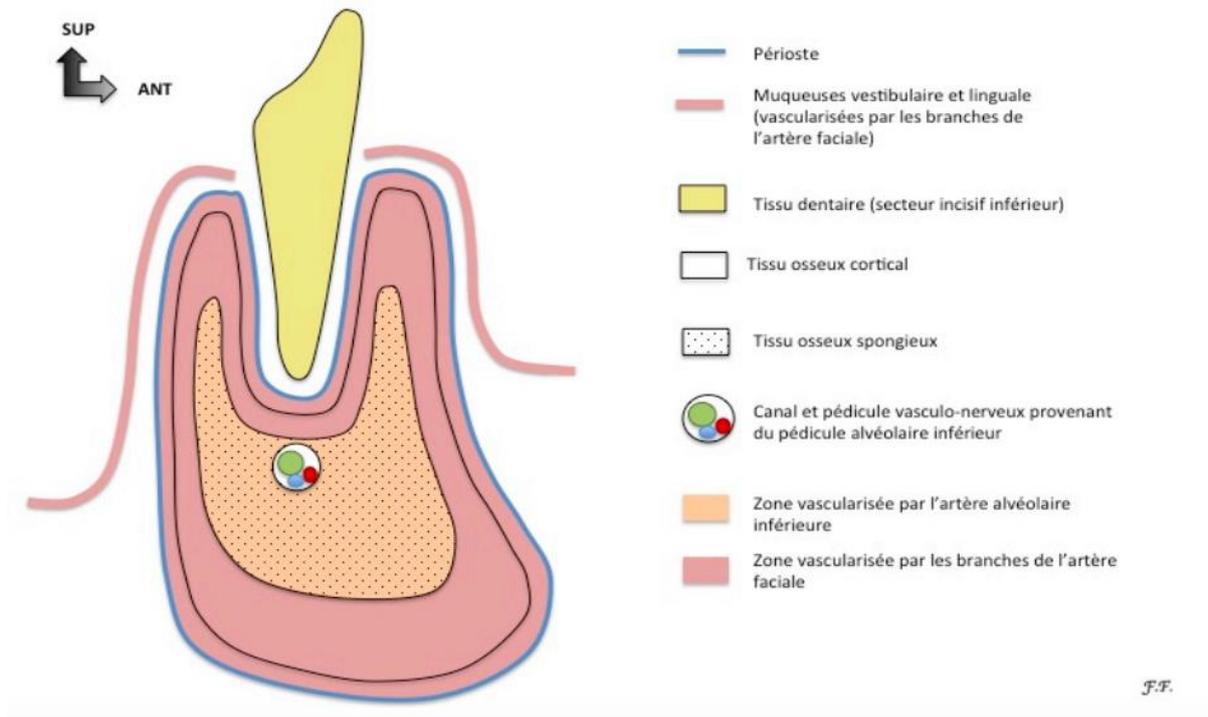
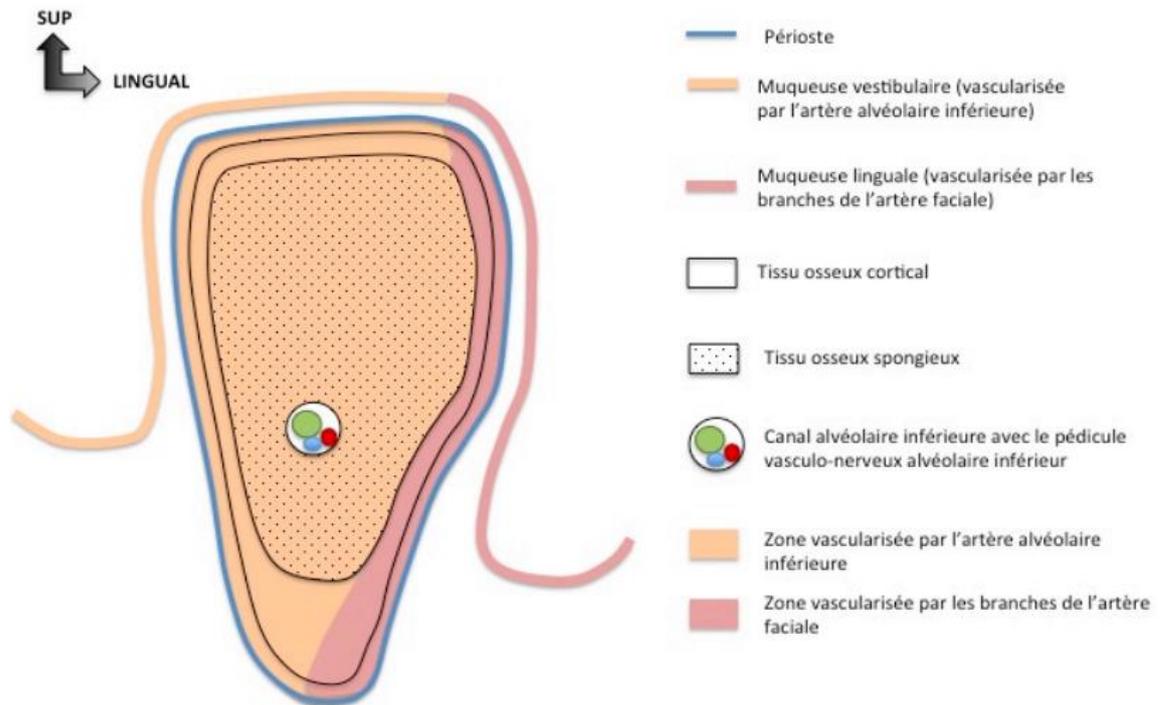


Figure 5. Schématisation de la vascularisation mandibulaire en région symphysaire.

Source : F. FAUVEL. L'ostéoradionécrose mandibulaire : évaluation de la prise en charge thérapeutique au CHU de Nantes.

- La région de la branche horizontale jusqu'à l'angle mandibulaire est vascularisée par un réseau principalement endosté en provenance de l'artère alvéolaire inférieure.  
Seule la corticale linguale est vascularisée par le réseau artériel facial.



F.F.

Figure 6. Schématisation de l'origine de la vascularisation mandibulaire en secteur molaire.

Source : F. FAUVEL. L'ostéoradionécrose mandibulaire : évaluation de la prise en charge thérapeutique au CHU de Nantes.

- La région condylienne présente une vascularisation périostée assurée par un réseau en provenance de la capsule articulaire et des artères du muscle ptérygoïdien latéral (4). La littérature décrit également un réseau endosté inconstant assuré par une branche accessoire ascendante du pédicule alvéolaire inférieur, parfois directement par une branche de l'artère maxillaire à travers des foramens accessoires (5).

Cependant, plusieurs études nuancent ces principes en raison des importantes variations anatomiques, tant dans la distribution de la vascularisation que dans l'étendue des possibilités anastomotiques (6). Le drainage veineux s'effectue par un réseau satellite partagé entre les systèmes jugulaires internes, antérieurs et externes.

## 2. Innervation

### a. Contingent sensitif

L'innervation sensitive mandibulaire est assurée de manière prépondérante par le nerf alvéolaire inférieur. Il bifurque avec le nerf lingual du tronc postérieur du nerf mandibulaire, troisième branche du nerf trijumeau ( $V_3$ ), au niveau de la face profonde du muscle ptérygoïdien latéral. Il pénètre le foramen mandibulaire avant d'entamer sa course dans le canal du même nom.

Au cours de son cheminement, il participe à l'innervation des trois molaires et de la seconde prémolaire. Le bloc incisivo-canin et la première prémolaire sont innervés par son premier rameau terminal, le nerf incisif. Le nerf mentonnier, deuxième rameau terminal, participe à la sensibilité de la lèvre inférieure et du menton après sa sortie du foramen mentonnier (7).

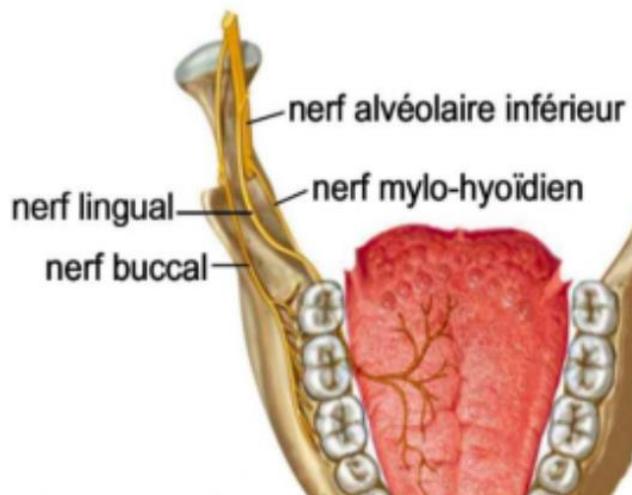


Figure 7. Trajet des nerfs alvéolaires inférieurs, linguaux, buccaux et mylo-hyoïdiens d'après F. Netter (4e édition)

D'autres éléments nerveux assurent l'innervation des structures non osseuses des régions mandibulaires et mentonnières. C'est le cas du nerf mylo-hyoïdien, branche du nerf alvéolaire inférieur qui innerve le muscle homonyme et le ventre antérieur du digastrique, ainsi que les molaires mandibulaires et la région cutanée submentale (8).

Notons également la présence du nerf transverse du cou, né des branches antérieures des deuxièmes et troisièmes nerfs cervicaux au niveau de la deuxième anse du plexus cervical, qui assure la sensibilité cutanée de la région submandibulaire et le nerf grand auriculaire issu des mêmes branches antérieures, responsable de la sensibilité cutanée de l'angle mandibulaire.

Enfin, citons la présence rapprochée avec l'os mandibulaire du nerf lingual, responsable de la sensibilité des deux tiers antérieurs de la langue et des afférences gustatives de cette même région. Il s'anastomose avec le nerf alvéolaire inférieur (9).

#### b. Contingent moteur

L'innervation motrice est répartie entre le nerf mandibulaire ( $V_3$ ), qui assure la motricité des muscles de la mastication (masséter, temporal, ptérygoïdien latéral) et le nerf facial (VII), responsable des muscles de la mimique faciale.

## C - Croissance et involution

### 1. Embryologie

L'architecture du crâne et de la face s'organise dès les premières semaines du développement embryonnaire. La première étape de l'embryologie mandibulaire est la formation des cinq paires d'arcades pharyngiennes à la quatrième semaine de développement de chaque côté du tube digestif. Le premier arc branchial participe par son bourgeon mandibulaire au développement des premiers contours osseux. Son ectomésenchyme est à l'origine des cartilages primaires de Meckel assurant un rôle de tuteur de l'ossification mandibulaire. En avant du bourgeon, la gouttière stomodéale formera la future bouche.

À partir de la 6<sup>e</sup> semaine de développement embryonnaire, on observe un processus d'ossification membranaire au niveau du corps mandibulaire et enchondrale pour les autres structures proximales (10).

### 2. La croissance mandibulaire

La mandibule présente un potentiel d'élongation dans le sens vertical, de croissance dans le sens antéropostérieur et de rotation horaire grâce à des phénomènes de remodelage.

Ce remodelage, différentiel entre les faces externes et internes, permet une expansion en V.

Les régions du condyle, du processus coronoïde, de l'angle et de la symphyse présentent une croissance propre grâce à la présence de cartilages secondaires.

La croissance mandibulaire repose sur le concept de matrice fonctionnelle où le développement osseux s'intègre dans un cadre de croissance global des structures adjacentes,

dont la principale est la langue. Enfin, l'importance de la génétique a été également démontrée au travers des travaux menés sur les gènes *Fox9* et *FGFR3* impliqués respectivement dans la croissance du coroné et de l'articulation temporo-mandibulaire (11).

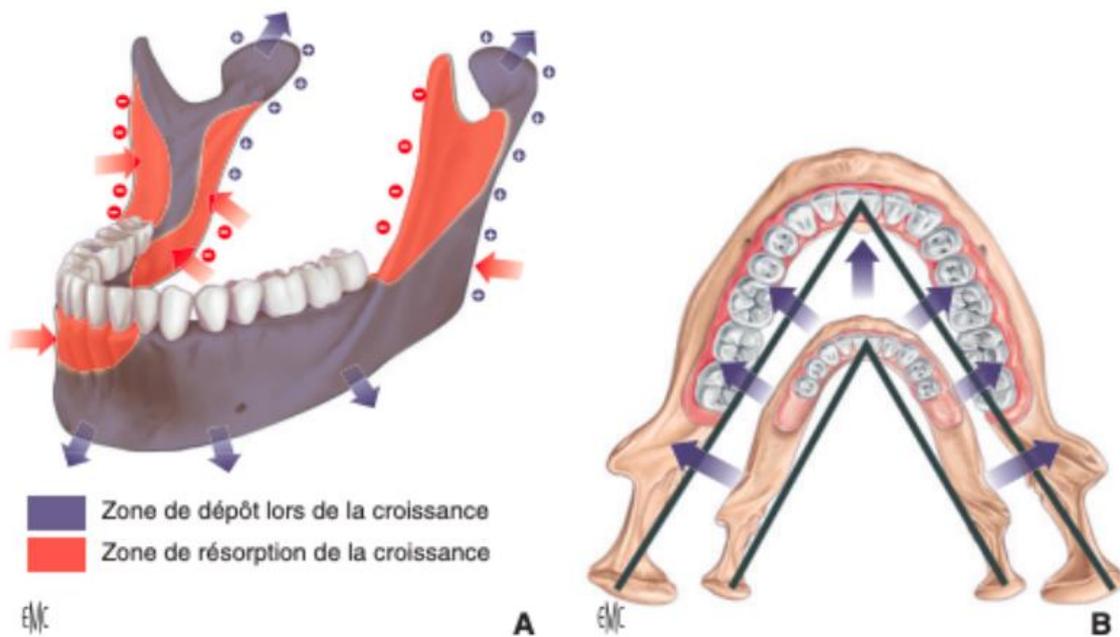


Figure 8. Développement de la mandibule au cours de la croissance.

Source : Croissance craniofaciale J. Bouaoud, P. Corre, R.-H Khonsari.  
EMC

### 3. Involution mandibulaire

Le vieillissement de la mandibule est principalement dû à la résorption de l'os alvéolaire consécutive à l'édentation. Ce processus suit deux étapes successives de résorption, l'une immédiate après extraction dentaire, l'autre différée via des facteurs généraux (comorbidités, âge, etc.) et locaux (forces musculaires excessives, parodontopathie, etc.), aboutissant à une diminution de la hauteur de la crête. Il s'y associe une résorption physiologique due à l'âge, intéressant d'abord la partie basilaire de la région médiane, puis latérale (12).

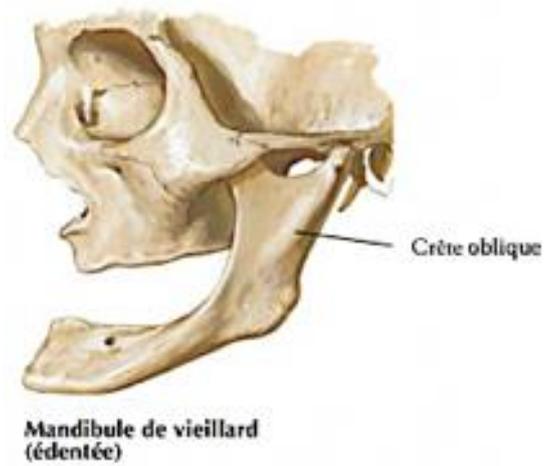


Figure 9. Vue sagittale gauche de la mandibule de vieillard (édentée)  
d'après F. Netter (5e édition)

## II – La radiothérapie : principes et applications

### A - Rappels généraux

#### 1. Définition

La radiothérapie est une modalité de traitement locorégional des processus carcinomateux basée sur la délivrance de radiations ionisantes à un volume cible incluant la tumeur et ses extensions définies ou présumées.

#### 2. Caractéristiques des rayonnements utilisés

Plusieurs paramètres sont à intégrer pour la prise en charge d'un cancer en radiothérapie. La nature même du rayonnement en constitue l'un des plus importants. Un rayonnement peut être défini comme un transfert d'énergie à travers l'espace, et peut prendre classiquement deux formes en radiothérapie : une onde électromagnétique ou une particule.

##### a. Les rayonnements électromagnétiques

Le spectre électromagnétique est défini ionisant pour des longueurs d'ondes inférieures à  $0,1\mu\text{m}$ , incluant les rayons  $\gamma$  et rayons X. De charge élémentaire et de masse nulle par définition, le transfert d'énergie est linéaire et la pénétration dans le milieu est élevée.

Les rayons X sont produits par des tubes à rayons X ou des accélérateurs à particules, tandis que les rayons  $\gamma$  sont issus de la désexcitation d'un noyau atomique au cours d'un processus de désintégration.

### b. Les rayonnements corpusculaires

Contrairement aux rayonnements électromagnétiques, le rayonnement corpusculaire intègre des particules matérielles subatomiques chargées. La médecine utilise les électrons et les protons dont les caractéristiques sont une pénétration moindre mais une énergie supérieure aux rayonnements électromagnétiques.

Classiquement, la source de production des électrons est issue soit de la désintégration d'un neutron, c'est le rayonnement  $\beta^-$ , soit d'un accélérateur de particules. Les protons quant à eux sont produits par un cyclotron et libèrent leur énergie par interaction avec les électrons du milieu traversé.

### 3. Mécanismes d'action des rayonnements ionisants

L'objectif de la radiothérapie est de provoquer des dommages sur les cellules néoplasiques en épargnant autant que possible les tissus sains adjacents. L'ampleur de l'irradiation dépend de la quantité d'énergie absorbée par unité de matière et se mesure en Gray (Gy) ; 1 Joule absorbé par kilogramme de matière. L'atteinte des tissus sains autour de la lésion s'explique par un phénomène additionnel de diffusion de l'énergie. Enfin, une partie de l'énergie émise traverse le milieu sans interagir avec celui-ci.

S'ensuit une cascade de réactions chimiques et biologiques dans les premières secondes après l'irradiation, aboutissant *in fine* à des lésions cellulaires et tissulaires.

## a. Les réactions biochimiques

L'absorption d'un rayonnement ionisant permet la mise en mouvement d'un électron. Celui-ci peut interagir avec un ensemble de macromolécules parmi lesquelles l'acide désoxyribonucléique ou ADN, c'est l'effet direct. Il se produit une rupture de liaisons covalentes et la formation de radicaux libres, aboutissant à un ensemble de lésions moléculaires de gravité variable.

Un autre effet indirect, dit « effet oxygène » prédomine au niveau cellulaire. L'électron mis en mouvement interagit avec une molécule d'eau pour former des radicaux libres  $\text{HO}\cdot$  et  $\text{H}\cdot$  ainsi que des espèces réactives de l'oxygène (ROS) telle que l'eau oxygénée ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ). C'est la radiolyse de l'eau. Ces radicaux libres vont être eux-mêmes responsables de lésions macromoléculaires.

Certaines lésions de l'ADN pourront alors aboutir à l'apparition d'aberrations chromosomiques et d'anomalies du noyau responsables de mort cellulaire (13).

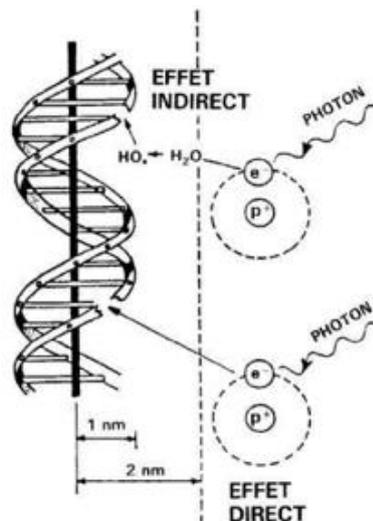


Figure 10. Effet direct et indirect des rayonnements ionisants

## b. Les réactions cellulaires

Bien que le noyau soit la cible principale des rayonnements ionisants, les autres structures cellulaires en sont également exposées. Au niveau membranaire, de profonds changements architecturaux via un phénomène de peroxydation lipidique peuvent conduire à des pertes de fonction sinon à des suractivations des voies de signalisation cellulaire (14).

L'ensemble de ces agressions biochimiques sur le génome aboutissent à des tentatives de réparation cellulaire. La restitution *ad integrum* de la cellule est possible si la réparation est totale. Dans le cas contraire, si la réparation est incompatible avec le phénomène de division cellulaire, on observe une mort cellulaire différée. On parle ici d'effets déterministes, apparaissant de façon certaine au-delà d'un seuil limite dans les jours où les semaines suivant l'irradiation.

Cependant, si le processus de mitose est maintenu, des mutations peuvent survenir. Au niveau des cellules somatiques, celles-ci pourront être responsables de cancers radio-induits, tandis qu'elles provoqueront des affections héréditaires lorsqu'elles concernent les cellules germinales. On parle d'effets stochastiques dont la probabilité de survenue augmente avec la dose reçue sur une période de plusieurs années.

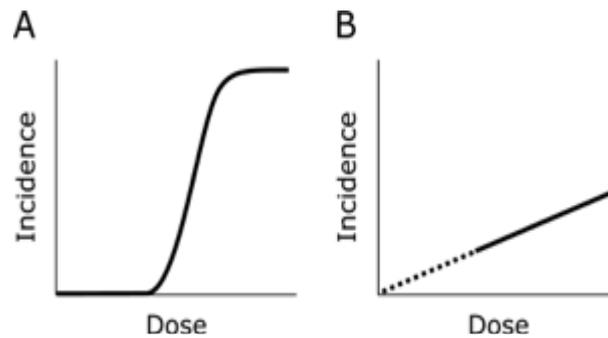


Figure 11. Incidence d'un évènement en fonction de la dose.

A : Effets déterministes B : Effets stochastiques

Source : Fukushima Daiichi Nuclear Power Plant accident: facts, environmental contamination, possible biological effects, and countermeasures. Anzai

## 4. Facteurs de radiosensibilité

La question de la radiosensibilité s'intéresse à l'impact des rayonnements ionisants en fonction de leurs caractéristiques et de la nature propre des tissus concernés. L'identification de ces facteurs permet une estimation plus juste de la réponse thérapeutique et de la survenue d'effets indésirables.

### a. Les facteurs cellulaires

À l'échelle de la cellule, le premier paramètre influençant sa sensibilité aux rayons est son cycle cellulaire. Il est classiquement décrit une radiosensibilité maximale lors des phases G2 et M, minimale lors de la phase S de synthèse de l'ADN (15).

Le degré de différenciation cellulaire est également un paramètre majeur. Les cellules différenciées ont des fonctions cellulaires plus spécifiques et un métabolisme plus stable leur

conférant une relative résistance aux radiations. Enfin, la capacité de reproduction est également proportionnellement corrélée au degré de radiosensibilité.

#### b. Les facteurs environnementaux

La concentration tissulaire en oxygène fait directement référence à l'« effet oxygène » et explique la moindre radiosensibilité des milieux hypoxiques. Indirectement, les facteurs influençant cette concentration tel que l'hyperthermie participent à la radiosensibilité des tissus (16).

#### c. Les facteurs génétiques

La compréhension des mécanismes physiopathologiques d'altérations de l'ADN explique les variations génétiques interindividuelles de radiosensibilité et de radiorésistance. De nombreuses mutations impliquées dans le processus de réparation de l'ADN sont associées avec une sensibilité accrue aux rayons (17). Citons par exemple l'ataxie-télangiectasie par déficit du gène ATM impliqué dans le contrôle de l'intégrité du génome lors du cycle cellulaire.

#### d. L'effet différentiel

Les phénomènes de réparation des lésions sublétales sont altérés dans les cellules tumorales. Autrement dit, les tissus sains présentent des capacités de récupération plus rapides. Cela explique, avec les facteurs cellulaires cités plus haut, que les cellules tumorales aient une plus grande radiosensibilité. C'est ce que l'on nomme l'« effet différentiel ».

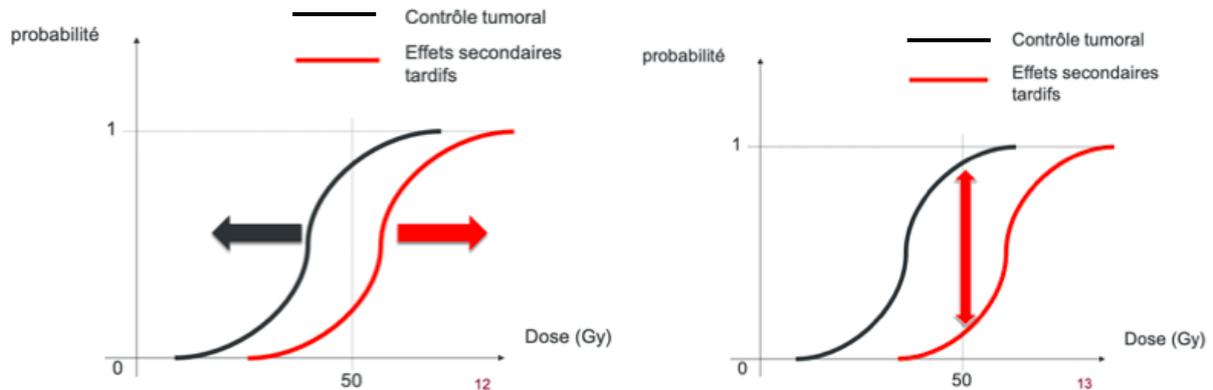


Figure 12. Schématisation de l'effet différentiel

Source : Dr F. NGUYEN. Institut Gustave Roussy

### e. La radiosensibilisation

Certaines stratégies thérapeutiques visent à accroître la radiosensibilité d'une cible au travers d'associations médicamenteuses. Au-delà d'un phénomène purement additif ou coopératif de la chimiothérapie, il est observé un effet « supra-additif » pour certaines molécules, capables alors de « radiosensibilisation ». Des protocoles actuels associant les rayonnements à des drogues telles que le 5-Fluoro-Uracile ou la Cisplatine améliorent les résultats thérapeutiques avec des effets secondaires acceptables sur les tissus sains (18).

Des protocoles innovants intègrent désormais dans la prise en charge des tumeurs de la tête et du cou, l'adjonction d'immunothérapie anti-PD1 ou anti-PDL1. Des essais cliniques de phase III étudient actuellement l'association d'inhibiteurs de l'apoptose ou des injections intra-tumorales de nanoparticules.

## B. Principes de réalisation de la radiothérapie

### 1. Origine du rayonnement ionisant

Il existe plusieurs modalités d'emploi de la radiothérapie dans la prise en charge globale des néoplasies de la tête et du cou. La première repose sur la provenance de la source radioactive.

#### a. La radiothérapie externe

La radiothérapie dite externe se fonde sur l'utilisation d'une source d'irradiation extérieure à l'organisme focalisée sur une cible prédéfinie. Les particules employées doivent présenter un coefficient de pénétration des tissus sains suffisant pour l'atteindre. Sont utilisés principalement les photons et les protons.

#### b. La curiethérapie

La curiethérapie est une modalité de traitement local employant des sources radioactives implantées directement au contact ou à proximité immédiate de la tumeur. Son utilisation en cancérologie de l'extrémité céphalique se limite essentiellement à la langue et à la lèvre via des vecteurs (aiguilles, tubes en plastiques) implantés dans la cible.

#### c. La radiothérapie métabolique

Enfin, certains processus néoplasiques peuvent être atteints par l'administration *per os* ou intraveineuse de radiopharmaceutiques. Il s'agit de radionucléides ayant la propriété de cibler les cellules tumorales.

## 2. Planification d'un traitement de radiothérapie

La réalisation d'une radiothérapie passe par une succession d'étapes préliminaires afin de déterminer les limites exactes de la cible de l'irradiation et l'implication des tissus sains adjacents.

### a. Le contourage

Le parcours du patient est initié par une étape de délinéation. Elle exige un positionnement et une immobilisation reproductible via la confection de système de contention. Un scanner de centrage est réalisé du vertex à la carène en position de traitement et les images sont fusionnées avec l'IRM et/ou la TEP.

### b. Détermination des volumes cibles

À partir des premiers clichés sont établis les paramétrages dosimétriques permettant de déterminer la balistique et de réaliser le calcul prévisionnel de la distribution de la dose et des temps de traitements (19).

Le premier volume à définir est le GTV (*Gross Tumor Volume*) ou volume tumoral macroscopique. Il correspond à la tumeur ou à son lit d'exérèse macroscopique.

Le volume cible ou CTV, pour *clinical target volume*, intègre quant à lui les éventuelles extensions microscopiques définies par les caractéristiques histologiques de la néoplasie. On différenciera le CTV1 dévolu à la tumeur et à ses structures adjacentes ou au lit d'exérèse et ses extensions ganglionnaires en fonction des critères de gravités histologiques (marges,

statut capsulaire ganglionnaire). Le CTV2 ne concerne que les aires ganglionnaires N- après évidemment ou non envahies avec bas risque d'envahissement.

Enfin, le PTV pour *planning target volume* ajoute au CTV les incertitudes de mouvement et de repositionnement et correspond au volume réellement ciblé.

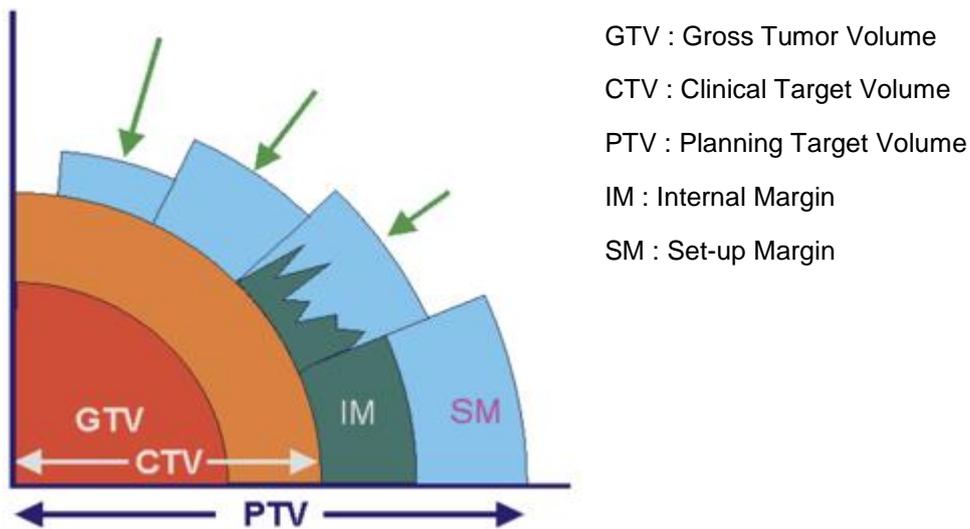


Figure 13. Détermination des volumes cibles

Source : Dr F. NGUYEN. Institut Gustave Roussy

### c. Les organes à risque

L'irradiation des processus néoplasiques des voies aérodigestives supérieures se heurte à la nécessité d'épargner les tissus sains et les éléments nobles adjacents. Ceux-ci sont d'autant plus menacés que la radiosensibilité des carcinomes épidermoïdes est moyenne et impose des doses thérapeutiques élevées sur des tumeurs parfois volumineuses. Enfin, la configuration lésionnelle souvent complexe exige une étude soignée de la balistique (20).

#### d. Apport de l'IMRT

L'*Intensity Modulated Radiotherapy* (IMRT) ou la radiothérapie conformationnelle en modulation d'intensité constitue en ce sens une avancée majeure pour la préservation des organes sains. Celle-ci s'oppose à la radiothérapie conformationnelle 3D « standard », fondée sur une irradiation thérapeutique homogène, par la modulation à la fois du nombre de champs et de l'intensité de l'irradiation dans chacun d'entre eux.

Sont alors définis des volumes d'intérêts, organes sains et zones tumorales, et leurs contraintes de doses respectives. Une planification dosimétrique informatique numérise alors la balistique, l'arrangement des champs d'irradiation et module l'intensité.

Cette innovation thérapeutique offre une amélioration de la couverture tumorale et une préservation relative des tissus sains. Cependant, sa précision exige une délimitation parfaite et des contrôles positionnels plus fréquents. Enfin, le volume de tissus sains recevant des doses faibles étant important du fait de l'augmentation des portes d'entrée, l'*IMRT* serait susceptible d'être responsable de davantage de cancers secondaires radio-induits, déconseillant la technique pour les enfants et les jeunes adultes (21).

L'étude de l'apport de l'IMRT dans la prise en charge des néoplasies de la tête et du cou est plus en faveur d'une diminution de l'incidence des effets secondaires que d'un meilleur contrôle tumoral locorégional, lequel est aujourd'hui considéré comme au moins équivalent (22) (23).

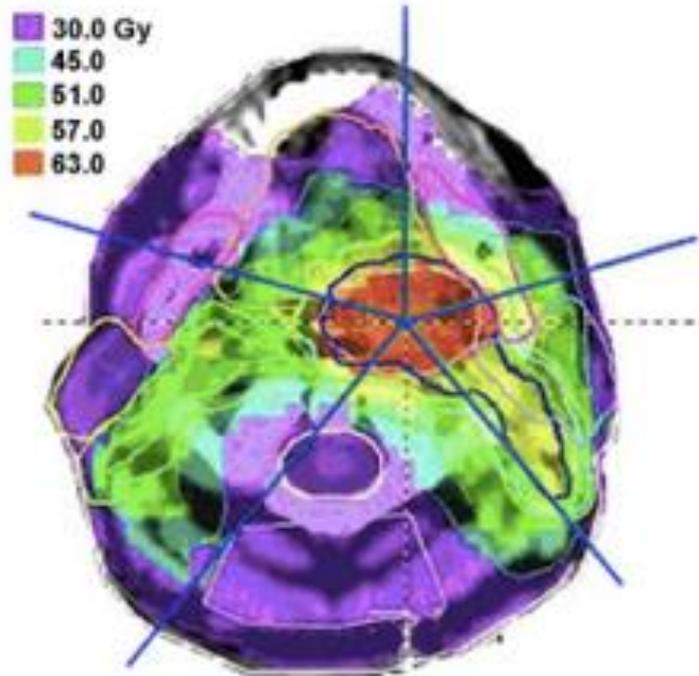


Figure 14. Exemple de distribution de dose lors d'une IMRT dans une coupe axiale passant par l'oropharynx (carcinome épidermoïde de l'amygdale gauche)

Source : La radiothérapie conformationnelle en modulation d'intensité (RCMI) : vers un nouveau standard en radiothérapie des cancers ORL ?. N. Daly-Schweitzer

#### e. Le développement de l'IMPT

L'IMPT pour « *Intensity Modulated Proton-Therapy* » va encore plus loin. Les particules de protons permettent de délivrer une irradiation ciblée sur la tumeur en épargnant les tissus sains situés au-delà. Le profil du dépôt décrit alors un pic nommé le « pic de Bragg ». Cette épargne se traduit par une diminution de la iatrogénie des rayonnements ionisants (24).

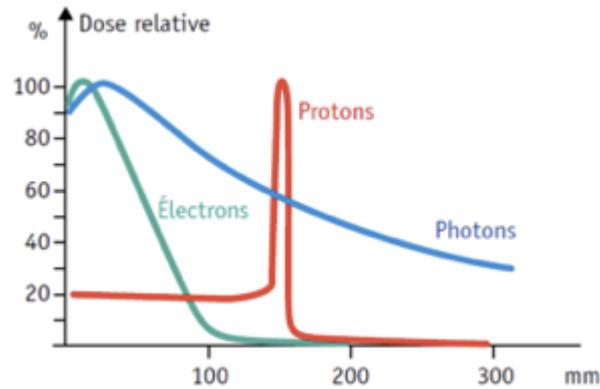


Figure 15. Le "Pic de Bragg"

Source : Co-manipulation sûre d'un robot de protonthérapie. Julien Baumeyer

#### f. Paramétrage

L'indication d'une radiothérapie suppose la planification de ses séances et de leurs modalités de réalisation. Plusieurs paramètres servent de variables d'ajustement dans la délivrance des rayons et donc de la dose totale.

L'étalement constitue la durée totale du traitement. Le bon équilibre de ce paramètre repose sur la nécessité de dépasser le cycle de réplication tumoral. Cependant, une diminution de ce temps de traitement impose une augmentation de la dose par fraction (25).

Le fractionnement correspond au nombre de séances d'irradiation. Un quota plus élevé permet de délivrer des doses plus faibles aux tissus sains et de limiter les effets tardifs, mais restreint le patient dans ses activités quotidiennes. On parle alors d'hyperfractionnement par opposition à l'hypofractionnement où la dose par fraction est augmentée (26).

La dose totale constitue un paramètre important dont les caractéristiques vont dépendre de l'histologie de la néoplasie mais aussi du seuil de risque du CTV. L'intention, qu'elle soit curative, tumeur en place ou en post-opératoire, ou palliative, reconsidère également les doses administrées. Enfin, l'âge du patient, avec un seuil à 70 ans, influe aussi ce paramètre (27).

Enfin, l'*IMRT* offre la possibilité d'utiliser des techniques de boost intégré ou *Simultaneous Integrated Boost (SIB)* permettant d'apporter une dose de rayonnement plus élevée sur une région cible simultanément avec les doses de rayonnements standards. Cette technique s'oppose au boost séquentiel où ces doses élevées sont administrées après l'achèvement des doses standards (28).

## C - Indication de la radiothérapie en cancérologie cervico-faciale

### 1. Radiothérapie en intention curative

Les recommandations actuelles sont celles publiées par l'Institut National du Cancer (INCa), élaborées en collaboration avec la société française de radiothérapie oncologique (SFRO) et la société française d'Oto-Rhino-Laryngologie et de Chirurgie de la Face et du Cou (SFORL) et concernent la prise en charge des principaux carcinomes épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures (29).

#### a. Radiothérapie externe en monothérapie

Pour les tumeurs des voies aérodigestives supérieures, la radiothérapie externe en monothérapie trouve ses indications dans les stades précoces (T1 ou T2 – N0 : stade I et II), ou dans les stades localement avancés chez des patients âgés ou en mauvais état général, ou

en cas de contre-indication à la chimiothérapie. Un cas particulier existe pour les tumeurs de l'étage glottique où une irradiation "champ étroit" est indiquée pour les tumeurs T1, ou en alternative à la chirurgie pour les T2.

#### b. Radiothérapie externe après chirurgie

Pour les tumeurs de stades précoces, la radiothérapie externe est indiquée après chirurgie si les marges de résection sont positives, ou en cas d'emboles vasculaires ou lymphatiques ou d'infiltration péri-nerveuse. Elle est systématique dans les formes avancées (stade III et IV).

#### c. Traitement des aires ganglionnaires

Aux stades précoces de l'oropharynx, de l'hypopharynx et du larynx sus-glottique, le traitement prophylactique des aires ganglionnaires est systématique et peut être réalisée par chirurgie ou radiothérapie. À l'étage glottique, elle n'est pas indiquée pour les tumeurs T1, alors qu'elle peut être discutée pour les T2.

Aux stades avancés de l'oropharynx, de l'hypopharynx, du larynx, et pour tous les stades de la cavité buccale, le traitement des aires ganglionnaires est indiqué en association à la chirurgie en cas de N positif, en particulier en cas de rupture capsulaire, d'adénopathies multiples ou de taille supérieure à 3cm. En l'absence de chirurgie, l'irradiation ganglionnaire est systématique.

#### d. La curiethérapie

Cette modalité d'irradiation peut être discutée de manière exclusive pour les tumeurs de la cavité buccale aux stades précoces lorsqu'elles sont bien délimitées, accessibles et à distance de la mandibule. Elle peut également trouver une place en post-opératoire du site tumoral.

### 2. Radiothérapie palliative

Plusieurs cas de figure peuvent motiver la réalisation d'une radiothérapie palliative. Celle-ci vise à administrer des doses de rayonnements moindres sous forme de protocoles adaptés à des patients métastatiques ou à l'état général trop altéré pour supporter les effets toxiques importants des doses thérapeutiques standards. L'objectif est d'obtenir un équilibre entre les symptômes de la maladie, principalement la douleur et l'hémorragie, et les effets secondaires de la radiothérapie (30).

## D. Effets indésirables de la radiothérapie

L'effet des rayonnements sur les tissus sains est responsable d'effets secondaires, lesquels vont dépendre de divers facteurs tels que la dose de radiation, l'étalement et la sensibilité individuelle. Sont distingués les effets indésirables précoces et tardifs.

### 1. Les effets indésirables précoces

Ceux-ci concernent les tissus à renouvellement rapide et n'affectent le patient que de manière transitoire et réversible. Ils surviennent dans un délai de 90 jours suivants le début de l'irradiation (31).

### a. La mucite aiguë

La mucite oropharyngée est une complication fréquente, d'autant plus lorsque le traitement repose sur une association thérapeutique (36 à 100%). Elle est la cause d'ulcérations et de douleurs parfois morphino-requérantes et grève significativement la qualité de vie des patients, obligeant parfois le recours à une alimentation entérale par sonde naso-gastrique (32).



Figure 16. Mucite radio-induite affectant la muqueuse buccale et la partie latérale de la langue (32)

Source : Mucites radio-induites buccopharyngées : actualités sur la prise en charge. Caillot É.

### b. Les atteintes cutanées

La radiodermite est une complication quasi-constante de la radiothérapie, affectant jusqu'à 95% des patients concernés par les radiations ionisantes. Elle se manifeste par de l'érythème, de la sécheresse cutanée et de la desquamation (33).



Figure 17. Radiodermite aiguë

Source : Évaluation et prise en charge de la toxicité cutanée en cours de radiothérapie.  
Modesto

### c. Les atteintes des tissus salivaires

L'atteinte des glandes salivaires présente encore aujourd'hui une prévalence de 40% parmi les patients atteints d'un cancer de la tête et du cou. Les symptômes résultent en l'association d'une hyposalivation et d'une xérostomie avec une altération de la parole et une dysgueusie, ainsi que des difficultés à mastiquer et à déglutir (34). La radiothérapie affecte davantage les cellules acineuses dont est composé exclusivement la parotide, contrairement aux cellules caliciformes que l'on retrouve dans les glandes sublinguales et submandibulaires (35).

## 2. Les effets indésirables tardifs

### a. Les atteintes cutanées

Dans sa forme chronique, la radiodermite est responsable d'une fibrose cutanée parfois accompagnée de télangiectasies, dont la survenue est indépendante d'un antécédent de dermite aiguë et peut se manifester de plusieurs mois jusqu'à quelques années après la radiothérapie. La peau peut également se dépigmenter et les phanères être abimés (36).



Figure 18. Radiodermite chronique avec atrophie cutanée et télangiectasies

Source : Inflammatory Skin Conditions Associated With Radiotherapy. Aragüés

### b. Les atteintes dentaires et parodontales

L'endommagement direct de la denture, la chronicisation de la xérostomie par le dysfonctionnement des glandes salivaires, et leur atrophie progressive favorisent les pathologies parodontales et la dégradation de l'état bucco-dentaire. La salive est plus visqueuse et acide, modifiant la flore endobuccale au profit de micro-organismes cariogènes (37). Ces conséquences peuvent être responsables d'halitose mais aussi d'une détérioration

des capacités de mastication pouvant se répercuter sur l'état nutritionnel du patient, impactant sa qualité de vie (38).

#### c. Les atteintes vasculaires

Les complications vasculaires concernent 30 à 40% des patients. Elles se traduisent majoritairement par des thromboses veineuses ou artérielles, ou encore une athérosclérose accélérée (39).

#### d. Les atteintes auditives

Les pertes auditives affectent tantôt la fonction conductrice que neurosensorielle de l'audition et concernent un tiers des patients traités par radiothérapie, avec des possibilités thérapeutiques limitées. Elles dépendent en grande partie de la dose et du site de la tumeur traitée (40).

#### e. Les atteintes hormonales

Les conséquences hormonales de l'irradiation cervico-faciale concernent en majeure partie la glande thyroïde au travers d'une hypothyroïdie dont l'apparition intervient après un intervalle d'environ un an et demi (41). On constate parfois d'autres répercussions telles qu'un adénome bénin, un goître multinodulaire et dans des cas plus tardifs et plus graves, des cancers thyroïdiens (42).

#### f. Les cancers post-radiques

Une néoplasie est définie comme post-radique si son histologie est différente de la tumeur princeps et si elle se développe au-delà de 5 ans après la période d'irradiation. Le risque serait majoré d'environ 30% par rapport à la population générale, et le pronostic habituellement pauvre (43).

### III – L’ostéoradionécrose mandibulaire : état actuel des connaissances

Parmi le nombre substantiel de complications de la radiothérapie cervico-faciale, l’ostéoradionécrose (ORN) se démarque par sa morbidité et ses possibilités thérapeutiques encore aujourd’hui débattues. Nous dresserons dans cette partie l’état actuel des connaissances en la matière afin d’exposer certaines problématiques qui seront abordées dans l’étude.

En préambule, précisons que celle-ci portera sur la principale localisation de l’ORN au niveau de l’extrémité céphalique, la mandibule, qui représente la grande majorité des cas, mais aussi des défis (44).

#### A - Définition

Le premier obstacle à la prise en charge de l’ORN repose sur une insuffisance de consensus quant à sa définition, nuisant à la performance diagnostique du praticien. L’histoire a vu défiler de nombreuses descriptions et caractérisations de la pathologie, nuancées sur sa présentation clinique et sa dimension temporelle (45) (46).

Il est néanmoins admis par la majorité de la communauté scientifique que l’ORN se définit comme « une perte osseuse survenant dans le champ d’une précédente irradiation, en l’absence de récurrence néoplasique ».

Ainsi, il est aujourd'hui retenu la possibilité d'apporter un diagnostic exclusivement radiologique. D'autre part, il est également exclu tout intervalle de temps entre la fin de la radiothérapie et l'apparition des premières constatations cliniques et/ou radiologiques (47).

## 1. Incidence

Les données récentes de la littérature, actualisées par l'apport de l'IMRT, portent aujourd'hui une estimation de l'incidence de l'ostéoradionécrose de 4 à 8%, et qui pourrait devenir encore plus faible par l'utilisation de la protonthérapie (48) (49).

## 2. Délai d'apparition

Le délai d'apparition des premiers signes d'ORN varie considérablement entre quelques semaines à plusieurs décennies. Bien qu'il soit admis que le risque demeure à vie, on estime le délai médian à environ 10 à 13 mois après la radiothérapie (50) (51).

Celui-ci sera plus long dans les radiothérapies exclusives, en revanche la dose n'influera pas la rapidité d'installation de la pathologie (52).

D'autres facteurs semblent également corrélés à l'apparition précoce de l'ORN, telle qu'une localisation oropharyngée en comparaison à la cavité buccale, ou encore le tabagisme actif associé à des doses supérieures à 60Gy (48) (53).

### 3. Population

L'âge moyen de survenue de l'ORN se situe aux alentours des 55 ans qui correspond à la tranche d'âge des patients atteints de processus néoplasiques de la sphère ORL. Là aussi, la prédominance masculine est la règle avec un sex-ratio de 1,6. Il est à prévoir que cette répartition se soumette également à l'évolution des facteurs de risque des cancers cervico-faciaux que sont l'intoxication alcoolo-tabagique et l'HPV (54).

## B - Physiopathologie

Depuis sa première description par Régaud en 1922 (55), la physiopathologie de l'ORN n'a eu de cesse d'évoluer et demeure toujours un sujet d'expérimentations et de contradictions. Elle est la source des innovations et explique la succession des protocoles thérapeutiques depuis le début du XXe siècle.

#### 1. La théorie de Meyer : « Radiation, Traumatisme, Infection » (Meyer, 1970)

Les premières observations histologiques ont permis de décrire l'effet direct des rayonnements ionisants à l'échelle microscopique, que sont les importants remaniements inflammatoires, la dégradation des ostéocytes et l'épaississement des parois artérielles et artériolaires (56).

De ces travaux, Meyer propose une théorie considérant l'ORN comme une « *ostéomyélite radio-induite* », où la survenue d'un traumatisme sur un os irradié et donc fragilisé contribuerait à une contamination bactérienne osseuse, chronicisée par les lésions vasculaires et cellulaires sous-jacentes (57). Cette proposition n'explique cependant pas la genèse d'une ORN spontanée.

## 2. La théorie de Marx : Les « 3H » (Hypocellularité, Hypovascularisation, Hypoxie) (Marx, 1983)

Il faudra attendre les travaux de Marx en 1983 pour écarter l'infection chronique des mécanismes responsables de l'apparition d'une ORN. Dans sa théorie dite des « 3H », il décrit l'effet de la radiothérapie au travers d'une succession de processus histopathologiques qu'il précise dans ses publications de 1987.

Il observe dans les premiers instants du traitement un phénomène d'hyperhémie et d'endartérite, qu'il rend responsable de processus thrombotiques eux-mêmes à l'origine d'une **hypovascularisation** et donc d'une **hypoxie** chronique.

En parallèle, Marx attribue aux effets indirects des radicaux libres les dégradations cellulaires expliquant les nécroses des tissus endothéliaux et ostéocytaires, à l'origine d'une **hypocellularité** et d'un phénomène de fibrose radio-induite (58).

### 3. La théorie vasculaire de Bras (Bras et al., 1990)

Quelques années plus tard, Bras va confronter la théorie de Marx avec ses observations réalisées sur la mandibule radique. Il soutient que la survenue et le développement de l'ORN survient préférentiellement sur les régions horizontales et angulaires en raison d'une vascularisation presque exclusivement assurée par l'artère alvéolaire inférieure. Celle-ci serait concernée par les mêmes remaniements thrombotiques et fibrotiques expliquant l'état d'hypovascularisation et d'hypoxie chronique (59) (60).

### 4. La théorie de la « fibrose radio-induite » de Delanian (Delanian et al., 2004)

Le processus fibroatrophique décrit par Delanian repose sur une succession de 3 phases distinctes et approfondit les constatations histologiques de Marx sur l'état d'hypocellularité du tissu ostéoradionécrotique.

La phase initiale dite **pré-fibrotique** se traduit par une inflammation chronique non spécifique avec hyperperméabilité vasculaire et œdème. Cette phase inflammatoire aiguë survenant dans les 6 à 24 mois après l'irradiation va être responsable de la destruction de l'endothélium et d'un phénomène de thrombose vasculaire, de nécrose des microvaisseaux et d'une ischémie locale. Cette étape aboutit à l'exposition des cellules du tissu conjonctif et à l'activation des fibroblastes.

La phase **constitutive organisée** voit les fibroblastes activés devenir myofibroblastes sous l'effet des cytokines présentes en raison de la perte de la barrière endothéliale, et la matrice

extracellulaire se désorganise. Cette matrice devient dense, sclérotique, abritant des fibroblastes sénescents dans une zone pauci-cellulaire.

La phase **tardive, fibro-atrophique**, laisse une matrice extra-cellulaire dense, avec des tissus friables, atrophiés, hypocellulaires et peu vascularisés. Ce tissu fragile, aux réponses inappropriées aux traumatismes physico-chimiques, fait alors le lit de l'ostéonécrose (61) (62).

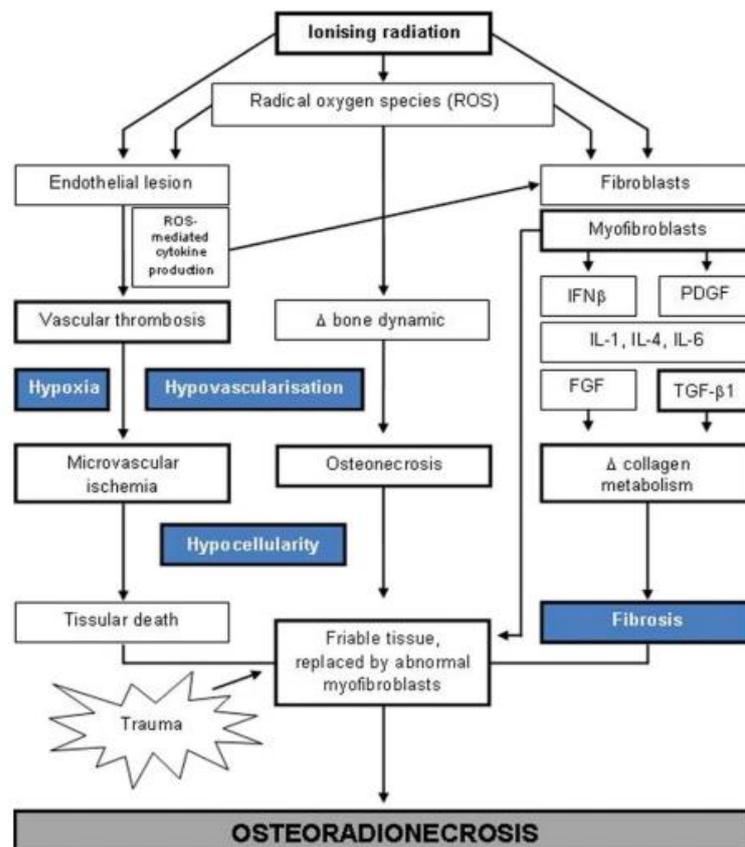


Figure 19. Mécanismes physiopathologiques de l'ostéoradionécrose. IFN $\beta$  : Interferon beta ; PDGF : Platelet derived growth factor ; IL : Inter-leukin ; FGF : Fibroblast growth factor ; TGF- $\beta$ 1 : Tumor growth factor- $\beta$ 1

## C - Facteurs de risque d'ostéoradionécrose

Face au défi que représente le traitement de l'ostéoradionécrose, de nombreux auteurs ont réalisé l'importance d'une stratégie préventive, basée sur la connaissance, la compréhension et autant que possible, l'éviction des facteurs de risque.

### 1. Les facteurs de risque liés au patient

#### a. L'intoxication alcool-tabagique

Loin de toute surprise, la consommation de tabac et d'alcool constitue un facteur majeur d'apparition mais également d'aggravation d'ostéoradionécrose, chez une population à l'histoire déjà bien souvent marquée par ces consommations (63).

#### b. Le statut nutritionnel

La population concernée par l'ostéoradionécrose est aussi fragilisée par un parcours thérapeutique parfois responsable de difficultés à la prise alimentaire amenant à de possibles états de dénutrition. On sait que cette comorbidité, au travers d'une diminution de ses marqueurs tels que l'IMC ou l'albumine sérique, favorise l'apparition d'une ostéoradionécrose, grevant elle-même les capacités du patient à maintenir des apports suffisants (64). A l'inverse, une augmentation de l'indice de masse corporel permettrait de réduire le risque d'ostéoradionécrose (65).

### c. Les facteurs de risque cardiovasculaire

La compréhension de la physiopathologie et de la composante vasculaire fait aujourd'hui considérer l'hypertension artérielle et le diabète comme des facteurs de risque d'ostéoradionécrose, au travers de l'athérosclérose dont l'incidence augmente avec l'âge (66). L'athéromatose radique de l'artère alvéolaire inférieure, principal réseau de suppléance artérielle de la partie angulaire de la mandibule, explique en partie la localisation prédominante de l'ostéoradionécrose dans cette région.

### d. L'état bucco-dentaire

Les parodontopathies et autres altérations ou marqueurs d'une mauvaise hygiène bucco-dentaires sont d'autant de risque d'extractions dont on sait qu'elles constituent des traumatismes sur un tissu fragilisé et diminué dans ses capacités de réponse aux agressions (67). Les molaires sont principalement concernées dans la précipitation de l'ostéoradionécrose en cas d'avulsion (68).

### e. Les facteurs génétiques

On suppose quelques cas particuliers de susceptibilité individuelle aux rayonnements ou encore des déficits congénitaux dans les mécanismes de réparation de l'ADN comme facteurs favorisant l'apparition d'une ostéoradionécrose.

## 2. Les facteurs de risque liés à la tumeur

Naturellement, la proximité tumorale avec l'os adjacent contraint celui-ci à des doses de rayonnements ionisants plus importantes, expliquant un risque majoré chez des patients atteints de tumeur de la cavité buccale tel que le plancher ou le trigone rétromolaire (69).

Le stade initial du processus néoplasique va non seulement indiquer la radiothérapie mais présente également une relation avec le risque de développer une ostéoradionécrose associée (70).

## 3. Les facteurs de risque liés aux traitements

### a. Les impératifs de la chirurgie

La notion de risque d'ostéoradionécrose apparaît dès la réflexion sur les modalités chirurgicales de l'exérèse de la néoplasie première. Il est observé des formes plus précoces en cas de mandibulotomie ou de mandibulectomie non interromptrice, expliquées par le déperiostage (71).

### b. Les paramètres de la radiothérapie

Ils vont conditionner le risque d'apparition d'une nécrose osseuse. La première variable est évidemment la **dose**, avec un risque croissant à partir de 60 Gy, et très faible en dessous de 50Gy (72). Cependant, elle ne conditionne pas toutes les modalités évolutives de l'ORN, le stade et le risque de récurrence en serait indépendant selon certaines études (73).

Mais la relation de cette dose avec le volume irradié, c'est à dire **le champ d'irradiation**, prévaut. Ainsi, Tsai observe un risque d'apparition d'ostéoradionécrose supérieur pour des doses de 50Gy sur une mandibule totale vis à vis d'une dose plus forte de 70Gy sur un volume d'un cm<sup>3</sup> (74).

La distribution de la dose dans le temps constitue également une variable de risque.

L'hyperfractionnement diminue le risque d'ostéoradionécrose, sous réserve de préserver un délai de réparation des tissus sains de 6h, quand l'hypofractionnement accroît ce risque (75).

Enfin, il est maintenant prouvé que l'IMRT diminue l'incidence de l'ostéoradionécrose (76).

### c. Les traitements associés

Longtemps débattue, la réalisation d'une chimiothérapie semblerait accroître le risque de développer des formes sévères (52).

## D - Diagnostic clinico-radiologique et histologique

### 1. Signes cliniques

Les premiers symptômes manifestes de l'ostéoradionécrose sont les expositions osseuses par ulcération muqueuse, parfois responsable de douleurs loco-régionales et d'un trismus (77).



Figure 20. Exposition mandibulaire à travers la muqueuse

Source : Osteoradionecrosis of the jaws - a current overview - part 1.  
Chrcanovic

L'évolution du tableau clinique peut aboutir à l'apparition d'une fistule cutanée, d'un orostome ou encore d'une fracture pathologique responsable de malocclusion dentaire et de déformation faciale. La nécrose osseuse peut également entraîner une symptomatologie neurologique au travers de douleurs neuropathiques, de dysesthésies, de paresthésies voire d'anesthésie.



Figure 21. Exposition mandibulaire à la peau

Source : Osteoradionecrosis of the jaws - a current overview - part 1.  
Chrcanovic

Les plaintes du patient s'orientent vers des problématiques d'halitose, de dysgueusie voire de dysphagie et de dysarthrie responsable d'une détérioration de son état nutritionnel, et globalement de sa qualité de vie.

Les répercussions de ces symptômes peuvent être très variables, allant d'une clinique discrète et aspécifique, à des présentations beaucoup plus franches quelques fois dans des contextes de surinfection d'abord locale, pouvant devenir systémique.

## 2. Présentation radiologique

### a. Orthopantomogramme

L'orthopantomogramme est un bon examen de débrouillage en première intention, d'accès facile et rapide avec un prix contenu. Son champ d'irradiation offre une bonne visualisation des régions angulaires et des branches montantes.

Le premier signe radiologique, parfois mis en évidence de manière fortuite à un stade précoce voir paucisymptomatique, est une densification de la trame osseuse. Il apparaîtra secondairement des zones radioclares d'ostéolyse mal limitée, mêlées à une radio-opacité en cas de séquestre voir de fracture.

Cependant, l'ostéolyse n'est visible qu'à partir d'une perte osseuse d'environ 30% de la minéralisation, mésestimant sa profondeur et son extension (78).



Figure 22. Aspect radiologique d'ostéoradionécrose mandibulaire gauche avec lésions radioclaïres et radio-opaques

Source : Osteoradionecrosis of the jaws - a current overview - part 1.  
Chrcanovic

#### b. Cone Beam Computed Tomography

Le *Cone Beam Computed Tomography* (CBCT) ou tomodensitométrie à faisceau conique, est un examen offrant une précision supérieure au panoramique dentaire, pour une irradiation plus modérée que le scanner conventionnel. On lui a décrit une valeur prédictive de 90% contre 74% pour l'orthopantomogramme (79).

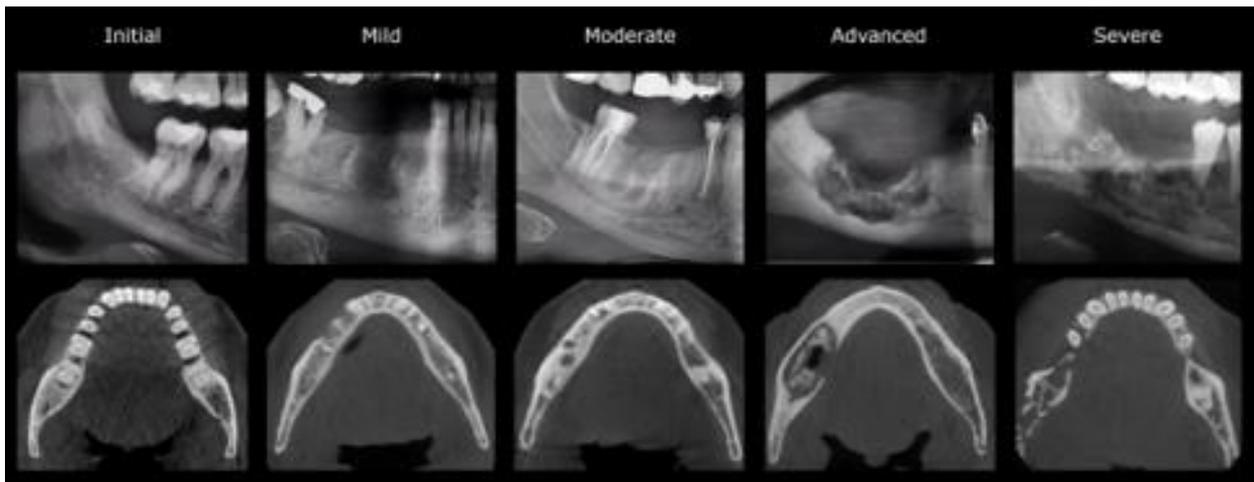


Figure 23. Comparaison entre le panoramique dentaire et le *Cone Beam Computed Tomography*.

Source : Osteomyelitis, osteoradionecrosis, or medication-related osteonecrosis of the jaws ? Can CBCT enhance radiographic diagnosis ? Gaêta-Araujo H.

#### c. Scanner

Le scanner demeure l'examen de référence pour le diagnostic et la stadification de l'ostéoradionécrose. Il identifie, distingue et délimite les atteintes cortico-spongieuses et des tissus mous alentours et oriente les stratégies thérapeutiques disponibles (80).

#### d. IRM

L'analyse des tissus mous peut être affinée par l'IRM laquelle offre une vision cependant limitée de l'os nécrotique avec une moelle hypo-intense en séquence T1 et hyper-intense en séquence T2. Elle ne permet cependant pas de description précise des atteintes corticales et ne constitue pas un examen de routine dans le diagnostic et le suivi de l'ORN (81).

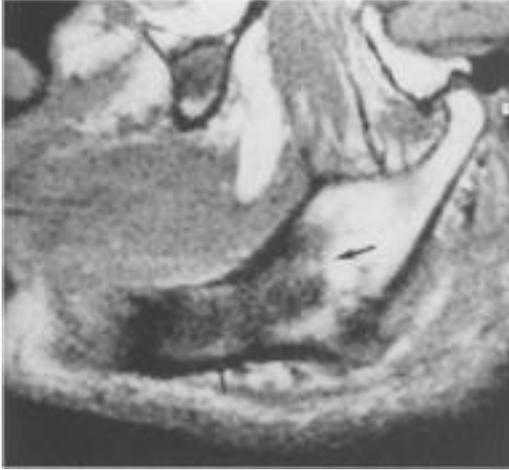


Figure 24. Coupe sagittale de la mandibule avec oedème médullaire et destruction corticale

Source : The role of magnetic resonance imaging and scintigraphy in the diagnosis of pathologic changes of the mandible after radiation therapy. Bachmann G.

#### e. Imagerie nucléaire

Le TEP-scanner et la scintigraphie osseuse ne sont pas des examens de routine dans la prise en charge globale de l'ostéoradionécrose. Cependant, lorsque prescrit dans le cadre d'un bilan d'extension d'une néoplasie autre, ils permettent des détections précoces avec une sensibilité élevée sans toutefois offrir une spécificité suffisante pour distinguer une radionécrose d'un processus néoplasique (82).

### 3. Diagnostic histologique

Le dogme veut que toute ostéoradionécrose récemment diagnostiquée ou réfractaire au traitement puisse bénéficier d'une biopsie afin d'éliminer un diagnostic différentiel, telle qu'une transformation maligne.

L'observation sous moyens grossissants révèle alors tous les éléments de la physiopathologie, avec dans les six premiers mois des signes d'hyperhémie et d'endartérite. Plus tardivement

apparaissent la thrombose et l'hypocellularité, dans un tissu alors fibrosé, remanié, avec une perte de tissus vasculaires (83).

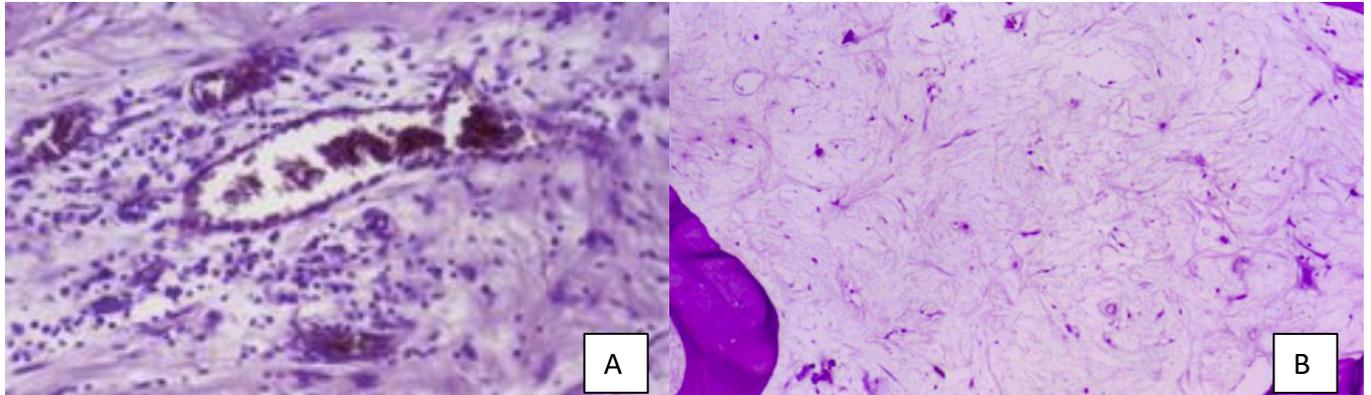


Figure 25. A : Aspect histologique précoce avec hyperhémie et endartérite.

B : Effets tardifs de l'irradiation avec hypovascularisation et hypocellularité (84)

Source : Histopathologic and Histomorphometric Analysis of Irradiation Injury in Bone and the Surrounding Soft Tissues of the Jaws. Curi MM.

## E - Classification

De nombreuses classifications se sont succédées et se fondent sur une hiérarchisation des présentations cliniques et radiologiques, mais également sur les réponses aux thérapeutiques. Nous décrivons les principales qui ont émaillées les recherches et publications, en sachant qu'aucune ne fait l'unanimité en pratique clinique.

### 1. La classification de Marx et Myers (1990)

Largement utilisée au travers des publications qui ont suivis les travaux de Marx, cette classification s'appuie sur la réponse à l'oxygénothérapie hyperbare dont il aura diffusé l'utilisation (84).

<b>Grade</b>	<b>Définition</b>	<b>Traitement</b>
Grade I	Exposition osseuse inférieure à 2mm sur une zone irradiée depuis plus de 6 mois	40 séances d'oxygénothérapie hyperbare avec antibiothérapie
Grade II	Exposition osseuse supérieure à 2mm ou ne répondant pas au traitement du grade I	Séquestrectomie et dix séances supplémentaires d'oxygénothérapie hyperbare
Grade III	Patient ne répondant pas au traitement du grade II	Résection de la zone nécrotique avec ou sans reconstruction puis dix séances d'oxygénothérapie hyperbare
Grade IIIR	Patient du stade III après oxygénothérapie, ou résection primaire carcinologique et irradiation	Reconstruction osseuse différée possible après 2 semaines de cicatrisation et d'oxygénothérapie, puis dix nouvelles séances.

Tableau 1. Classification de Marx et Myers (85)

## 2. La classification de Notani (2002)

Plus récente, la classification de Notani s'est imposée comme référence dans les dernières publications. Elle classe l'ostéoradionécrose mandibulaire en trois stades selon son étendue (85).

Stade	Définition
Stade I	ORN de l'os alvéolaire
Stade II	ORN impliquant l'os alvéolaire et/ou la mandibule mais au-dessus du canal du nerf alvéolaire inférieur
Stade III	ORN envahissant la mandibule sous le niveau du canal du nerf alvéolaire inférieur, et/ou fistule cutané, et/ou fracture pathologique

Tableau 2. Classification de Notani (86)

### 3. La classification de Lyons (2014)

Cette classification prend appui sur la théorie de la fibrose radio-induite de Delanian et propose, à la manière de Marx à son époque, un traitement adapté à chaque niveau (86).

Stade	Définition	Traitement
Stade I	Moins de 2,5cm d'os exposé, asymptomatique	Traitement selon le protocole Pentoclo
Stade II	Plus de 2,5cm d'os exposé, asymptomatique, sans fracture et sans atteinte du canal du nerf alvéolaire inférieur	Traitement selon le protocole Pentoclo, sauf si infection ou séquestration
Stade III	Stade II symptomatique ou réfractaire au traitement médicamenteux	Débridement de l'os nécrotique et couverture par lambeau local
Stade IV	Plus de 2,5cm d'os exposé avec fracture et/ou atteinte du nerf alvéolaire inférieur et/ou fistule oro-cutanée	Reconstruction par lambeau libre

Tableau 3. Classification de Lyons (87)

## F - Traitement

Réflexion principale du chirurgien maxillo-facial, la stratégie thérapeutique de l'ostéoradionécrose mandibulaire est l'objet d'un grand nombre de publications ces dernières décennies. Il n'en résulte cependant pas de consensus uniformément admis par la communauté scientifique.

## 1. Traitement médical

### a. L'oxygénothérapie hyperbare

Fer de lance des travaux de Marx, ce dernier proposait un protocole de 30 séances de 90 minutes, 5 jours par semaine pendant 6 semaines. Lors de ces sessions, le patient recevait 100% d'oxygène à une pression de 2,4 à 2,8 ATA (atmosphères absolues). S'ensuivait le débridement des tissus nécrotiques avant la réalisation de 10 séances supplémentaires (45).

La justification physiopathologique derrière ce traitement repose sur sa théorie des « 3H : *Hypocellularité, Hypovascularisation, Hypoxie* » où la thérapie hyperbare permettrait d'accroître l'oxygénation des tissus et de favoriser une néoangiogénèse.

Ce traitement a été longtemps remis en question avant de voir apparaître les premiers essais randomisés, dont celui de Annane et al. qui ne retrouvait aucune supériorité de l'oxygénothérapie hyperbare contre placebo sur le traitement de l'ostéoradionécrose (87).

Shaw et al. ont également exclu toutes les indications préventives en situation d'extractions dentaires ou de pose d'implants (88).

Enfin, l'oxygénothérapie hyperbare présentait également les inconvénients de ses effets indésirables barotraumatiques, de ses contre-indications (néoplasie active, pathologies pulmonaires, névrite optique) et surtout de son coût élevé.

### b. Le protocole “*Pentoclo*”

Ce protocole découle des travaux et de la théorie de la « *fibrose radio-induite* » de Delanian et al., et agit comme traitement antifibrotique et antioxydant. Il associe trois principes actifs, la pentoxifylline, l' $\alpha$ -tocophérol et le clodronate.

La pentoxifylline soutient la microcirculation en diminuant la viscosité sanguine et en favorisant la vasodilatation. Elle participe également à l'activité anti-inflammatoire et antiproliférative sur les fibroblastes. L' $\alpha$ -tocophérol ou vitamine E a un rôle principalement antioxydant et protecteur des radicaux libres de la radiothérapie. Enfin le clodronate est un biphosphonate de première génération anti-ostéoclastique et donc protecteur de la résorption osseuse. Il favorise l'ostéogénèse par stimulation des ostéoblastes et freine la prolifération fibroblastique et l'activité inflammatoire. La différence avec les molécules de seconde et troisième générations est l'absence d'activité antiangiogénique.

Dans sa publication initiale, Delanian avançait une amélioration clinique pour tous ses patients en échec de traitement conservateur par antibiothérapie et corticoïde, avec un taux de guérison de 89%. Néanmoins, ce taux a été nuancé par une autre de ses études publiées en 2014, incluant plus de patients alcool-tabagiques, avec un chiffre cette fois de 60% (89).

La littérature est unanime sur l'apport bénéfique du protocole *Pentoclo* et de sa version simplifiée par *Pento* dans la prise en charge de l'ostéoradionécrose. Bien que souffrant cependant d'une absence d'étude randomisée et de protocole standardisé, l'argumentation en faveur de son inclusion dans l'arsenal thérapeutique se retrouve dans les méta-analyses et revues de littérature récentes (90).

Le protocole actuellement proposé par Delanian repose sur une antibiothérapie première de 4 à 6 semaines par amoxicilline-acide clavulanique, ciprofloxacine, fluconazole, prednisone et omeprazole. S'ensuit jusqu'à cicatrisation une association de 800mg de pentoxifylline, 1 gramme de tocophérol et 1600mg de clodronate, 5 jours sur 7, avec 20mg de prednisone, 2 jours sur 7. Ce traitement médicamenteux s'associe à un éventuel geste de séquestrectomie si celui-ci est rendu nécessaire. La durée de traitement conseillée est de 6 mois, plus de 2 à 3 ans serait inutile, et un effet rebond peut être observé pour un traitement de moins de 18 mois (91).

### c. Autres

Actuellement, l'utilisation d'antibiotique en systématique n'est pas recommandée. Leur place reste le traitement et la prévention des surinfections lors de gestes chirurgicaux sur la mandibule irradiée. Les molécules principalement utilisées sont l'amoxicilline et l'amoxicilline-acide clavulanique.

Par ailleurs, rappelons que l'une des plaintes majeures restent la douleur et que sa gestion doit faire partie de toute stratégie thérapeutique, à tout moment de la prise en charge. Enfin, l'hygiène bucco-dentaire doit être promue et accentuée par l'utilisation régulière des bains de bouche et du jet dentaire.

## 2. Traitement chirurgical

La poursuite évolutive du processus nécrotique et l'apparition des complications doivent faire réfléchir le praticien à une stratégie chirurgicale, pouvant inclure les mesures conservatrices précédemment citées. L'ampleur du geste réalisé doit évidemment dépendre de l'étendue et

des répercussions de l'ostéoradionécrose, mais également du terrain et de l'état général du patient.

#### a. Traitement chirurgical conservateur

La persistance d'un foyer de nécrose symptomatique, limité à la région supra-canaulaire, peut motiver la réalisation d'un geste de débridement par séquestrectomie ou mandibulectomie non interruptrice.

Classiquement, le chirurgien visera à obtenir un tissu sain vascularisé. Des précautions techniques particulières doivent être employées comme la réalisation de lambeaux de couverture à distance de la zone irradiée afin d'obtenir des fermetures sans tensions, étanches et avec un minimum de déperiestage. L'usage de vasoconstricteurs est proscrit et la couverture antibiotique de rigueur.

Les lambeaux de couverture utilisés incluent les lambeaux loco-régionaux tels que le lambeau nasogénien et le *facial artery mucosal flap* (FAMM), ainsi que des lambeaux libres adaptés à la cavité buccale tels que l'antébrachial ou l'antérolatéral de cuisse.

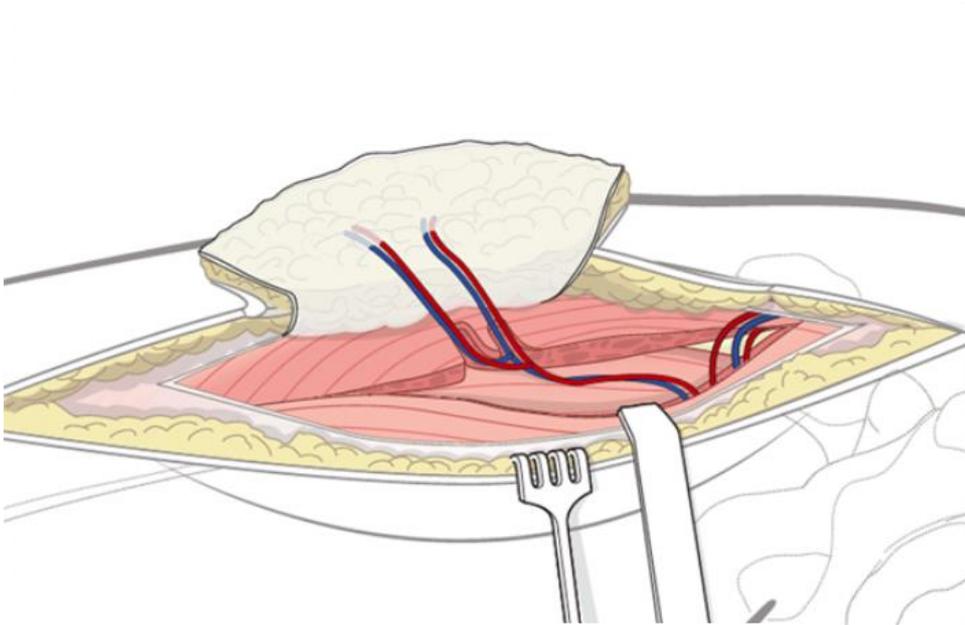


Figure 26. Lambeau antérolatéral de la cuisse

Source : AO Surgery. Hui Shan Ong, Tong Ji, Chen Ping Zhang

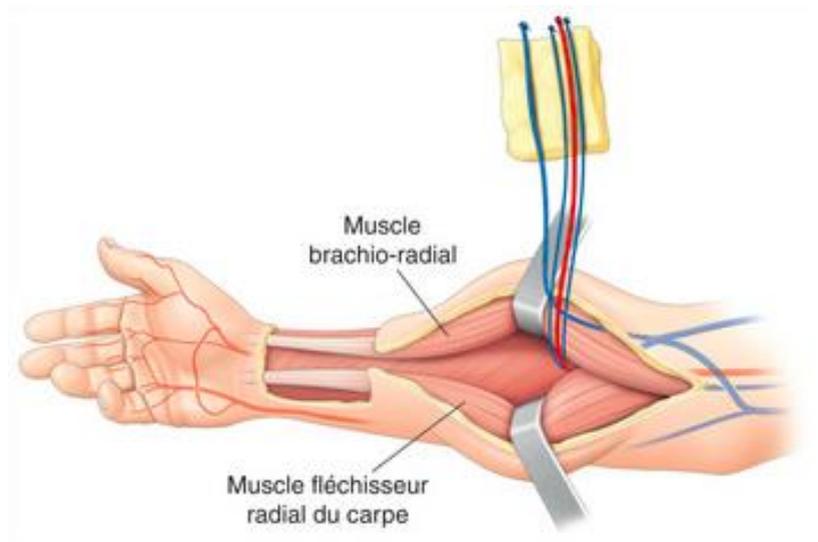


Figure 27. Lambeau antébrachial ou "Chinois"

Source : Principes et techniques de réparation des pertes de substance cutanées de la face et du cou. Albert S.

### b. Traitement chirurgical non conservateur

Une mandibulectomie interrompue est recommandée dans le cadre des atteintes infra-canalaires, ou en présence d'une fracture pathologique.

Le *gold-standard* actuel de la reconstruction repose sur l'utilisation du lambeau libre de péroné. La littérature retrouve un taux de succès comparable aux reconstructions primaires carcinologiques, avec cependant un ratio de complications supérieurs (92).

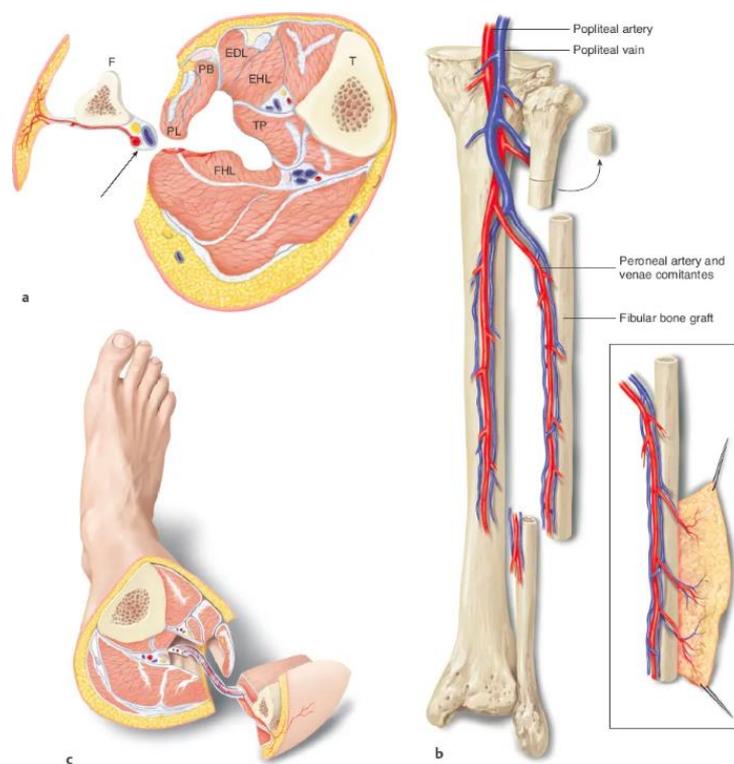


Figure 28. Lambeau libre de péroné. A : Coupe transversale. B : Vascularisation du lambeau.

C : Levée du lambeau

Source : Free Fibular Flap. River M. E.

Une revue de la littérature de 2015 constate un taux de complications de 39,7%, la plus fréquente étant la fistule (8,4%), suivie de l'exposition de matériel (7,1%) et enfin de l'infection post-opératoire (6,5%) (93).

La reconstruction permet une amélioration de la qualité de vie dans 50 à 70% des cas (94), une diminution de la douleur dans 70 à 75% des cas et une régression du trismus. En revanche, elle ne permet pas d'amélioration des autres séquelles de la radiothérapie telles que la mastication, la déglutition ou la salivation (95).

L'amélioration des techniques repose actuellement sur l'apport de l'impression 3D et la planification préopératoire. La progression de l'ostéoradionécrose n'a cependant pas de corrélation parfaite avec la qualité de la résection d'os nécrotique (96), suggérant pour certains auteurs un tracé d'ostéotomie basé sur la planification dosimétrique avec une limite fixée à 50Gy, au risque de sacrifier de l'os sain mais avançant de meilleur taux de consolidation (97).

### 3. Thérapies adjuvantes

La recherche scientifique actuelle se concentre sur la mise au point de traitements innovants pour proposer des stratégies curatives et préventives moins invasives. Ces études, souvent constituées d'un nombre limité de participants, ouvrent néanmoins la voie aux traitements de demain.

#### a. Les cellules souches

L'emploi des cellules souches et progénitrices a été exploré dans la prise en charge de l'ostéoradionécrose. Une revue de la littérature de 2020 synthétise ces travaux et observations et conclue à un bénéfice notable sur la restauration osseuse et la cicatrisation muqueuse (98).

À la lecture de ces publications, l'utilisation des cellules souches, adjointes à un milieu

enrichi en PRP (*platelet rich plasma*), semblerait effectivement permettre d'obtenir des guérisons, même sur des stades avancés (99) (100).

#### b. Le PRP (platelet rich plasma) et le PRF (platelet rich fibrin)

Des résultats plus mitigés sont observés pour l'utilisation du PRP seul. Une étude randomisée en double aveugle menée en 2011 excluait tout bénéfice à son emploi à titre préventif chez des patients irradiés nécessitant des soins dentaires, et les données en traitement curatif sont très limitées et peu standardisées (101). Une revue de la littérature réalisée en 2021 sur l'utilisation du PRF nuance ces conclusions et laisse la porte ouverte aux expérimentations, tout en soulignant la nécessité d'associer le PRF à la chirurgie. Le besoin d'établir des protocoles semble inévitable tant les formes d'utilisations du PRF sont nombreuses, celui de réaliser des études cliniques et comparatives l'est plus encore (102).

## G - Stratégies préventives

Il est aisé de comprendre que face à la complexité de l'ostéoradionécrose et de sa prise en charge, le premier levier reste la lutte contre son apparition à chaque étape du parcours du patient.

### 1. Avant la radiothérapie

Le premier champ d'action repose sur la lutte contre l'intoxication alcool-tabagique et la promotion des mesures hygiéno-diététiques.

L'acteur principal de la prévention avant irradiation est le chirurgien-dentiste dont l'examen clinique, appuyé par des clichés radiographiques, doit chercher à éliminer les foyers infectieux ou toute dent qui deviendrait à risque dans un champ d'irradiation de plus de 50 Gy. Le délai minimum entre le traitement et le début de la radiothérapie est de 10 à 14 jours, 3 semaines étant considéré comme l'idéal. Ce délai court n'offre souvent pas l'opportunité de réaliser des traitements conservateurs.

Il est aujourd'hui recommandé d'avulser les dents cariées non restaurables ainsi que les dents nécrosées ou présentant des lésions carieuses atteignant la chambre pulpaire. Les poches parodontales supérieures à 5mm et autres atteintes parodontales entraînant une mobilité de stade II ou plus de la dent sont également des indications à l'avulsion. Enfin, les lésions interradiculaires de classe II ou plus, les dents de sagesse en désinclusion ou avec antécédents de périecoronarite et toutes autres dents responsables de traumatisme muqueux doivent motiver leur extraction. Ces gestes d'extractions doivent être le plus atraumatique possible, de préférence sous couverture antibiotique en présence d'infection (103).

D'autres traumatismes, comme ceux liés à des prothèses dentaires inadaptées, doivent également être éliminés.

## 2. Après la radiothérapie

Le respect scrupuleux de l'hygiène bucco-dentaire et les contrôles réguliers chez le chirurgien-dentiste traitant sont d'autant plus indispensables que la protection salivaire est diminuée par l'hyposialie radique. L'utilisation des gouttières fluorées s'impose alors mais l'observance reste faible (104).

Les traitements conservateurs seront préférés aux extractions, lesquelles seront réalisées idéalement dans la première année après la fin de la radiothérapie (105). La couverture antibiotique est vivement recommandée, l'utilisation de vasoconstricteur est proscrite et l'association au protocole *Pentoclo* semble prometteuse (106).

## DEUXIEME PARTIE : ETUDE

### I – Matériels et Méthodes

#### A. Objectif de l'étude

L'objectif principal de l'étude était de comparer deux groupes de patients pour lesquels un diagnostic d'ostéoradionécrose a été retenu afin d'identifier des caractéristiques communes et des divergences en fonction de leur évolution.

**Le premier groupe dit "Favorable"** était composé de patients pour lesquels un diagnostic d'ostéoradionécrose mandibulaire de stade I ou II avait été établi et dont le suivi et la prise en charge avaient permis une stabilisation et/ou une amélioration.

**Le second groupe dit "Défavorable"** était composé de patients pour lesquels un même diagnostic avait été posé mais dont l'évolution aboutissait au stade III.

L'objectif secondaire était de décrire la prise en charge et le devenir des patients atteints d'ostéoradionécrose mandibulaire de stade III.

#### B. *Design* de l'étude

Notre étude a été conduite au sein des Hôpitaux Universitaire de Strasbourg de janvier 2004 à janvier 2024. Il s'agit d'une étude rétrospective, monocentrique et descriptive.

Les données ont été recueillies au travers des dossiers médicaux des patients.

## C. Critères de mesure

À partir de ces données, nous avons collecté un ensemble de caractéristiques épidémiologiques et recueillis les éléments du parcours de soin du patient, de la prise en charge de son cancer initial jusqu'aux traitements de son ostéoradionécrose mandibulaire et son suivi. L'ensemble des paramètres sélectionnés est résumé dans le tableau suivant, et s'inspire des facteurs de risque décrits dans la littérature.

Caractéristiques du patient	Caractéristiques de la prise en charge oncologique	Caractéristiques de la prise en charge de l'ostéoradionécrose
Sexe	Localisation du primitif	Délai d'apparition
Âge	Stade T	Stade au diagnostic
Âge au diagnostic de l'ORN	Stade N	Localisation de l'ORN
Follow-up	Histologie du primitif	Région anatomique initiale
Tabagisme	Chirurgie du primitif	Facteur déclencheur
Alcoolisme	Chimiothérapie	Stade final
Diabète	Geste osseux lors de l'exérèse du primitif	Délai avant stade final
Hypertension artérielle	Reconstruction primaire après exérèse du primitif	Oxygénothérapie hyperbare
Indice de masse corporelle	Curage cervical associé	" <i>Pentoclo</i> "
Stade OMS	Irradiation cervicale	Techniques d'exérèse de la nécrose
État dentaire après radiothérapie	<i>IMRT</i>	Techniques de reconstruction
	Dose de rayonnement	Complications
		Présence d'Actinomyose
		Région anatomique finale

Tableau 4. Paramètres recueillis

### 1. Caractéristiques épidémiologiques

Les données épidémiologiques concernant les patients inclus dans l'étude ont été recueillies au moment du diagnostic initial de l'ostéoradionécrose mandibulaire. Elles proviennent de

l'interrogatoire et des observations cliniques et paracliniques du chirurgien, ainsi que de l'anesthésiste-réanimateur lorsqu'une chirurgie était programmée.

Le “*follow-up*” est défini comme l'intervalle de temps entre la première description d'une lésion ostéoradionécrotique et la date de la dernière consultation au sein du service, ou la date de décès le cas échéant.

Le critère “Alcoolisme actuel” était jugé sur une consommation d'alcool reconnue comme excessive, à partir de 2 unités d'alcools par jour chez la femme, 3 unités chez l'homme, selon la définition proposée par l'OMS.

Le critère “État dentaire après radiothérapie” a été évalué à partir du premier orthopantomogramme ou CBCT réalisé après la fin de la radiothérapie, et subdivisé en trois catégories : “altéré”, “sain” ou “édenté”. Le caractère “sain” était défini par l'absence de foyers carieux et/ou d'autres atteintes corono-radiculaires, *a contrario* l'état dentaire était défini comme “altéré”.

## 2. Caractéristiques de la prise en charge oncologique

Le critère “Localisation du primitif” a été subdivisé en 4 catégories correspondant à des grandes régions anatomiques des VADS, à savoir : “Nasopharynx”, “Oropharynx”, “Cavité buccale” et “Cervicale”. La catégorie “Oropharynx” incluait l'amygdale, la base de langue, le voile du palais et la paroi pharyngée postérieure. La catégorie “Cervicale” regroupait le larynx, l'œsophage cervical et les primitifs ganglionnaires cervicaux.

Le critère “Geste osseux lors de l’exérèse du primitif” a été subdivisé en 4 catégories : “Aucun”, “Mandibulotomie”, “Résection partielle” et “Résection interruptrice”. Le critère “Reconstruction primaire après exérèse du primitif” incluait les reconstructions par lambeaux pédiculés et/ou libres.

### 3. Caractéristiques de la prise en charge de l’ostéoradionécrose

Le “Délai d’apparition” a été établi entre la date de fin de radiothérapie et la première constatation clinique ou radiologique de l’ostéoradionécrose. Dans les cas de ré-irradiation, la première radiothérapie était retenue.

La caractéristique “Localisation de l’ORN” a été subdivisé en trois catégories : “Homolatérale”, “Controlatérale” et “Bilatérale”. La “Région anatomique”, initiale et finale, fait référence à la répartition de l’atteinte nécrotique sur la mandibule à la première consultation puis à la fin du suivi pour les formes d’évolution favorable, ou avant mandibulectomie pour les cas défavorables.

Le “Stade au diagnostic” et le “Stade final” ont été évalués sur la base des constatations cliniques et des imageries réalisées au plus tôt après le diagnostic initial. La classification utilisée dans l’étude est celle de Notani que l’on retrouve dans la majorité des publications récentes.

Il a également été relevé les différentes stratégies conservatrices employées pour le traitement de l’ostéoradionécrose : “*Pentoclo*” et “Oxygénothérapie hyperbare”.

Les critères “Technique d’exérèse de la nécrose” et “Technique de reconstruction” recensent les différentes séquestrectomies réalisées et leur couverture, ainsi que les gestes de mandibulectomie, leurs éventuelles reconstructions par lambeaux pédiculés et/ou libres et leurs complications.

Enfin, une attention particulière a été portée aux analyses histopathologiques afin d’identifier une possible récurrence néoplasique et/ou la présence d’Actinomycose.

## D. Critères de sélection des patients

### 1. Critères d’inclusions

Ont été inclus dans l’étude tous les patients pris en charge dans le service de chirurgie plastique et maxillo-faciale pour une ostéoradionécrose mandibulaire de janvier 2004, à janvier 2024. Au moins un geste de débridement local *a minima* devait avoir été réalisé. Le patient pouvait présenter plusieurs foyers d’ostéoradionécrose mandibulaire.

### 2. Critères de non-inclusions

Ne pouvait être inclus dans l’étude les patients avec un diagnostic initial d’ostéoradionécrose mandibulaire au stade III.

## E. Analyses statistiques

Une analyse univariée a été réalisée. Les variables quantitatives ont été analysées avec le test exact de Fisher. Les variables qualitatives ont bénéficié d'un test non paramétrique de Mann-Whitney.

Les données manquantes ont été exclues de l'analyse.

## F. Protection des données

L'étude a été référencée dans le registre des traitements de données des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg sous le numéro R24-025

# II – Résultats

## A. Caractéristiques de la population étudiée

L'analyse de la base de données des Hôpitaux Universitaire de Strasbourg a permis d'identifier 44 patients pris en charge pour une ostéoradionécrose mandibulaire. 17 d'entre eux n'ont pas été inclus car répondant aux critères diagnostic du stade III. Parmi les 27 dossiers éligibles, 1 a été exclu car le patient a poursuivi sa prise en charge à l'étranger.

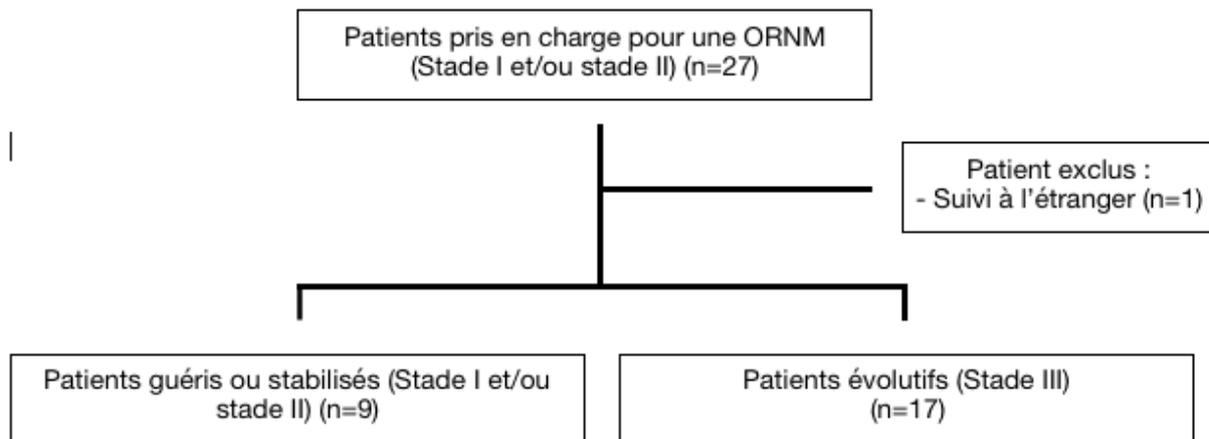


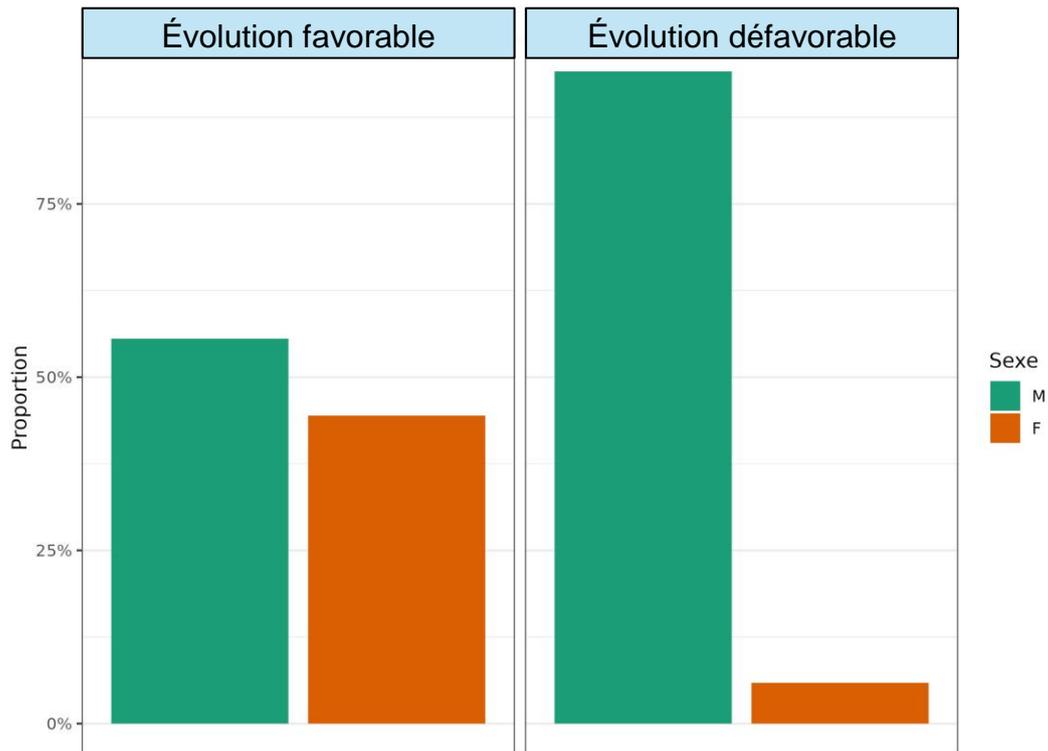
Figure 29. Diagramme de flux

L'étude des dossiers révèle 9 patients pour lesquels une guérison ou une stabilisation des lésions a pu être obtenue. Inversement, 17 patients ont évolué au stade III.

Les caractéristiques des deux groupes ont été comparées afin d'observer des tendances et éventuellement mettre en évidence des différences significatives.

## 1. Description de la population

Nous avons observé une différence significative ( $p=0,034$ ) concernant la répartition du sexe entre les deux groupes, en faveur d'une représentation plus importante des femmes dans le groupe "Favorable". L'âge moyen au diagnostic était sensiblement le même dans les deux groupes.

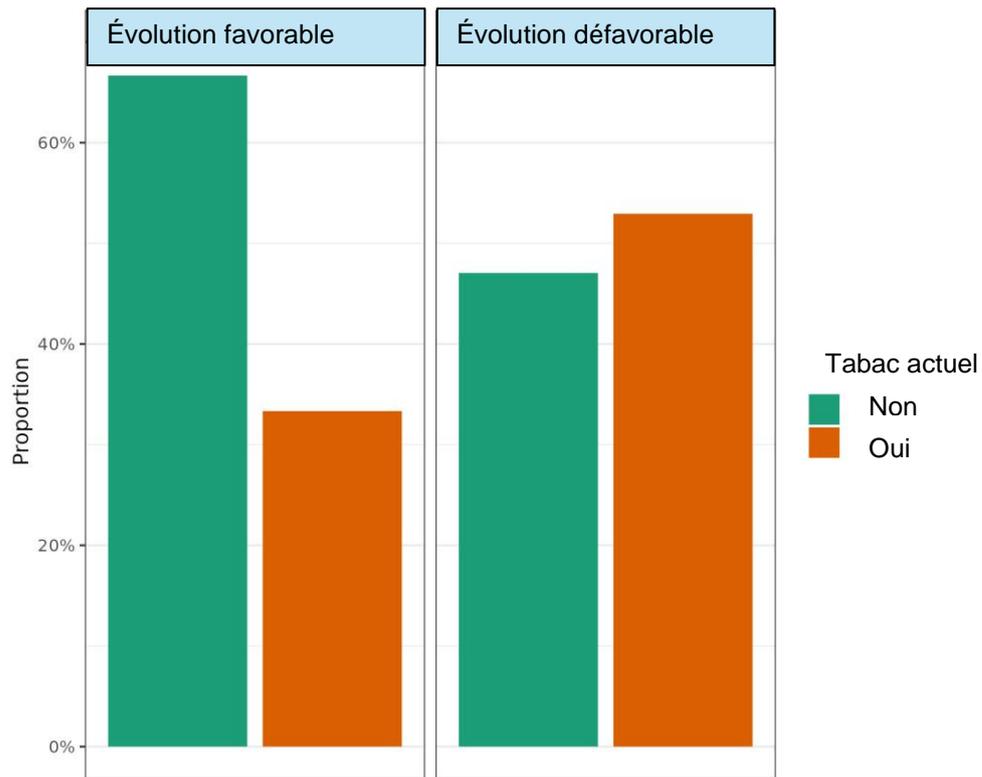


Graphique 1 : Répartition du sexe au sein des groupes

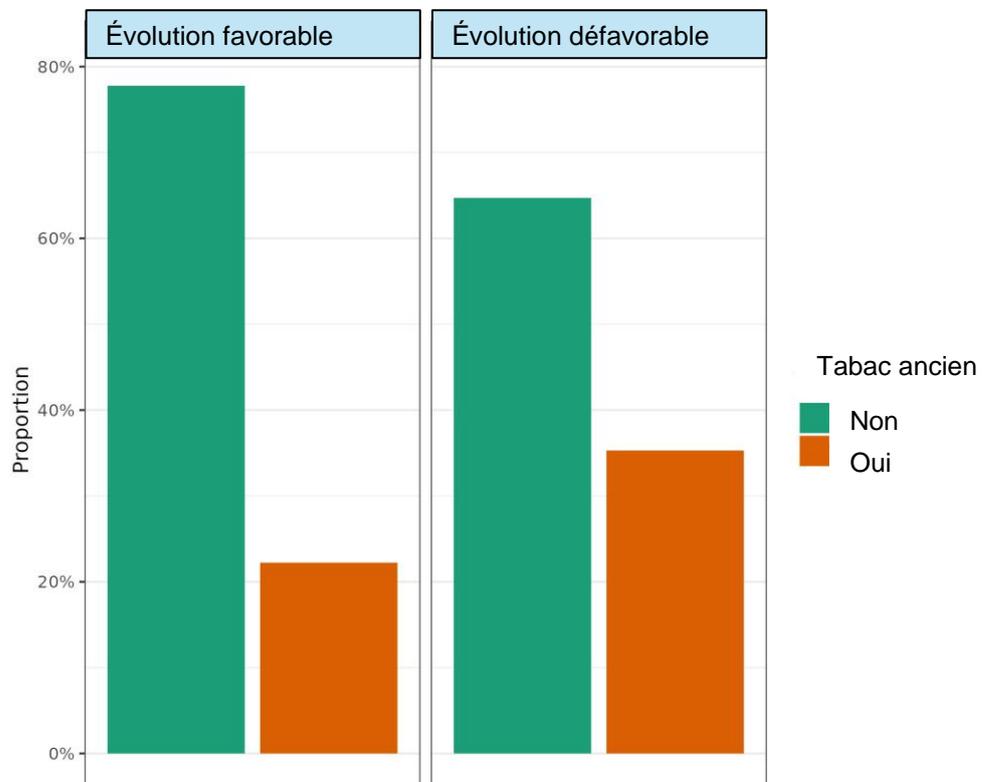
Nous avons également constaté un suivi plus court pour ces patients, bien que non significatif ( $p=0,11$ ).

## 2. Comorbidités

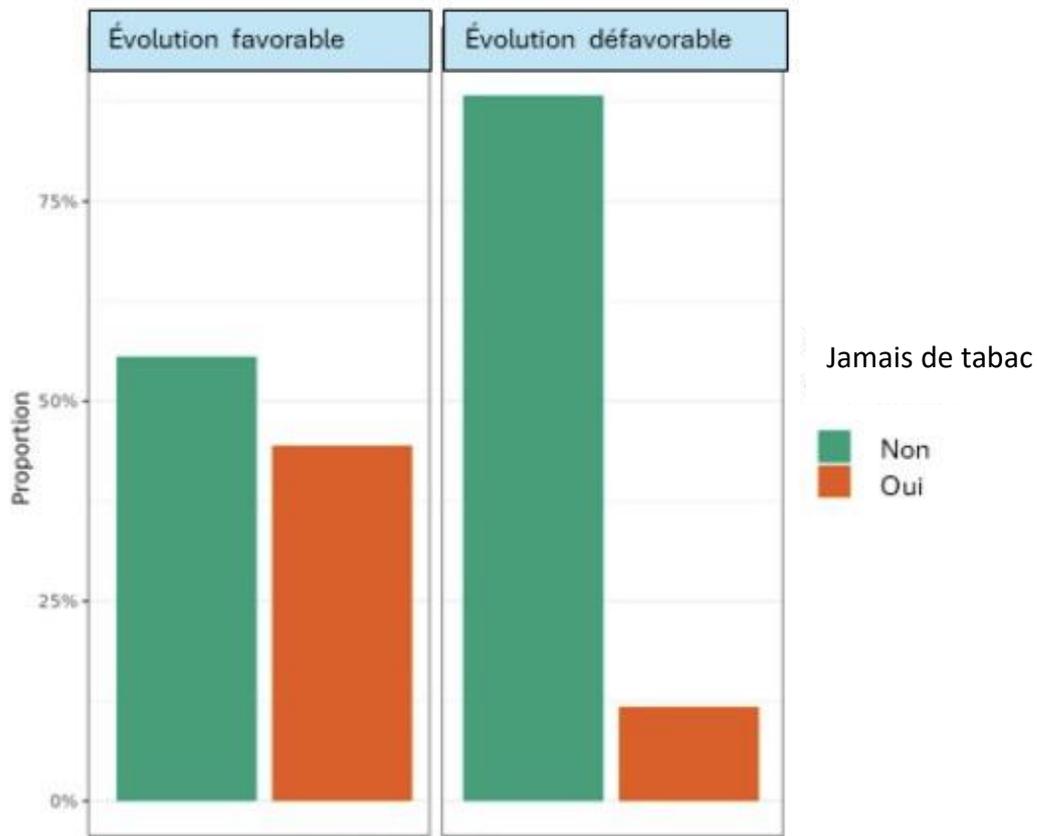
L'étude du mode de vie et des habitudes n'a pas révélé de différences significatives dans la consommation de tabac et d'alcool. Nous n'avons également pas mis en évidence plus de comorbidités dans le groupe "Défavorable", mais observons une tendance à la surreprésentation de la consommation tabagique.



Graphique 2 : Proportion de patients fumeurs actifs



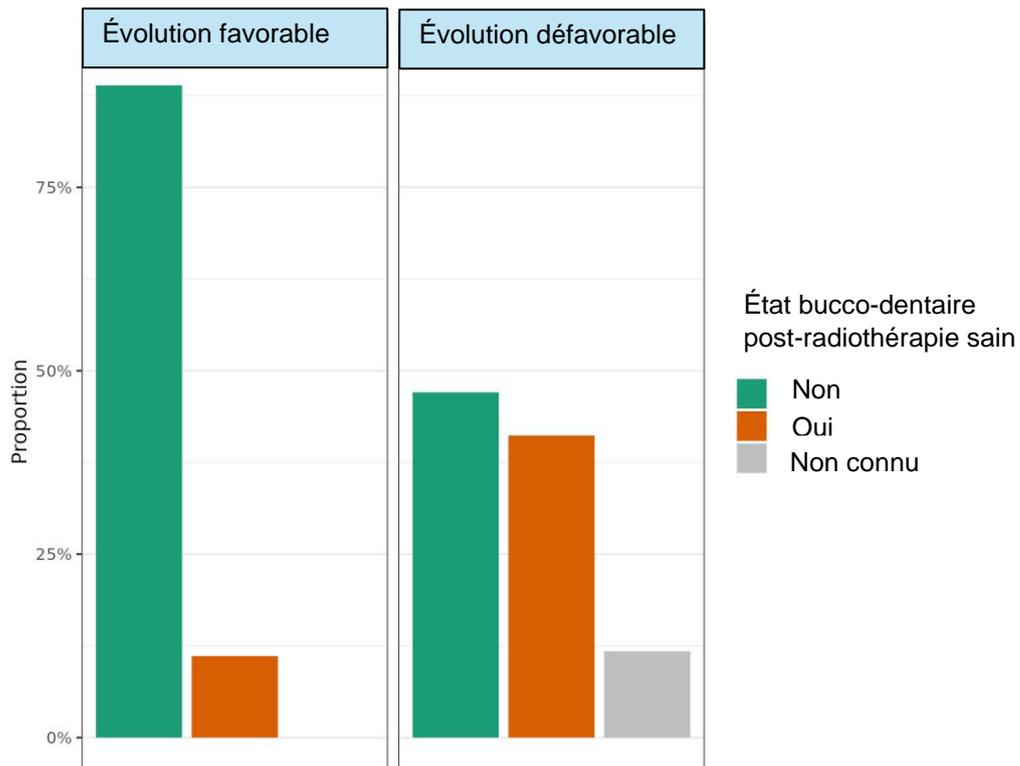
Graphique 3 : Proportion de patients anciens fumeurs



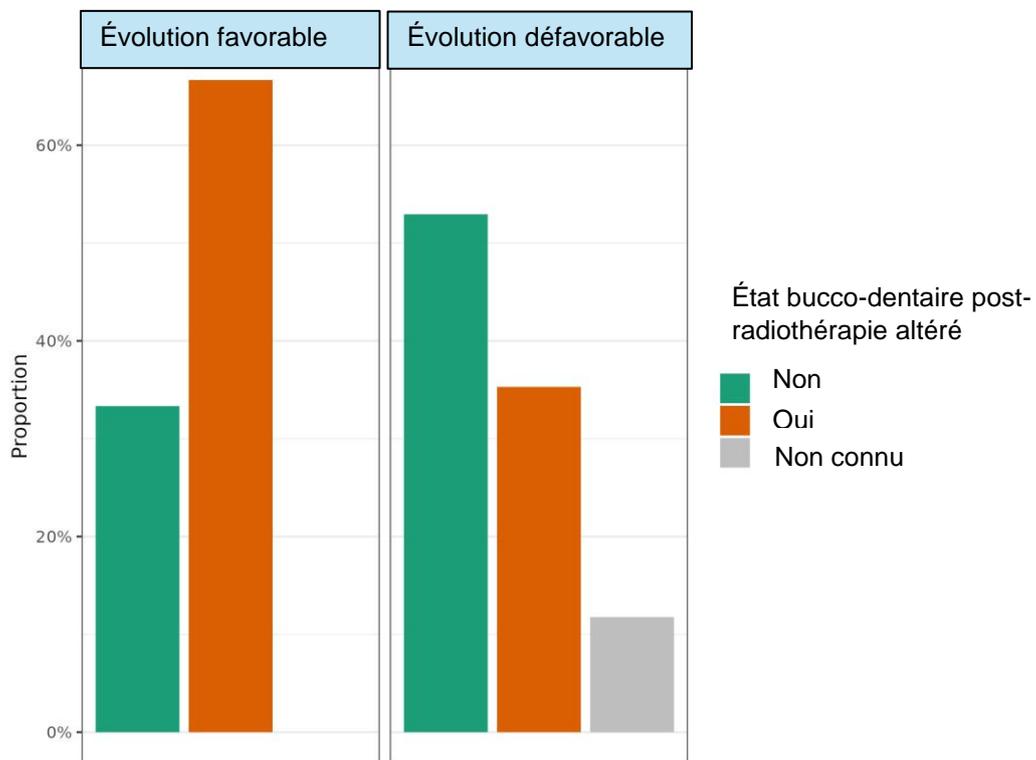
Graphique 4 : Proportion de patients n'ayant jamais fumé

### 3. Condition bucco-dentaire

Il n'a pas été démontré de différences significatives au sein des sous-groupes relatifs à l'état dentaire après radiothérapie entre les deux populations. Malgré tout, celui-ci semblait plus altéré après la radiothérapie dans le groupe "Favorable".



Graphique 5 : Appréciation de la condition bucco-dentaire après radiothérapie (1)



Graphique 6 : Appréciation de la condition bucco-dentaire après radiothérapie (2)

Les paramètres descriptifs de la population sont résumés dans le Tableau 5.

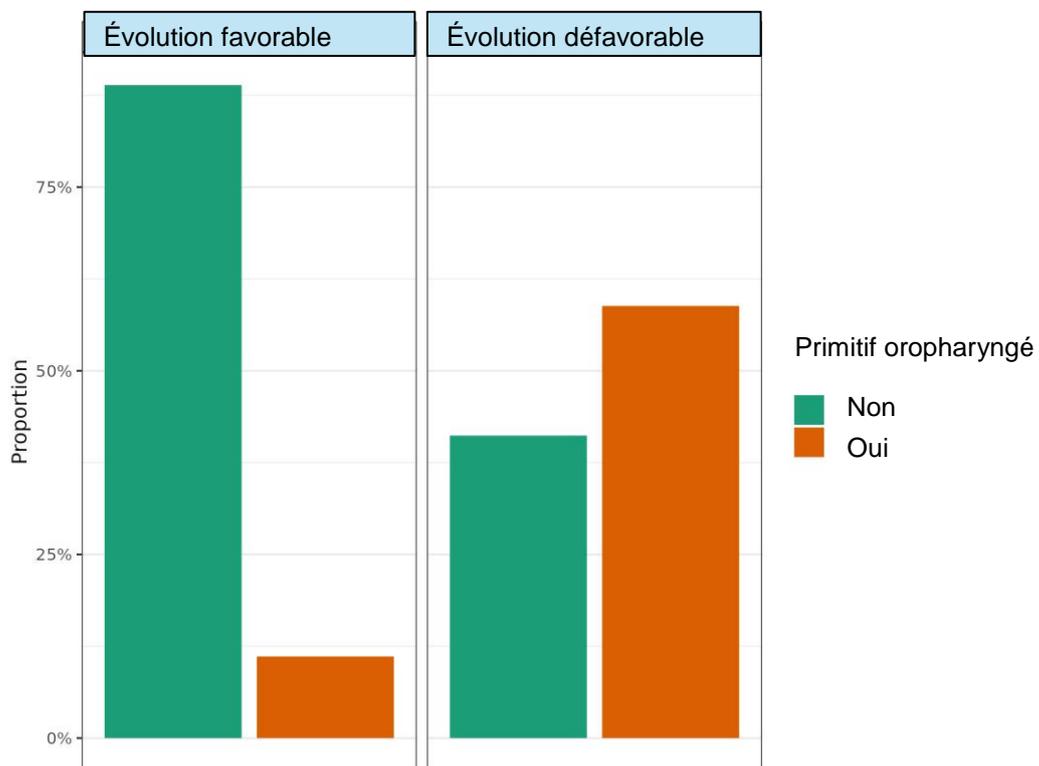
Caractéristiques		Favorable	Défavorable	Effectif n	p
Sexe	M	5 (56%)	16 (94%)	21	<b>0,034</b>
	F	4 (44%)	1 (5,9%)	5	
Âge au diagnostic de l'ORN, <i>moyenne, écart-type</i>		64,6 (10,4)	63,3 (9,07)	26	0,61
Follow-up (mois), <i>médiane, Q (25-75)</i>		9,00 (3,00 ; 52,0)	36,0 (16,0 ; 99,0)	26	0,11
Tabagisme ancien	OUI	2 (22%)	6 (35%)	8	-
	NON	7 (78%)	11 (65%)	18	0,67
Tabagisme actuel	OUI	3 (33%)	9 (53%)	12	-
	NON	6 (67%)	8 (47%)	14	0,43
Jamais de tabagisme	OUI	4 (44%)	2 (12%)	6	-
	NON	5 (56%)	15 (88%)	20	0,14
Alcoolisme ancien	OUI	2 (25%)	8 (50%)	10	-
	NON	6 (75%)	8 (50%)	14	0,39
Alcoolisme actuel	OUI	2 (22%)	3 (19%)	5	-
	NON	7 (78%)	13 (81%)	20	1
Jamais d'alcoolisme	OUI	3 (33%)	5 (31%)	8	-
	NON	6 (67%)	11 (69%)	17	1
Diabète	OUI	0 (0%)	2 (12%)	2	-
	NON	9 (100%)	15 (88%)	24	0,53
Hypertension artérielle	OUI	4 (44%)	9 (53%)	13	-
	NON	5 (56%)	8 (47%)	13	1
Indice de masse corporelle, <i>médiane, [Q 25-75]</i>		23,0 (20,9 ; 23,7)	23,6 (20,3 ; 25,4)	25	0,28
Stade OMS		1,00 (1,00 ; 1,00)	1,00 (0 ; 2,00)	25	0,9
Édentation	OUI	2 (22%)	3 (20%)	5	-
	NON	7 (78%)	12 (80%)	19	1
État dentaire altéré	OUI	6 (67%)	6 (40%)	12	-
	NON	3 (33%)	9 (60%)	12	0,4
État dentaire sain	OUI	1 (11%)	7 (47%)	8	-
	NON	8 (89%)	8 (53%)	16	0,18

Tableau 5. Analyse statistique sur les caractéristiques des patients

## B. Caractéristiques de la prise en charge oncologique

### 1. Localisation du primitif

Nous avons observé une différence significative parmi les patients atteints d'un primitif de la région oropharyngée ( $p=0,036$ ), ce qui n'est pas le cas pour les autres localisations ni pour le reste des paramètres de la prise en charge de la tumeur initiale.



Graphique 7 : Proportion de primitifs oropharyngés dans chaque groupe

Patient	Topographie	Stade TN
1	Langue	<i>Non référencé</i>
2	Plancher buccal	T3N1
3	Plancher buccal, puis vallécule	T1N1, puis T2N0
4	Langue, puis gingivo-mandibulaire	<i>Non référencé</i>
5	Trigone rétro-molaire, puis langue	T3N0
6	Amygdale	<i>Non référencé</i>
7	Langue	T4aN2
8	Nasopharynx	T2N2c
9	Plancher buccal	<i>Non référencé</i>

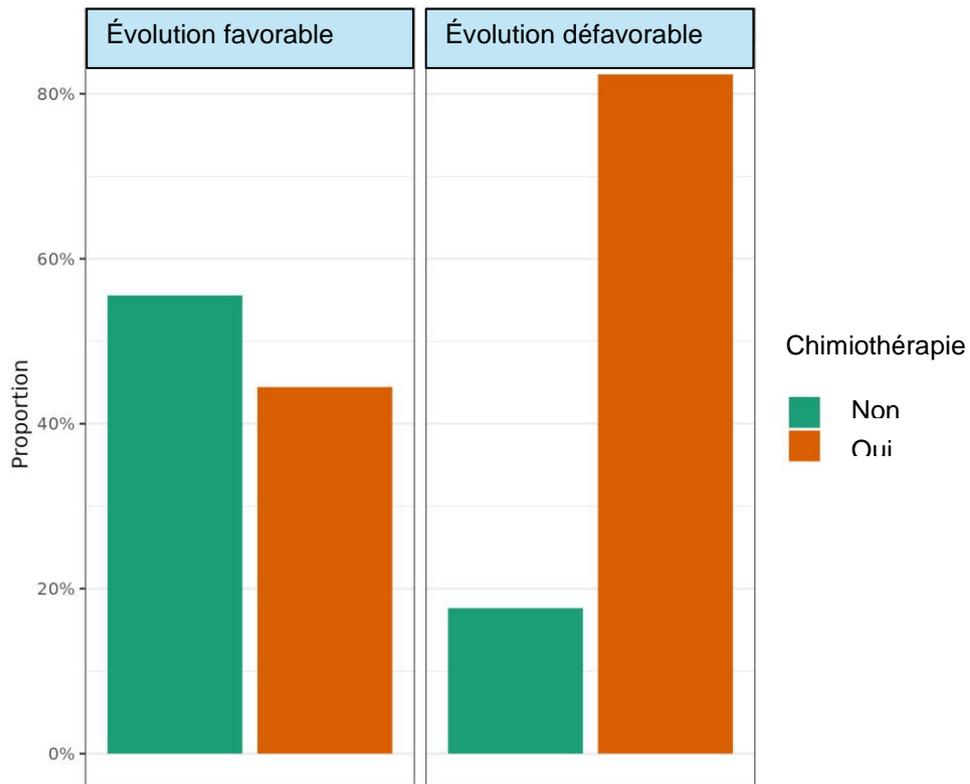
Tableau 5. Localisation et stade du primitif – Groupe “Favorable”

Patient	Topographie	Stade TN
10	Amygdale	T3N0
11	Oropharynx ( <i>sans précision</i> )	T4aN0
12	Amygdale	T1N2b
13	Langue, puis récidence	T1N0
14	Oropharynx ( <i>sans précision</i> )	T2N2
15	Métastase ganglionnaire sans primitif	<i>Non référencé</i>
16	Langue, puis plancher buccal	T4N2c, T4N0
17	Amygdale	T3N0
18	Amygdale, puis voile	T2N1
19	Glande sous-mandibulaire	T2N2b
20	Trigone rétro-molaire, puis récidence	T4N1
21	Pelvi-linguale, puis amygdale, puis langue, puis récidence langue	T2N0, T2N1, T1N0
22	Pelvi-linguale	T3N1
23	Plancher buccal, puis langue, puis voile, puis gingivo-mandibulaire	T1N0, T4N1, T1N0
24	Amygdale	T2N0
25	Langue	<i>Non référencé</i>
26	Oropharynx ( <i>sans précision</i> )	T4N0

Tableau 6. Localisation et stade du primitif – Groupe “Défavorable”

## 2. Traitement

Le recours à la radiothérapie exclusive était uniformément réparti dans les deux groupes, avec cependant une prédominance de patients réirradiés ou ayant bénéficié d'une chimiothérapie dans le groupe "Défavorable", sans différence significative.



Graphique 8 : Recours à la chimiothérapie pour le traitement du primitif

Les différentes stratégies de reconstructions adoptées sont résumées dans le tableau 7.

Patient	Topographie	Stade TN	Reconstruction
4	Langue, puis gingivo-mandibulaire	<i>Non référencé</i>	Péroné
7	Langue	T4aN2	ALT
9	Plancher buccal	<i>Non référencé</i>	Antébrachial
16	Langue, puis plancher buccal	T4N2c, T4N0	Antébrachial
20	Trigone rétro-molaire, puis récurrence	T4N1	Péroné
22	Pelvi-linguale	T3N1	Antébrachial
23	Plancher buccal, puis langue, puis voile, puis gingivo-mandibulaire	T1N0, T4N1, T1N0	Grand pectoral

Tableau 7. Stratégie de reconstruction adoptée au cours de la prise en charge

### 3. Histologie du cancer primitif

L'analyse histologique révèle huit carcinomes épidermoïdes et un UCNT, ou carcinome indifférencié, dans le groupe « Favorable ». Le groupe « Défavorable » n'est composé que de carcinomes épidermoïdes.

Les paramètres descriptifs de la prise en charge oncologique sont résumés dans le Tableau 8.

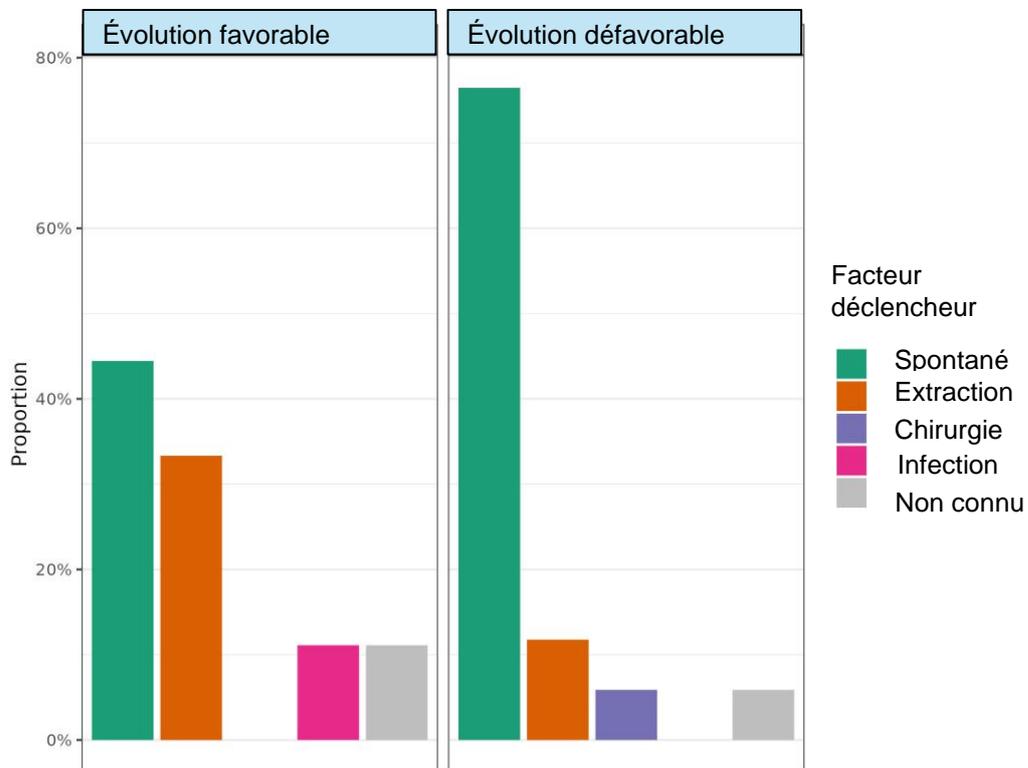
Caractéristiques		Favorable	Défavorable	Effectif n	p
Primitif cervical	OUI	1 (11%)	2 (12%)	3	-
	NON	8 (89%)	15 (88%)	23	1
Primitif cavité buccale	OUI	7 (78%)	8 (47%)	15	-
	NON	2 (22%)	9 (53%)	11	0,22
Primitif nasopharyngé	OUI	1 (11%)	0 (0%)	1	-
	NON	8 (89%)	17 (100%)	25	0,35
Primitif oropharyngé	OUI	1 (11%)	10 (59%)	11	-
	NON	8 (89%)	7 (41%)	15	<b>0,036</b>
Stade T, médiane, Q (25-75)		3,00 (2,00 ; 3,00)	3,00 (2,00 ; 4,00)	20	0,96
Stade N, médiane, Q (25-75)		1,00 (1,00 ; 2,00)	1,00 (0 ; 1,50)	20	0,46
Chirurgie primaire	OUI	6 (67%)	10 (59%)	16	-
	NON	3 (33%)	7 (41%)	10	1
Chimiothérapie	OUI	4 (44%)	14 (82%)	18	-
	NON	5 (56%)	3 (18%)	8	0,078
Aucun geste osseux sur l'exérèse du primitif	OUI	7 (78%)	4 (25%)	11	-
	NON	2 (22%)	12 (75%)	14	1
Mandibulotomie lors de l'exérèse du primitif	OUI	1 (12%)	0 (0%)	1	-
	NON	7 (88%)	16 (100%)	23	0,33
Résection partielle lors de l'exérèse du primitif	OUI	0 (0%)	2 (12%)	2	-
	NON	8 (100%)	14 (88%)	22	0,54
Résection interruptrice Lors de l'exérèse du primitif	OUI	1 (12%)	3 (19%)	4	-
	NON	7 (88%)	13 (81%)	20	1
Reconstruction primaire après exérèse du primitif	Lib.	3 (38%)	3 (19%)	6	-
	Ped.	0 (0%)	1 (6,2%)	1	-
	NON	5 (62%)	12 (75%)	17	1
Curage cervical associé	OUI	4 (50%)	8 (57%)	12	-
	NON	4 (50%)	6 (43%)	10	1
Irradiation cervicale, médiane, Q (25-75)		60,0 (51,0 ; 69,0)	60,0 (52,0 ; 112)	21	0,81
IMRT	OUI	6 (100%)	10 (91%)	16	-
	NON	0 (0%)	1 (9,1%)	1	1
Dose de rayonnement, médiane, Q (25-75)		70,0 (66,0 ; 70,0)	70,0 (70,0 ; 125)	23	0,24

Tableau 8. Comparaison des caractéristiques du traitement de la néoplasie initiale

### C. Caractéristiques de la prise en charge de l'ostéoradionécrose

Notre étude n'a pas mis en évidence de différences significatives parmi les caractéristiques de l'ostéoradionécrose et des différentes modalités thérapeutiques réalisées.

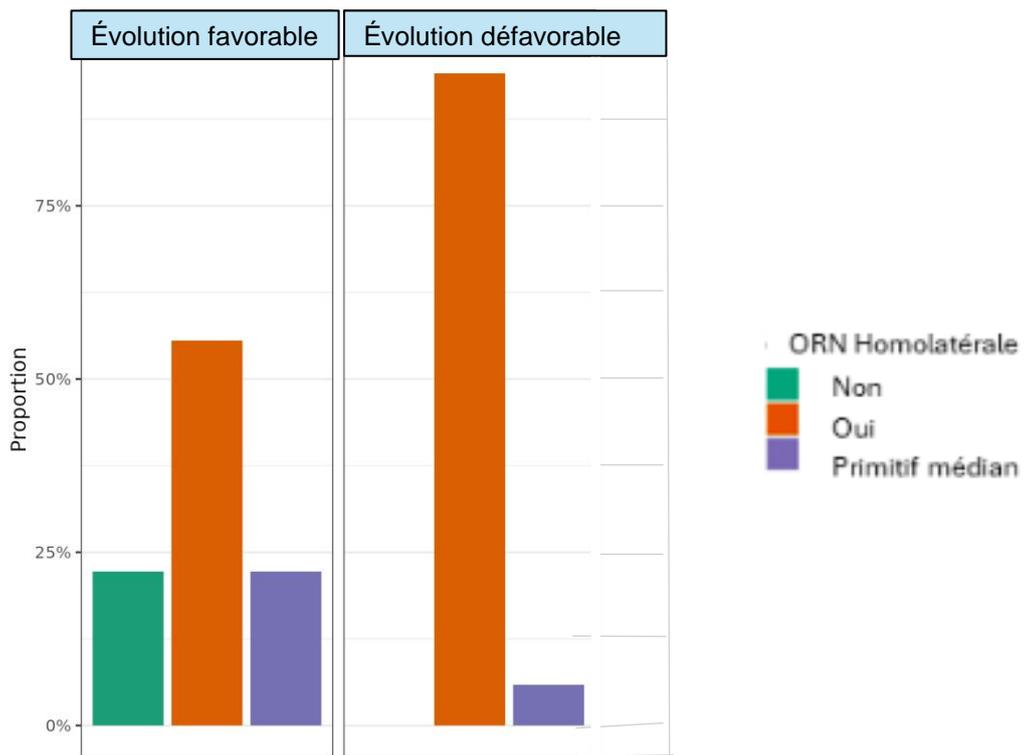
On remarque cependant une proportion non négligeable d'ostéoradionécrose de survenue spontanée dans le groupe "Défavorable", et inversement, de cause traumatique ou infectieuse dans le groupe "Favorable".



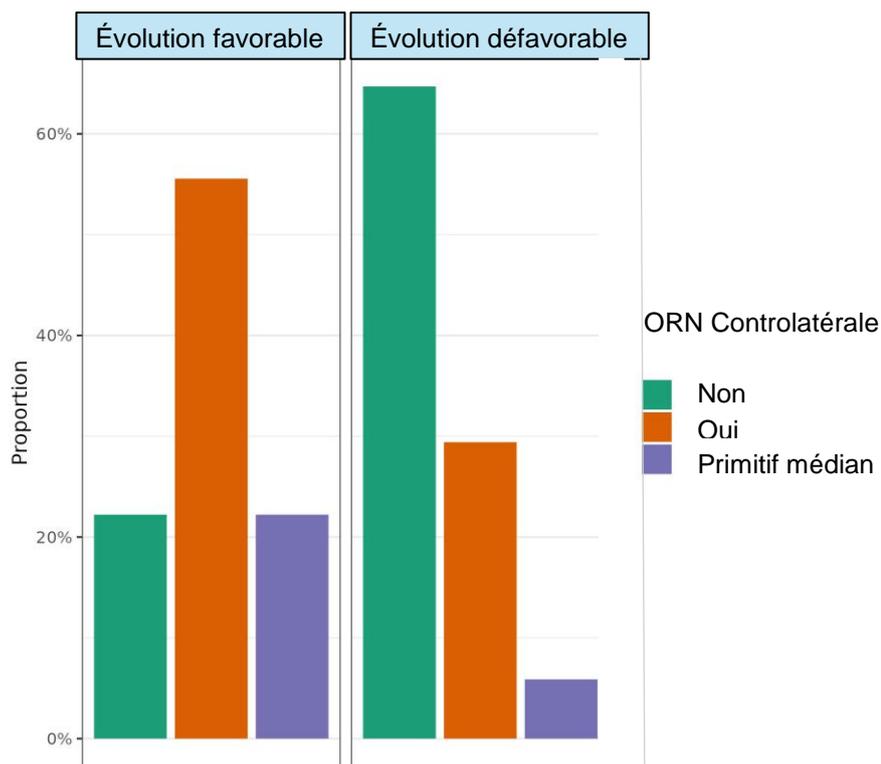
Graphique 9 : Mode d'apparition de l'ostéoradionécrose

## 1. Cartographie de l'atteinte lésionnelle

Il est intéressant de constater la prédominance de formes controlatérales dans le groupe "Favorable", et inversement, de forme homolatérale dans le groupe "Défavorable". Ce constat n'a pas été significatif selon notre analyse statistique.



Graphique 10 : Proportion d'ostéoradionécrose homolatérale à la tumeur initiale



Graphique 11 : Proportion d'ostéoradionécrose controlatérale à la tumeur initiale

## 2. Prise en charge

Le recueil des données concernant la prise en charge a comptabilisé l'ensemble des gestes de séquestrectomie et les techniques de couverture par lambeaux locaux, si réalisés.

Les stades avancés ont tous abouti à une mandibulectomie interruptrice, avec ou sans reconstruction. Ces modalités chirurgicales sont renseignées dans les tableaux 9 et 10.

Patient	Séquestrectomie	Lambeaux locaux
1	3	Avancement muqueux, Avancement muqueux
2	3	Naso-génien
3	1	-
4	1	Avancement muqueux
5	2	-
6	1	-
7	1	-
8	2	Avancement muqueux
9	3	Naso-génien

Tableau 9. Stratégie de couverture – Groupe “Favorable”

Patient	Séquestrectomie avant mandibulectomie	Lambeaux locaux	Lambeaux pédiculés	Lambeaux libres
10	1	Avancement muqueux, FAMM	Grand pectoral	-
11	1	Avancement muqueux	Grand pectoral	-
12	2	Naso-génien	Grand pectoral	-
13	2	FAMM	Grand pectoral	-
14	0	-	-	-
15	1	Avancement muqueux	-	-
16	2	-	Grand pectoral	
17	1	Avancement muqueux	Grand pectoral	Péroné
18	3	Avancement muqueux, FAMM	-	-
19	3	Avancement muqueux, Nasogénien, Avancement muqueux	-	-
20	3	Nasogénien	Grand pectoral et delto-pectoral	-
21	4	Plancher buccal, Nasogénien, Nasogénien	Grand pectoral	-
22	5	Nasogénien, Nasogénien	Grand pectoral	-
23	2	-	-	-
24	1	-	-	-
25	1	-	Grand pectoral	-
26	-	-	-	Péroné

Tableau 10. Stratégie de couverture et de reconstruction – Groupe “Défavorable”

Parmi les patients à l'évolution favorable, trois ont été guéris de leur ostéoradionécrose. Trois autres présentaient encore des signes radiologiques, mais sans symptômes. Enfin, les trois derniers ne disposaient pas d'imagerie de contrôle, mais étaient asymptomatiques à la dernière consultation post-opératoire.

### 3. Histologie de la pièce d'ostéoradionécrose

L'analyse des prélèvements histologiques n'a révélé aucune récurrence néoplasique dans l'ensemble de l'échantillon.

Les paramètres descriptifs de la prise en charge de l'ostéoradionécrose sont résumés dans le

Tableau 11.

Caractéristiques	Stabilisé	Evolutif	Effectif n	p	
Délai d'apparition (mois), <i>médiane, Q (25-75)</i>	50,0 (48,0 ; 94,0)	43,5 (21,2 ; 75,0)	25	0,26	
Localisation initiale symphysaire	OUI NON	4 (44%) 5 (56%)	7 (41%) 10 (59%)	11 15	- 1
Localisation initiale branche horizontale	OUI NON	8 (89%) 1 (11%)	14 (82%) 3 (18%)	22 4	- 1
Localisation initiale ramique	OUI NON	2 (22%) 7 (78%)	5 (29%) 12 (71%)	7 19	- 1
Localisation homolatérale	OUI NON	5 (56%) 2 (22%)	16 (94%) 0 (0%)	21 2	- -
<i>Primitif médian</i>		2 (22%)	1 (5,9%)	3	0,0505
Localisation controlatérale	OUI NON	5 (56%) 2 (22%)	5 (29%) 11 (65%)	10 13	- -
<i>Primitif médian</i>		2 (22%)	1 (5,9%)	3	0,12
Localisation bilatérale	OUI NON	3 (33%) 4 (44%)	5 (29%) 11 (65%)	8 15	- -
<i>Primitif médian</i>		2 (22%)	1 (5,9%)	3	0,44
"Pentoclo"	OUI NON	3 (33%) 6 (67%)	4 (24%) 13 (76%)	7 19	- 0,66
Nombre de séquestrectomie, <i>moyenne</i>		1,89	2,00	25	1
Présence d'Actinomycose	OUI NON	1 (11%) 8 (89%)	3 (18%) 14 (82%)	4 22	- 1

Tableau 11. Comparaison des caractéristiques de la présentation et de la prise en charge de l'ostéoradionécrose mandibulaire

## D. Caractéristiques de la prise en charge des patients au stade III

Le délai médian entre le diagnostic initial et le stade III était de 19 mois (10-26).

### 1. Expansion de l'ostéoradionécrose

Lors de cet intervalle, nous avons mesuré une moyenne d'extension mésio-distale de l'ostéoradionécrose de 110,57% entre la première imagerie et la dernière avant mandibulectomie.

### 2. Prise en charge et complications

Cinq reconstructions ont été assurées par la réalisation d'un lambeau de grand pectoral sans ostéosynthèse, dont trois ont eu une évolution marquée par une désunion sans nécessité de reprise chirurgicale. Cinq autres reconstructions par grand pectoral avec ostéosynthèse ont été réalisées, avec l'apparition en postopératoire d'une exposition de plaque, d'une infection et d'une reprise chirurgicale pour hémostase. Les deux reconstructions assurées par lambeau libre de péroné n'ont pas présenté de complications post-opératoires.

Le taux de complications toutes reconstructions confondues s'élève à 52,94%. En revanche, après mandibulectomie, le taux de poursuite évolutive tombe à 15,78%.

# DISCUSSION

## I. Comparaison de deux groupes à l'évolution opposée

Cette étude permet de distinguer les caractéristiques communes et les différences entre deux groupes de patients présentant une ostéoradionécrose à l'évolution opposée.

### A - Facteurs de bon pronostic

#### 1. Le sexe féminin

Le sexe féminin ressort comme la caractéristique principale d'une population dont l'évolution pourrait être attendue comme favorable. Ce résultat doit possiblement aux facteurs de confusion relatifs aux comorbidités et facteurs de risque de la population masculine des cancers des voies aérodigestives supérieures. Néanmoins, cela pourrait être également une observation corroborant les données de la physiopathologie. De fait, les œstrogènes favorisent la régulation du remodelage osseux par une inhibition de l'activité des ostéoclastes responsables de la résorption osseuse. La variabilité des taux hormonaux dans la période de la péri-ménopause, directement liée à la densité osseuse, pourrait expliquer ces différences dans la présentation de l'ostéoradionécrose entre les sexes. Nous pourrions également confronter ces résultats avec l'évolution récente de l'épidémiologie, à travers une progression des formes HPV positives lesquelles concernent des sujets plus jeunes, à un âge où les femmes seraient alors davantage protégées face aux rayonnements.

## 2. Hygiène et soins bucco-dentaires

Deux observations ont été faites lors de l'analyse statistique et décrivent un contexte particulier dans la genèse d'une ostéoradionécrose chez les patients évoluant favorablement. Bien que non significatif, ces individus avaient été plus nombreux à déclarer un foyer de nécrose sur des agressions locales, notamment des extractions dentaires. Celles-ci avaient peut-être été rendues nécessaires par un état dentaire plus altéré, comme le laissent également penser nos observations. De plus, nous avons pu constater une proportion non négligeable de foyers controlatéraux à l'emplacement de la tumeur primitive, c'est-à-dire dans des champs d'irradiation faible.

Ces résultats laissent penser que le patient qui évoluera favorablement avec un traitement conservateur habituel est finalement un individu qui n'aurait jamais dû présenter une ostéoradionécrose. Le phénomène apparaît alors comme un accident, possiblement lié à une prévention bucco-dentaire insuffisante, et non pas comme une fatalité imposée par la radiothérapie.

### B. Facteurs de mauvais pronostic

#### 1. Les primitifs oropharyngés

Nous avons retrouvé dans notre série une prédominance de cancers de l'oropharynx dans le groupe défavorable, en accord avec les éléments mis en évidence par Kubota et al. dans leur série de 616 patients traités par radiothérapie exclusive ou adjuvante pour des carcinomes épidermoïdes de la région cervico-faciale. Dans leur article, les auteurs évaluent l'incidence des lésions ostéoradionécrotiques et observent un taux de 48 % de primitif oropharyngé dans

le groupe atteint, contre 26% dans le groupe indemne (107). Ce constat corréle les connaissances physiologiques de la vascularisation mandibulaire avec les mécanismes de l'ostéoradionécrose et les paramètres de la radiothérapie. Le champ d'irradiation d'une tumeur oropharyngée cible davantage les régions mandibulaires à la vascularisation précaire, comme les régions molaires et angulaires, rendant probablement cette population plus à risque.

Nous pouvons extrapoler ces constatations avec la pratique actuelle en oncologie cervico-faciale. Contrairement à la cavité buccale où le *gold standard* de la prise en charge repose sur la chirurgie, la région oropharyngée bénéficie d'alternatives *via* des protocoles de radiochimiothérapie exclusive. Les doses d'irradiation sont alors plus élevées, majorant le risque d'ostéoradionécrose. Par ailleurs, cet ensemble anatomique est moins candidat à la reconstruction par lambeau libre que la cavité buccale, et nos travaux laissent entrevoir un possible effet bénéfique d'un apport vasculaire microanastomosé sur l'évolution d'une ostéoradionécrose débutante. En effet, nous constatons dans notre série un taux de 38 % de reconstruction par lambeau libre dans le groupe à l'évolution favorable, contre 19 % dans le second groupe.

Nous n'avons cependant pas réussi à mettre en évidence de différence concernant le point de départ de la nécrose entre les différents groupes, mais nous retrouvons des valeurs similaires à celles de la littérature, laissant conclure que les régions postérieures sont majoritairement incriminées dans la genèse de la pathologie (63).

## 2. Le tabagisme

Parmi les autres caractéristiques, le tabac peut être allègrement pointé du doigt tant on connaît sa toxicité et ses répercussions systémiques. Nous constatons une surreprésentation, bien que non significative, de la consommation tabagique dans le groupe à l'évolution défavorable, que celle-ci soit ancienne ou actuelle. L'ampleur du risque encouru par la consommation tabagique de développer une ostéoradionécrose a encore été récemment mesurée. Dans une étude de cohorte rétrospective menée par Möring et al. sur une population de patients traités par radiothérapie post-opératoire pour des cancers de la cavité buccale, les auteurs évaluent le risque ajouté du tabac sur le développement d'un foyer nécrotique. Les résultats soulignent un *Hazard Ratio* significatif de 2,13, faisant du tabac le principal facteur de risque aux côtés de l'étendue de la surface irradiée à plus de 60 Gy. Il est également mis en avant l'effet cumulatif des deux paramètres, portant l'incidence à 29 % chez les fumeurs actifs pendant la première année consécutive aux rayons, lorsque ceux-ci concernent plus de 40 % de la surface mandibulaire à la dose mentionnée (108).

Les mécanismes d'actions délétères du tabac sont multiples et reposent à la fois sur des mécanismes chroniques de dysfonction endothéliale et oxydative, mais également sur des phénomènes aigus vasoconstricteurs potentialisant les dommages de la radiothérapie.

La synthèse de ces observations souligne l'influence des mécanismes d'hypoxie et d'hypovascularisation après radiothérapie dans la genèse de l'ostéoradionécrose, potentialisée par les lésions vasculaires induites par le tabac. Ces mécanismes pourraient être majorés par les éventuelles rançons chirurgicales, telles que le sacrifice de l'artère alvéolaire inférieure ou de l'artère faciale, et les gestes de déperiostage, participant à l'évolution défavorable.

### 3. L'importance de la vascularisation

Cette dernière hypothèse est à superposer avec les connaissances du vieillissement mandibulaire. En 1972, Bradley démontrait sur des sujets âgés de plus de cinquante ans la prépondérance de la vascularisation périostée au détriment du pédicule alvéolaire inférieur. Cet ensemble vasculaire, composé des branches de l'artère linguale, buccale et faciale, peut être particulièrement compromis lors du parcours chirurgical du patient (109).

Cet impact direct du sacrifice vasculaire sur le devenir mandibulaire a été étudié par Christopher et al. dans leur série de 25 patients traités pour des carcinomes épidermoïdes de la cavité buccale par des résections marginales. Les cas de ligature de l'artère faciale ont été relevés, et les complications post-opératoires consignées. Les auteurs ont alors constaté que 4 patients ont développé des symptômes d'ostéoradionécrose, et tous avaient bénéficié de la ligature d'au moins une artère faciale. Plus encore, 4 fractures sont survenues dans les suites opératoires. Parmi celles-ci, deux sont survenues sur un terrain d'ostéoradionécrose diagnostiquée, tandis que les deux autres se sont déclarées spontanément. Les auteurs ont jugé que ces derniers individus avaient subis un déperiostage trop important et inadéquat, soulignant l'enjeu de l'enveloppe périostée sur la viabilité osseuse mandibulaire. Ainsi, se prémunir d'une évolution défavorable semble s'imposer dès la prise en charge initiale du patient (110).

.

## C. Portrait des patients ayant une évolution favorable ou défavorable

Le patient à faible risque évolutif peut donc être caricaturalement décrit comme étant une femme, non fumeuse, dont l'histoire rapporte un cancer d'une localisation à moindre risque. L'anamnèse révèle un traumatisme dentaire récent dans une zone *a priori* éloignée volume tumoral macroscopique irradié.

Par opposition, un patient de sexe masculin serait défini comme à fort risque évolutif en cas de consommation tabagique active, avec pour antécédents un cancer de l'amygdale irradié, possiblement potentialisé avec une chimiothérapie. Sur ce terrain, même en l'absence de traumatisme, une nécrose spontanée peut survenir, proche d'une zone irradiée à forte dose. L'ensemble de ces éléments réunis laissent prévoir une évolution défavorable vers le stade terminal, en dépit de la poursuite d'une stratégie conservatrice.

## II. Prise en charge

L'objectif de ce travail de recueil était d'apporter des éléments de réflexion sur l'attitude thérapeutique à adopter, de préciser le choix des indications et surtout de leur temporalité dans le suivi.

### A. La zone grise

Il est évidemment rare pour le praticien de recevoir en consultation un patient répondant aux descriptions précédentes. Souvent se nuancent des facteurs qui semblent protecteurs avec d'autres qui peuvent faire douter de la bonne évolution. Face à cette incertitude, notre délai

moyen d'environ un an et demi avant l'apparition des premiers signes de stade III semble autoriser de confronter ces facteurs avec les premières constatations. Mais lorsqu'elles traduisent une réponse passable au traitement conservateur, leur association avec les caractéristiques défavorables mises en évidence par notre étude doit inciter à envisager un traitement précoce afin d'éviter une chronicisation.

## B. L'intérêt d'un traitement précoce

Une attitude expectative est défavorable au patient. Elle lui impose une qualité de vie altérée au prix d'un espoir de guérison vain et d'un lourd tribut chirurgical *via* la multiplication des gestes de débridement, conduisant à des résections beaucoup plus étendues sur des terrains multiopérés.

### 1. Limiter l'extension de l'ostéoradionécrose

Avec un taux d'expansion de la nécrose de 110,57 %, notre série ne fait pas exception et comporte plusieurs individus au passé chirurgical marqué par de nombreuses séquestrectomies et lambeaux locaux. Ces constatations concordent avec celles de la littérature. Cannady et al., dans leur série de reconstructions microanastomosées, observent des plages de résections d'autant plus étendues que l'intervalle entre la fin de la radiothérapie et la chirurgie est long. Ici, les auteurs sont également parvenus à observer un taux de complications significativement plus élevé pour les ostéoradionécroses d'apparition tardive, apportant des éléments d'appréciation supplémentaires du risque d'échec dans cette population (111). Dans cette série, le taux de complications était de 25 %, incluant 9 % de progression et 12,7 % de perte totale du lambeau. La moitié des autres complications ayant

conduit à une réintervention étaient représentées par des désunions, fistules et incidents sur le matériel d'ostéosynthèse.

## 2. Réduire les complications post-opératoires

Intervenir plus tôt et ainsi limiter l'extension de la nécrose offre la possibilité de réaliser des mandibulectomies partielles, non interromptrices. En ce sens, de nombreuses publications soulignent le taux de complications accru dans les stades avancés. Sur une cohorte rétrospective de 10 ans, Bettoni et al. ont comparé les résultats post-opératoires après résection marginale ou segmentaire reconstruites par lambeau libre, chez des patients en échec thérapeutique sur le traitement conservateur standard. Les résections segmentaires et marginales au-delà du nerf alvéolaire inférieur bénéficiaient de lambeau libre osseux, tandis que les résections marginales moindres étaient couvertes par des lambeaux principalement périostés. Hormis un temps opératoire réduit et un séjour hospitalier raccourci, l'auteur observe surtout un taux de complication de 26,3 % dans le groupe de résection marginale, contre 63,9% dans le groupe de résection segmentaire (112). Parmi ces complications, les auteurs relèvent deux fois plus de complications mineures, telles que des hématomes, infections et nécroses partielles, en plus des incidents spécifiques au matériel d'ostéosynthèse. Une perte totale du lambeau six fois plus fréquente et trois décès ont également été relevés.

Ainsi, la possibilité de prédire une évolution défavorable, *via* l'échec d'un traitement conservateur bien conduit et la cumulation de facteurs de mauvais pronostic évolutif, permettrait d'intervenir plus précocement, dès les stades I ou II. Une telle stratégie permettrait alors de limiter le risque de complications post-opératoires tout en enrayant un processus prédit comme irrémédiable.

La question subsidiaire est de définir la bonne stratégie chirurgicale à adopter, afin de trouver un équilibre entre la nécessité d'interrompre la poursuite évolutive, d'offrir une possibilité de guérison au patient tout en limitant la iatrogénie.

## C. Un traitement radical, mais conservateur

La réflexion amenant à l'élaboration de cette thèse découle de travaux récents sur des traitements conservateurs aux résultats prometteurs qui permettraient d'améliorer les taux de guérison et la qualité de vie, tout en limitant les complications post-opératoires.

### 1. La conservation du rebord basilaire

La faisabilité d'une résection marginale pose cependant la question de la possibilité de conserver le rebord basilaire. Afin d'explorer cette stratégie, Bettoni et al. ont évalué dans un second article une série de résections partielles reconstruites par lambeau libre osseux, et n'ont observé ni complications chroniques ni poursuite évolutive. Le taux de complications aiguës (hématome et infection), de l'ordre de 11,2 %, demeure inférieur aux valeurs rapportées par la littérature. Bien que cela puisse s'expliquer par une prise en charge précoce, l'absence de survenue de fractures secondaires traduit vraisemblablement un bénéfice offert par l'apport d'un tissu sain non irradié, vascularisé, au-delà simplement d'une diminution du stress mécanique permis par la reconstruction osseuse. Cette stratégie permet alors d'éviter d'éventuelles malpositions condyliennes, préserve l'esthétique du visage et autorise la conservation du nerf alvéolaire inférieur (113).

## 2. Les limites des reconstructions osseuses

Pour des résections marginales permettant d'offrir une conservation osseuse plus importante que le rebord basilaire seul, la nécessité d'une reconstruction osseuse peut être remise en question.

D'après un premier constat fait par Baumann et al. en 2011 sur des résections segmentaires, il apparaît que les reconstructions par lambeau libre osseux étaient plus à risque de complications (114). Dans leur série de 63 patients, les auteurs comparent leurs résultats et complications post-opératoires. Les résections segmentaires extra-condyliennes étaient reconstruites par lambeau libre osseux. Le choix d'une composante osseuse était facultatif pour les résections segmentaires latérales. Il en ressort une différence significative en termes de complications entre les deux modalités de reconstruction, avec un taux de 41,9% en présence d'une composante osseuse, en opposition aux lambeaux composés purement de tissus mous, où le taux est de 10%. Parmi ces complications, aucune perte de lambeau, fistule ou hématome n'a été observé dans le groupe sans reconstruction osseuse. Seuls deux cas d'infections post-opératoires ont été relevés.

## 3. Le choix d'une couverture vascularisée

Des auteurs ont alors approfondi les possibilités d'intervenir précocement sur des ostéoradionécroses limitées afin de conserver une continuité osseuse, et d'apporter une couverture vascularisée grâce à l'utilisation de lambeaux de tissus mous.

#### a. Le lambeau libre antébrachial

Gigliotti et al. ont comparé l'évolution dans leur étude de couvertures mandibulaires après séquestrectomie par lambeau libre antébrachial, indiquées pour des mandibulectomies non interruptrices, avec des reconstructions par lambeau libre osseux pour des gestes interrupteurs. Les patients sélectionnés étaient de stade intermédiaire, réfractaires au traitement standard. La guérison a pu être obtenue pour 100 % des reconstructions par lambeau antébrachial, contre 83,3 % dans le groupe dans mandibulectomies interruptrices, avec un temps chirurgical moindre et des soins post-opératoires allégés (115).

#### b. Le lambeau libre antérolatéral de cuisse

Haffey et al. constatent également, dans une même population au stade intermédiaire en échec thérapeutique, un arrêt de la progression de l'ostéoradionécrose par l'emploi d'un lambeau libre antérolatéral de cuisse. Ici, la résection emportait jusqu'à 50 % de la hauteur mandibulaire. La période post-opératoire contraste avec les suites usuelles des reconstructions segmentaires. Les auteurs relèvent une durée moyenne d'hospitalisation de 3 jours, avec un retour immédiat à l'alimentation *per os* et un amendement complet des douleurs (116).

#### c. Les lambeaux libres périostés

Enfin, D'Hauteuille et al. ont approfondi cette notion de "chirurgie de revascularisation", *via* leur série sur les lambeaux périostés. L'intérêt pour cette technique repose sur la physiologie du périoste, qui s'oppose aux mécanismes de l'ostéoradionécrose par ses facultés néo-angiogéniques et ostéo-inductrices. Les auteurs utilisent, après un débridement non

interrupteur de circonstance, des lambeaux périostés divers (condyle interne fémoral, crête iliaque, radius) sur des cas sélectionnés de patients dont l'évolution est jugée *a priori* défavorable. Malgré un taux de guérison de 75 %, deux poursuites évolutives sont décrites et correspondent à des patients dont l'extension nécrotique était estimée *a posteriori* trop importante, définissant ainsi les limites de cette stratégie (117).

Des précisions doivent effectivement être apportées sur la place de ces couvertures vascularisées, particulièrement lorsque l'ostéoradionécrose franchit la limite du nerf alvéolaire inférieur. Cette situation, correspondant au stade III de la classification de Notani, ne semble actuellement pas être une indication favorable à l'emploi de ces lambeaux.

#### D. L'enjeu d'un model prédictif

Toutes ces techniques de couvertures vascularisées nécessitent cependant d'intervenir sur des stades précoces ou intermédiaires. Aucune stratégie n'étant parfaitement anodine, le risque est de les proposer à des patients dont certains pourraient guérir par les traitements conservateurs standards, moins lourds. Inversement, ces chirurgies pourraient être proposées plus tôt dans la prise en charge, chez des patients dont on prédirait une mauvaise évolution.

C'est ici que prend tout l'intérêt de notre travail, apporter des précisions sur les possibilités de prédiction du devenir de ces patients, afin de sélectionner avec le plus de justesse possible les bons patients, pour les bonnes techniques, et au bon moment.

## E. Vers un algorithme de prise en charge personnalisé

L'application concrète en pratique des leçons tirées de nos observations permettrait d'offrir une solution médicale et chirurgicale personnalisée à chaque patient, en fonction de son parcours et de ses antécédents.

### 1. Entreprendre une stratégie conservatrice

Le choix d'un protocole conservateur garde toujours une place prépondérante pour les ostéoradionécroses débutantes. L'association des facteurs protecteurs, tels que le sexe féminin et une dose d'irradiation faible sur la zone lésée, peut conforter le praticien dans sa décision. L'évolution serait alors *a priori* favorable, sous couvert d'une surveillance clinique et radiologique rapprochée, ainsi que de la réalisation de gestes de débridement dans les règles de l'art énoncées précédemment.

### 2. Envisager une couverture vascularisée précoce

Devant la multiplication des séquestrectomies et en présence de facteurs prédictifs de mauvaise évolution, la poursuite du protocole conservateur standard doit être remise en question. Notre travail a permis d'identifier ces facteurs, tels que le tabac et la localisation oropharyngée du primitif, apportant des éléments permettant d'identifier ces patients à risque. Proposer à cet instant la solution chirurgicale idéale demande encore d'apporter à la littérature des preuves supplémentaires. Cependant, il semble licite d'envisager des gestes conservateurs avec des possibilités de couverture par lambeaux fasciocutanés ou périostés, avec l'objectif d'apporter un tissu sain vascularisé. Cette attitude nécessite un

conditionnement irréprochable du patient, de la préservation des vaisseaux cervicaux jusqu'à l'arrêt du tabac.

D'autre part, le praticien doit garder une part de méfiance envers une lésion qui ne guérit pas. En effet, rappelons que l'ostéoradionécrose peut être le lit d'une récurrence carcinomateuse.

### 3. La place du traitement non conservateur

La résection segmentaire reste actuellement la règle pour les formes évoluées et s'impose en cas de poursuite évolutive malgré les stratégies conservatrices. Il nous semble important à l'avenir de mesurer les limites de ces techniques afin d'identifier les caractéristiques propres au patient expliquant *a posteriori* leur échec. La cumulation de ces caractéristiques avec l'ensemble des facteurs prédictifs d'une mauvaise évolution, sur un patient comorbide inaccessible aux mesures de prévention, doit possiblement faire discuter une mandibulectomie interruptrice précoce, afin d'apporter au moins au patient le soulagement de ses douleurs.

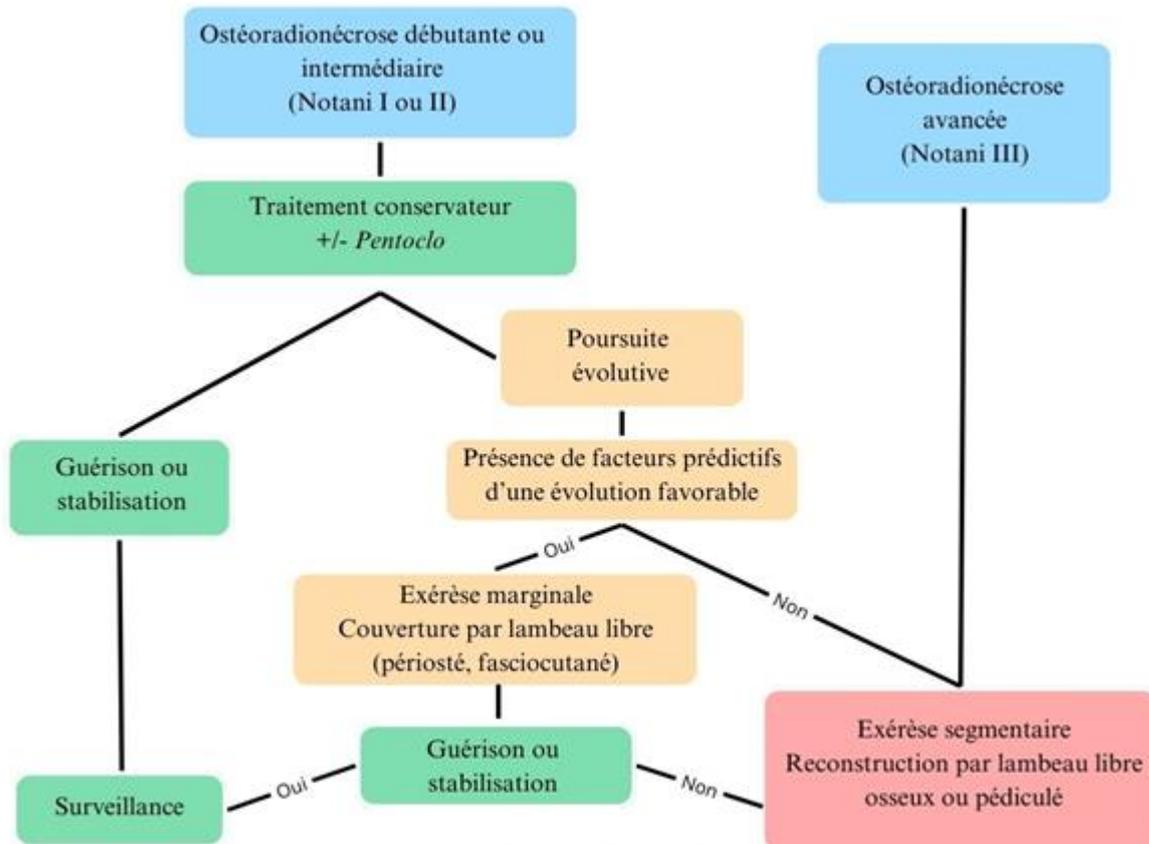


Figure 30. Algorithme de prise en charge

### III. Perspectives

#### A. Agrémenter nos résultats

L'ostéoradionécrose mandibulaire est heureusement une pathologie rare, dont l'incidence décroît. Elle ne nous offre alors que de petits échantillons de patients, nuisant à la puissance de nos observations. Par ailleurs, des méthodes prospectives permettraient de les fiabiliser davantage, et à terme d'en établir de véritables facteurs de risque ou "score prédictif", permettant au praticien d'avoir enfin une avance sur la pathologie.

## B. Développer de nouvelles classifications

Les classifications actuelles s'attachent pour la plupart à catégoriser les atteintes selon leur topographie et leur extension. Mieux connaître les facteurs de risque évolutifs nous permettrait d'envisager une autre forme de classification, fondée sur la probabilité d'aboutir au stade final. Avec des données plus solides, il serait envisageable de former des sous-groupes et de proposer des stratégies chirurgicales adaptées en fonction du risque évolutif.

## C. Poursuivre les efforts de prévention

### 1. La prévention primaire

L'importance de la prévention ne fait plus aucun doute, mais son champ d'action est immense. La lutte contre le tabac et la promotion d'une bonne hygiène bucco-dentaire pour tous et à tout âge n'en sont que des exemples. À chaque étape du parcours du patient, un geste peut être fait pour prévenir l'ostéoradionécrose, du développement de nouvelles stratégies d'irradiation jusqu'à l'éducation thérapeutique au port des gouttières. Cette prévention doit tenir compte du chemin parcouru par le patient, émaillé par des soins lourds et une responsabilité du tabac souvent établie. Cela rend l'entretien motivationnel d'autant plus indispensable et nécessite d'éviter l'écueil de la culpabilisation.

La prévention de l'ostéoradionécrose ne peut être envisagée sans multidisciplinarité, et ne se limite pas à la prise en charge chirurgicale. Elle fait également l'objet d'une réflexion permanente du radiothérapeute et du chirurgien-dentiste. Elle doit impliquer les spécialistes en infectiologie pour améliorer la gestion des phénomènes infectieux aigus et chroniques.

Enfin, elle concerne également les acteurs de la rééducation, kinésithérapeutes et orthophonistes, sur qui repose en partie l'enjeu crucial de la qualité de vie.

## 2. Un diagnostic plus précoce

La question du diagnostic précoce se pose également. Notre série comporte 26 patients, suivis dès les stades précoces et intermédiaires, mais c'est aussi 17 patients qui ont été admis en consultation dès le stade final au cours de ces vingt dernières années. Bien que l'évolution puisse être rapide, il semble probable que certains de ces patients aient présenté des lésions à bas bruit qui auraient pu être mises en évidence avec une stratégie de dépistage. Mieux connaître les facteurs de risque permettrait d'adapter cette stratégie au cas par cas.

## 3. La prévention vasculaire

Les résultats prometteurs des dernières techniques de reconstruction par lambeaux libres imposent, dès le début de la prise en charge chirurgicale, une réflexion sur l'épargne vasculaire. Outre l'arrêt du tabac, la préservation chirurgicale des vaisseaux cervicaux semblerait être un prérequis contre le développement de l'ostéoradionécrose et un élément crucial pour la microchirurgie.

## D. Développer de nouvelles stratégies

La mise en évidence du lien étroit entre la physiopathologie de l'ostéoradionécrose et les facteurs prédictifs de mauvaise évolution pose la question de la légitimité d'un protocole de prévention ciblé sur les patients à risque.

## 1. Le *Pentoclo*

Au-delà des stratégies d'éducation thérapeutique sur l'arrêt du tabagisme et de l'alcool, aidées par les substituts nicotiques actuels, la place du *Pentoclo* reste à préciser. Samani et al. ont publié récemment les résultats de leur série de 219 patients traités préventivement par *Pento* dans le cadre d'extractions dentaires. Avec un protocole initié une semaine avant les extractions et poursuivi jusqu'à 3 mois après, le taux d'ostéoradionécrose déclaré tombe à 2 % contre 7 % dans la littérature. Surtout, le bénéfice demeure significatif dans les localisations oropharyngées et sur les extractions molaires. L'article souligne un frein important du protocole, la compliance thérapeutique. Dans leurs observations, les auteurs relèvent un taux de compliance de 67,6 %, mais surtout une influence sur le taux de survenue de l'ostéonécrose, bien que non significative. Ce constat souligne l'importance du dialogue avec le patient (118).

La dernière revue de littérature sur l'efficacité curative du *Pento* a été menée par Arqueros-Lemus et al. et conclut à des résultats de guérison et de stabilisation prometteurs, mais avec des valeurs très disparates selon le *design* des études (119). Le taux de guérison est en effet compris entre 16,6 et 100 %, prouvant le manque de reproductibilité. Cependant, avec des valeurs de 7,6 à 32 %, le taux de progression est particulièrement intéressant. Dans notre série de patients, ce sont 65,38 % des patients qui ont finalement abouti au stade terminal. Même si ces valeurs ne traduisent pas forcément les mêmes réalités, elles interpellent malgré tout sur le gain thérapeutique que le *Pento* pourrait apporter.

Cependant, le protocole doit encore faire ses preuves par des études contrôlées et randomisées. Par-dessus tout, la question de sa standardisation, tant dans sa posologie que dans la nécessité de conserver le clodronate, doit être approfondie. Ce choix du protocole

*Pento* ou *Pentoclo* a été exploré par Patel et al. dans une large étude rétrospective. Afin d'éviter le biais d'un bénéfice chirurgical, les auteurs n'ont inclus que des patients traités médicalement par *Pento* ou *Pentoclo*. Les résultats de l'étude confirment le bénéfice du protocole, avec un taux de guérison de 54,4 %, pour une durée moyenne de traitement de 12,9 mois. Les probabilités de guérison sont cependant inversement proportionnelles à la gravité de la pathologie, expliquant la recommandation actuelle dans les ostéoradionécroses peu avancées. Un fait intéressant se dégage de l'analyse statistique, suggérant une supériorité significative du protocole dans les localisations oropharyngées. Dernier point de l'étude, mais non des moindres, il est également démontré une supériorité significative du *Pentoclo* sur la version sans clodronate.

Les réflexions sur la place de cette molécule découlent de son mécanisme d'action. Le choix de ce biphosphonate de première génération repose sur son activité antiangiogénique minimale, contrairement aux autres générations. Cependant, l'intérêt de ce traitement réside dans ses facultés anti-ostéoclastiques, communes à tout biphosphonate. Il en découle donc un risque, bien que moindre, d'ostéochimionécrose. Afin d'exclure complètement ce risque, une version *Pento* simplifiée a été étudiée. Le choix de la bonne attitude pourrait s'inspirer de nos résultats. En effet, plusieurs travaux étudient l'éventualité du clodronate dans les cas résistants à la version simplifiée. Son adjonction pourrait donc être envisagée chez des patients au stade débutant, en présence des facteurs de risque évolutifs démontrés dans nos observations.

Au final, l'utilisation du *Pentoclo* pourrait ainsi être conçue comme une véritable "chimiothérapie". Utilisé en post-opératoire, son potentiel antifibrotique pourrait se coupler aux phénomènes néo-angiogéniques apportés par nos reconstructions

microvascularisées et améliorer les taux de guérison et de stabilisation. Utilisé en néoadjuvant, il pourrait être un levier permettant de rendre favorable un pronostic jugé compromis initialement, et ainsi offrir des solutions chirurgicales moins lourdes.

## 2. Lutter contre les phénomènes thrombotiques

Par ailleurs, l'ischémie microvasculaire liée aux phénomènes de thrombose pose la question de la place d'un traitement antithrombotique ou anticoagulant en prévention, chez des patients présentant des facteurs de risques cardiovasculaires déjà marqués. De manière générale, le lien étroit entre vascularisation et ostéoradionécrose interroge sur l'implication des perturbateurs de l'hémostase, aussi bien congénitaux qu'acquis, qui pourraient expliquer une partie de la variabilité interindividuelle dans le développement des lésions et la réponse au traitement.

## CONCLUSION

Les progrès récents de la radiothérapie et la compréhension des mécanismes physiopathologiques de l'ostéoradionécrose mandibulaire ont permis des avancées dans la prévention de son apparition. Concernant le traitement, Delanian a développé, sur le plan médical, le protocole "*Pentoclo*" publié en 2004. Sur le plan chirurgical, l'essor de la microchirurgie a permis de proposer des lambeaux fascio-cutanés et périostés de couverture. Cependant, une zone d'ombre persiste sur la compréhension du mode évolutif des patients diagnostiqués à des stades précoces. Là où certains aboutissent rapidement à des stades évolués, d'autres parviennent à être guéris ou stabilisés, parfois dans des formes asymptomatiques.

L'intérêt de cette étude était de mettre en évidence des facteurs pronostiques de bonne ou de mauvaise évolution de la pathologie. En étudiant deux groupes à l'évolution opposée, nous sommes arrivés au constat qu'il existe des caractéristiques plus fréquentes parmi les patients au pronostic défavorable. Ainsi, nous avons retrouvé une surreprésentation significative de patients atteints de carcinomes primitifs oropharyngés, et surtout une nette tendance au tabagisme actif. Plus encore, nous retrouvons qu'un passé tabagique seul suffirait à précipiter l'évolution de manière péjorative, corroborant les connaissances exposées sur les mécanismes d'hypovascularisation et d'hypoxie inhérents à l'ostéoradionécrose.

Par ailleurs, nos observations ont également mis en évidence une majorité de femmes dans le groupe d'évolution favorable de manière statistiquement significative. Dans ce même groupe, les foyers de nécrose se développaient davantage sur des régions anatomiques opposées au volume cible anatomoclinique, suggérant une relation directe entre la dose de radiation et les capacités de guérison. L'apparition des lésions était plus souvent consécutive à des gestes

d'extractions dentaires, sur des patients à l'état dentaire altéré, proposant l'idée qu'une stratégie de prévention efficace pourrait limiter l'incidence de nouveaux cas. Celle-ci ne peut se concevoir sans une relation médecin-malade fondée sur une éducation thérapeutique bienveillante et motivée.

Une meilleure connaissance des facteurs de mauvaise évolution nous offre des éléments de prédiction permettant d'adapter la prise en charge des patients. Dans notre expérience, la cumulation de ces facteurs conduirait à la multiplication des échecs sur nos stratégies conservatrices, conduisant inévitablement à la résection interruptrice. La mésestimation de cette poursuite évolutive nous impose la nécessité de réaliser des gestes salvateurs sur des terrains plus hostiles aux reconstructions.

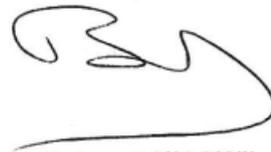
Dans notre série, nous avons souvent choisi le grand pectoral pour réaliser les réhabilitations chez les patients fracturés par manque de site donneur ou de vaisseaux receveurs, en raison de l'irradiation cervicale mais aussi bien trop souvent par la poursuite du tabagisme. Malgré l'amélioration de la qualité de vie des patients et le faible taux de poursuite évolutive de l'ostéoradionécrose suite à l'intervention, nous intervenons probablement trop tardivement.

La thèse soutenue par nos observations est de pouvoir offrir aux patients avec des facteurs pronostiques défavorables des stratégies chirurgicales précoces plus radicales afin d'interrompre un processus prédit comme irrémédiable. L'absence de prise en charge adaptée étant probablement la cause de la chronicisation de la pathologie. Notre travail de chirurgien est de proposer la bonne chirurgie au bon moment, celle qui sera définitive et pas forcément conservatrice. C'est par la poursuite de l'observation de nos résultats et de ceux de la littérature que nous parviendrons à parfaire nos prises en charge afin de réduire la morbidité de cette complication majeure de la radiothérapie.

Strasbourg, le 24/07/24

Le président du jury de thèse

Professeur ..... Frédéric Bodin



**Professeur Frédéric BODIN**  
 PU-PH  
 HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG  
 Hôpital de Hautepierre 2  
 Service de Chirurgie Plastique Reconstructrice et Esthétique  
 1 Avenue Molière - 67098 STRASBOURG CEDEX  
 Secrétariat : 03 68 76 52 78 - Fax : 03 68 76 62 67  
 N° RPPS : 10003987673

VU et approuvé

Strasbourg, le 12 SEP. 2024

Le Doyen de la Faculté de

Médecine, Maïeutique et Sciences de la Santé

Professeur Jean SIBILIA



## ANNEXE

Organe sain (organe à risque)	Dose de tolérance
Parotide controlatérale	V26 ≤ 50% Dose moyenne < 30 Gy
Tronc cérébral	Dose maximale de 50 Gy
Articulation temporo-mandibulaire, notamment controlatérale	Dose maximale de 65 Gy
Moelle épinière	Dose maximale de 45 Gy
Larynx	Dose maximale de 20 Gy
Chiasma	Dose maximale de 54 Gy
Conduit auditif, oreille moyenne et interne	Dose maximale de 50-55 Gy
Œil	Dose moyenne < 35 Gy
Poumon sain	V20 ≤ 35 % V30 ≤ 20 %
Plexus brachial	Dose maximale de 55 Gy
Œsophage	Dose maximale de 40 Gy sur une hauteur de 15 cm
Foie	V30 ≤ 50% Dose < 26 Gy dans le foie total
Cœur	Dose maximale de 35 Gy dans l'ensemble du cœur
Rein	Dose maximale de 20 Gy dans un volume cumulé équivalent à un rein entier fonctionnellement normal
Intestin grêle	Dose maximale de 50 Gy Dose maximale de 40 Gy sur un grand volume
Estomac, duodénum	Dose maximale de 45 Gy Dose maximale de 54 Gy dans un petit volume
Vessie	V60 ≤ 50% V70 ≤ 25%.
Cols, têtes fémorales, grand trochanter	V 50 ≤ 10 %.
Rectum (paroi rectale)	V60 ≤ 50 %. V70 ≤ 25 % V74 ≤ 5 %

Annexe 1. Abaque SFRO – Dose maximale tolérée

# RÉFÉRENCES

1. **Mercier P, 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. *CR Assoc Anat.* 1970;149(902–13).
2. **Castelli W.** Vascular architecture of the Human Adult Mandible. *J Dent Res.* 1963 Jun;42:786–92.
3. **Miller RJ, Edwards WC, Boudet C, Cohen JH.** Maxillofacial Anatomy: The Mandibular Symphysis. *Journal of Oral Implantology.* 2011 Dec 1;37(6):745–53.
4. **Toure G.** Arterial Vascularization of the Mandibular Condyle and Fractures of the Condyle. *Plastic & Reconstructive Surgery.* 2018 May;141(5):718e–25e.
5. **Olivetto M, Bettoni J, Duisit J, Chenin L, Bouaoud J, Dakpé S, et al.** Endosteal blood supply of the mandible: anatomical study of nutrient vessels in the condylar neck accessory foramina. *Surgical and Radiologic Anatomy.* 2019 Aug 27;42(1):35–40.
6. **Gharb BB, Rampazzo A, Kutz JE, Bright L, Doumit G, Harter TB.** Vascularization of the Facial Bones by the Facial Artery. *Plastic and Reconstructive Surgery.* 2014 May;133(5):1153–65.
7. **Carter RB, Keen EN.** The intramandibular course of the inferior alveolar nerve. *J Anat.* 1971 Apr;108(Pt 3):433–40.
8. **Kini S, Somayaji K, Acharya S, Sampath S.** Anomalies and Clinical Significance of Mylohyoid Nerve: A Review. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dentistry.* 2020 Oct;Volume 12:429–36.
9. **Ostrowski P, Bonczar M, Wilk J, Michalczak M, Czaja J, Niziolek M, et al.** The complete anatomy of the lingual nerve: A meta-analysis with implications for oral and maxillofacial surgery. *Clinical Anatomy.* 2023 Mar 9;36(6):905–14.
10. **Raphaël B, Lebeau J, Bettega G.** Développement et croissance de la mandibule dans son environnement. *Annales de Chirurgie Plastique Esthétique.* 2001 Jan;46(5):478–94.
11. **Bouaoud J, Corre P, Khonsari RH.** Croissance craniofaciale. EMC. 2018 Sep;
12. **Tilotta F, Lazaroo B, Gaudy JF.** Anatomie de l'édenté. EMC. 2022 Jul;
13. **Tureson I, Carlsson J, Brahme A, Glimelius B, Zackrisson B, Stenerlöw B.** Biological Response to Radiation Therapy. *Acta Oncologica.* 2003 Jan 1;42(2):1–1.
14. **Poli G, Parola M.** Oxidative damage and fibrogenesis. *Free Radical Biology and Medicine.* 1997 Jan;22(1–2):287–305.
15. **Hennequin C, Quero L, Favaudon V.** Déterminants et facteurs prédictifs pour la radiosensibilité tumorale. *Cancer/Radiothérapie.* 2008 Jan;12(1):3–13.

16. **Teysier F, Perek N, Sabido O, Terrasse V, Puel G, Talabard JN, et al.** Effet additif de l'hyperthermie modérée et des radiations ionisantes sur deux lignées tumorales de colon. *Journal de Chimie Physique et de Physico-Chimie Biologique*. 1998 Apr;95(4):875–7.
17. **Chistiakov DA, Voronova NV, Chistiakov PA.** Genetic variations in DNA repair genes, radiosensitivity to cancer and susceptibility to acute tissue reactions in radiotherapy-treated cancer patients. *Acta Oncologica*. 2008 Jan;47(5):809–24.
18. **Guide des procédures de radiothérapie externe 2007.** *Cancer/Radiothérapie*. 2008 May;12(3–4):143–313.
19. **Berthelsen AK.** What's new in target volume definition for radiologists in ICRU Report 71? How can the ICRU volume definitions be integrated in clinical practice? *Cancer Imaging*. 2007;7(1):104–16.
20. **Servagi-Vernat S, Ali D, Espinoza S, Houle A, Laccourreye O, Giraud P.** Organes à risque en radiothérapie conformationnelle des tumeurs de la tête et du cou : aspect pratique de leur délimitation et des contraintes de dose. *Cancer/Radiothérapie*. 2013 Nov;17(7):724.
21. **Daly-Schweitzer N, Juliéron M, Gan Tao Y, Moussier A, Bourhis J.** La radiothérapie conformationnelle en modulation d'intensité (RCMI) : vers un nouveau standard en radiothérapie des cancers ORL ? *Annales françaises d'Oto-rhino-laryngologie et de Pathologie Cervico-faciale*. 2011 Nov;128(5):284–91.
22. **Tao Y, Auperin A, Blanchard P, Alfonsi M, Sun XS, Rives M, et al.** Concurrent cisplatin and dose escalation with intensity-modulated radiotherapy (IMRT) versus conventional chemo-radiotherapy for locally advanced (LA) head and neck squamous cell carcinomas (HNSCC): GORTEC 2004-01 randomized phase III trial. *Annals of Oncology*. 2018 Oct;29:viii376.
23. **Van der Veen J, Nuyts S.** Can Intensity-Modulated-Radiotherapy Reduce Toxicity in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma? *Cancers*. 2017 Oct 6;9(10):135.
24. **Jakobi A, Bandurska-Luque A, Stützer K, Haase R, Löck S, Wack LJ, et al.** Identification of Patient Benefit From Proton Therapy for Advanced Head and Neck Cancer Patients Based on Individual and Subgroup Normal Tissue Complication Probability Analysis. *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics\*Physics*. 2015 Aug;92(5):1165–74.
25. **Slevina NJ, Hendry JH, Roberts SA, Agren-Cronqvist A.** The effect of increasing the treatment time beyond three weeks on the control of T2 and T3 laryngeal cancer using radiotherapy. *Radiotherapy and Oncology*. 1992 Aug;24(4):215–20.
26. **Gapany M.** Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: a meta-analysis. *Yearbook of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2007 Jan;2007:290–1.
27. **Blanchard P, Biau J, Castelli J, Tao Y, Graff P, Nguyen F.** Personnalisation de la dose et du fractionnement de la radiothérapie des cancers de la tête et du cou. *Cancer/Radiothérapie*. 2019 Oct;23(6–7):784–8.
28. **Allouche F, Terrab FZ, Ennouichi R, Alami Z, Bouhafa T, Hassouni K.** Comparaison des contraintes dosimétriques par les techniques de radiothérapie

conformationnelle (avec modulation d'intensité ou tridimensionnelle) sur les organes à risque dans la prise en charge des tumeurs cérébrales. *Cancer/Radiothérapie*. 2019 Oct;23(6–7):809.

29. Institut National Du Cancer. Cancers de la tête et du cou [Internet]. Recommandations et outils d'aide à la pratique. [cited 2024 Jun 27]. Available from: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Recommandations-et-outils-d-aide-a-la-pratique/Cancers-de-la-tete-et-du-cou>

30. **Grewal AS, Jones J, Lin A.** Palliative Radiation Therapy for Head and Neck Cancers. *International Journal of Radiation Oncology\*Biology\*Physics*. 2019 Oct;105(2):254–66.

31. **Cox JD, Stetz J, Pajak TF.** Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European organization for research and treatment of cancer (EORTC). *International Journal of Radiation Oncology\*Biology\*Physics*. 1995 Mar;31(5):1341–6.

32. **Caillot É, Denis F.** Mucites radio-induites buccopharyngées : actualités sur la prise en charge. *Cancer/Radiothérapie*. 2012 Sep;16(5–6):358–63.

33. **Singh M, Alavi A, Wong R, Akita S.** Radiodermatitis: A Review of Our Current Understanding. *American Journal of Clinical Dermatology*. 2016 Mar 28;17(3):277–92.

34. **Barazzuol L, Coppes RP, van Luijk P.** Prevention and treatment of radiotherapy-induced side effects. *Molecular Oncology*. 2020 Jun 24;14(7):1538–54.

35. **Teshima K, Murakami R, Tomitaka E, Nomura T, Toya R, Hiraki A, et al.** Radiation-induced Parotid Gland Changes in Oral Cancer Patients: Correlation Between Parotid Volume and Saliva Production. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 2009 Oct 6;40(1):42–6.

36. **Hymes SR, Strom EA, Fife C.** Radiation dermatitis: Clinical presentation, pathophysiology, and treatment 2006. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2006 Jan;54(1):28–46.

37. **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 Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 1998 Sep;86(3):286–92.

38. **Moore C, McLister C, Cardwell C, O'Neill C, Donnelly M, McKenna G.** Dental caries following radiotherapy for head and neck cancer: A systematic review. *Oral Oncology*. 2020 Jan;100:104484.

39. **Rocha PHP, Reali RM, Decnop M, Souza SA, Teixeira LAB, Júnior AL, et al.** Adverse Radiation Therapy Effects in the Treatment of Head and Neck Tumors. *RadioGraphics*. 2022 May;42(3):806–21.

40. **Jereczek-Fossa BA, Zarowski A, Milani F, Orecchia R.** Radiotherapy-induced ear toxicity. *Cancer Treatment Reviews*. 2003 Oct;29(5):417–30.

41. **Boomsma MJ, Bijl HP, Langendijk JA.** Radiation-induced hypothyroidism in head and neck cancer patients: A systematic review. *Radiotherapy and Oncology*. 2011 Apr;99(1):1–5.
42. **Jereczek-Fossa BA, Alterio D, Jassem J, Gibelli B, Tradati N, Orecchia R.** Radiotherapy-induced thyroid disorders. *Cancer Treatment Reviews*. 2004 Jun;30(4):369–84.
43. **Stein M, Lachter J, Bartal A, Rennert G, Kuten A.** Thyroid cancer and multiple primary malignancies in Israel. *Journal of Surgical Oncology*. 1991 Aug;47(4):221–4.
44. **Johnson RP.** Osteoradionecrosis of the jaws: A retrospective study of the background factors and treatment in 104 cases. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 1997 Jun;55(6):545–6.
45. **Marx RE.** A new concept in the treatment of osteoradionecrosis. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 1983 Jun;41(6):351–7.
46. **Wong JK, Wood RE, McLean M.** Conservative management of osteoradionecrosis. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 1997 Jul;84(1):16–21.
47. **Moreno AC, Watson EE, Humbert-Vidan L, Peterson DE, van Dijk LV, Urbano TG, et al.** International Expert-Based Consensus Definition, Staging Criteria, and Minimum Data Elements for Osteoradionecrosis of the Jaw: An Inter-Disciplinary Modified Delphi Study [Internet]. Cold Spring Harbor Laboratory; 2024 Apr [cited 2024 Jun 27]. Available from: <http://dx.doi.org/10.1101/2024.04.07.24305400>
48. **Singh A, Huryn JM, Kronstadt KL, Yom SK, Randazzo JR, Estilo CL.** Osteoradionecrosis of the jaw: A mini review. *Frontiers in Oral Health*. 2022 Jul 28;3.
49. **Zhang W, Zhang X, Yang P, Blanchard P, Garden AS, Gunn B, et al.** Intensity-modulated proton therapy and osteoradionecrosis in oropharyngeal cancer. *Radiotherapy and Oncology*. 2017 Jun;123(3):401–5.
50. **Perrier M.** Osteoradionecrosis : a review of the literature. *Schweiz Monatsschr Zahnmed*. 1994;
51. **Aarup-Kristensen S, Hansen CR, Forner L, Brink C, Eriksen JG, Johansen J.** Osteoradionecrosis of the mandible after radiotherapy for head and neck cancer: risk factors and dose-volume correlations. *Acta Oncologica*. 2019 Jul 31;58(10):1373–7.
52. **Kang Z, Jin T, Li X, Wang Y, Xu T, Wang Y, et al.** Progression and postoperative complications of osteoradionecrosis of the jaw: a 20-year retrospective study of 124 non-nasopharyngeal cancer cases and meta-analysis. *BMC Oral Health*. 2022 May 28;22(1).
53. **Möring MM, Mast H, Wolvius EB, Verduijn GM, Petit SF, Sijtsema ND, et al.** Osteoradionecrosis after postoperative radiotherapy for oral cavity cancer: A retrospective cohort study. *Oral Oncology*. 2022 Oct;133:106056.
54. **Raoul G, Maes JM, Pasquier D, Nicola J, Ferri J.** Ostéoradionécroses des maxillaires (maxillaire et mandibulaire). *EMC - Stomatologie*. 2005 Dec;1(4):255–76.

55. **Régaud C.** Sur la nécrose des os atteints par un processus cancéreux et traités par les radiations. 1922;
56. **Gowgiel JM.** Experimental Radio-Osteonecrosis of the Jaws. *Journal of Dental Research*. 1960 Jan;39(1):176–97.
57. **Meyer I.** Infectious diseases of the jaws. *J Oral Surg*. 1970 Jan;
58. **Marx RE, Johnson RP, Manstein CH.** Studies in the radiobiology of osteoradionecrosis and their clinical significance. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 1988 Nov;82(5):930.
59. **Bras J, de Jonge HKT, van Merkesteyn JPR.** Osteoradionecrosis of the mandible: Pathogenesis. *American Journal of Otolaryngology*. 1990 Jul;11(4):244–50.
60. **Thom J j, Sand Hansen H, Specht L, Bastholt L.** Osteoradionecrosis of the jaws: clinical characteristics and relation to field of irradiation. *Clinical Otolaryngology*. 2000 Feb;25(1):82–82.
61. **Delanian S, Lefaix JL.** The radiation-induced fibroatrophic process: therapeutic perspective via the antioxidant pathway. *Radiotherapy and Oncology*. 2004 Nov;73(2):119–31.
62. **Perrillat A.** L'ostéoradionécrose des mâchoires. EMC. 2021 Jun;
63. **Möring M, Mast H, Wolvius E, Verduijn G, Petit S, Sijtsema N, et al.** MO-0481 Mandibular osteoradionecrosis after postoperative radiotherapy for oral cavity cancer. *Radiotherapy and Oncology*. 2022 May;170:S431–2.
64. **Huang Q, He X, Yang W, Ye J, Lin Z, Xiong C, et al.** Nutritional status in patients of mandibular osteoradionecrosis: A single-institution experience. *Oral Diseases*. 2021 Jan 16;28(2):513–20.
65. **Goldwaser B.** Risk Factor Assessment for the Development of Osteoradionecrosis. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2006 Sep;64(9):24–5.
66. **Costa DA, Costa TP, Netto EC, Joaquim N, Ventura I, Pratas AC, et al.** New perspectives on the conservative management of osteoradionecrosis of the mandible: A literature review. *Head & Neck*. 2016 May 30;38(11):1708–16.
67. **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. *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics*. 1980 May;6(5):549–53.
68. **Tso TV, Blackwell KE, Sung EC.** Predictive factors of osteoradionecrosis necessitating segmental mandibulectomy: A descriptive study. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*. 2022 Jul;134(1):e8–13.
69. **Chen J, Wang C, Wong Y, Wang C, Jiang R, Lin J, et al.** Osteoradionecrosis of mandible bone in patients with oral cancer—associated factors and treatment outcomes. *Head & Neck*. 2015 Jun 20;38(5):762–8.

70. **Reuther T, Schuster T, Mende U, Kübler A.** Osteoradionecrosis of the jaws as a side effect of radiotherapy of head and neck tumour patients—a report of a thirty year retrospective review. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2003 Jun;32(3):289–95.
71. **Celik N, Wei F chan, Chen H chi, Cheng M huei, Huang W chao, Tsai F chau, et al.** Osteoradionecrosis of the Mandible after Oromandibular Cancer Surgery. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2002 May;109(6):1875–81.
72. **Chrcanovic BR, Reher P, Sousa AA, Harris M.** Osteoradionecrosis of the jaws—a current overview—part 1. *Oral and Maxillofacial Surgery*. 2010 Feb 2;14(1):3–16.
73. **Mücke T, Koschinski J, Rau A, Loeffelbein DJ, Deppe H, Mitchell DA, et al.** Surgical outcome and prognostic factors after treatment of osteoradionecrosis of the jaws. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. 2012 Oct 30;139(3):389–94.
74. **Tsai J, Lindberg ME, Garden AS, Sturgis EM, Hofstede TM, Tucker SL, et al.** Osteoradionecrosis and Radiation Dose to the Mandible in Oropharyngeal Cancer. *International Journal of Radiation Oncology\*Biological\*Physics*. 2010 Nov;78(3):S153.
75. **Lyons A, Ghazali N.** Osteoradionecrosis of the jaws: current understanding of its pathophysiology and treatment. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2008 Dec;46(8):653–60.
76. **Gevorgyan A, Wong K, Poon I, Blanas N, Enepekides DJ, Higgins KM.** Osteoradionecrosis of the mandible: A case series at a single institution. *Journal of Otolaryngology - Head & Neck Surgery*. 2013 Jan;42(1).
77. **Epstein JB, Wong FLW, Stevenson-Moore P.** Osteoradionecrosis: Clinical experience and a proposal for classification. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 1987 Feb;45(2):104–10.
78. **Ardran GM.** Bone Destruction not Demonstrable by Radiography. *The British Journal of Radiology*. 1951 Feb;24(278):107–9.
79. **Gaêta-Araujo H, Vanderhaeghen O, Vasconcelos K de F, Coucke W, Coropciuc R, Politis C, et al.** Osteomyelitis, osteoradionecrosis, or medication-related osteonecrosis of the jaws? Can CBCT enhance radiographic diagnosis? *Oral Diseases*. 2020 Aug;27(2):312–9.
80. **Hermans R, Fossion E, Ioannides C, den Bogaert WV, Ghekiere J, Baert AL.** CT findings in osteoradionecrosis of the mandible. *Skeletal Radiology*. 1996 Jan 17;25(1):31–6.
81. **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. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 1996 Jun;25(3):189–95.
82. **Minn H, Aitasalo K, Happonen RP.** Detection of cancer recurrence in irradiated mandible using positron emission tomography. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 1993 Sep;250(5).

83. **Curi MM, Cardoso CL, de Lima HG, Kowalski LP, Martins MD.** Histopathologic and Histomorphometric Analysis of Irradiation Injury in Bone and the Surrounding Soft Tissues of the Jaws. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2016 Jan;74(1):190–9.
84. **Myers RA.** Use of hyperbaric oxygen in postradiation head and neck surgery. *NCI Monogr* . 1990;
85. **Notani K ichi, Yamazaki Y, Moriya S, Sakakibara N, Nakamura H, Watanabe M, et al.** Osteoradionecrosis of the Mandible — Factors Influencing Severity. *Asian Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2002 Mar;14(1):5–9.
86. **Lyons A, Osher J, Warner E, Kumar R, Brennan PA.** Osteoradionecrosis—A review of current concepts in defining the extent of the disease and a new classification proposal. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2014 May;52(5):392–5.
87. **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. *Journal of Clinical Oncology*. 2004 Dec 15;22(24):4893–900.
88. **Shaw R.** HOPON (Hyperbaric Oxygen for the Prevention of Osteoradionecrosis): a randomised controlled trial of hyperbaric oxygen to prevent osteoradionecrosis of the irradiated mandible. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2019 Dec;57(10):e85.
89. **Robard L, Louis MY, Blanchard D, Babin E, Delanian S.** Medical treatment of osteoradionecrosis of the mandible by PENTOCLO: Preliminary results. *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases*. 2014 Dec;131(6):333–8.
90. **Zhang Z, Xiao W, Jia J, Chen Y, Zong C, Zhao L, et al.** RETRACTED: The effect of combined application of pentoxifylline and vitamin E for the treatment of osteoradionecrosis of the jaws: A meta-analysis. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*. 2020 Mar;129(3):207–14.
91. **Delanian S, Depondt J, Lefaix JL.** Major healing of refractory mandible osteoradionecrosis after treatment combining pentoxifylline and tocopherol: A phase II trial. *Head & Neck*. 2005;27(2):114–23.
92. **Liang JF.** Management of major complications in surgical treatment of mandibular osteoradionecrosis by using vascularized free flaps. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi* . 2021 May 9;
93. **Lee M, Chin RY, Eslick GD, Sritharan N, Paramaesvaran S.** Outcomes of microvascular free flap reconstruction for mandibular osteoradionecrosis: A systematic review. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. 2015 Dec;43(10):2026–33.
94. **Wang L, Su YX, Liao GQ.** P28. Quality of life in osteoradionecrosis patients after mandible primary reconstruction with free fibula flap. *Oral Oncology*. 2011 Jul;47:S83.
95. **Tassone P, Clookey S, Topf M, Galloway T, Dooley L, Zitsch R.** Quality of life after segmental mandibulectomy and free flap for mandibular osteonecrosis: Systematic review. *American Journal of Otolaryngology*. 2022 Sep;43(5):103586.

96. **Zaghi S, Miller M, Blackwell K, Palla B, Lai C, Nabili V.** Analysis of surgical margins in cases of mandibular osteoradionecrosis that progress despite extensive mandible resection and free tissue transfer. *American Journal of Otolaryngology*. 2012 Sep;33(5):576–80.
97. **Jenkins GW, Iqbal S, West N, Ellabban I, Kennedy MP, Adams JR.** Dosimetry-guided virtual surgical planning in the reconstruction of mandibular osteoradionecrosis. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2021 Oct;59(8):947–51.
98. **Gundestrup AK, Lynggaard CD, Forner L, Heino TJ, Jakobsen KK, Fischer-Nielsen A, et al.** Mesenchymal Stem Cell Therapy for Osteoradionecrosis of the Mandible: a Systematic Review of Preclinical and Human Studies. *Stem Cell Reviews and Reports*. 2020 Sep 1;16(6):1208–21.
99. **Mendonça JJ, Juiz-Lopez P.** Regenerative Facial Reconstruction of Terminal Stage Osteoradionecrosis and Other Advanced Craniofacial Diseases with Adult Cultured Stem and Progenitor Cells. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2010 Nov;126(5):1699–709.
100. **Sankaranarayanan S, Manimaran K, Ravi V, Elangovan S, Chandramohan M, Perumal Sm.** Treatment of osteoradionecrosis of mandible with bone marrow concentrate and with dental pulp stem cells. *Annals of Maxillofacial Surgery*. 2014;4(2):189.
101. **Batstone MD, Cosson J, Marquart L, Acton C.** Platelet rich plasma for the prevention of osteoradionecrosis. A double blinded randomized cross over controlled trial. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2012 Jan;41(1):2–4.
102. **Harris P, Durand R, Schmittbuhl M, Kabir R.** Platelet-rich fibrin as a treatment option for osteoradionecrosis: A literature review. *Journal of Stomatology, Oral and Maxillofacial Surgery*. 2022 Jun;123(3):e20–7.
103. **Irie M, Mendes E, Borges J, Osuna L, Rabelo G, Soares P.** Periodontal therapy for patients before and after radiotherapy: A review of the literature and topics of interest for clinicians. *Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal*. 2018;0–0.
104. **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. *Supportive Care in Cancer*. 2011 Sep 25;20(8):1811–4.
105. **Nabil S, Samman N.** Incidence and prevention of osteoradionecrosis after dental extraction in irradiated patients: a systematic review. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2011 Mar;40(3):229–43.
106. **Singh H, Aggarwal K, Goutam M, Singh M, Kharat N, Singh V, et al.** Prophylactic use of pentoxifylline and tocopherol in patients undergoing dental extractions following radiotherapy for head and neck cancer. *Nigerian Journal of Surgery*. 2017;23(2):130.
107. **Kubota H, Miyawaki D, Mukomoto N, Ishihara T, Matsumura M, Hasegawa T, Akashi M, Kiyota N, Shinomiya H, Teshima M, Nibu K, Sasaki R.** Risk factors for osteoradionecrosis of the jaw in patients with head and neck squamous cell carcinoma. 2021 Jan;16(1):1

108. **Moring MM, Mast H, Wolvius E, Verduijn G, Petit S, Sijtsma N, Jonker B, Nout R, Heemsbergen W.** Osteoradionecrosis after postoperative radiotherapy for oral cavity cancer: A retrospective cohort study. 2022 Oct;133:106056
109. **Bradley JC.** Age changes in the vascular supply of the mandible. 1972 Feb;132(4):142-4
110. **Song C, Har-El Gady.** Marginal mandibulectomy: Oncologic and nononcologic outcome. 2002 Jan-Feb;24(1):61-3
111. **Cannady SB, Dean N, Kroeker A, Albert TA, Rosenthal EL, Wax MK.** Free flap reconstruction for osteoradionecrosis of the jaws—Outcomes and predictive factors for success. *Head & Neck*. 2011 Feb 11;33(3):424–8.
112. **Bettoni J, Olivetto M, Duisit J, Caula A, Testelin S, Dakpé S, Lengele B, Devauchelle B.** The value of reconstructive surgery in the management of refractory jaw osteoradionecrosis: a single-center 10-year experience. 2019 Nov;48(11):1398-1404
113. **Bettoni J, Bouaoud J, Duisit J, Dakpé S, Olivetto M, Devauchelle B.** Reduction of morbidity of the revascularization surgery in the management of mandibular osteoradionecrosis by basilar edge preservation. *Journal of Stomatology, Oral and Maxillofacial Surgery*. 2020 Apr;121(2):124–8.
114. **Baumann DP, Yu P, Hanasono MM, Skoracki RJ.** Free flap reconstruction of osteoradionecrosis of the mandible: A 10-year review and defect classification. *Head & Neck*. 2010 Nov 12;33(6):800–7.
115. **Gigliotti J, Ying Y, Redden D, Kase M, Morlandt AB.** Fasciocutaneous Flaps for Refractory Intermediate Stage Osteoradionecrosis of the Mandible—Is It Time for a Shift in Management? *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2021 May;79(5):1156–67.
116. **Haffey T, Winters R, Kerr R, Fritz M.** Mandibular rescue: Application of the ALT fascia free flap to arrest osteoradionecrosis of the mandible. *American Journal of Otolaryngology*. 2019 Nov;40(6):102262.
117. **d’Hauthuille C, Testelin S, Moure C, Gbaguidi C, Devauchelle B.** Osteoradionécroses mandibulaires. *Revue de Stomatologie et de Chirurgie Maxillo-faciale*. 2008 Nov;109(5):296–300.
118. **Samani M, Beheshti S, Cheng H, Sproat C, Kwok J, Patel V.** Prophylactic pentoxifylline and vitamin E use for dental extractions in irradiated patients with head and neck cancer. 2022 Mar;133(3):63-71
119. **Arqueros-Lemus M, Mariño-Recabarren D, Niklander S, Martínez-Flores R, Moraga V.** Pentoxifylline and tocopherol for the treatment of osteoradionecrosis of the jaws. A systematic review. 2023 May;28(3):293-300

# DÉCLARATION SUR L'HONNEUR



Faculté de médecine  
maïeutique et sciences de la santé  
Université de Strasbourg

Document avec signature originale devant être joint :

- à votre mémoire de D.E.S.
- à votre dossier de demande de soutenance de thèse

Nom : ..... SCHOEB ..... Prénom : Theophile .....

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics,

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente,

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université

J'atteste sur l'honneur

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

**A écrire à la main :** « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

*« J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète »*

Signature originale :

À Strasbourg ....., le 18/08/2024 .....

**Photocopie de cette déclaration devant être annexée en dernière page de votre mémoire de D.E.S. ou de Thèse.**

**RESUME:**

**Introduction** : L'ostéoradionécrose mandibulaire constitue et demeure l'une des complications majeures de la radiothérapie. Malgré les progrès récents en matière d'irradiation cervico-faciale, elle grève considérablement l'espérance de vie en bonne santé des patients dont le parcours de soins est déjà marqué par le cancer. D'importants efforts ont été fournis pour comprendre les mécanismes d'apparition de la pathologie et proposer des prises en charge toujours moins morbides. Cependant, la compréhension du processus évolutif et l'identification de ses déterminants suscitent encore des interrogations.

**Matériel et méthodes** : Nous avons réalisé une étude observationnelle, rétrospective et monocentrique, étendue de janvier 2004 à janvier 2024, au sein des hôpitaux universitaires de Strasbourg. Les données de 26 patients, pris en charge pour une ostéoradionécrose mandibulaire de stade débutant ou intermédiaire, ont été collectées. Nous avons recueilli l'ensemble des caractéristiques démographiques, ainsi que les antécédents et les paramètres de la prise en charge oncologique et chirurgicale. Nous avons opposé deux groupes de patients, l'un formé de neuf sujets à l'évolution favorable, définie par une stabilisation ou une guérison de la lésion. L'autre groupe était composé de dix-sept sujets à l'évolution défavorable, définie par l'extension de l'ostéoradionécrose au-delà du nerf alvéolaire inférieur, par l'apparition d'une fracture ou d'une fistule. L'objectif principal était d'identifier des différences entre les groupes. Dans un second temps, nous avons recueilli les paramètres de la prise en charge chirurgicale des patients atteignant le stade avancé.

**Résultats** : Nous avons constaté significativement plus de femmes dans le groupe à l'évolution favorable ( $p < 0,034$ ). Dans le groupe à l'évolution défavorable, nous observons davantage d'antécédents de carcinomes oropharyngés irradiés ( $p < 0,036$ ). Le rôle délétère du tabac est également mis en avant, suggérant une influence directe du tabagisme, actif ou sevré. Concernant les conditions d'apparition, nous relevons plus de survenue spontanée dans les cas d'évolution défavorable. L'état bucco-dentaire était plus altéré dans les cas d'évolution favorable, expliquant possiblement le taux plus important d'ostéoradionécrose déclenchée par des gestes dentaires dans cette population. La manifestation d'une plage de nécrose dans une zone à distance du volume macroscopique irradié semble aussi favoriser les chances de guérison. Le délai médian entre le diagnostic et le stade avancé était de dix-neuf mois, avec une extension moyenne de la nécrose de 110,57 %.

**Conclusion** : L'amélioration des connaissances du profil évolutif de l'ostéoradionécrose mandibulaire offre la possibilité d'envisager des stratégies thérapeutiques anticipées et personnalisées. Cette attitude permet de proposer des solutions chirurgicales plus conservatrices, axées sur des techniques de couverture vascularisées et microanastomosées, à des patients au profil encourageant. Elle a pour objectif d'éviter la chronicisation chez des sujets à l'espérance de guérison compromise. Nous pensons que le pronostic évolutif pourrait être encore amélioré par le développement des thérapeutiques médicamenteuses et surtout par la promotion d'une attitude de prévention efficace.

Rubrique de classement : Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

Mots-clés : Chirurgie maxillo-faciale - Ostéoradionécrose mandibulaire – Evolution – Reconstruction – Facteurs de risque

Président : Professeur BODIN Frédéric

Assesseurs : Docteur ZINK Simone – Professeur DISSAUX Caroline – Docteur ROMARY Benjamin – Docteur RONDE-OUSTEAU Cécile

Adresse de l'auteur : SCHOEB Théophile, 11 rue de Bitche, 67000 Strasbourg  
Spécialité : Chirurgie maxillo-faciale