

SIMON DAVID
MARJANOWSKI
ALEJANDRA MALDONADO
BENOÎT SCHALLER
JOHN-PATRIK MATTHIAS
BURKHARD

Clinique universitaire de
chirurgie cranio-maxillo-
faciale, Hôpital de l'Île, Hôpital
universitaire de Berne

CORRESPONDANCE

Dr. med. univ. Dr med. dent.
Simon David Marjanowski
Universitätsklinik für Schädel-,
Kiefer- und Gesichtschirurgie
Inselspital, Universitätsspital
Bern
Freiburgstrasse 18
CH-3010 Bern
Tél. +41 31 632 33 16
Fax +41 31 632 19 90
E-mail:
simon.marjanowski@insel.ch



Pentoxifylline et tocophérol

Intérêt dans le traitement de l'ostéoradionécrose –
revue de la littérature et rapport de cas

MOTS-CLÉS

Ostéoradionécrose, radiothérapie, pentoxifylline,
tocophérol

Image en haut: En tant qu'approche thérapeutique conservatrice dans les cas d'une ostéoradionécrose de faible gravité, ou en tant qu'alternative lorsque la chirurgie n'est pas possible ou souhaitable, le traitement à base de pentoxifylline et de tocophérol semble très prometteur.

RÉSUMÉ

L'ostéoradionécrose (ORN) est une complication sévère pouvant survenir après la radiothérapie des tumeurs de la tête et du cou, et constitue un défi pour le praticien et pour le patient en raison de la difficulté du traitement. Différentes approches non invasives ont déjà été publiées pour le traitement de cas d'ORN de moindre gravité, mais sans établir un standard thérapeutique. Sur la base de la conception pathogénique de l'ORN publiée en 2004 – le processus fibroblastique radio-induit (RIF) –, un nouveau concept

thérapeutique à base de pentoxifylline et de tocophérol (PENTO) a été publié. Les résultats du traitement par PENTO semblent très prometteurs en tant qu'approche thérapeutique conservatrice dans les cas d'ORN de faible gravité, ou en tant qu'alternative lorsque la chirurgie n'est pas possible ou souhaitable. Le présent travail résume l'état actuel de la littérature et illustre l'efficacité du traitement par PENTO sur la base d'un rapport de cas.

Rapport de cas

Anamnèse

Affection actuelle

Nous rapportons le cas d'une patiente de 67 ans, qui s'est présentée en octobre 2018 à la Clinique de chirurgie cranio-maxillo-faciale de l'Hôpital de l'Île, à Berne, pour une évaluation complémentaire en raison de douleurs progressives au niveau de la mandibule droite.

La patiente a signalé une douleur persistante affectant la mandibule droite depuis environ trois mois et devenue progressive depuis quelques jours. Malgré la prise d'antalgiques puissants, qu'elle doit maintenant prendre régulièrement, les plaintes sont devenues de plus en plus fortes, aussi bien au repos que lors des repas. En conséquence, la patiente est considérablement gênée dans sa vie quotidienne, notamment sur le plan de l'alimentation. Elle se sent fatiguée et apathique. Elle ne se souvient pas d'un lien de causalité en relation avec les plaintes. La radiothérapie de huit semaines effectuée en raison d'une récurrence d'un carcinome épidermoïde de la langue du côté droit s'était achevée il y a quatre mois. Mais dans l'ensemble, elle avait bien supporté ce traitement.

La patiente indique une consommation de nicotine de six à dix cigarettes par jour (cumulativement environ 40 paquets-année), ainsi qu'une consommation occasionnelle d'alcool. En tant que diagnostic secondaire, il existe une maladie coronarienne depuis 2017, avec un statut post-infarctus du myocarde (novembre 2017). Depuis lors, la patiente est sous traitement quotidien par métoprolol 100 mg, Brilique 90 mg et Aspirine Cardio 100 mg. Aucune allergie ou intolérance médicamenteuse n'est mentionnée.

Anamnèse personnelle

Il y a trois ans, le diagnostic initial de carcinome épidermoïde moyennement kératinisant de la marge linguale droite (pT1, pN0, cM0, G2, stade I) a été posé chez cette patiente. Une résection chirurgicale de la tumeur (pT1, pN0, cM0, G2, stade I, selon la classification TNM-UICC, édition 8, 2017) et une excision bilatérale des ganglions lymphatiques cervicaux ont été réalisées. Le suivi régulier après traitement de la tumeur a révélé en janvier 2018 une nouvelle lésion suspecte de malignité au niveau de la marge linguale droite; la suspicion de récurrence tumorale a été confirmée par une biopsie à l'emporte-pièce (rcT2, rcN2b, cM0, G2, stade IVa selon TNM-UICC, édition 8, 2017). En conséquence, une radiothérapie percutanée de 70 Gray (Gy) au total a été effectuée de mars 2018 à mai 2018. En outre, une irradiation de 50 Gy au niveau du drainage lymphatique électif cervical droit (dose unitaire de 2 Gy) et une immunothérapie concomitante par cé-tuximab (Erbitux, Merck SA, Suisse) ont été réalisées.

Status/Constatations

Clinique

Une légère rougeur du côté droit du visage et des cicatrices cervicales discrètes étaient visibles extraoralement des deux côtés. Pas d'hypo-esthésie, pas de restriction de l'ouverture de la bouche. À l'examen intraoral, un défaut muqueux douloureux d'environ 1,5 × 0,8 mm avec des tissus nécrosés et de l'os exposé étaient visibles dans la zone de la crête alvéolaire distale de la branche mandibulaire ascendante droite.

Autres observations :

- Le reste de la muqueuse buccale était sans irritation, rose et avec une bonne irrigation sanguine.

- Il n'y avait aucun processus expansif palpable au niveau de la cavité buccale et du cou.
- Dentition restante nécessitant une réhabilitation, avec une prothèse à bouton-pression dans la mâchoire supérieure.
- Prothèse partielle mandibulaire avec support insuffisant.

Radiologie

L'orthopantomogramme réalisé (octobre 2018) montrait une atrophie de la crête alvéolaire de la mandibule droite avec une hyperclarté osseuse, respectivement une augmentation de la radiotransparence dans la région 46-47 (fig. 1). La dentition mandibulaire résiduelle est constituée des dents 44, 43 et 33. La dent 33 présente une obturation radiculaire insuffisante avec un élément d'ancrage sphérique inséré.

Évolution/Thérapie

Au cours de la même séance, une biopsie osseuse a été prélevée en raison d'une forte suspicion d'ORN. Un rinçage buccal à la chlorhexidine 0,2% a été prescrit pour soutenir l'hygiène buccale jusqu'à ce que les résultats histopathologiques soient disponibles.

La patiente s'est présentée une semaine plus tard pour discuter les résultats histopathologiques, qui ont confirmé la suspicion initiale d'ORN. Les observations cliniques et radiologiques correspondaient à une ORN de degré II selon Notani. En l'absence de dysplasie ou autres signes de malignité, la présence d'un carcinome a été exclue. Pour l'évaluation précise du champ de rayonnement ainsi que de la dose de rayonnement appliquée (dose totale), les isodoses ont été demandées aux collègues de radio-oncologie (fig. 2).

En raison de l'état général nettement dégradé de la patiente, nous avons décidé conjointement de mettre en œuvre un traitement conservateur, minimalement invasif. Cette procédure

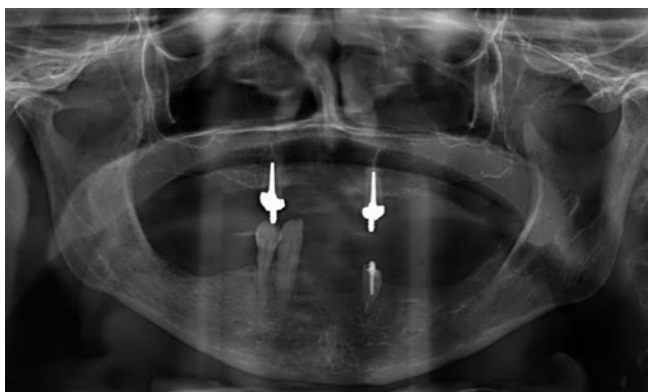


Fig.1 Orthopantomogramme réalisé lors de la présentation initiale

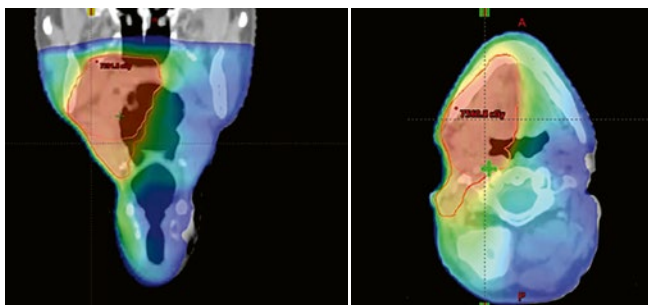


Fig.2 Champ d'irradiation avec indications relatives au dosage ISO (vue coronale et axiale)

consistait à effectuer des rinçages réguliers dans notre policlinique avec de l' H_2O_2 et de la chlorhexidine 0,2%, un débridement local des bords de la plaie et des parties osseuses nécrosées, ainsi qu'un traitement systémique par pentoxifylline 400 mg matin et soir (Pentoxi-Mepha® Ret Tabl 400 mg, Mepha Pharma SA) et du tocophérol 800 UI le matin (Evit® caps 800 IE, Vita Health Care SA). En outre, il a été demandé à la patiente de se rincer la bouche avec de la chlorhexidine à 0,2% (Streuli Pharma SA) deux à trois fois par jour au début, puis après environ trois mois, de réduire à une fois par jour, et de plus, d'appliquer localement du Plak Out Gel (KerrHawe SA) sur la lésion, également pendant les trois premiers mois. Initialement, un traitement de dix jours par Co-Amoxi Mepha cpr disp 625 mg (amoxicilline, acide clavulanique) 1×/jour a été prescrit.

Le suivi rapproché à intervalles hebdomadaires a montré une réhabilitation progressive des tissus mous. La patiente n'a présenté aucun effet secondaire des médicaments prescrits. Une réduction de la douleur a pu être observée après quelques semaines, à l'exception du rafraîchissement local et occasionnel des tissus au moyen d'une curette tranchante et du traitement de rinçage à la chlorhexidine 0,2% et au H_2O_2 qui l'accompagne. La récupération complète d'une muqueuse buccale intacte sans évidence de déhiscence ou de formation de fistule, avec des symptômes douloureux rémittents, a été observée globalement après onze mois (octobre 2018–juillet 2019) de traitement local et systémique (fig. 3a et 3b). Dès lors, toutes

les mesures thérapeutiques ont été arrêtées. Par la suite, trois contrôles mensuels étaient effectués dans le cadre de l'observation ultérieure. La patiente étant restée asymptomatique, le contrôle final a eu lieu en mars 2020, six mois après la fin du traitement médicamenteux.

Discussion

L'ostéoradionécrose (ORN) de la mâchoire est une complication grave pouvant survenir après la radiothérapie de tumeurs malignes situées dans la région de la tête et du cou. L'ORN est définie comme l'exposition d'un site osseux à travers la muqueuse ou la peau depuis trois mois, sans tendance à la guérison, suite à une radiothérapie antérieure et en l'absence de mise en évidence d'une récurrence tumorale (REGAUD 1922; HARRIS 1992). Cette définition est cependant incomplète, car l'ORN peut également se présenter radiologiquement en tant que fracture pathologique, avec une muqueuse ou une peau cliniquement intacte. Dans la littérature relative, l'incidence de cette complication varie de 2% à 22% (LYONS & GHAZALI 2008; NABIL & SAMMAN 2012). Contrairement au maxillaire supérieur relativement bien vascularisé, la mandibule se compose principalement d'os cortical, dont l'irrigation sanguine est essentiellement assurée par une seule artère (l'artère alvéolaire inférieure), en l'absence de vaisseaux collatéraux, d'où un risque accru de nécrose ischémique (RICE ET COLL. 2015). La survenue d'une ORN est possible de quelques mois à plusieurs années après l'irradiation (LYONS & GHAZALI 2008).

Différents facteurs de risque peuvent favoriser le développement d'une ORN. Souvent, c'est une extraction dentaire ou un point de pression de prothèse dentaire, avant ou après la radiothérapie, qui en est la cause. D'autres facteurs de causalité ont été décrits, tels qu'une dose de radiation cumulée supérieure à 60 Gray (Gy), le type de radiothérapie utilisé, une mauvaise hygiène buccale favorisant les maladies parodontales, ainsi que la consommation persistante d'alcool et de nicotine (HE ET COLL. 2020).

Le diagnostic d'ORN est basé principalement sur l'anamnèse et les observations cliniques. Par définition, une ORN est présente lorsque l'examen clinique révèle une déhiscence muqueuse ou cutanée avec exposition osseuse, la formation d'une fistule oro-antrale avec ou sans sécrétion purulente, ou encore une fracture pathologique mise en évidence par un examen radiographique. La plupart des patients signalent des douleurs locales, une tuméfaction, une dysesthésie (troubles de la sensibilité), une halitose (mauvaise haleine) et un trismus (contraction des muscles masticateurs) (LYONS & GHAZALI 2008; HE ET COLL. 2020). Dans les premiers stades de l'ORN, les observations radiologiques sont souvent peu conclusives. De plus, même aux stades avancés de la maladie, l'ORN peut être difficile à mettre en évidence à l'imagerie. Des valeurs de densité osseuse accrues ainsi que des zones sclérosées, un épaississement périosté, une radiotransparence diffuse, des zones morcelées et une séquestration osseuse signalent la présence d'une ORN. La technique d'imagerie de choix est le scanner (CT-scan) ou la tomographie volumique numérique (TVN). En raison de la diversité des hypothèses et des variations observées en fonction du degré de gravité de l'atteinte, il n'existe pas une classification unifiée de l'ORN associée à un concept de traitement correspondant. La classification de Notani et coll. publiée en 2003 est la plus fréquemment utilisée dans la littérature (tab.1) (NOTANI ET COLL. 2003).

La physiopathologie de l'ORN est encore controversée. Quatre hypothèses ont déjà été décrites, selon lesquelles, initialement,

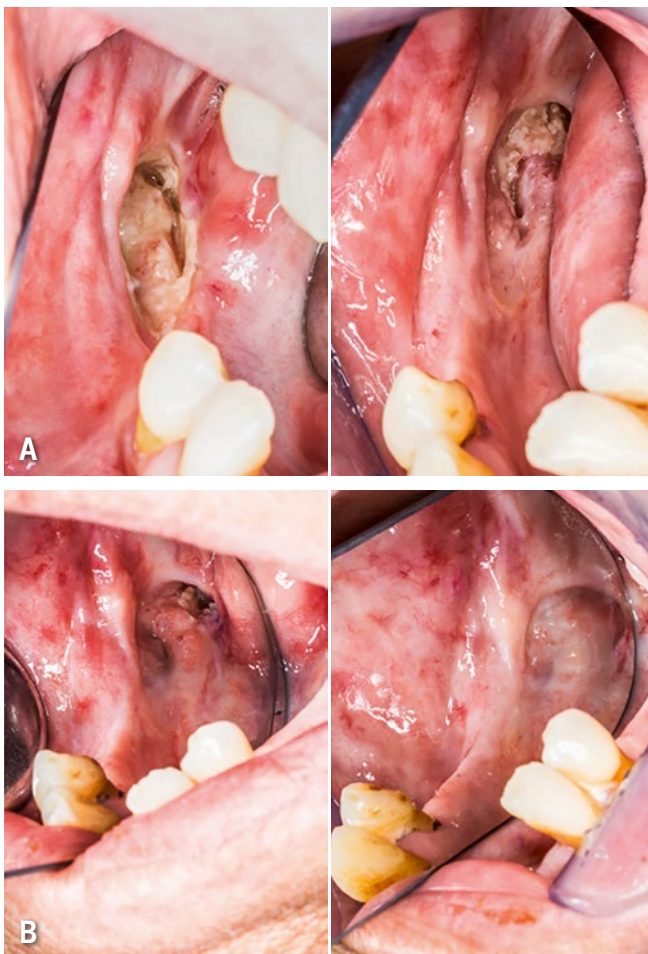


Fig. 3 Évolution clinique sous traitement par PENTO et débridements locaux
A : image lors de l'examen initial (à gauche), après 3 mois (à droite)
B : après 7 mois (à gauche), après 12 mois de traitement (à droite)

Tab.1 Classification de l'ostéoradionécrose selon NOTANI ET COLL. 2003

Stade/degré	Caractéristiques cliniques et radiologiques
1	Ostéoradionécrose confirmée à l'histologie et limitée à la crête alvéolaire.
2	ORN limité à la crête alvéolaire ou à la mandibule au-dessus du niveau du canal mandibulaire.
3	ORN avec extension au-dessous du canal mandibulaire, avec: et/ou fistule cutanée, et/ou fracture pathologique.

une série de lésions locales et d'infections bactériennes en association avec l'irradiation étaient tenues pour responsables du développement de l'ORN (WATSON & SCARBOROUGH 1938; MEYER 1970). C'est pourquoi l'antibiothérapie associée à la résection chirurgicale de l'atteinte osseuse a été préconisée comme traitement de choix (MCCAUL 2014). En 1983, Marx a décrit l'hypothèse dite « Triple H » (hypocellulaire, hypoxique et hypovasculaire), qui voit dans l'ORN la conséquence d'une atteinte osseuse microvasculaire avec réduction consécutive du flux sanguin (MARX 1983), raison pour laquelle le traitement par oxygénothérapie hyperbare (OHB) a été présenté comme prometteur (RICE ET COLL. 2015; MCCAUL 2014). La troisième hypothèse postule une suppression induite par la radiothérapie du renouvellement osseux médié par les ostéoclastes, de façon analogue à la théorie relative au développement de l'ostéonécrose associée à des médicaments (MCCAUL 2014). La quatrième hypothèse, la plus récente, a été publiée par Delanian & Lefaix en 2004 et se base sur les caractéristiques histopathologiques de cette pathologie. À cet égard, les auteurs se réfèrent à un processus fibro-atrophique du tissu irradié (DELANIAN & LEFAIX 2004). Les radiations ionisantes provoquent une destruction de cellules endothéliales et une inflammation chronique avec libération de cytokines, qui entraînent une activité anormale des myofibroblastes et un processus de fibrose de la matrice extracellulaire. Au cours de l'évolution ultérieure de ce processus, les myofibroblastes meurent par apoptose en laissant un tissu fibro-atrophique. Ce tissu « de moindre qualité » résiste insuffisamment aux traumatismes physico-chimiques, ce qui peut favoriser le développement d'une ORN (LYONS & GHAZALI 2008).

Cette nouvelle compréhension de la pathogenèse de l'ORN a permis de développer de nouvelles approches thérapeutiques. La pentoxifylline et le tocophérol (PENTO) ont des effets antifibrosants et antioxydants, et ont permis d'obtenir des résultats prometteurs dans le traitement conservateur de l'ORN (NGUYEN ET COLL. 2019). À ce jour, peu d'études y relatives ont été publiées. Le présent travail résume l'état actuel de la littérature et illustre l'efficacité du traitement par PENTO sur la base d'un rapport de cas.

Le traitement de l'ostéoradionécrose par des approches aussi bien conservatrices que chirurgicales est encore discuté de façon controversée, et une recommandation thérapeutique unifiée fait encore défaut. Généralement, aux premiers stades de l'ORN, seule une petite lésion qui ne guérit pas est présente. On opte donc pour une procédure conservatrice, avec un traitement analgésique et antibiotique et une application locale supplémentaire de bains de bouche antiseptiques. De plus, un débridement superficiel ou une séquestrectomie favorisent le recouvrement souhaité par les tissus mous. Plus de la moitié de

ces lésions au stade précoce peuvent être traitées de cette façon, mais une excellente hygiène buccale de la part du patient est impérative (RICE ET COLL. 2015).

L'oxygénothérapie hyperbare est réalisée sur la base de la théorie appelée « Triple H ». On admet que l'OHB augmente le gradient d'oxygène dans le sang, avec une meilleure diffusion dans le tissu hypoxique, et de plus, l'angiogenèse et l'ostéogenèse sont stimulées par l'expression de facteurs de croissance (dont le facteur de croissance endothélial vasculaire, VEGF). Cependant, l'efficacité de l'OHB est controversée dans la littérature et elle n'est pas recommandée en tant que monothérapie de l'ORN, mais bien plus en tant que thérapie adjuvante à d'autres régimes thérapeutiques (HE ET COLL. 2020).

Selon les nouvelles connaissances sur la pathogenèse de l'ORN en rapport avec la théorie de la RIF (*Radiation-Induced Fibrosis*, fibrose induite par les radiations), la prescription de pentoxifylline et de tocophérol (PENTO) semble constituer une approche thérapeutique prometteuse (MCCAUL 2014). La pentoxifylline (PEN) est un dérivé de la méthylxanthine utilisé en angiologie pour le traitement de l'artériopathie oblitérante périphérique (AOP). Elle provoque une vasodilatation et réduit la viscosité sanguine, ce qui devrait permettre d'améliorer le flux sanguin périphérique (SEO ET COLL. 2020). La PEN inhibe également des médiateurs de l'inflammation tels que le facteur de nécrose tumorale- α (TNF- α), l'interleukine 1 (IL-1), le facteur de croissance des fibroblastes (Fibroblast Growth Factor, FGF) et le facteur de croissance transformant- β (Transforming Growth Factor- β , TGF- β), et réduit en outre l'activité des fibroblastes (PAREEK ET COLL. 2016). Aucune interaction médicamenteuse importante n'a été décrite jusqu'à présent. Seule l'augmentation de l'effet d'autres xanthines (par exemple la théophylline) et l'augmentation de la tendance aux saignements ont été observées en relation avec l'administration concomitante d'antagonistes de la vitamine K (par exemple la warfarine) (PAREEK ET COLL. 2016).

Le tocophérol (TO), un composé liposoluble de vitamine E, joue un rôle important en tant qu'antioxydant dans l'élimination des radicaux libres, provenant par exemple de l'effet de radiations ionisantes et susceptibles de provoquer de graves dommages cellulaires dans les tissus. De plus, on attribue au TO un certain effet antifibrotique (MCCAUL 2014; PAREEK ET COLL. 2016).

Fondamentalement, le traitement par PENTO est bien toléré et n'entraîne pratiquement aucun effet secondaire (DELANIAN & LEFAIX 2004; SEO ET COLL. 2020; DELANIAN ET COLL. 2005; HAYASHI ET COLL. 2015; BOHN ET COLL. 2016; KAHENASA ET COLL. 2012). Des effets indésirables légers concernant principalement le tractus gastro-intestinal (tels que des nausées et une irritation gastrique) ont été rapportés (PATEL ET COLL. 2016). En outre, certains patients ont signalé des difficultés à avaler les comprimés en raison de leur taille (PATEL ET COLL. 2016; MCLOED ET COLL. 2012).

Dans des études précliniques et des études de phase II, l'utilisation de PENTO a permis de réduire de plus de 50 % la fibrose cutanée induite par l'irradiation (PAREEK ET COLL. 2016). Cependant, d'autres études n'ont pas obtenu ces résultats (GOTHARD ET COLL. 2004). En expérimentation animale, la combinaison de PEN et TO induit un effet synergique qui semble s'opposer davantage au processus de FIR que la monothérapie (NGUYEN ET COLL. 2019). À ce jour, le mécanisme pharmacologique précis n'a pas été expliqué (DELANIAN & LEFAIX 2004).

Depuis 2004, plusieurs études rétrospectives et rapports de cas ont été réalisés avec des résultats prometteurs, décrivant le traitement par PENTO comme thérapie de soutien (SEO ET COLL.

Tab. II Vue d'ensemble de la littérature y relative

Auteurs	Type d'étude	Nombre de patients	Classification	Thérapie	Durée de la prise	Résultats
DELANIAN ET COLL. 2005	Étude prospective et expérimentale	18	Epstein I-III	10 PENTO 8 PENTOCLO	Médiane : 6 mois	– Régression moyenne totale de l'exposition osseuse : 84 %. – Cicatrisation complète de la muqueuse dans 89 % des cas (16/18)
KAHENASA ET COLL. 2012	Rapport de cas	1	–	PENTO	6 mois	– Guérison complète de la muqueuse et structure osseuse homogène sur l'OPT après 6 mois.
MCLEOD ET COLL. 2012	Série de cas rétrospective	12	Epstein I-III	PENTO	4-46 mois	– La classification d'Epstein s'est améliorée chez 5 patients, est restée inchangée chez 5 autres et s'est aggravée chez 2 patients.
HAYASHI ET COLL. 2015	Série de cas rétrospective	13	–	PENTO	Moyenne : 13,5 mois	– Amélioration et guérison chez 84 % des patients (11/13)
BOHN ET COLL. 2016	Rapports de cas	3	–	PENTO +/- CHIR/AB	3, 4, 6 mois	– Guérison ou amélioration de l'exposition osseuse
PATEL ET COLL. 2016	Série de cas rétrospective	62 (avec suivi de 45 patients)	Notani I-III	PENTO +/- CHIR/AB/ HBO	Moyenne : 237 jours	– Guérison ou arrêt de la progression chez 71 % des patients (32/45)
BREIK ET COLL. 2019	Rapports de cas	2	Notani III	PENTO	Cas 1 : 6 mois Cas 2 : 12 mois	– Fermeture de la fistule oro-cutanée – Aucune symptomatologie douloureuse – Croissance osseuse dans la fente fracturaire
KOLOKYTHAS ET COLL. 2019	Revue systématique et méta-analyse	7 études	Epstein I-III Notani I-III	PENTO +/- CHIR/AB/ HBO	Recommandation : 6 mois	– Rémission complète de l'ORN dans 60 % des cas
SEO ET COLL. 2020	Série de cas rétrospective	8	Notani I-III	PENTO +/- CHIR	56-315 jours	– Augmentation significative de la densité osseuse sur l'OPT après >90 jours d'utilisation de PENTO.

2020 ; BOHN ET COLL. 2016 ; PATEL ET COLL. 2016) ou comme monothérapie (DELANIAN ET COLL. 2005 ; HAYASHI ET COLL. 2015 ; KAHENASA ET COLL. 2012 ; MCLEOD ET COLL. 2012 ; BREIK ET COLL. 2019) (voir tab. II). Dans le cadre d'une étude prospective expérimentale, DELANIAN & LEFAIX (2004) ont obtenu une rémission complète chez 16 sur 18 patients ORN, 10 patients ayant été traités par PENTO et 8 patients, par PENTO plus clodronate. SEO ET COLL. (2020) ont montré qu'une rémission complète de la maladie a été obtenue chez un patient ORN de degré II de Notani sous traitement par PENTO seul. Cependant, on ne dispose pas actuellement d'études cas-témoins randomisées portant sur un grand nombre de cas. En outre, la comparabilité est difficile en raison de la diversité de conception de ces études.

Une récente revue de la littérature et méta-analyse a montré une rémission complète de l'ORN dans 60 % des cas, ou tout au moins une amélioration significative de la symptomatologie. Cependant, le petit nombre de cas, mais aussi différents facteurs d'influence concomitants tels que des traitements supplémentaires en plus du protocole PENTO constituent les points faibles de cette étude. Dans trois des sept études, du clodronate (PENTOCLO) ou de la doxycycline ont été administrés en plus du traitement par PENTO (KOLOKYTHAS ET COLL. 2019). Dans le protocole PENTOCLO, le protocole PENTO est complété par le clodronate, un bisphosphonate, dont il a été démontré qu'il permettait d'obtenir à chaque fois une rémission complète, spécifiquement dans les stades ORN de haut degré ou réfrac-

taires (DELANIAN ET COLL. 2005 ; DELANIAN ET COLL. 2011). Mais à ce jour, l'évidence d'une valeur additionnelle du clodronate fait défaut. De même, il n'y a pas d'évidence en faveur d'une antibiothérapie d'accompagnement dans le cas d'ORN manifeste (LYONS & GHAZALI 2008 ; HE ET COLL. 2020). Ce n'est qu'en présence d'une ORN infectée qu'une antibiothérapie systémique ou perorale est indiquée, nécessitant généralement un traitement chirurgical concomitant de l'infection, par débridement (DELANIAN ET COLL. 2005 ; PATEL ET COLL. 2016).

Selon la littérature actuelle, les résultats les plus probants du traitement par PENTO ont été obtenus dans les stades ORN de degré faible à modéré (Notani I-II) (MARTOS-FERNANDEZ ET COLL. 2018). Dans les stades avancés (degré III) ou dans les cas d'ORN réfractaires au traitement, la résection osseuse chirurgicale reste préférable (RICE ET COLL. 2015 ; KOLOKYTHAS ET COLL. 2019 ; MARTOS-FERNANDEZ ET COLL. 2018). Lorsque l'ORN est au stade fracturaire ou en cas de fracture pathologique déjà existante, le traitement par PENTO a contribué à obtenir une consolidation complète de la fracture, ou tout au moins, à l'arrêt de la progression de l'ORN (MCLEOD ET COLL. 2012 ; BREIK ET COLL. 2019). Néanmoins, l'efficacité du traitement par PENTO seul pour le traitement des stades avancés d'ORN doit être évaluée avec prudence, car en raison des différents systèmes de classification des stades d'ORN, ainsi que des classifications relatives aux degrés de gravité utilisées de manière hétérogène dans la littérature, la comparabilité des résultats n'est possible que dans une

mesure limitée. L'évidence quant à l'effet du traitement fait toujours défaut (SEO ET COLL. 2020 ; DELANIAN ET COLL. 2005 ; MCLOED ET COLL. 2012 ; BREIK ET COLL. 2019).

La question de savoir à quel moment et pendant combien de temps le traitement par PENTO devrait être administré reste également controversée. SEO ET COLL. (2020) recommandent un traitement par PENTO d'une durée d'au moins deux mois, car des différences significatives dans les mesures de la densité osseuse ne peuvent être détectées qu'après un certain temps. Les auteurs ont étudié deux groupes (1 : PENTO pendant moins de 90 jours, 2 : PENTO pendant plus de 90 jours), et le groupe 2 avec le traitement pendant plus de 90 jours a montré une augmentation significative de la densité osseuse, mesurée par OPT avant/après. Cependant, dans la littérature, les schémas thérapeutiques rapportés varient entre 3 et 46 mois en termes de durée et d'initiation du traitement (voir tab. II) (DELANIAN ET COLL. 2005 ; HAYASHI ET COLL. 2015 ; BOHN ET COLL. 2016 ; KAHENASA ET COLL. 2012 ; PATEL ET COLL. 2016 ; MCLOED ET COLL. 2012 ; BREIK ET COLL. 2019). Une autre méta-analyse recommande un traitement médicamenteux continu pendant six mois et sa poursuite tant que les progrès de la guérison sont manifestes (KOLOKYTHAS ET COLL. 2019).

La littérature actuelle (LYONS & GHAZALI 2008 ; HE ET COLL. 2020) n'indique pas si le traitement prophylactique par PENTO devrait être administré avant une intervention chirurgicale dento-alvéolaire chez les patients à risque ayant déjà subi une radiothérapie dans la région de la tête et du cou. À l'heure actuelle, la mesure la plus efficace pour prévenir l'ORN semble être le contrôle bucco-dentaire régulier et la restauration des atteintes focales avant l'irradiation, alors que l'arrêt du tabac, le renon-

cement à une consommation excessive d'alcool et une hygiène bucco-dentaire méticuleuse sont des mesures préventives adjuvantes (RICE ET COLL. 2015).

Ainsi, la coopération interdisciplinaire entre les médecins-dentistes, les médecins généralistes, les chirurgiens maxillo-faciaux, les oto-rhino-laryngologistes et les radio-oncologues reste de la plus haute importance afin de proposer les meilleurs soins possibles aux patients après une radiothérapie dans la région de la tête et du cou, en termes de prévention, de détection précoce et de thérapie de l'ORN.

Conclusion

De nouvelles connaissances sur la pathogenèse fibro-atrophique radio-induite (FIR, ou RIF pour les anglo-saxons) de l'ORN ont entraîné le développement du concept thérapeutique antioxydant et antifibrotique par PENTO. Cette forme de thérapie non invasive, facilement accessible et bien tolérée, permet d'obtenir une rémission complète dans les cas d'ORN de gravité faible à modérée. Comme le montre également ce rapport de cas, il est possible d'éviter ainsi des interventions chirurgicales étendues. PENTO peut également constituer une modalité thérapeutique alternative ou additive dans les cas avancés où une intervention invasive n'est plus souhaitée ou possible. D'autres essais cliniques prospectifs randomisés et contrôlés, avec une classification unifiée de l'ORN, sont nécessaires pour confirmer l'efficacité du traitement par PENTO et justifier ainsi cette indication.

Conflit d'intérêts

Les auteurs n'ont déclaré aucune affiliation financière ou personnelle en rapport avec cet article.