

La Rochelle 2019

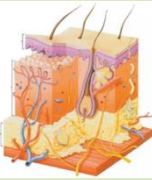
RADIODERMITE CHRONIQUE

Quel traitement?

Sylvie DELANIAN MD. PhD

Oncologie- Radiothérapie; Radiopathologie- Fibrose

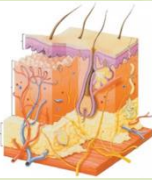
Hôpital Saint-Louis, APHP, Paris, France



“BRULÛRE” CUTANÉE RADIO-INDUITE

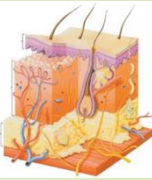
- Definition: « Brûlure » suivie de cicatrisation chronique défectueuse de la peau
- 1^{ère} descriptions dès 1896 puis « jacket pocket » chez Becquerel puis « main des chirurgiens et radiologues »
- à distance d’une irradiation:

1. **RADIOTHÉRAPIE** pour cancer (sein, ORL; membres) ou lésions cutanées # séquelles
2. **RADIOLOGIE** (radioscopie < 1960; cardiologie interventionnelle) # accident
3. **SOURCE RADIOACTIVE** # accident



DERMOPATHIE RI: **aspects cliniques**

- aigu ou **DIFFÉRÉ**
- risque à vie: progression par **PALIER**
- **INTENSITE**
 - ✓ de la simple gêne occasionnelle (G1)
 - ✓ aux troubles intermittents avec fibro-atrophie (G2)
 - ✓ à la radionécrose (G3-4)



DERMOPATHIE RI: aspects cliniques

- **SIEGE**

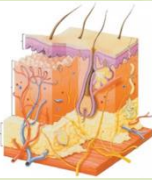
- ✓ \$ **CONFINE AU VOLUME IRRADIÉ**
fibro-nécrose cutanée - SC $\pm$ muscle - os

- ✓ \$ **de ZONE D'AVANT**
vaisseaux (A, V, L) + nerfs piégés dans la fibrose

- **GRAVITE**

- ✓ modéré- rare- réversible

- ✓ *grave- exceptionnel- irréversible* /longs survivants



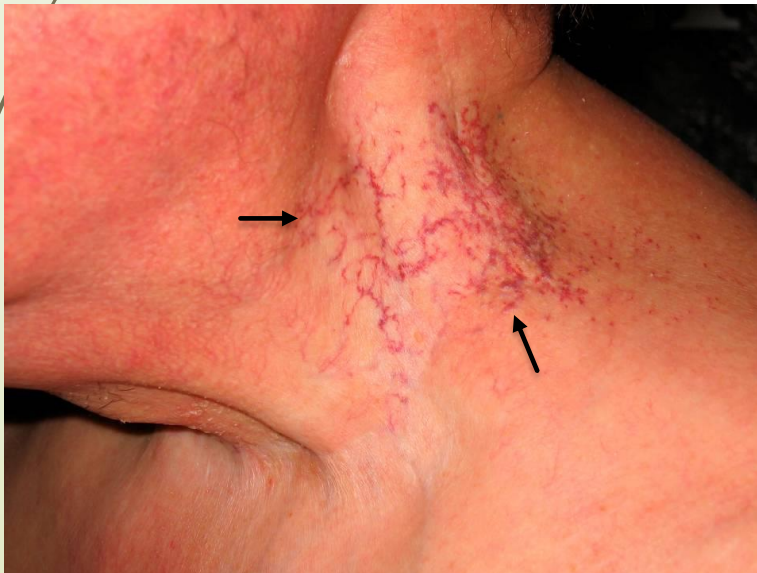
DERMOPATHIE RI: **aspects cliniques**

1. Hyperpigmentation, secheresse
2. Télangiectasies superficielles
3. Hypertrophie puis atrophie dermo-épidermique
4. Fibrose sous-cutanée avec rétraction
5. Radionécrose peau $\pm$ os sous-jacent
 $\pm$ lymphoedème / sténose artérielle
 $\pm$ neuropathie membre

DERMOPATHIE RI G1-G2 /radiothérapie orl



Télangiectasies



Hyperpigmentation



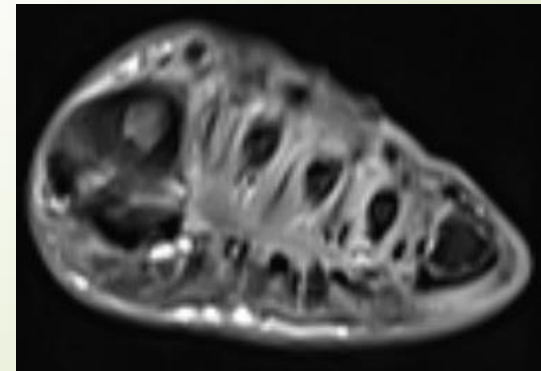
DERMOPATHIE RI G1-G2 /radiothérapie membres



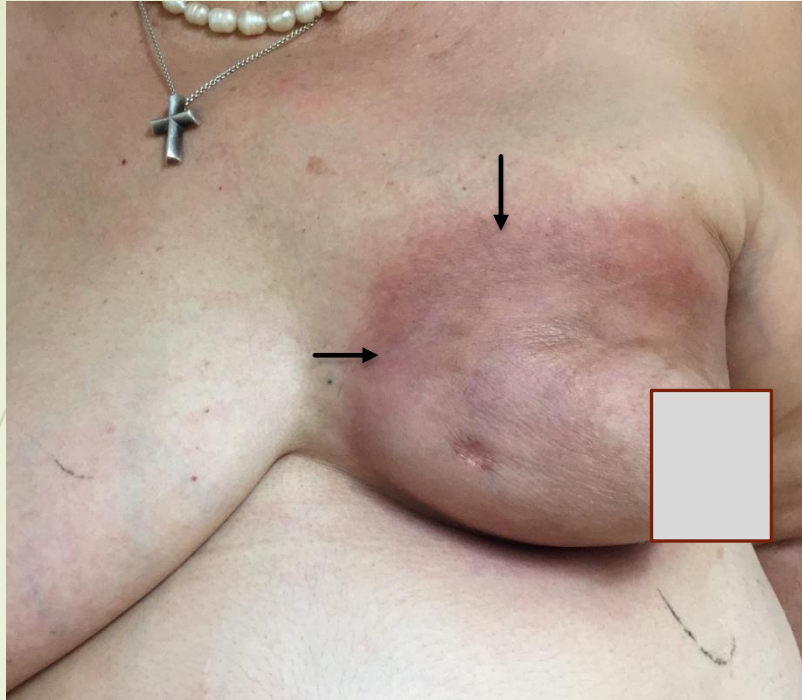
Télangiectasies – NÉCROSE surface



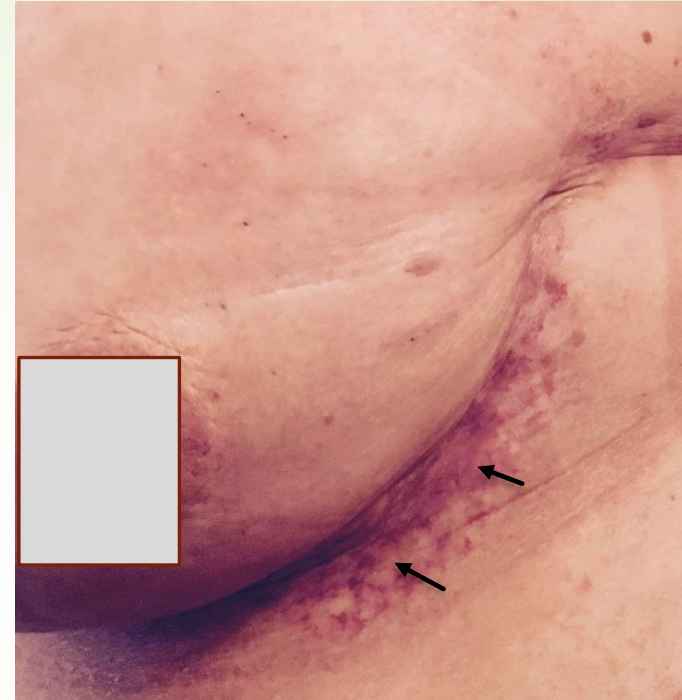
Hypertrophie- fissure-Fibrose



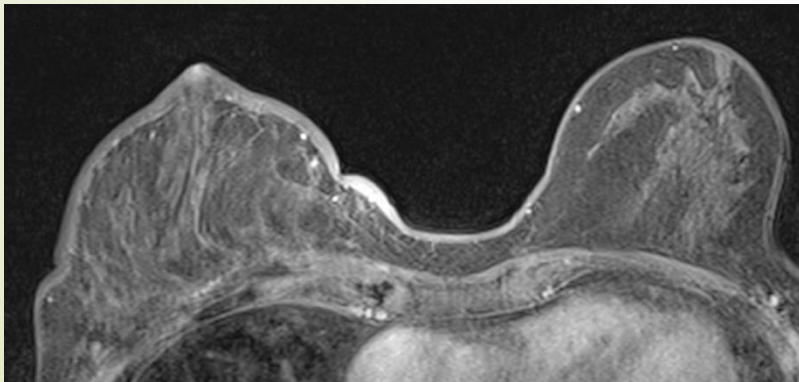
DERMOPATHIE RI: G2-G3 /radiothérapie sein



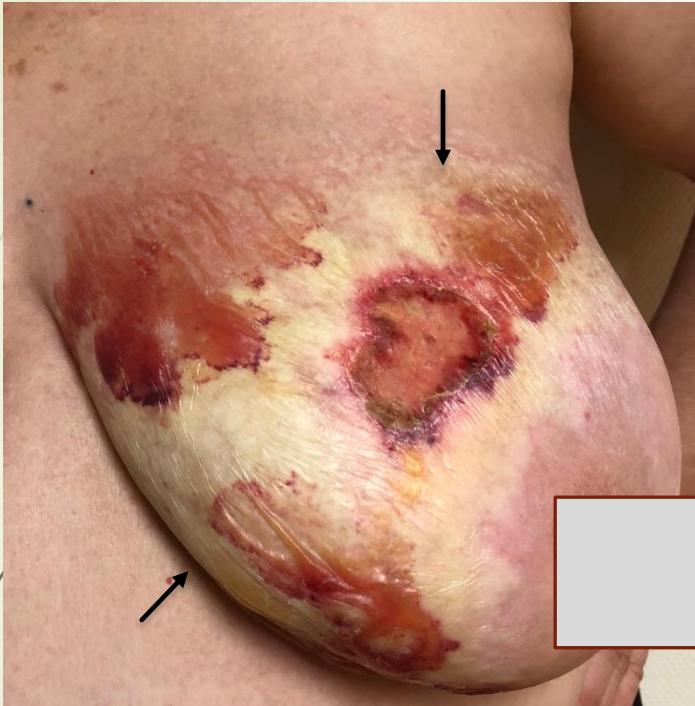
Hyperpigmentation Hypertrophie- Rétraction



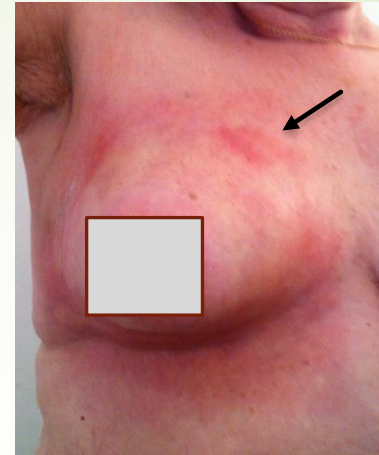
Télangiectasies- FIBROSE



DERMOPATHIE RI: G3-G4 /radiothérapie sein



BULLOSE secondaire à 6 mois
d'une RE exsudative aigüe



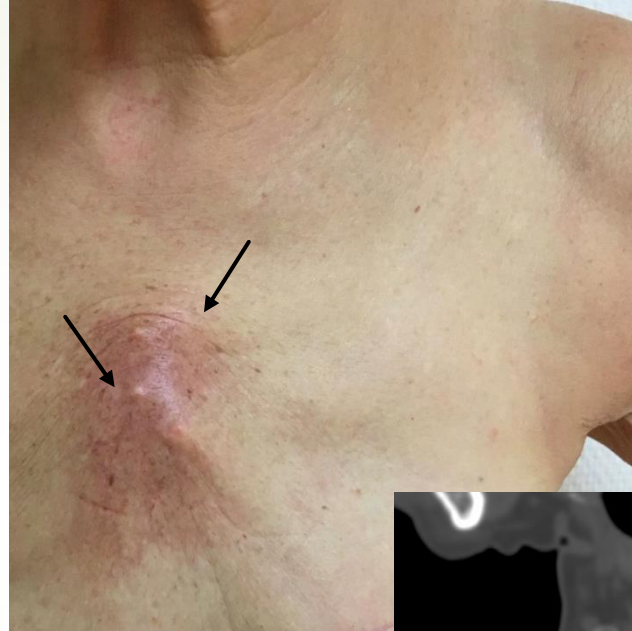
SCLERODERMIE
cutanée **secondaire**



DERMOPATHIE RI: nécrose /radiothérapie sein



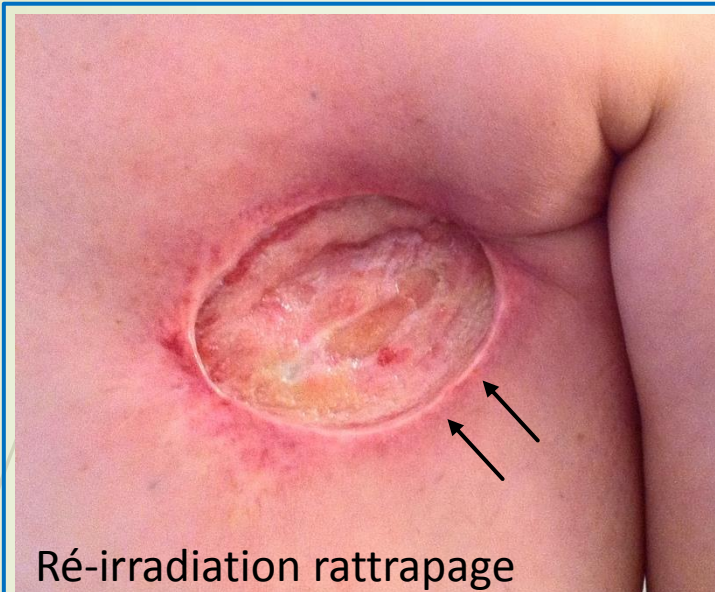
CALCINOSE sc pseudotumorale
PSORIASIS **secondaire**



FIBROSE cutanée
Calcinose SC
sur FRACTURE
sternale



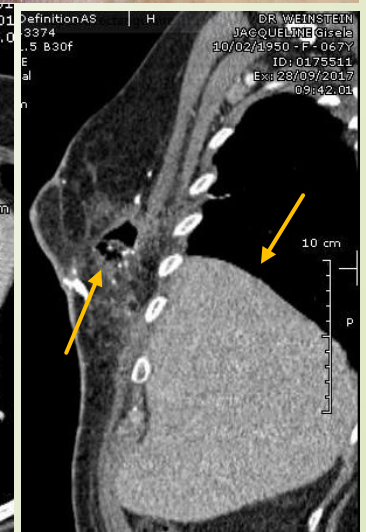
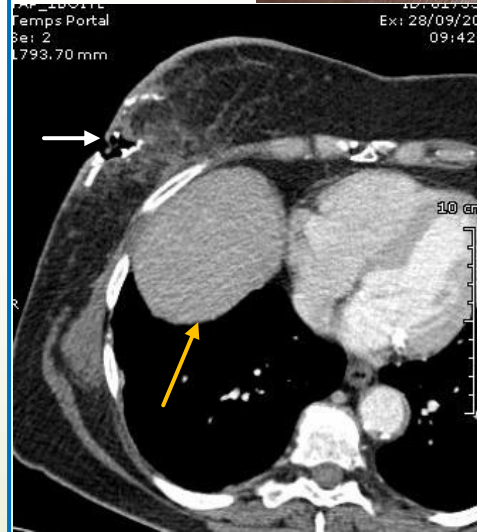
DERMOPATHIE RI: nécrose /radiothérapie sein



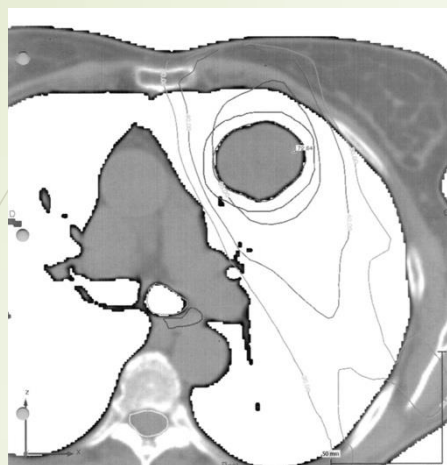
Ré-irradiation rattrapage



CALCINOSE
SC, nécrose,
SEPSIS
collecté

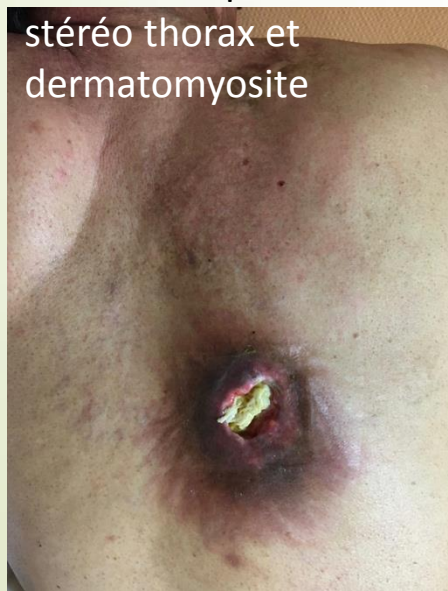


DERMOPATHIE RI: nécrose /RT « moderne »



RT STÉRÉOTAXIQUE: racine sein G après chimiothérapie (HT)

nécrose scapulaire/
stéréo thorax et
dermatomyosite



RT VMAT
« circulaire »

DERMOPATHIE RI/ **cardiologie interventionnelle**

(Balter AJR 2014 rew)

Grade 1



Grade 2



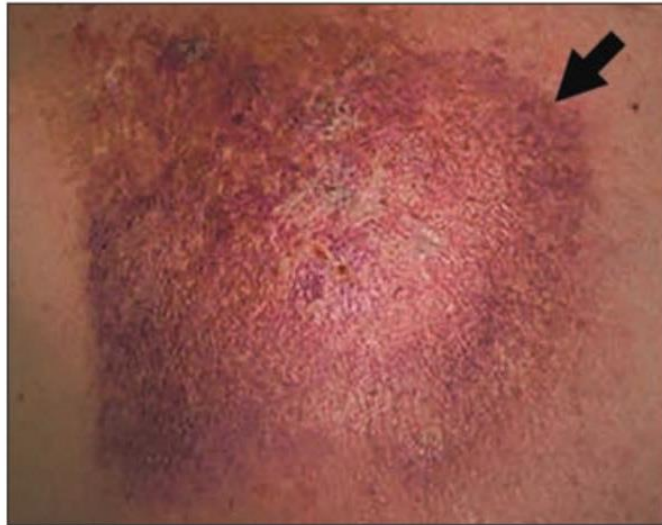
Grade 3



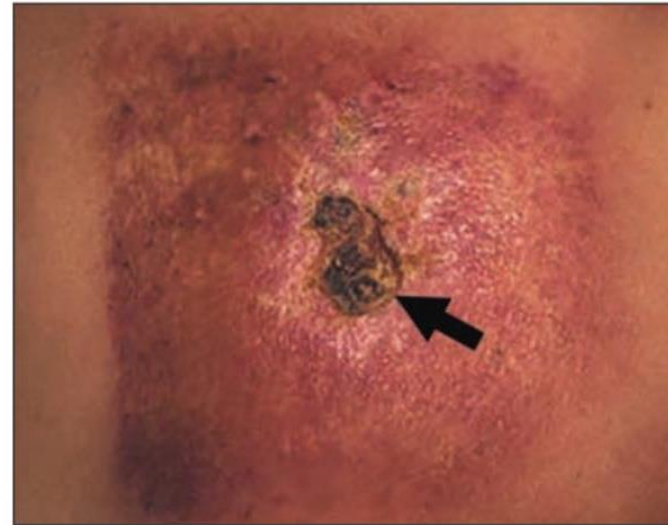
Grade 4



DERMOPATHIE RI/ cardiologie interventionnelle



A



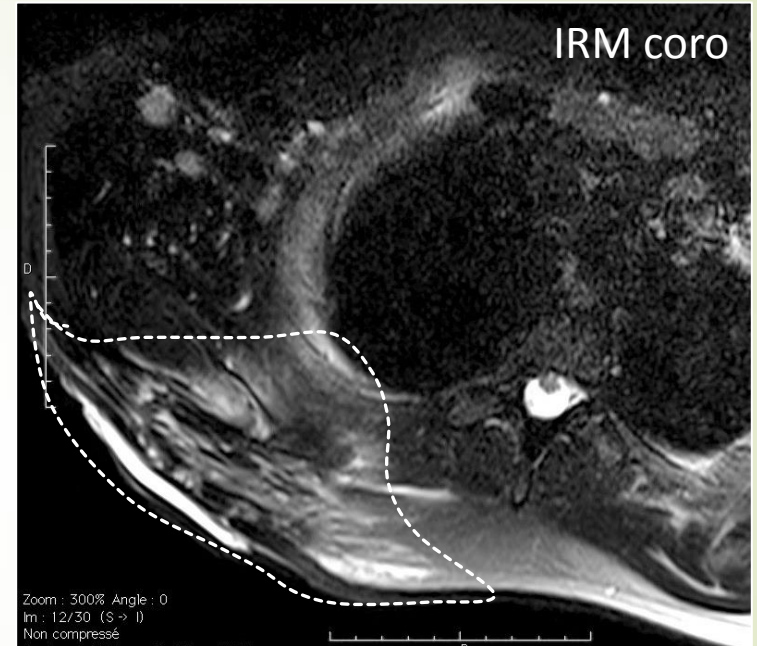
B



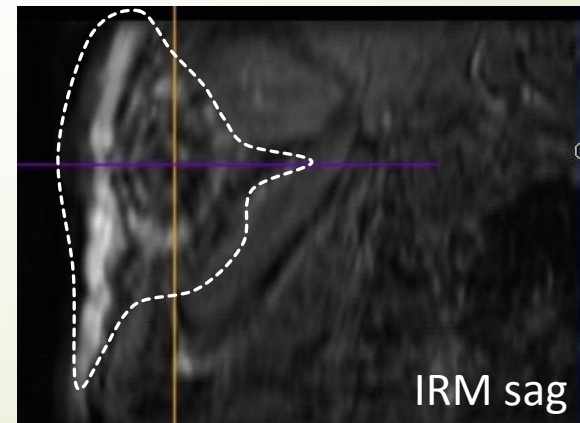
C

Evolution par étapes
vers la nécrose
(Balter AJR 2014 rew)

DERMOPATHIE RI/ cardiologie interventionnelle



H 54a, HTA
Tabac, CMO
RI 30x30 cm
Ulc 15x15
scopie pulsée
6x en 9 mois
80Gy
constitué sur 6ms (Badaoui, Delanian 2014)



“stress” # blessure => **réaction de réparation**

toute “blessure”
tissulaire type
chirurgie,
radiothérapie,
agent chimique
virus...



**SIGNAL de
REPARATION**

faible [radicaux]
physiologie
différenciation
/prolifération cell

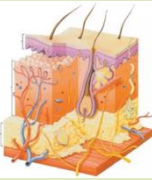
Réparation usuelle =
CICATRISATION NORMALE



Réparation excessive =
FIBROSE

Réparation insuffisante =
NECROSE

**[forte [radicaux] #pathologie #
défenses antioxydantes dépassées =>
mort cellulaire, senescence, réparation
défectueuse**



FIBRO-NECROSE RI : **aspects cliniques**

variations individuelles pour tolérance des tissus sains

Facteurs Traitement-Dépendants

- **LOCAUX:** *Radiothérapie* (volume, Dose, dose/fr)-
Chirurgie (volume, nombre, hématome, infection).
- **GENERAUX:** *médicaments* profibrogènes
(endoxan) - antifibrosants (corticoïdes, colchicine).

Facteurs Patient-Dépendants systémiques

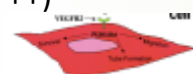
- **PHYSIOLOGIQUE** (âge, obésité), hypersensibilité
- **PATHOLOGIE VASCULAIRE** (HTA, diabète,...) ou maladie *vasculaire* collagénoses..

FIBRO-NECROSE RI: aspects histologiques

*de absence d'anomalie détectable
à de sévères complications trophiques*

3 phases cliniques:

- ✓ **Préfibrotique**
CONSTITUTION
asymptomatique ou inflammatoire (mois)
- ✓ **Fibrose CONSTITUEE**
non inflammatoire (ans)
- ✓ **SCLERO-ATROPHIE**
très tardif

Aspects Phases	VASCULAIRE	FIBROBLASTIQUE	MATRICIEL
Pré- fibrotique INFLAMMATION CHRONIQUE	Endotheliale (+++) 	(+/-)	(+/-)
Fibrotique PATCHWORK	A-V shunt	Myofibroblaste (+++) 	Matrice (+) -> (++)
scléro- atrophie NECROSE	ischémie	Fibrocyte (+)	Matrice (+++) 

(Delanian [rew] Radiother Oncol 2004)



FIBRO-NECROSE RI: protagonistes Bio



deséquilibre local

➤ Cellulaire: **MYOFIBROBLASTE**

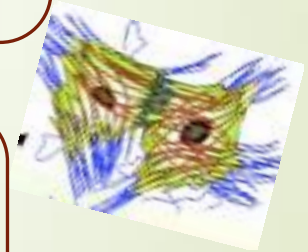
↗ prolifération

↗ sécrétion MEC + GF (autocrine)

➤ MEC **dépôt MATRICIEL**

↗ synthèse collagène

↘ dégradation (collagénase/ TIMP)

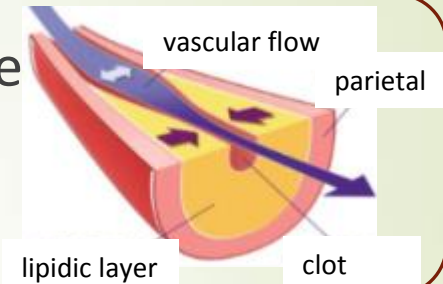


FIBRO-NECROSE RI: protagonistes Bio

deséquilibre loco-regional



VASCULAIRE cellulaire & mécanique

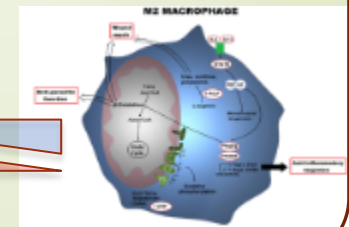


CYTOKINES -CHEMOKINES

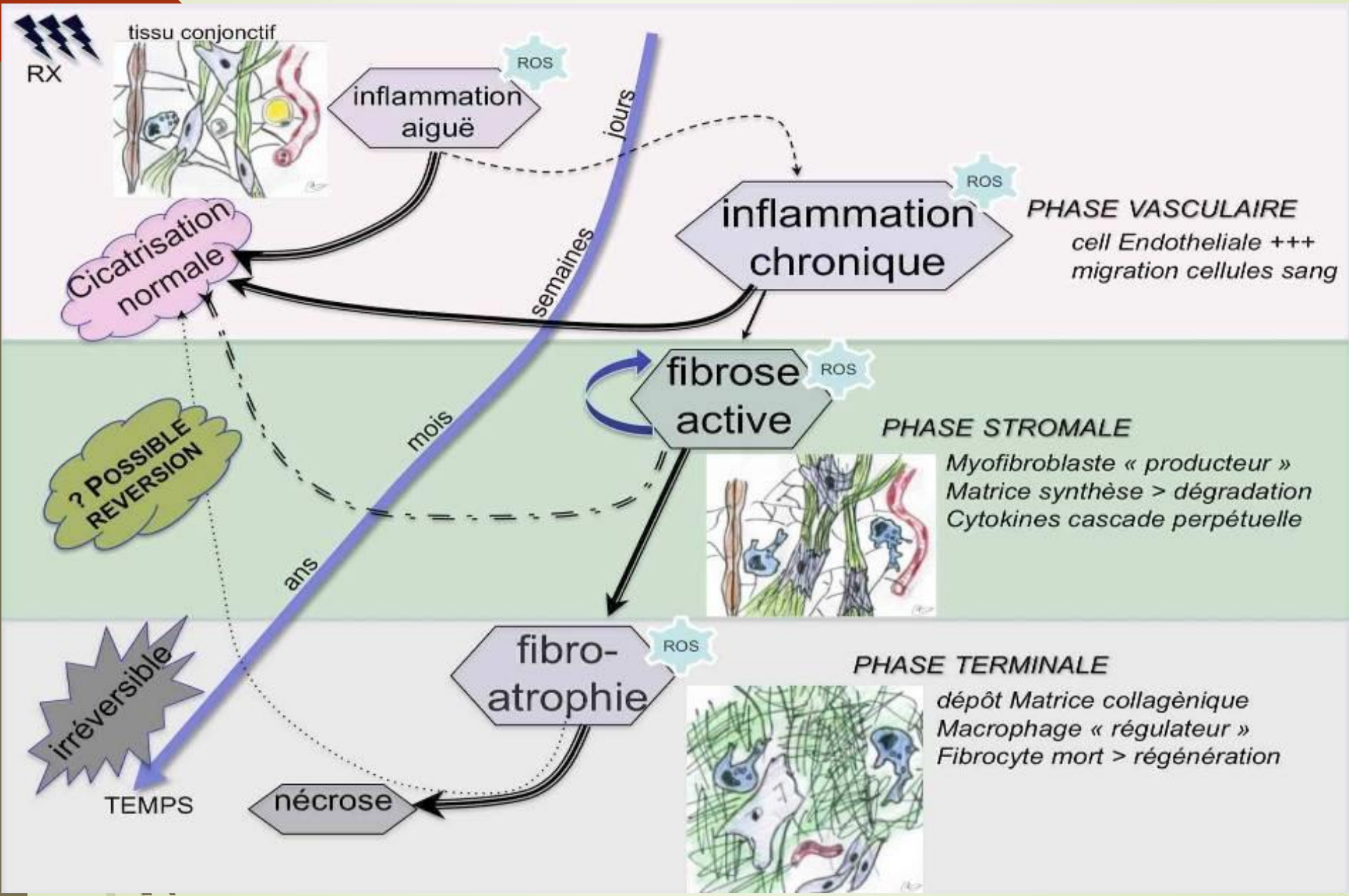
cercle vicieux (*Martin (TGF β) IJROBP 2000*)

MACROPHAGES-CELL INFLAMMATOIRES

- **M1 pro-inflammatoire**
1^{ère} ligne défense
- **M2 anti-inflammatoire**
fonctions tardives



FIBROSE RADIO INDUITE = CERCLE VICIEUX



Current Management for Late Normal Tissue Injury: Radiation-Induced Fibrosis and Necrosis

Sylvie Delanian, MD, PhD,* and Jean-Louis Lefaix, PhD[†]

Radiation-induced fibrosis (RIF) and radionecrosis (RN) are late complications that are usually considered irreversible. Usual management strategy includes eliminating local and general aggravating factors and controlling acute and chronic inflammation with steroids. Thanks to progress in understanding the pathophysiology of these lesions, several lines of treatment have been developed in clinical practice. However, results of clinical studies are difficult to compare because of variations in severity of RIF, method of RIF assessment, availability of efficient therapeutic drugs, treatment duration, and quality of trial design. For moderate established RIF, current management strategy mainly includes (1) anti-inflammatory treatment with corticosteroids or interferon gamma; (2) vascular therapy with pentoxifylline (PTX) or hyperbaric oxygen (HBO); and (3) antioxidant treatment with superoxide dismutase, tocopherol (vitamin E), and, most successfully, with a PTX-vitamin E combination. On the basis of etiology, RN can be managed by (1) anti-inflammatory treatment with corticosteroids and possibly clodronate, (2) vascular therapy with HBO and PTX, (3) antioxidant treatment with a PTX-vitamin E combination, and (4) a PTX-vitamin E-clodronate combination. Controlled randomized trials are now necessary to identify the best treatment at each step of RIF. In the future, these treatments of fibrosis and necrosis should include targeted drugs (such as growth factors) to take organ specificities into account.

Semin Radiat Oncol 17:99-107 © 2007 Elsevier Inc. All rights reserved.

PRINCIPES THÉRAPEUTIQUES RI

inflammation -> fibrose-> nécrose

inflammation	vasculaire	Fibroblaste -MEC	Cytokines	SC mobiliseur
ANTI-INFLAMMATOIRE	ANTI-COAGULANTS	COLLAGÈNE	α -TGFB	MACROPHAGE
CORTICOÏDES (Dexamethasone)	Heparine warfin	BAPN	Halofuginone (sclerodermie)	GM-CSF
AINS (Ibuprofen)	ACE-INHIBITEURS	Colchicine (colchimax®)	Pirfenidone (Esbriet®) FPI	Clodronate (PENTOCLO)
ANTI-COX 1 ET 2 (celecoxib)	ramipril, captopril	D-penicilamine (Trolovol®)	LY-2109761 (ser/thr inhib)	
APPARENTÉS	AUTRES	ANTI-OXYDANTS	α -TNF	CHEMOKINES
Interféron (IFNg)	Pentoxifylline	SODs	Etanercept (Enbrel) Crohn PR	Plerixafor cxcr4 (Mobizil®)
	HBO oxygène	PTX-vit.E	Nanoparticule	
		ROS-scavenger		

(Delanian Semin Radiat Oncol 2007; 17: 99)

FIBROSE RADIO-INDUITE : traitement

TRAITEMENT NON SPECIFIQUE # phase pré-fibrotique

- *inflammation* : **stéroïdes**, AINS, anti-cox
- *Vasculaire*

REMODELAGE DU TISSU FIBREUX

- *voie antioxydante*: **SOD** (superoxide dismutase)
- *voie antioxydante*: association **PENTO** (Pentoxifylline -Vitamin E)

MITIGATION de INFLAMMATION: **STEROIDES**

in vitro

- ✓ inhibite polynucléaire,
- ✓ inhibite recrutement macrophagique
- ✓ Synthèse collagène, Pg.

in vivo

- ✓ traite chez rat, pneumonie, néphropathie, hépatopathie
- ✓ Diffère développement RI
dysfonction organique.

Chez les patients

- ✓ Effet AI aigu extensif since the 50's
- ✓ **Pas effet sur le "cœur" fibreux**

-Evans *IJROBP* 1987;13: 563: steroids suppress vascular response to RT

-Delattre *Brain* 1988: DMS spinal RI

-Geraci *Rad Res* 92: DMS late RI

1987

« **Steroides utilisés depuis longtemps en clinique pour toute séquelle RI et en poussée aiguë de toute phase** »

SUPEROXIDE DISMUTASE **SOD**/ RIF

in vitro

Propriétés **anti-oxydantes**

in vivo (porc)

- SOD propriétés **anti-inflammatoires**
- **régression RIF volume & normalisation tissulaire** à autopsie

Lipsod (Lefaix, IJROBP 1996)

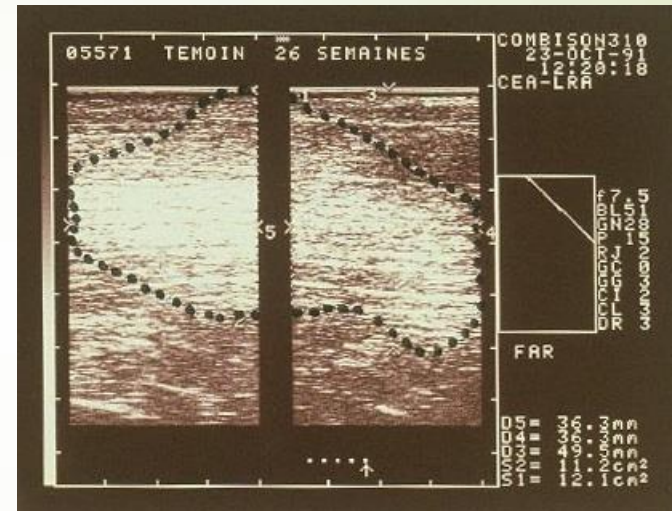
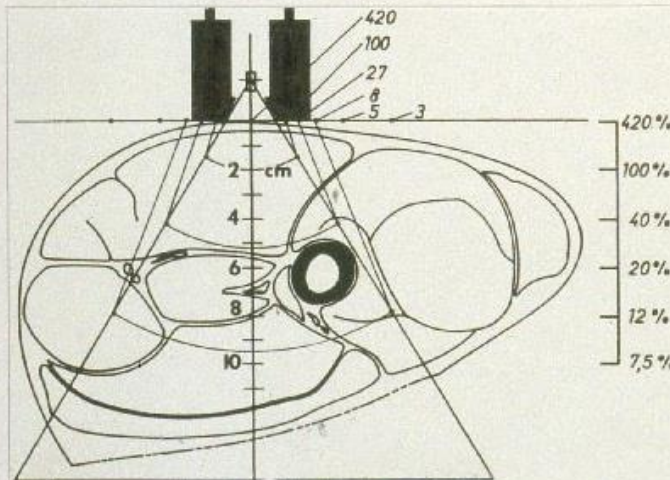
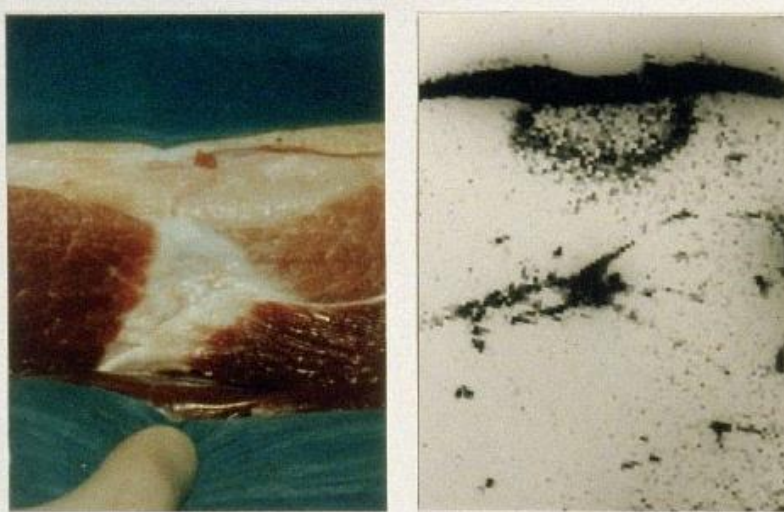
patients

- **anti-inflammatoire**
(Crohn's, rheum. arthritis, syst. sclerosis)
- **Regression RIF surface / -**
57% à 2 mois chez 42 RIF sein / orl
Lipsod (Delanian, Radiothe Oncol 94)
- **SOD mimics** : Mitigation *rat poumon RI après TBI. Gao. Rad.Res 2012*

SOD « 1^{er} médicament à montrer un bénéfice expérimental et clinique dans la fibrose radio-induite »
non disponible depuis années 90.

MODÈLE EXPÉRIMENTAL (porc) de fibrose RI cutanéomuculaire accidentelle

(Daburon-Lefaix, CEA)

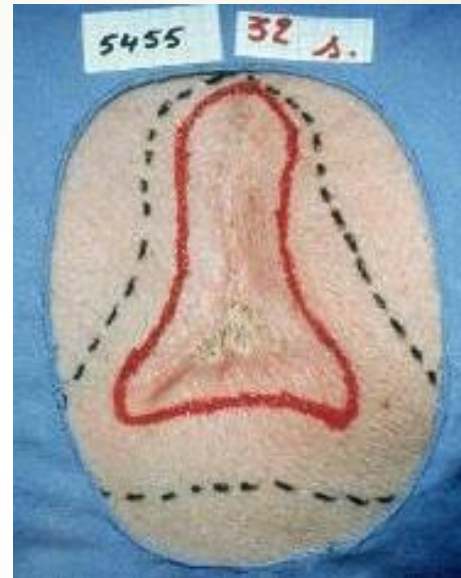


SOD *in vivo* / RIF superficielle

(Lefaix IJROBP 1996)

10 porcs /RT accident
RIF cuisse – Lipsod

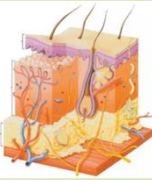
- ✓ RÉGRESSION écho
profondeur - 40%
- ✓ Autopsie à 3 mois:
 - RIF control:
hémisphérique
 - RIF SOD:
petit résidu
 - Périfibr SOD:
normalisé



avant



après LipSOD



SOD *in vivo* : RIF réversibilité

- ✓ **MATRICE EXTRA-CELLULAIRE # digérée**
hyperexpression gènes collagènes I/ III et TIMP
(Delanian, Radiother Oncol 2001)
- ✓ **TGFβ # stop stimulation RIF**
hyperexpression TGFβ mRNA –prot
(Vozenin, Free Rad Biol Med 2001)
- ✓ **FIBROBLASTE # réversion phénotypique**
(myofibro > fibrobl)
activité Mn SOD endog dans RIF fibroblast

association PENTO /RIF

PENTOXIFYLLINE

- *in vitro*:
 - ↓ production MEC
 - ↓ prolifération fibroblastique
- *in vivo*: ↓ vasodilatation, ↓ antag TNF, cytokines
- *patients*: ↓ douleur fibrose
 - Futran Laryngoscope 1997 (8 pts)*
 - Okunieff J Clin Oncol 2004 (22pts)*

VITAMINE E (tocols)

- *in vitro*: propriétés antioxyd /membrane cell
- *in vivo*: ↓ Vit.E endogène en tissus irradiés
 - Berbee (Tocotrienol) Rad Res 2009 & 2011*
- *patients*: ↓ cicatrisation anormale; ↓ cholestérol

« PENTO conçu en 1990 sur une possible synergie à partir de propriétés proches de celles de SOD »

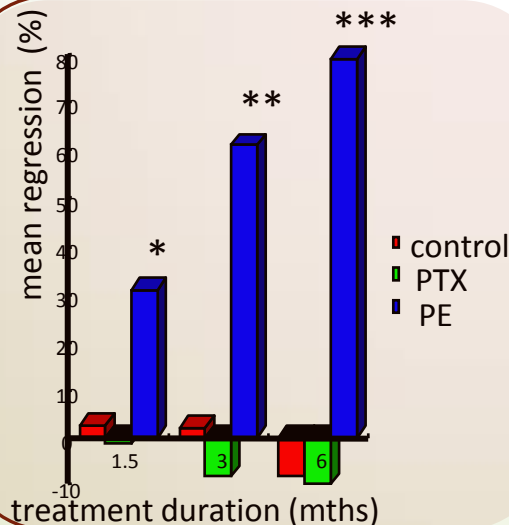
association PENTO/ régression RIF



Essai clinique fibrose sein

50 pts: M6 -50% M12 -66%

(Delanian J Clin Oncol 1999)



Expérimental fibrose porc

(Lefaix IJROBP 1999)



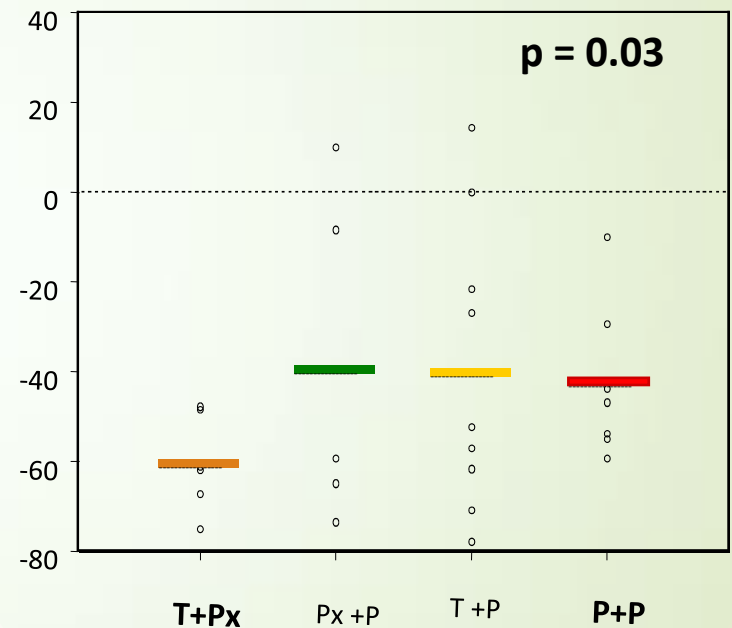
PENTO = 18 mois PENTOXIFYLLINE 400 x2/j + TOCOPHEROL 500 x2/j

association PENTO/essai randomisé



(Delanian. J Clin Oncol 2003)

Régression de surface
fibreuse à 6 mois (%)



association PENTO/ durée optimale

PENTO à long terme

47 fibrose RI sein

Régression exponentielle de surface : **2/3 réponse maximale/ PENTO 2 ans**

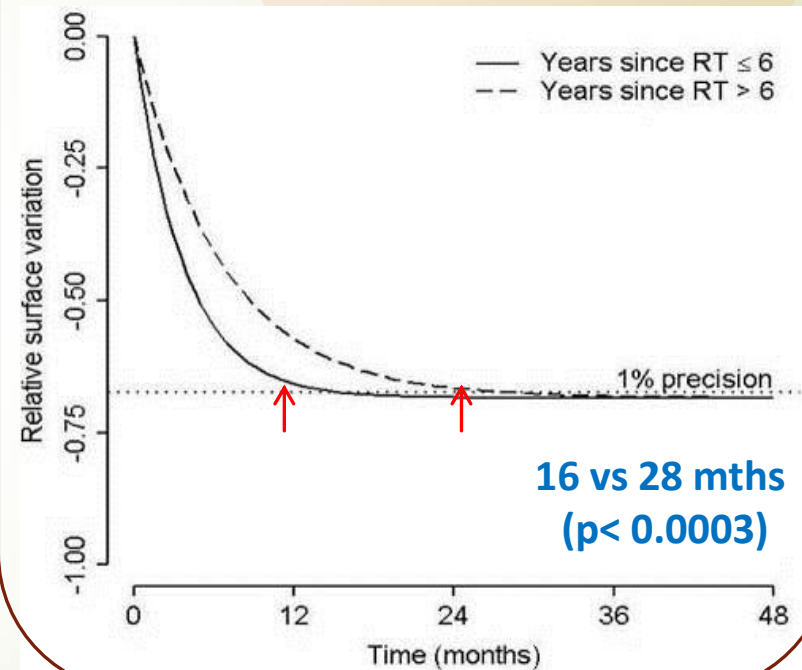
-46%M6; -58%M12;

-63%M18; -68% M24 /M36

(Delanian. J Clin Oncol 2005)

Estimated model: mean relative RIF surface area variation/long PE

$$f(t) = a \cdot \exp(-b \cdot t) - a$$



« Fibrose RI chronique: besoin de traitement prolongé.
Risque d'effet rebond si PENTO court <18ms)»

Kinetics of Response to Long-Term Treatment Combining Pentoxifylline and Tocopherol in Patients With Superficial Radiation-Induced Fibrosis

Sylvie Delanian, Raphaël Porcher, Jérémie Rudant, and Jean-Louis Lefaix

From the Service d'Oncologie-Radiothérapie; Département Biostatistique Informatique Médicale/L'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale U717, Hôpital Saint-Louis, Paris; and Commissariat à l'Energie Atomique, Direction des Sciences du Vivant, and Département de Radiobiologie et de Radipathologie, Fontenay aux Roses, France.

Submitted April 25, 2005; accepted June 27, 2005.

Presented at the 15th Congress of Société Française de Radiothérapie Oncologique, Paris, France, November 3-5, 2004.

Authors' disclosures of potential conflicts of interest are found at the end of this article.

Address reprint requests to Sylvie Delanian, MD, PhD, Service d'Oncologie-

A B S T R A C T

Purpose

Significant regression of radiation (RT)-induced fibrosis (RIF) has been achieved after treatment combining pentoxifylline (PTX) and alpha-tocopherol (vitE). In this study, we focus on the maximum response, how long it takes to achieve response, and changes after treatment discontinuation.

Patients and Methods

Measurable superficial RIF was assessed in patients treated by RT for breast cancer in a long-treatment (24 to 48 months) PTX-vitE (LPE) group of 37 patients (47 RIFs) and in a short-treatment (6 to 12 months) PTX-vitE (SPE) group of seven patients (eight RIFs). Between April 1995 and April 2000, women were treated with a daily combination of PTX (800 mg) and VitE (1,000 IU).

Results

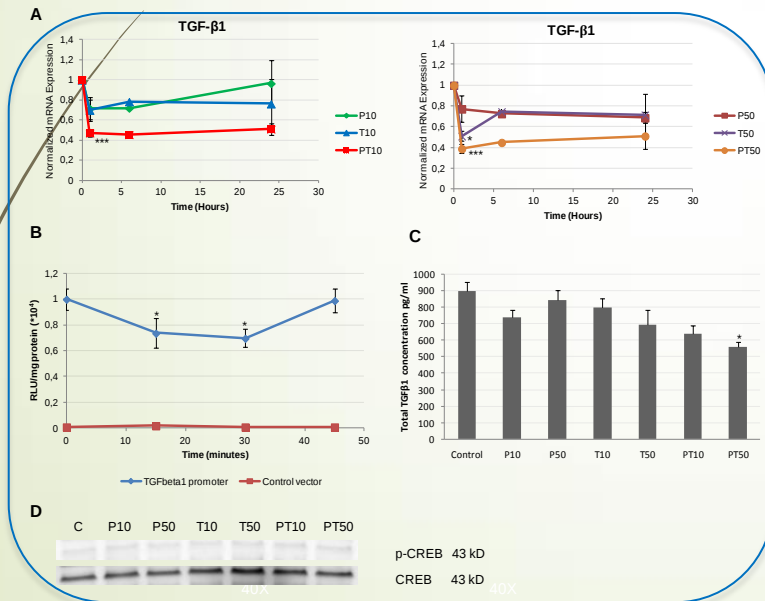
Combined PTX-vitE was continuously effective and resulted in exponential RIF surface area regression (−46% for LPE and −68% for SPE at 6 months, −58% for LPE and −69% for SPE at 12 months, −63% for LPE and −62% for SPE at 18 months, and −68% for LPE at 24 and 36 months). The mean estimated maximal treatment effect was 68% RIF surface area regression. The mean time to this effect was 24 months and was shorter (12 months)

PENTO *mécanismes de régression fibreuse*

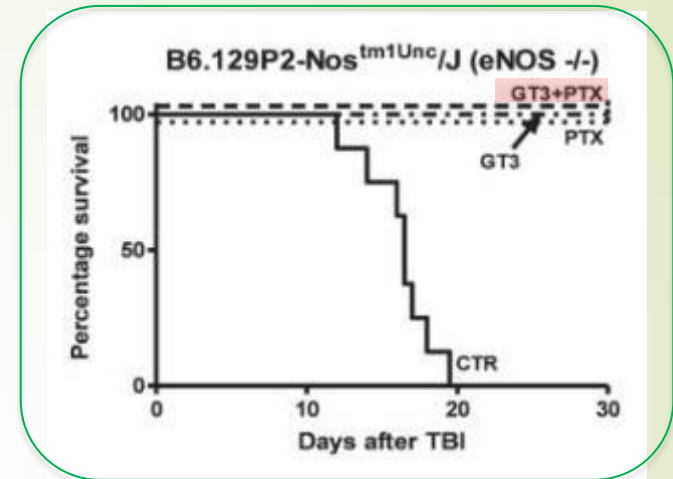
Effet PENTO/ voie $TGF\beta_1$ -SMAD

- ✓ **EFFET SYNERGIQUE (PE > P or E)**
- ✓ **/TGF β (ARNm) /Coll I**
- ✓ **/miR-210 (rt.PCR)**

Pas effet PENTO/ voie Rho/Rock



(Hamama. *Radiation Oncol.* 2012)



PTX augmente effet radio-protecteur de tocotrienol (GT3)

PENTO > E survie souris

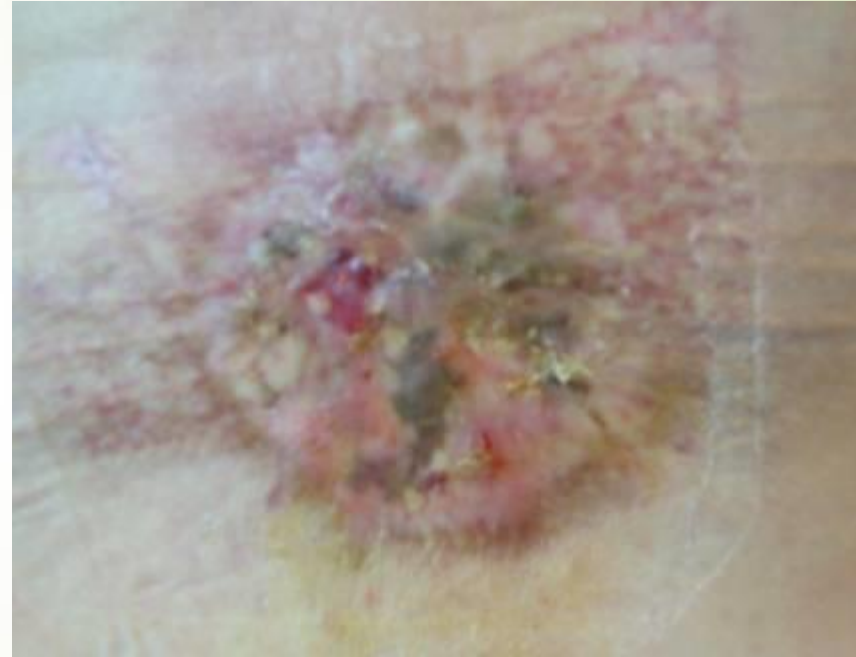
pas effet PENTO / voie eNOS

(Barbee. *Radiation Res* 2011)

PENTO/ Radiodermite chronique RT



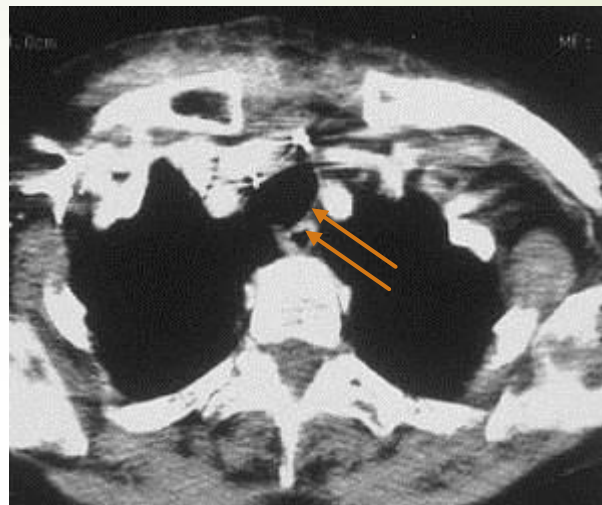
après 6 mois PENTO



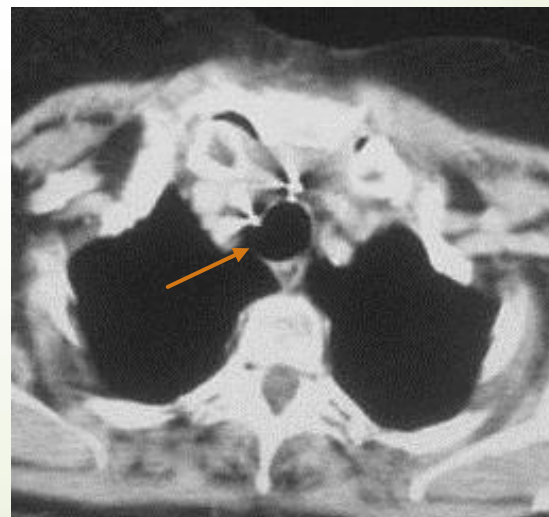
après 1 an PENTO

PENTO/ RIF superficielle et profonde

Case Report (*Delanian. Br J Radiol 1998*)



avant
traitement



après PENTO
18 mois

PENTO/ Radiodermite accidentelle



H. 33 ans, 4ans / accident
industrie, 06/1999
symptomatique
⇒ PENTO 5 ans puis stop



05/2001 (+2ans)



05/2004 (+5ans)

FIBROSE-NECROSE RADIO-INDUITE:

«cibles thérapeutiques»

RIF Processus **chronique mais VIVANT**
en perpétuel remaniement # RÉVERSIBLE?

✓ MACRO-CIBLE

- old: **vasculaire-hypoxie**, **fibroblaste**,
- NEW: **macrophage**

✓ MICRO-CIBLE

- old: **TGF β - CTGF**, ROS,
- NEW: **mir 210**? autre?

OXYGÈNE HYPERBARE/ RIF-nécrose

- **In vitro**: réduit oedème, infection + stimule angio-génèse, MAIS stimule prolifération fibroblastique + dépôt MEC
- **ORN** (*Annane JCO, 2004*): pas d'effet – randomisé
- **PRI** (*Pritchard 2001*): pas d'effet
- **\$ pelviens sévères** (*Gouello 1999*)
gastroIntestinaux - gynécologiques: **reduction**
hémorragie/ télangectasie

Concept **PENTOCLO**/ RIF -Nécrose

conservateur & curateur par effet structurel

➤ PTX-Vit.E = association **PENTO**

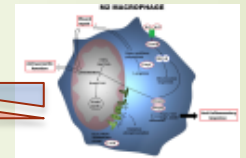
- Réduction RIF **fibrose** (synergie)
- **restauration cell**/ fibroblastes, osteoblastes

1998

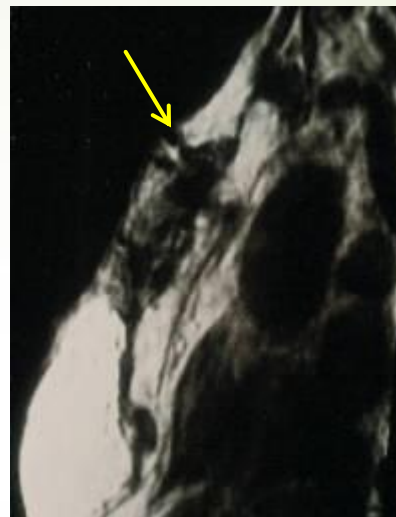
➤ PENTO+ Clodronate = **PENTOCLO**

- réduction/ destruction **macrophagique**
- **boost** synergie **PENTO** (3ans -> 3mois)
- stimulation/ **reconstruction os** (osteoblast)
- Pas de risque/ biphosphonate-related ONJ

2002



PENTOCLO /ORN sternale- fistule cutanééo-médiastinale *(Delanian Br J Radiol 2002)*



avant
traitement



après 3 ans
PENTOCLO

PENTOCLO /ORN côtes + RIF sein + fistule cutanée

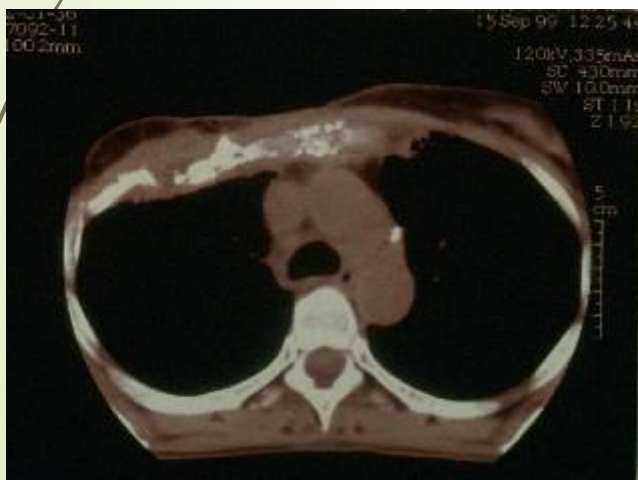


avant traitement



après 3 ans PENTOCLO

PENTOCLO /ORN côtes + RIF sein + fistule cutanée



TDM



avant tt



après 3 ans
PENTOCLO

IRM

CLINICAL INVESTIGATION

Normal Tissue

COMPLETE RESTORATION OF REFRACTORY MANDIBULAR OSTEORADIONECROSIS BY PROLONGED TREATMENT WITH A PENTOXIFYLLINE-TOCOPHEROL-CLODRONATE COMBINATION (PENTOCLO): A PHASE II TRIAL

SYLVIE DELANIAN, M.D., Ph.D.,^{*} CÉCILE CHATEL, D.D.,[†] RAPHAEL PORCHER, Ph.D.,[‡] JOEL DEPONDY, M.D.,
Ph.D.,[§] AND JEAN-LOUIS LEFAIX, Ph.D.[¶]

^{*}Service d'Oncologie-Radiothérapie, and [†]Département de Biostatistique et Informatique Médicale, Hôpital Saint-Louis, APHP, Paris;
[‡]Odontologie, Institut Gustave Roussy, Villejuif; [§]Service de Chirurgie Cervico-Faciale, Hôpital Bichat, APHP, Paris; and [¶]CEA/DSV/
IRCM-LARIA, CIRIL-GANIL, Caen, France

Purpose: Osteoradionecrosis (ORN) is a nonhealing wound of the bone that is difficult to manage. Combined treatment with pentoxifylline and vitamin E reduces radiation-induced fibrosis and ORN with a good prognosis. We previously showed that the combination of pentoxifylline and vitamin E with clodronate (PENTOCLO) is useful in healing sternocostal and some mandibular ORN. Is PENTOCLO effective in ORN of poor prognosis?

Methods: 54 eligible patients previously irradiated for head and neck cancer (among 72 treated) a mean 5 years previously received exteriorized refractory mandibular ORN for 1.4 ± 1.8 years, mainly after local surgery and hyperbaric oxygen had been ineffective. The mean length of exposed bone (D) was 17 ± 8 mm as primary endpoint, and the mean Subjective, Objective, Management, and Analytic evaluation of injury (SOMA) score was 16 ± 4 . Between August 2000 and August 2008, all patients were given daily oral PENTOCLO: 800 mg pentoxifylline, 1,000 IU vitamin E, and 1,600 mg clodronate 5 days per week alternating with 20 mg prednisone and 1,000 mg ciprofloxacin 2 days per week. The duration of treatment was related to consolidated healing.

Results: Prolonged treatment (16 ± 9 months) was safe and well tolerated. All patients improved, with an exponential progressive— $(f(t) = a \cdot \exp(-b \cdot t))$ —and significant ($p < 0.0001$) reduction of exposed bone (D), respectively (months): D₂—42%, D₄—62%, D₆—77%, D₁₂—92%, and D₁₈—96%, combined with iterative spontaneous sequestrectomies in 36 patients. All patients experienced complete recovery in a median of 9 months. Clinical improvement was measured in terms of discontinuation of analgesics, new fracture, closed skin fistulae, and delayed radiologic improvement: SOMA₆—64%, SOMA₁₂—89%, and SOMA₃₀—96%.

Conclusion: Long-term PENTOCLO treatment is effective, safe, and curative for refractory ORN and induces mucosal and bone healing with significant symptom improvement. These findings will need to be confirmed in a randomized trial. © 2011 Elsevier Inc.

Pentoxifylline, Alpha tocopherol, Clodronate, Osteoradionecrosis, Radiotherapy.

PENTOCLO / ORN essais cliniques



1^{er} PENTO-CLO essai 1995/2002

(*Head Neck* 2005; 27: 114)

- 18 pts ORN modérée
- Os exposé 13 ± 8 mm SOMA 12/28
- **PENTO** (10pts) $\pm$ clodronate (8pts)

CR 14/16 in 5 mois

2nd PENTOCLO essai 2000/08

(*IJROBP* 2011; 80:832)

- 54 pts ORN sévère
- Os exposé 17 ± 8 mm SOMA 16/28
- **PENTOCLO**

CR 54/ 54 in 9 ± 3 mois ($p10^{-4}$)

3^{ème} PENTOCLO essai 2010/17

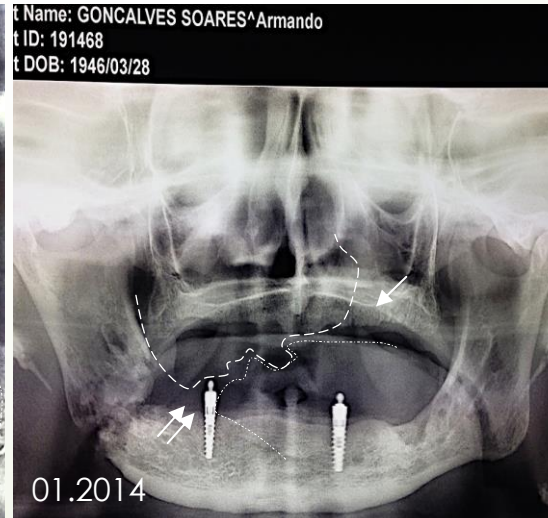
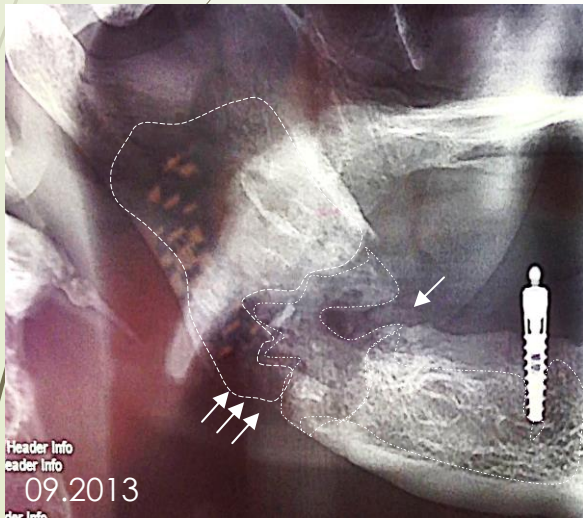
(*en preparation*)

- 53 ORN-FRACTURE réfractaire
- Os exposé 19 ± 8 mm SOMA 20/28
- **PENTOCLO** jusque CR muqueuse (#1an) $\pm$ clindamycin, séquestre os superficielle CR en 15 ± 7 mois
- **Entretien TRICO** (colchicine) jusqu' à régénération osseuse (cal) solide

PENTOCLO/ ORN-fracture mandibulaire



Hôpitaux Universitaires
SAINT-LOUIS
LARIBOISIÈRE
FERNAND-WIDAL



H 67ans, 2003 Cavum RT-CT igr- 2007-implant dt _ 08/2013 Fracturerévélatrice, Orostome, ORN bilat; sténose 90% carotide-ASC - 11/2013 PENTOCLO 1an - DCD K estomac

PENTOCLO / radionécrose RT paroi



Après 6 mois (02/2004) PENTOCLO



Après 3 ans (02/2007) PENTOCLO

PENTOCLO /radionécrose –RT sein



avant traitement



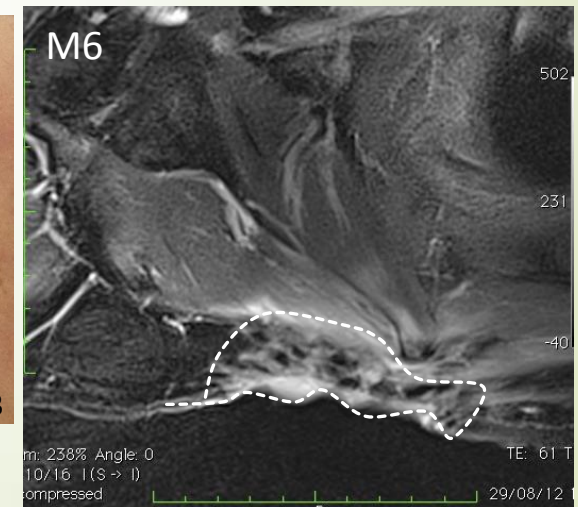
après 6 sem PENTOCLO



après 6 mois PENTOCLO

F 82 ans, 5 ans après RT/ K sein
(45 Gy RTE + boost curie 10Gy HDR)

PENTOCLO / radionécrose radiologique



CHIRURGIE / radionécrose radiologique

- Prise en charge de référence
- Excision large du tissu irradié devant passer en zone saine
- Lambeaux myo-cutanés (grand dorsal pédiculé, épiplœïque..) chirurgie lourde reconstruction immédiate
- Complications ++ liées au terrain



juin 2013 : Lambeau grand dorsal
chirurgie x3 par
lâchage suture- infection.. Puis stop

Cellules Souches Mésenchymateuses

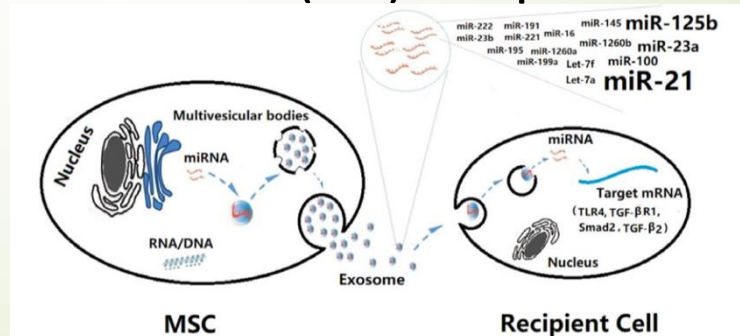
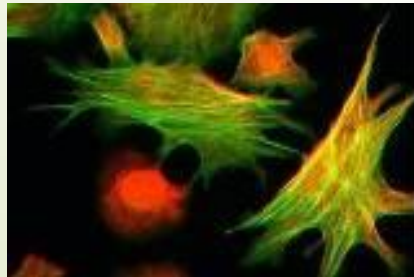
- Radionécrose RX accidentelle : **CSM** injection

(Lataillade 2007; Benderitter rew 2014)

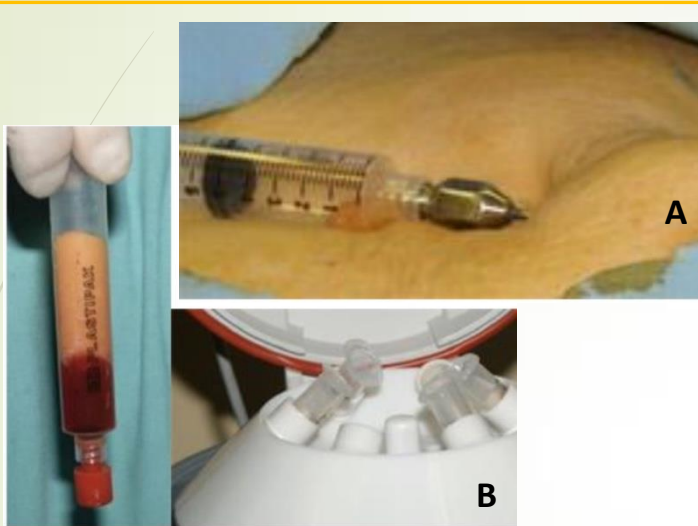


- Association **CSM-SOD** > CSM (rat) RIF pulmonaire ?

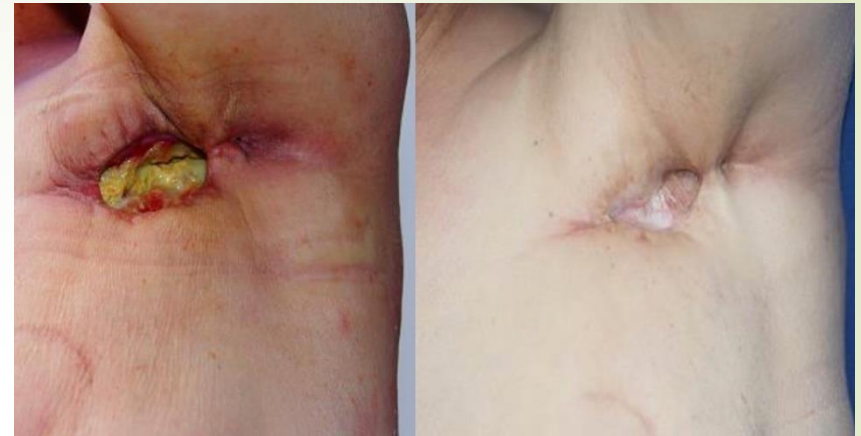
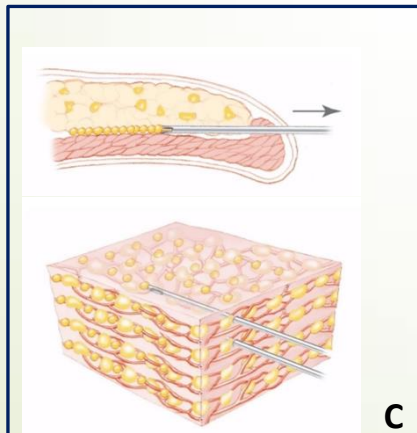
(Wei 2017)



autogreffe de tissu adipeux



ATA technique



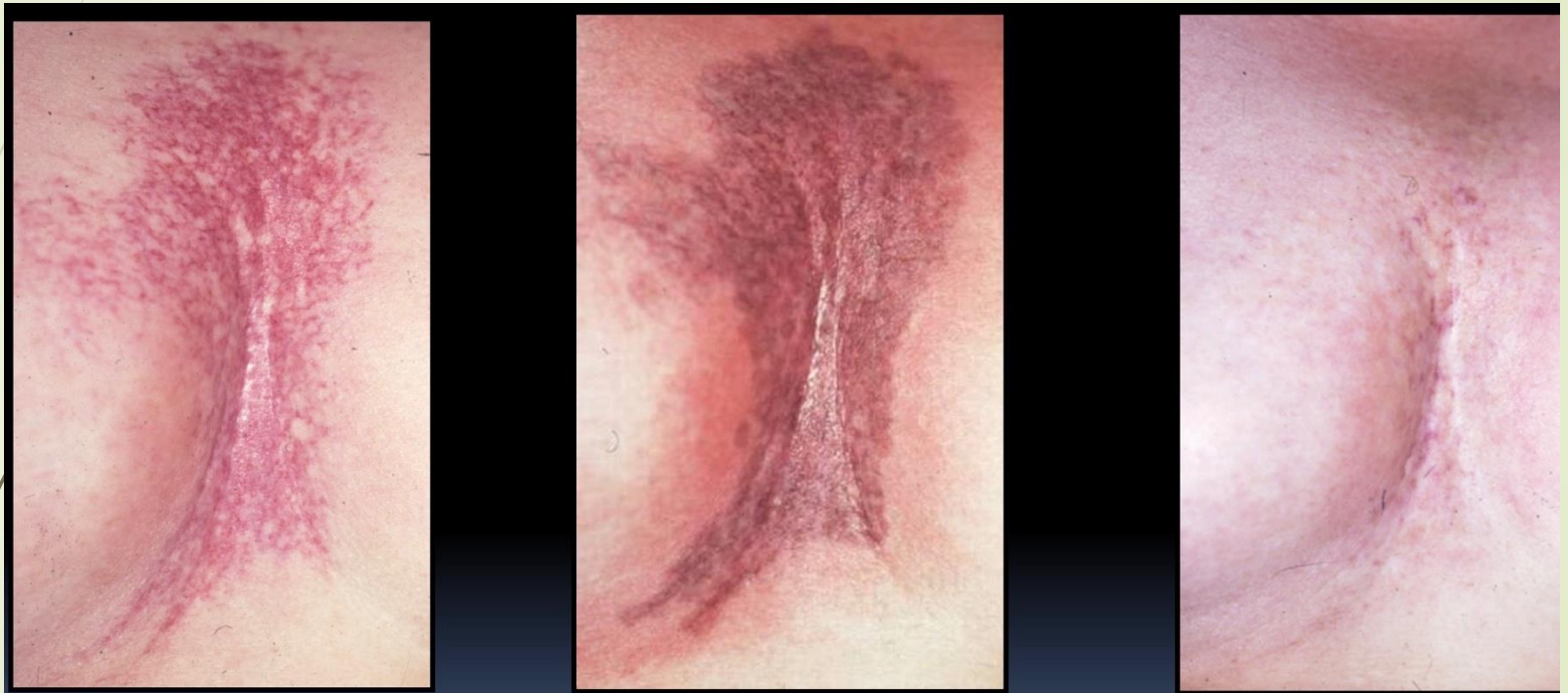
Radionécrose axillaire /radiothérapie- av-après ATA



Radionécrose scapulaire /radiofréquence- av-après ATA

(Plaquetvent, thèse med 2018)

Laser PLD à colorant pulsé (pulsed dye laser) photothermolyse



Télangiectasies mammaires: avant/ purpura (<10j) / à 3 mois
(80% RO sur 110 pts) ± effet trophique sur la fibrose sous-cutanée
(Seite- Mazer 2017)

CONCLUSIONS

Radiodermite (DRI) #ASPECTS VARIABLES selon agent causal, intensité (dose) et volume concerné

- DISPARITION DE DRI grâce à radioprotection en radiologie et haute technicité en radiothérapie ciblée
- RÉAPPARITION DE DRI après radiologie interventionnelle et radiothérapie stéréotaxique # indications médicales poussées
- TRAITEMENT ACTUEL # chirurgie réparatrice lourde
 - Introduire un traitement médical précoce PENTOCLO
 - Favoriser accès aisé aux cellules souches/ lipofylling