

UNIVERSITE DE NANTES
UNITE DE FORMATION ET DE RECHERCHE D'ODONTOLOGIE

Année : 2012

N° 033

EFFETS SECONDAIRES DE LA RADIOTHERAPIE
SUR LA SPHERE ORO-FACIALE

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE
DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

*présentée
et soutenue publiquement par*

NICOLAS Guillaume

Né le 30 avril 1986

Le 6 mars 2012 devant le jury ci-dessous

Président Monsieur le Professeur Bernard GIUMELLI

Directeurs de thèse Monsieur le Professeur Pierre Mademoiselle le Docteur Cécile
DUPAS

Assesseur Madame le Docteur Sylvie DESCRIAUD

UNIVERSITÉ DE NANTES	
Président	Monsieur LECOINTE Yves
FACULTÉ DE CHIRURGIE DENTAIRE	
Doyen	Monsieur LABOUX Olivier
Assesseurs	Monsieur JEAN Alain Monsieur HOORNAERT Alain Monsieur WEISS Pierre
Professeurs des Universités Praticiens hospitaliers des C.S.E.R.D.	
Madame ALLIOT-LICHT Brigitte Monsieur AMOURIQ Yves Monsieur GIUMELLI Bernard Monsieur JEAN Alain	Monsieur LABOUX Olivier Monsieur LESCLOUS Philippe Monsieur SOUEIDAN Assem Monsieur WEISS Pierre
Professeurs des Universités	
Monsieur BOHNE Wolf (Professeur Émérite)	Monsieur BOULER Jean-Michel
Maîtres de Conférences Praticiens hospitaliers des C.S.E.R.D.	Assistants hospitaliers universitaires des C.S.E.R.D.
Monsieur AMADOR DEL VALLE Gilles Madame ARMENGOL Valérie Monsieur BODIC François Madame CASTELOT-ENKEL Bénédicte Madame DAJEAN-TRUTAUD Sylvie Monsieur DENIAUD Joël Monsieur HOORNAERT Alain Madame HOUCHMAND-CUNY Madline Monsieur KIMAKHE Saïd Monsieur LAGARDE André Monsieur LE BARS Pierre Monsieur LE GUEHENNEC Laurent Madame LOPEZ-CAZAUX Serena Monsieur MARION Dominique Monsieur NIVET Marc-Henri Monsieur RENAUDIN Stéphane Monsieur ROUVRE Michel Madame ROY Elisabeth Monsieur STUILLLOU Xavier Monsieur UNGER François Monsieur VERNER Christian	Monsieur BADRAN Zahi Madame BERTHOU-STRUBE Sophie Madame BLERY Pauline Madame BOUVET Gaëlle Monsieur CAMPARD Guillaume Monsieur COIRIER François Monsieur DEMOERSMAN Julien Monsieur FREUCHET Erwan Monsieur FRUCHET Aurélien Madame GIGOU Valériane Madame GOEMAERE-GALIERE Hélène Monsieur GOURÉ Tony Madame HYON-ROY Isabelle Monsieur MARGOTTIN Christophe Madame ODIER Amélie Monsieur PAISANT Guillaume Monsieur PERROT Erick Madame POUCH-TORTIGER Daphné Madame RENARD Emmanuelle

Par délibération, en date du 6 décembre 1972, le Conseil de la Faculté de Chirurgie Dentaire a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'il n'entend leur donner aucune approbation, ni improbation.

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN : Acide Désoxyribo Nucléique

ATM : Articulation Temporo-Mandibulaire

Gy : Grays

HBD : Hygiène Bucco-Dentaire

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

LOB : Limitation de l'Ouverture Buccale

ORL : Oto-Rhino-Laryngologie

ORN : Ostéo-Radio-Nécrose

RDV : Rendez-vous

VADS : Voies Aéro-Digestives Supérieures

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

SOMMAIRE

INTRODUCTION	17
PARTIE 1 : GENERALITES SUR LA RADIOTHERAPIE	18
I. CANCERS DES VOIES AERO-DIGESTIVES SUPERIEURES.....	19
II. INDICATIONS DES DIFFERENTES POSSIBILITES THERAPEUTIQUES.....	20
II.1. Chirurgie.....	21
II.2. Radiothérapie.....	22
II.2.a. Radiothérapie externe.....	22
II.2.b. Curiéthérapie.....	22
II.3. Chimiothérapie.....	23
III. DIFFERENTS TYPES DE RADIOTHERAPIE.....	23
III.1. Radiothérapie externe transcutanée.....	23
III.2. Curiéthérapie interstitielle.....	24
IV. FACTEURS INFLUENCANT LES EFFETS SECONDAIRES LOCAUX DE LA RADIOTHERAPIE.....	24
IV.1. Irradiation externe standard.....	25
IV.2. Dose d'irradiation.....	25
IV.3. Facteurs favorisant les complications locales.....	25

PARTIE 2 : EFFETS SECONDAIRES ORO-FACIAUX PRECOCES.....26

I. EFFETS CUTANES.....	27
I.1. Epidermite.....	27
I.1.a. Pourquoi ?.....	27
I.1.b. Signes cliniques.....	28
I.1.c. Moyens de prévention.....	30
I.2. Alopecie.....	30
II. MUCITE.....	31
II.1. Pourquoi ?.....	31
II.2. Signes cliniques.....	31
II.3. Conséquences buccales.....	33
II.4. Moyens de prévention.....	34
III. XEROSTOMIE.....	35
III.1. Modifications salivaires quantitatives.....	35
III.1.a. Dose d'irradiation.....	36
III.1.b. Volume glandulaire irradié.....	36
III.1.c. Facteurs individuels.....	37
III.2. Modifications salivaires qualitatives.....	37
III.3. Signes cliniques.....	38
III.4. Conséquences buccales.....	39
III.5. Moyens de prévention.....	40
IV. CANDIDOSES.....	41
IV.1. Pourquoi ?.....	41
IV.2. Signes cliniques.....	41
IV.3. Moyens de prévention.....	43
V. TROUBLES DU GOUT.....	43
V.1. Pourquoi ?.....	43
V.2. Signes cliniques.....	44
V.3. Moyens de prévention.....	45
VI. RELATION ENTRE REACTIONS LOCALES PRECOCES ET EFFICACITE DU TRAITEMENT ANTI-TUMORAL.....	46
VI.1. Lien entre réactions locales précoces et perte de poids.....	46
VI.2. Lien entre perte de poids et efficacité du traitement anti-tumoral.....	47
VI.3. Importance de la prise en charge odontologique.....	48

PARTIE 3 : EFFETS SECONDAIRES ORO-FACIAUX TARDIFS.....49

I. SCLEROSE CERVICALE.....	50
I.1. Pourquoi ?.....	50
I.2. Signes cliniques	51
II. LIMITATION DE L'OUVERTURE BUCCALE.....	53
II.1. Pourquoi ?.....	53
II.2. Signes cliniques	54
II.3. Moyens de prévention.....	55
III. EFFETS AU NIVEAU DENTAIRE	56
III.1. Pourquoi ?	56
III.1.a. Effets directs des rayons sur les dents	56
III.1.b. Effets indirects des rayons sur les dents.....	57
III.2. Signes cliniques.....	59
III.3. Moyens de prévention	61
IV. AFFECTIONS PARODONTALES	64
IV.1. Pourquoi ?.....	64
IV.2. Signes cliniques.....	65
IV.3. Moyens de prévention.....	65
V. OSTEORADIONECROSE.....	66
V.1. Pourquoi ?.....	66
V.2. Signes cliniques	68
V.3. Moyens de prévention.....	70
V.3.a. Enseignement aux patients des mesures préventives quotidiennes.....	70
V.3.b. Remise en état bucco-dentaire pré-radiothérapique	70
V.3.c. Suivi odontologique à vie	72
V.4. Faut-il interdire la pose d'implants ?.....	74

PARTIE 4 : EVOLUTION DE LA RADIOTHERAPIE76

I. RADIOTHERAPIE CONFORMATIONNELLE A MODULATION D'INTENSITE	77
II. THERAPEUTIQUES CIBLEES	78

CONCLUSION80

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES81

TABLE DES ILLUSTRATIONS85

INTRODUCTION

Le cancer constitue, à l'heure actuelle, la première cause de mortalité en France, devant les maladies cardiovasculaires.

Les cancers de la cavité buccale représentent, de par leur fréquence élevée (4^e cancer en fréquence chez l'homme) et leur mauvais pronostic (taux de survie de 30% à 5 ans et de 10% à 10 ans), un enjeu de santé publique majeur. Le pronostic défavorable est souvent dû à un dépistage bucco-dentaire tardif. Il est donc indispensable que les spécialistes de la cavité buccale, et notamment les chirurgiens-dentistes, observent minutieusement les muqueuses intra-buccales lors de chaque consultation.

Dans un premier temps, il est important de revenir sur le rôle de la radiothérapie dans le traitement des cancers des voies aérodigestives supérieures. Si ce seul traitement local peut parfois suffire, il est le plus souvent associé à la chirurgie et/ou à la chimiothérapie.

Cependant, le traitement radiothérapique engendre de nombreux effets secondaires préjudiciables pour le patient d'un point de vue fonctionnel, esthétique et psychologique. Certaines conséquences surviennent dès le début de l'irradiation : elles seront exposées dans la deuxième partie. D'autres peuvent apparaître des mois voire des années après les rayonnements et seront détaillées dans la troisième partie.

La dernière partie exposera l'évolution actuelle de la radiothérapie, et ses conséquences en terme d'efficacité thérapeutique et de qualité de vie du patient.

L'objectif de ce travail est de déterminer le rôle du chirurgien-dentiste dans la prise en charge des patients bénéficiant d'une radiothérapie de la tête et du cou. Ce travail a notamment été réalisé dans l'optique de pouvoir donner une information éclairée au patient sur les effets secondaires que la radiothérapie peut engendrer, et de savoir quelle attitude thérapeutique adopter pour prévenir ou du moins tenter de pallier à l'apparition de ces complications.

PARTIE 1 :
GENERALITES SUR LA RADIOTHERAPIE

I. CANCERS DES VOIES AERO-DIGESTIVES SUPERIEURES

[10,11,23]

Les Voies Aéro-Digestives Supérieures (VADS) comprennent différents éléments anatomiques :

- Cavité buccale (langue mobile, plancher buccal, gencives, faces internes des joues, lèvres, voile du palais)
- Oropharynx (amygdales, piliers, base de la langue)
- Larynx (cordes vocales, épiglotte)
- Hypopharynx (sinus piriforme)
- Nasopharynx, cavités naso-sinusiennes

Les deux localisations les plus fréquentes des cancers des VADS sont la langue et le plancher buccal.

Les affections néoplasiques des VADS sont très fréquentes en France, notamment à cause d'une forte consommation de tabac et d'alcool, les deux principaux facteurs de risque. Ainsi, les muqueuses buccales d'un patient alcool-tabagique doivent être minutieusement inspectées. Ces deux facteurs de risque interviennent cependant plus rarement dans les cancers du nasopharynx et des cavités naso-sinusiennes.

Le cancer est le résultat de la prolifération d'un clone de cellules anormales, ayant la capacité d'envahir les tissus sains et de produire des métastases. Les cancers de la cavité buccale correspondent, la plupart du temps, à des carcinomes épidermoïdes (cf. Figure 1), car se développent à 95 % au sein de l'épithélium malpighien. Il s'agit d'ulcérations chroniques reposant sur une base indurée, avec possibilité de composante végétante et infiltrante. Les tumeurs des VADS s'accompagnent souvent d'adénopathies cervicales car la cavité buccale et l'oropharynx présentent un riche plexus lymphatique.

D'autres types histologiques ont été décrits, mais leur fréquence reste très faible, tels les carcinomes adénoïdes kystiques (développés à partir des glandes salivaires accessoires sous-muqueuses), les sarcomes, les mélanomes ou les lymphomes.



Figure 1 : Carcinome épidermoïde de la langue
(Agbo-Godeau et Szpirglas, 2001)

Les examens oncologiques permettent de classer la tumeur selon la classification TNM (T = Tumeur, N = Ganglions, M = Métastases). Cette classification, basée sur l'examen clinique, permet de déterminer le pronostic de la tumeur.

La tumeur :

- Tis : tumeur in situ
- T1 : tumeur dont le grand axe est inférieur ou égal à 2 cm
- T2 : tumeur dont le grand axe est compris entre 2 et 4 cm
- T3 : tumeur dont le grand axe est supérieur à 4 cm
- T4 : tumeur étendue à l'os, au plan cutané ou au muscle
- TX : tumeur non retrouvée (présence d'une adénopathie mais cancer d'origine inconnu)

Les ganglions :

- N0 : absence d'atteinte ganglionnaire visible ou palpable (n'exclut pas un envahissement histologique)
- N1 : adénopathie unique homolatérale, inférieure à 3 cm
- N2a : adénopathie unique homolatérale, comprise entre 3 et 6 cm
- N2b : adénopathies multiples homolatérales, comprises entre 3 et 6 cm
- N2c : adénopathies bilatérales ou controlatérales, inférieures à 6 cm
- N3 : adénopathies supérieures à 6 cm
- NX : extension non précisable

Les métastases :

- 0 : absence
- 1 : présence
- Mx : imprécisable

II. INDICATIONS DES DIFFERENTES POSSIBILITES THERAPEUTIQUES

Le traitement d'une tumeur des VADS nécessite le recours aux moyens thérapeutiques classiques en pathologie cancéreuse, seuls ou associés :

- Chirurgie
- Radiothérapie
- Chimiothérapie

Il convient d'orienter le patient vers le traitement offrant la plus grande probabilité de guérison, au prix d'un minimum de séquelles esthétiques et fonctionnelles. L'attitude thérapeutique est fonction :

- du pronostic de la tumeur : type histologique, volume, extension aux structures voisines, atteinte ganglionnaire (avec ou sans rupture capsulaire), existence d'un cancer synchrone et de métastases.
- du siège de la tumeur (organe fonctionnel, proximité de la mandibule)
- du caractère complet ou incomplet de l'exérèse
- de l'état général du patient conditionnant l'opérabilité

II.1. Chirurgie ^[10,11,23]

C'est la thérapeutique de choix, réalisée en première intention dans le cas d'une tumeur limitée. Elle est exécutée avec le souci prioritaire d'une exérèse complète. La chirurgie comprend 2 étapes :

- **Une exérèse large de la lésion tumorale** avec une marge de sécurité de 1 cm tout autour de la tumeur au niveau des tissus sains. Une exérèse importante peut se révéler très mutilante et aboutir à l'ablation d'organe. Il est possible dans certains cas d'y associer une reconstitution osseuse et/ou par lambeaux.
- **Un curage ganglionnaire cervical systématique** (curatif ou prophylactique), car même si des ganglions ne sont pas palpés, cela n'exclue pas pour autant une adénopathie histologique. La seule exception concerne les petites lésions tumorales sans adénopathie palpable, où une surveillance peut suffire.

Le résultat est systématiquement vérifié par un examen anatomo-pathologique de la pièce tumorale et du curage ganglionnaire. Cet examen histologique permet de confirmer le type de cancer, de mettre en évidence l'envahissement ganglionnaire et l'extension aux structures de voisinage (os, muscles), ou encore de vérifier si l'exérèse passe à distance de la lésion. Cela permet ainsi d'évaluer le pronostic et de moduler les doses d'irradiation à délivrer.

Si l'exérèse est complète, une surveillance (T1-T2) ou une radiothérapie prophylactique (T3-T4) sera indiquée. Si l'exérèse est incomplète, une radiothérapie curative sera associée, ou plus rarement une chimiothérapie. En effet une exérèse incomplète nécessite une irradiation complémentaire permettant de diminuer les risques de récurrence locale et d'augmenter les chances de survie du patient.

Néanmoins, la chirurgie est parfois impossible. C'est le cas lors de contre-indications générales (âge, problèmes cardiaques, pulmonaires...), ou lorsque la localisation de la tumeur entraînerait des séquelles trop importantes et trop invalidantes (glossectomie ou laryngectomie totale).

II.2. Radiothérapie ^[1,10,11,23]

Deux types de radiothérapie sont à distinguer :

II.2.a. Radiothérapie externe

La radiothérapie externe est réalisée dans plus de 70% des cancers des VADS, associée ou non à une chirurgie :

Exclusive : Elle est préconisée dans les cas de contre-indication chirurgicale, lorsque la radiosensibilité de la tumeur est assez élevée (dépend de la taille, de la cinétique de prolifération, du degré d'hypoxie...) et que sa situation anatomique permet de délivrer une dose suffisante sans risque de séquelles graves.

Le terme « exclusive » signifie « non associée à une technique chirurgicale », mais la radiothérapie est rarement utilisée seule. On préfère la radio-chimiothérapie concomitante qui offre de meilleurs résultats. La chimiothérapie peut notamment être utilisée au préalable pour réduire le volume tumoral afin de n'avoir à délivrer qu'une dose limitée sur le résidu microscopique.

Associée : La radiothérapie externe post-chirurgicale peut être réalisée à visée curative ou prophylactique. Des irradiations sont presque toujours réalisées après chirurgie, et ce quelque soit le résultat anatomo-pathologique. En effet à partir d'un certain volume tumoral (T3-T4) il existe un risque de récurrence important, et ce même si l'exérèse se révèle complète. La seule situation où une radiothérapie n'est pas effectuée concerne les petites lésions (T1-T2) avec exérèse complète sans envahissement ganglionnaire : dans ce cas, la surveillance post-opératoire est indiquée.

II.2.b. Curiethérapie

La curiethérapie est indiquée, en tant qu'alternative à la chirurgie, pour des tumeurs de petite taille (T1-T2) et d'extension limitée, à condition qu'elles soient situées au minimum à 0,5 cm de la mandibule, pour limiter les risques d'ostéoradionécrose (ORN) secondaire. Si la tumeur est trop proche de l'os, la chirurgie sera privilégiée. Ce traitement est très rarement utilisé, il est surtout indiqué pour les cancers de la lèvre ou de la langue.

II.3. Chimiothérapie ^[1,10,11,27]

Il s'agit d'un traitement par molécules chimiques (6 ou 7 familles cytotoxiques utilisées) qui est administré via une perfusion continue.

Une chimiothérapie primaire de préservation d'organe peut être indiquée afin d'éviter une chirurgie délabrante, notamment dans le cas des cancers du larynx et de l'hypopharynx. La chimiothérapie peut donc représenter une alternative à la chirurgie lorsque celle-ci est contre-indiquée. Cela permet de limiter le volume tumoral, une radiothérapie étant réalisée dans un second temps.

Après chirurgie, la radiothérapie seule est plus efficace que la chimiothérapie seule (rarement utilisée), et entraîne moins de complications qu'une radio-chimiothérapie. Néanmoins, une chimiothérapie post-chirurgicale peut être réalisée avant la radiothérapie externe dans le cas de tumeurs volumineuses (T3-T4), si l'exérèse se révèle incomplète ou si des ganglions sont envahis avec rupture capsulaire. En effet, même si une chimiothérapie concomitante diminue la qualité de vie du patient, elle potentialise la radiosensibilisation des cellules et améliore donc l'efficacité du traitement.

III. DIFFERENTS TYPES DE RADIOTHERAPIE

La radiothérapie permet de délivrer à la tumeur et à ses extensions (visibles ou présumées) une dose précise de radiations ionisantes, afin de détruire les cellules tumorales.

Il existe une possibilité de progression tumorale loco-régionale, voire systémique, d'où l'importance d'un suivi radiothérapique d'au moins 5 ans pour les cancers des VADS.

III.1. Radiothérapie externe transcutanée ^[10,11,23,37]

La source de rayonnements est placée à distance des tissus à irradier. Ceci produit un faisceau ionisant (rayons X ou électrons) qui détruit les cellules tumorales par bombardement de particules. L'irradiation, essentiellement par photons, est réalisée à l'aide d'accélérateurs linéaires de particules de hautes énergies.

Il convient d'irradier la tumeur et ses extensions, les adénopathies palpables et l'ensemble des aires ganglionnaires de drainage, ainsi que les creux sus-claviculaires bilatéraux (cela permet de diminuer les récurrences ganglionnaires). Le radiothérapeute jouera sur la multiplication et l'orientation des faisceaux. Ces volumes cibles sont irradiés avec une marge de sécurité le plus souvent de l'ordre du centimètre.

III.2. Curiethérapie interstitielle ^[10,11,23]

La source radioactive à base d'iridium 192 (le plus souvent) est placée au sein ou au contact de la tumeur à traiter. Le volume cible est représenté par la tumeur avec une marge de sécurité de 1 cm. Le fil radioactif est laissé durant 3 à 5 jours, pendant lequel le patient sera hospitalisé et isolé dans une chambre plombée, et ne recevra aucune visite du fait de sa radioactivité.

Elle permet de délivrer une dose d'irradiation élevée dans un volume tissulaire limité, épargnant les tissus sains de voisinage en raison de la décroissance rapide de la dose en périphérie des sources. Les complications de la curiethérapie seront donc moindres par rapport à la radiothérapie externe, à dose égale, du fait de la décroissance rapide des doses et du volume irradié plus limité. De plus, pour protéger l'os maxillaire inférieur des radiations émises, le chirurgien-dentiste peut réaliser un appareil de protection plombé mandibulaire, qui réduira le risque de nécrose osseuse. Il s'agit d'une prothèse amovible en polyméthacrylate de méthyle dans laquelle une feuille de plomb de 2mm d'épaisseur est incluse. La curiethérapie serait donc préférable à la radiothérapie externe car elle entraîne moins de complications, malgré tout ses indications restent limitées aux petites tumeurs superficielles.

Le fait de délivrer une dose d'irradiation dans un volume tissulaire limité présente néanmoins un inconvénient, car contrairement à la radiothérapie externe, la curiethérapie ne prend pas en charge les ganglions, ne traitant que la tumeur. S'il y a présence d'adénopathie, un curage ganglionnaire peut être nécessaire, associé ou non à une radiothérapie externe concomitante des aires ganglionnaires. Dans ce cas la source radioactive doit être protégée afin d'éviter une nécrose liée à un surdosage.

IV. FACTEURS INFLUENCANT LES EFFETS SECONDAIRES LOCAUX DE LA RADIOTHERAPIE ^[11,19,23,27]

La radiothérapie externe prend en charge le lit tumoral ainsi que l'ensemble des aires ganglionnaires concernées. En contrepartie, les tissus sains environnants sont également irradiés et l'ensemble des éléments constitutifs de la sphère oro-faciale est susceptible d'être le siège de complications et d'effets indésirables. Tous les tissus sont affectés, que ce soit les muscles, les glandes salivaires, les muqueuses ou encore l'os.

La sévérité de chacune des complications locales de la radiothérapie dépend de plusieurs paramètres propres à la technique d'irradiation :

- **La dose totale** délivrée dans les différents volumes traités (exprimée en Gray ou Gy)
- **Le fractionnement** : nombre total de séances
- **La durée totale du traitement** : étalement entre la première et la dernière séance
- **Le champ d'irradiation** : volume de tissu irradié
- **La technique d'irradiation** : nombre et orientation des faisceaux, molécules utilisées, traitements associés

IV.1. Irradiation externe standard

Elle se caractérise par la délivrance d'un rayonnement de 2 Grays par séance, à raison d'une séance par jour (5 jours par semaine), pendant 5 à 7 semaines (selon la dose totale comprise entre 50 et 70 Gy).

Il est à noter que ce fractionnement standard sera le fractionnement de référence utilisé dans ce travail, pour déterminer les doses cumulées et les délais à partir desquels les différents effets secondaires de la radiothérapie externe apparaîtront.

IV.2. Dose d'irradiation

Le choix de la dose, pour la radiothérapie exclusive, dépend du type histologique et de la taille de la tumeur. Dans le cas des carcinomes épidermoïdes, la dose curative utilisée est de 70 Gy. Il n'y a pas de dose efficace en dessous de 50 Gy (dose dite prophylactique).

Dans le cas des radiothérapies post-opératoires, la décision thérapeutique dépendra de l'examen anatomo-pathologique de la pièce chirurgicale :

- Exérèse insuffisante (ou douteuse), ou ganglions envahis avec rupture capsulaire : radiothérapie curative à 70 Gy
- Exérèse complète + envahissement ganglionnaire sans rupture capsulaire : radiothérapie prophylactique à 50 Gy
- Exérèse complète sans envahissement ganglionnaire, si lésion volumineuse (T3-T4) : radiothérapie prophylactique à 50 Gy

IV.3. Facteurs favorisant les complications locales

La fréquence et la sévérité des complications locales sont liées à :

- une forte dose
- un hyperfractionnement et une accélération : plus d'une séance par jour
- un champ d'irradiation large comprenant la glande salivaire parotide, la mandibule, les muscles masticateurs...
- une association avec chimiothérapie, chirurgie ou curiethérapie

Ces paramètres sont à prendre en compte dans l'étiologie de n'importe quelle complication de la sphère oro-faciale, qu'elle soit aiguë ou chronique. Néanmoins l'efficacité tumoricide attendue étant plus importante que le risque de toxicité, il est difficile de modifier ces paramètres pour préserver le confort du patient.

PARTIE 2 :
EFFETS SECONDAIRES ORO-FACIAUX
PRECOCES

Les effets secondaires de la radiothérapie apparaissent lorsque la capacité de réparation de certaines cellules non cancéreuses est dépassée et ne peut plus empêcher l'altération de l'ADN par les rayons.

Les complications précoces apparaissent pendant l'irradiation et sont difficilement évitables. Ce sont des lésions touchant les tissus à renouvellement rapide (peau et muqueuses intra-orales) et certains éléments radiosensibles (follicules pileux, glandes salivaires, bourgeons gustatifs).

Il existe deux types de réactions précoces, dépendant du potentiel de régénération cellulaire :

- **Réactions aigües transitoires** (mucite, épidermite) d'intensité très variable. Cela peut aller de la simple gêne à l'inconfort majeur, obligeant parfois à un arrêt temporaire de l'irradiation.
- **Réactions irréversibles**, apparaissant au cours de la radiothérapie mais persistant même après la fin du traitement. C'est le cas notamment de la xérostomie, qui est considérée comme un effet secondaire chronique.

Les symptômes tendent à s'aggraver au fil des séances de radiothérapie, la dose totale croissant au fur et à mesure. En effet, toutes les cellules au sein d'un même tissu n'ont pas forcément la même radiosensibilité. C'est pourquoi plus la dose d'irradiation augmente, plus les cellules détruites s'accumulent et plus les réactions sont impressionnantes.

I. EFFETS CUTANES

I.1. Epidermite

I.1.a. Pourquoi ? ^[1,2,12,27]

La radiothérapie a pour objectif d'entraîner la mort des cellules cancéreuses, malheureusement les rayons touchent également les cellules saines environnantes comprises dans le champ d'irradiation. En théorie la capacité de guérison de ces dernières devrait permettre la régénération des tissus sains.

Néanmoins, une des caractéristiques des cellules cancéreuses est de se multiplier et de proliférer rapidement en se divisant. Il est donc nécessaire de rapprocher les séances pour faire en sorte que ces cellules n'aient pas le temps de proliférer entre deux irradiations. Malheureusement, ce court délai entre deux séances ne laisse pas non plus le temps aux tissus sains de se régénérer.

L'épiderme est composé de cellules épithéliales à renouvellement rapide, ce qui les rend très susceptibles aux dommages induits par les rayons. Les cellules basales, responsables du renouvellement cellulaire mitotique de l'épithélium stratifié, subissent une altération de leur ADN par les radicaux libres générés par les rayons. Une dose de 6-12 Gy peut entraîner la mort de ces cellules et un relargage de cytokines pro-inflammatoires. L'irradiation aiguë de la peau s'accompagne d'un infiltrat inflammatoire, d'une dilatation des vaisseaux, d'un œdème interstitiel, et d'un arrêt de la croissance des kératinocytes.

Ainsi, l'épidermite résulte de la mort des cellules de la couche basale qui, en plus d'entraîner une réaction inflammatoire initiale, empêche par la suite le renouvellement cellulaire et donc la régénération de l'épithélium.

I.1.b. Signes cliniques ^[1,2,11,12,27]

L'épidermite est une complication aiguë constante, qui se déclare pendant le traitement et disparaît quelques semaines après la fin des irradiations.

Grade 1 : érythème fugace initial

Les tissus de revêtement de la face peuvent présenter un simple érythème d'origine inflammatoire dès la première semaine. Cette réaction discrète et rosée, qui s'apparente à un coup de soleil, apparaît au niveau des zones d'entrée et de sortie des faisceaux d'irradiation. La coloration serait principalement due à la congestion des vaisseaux du derme, qui apparaît dans les heures suivant l'irradiation puis disparaît quelques heures ou jours après. En effet, à partir d'une dose totale de 6-12 Gy, de nouvelles cellules meurent à chaque séance et entraînent une réponse inflammatoire.

Grade 2 : épidermite sèche

Au bout d'environ 2-3 semaines de traitement, à partir d'une dose de 25 Gy, la réaction inflammatoire devient plus franche. L'épidermite sèche se manifeste par une pigmentation brune progressive (stimulation mélanocytaire), une desquamation fine et un léger prurit (cf. Figure 2). La perte de substance épidermique est due au non-renouvellement cellulaire entraîné par la destruction de la couche régénératrice. Les autres couches cellulaires, peu lésées, poursuivent leur évolution vers la kératinisation, mais une fois leur cycle terminé, elles ne sont pas remplacées. Le délai d'apparition des érosions correspond donc à la durée du cycle cellulaire épidermique.



Figure 2 : Epidermite sèche accompagnée d'une très légère exsudation au niveau du cou

En général, l'épidermite ne dépasse pas ce stade, sauf si le patient ne respecte pas les règles préventives d'hygiène, s'il est fragilisé par une altération immunitaire (diabète déséquilibré, VIH, malnutrition, stress/anxiété, patient âgé), ou encore si le traitement est à risque (chimiothérapie concomitante, schéma hyperfractionné accéléré).

Grade 3 : épidermite exsudative

L'épidermite sèche peut parfois devenir exsudative à partir de 4 semaines de traitement (40 Gy). Une érosion suintante avec mise à nu du derme est observée (cf. Figure 3). Cette réaction s'accompagne de douleurs au moindre contact. Cette phase peut être associée à des phlyctènes.

L'exsudation apparaît initialement dans les plis, mais elle risque ensuite de s'étendre dans les cas sévères, favorisée par un frottement (col de chemise) ou encore une mauvaise hygiène conduisant à une infection. Si cette épidermite exsudative s'étend, il importe de stopper l'irradiation tant que la guérison, par assèchement des lésions, n'est pas obtenue.



Figure 3 : Epidermite exsudative (Delanian, 2006)

Après la radiothérapie, la peau cicatrise en 3 semaines environ, sans séquelle. La ré-épithélialisation se fait à la fois à partir de l'épiderme périphérique non irradié, et grâce à quelques îlots épidermiques épargnés dans la zone d'épidermite. Un délai retardé de guérison doit faire suspecter une infection bactérienne.

I.1.c. Moyens de prévention ^[2,11,27]

Le chirurgien dentiste ne peut pas empêcher l'apparition d'une épidermite de grade 2, liée à une destruction tissulaire radio-induite. Il peut en revanche rappeler les conseils pour éviter que cette lésion n'évolue en grade 3. Le non-respect de ces mesures de prévention représente le principal facteur de risque d'aggravation d'une épidermite :

- Arrêt du tabac et éviter le tabagisme passif : le tabac contient des composants toxiques irritants capables de provoquer des inflammations tissulaires
- Nettoyages réguliers de la peau à l'eau tiède avec un peu de savon gras et neutre, puis séchage par tamponnement
- Maintien d'une certaine humidité cutanée par l'utilisation quotidienne de topiques visant à hydrater la peau (Biafine®, Gel de Calamine, huile d'amande douce)
- Éviter : rasage mécanique, eau trop chaude, savons ou gels douches agressifs, produits à base d'alcool (eau de toilette, antiseptique), cosmétiques/talc, exposition solaire, médicaments photosensibilisants, bains de mer/piscine.

I.2. Alopécie ^[11,12,23]

Les follicules pileux sont très sensibles à l'irradiation. Leur fonctionnalité est altérée dès 20 Gy. Ainsi, à partir de 2 semaines de traitement, les patients constatent systématiquement un ralentissement de la pousse de la barbe ou du cheveu situé dans les faisceaux d'irradiation, puis progressivement la disparition de la pilosité à ce niveau. A ce stade cette perte est transitoire mais la reconstitution du poil peut nécessiter jusqu'à une année. La repousse du poil se fait à partir de cellules germinatives du bulbe et de la gaine, qui ont échappé à la destruction.

A partir d'une dose de 40 Gy, les patients peuvent subir une fibrose du follicule pileux, qui s'accompagne d'une alopécie définitive. Plus la dose augmente, plus le risque d'épilation définitive augmente. Compte tenu de l'importance de la dose délivrée dans le traitement des cancers des VADS (60 à 70 Gy), l'alopécie est définitive dans les champs d'irradiation.

Autrefois, les patients étaient tatoués, ce qui permettait non seulement au chirurgien-dentiste de détecter les patients irradiés (car ils ne le disent pas forcément), mais également de délimiter le champ d'irradiation (quand il n'en était pas informé par le radiothérapeute). Aujourd'hui, cette technique de tatouage est abandonnée au profit de la réalisation d'un masque thermoformé ou de positionnement par alignement laser, ce qui améliore la reproductibilité du traitement et sa précision. C'est donc désormais par l'épilation localisée que l'on peut repérer les patients ayant bénéficié d'une radiothérapie, et délimiter les champs d'irradiation.

II. MUCITE

II.1. Pourquoi ? ^[10,19,27,34]

A l'instar de la peau, le tube digestif (intestins, estomac, œsophage) et les muqueuses tapissant les parois de la cavité buccale sont composés de cellules basales à division rapide, radiosensibles.

Ainsi, le mécanisme physiopathologique de la mucite est exactement le même que celui de l'épidermite. La destruction des cellules de la couche basale entraîne non seulement une réaction inflammatoire, mais empêche également le renouvellement cellulaire au sein du tissu épithélial stratifié.

II.2. Signes cliniques ^[10,11,15,19,23,34]

La mucite bucco-pharyngée radio-induite, ou radiomucite, est une réaction inflammatoire aiguë. Tout comme l'épidermite, la mucite se déclare pendant la radiothérapie, les lésions évoluant au fur et à mesure des séances, et disparaît quelques semaines après la fin des irradiations.

Grade 1 : mucite rouge

Elle apparaît dès la fin de la première semaine de radiothérapie (à partir de 10 Gy) : une réaction inflammatoire superficielle, de type érythémateuse, est observée le plus souvent au niveau des tissus non kératinisés (voile du palais, face interne de joue, lèvres, bords de la langue, paroi postérieure du pharynx). C'est une réaction tissulaire locale en réponse à l'agression cellulaire par les rayons. Les patients se plaignent tout au plus d'une gêne modérée.

Grade 2 : mucite blanche modérée

Au début de la troisième semaine (après 20-30 Gy), des érosions apparaissent, avec la formation de croûtes blanc-jaunâtres relativement fines (cf. Figure 4). Ces plaques pseudo-membraneuses sont constituées de cellules épithéliales mortes et de fibrine. En effet la muqueuse irritée est à l'origine d'un exsudat inflammatoire épais et collant. Cette forme de mucite peut évoquer une aphtose buccale à l'examen clinique.

Les cellules perdues par desquamation ne sont pas renouvelées et cette perte de substance est à l'origine d'une douleur plus intense. La diminution de la régénération cellulaire mène à une atrophie de l'épithélium et à un amincissement de la muqueuse qui se trouve ainsi fragilisée.



Figure 4 : Mucite blanche modérée sur la face intérieure de la joue

Grade 3 : mucite blanche sévère

A ce stade, de profondes ulcérations apparaissent, présentant un halo érythémateux et un centre nécrotique, avec une membrane fibrineuse recouvrant la surface dénudée (cf. Figure 5). Il s'agit de l'aggravation d'une mucite de grade 2 dans le cas d'un traumatisme local (irritation dentaire, prothèse blessante), d'une infection buccale ou d'un traitement à risque (chimiothérapie concomitante, schéma hyperfractionné accéléré). Cette forme de mucite est très douloureuse.



Figure 5 : Mucite blanche linguale sévère avec une épaisse couche de fibrine en surface (Sciubba et Goldenberg, 2006)

Après la radiothérapie, la muqueuse retrouve ses capacités de cicatrisation et se ré-épithélialise à partir de la muqueuse périphérique non irradiée. Le temps de guérison de la muqueuse dépend de la dose et de l'intensité de l'irradiation. Il faut en général 3 semaines pour obtenir une guérison complète.

II.3. Conséquences buccales [11,15,19,21,27,34]

L'épithélium buccal de recouvrement a un rôle de protection des structures sous-jacentes. La perte cellulaire et le processus inflammatoire ont différentes conséquences sur la qualité de vie du patient :

- **Douleur** : il s'agit du symptôme majeur de la mucite buccale, pouvant devenir suffisamment sévère pour entraîner des difficultés pour manger, boire et parler. La douleur peut également être à l'origine d'une diminution voire de l'abandon de l'Hygiène Bucco-Dentaire (HBD).
- **Infection** : la mucite a une tendance naturelle à fournir une porte d'entrée infectieuse de par la perte de la protection muqueuse. Si l'altération de l'HBD se surajoute, les risques d'infection sont élevés, et en particulier les infections fongiques.

La mucite représente l'effet secondaire le plus important et le plus fréquemment signalé par les patients au cours du traitement. Tant qu'une radiomucite est présente, le port de prothèse dentaire est interdit (prothèse amovible partielle ou totale, prothèse de protection plombée).

Parmi les conséquences buccales de la mucite, il faut rappeler le cas particulier de la dyspnée. En effet si la zone sous-mentonnaire est comprise dans le volume d'irradiation, un œdème laryngé peut parfois apparaître. Celui-ci est dû à une diminution du drainage lymphatique, il s'agit donc plus d'une inflammation du tissu cellulaire sous-muqueux que de la muqueuse proprement dite. Cet œdème obstrue en partie les voies respiratoires, et peut nécessiter dans les cas sévères une trachéotomie d'urgence (cf. Figure 6).

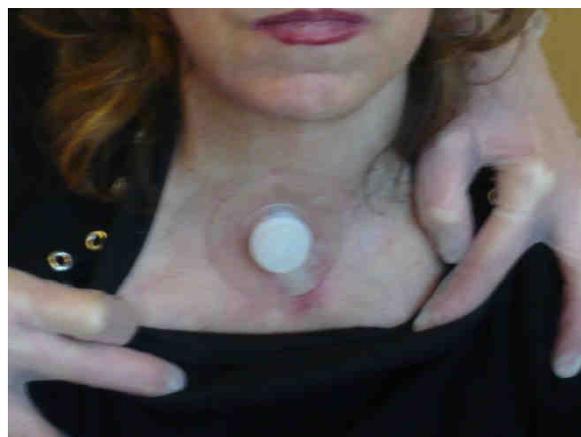


Figure 6 : Canule de trachéotomie

II.4. Moyens de prévention ^[17,19,21,27]

L'apparition de la mucite est difficile à éviter, il est considéré que la quasi-totalité des patients bénéficiant d'une radiothérapie de la tête et du cou présentent cette complication. Il est néanmoins possible, pour le chirurgien-dentiste, d'agir sur la sévérité de la mucite en empêchant qu'un traumatisme ou une infection ne la fasse évoluer en grade 3. La prévention aura donc pour objectif d'augmenter la qualité de vie du patient.

Il faut agir sur les facteurs de risque avant même le début de la radiothérapie :

- **Motivation à l'arrêt du tabac et de l'alcool** : représentent une source d'irritation des muqueuses
- **Remise en état bucco-dentaire** avant le début de la radiothérapie, avec notamment élimination des sources de traumatisme (dentaire et prothétique)
- **Education à l'HBD** : élimination mécanique de la plaque par un brossage après chaque repas (3 fois par jour) et l'utilisation régulière de bains de bouche
- **Encadrement diététique** : éviter toute alimentation agressive et irritante vis-à-vis de la muqueuse (aliments chauds, acides, épicés, durs...)

Une bonne hygiène buccale est indispensable. Le brossage et les bains de bouche n'agissent pas directement sur le contrôle de la mucite, mais permettent de contrôler le dépôt de plaque et donc de limiter le risque d'infection microbienne concomitante, source d'aggravation de la mucite.

Il est conseillé de réaliser un brossage doux à l'aide d'une brosse à dent chirurgicale, ce qui sera beaucoup moins traumatisant vis-à-vis des muqueuses. Il est d'ailleurs recommandé de l'humidifier avant utilisation pour l'assouplir encore davantage. A cela s'ajoute l'utilisation de brossettes interdentaires et d'un dentifrice en gel (moins irritant qu'une pâte). Il est fortement déconseillé d'utiliser du fil dentaire, des cure-dents ou un dentifrice abrasif, agressifs vis-à-vis de la muqueuse.

L'utilisation prophylactique de bains de bouche est également recommandée. Les solutions à base de bicarbonate de sodium seront en général préférées à la chlorexidine. En effet leur propriété alcaline, particulièrement intéressante pour lutter contre l'acidité salivaire (nous y reviendrons plus tard), les rend moins agressives vis-à-vis de la muqueuse et mieux tolérées au long cours. L'emploi d'autres solutions, notamment les rinçages alcoolisés ou à base de peroxyde d'hydrogène, sont à proscrire en raison de leur effet desséchant et irritant (l'alcool accentue fortement les douleurs).

III. XEROSTOMIE

III.1. Modifications salivaires quantitatives ^[15,21,26,31,32]

Les glandes sont composées de cellules très différenciées, donc théoriquement radiorésistantes, pourtant la diminution du flux salivaire survient précocement après l'irradiation. Il s'avère que les acini séreux sont particulièrement radiosensibles. Néanmoins le mécanisme histologique exact menant à la destruction de ces cellules n'a pas encore été complètement élucidé, les études ayant tendance à se contredire ^[32].

L'hypothèse actuelle tend à expliquer que ces cellules présentent à leur surface, des récepteurs membranaires, responsables de la libération salivaire, qui sont inactivés par les radicaux libres. Cette perturbation membranaire entraîne tout d'abord une réduction précoce du flux salivaire, et après 10 jours, une souffrance et la mort des cellules. Une inflammation locale apparaît, les canaux sont dilatés.

Le flux salivaire continue de diminuer progressivement, au fur et à mesure des séances de radiothérapie. La perte de la fonction sécrétoire conduit à la raréfaction (hyposialie) ou à la suppression (asialie) des sécrétions salivaires, responsables de sécheresse buccale (xérostomie).

La salive est sécrétée par 3 paires de glandes principales et une multitude de glandes accessoires. Les glandes parotides produisent une salive séreuse, les glandes sous-maxillaires une salive séro-muqueuse, les glandes sublinguales et accessoires une salive à prédominance muqueuse. Les acini séreux étant les plus radiosensibles, les glandes parotides (et dans une moindre mesure les sous-maxillaires) sont les plus touchées. Ceci est problématique car ces deux glandes produisent 70 à 80% de la salive ! Elles fonctionnent par alternance, la glande parotide produit la majorité de la salive stimulée (mastication, odorat, goût), la glande sous-maxillaire produit la majorité de la salive non stimulée.

L'intensité de l'hyposialie varie beaucoup d'un patient à un autre. En effet, deux éléments principaux entrent en compte : la dose d'irradiation et le volume glandulaire irradié. Certains facteurs individuels peuvent également intervenir.

III.1.a. Dose d'irradiation

Plus les doses d'irradiation reçues par les glandes salivaires sont élevées, plus le flux salivaire sera perturbé. A partir d'une certaine dose, suite à l'accumulation des dommages radio-induits, les cellules souches ne peuvent remplacer la perte des cellules matures. L'absence de renouvellement des acini rend l'hyposialie irréversible.

De nombreuses études ont été réalisées pour déterminer les doses de tolérance des glandes salivaires à partir desquelles l'hyposialie est irréversible. Parmi ces études, Eisbrush et coll. ^[31] (1999) ont déterminé une dose parotidienne comprise entre 25 et 30 Gy, et Murdoch-Kinch et coll. ^[31] (2008) ont déterminé une dose de 39 Gy pour la glande sous-maxillaire. Même s'il persiste encore une incertitude sur les doses de tolérance, ces valeurs sont à l'heure actuelle considérées comme les doses de référence.

Ainsi, dès les premières séances d'irradiation le flux salivaire régresse. A partir de 25 Gy cette perte de flux ne sera récupérée que partiellement, et à partir de 40 Gy elle ne le sera plus du tout. A 40 Gy l'hyposialie est modérée, en revanche à 70 Gy, la destruction extensive des acini des glandes irradiées conduit pratiquement à la sécheresse buccale.

Compte tenu des fortes doses appliquées dans le cas des cancers des VADS (60-70 Gy), l'hyposialie radio-induite est irréversible. Il s'agit donc d'une complication chronique.

III.1.b. Volume glandulaire irradié

Le volume de glande salivaire touché semble être plus important encore que la dose d'irradiation pour déterminer l'importance de l'hyposialie. En effet une forte dose irradiant un faible pourcentage glandulaire n'aura pas de grandes conséquences salivaires.

Quand les glandes sont en dehors du champ d'irradiation (carcinome des cordes vocales ou du nez par exemple), peu d'acini sont touchés et l'hyposialie est minime. Malheureusement, dans la majorité des cancers des VADS, le champs de radiation incluent les glandes parotides et sous-maxillaires.

La glande parotide étant la plus volumineuse et la plus radiosensible, la sévérité de l'hyposialie sera fortement dépendante de la proportion de parotide irradiée. Cette glande est située en arrière de la branche montante de la mandibule, en dessous du conduit auditif externe, en avant des apophyses mastoïdes et styloïdes. Si une partie de la glande est préservée, ce qui est généralement le cas, alors elle pourra continuer à sécréter de la salive en petite quantité.

Il faut également tenir compte de la bilatéralité ou non des dommages, si les rayons irradient les 2 glandes parotides, l'hyposialie sera évidemment beaucoup plus sévère.

Makkonen et Nordman ^[26], en 1987, ont évalué la sévérité de la diminution du flux salivaire selon la proportion de glandes majeures comprise dans le volume irradié. Une collection du flux salivaire a ainsi été réalisée chez 61 patients ayant été traités par radiothérapie 5 ans auparavant. Les patients ont été séparés en plusieurs groupes selon la localisation de leur cancer initial. Dans les cas de cancer du larynx, la diminution du flux salivaire variait de 42 à 79%. Dans les cas de cancers de la cavité buccale, où la proportion de glande salivaire irradiée était plus importante, ce pourcentage variait de 63 à 100%. Les auteurs ont ainsi observé l'influence proportionnelle du volume glandulaire irradié sur la diminution du flux salivaire.

III.1.c. Facteurs individuels

Il existe également des facteurs individuels aggravant l'importance de l'hyposialie :

- Tabac/Alcool
- Manifestations buccales de certaines pathologies : diabète déséquilibré, stress/anxiété (fréquent en cas de cancer)
- Effets secondaires de certains médicaments : notamment les neuroleptiques, anti-hypertenseurs et anti-parkinsoniens. Il faut donc être attentif en cas de polymédication, en particulier chez la personne âgée.

III.2. Modifications salivaires qualitatives ^[21,24,32]

La salive est un fluide complexe composé d'électrolytes, de protéines, de glycoprotéines et de lipides.

Les rayons détruisent non seulement les acini, mais ils entraînent également une altération des parois des canaux excréteurs, qui se fibrosent. Or ces canaux ont pour rôle normalement de modifier la composition salivaire par des échanges ioniques membranaires (diminution sodium/chlore, augmentation potassium/bicarbonates).

Ainsi, en plus d'avoir une diminution de la production de l'ensemble des constituants salivaires (minéraux, immunoprotéines, enzymes), une modification dans la proportion de certains électrolytes est observée. Voici les principales modifications :

- diminution de la concentration molaire en bicarbonates et en phosphates : réduction du pouvoir tampon,
- augmentation de la concentration molaire en protons : réduction du pH salivaire qui passe de 7 (pH physiologique) à 5.

III.3. Signes cliniques ^[10,15,19,20,26,32]

A l'examen clinique, certains signes objectifs sont spécifiques :

- apparition, dès les premières séances, d'un œdème des glandes salivaires principales situées dans le champ d'irradiation,
- salive rare, épaisse et visqueuse (adhérente aux surfaces dentaires), traduisant la perte de la composante séreuse,
- muqueuses reluisantes, et collantes à l'abaisse langue ou au miroir dentaire (cf. Figure 7).



Figure 7 : Muqueuses desséchées reluisantes

Des examens complémentaires sont réalisables :

- Test au sucre : un morceau de sucre est placé sous la langue, s'il ne fond pas entièrement en moins de 3mn c'est qu'il y a un problème salivaire
- Mesure du pH intra-buccal à l'aide d'un papier pH sur le dos de la langue : s'il n'y a pas d'altération, il doit être supérieur à 6,5
- Sialométrie : mesure du flux salivaire

Si Jaguar et coll. ^[20] (2010) ont démontré qu'il n'y avait pas de mécanisme compensatoire entre les glandes parotides et sous-maxillaires, Papas et coll. ^[32] (2008) ont en revanche mis en évidence une augmentation de la sécrétion salivaire de la part des glandes accessoires préservées. Compte tenu des fortes doses appliquées dans le cas des cancers des VADS, le flux salivaire produit par les glandes irradiées n'est pas retrouvé, néanmoins la sensation de bouche sèche tend à diminuer après la radiothérapie.

III.4. Conséquences buccales ^[10,15,19,21,26,34]

Les répercussions des modifications salivaires, telles que la diminution de production des composants anti-microbiens (Immunoglobuline A, lysozyme, lactoferrine, peroxydase), la diminution de l'auto-nettoyage mécanique de plaque par rinçage, ainsi que la réduction du pH, auront des conséquences sur la composition microbienne de la flore. Ces nouvelles conditions environnementales entraîneront la prolifération de microorganismes cariogènes et parodontopathogènes. Le système de défense altéré conduit à un déséquilibre de la flore buccale par l'augmentation notamment de *streptococcus mutans*, *lactobacillus*, et *candida*. L'hyposialie prédispose donc aux :

- **candidoses**
- **caries** (d'autant plus accentuées que, la diminution de la quantité des minéraux salivaires, tels que le calcium et le phosphate, diminue le potentiel de reminéralisation)
- **affections parodontales**

L'hyposialie provoque une déshydratation de la muqueuse orale, qui, ainsi, se retrouve fragilisée par la perte de la couche salivaire protectrice. Des sensations douloureuses à type de brûlures (stomatodynies) sont fréquemment ressenties. De plus, cette déshydratation aggrave de façon notable la mucite provoquée par la radiothérapie, rendant les muqueuses encore plus sensibles et inflammées.

La salive joue un rôle dans le goût, la phonation, la digestion initiale, ainsi que dans la mastication et la déglutition des aliments. Le manque d'humidification et de lubrification de la cavité buccale, chez le patient irradié, s'accompagne donc de troubles fonctionnels plus ou moins importants :

- **Altération du goût**
- **Dysphagie**
- **Difficultés d'élocution**

La dernière conséquence de la xérostomie concerne la difficulté au port de prothèse dentaire. D'une part, le port de la prothèse amovible est douloureux à cause de la fragilité de la muqueuse desséchée, et d'autre part, elle est instable lors des mouvements fonctionnels. En effet le film salivaire favorise normalement l'adhésion de la prothèse sur les muqueuses. La xérostomie est ainsi une complication très mal supportée par la personne édentée car cela l'empêche d'avoir une mastication et une phonation optimale, fonctions normalement améliorées par la prothèse.

Le terme de xérostomie correspond à l'ensemble des signes et symptômes qui découlent de l'hyposialie. Cette complication est sans doute la plus importante de la radiothérapie externe car elle est impliquée dans l'apparition ou dans l'aggravation de nombreux effets secondaires précoces et tardifs, dégradant de façon marquée la qualité de vie du patient. Elle peut notamment entraîner indirectement l'apparition d'une ostéoradionécrose (ORN).

III.5. Moyens de prévention ^[11,26,27,32]

Le meilleur moyen de prévenir l'hyposialie serait d'exclure les glandes salivaires du champ d'irradiation. Mais la guérison prévalant sur le confort, il est impossible de modifier les volumes irradiés. La seule façon de préserver les glandes salivaires (et notamment les parotides) est donc de faire en sorte de diminuer leur dose de rayon absorbée :

- **Protection plombée** : un écran de plomb peut être placé à la sortie du générateur de rayon pour protéger spécifiquement la zone glandulaire
- **Radiothérapie à modulation d'intensité** : cette technique distribue une dose curative au niveau de la lésion tumorale et des doses diminuées aux tissus sains environnants
- **Amifostine** : Sasse et coll. ^[32] (2006) ont réalisé une méta-analyse de 14 essais cliniques contrôlés, regroupant 1451 patients, démontrant qu'une injection intraveineuse d'amifostine pendant l'irradiation réduisait significativement l'incidence de xérostomie.

Ces deux dernières techniques seront davantage développées dans le chapitre « Evolution de la radiothérapie », mais il est important de savoir qu'il existe désormais des moyens pour lutter contre l'importance de l'hyposialie, tant cet effet secondaire a des répercussions néfastes sur la qualité de vie du patient, et ce de manière définitive.

Du côté du chirurgien-dentiste, il est impossible d'empêcher l'apparition de l'hyposialie radio-induite, mais il est possible de diminuer la sévérité de la sécheresse buccale en agissant avant même le début de la radiothérapie :

- Motivation à l'arrêt du tabac et de l'alcool
- Contact avec le médecin traitant pour éviter les médicaments entraînant une hyposialie médicamenteuse, et pour traiter une éventuelle pathologie aggravante
- Humidification de la cavité buccale par des bains de bouche à base de bicarbonate de sodium, par des salives artificielles (Aequasyl®, Artisial®), et par des comprimés de pilocarpine (Salagen®) stimulant les glandes salivaires préservées

Le traitement symptomatique de l'hyposialie est primordial pour soulager le patient de l'ensemble des symptômes, d'autant plus que la xérostomie est définitive. A défaut de pouvoir empêcher l'hyposialie, il faut toujours tenter de prévenir ses conséquences pour améliorer le confort du patient.

IV. CANDIDOSES

IV.1. Pourquoi ? [6,17,24,27,34]

La candidose est une infection opportuniste de la muqueuse buccale, causée par des champignons du groupe *candida*, très fréquente chez les patients traités par radiothérapie. Comme expliqué précédemment, l'infection fongique résulte des modifications salivaires.

Brown et coll. [6] (1978), ainsi que Leung et coll. [24] (1998), ont réalisé chacun une étude visant à analyser la composition de la plaque dentaire chez des patients ayant bénéficié d'une irradiation des VADS. Chacune de ces deux études a mis en évidence une rupture de l'écosystème buccal au sein de la plaque, et notamment une augmentation significative de *candida* après la radiothérapie. *Candida albicans*, l'espèce la plus fréquente, fait partie de la flore habituelle de l'oropharynx, mais prolifère grâce aux conditions buccales favorables provoquées par la radiothérapie.

Le patient irradié est plus susceptible aux candidoses qu'un patient non irradié, mais cette infection ne s'installera qu'en présence de facteurs de risque :

- **Altération muqueuse** : mucite, traumatisme dentaire ou prothétique
- **Mauvaise HBD** : parfois la douleur buccale (mucite, brûlures oro-pharyngées liées à la xérostomie) est trop intense pour les patients, ce qui les incite à stopper les mesures préventives d'HBD
- **Port d'une prothèse amovible** : une prothèse amovible est source de macération, une hygiène stricte de la prothèse est donc indispensable

L'hyposialie étant définitive aux doses curatives des cancers des VADS, le risque d'infection est donc permanent, même longtemps après la radiothérapie.

IV.2. Signes cliniques [10,34]

L'infection buccale mycosique peut se développer au niveau de la face interne des joues, de la langue, de la gencive, du palais, du pharynx ou encore des commissures labiales.

La candidose peut présenter 3 aspects cliniques :

- Muqueuse rouge, lisse et desséchée
- Lésion érythémateuse recouverte par un dépôt blanchâtre
- Muqueuses noircies

La candidose érythémateuse correspond à une inflammation douloureuse de la muqueuse, présentant un aspect lisse et reluisant. Cette réaction peut parfois persister sur la langue (dépapillée) ou au niveau du palais (stomatite prothétique, lésion en miroir lors d'une glossite losangique), mais dans la majorité des cas, cette lésion érythémateuse est rapidement recouverte par un dépôt blanchâtre.

La candidose pseudo-membraneuse se caractérise par des lésions blanchâtres adhérant aux muqueuses, lesquelles sont très inflammées et présentent une coloration rouge vif. Le dépôt blanc crémeux peut être retiré par grattage avec un abaisse-langue.

Une coloration noire sur le dos de la langue est fréquemment observée par le chirurgien-dentiste lors des consultations post-radiothérapiques (cf. Figure 8). Il s'agit d'une langue noire-villeuse. La coloration est liée à l'hypertrophie des papilles en réponse à l'hyposialie et à la colonisation candidosique.



Figure 8 : Candidose linguale

La perlèche est un autre exemple d'infection par *candida albicans* pouvant aller d'un simple érythème à une fissure avec formation de croûtes. Il s'agit d'une réaction inflammatoire des commissures labiales, uni ou bilatérale, concernant aussi bien la peau que la face interne de la joue. Les lésions sont douloureuses, saignant facilement au contact et limitant l'ouverture buccale. Elle peut être favorisée par une diminution de la hauteur verticale antérieure suite à des extractions pré-radiothérapiques nombreuses, si les dents absentes n'ont pas été remplacées par une prothèse immédiate !

Une candidose buccale peut ne provoquer aucun symptôme, mais en général elle a tendance à aggraver certains symptômes déjà présents :

- **Douleurs** : l'infection entraîne une sensation de brûlure
- **Dysgueusie** : les patients se plaignent d'un goût métallique en bouche

IV.3. Moyens de prévention ^[1,17,27]

Contrairement aux autres effets secondaires précoces déjà cités, le chirurgien-dentiste peut limiter les risques d'apparition d'une candidose. En effet, celle-ci ne dépend pas directement de lésions tissulaires radio-induites. En empêchant la prolifération de *candida*, la candidose sera évitée.

Ainsi, une bonne HBD peut réduire la numération de microorganismes dans la bouche :

- **Motivation au contrôle de plaque** : par un brossage des dents après chaque repas, et par l'utilisation régulière de bains de bouche à base de bicarbonate de sodium (qui permet, par la même occasion, de relever le pH salivaire).
- **Brossage délicat du dos de la langue** : à noter que pendant la radiothérapie, il est préférable de conseiller au patient de passer une compresse humide sur la langue.
- **Conseils d'hygiène prothétique** : rincer et brosser la prothèse après chaque repas, immerger la prothèse pendant 10mn/j dans une solution antiseptique, limiter le port de la prothèse la nuit et la laisser au sec.

La prescription d'un antifongique par prophylaxie n'est pas nécessaire, ces mesures d'hygiène sont suffisantes si elles sont réalisées soigneusement. Ces produits sont d'ailleurs d'autant plus à éviter qu'ils sont souvent sucrés.

V. TROUBLES DU GOUT

V.1. Pourquoi ? ^[8,21,37]

Le goût est une sensation d'origine chimique, perçue grâce à des récepteurs spécifiques stimulés de manière sélective par des molécules ou des ions en contact avec eux. Ces récepteurs se trouvent au niveau des bourgeons du goût, localisés en majorité au niveau des papilles linguales, mais également au niveau du voile du palais, de l'épiglotte, du pharynx et du tiers supérieur de l'œsophage.

Les bourgeons gustatifs sont composés de 50 à 100 cellules neuro-épithéliales qui se renouvellent tous les 10 jours à partir de cellules basales. Elles ont, au niveau de leur pôle apical, des microvillosités qui sont en communication avec la cavité buccale, celles-ci représentent une zone de détection des saveurs. A l'extrémité basale, ces cellules font synapses avec les nerfs afférents afin d'envoyer un signal aux centres de la salivation.

La stimulation des récepteurs du goût survient dès le début de la prise alimentaire, et est la principale cause de la salivation.

Il y a deux phénomènes à l'origine de l'altération du goût :

- **Destruction des cellules sensorielles** : à partir de 20 Gy, des signes histologiques de dégénération des microvilli et de la surface extérieure des cellules gustatives sont observés, pouvant aller jusqu'à une atrophie des cellules neuro-épithéliales. La radiothérapie entraîne la destruction des bourgeons du goût, ainsi qu'un arrêt temporaire de leur renouvellement par destruction des cellules basales sous-jacentes. Il s'agit ici d'un effet direct de l'irradiation sur les récepteurs sensoriels de la muqueuse.
- **Hyposialie radio-induite** : normalement, la salive solubilise les substances sapides pour une fixation sur les récepteurs gustatifs. A partir d'une certaine concentration dans la salive, ces substances vont être détectées par les bourgeons du goût. Un flux salivaire réduit inhibe le transport et la solubilisation des stimulants gustatifs, menant à une diminution de l'excitabilité des bourgeons et donc à une diminution des stimuli gustatifs.

En plus de ces deux phénomènes constants, il existe des facteurs de risque pouvant aggraver les troubles du goût :

- Mycose buccale
- Malnutrition : carence de certains nutriments nécessaires au mécanisme du goût (zinc ou vitamines)

V.2. Signes cliniques ^[11,21,34,37]

L'altération temporaire du goût débute environ deux semaines (20 Gy) après le début de la radiothérapie, et s'aggrave progressivement jusqu'à environ quatre semaines (40 Gy). Par la suite, même si la dose augmente, la sensation de goût ne se dégrade plus tellement.

Les troubles du goût peuvent être de 3 types :

Hypogueusie : limitation de la perception d'une ou plusieurs saveurs. C'est le symptôme gustatif le plus fréquemment décrit par le patient bénéficiant d'une radiothérapie. Les perceptions amères et acides semblent plus altérées que les perceptions salées ou sucrées, sans qu'une explication ne soit donnée dans la littérature.

Dysgueusie : sensation de mauvais goût ou modification de la perception du goût de certains aliments. Les patients se plaignent parfois d'une sensation de goût métallique ou amer, volontiers favorisée par une mycose buccale.

Agueusie : forme la plus sévère de l'altération du goût, qui correspond à la disparition totale de toute sensation gustative. Elle est rarement observée dans les cas de radiothérapie ORL. L'agueusie est la plupart du temps la conséquence d'une lésion des nerfs afférents (facial, glossopharyngien), à la suite d'un traumatisme, d'origine chirurgical notamment. Ainsi, une chirurgie ORL pré-radiothérapique représente un facteur de risque d'agueusie.

Les troubles du goût régressent progressivement en quelques mois après la fin du traitement, le temps de recréer de nouvelles cellules basales, qui permettent aux papilles gustatives de se remettre à fonctionner. Le délai est variable, cela peut aller de 2 mois à 1 an selon les patients. La sensation de goût peut donc redevenir normale, mais parfois la récupération est incomplète et certains patients peuvent ainsi garder une altération résiduelle du goût.

La perte de sensation de goût entraîne des changements alimentaires chez le patient :

- Une diminution de l'alimentation, car les patients ne prennent plus de plaisir à manger, les aliments paraissant sans saveur.
- Une modification diététique pour surmonter ce manque de saveur. En général les patients ont recours à une nourriture sucrée (riche en carbohydrates), qui aura comme conséquence d'augmenter l'activité des microorganismes cariogènes.

Les troubles du goût peuvent ainsi faire entrer le patient dans un cercle vicieux, puisque ces modifications alimentaires peuvent entraîner des carences, susceptibles d'être à l'origine d'une altération résiduelle du goût si elles persistaient.

V.3. Moyens de prévention ^[8,10]

Le meilleur moyen de limiter les risques de troubles gustatifs serait de préserver la langue (qui contient 75% des bourgeons de la cavité buccale) et les glandes salivaires des irradiations.

Le chirurgien-dentiste n'a aucun moyen pour prévenir l'apparition de l'altération du goût, car ne peut pas empêcher la destruction des bourgeons par les rayons. Mais il est possible de limiter sa sévérité :

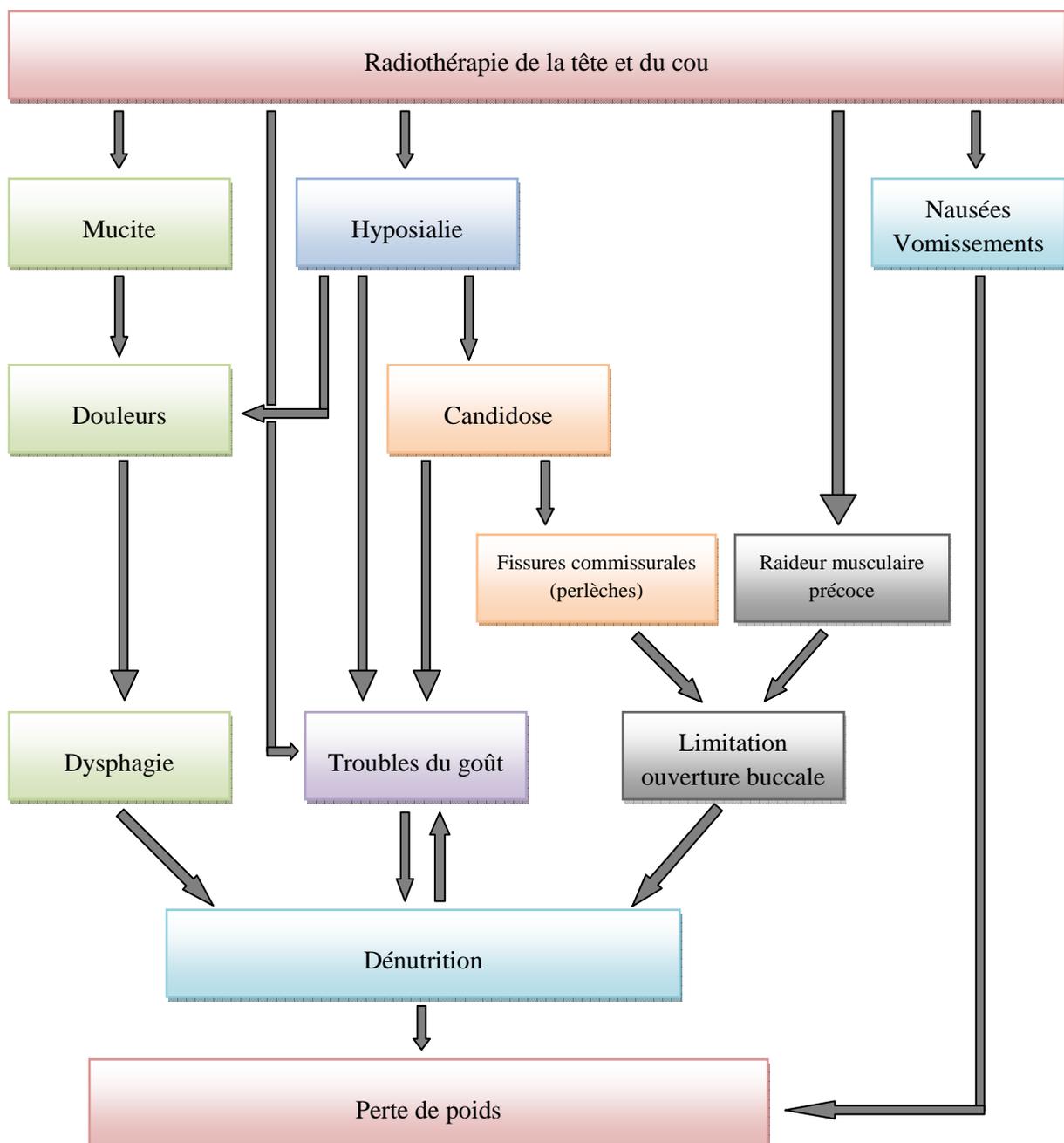
- Enseignement d'une HBD irréprochable pour éviter l'infection par *candida* (éviter l'utilisation de chlorexidine qui peut aggraver l'altération du goût). C'est d'autant plus important que le dos de la langue, zone privilégiée d'infection fongique, regroupe la majorité des bourgeons gustatifs.
- Conseiller au patient d'humidifier la cavité buccale avant chaque repas (sprays de salive artificielle, bain de bouche à base de bicarbonate de sodium) et/ou de boire beaucoup d'eau durant le repas
- Encadrement diététique pour éviter toute carence alimentaire (zinc ou vitamines)

VI. RELATION ENTRE REACTIONS LOCALES PRECOCES ET EFFICACITE DU TRAITEMENT ANTI-TUMORAL

Les complications locales précoces peuvent compromettre le succès du traitement anti-tumoral. L'élément central de cette relation est représenté par un effet secondaire général de la radiothérapie : la perte de poids.

VI.1. Lien entre réactions locales précoces et perte de poids ^[1,8,13,21]

Figure 9 : Mécanisme étiopathologique de la perte de poids



La perte de poids est une complication générale multifactorielle, qui est en très grande partie la conséquence des effets secondaires oro-faciaux de la radiothérapie (cf. Figure 9).

Cette complication est majoritairement liée aux douleurs bucco-pharyngiennes. Le manque de lubrification (des muqueuses et du bol alimentaire) et l'altération de la digestion initiale (diminution d' α -amylase notamment), rendent la mastication et surtout la déglutition très douloureuses, lorsque le bol alimentaire entre en contact avec la muqueuse inflammée.

D'autres effets secondaires locaux peuvent conduire à une dénutrition :

- Les troubles du goût réduisent souvent le plaisir associé à l'alimentation, une limitation de l'appétit est ainsi fréquemment observée, conduisant à une dénutrition. De plus, les patients ont tendance à avoir une alimentation déséquilibrée.
- Une limitation d'ouverture buccale (ou LOB) s'installe généralement plusieurs mois après la fin de la radiothérapie, mais dans de rares cas une raideur musculaire est observée pendant le traitement et complique l'alimentation. Une LOB précoce peut également être due à une perlèche entraînant une ouverture buccale douloureuse.

A noter que le patient peut parfois être sujet à des nausées et vomissements, quelques heures après une séance d'irradiation. Il s'agit cette fois d'un effet secondaire général, néanmoins il participe également au mécanisme étiologique de l'amaigrissement.

VI.2. Lien entre perte de poids et efficacité du traitement anti-tumoral ^[1,21]

La perte de poids conduit à diverses complications générales :

- **Fatigue/asthénie** : la radiothérapie est déjà une source de fatigue psychologique (anxiété, lassitude), mais l'amaigrissement accentue la fatigue physique. Le patient ressent un manque d'énergie, or l'organisme a besoin de ressources pour pouvoir lutter face aux effets primaires et secondaires de la radiothérapie.
- **Immunodéficience** : le système immunitaire est dépendant des vitamines, minéraux et acides gras présents dans l'alimentation. Une carence alimentaire peut donc entraîner un déficit immunitaire, favorisant alors l'infection et l'aggravation de l'état de santé général.
- **Dépression** : la perte de poids peut avoir des conséquences psychologiques importantes. Les malades peuvent avoir honte non seulement de leur maladie mais également de l'état dans lequel celle-ci les conduit. Un amaigrissement, auquel s'ajoutent des difficultés d'élocution, peut inciter le patient à se couper petit à petit de tous rapports sociaux et familiaux. L'isolement social peut engendrer une grande détresse psychologique, pouvant mettre en danger la santé buccale du patient par la perte de la motivation à continuer les mesures d'HBD (d'autant plus importantes que l'immunité est altérée), voire même la perte de motivation à poursuivre les séances d'irradiation.

Une perte de poids trop importante conduirait à la réduction des doses, voire à l'arrêt temporaire des irradiations, car les répercussions physiques et biologiques sont capables d'altérer la santé du patient.

Une interruption des séances de radiothérapie, que celle-ci soit décidée par le radiothérapeute (patient trop faible physiquement) ou qu'elle soit la conséquence d'une baisse de motivation du patient, remet en cause le succès du traitement. En effet, les cellules tumorales auront le temps de proliférer durant cette interruption.

VI.3. Importance de la prise en charge odontologique ^[1,8,11,21,22,27]

Durant la radiothérapie, il est impératif que le poids soit systématiquement mesuré lors de chaque consultation médicale de surveillance (par le chirurgien-dentiste, le radiothérapeute, ou encore par le médecin traitant). Ainsi, une perte de poids supérieure à 5% en 1 mois nécessite une prise en charge urgente. Un enrichissement de l'alimentation quotidienne (avec ou sans prescription de compléments nutritionnels oraux) sera dans ce cas conseillé en première intention. En revanche, devant l'impossibilité à s'alimenter, il peut être nécessaire d'avoir recours à une dérivation alimentaire (managée par le radiothérapeute et l'oncologue) :

- Sonde naso-gastrique : en premier recours, tube introduit jusqu'à l'estomac en passant par le nez
- Gastrotomie percutanée : tube introduit directement au travers de la peau
- Nutrition parentérale par voie veineuse en dernier recours

Afin d'améliorer la qualité de vie du patient en évitant une dérivation alimentaire (qui nécessite souvent une hospitalisation), et surtout afin d'éviter une interruption des rayons qui compromettrait la réussite du traitement anticancéreux, une prise en charge préventive par le chirurgien-dentiste est indispensable.

Il doit participer à l'information du patient, avant le début de la radiothérapie, sur la nécessité de bien s'alimenter. Il peut également limiter la perte de poids par des mesures de prévention :

- **Prescription** d'antiémétiques (Primperan®), de salives artificielles (Artisial®) et d'anesthésiques locaux (en gel ou en bain de bouche)
- **Enseignement d'une mécano thérapie** pour éviter les raideurs musculaires
- **Encadrement diététique pour limiter les douleurs** : alimentation douce en petits morceaux, hachée, mixée voire semi-liquide. Eviter les aliments acides, épicés, durs ou trop chauds.
- **Encadrement diététique pour une alimentation équilibrée et hypercalorique** : trouver un compromis entre nourriture avec plus de goût et nourriture équilibrée pour la santé.

PARTIE 3 :
EFFETS SECONDAIRES ORO-FACIAUX
TARDIFS

Les effets secondaires tardifs surviennent typiquement dans les mois et les années qui suivent l'irradiation, c'est-à-dire bien après que les réactions aiguës soient cicatrisées.

Il faut distinguer :

- **les séquelles**, qui sont inévitables car inhérentes au traitement. Elles sont liées à la réaction des tissus à renouvellement plus lent (derme, muscle, os, système nerveux).
- **les complications** (ORN, odontonécrose, nécrose cutanéomuqueuse), qui sont des aggravations rares, progressives et souvent irréversibles, mais qui peuvent être prévenues si l'on tient compte de leurs facteurs favorisants. La nécrose peut concerner tous les tissus irradiés et est essentiellement la conséquence d'une perte totale de la vascularisation tissulaire. La nécrose est indépendante de l'intensité des effets secondaires précoces, elle est due à l'infection d'un tissu qui ne peut se défendre.

A noter que l'alopecie, l'hyposialie et la candidose sont des effets secondaires locaux chroniques qui sont donc, eux aussi, observés plusieurs années après la radiothérapie.

I. SCLEROSE CERVICALE

I.1. Pourquoi ? ^[1,4,12,40]

Les rayons entraînent des réactions aiguës au niveau de l'épiderme, mais ils touchent également le derme sous-jacent. Comme il s'agit d'un tissu conjonctif, à renouvellement lent, les effets secondaires s'y déclencheront plus tardivement.

Le tissu conjonctif est constitué de cellules séparées par de la matrice extra-cellulaire. Les fibroblastes représentent l'élément primordial de ce tissu par leur fonction de synthèse des différents constituants de la matrice extracellulaire (et notamment des fibres comme le collagène), mais aussi par leur capacité à produire des facteurs de croissance et des prostaglandines.

Les radicaux libres sont capables d'entraîner un traumatisme physique au niveau du derme, notamment en dégradant les fibres de collagène. L'agression tissulaire par les rayons déclenche une réaction inflammatoire et surtout une activation des fibroblastes afin d'obtenir une cicatrisation.

En effet, lors d'un traumatisme, quel qu'il soit, une prolifération et une différenciation des fibroblastes du derme en myofibroblastes sont observées, pour deux raisons :

- Les myofibroblastes possèdent des caractéristiques proches des cellules musculaires lisses, leur force de traction peut s'avérer nécessaire au processus de contraction cicatricielle dans le cas d'une plaie. Les forces contractiles doivent permettre de rapprocher les berges pour la cicatrisation.
- Les myofibroblastes ont une capacité sécrétoire plus importante que les fibroblastes. Ils synthétisent en excès les protéines de la matrice extra-cellulaire (collagène, fibronectine...) qui constitueront le tissu cicatriciel, de nature fibreuse.

Dans le cas d'une irradiation du derme, il y a 2 étapes :

- **Induction de la différenciation myofibroblastique** : les rayons stimulent la sécrétion de TGF- β (facteur de croissance transformant) par les cellules du derme (fibroblastes) et de l'épiderme (kératinocytes), ce qui induit la différenciation de fibroblastes en myofibroblastes.
- **Maintien de la différenciation myofibroblastique** : ce mécanisme se produit grâce à une synthèse autocrine de TGF- β par les myofibroblastes. Néanmoins, le phénomène selon lequel les rayons entraînent cet auto-entretien n'a pas encore été élucidé. Ce mécanisme rend la fibrose irréversible.

Une fibrose est définie comme le remplacement progressif du tissu sain par du tissu cicatriciel. Elle consiste en une hyperplasie du tissu conjonctif dermique, par accumulation anormale des composants macromoléculaires de la matrice extracellulaire et notamment l'augmentation en taille des faisceaux de fibres de collagène, qui ont la particularité d'être très denses et peu élastiques.

Le terme de sclérose correspond davantage à une notion macroscopique désignant l'induration d'un tissu ou d'un organe. Cependant, en pratique, les deux termes fibrose et sclérose peuvent être considérés comme synonymes.

I.2. Signes cliniques ^[4,7,11,12,23,39]

La sclérose cutanée est une séquelle qui est fréquemment observée lors d'une radiothérapie à dose totale élevée (supérieure à 50Gy). Si une chirurgie ORL y est associée, la réaction fibreuse sera majorée.

La sclérose correspond à une rigidification anormale de la peau qui présente un aspect plus ferme, voire dur et raide. Le tissu cutané perd son élasticité, les rides s'effacent et la peau présente un aspect « cartonné ».

Une légère rétraction cutanée est observable. Elle est due à l'auto-entretien de l'activité contractile des myofibroblastes.

Cette séquelle peut s'observer au niveau de la joue, mais c'est au niveau de la région cervicale qu'elle est la plus invalidante pour le patient, altérant les mouvements du cou.

Le retentissement clinique de ces fibroses s'exprime aussi bien au niveau esthétique que fonctionnel, et se révèle d'autant plus problématique qu'il n'existe à ce jour ni régression spontanée, ni thérapeutique antifibrosante efficace et sûre.

La sclérose n'est pas l'unique effet secondaire cutané visible sur les patients ayant bénéficié d'une radiothérapie de la tête et du cou. Ainsi, à des degrés divers, sont observables :

- **des télangiectasies** : dilatation vasculaire anormale par sa taille et par sa permanence, formant sous l'épiderme un réseau rouge indélébile (cf. Figure 10). Elle correspond à une fibrose des parois vasculaires, qui s'épaississent en réponse à l'irradiation, entraînant une augmentation du volume et une rigidification des vaisseaux.
- **une pigmentation cutanée** : les rayons stimulent la prolifération et l'augmentation d'activité des mélanocytes. Des tâches brunes peuvent être observées sur le volume de tissu irradié (cf. Figure 11).
- **une épilation** : dès 40 Gy, il existe une atrophie définitive du follicule pileux (alopécie).
- **une sécheresse cutanée** : dès 40 Gy, l'atrophie des glandes sébacées et sudoripares est définitive, asséchant la peau qui peut parfois se retrouver craquelée.



Figure 10 : Télangiectasies
(Delanian, 2006)



Figure 11 : Hyperpigmentation cutanée
(Delanian, 2006)

II. LIMITATION DE L'OUVERTURE BUCCALE

II.1. Pourquoi ? ^[3,5,10,11,34,43]

Dans la littérature, le terme de « trismus » est souvent employé à tort pour nommer l'effet secondaire tardif des rayons sur le tissu musculaire. Il faudrait plutôt utiliser le terme plus vague de « limitation d'ouverture buccale » (LOB). En effet, le trismus est, par définition, une LOB transitoire, or après irradiation l'évolution de la LOB est imprévisible (aggravation, stabilisation ou régression spontanée) si celle-ci n'est pas prise en charge. Ainsi, dans certains cas, en l'absence de traitement, la LOB radio-induite peut se transformer en une constriction définitive des maxillaires.

L'irradiation des muscles masticateurs (ptérygoïdiens, temporaux et masséters) et de l'articulation temporo-mandibulaire (ATM) peut conduire à une LOB. Heureusement, hormis dans les cancers du nasopharynx, l'ATM est rarement comprise dans le champ d'irradiation. Une LOB est donc principalement un problème d'origine musculaire.

Les données fiables quant à l'étiologie de la LOB sont rares dans la littérature ^[43], néanmoins la majorité des auteurs ^[5,11,34] considère que la LOB serait consécutive à une hypovascularisation radio-induite. En effet, les rayons endommagent les vaisseaux, entraînant une inflammation puis une fibrose des parois qui, en s'épaississant, peuvent conduire à une oblitération vasculaire. Cette altération de la circulation sanguine peut entraîner :

- **une rétraction musculaire** : l'atteinte de la microvascularisation conduit vraisemblablement à une fibrose cicatricielle musculaire. Néanmoins, le lien entre hypovascularisation et fibrose tissulaire est encore mal connu, et aucune explication détaillée de ce mécanisme physiopathologique n'est retrouvée dans la littérature.
- **une immobilisation de l'ATM** : le liquide synovial est un mélange de liquide interstitiel d'origine sanguine et de sécrétion fibrocytaire. Les rayons entraînent une ischémie et détruisent les fibrocytes, conduisant à une raréfaction du liquide synovial. Ce dernier ne remplit donc plus son rôle de lubrifiant et d'amortisseur au sein de l'articulation. Un amincissement et une dégénérescence du cartilage sont observés, pouvant aboutir à l'immobilisation complète de l'articulation.

Les études manquent pour déterminer des contraintes de dose précises sur les muscles et les ATM. Teguh et coll. ^[3] (2008) ont évoqué un seuil de 60 Gy pour l'apparition d'un risque significatif.

D'autres facteurs pourraient être à l'origine de la LOB :

- **Une infection:** une ORN ou une cellulite périmaxillaire peut atteindre les insertions des muscles élévateurs et entraîner une contraction réflexe
- **Une infiltration tumorale:** un carcinome du plancher buccal peut s'étendre jusqu'aux insertions musculaires des élévateurs (irritation et contraction réflexe), d'où l'importance d'une thérapeutique visant à éliminer complètement la tumeur
- **Une carence alimentaire:** une spasmophilie peut être causée par une carence en minéraux (calcium, magnésium) ou en vitamines (B6, D)

Il est très important de savoir faire le diagnostic différentiel, et de ne pas penser que l'apparition d'une contraction musculaire est automatiquement la conséquence directe de l'irradiation. La cause de la dysfonction d'ouverture buccale doit être identifiée avant de réfléchir aux modalités de traitement. Ces 3 étiologies possibles nécessitent une prise en charge instantanée, il faut donc s'assurer au préalable que la fibrose est belle et bien radio-induite.

II.2. Signes cliniques ^[3,27,43]

La LOB radio-induite peut s'installer en 3 à 6 mois après la radiothérapie, elle se manifeste par une contracture d'un ou plusieurs muscles élévateurs de la mandibule.

La fibrose peut être accompagnée d'une intense douleur. En effet, si les branches du nerf mandibulaire sont incluses dans le champ d'irradiation, la rétraction musculaire peut conduire à une compression nerveuse.

Wranicz et coll. ^[43] (2010) ont réalisé une méta-analyse de 22 études, réalisées entre 1992 et 2008, portant sur la LOB radio-induite. Ils ont remarqué que, selon les auteurs, le critère de distance inter incisive pour définir une LOB variait de 15 à 40 mm. Le fait qu'il n'existe pas de critère uniforme pour définir la LOB rend l'estimation de la prévalence compliquée (elle varie de 5 à 38% selon les auteurs) et empêche la comparaison entre les traitements.

A l'heure actuelle, l'ouverture buccale est considérée comme normale entre 40 et 54 mm, et une distance inter incisive inférieure à 35mm a été proposée par Djikstra et coll. ^[43] (2004) pour définir une LOB. Cette distance doit être mesurée avant le début de la radiothérapie, et doit être recalculée fréquemment par la suite :

- LOB légère : ouverture buccale comprise entre 20 et 35mm
- LOB modérée : ouverture buccale comprise entre 10 et 20mm (cf Figure 12)
- LOB sévère : ouverture buccale inférieure à 10mm

La sévérité est fonction des paramètres de la radiothérapie, de la localisation de la tumeur, ou encore de l'association ou non d'une chirurgie (facteur favorisant).

Les examens complémentaires sont rarement utilisés. L'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) peut néanmoins être intéressante pour explorer les effets iatrogènes causés par les rayons sur les tissus mous des ATM.



Figure 12 : LOB modérée (distance inter incisive mesurée à 18mm)

Une LOB sévère interfère avec la qualité de vie, elle est inconfortable par ses multiples complications :

- **Dénutrition** : dans les cas sévères, le patient devra pratiquer une alimentation semi-liquide voire liquide. La dénutrition peut entraîner une perte de poids significative.
- **Troubles de la phonation**
- **Frein au maintien d'une bonne HBD** : gêne le brossage et l'application des gouttières fluorées, ce qui favorise alors la survenue de complications infectieuses, incluant l'ORN.
- **Obstacle aux soins bucco-dentaires et à l'examen intra-oral** : dans les cas sévères, seules les surveillances cliniques et radiologiques sont réalisables. Si une dent doit être extraite à cause d'une évolution infectieuse aiguë, l'anesthésie générale pourra s'avérer nécessaire.

II.3. Moyens de prévention ^[10,11,25,43]

Une fois établie, il est difficile de supprimer la LOB post-radiothérapie, il est donc primordial d'axer sa prise en charge sur la prévention. A l'heure actuelle, la meilleure façon de limiter l'apparition et la sévérité de la LOB est de réaliser une gymnastique mandibulaire quotidienne. Ainsi, avant la radiothérapie, il faudra apprendre au patient les gestes de mécanothérapie préventive à effectuer plusieurs fois par jour (20 mouvements buccaux d'ouverture maximum et de fermeture) et qui seront à réaliser pendant et après radiothérapie.

La mécanothérapie serait intéressante par sa stimulation de la vascularisation sanguine. En effet, la LOB semblant être la conséquence d'une ischémie, les exercices musculaires auraient comme objectif de maintenir une vascularisation suffisante pour éviter l'installation d'une fibrose musculaire.

Malgré tout, Wranicz et coll. ^[43] ont noté, dans leur méta-analyse, que les avis divergeaient quant à l'efficacité de la gymnastique mandibulaire sur la fibrose musculaire. En effet certains auteurs, bien que peu nombreux, estiment que les mouvements effectués par le patient n'ont aucun impact préventif sur la fibrose. Parmi les auteurs croyant aux bienfaits de la mécanothérapie, les avis divergent cette fois sur le nombre de séries de mouvements à effectuer par jour par le patient (variant de 3 à 10 séries de 20 mouvements).

Quoiqu'il en soit, la majorité des auteurs estiment que ces mouvements quotidiens déraidissent les muscles masticateurs, renforcent les muscles abaisseurs de la mandibule, et évitent l'ankylose articulaire.

III. EFFETS AU NIVEAU DENTAIRE

III.1. Pourquoi ?

III.1.a. Effets directs des rayons sur les dents ^[5,21,30,35]

Les effets directs de la radiothérapie sur les tissus dentaires sont encore mal connus. Il existe peu d'articles scientifiques à ce sujet, et la majorité consiste en des études effectuées sur des animaux. C'est le cas par exemple de Nathanson et Bäckström ^[30] qui, en 1978, ont analysé les effets des rayons sur les dents de 61 lapins.

Les rayons entraînent une réaction inflammatoire pulpaire à l'origine d'une fibrose (augmentation de la trame collagénique au sein de la pulpe). Cette dernière concerne également le tissu vasculaire, une diminution de la vascularisation au sein de la pulpe est donc observée.

Les odontoblastes sont affectés et dégènèrent. Certains auteurs pensent que ceci est dû à une forte radiosensibilité des odontoblastes, d'autres pensent que cette dégénérescence est la conséquence de l'hypovascularisation radio-induite ^[30]. Quoi qu'il en soit, cette altération cellulaire entraîne une désorganisation dentinaire :

- **Incapacité à produire de la dentine secondaire** : l'altération des odontoblastes entraîne la production d'une dentine tertiaire réactionnelle (ostéodentine) désorganisée et hypominéralisée
- **Calcifications intra-pulpaire** : des odontoblastes isolés dans la pulpe peuvent créer de l'ostéodentine intrapulpaire, ce qui aura pour conséquence de compresser les vaisseaux et de diminuer encore davantage la vascularisation.

L'hypovascularisation altérant les mécanismes de défense pulpaire face aux infections, une carie volumineuse peut rapidement conduire à la nécrose pulpaire, dont le traitement endo-canalalaire sera compliqué par la présence de calcification intra-canalalaire.

III.1.b. Effets indirects des rayons sur les dents ^[5,6,10,21,34,37]

Si le mécanisme d'action direct des rayons sur les tissus dentaires est encore assez méconnu, l'action indirecte des rayons est en revanche bien connue. L'hyposialie radio-induite est notamment très fortement impliquée dans l'étiologie des caries dentaires.

L'effet indirect porte sur deux points, l'attaque acide de l'émail par des bactéries opportunistes, et la perte des minéraux salivaires.

Attaque acide d'origine bactérienne :

- **Déséquilibre de la flore buccale** : comme cela a déjà été expliqué, les modifications salivaires quantitatives et qualitatives favorisent le développement de microorganismes fortement cariogènes (notamment *streptococcus mutans* et *lactobacillus*) dans la plaque dentaire.
- **Conditions favorables à la prolifération bactérienne** : la perte de capacité de nettoyage mécanique salivaire, ainsi que la réduction de l'HBD, entraînent une accumulation de plaque bactérienne.
- **Conditions favorisant l'activité des bactéries cariogènes** : les changements diététiques favorisent une alimentation plus sucrée. Les bactéries métabolisent ce sucre fermentescible pour produire des toxines acides, source de dissolution de l'émail. De plus la réduction du pouvoir tampon salivaire empêche la neutralisation de ces acides.

Brown et coll. ^[6] ont analysé l'évolution de la composition de la plaque dentaire chez 42 patients avant, pendant et après une radiothérapie des VADS. Les auteurs ont observé l'augmentation de certaines bactéries cariogènes (*streptococcus mutans*, *lactobacillus*) et la diminution de certaines bactéries non cariogènes (*streptococcus sanguis*, *neisseria*). La plus forte variation est à mettre à l'actif de *streptococcus mutans*, en effet la proportion *streptococcus mutans/streptococcus sanguis* dans la plaque dentaire passe de 0,6% (avant radiothérapie) à 43,8% (après radiothérapie).

Notons que l'arrêt du tabac, conseillé avant le début de la radiothérapie, peut augmenter le développement carieux. En effet, une augmentation de l'appétit peut alors être observée, et les patients vont avoir recours, plus volontiers, au grignotage. La majorité des patients atteints de cancers des VADS étant fumeurs, ces modifications diététiques concernent donc quasiment tous les patients. Le grignotage va avoir deux conséquences :

- Altération de l'HBD conduisant à une accumulation de plaque, car les patients ne pensent pas à se brosser les dents à chaque fois !
- Augmentation de l'ingestion de sucres fermentescibles. En effet, le grignotage est déjà la plupart du temps de nature sucrée (biscuits, gâteaux, friandises...), mais en plus pendant quelques mois les patients recherchent volontairement cette saveur sucrée afin de retrouver des sensations gustatives.

Perte des minéraux salivaires : chez un patient non irradié, une reminéralisation des surfaces dentaires est observée, par la formation de nouveaux cristaux d'hydroxyapatites à partir du calcium et du phosphate présents dans la salive. Malheureusement, l'irradiation des glandes salivaires diminue la production de ces deux minéraux, empêchant ainsi le renouvellement des cristaux perdus lors de la dissolution de l'émail.

Face aux conditions buccales acides entraînées par l'hyposialie, une forte dissolution des tissus minéralisés dentaire est observée, sans possibilité de reminéralisation.

L'altération définitive de la salivation sur les variations bactériennes, chimiques, immunologiques et diététiques semble donc être primordiale dans l'apparition de caries. La fréquence, la rapidité d'installation et la sévérité des caries sont directement proportionnelles à l'importance de l'hyposialie et à la diminution du contrôle de plaque.

Pour résumer, les effets indirects des rayons sont à l'origine de l'atteinte carieuse, et les effets directs sont responsables de l'incapacité de la pulpe à se défendre face à une agression infectieuse ou traumatique.

III.2. Signes cliniques ^[10,15,21,37]

Les lésions carieuses peuvent survenir spontanément dans les 4 à 6 mois qui suivent la radiothérapie externe. Elles n'épargnent aucune dent car concernent toutes les surfaces dentaires, situées ou non dans les volumes irradiés, qui sont directement en contact avec le milieu buccal.

Ces caries post-radiques se distinguent des caries habituellement décrites par leur évolution rapide et sévère, ainsi que leur localisation.

Elles évoluent en des sites peu fréquents, des surfaces lisses qui sont d'habitude protégées des caries par le flux salivaire :

- **Collets** (site le plus fréquent) : région particulièrement sensible à l'évolution carieuse de par l'accumulation de plaque (cf. Figure 13)
- **Bords libres** (bords incisifs, pointes cuspidiennes) : l'irrégularité de la surface amélaire, due à la friabilité dentaire lors des chocs occlusaux, favorise l'adhésion de plaque dentaire

Cliniquement, dans la quasi-totalité des cas, les caries débutent au niveau du collet et se propagent en encerclant la dent, pour laisser de larges pans d'émail non soutenus qui vont inévitablement se fracturer. Ainsi en quelques mois, une amputation coronaire par fracture cervicale, qui respecte la partie radiculaire de la dent, peut s'observer.



Figure 13 : Lésions carieuses cervicales

Voici quelques caractéristiques spécifiques accompagnant les caries radio-induites :

- **Diminution voire absence de sensibilité** : n'importe quelle dent peut être concernée, qu'elle soit située ou non dans le champ d'irradiation, mais ce phénomène ne touche pas forcément toutes les dents. Lors d'une carie volumineuse, voire avec exposition pulpaire, les sensations de douleurs sont atténuées et le patient peut ne pas se rendre compte de l'apparition des caries. A l'heure actuelle, la cause de cette altération de sensibilité est inconnue.
- **Coloration acquise (« dents d'ébène »)** : une coloration brunâtre ou noire des surfaces dentaires peut accompagner les caries (cf. Figure 14). C'est la conséquence du changement dans l'écosystème buccal, entraînant entre autre la colonisation dentaire par des bactéries chromogènes.
- **Abrasion** : la perte des minéraux salivaires (calcium, phosphate, fluor) rend l'émail moins résistant, il est ramolli par l'acidité. De plus, au microscope, les rayons semblent entraîner la formation de lacunes à la jonction émail-dentine. Ces deux phénomènes font que lors de chocs occlusaux, une perte de larges plages d'émail est observée. Les surfaces dentaires (bords incisifs, pointes cuspidiennes) à l'origine arrondies deviennent tranchantes (cf. Figure 15).



Figure 14 : Dents d'ébène



Figure 15 : Abrasion des bords libres incisifs

III.3. Moyens de prévention [10,17,21,22,32,34,38,42]

La carie post-radique peut mener à une nécrose pulpaire et aboutir à une complication majeure, l'ORN. Le meilleur moyen de maintenir une denture saine serait de prévenir l'hyposialie, seulement le chirurgien-dentiste ne peut en aucun cas empêcher l'irradiation des glandes salivaires.

En revanche, il peut prévenir les effets directs des rayons sur les dents en réalisant des gouttières de protection plombées, à placer sur les arcades dentaires pendant les irradiations. Seulement ce moyen de prévention est peu utilisé.

Le chirurgien-dentiste agit donc surtout sur la prévention des effets indirects des rayons sur les dents. Il agit non seulement par des soins au cabinet dentaire, mais aussi et surtout en enseignant les mesures d'une HBD méticuleuse que le patient devra effectuer quotidiennement.

Prévention par le chirurgien-dentiste :

- **Consultations pré-radiothérapeutiques** : détartrage, réalisation des gouttières porte gel fluoré, réalisation de soins restaurateurs en cas de lésion carieuse ou de restauration insuffisante (possible source de récurrence carieuse).
- **Consultations de contrôle régulières (tous les 3 à 6 mois)**: contrôle du port des gouttières, examen dentaire (clinique et radiographique) pour déceler toute carie débutante, détartrage, séances de fluoro-prévention par application de vernis fluoré.

Prévention par le patient :

- **Élimination de la plaque après chaque repas**: par un brossage régulier (brosse à dent souple et brossettes interdentaires) et par l'utilisation de bains de bouche (bicarbonate de sodium)
- **Renforcement de l'émail** : fluoro-prophylaxie par gouttière et par brossage
- **Traitement symptomatique de l'hyposialie** : salive artificielle +/- stimulant salivaire
- **Encadrement diététique** : nourriture plus équilibrée (moins sucrée), évitant le grignotage
- **Mécanothérapie** : éviter l'installation d'une LOB qui pourrait entraver l'HBD

La flore cariogène peut-être contrôlée par une HBD maîtrisée, l'émail dentaire peut être renforcé grâce au fluor. Les applications topiques de gel fluoré, via les gouttières porte gel fluoré, sont la méthode de choix car l'application de gel directement au contact de la surface dentaire rend ce geste particulièrement efficace. L'hyposialie étant définitive, la susceptibilité aux caries est irréversible et la fluoro-prophylaxie est à réaliser à vie.

Fluoration par gouttière : Elle consiste en l'application, après s'être soigneusement brossé les dents, d'un gel fortement concentré en fluor (Fluocaril bifluoré 2000 Gel dentaire®). Pour que l'application soit la plus efficace possible, le chirurgien-dentiste confectionne des gouttières en vinyle thermoformées, supports pour le gel fluoré. Il s'agit du négatif de l'arcade dentaire du patient, son adaptation très précise est garante d'une juste répartition du gel sur l'ensemble des surfaces dentaires, notamment aux collets (la gouttière recouvre la gencive adhérente sur 3 à 4 mm).

L'apport de fluor entraîne un échange hétéroionique rapide (F⁻ pour OH⁻) au sein de l'émail sans perturbation significative de son architecture. Ainsi, l'hydroxyapatite de l'émail est transformée en fluoroapatite, beaucoup plus résistante à l'attaque acide carieuse. Le gel doit être appliqué 5 à 10 mn grâce aux gouttières porte-gel, délai nécessaire et suffisant pour obtenir la saturation de l'émail en fluor.

Le fluor protège l'émail de la dissolution, en effet la valeur du pH critique pour l'hydroxyapatite est de 5,5 alors que celle de la fluoroapatite est de 4,6. Néanmoins, cette transformation est réversible et ne dure que 24h, c'est pourquoi la saturation doit être renouvelée tous les jours et à vie !

Il est conseillé de débiter le port des gouttières dès le début de la radiothérapie, seulement parfois le produit a tendance à brûler les muqueuses inflammées. Dans ce cas le port des gouttières pourra commencer après la radiothérapie.

Fluoration par brossage : Après chaque repas, l'utilisation d'un dentifrice à base de fluorure de sodium (Fluodontyl 1350®) permet de compléter la fluoration par gouttière. Les dentifrices fluorés permettent de ressaturer les couches superficielles de l'émail, qui ont tendance à rapidement se déminéraliser.

Depuis quelques années, des études portent sur une nouvelle famille de dentifrice fluoré qui pourrait permettre d'obtenir une reminéralisation de la surface dentaire. C'est le cas par exemple de Papas et coll. ^[32] (2008) et de Walker et coll. ^[42] (2010) qui ont chacun réalisé une étude comparative entre un dentifrice fluoré conventionnel (à base de fluorure de sodium) et un dentifrice reminéralisant (contenant du fluor, du calcium et du phosphate). En plus de renforcer la dent contre les attaques acides en transformant les hydroxyapatites de l'émail en fluoroapatites, ce dentifrice apporte les minéraux nécessaires à la précipitation de nouveaux cristaux de fluoroapatite. Les différents auteurs ont observé qu'il y avait un bénéfice significatif dans la prévention carieuse en utilisant, en complément des gouttières fluorées, un dentifrice reminéralisant plutôt qu'un dentifrice fluoré conventionnel.

A ce jour, ces dentifrices reminéralisants (Clinpro 5000®, Sensodyne Nupro 5000®) n'ont pas encore fait preuve de leur efficacité (les études de Papas et coll. ^[32] et de Walker et coll. ^[42] sont, par exemple, de niveau de preuve 2) et sont encore peu répandus en France. Ainsi, pour le moment, il est préférable de continuer à prescrire des dentifrices à base fluorure de sodium.

La fluoration par gouttière et par brossage saturant théoriquement tout l'émail, l'apport supplémentaire de fluor par bain de bouche n'a pas grande utilité. Les bains de bouche à base de bicarbonate de sodium sont préférés car agissent autrement sur la prévention de la carie (augmentation du pH salivaire).

A noter l'importance des brossettes interdentaires pour compléter l'élimination de la plaque au niveau des collets, là où la brosse ne passe pas.

L'efficacité de cette stratégie de prévention, si elle est réalisée minutieusement, repose sur la complémentarité de l'ensemble de ces mesures d'hygiène. En effet elles préviennent chacune des causes de la carie :

- Lutter contre le déséquilibre de la flore : bicarbonate de sodium
- Eviter l'accumulation de plaque : brossage dentaire, nettoyage mécanique par un flux liquide (bicarbonate de sodium, stimulant salivaire)
- Eviter l'apport de sucres fermentescibles : encadrement diététique
- Renforcer l'émail face à l'attaque acide : fluoration par gouttière et par brossage
- Apport de minéraux pour la reminéralisation : en voie de développement via les dentifrices fluorés reminéralisants

Néanmoins dans certains cas cette stratégie préventive doit être modifiée en remplaçant le port des gouttières fluorées par un brossage fluoré. En effet parfois le port de gouttière est impossible (LOB très sévère, réflexes nauséux), et dans d'autres cas la réalisation d'une gouttière est compliquée par l'évolution constante de la denture (chez l'enfant ou dans les périodes de soins dentaires).

En règle générale, le remplacement des gouttières par un brossage avec une pâte dentifrice hautement fluorée n'est pas recommandé, et doit donc être indiqué en dernier recours. Le patient risque de banaliser le geste du brossage qui risque de devenir insuffisant. En effet, pour être efficace, il faut réaliser un double brossage : le premier (d'une durée de 3mn) a pour but de nettoyer correctement les surfaces dentaires, le second (d'une durée équivalente) apporte le fluor nécessaire pour la saturation de l'émail. Ce double brossage sera à réaliser deux fois par jour.

IV. AFFECTIONS PARODONTALES

IV.1. Pourquoi ? ^[21,24,34,37]

L'hypothèse, selon laquelle le déséquilibre de la flore buccale entraînerait l'apparition et la prolifération de bactéries parodontopathogènes, est régulièrement évoquée dans la littérature. Elle est cependant controversée.

Leung et coll. ^[24] (1998) ont noté la présence, au sein de la plaque sous-gingivale, de microorganismes habituellement exo-buccaux. Ces bactéries sont habituellement retrouvées aussi bien au niveau de la peau (*pepto-streptococcus prevotii*, *propionibacterium granulosum*) qu'au niveau du tube digestif (*eubactérium aérofaciens*, *fusobacterium mortiferum*, *fusobactérium varium*). A ce jour, il n'a cependant toujours pas été prouvé que ces bactéries aient un effet parodontopathogène. De plus, les bactéries de la plaque habituellement impliquées dans les maladies parodontales (*actinomyces*, *porphyromonas*, *prevotella*) ont été retrouvées, dans cette étude, dans les mêmes proportions que chez un patient non irradié.

Il n'a donc pas encore été prouvé que le déséquilibre de la flore buccale, provoqué par l'acidité salivaire, favorise l'apparition de maladies parodontales.

La susceptibilité aux affections parodontales serait plutôt liée à :

- **l'hypovascularisation radio-induite** : l'ischémie locale réduit les capacités de défense du parodonte et l'activité de remodelage de l'os de soutien
- **l'accumulation de plaque** : favorisée par la sécheresse buccale et l'altération de l'HBD (volontaire ou entraînée par une LOB sévère)

Paradoxalement, même si la susceptibilité aux affections parodontales est majorée chez le patient irradié, leur fréquence ne semble pas sensiblement plus élevée par rapport à la population générale.

Les maladies parodontales ne sont toutefois pas à négliger, car toute infection du parodonte est capable de diffuser et d'être à l'origine d'une ORN.

IV.2. Signes cliniques ^[5]

Lors de chaque consultation, le parodonte doit être examiné. Ainsi, sont parfois observables :

- des saignements gingivaux (gingivite)
- des pertes d'attaches parodontales : poches, récession gingivale, alvéolyse
- des ulcérations
- des mobilités et pertes dentaires

Seule la susceptibilité aux affections parodontales est augmentée chez les patients ayant bénéficié d'une radiothérapie de la tête et du cou, mais les signes cliniques restent les mêmes que pour une maladie parodontale chez un patient non irradié. C'est pourquoi ces signes cliniques ne seront pas davantage développés.

IV.3. Moyens de prévention ^[21,34,35,37]

La parodontite marginale ou apicale pouvant entraîner une ORN septique, il est important de prévenir son apparition. Un assainissement parodontal pré-radiothérapique est indispensable :

- Motivation à l'arrêt du tabac (facteur de risque des maladies parodontales)
- Détartrage systématique, et surfaçage radiculaire si nécessaire et si la cicatrisation peut être rapide (poches inférieures à 5mm)
- Correction des restaurations débordantes (couronnes, amalgames, composites), éléments rétenteurs de plaque
- Motivation au contrôle de plaque
- Enseignement d'une mécanothérapie

Puis visite de contrôle régulière pendant lequel un assainissement parodontal sera systématiquement effectué :

- Répéter les règles d'HBD à chaque consultation jusqu'à la fin de la vie, car la capacité de guérison parodontale est irréversiblement réduite
- Détartrages et polissages avec des cupules et une pâte à polir sans pierre ponce
- Irrigation du sulcus à la chlorexidine si nécessaire : permet de contrôler les potentiels pathogènes parodontaux

V. OSTEORADIONECROSE

V.1. Pourquoi ? [3,5,9,10,17,34,37]

L'ostéoradionécrose (ORN) est liée à un échec de cicatrisation du tissu osseux. Elle constitue la complication la plus préjudiciable pour la qualité de vie du patient, car son traitement chirurgical entraîne des séquelles esthétiques et fonctionnelles. Heureusement, elle devient de plus en plus rare avec le temps, sa fréquence actuelle est comprise entre 1 et 5% des patients bénéficiant d'une irradiation des VADS.

L'irradiation induit des changements au sein des tissus :

- **Hypovascularité** : comme déjà expliqué, les fortes doses d'irradiation entraînent une fibrose des parois vasculaires, voire la destruction des vaisseaux les plus fragiles. Une ischémie apparaît, diminuant ainsi l'apport d'oxygène, de nutriments et de cellules souches au tissu osseux.
- **Hypoxie** : l'hypovascularisation réduit considérablement l'apport d'oxygène aux tissus, source indispensable pour la production d'énergie et donc le bon fonctionnement cellulaire.
- **Hypocellularité** : les radiations ionisantes sont responsables de lésions immédiates par mort cellulaire, et de lésions tardives en rapport avec des troubles de la vascularisation.

Le tissu osseux irradié subit 3 phases successives distinctes :

La 1^{ère} phase consiste en la perte rapide des cellules osseuses radiosensibles (ostéoblastes, ostéocytes, cellules souches mésenchymateuses). Les ostéoclastes étant beaucoup plus résistants face aux rayons, une rupture de l'équilibre entre formation et résorption osseuse est observée, ce qui déclenche une réaction de type ostéoporose.

La 2^e phase consiste en le renouvellement, après plusieurs mois, des cellules initialement détruites. Il faut attendre 3 à 6 mois avant que de nouvelles cellules souches arrivent via la circulation sanguine et que ces dernières se différencient en ostéoblastes. Durant cette période, le tissu osseux retrouve sa capacité de régénération, il peut être considéré comme « sain ».

La 3^e phase, définitive, consiste en la perte progressive de toutes les cellules osseuses (ostéoclastes y compris), directement liée à l'apparition de la fibrose vasculaire. L'ischémie entraîne non seulement la mort des cellules souches locales (absence de nutriments et d'oxygène) mais empêche également leur remplacement par de nouvelles cellules souches. L'os est ainsi définitivement privé de renouvellement cellulaire, la perte lente et progressive des cellules mène à une dévitalisation irréversible du tissu osseux. Toute lésion osseuse ne sera donc pas renouvelée par du tissu osseux, mais par du tissu fibreux cicatriciel. En effet, à l'inverse des cellules osseuses, les fibroblastes radio-stimulés s'auto-entretiennent et peuvent donc survivre même en cas d'ischémie.

Ce stade correspond à une « dystrophie osseuse » où l'os est fragilisé et fortement susceptible de développer une nécrose ultérieure. L'ORN est une ostéite, c'est-à-dire une inflammation survenant sur un os préalablement irradié, qui évoluera inévitablement vers la nécrose. L'ORN est soit spontanée, soit liée à une infection :

- L'ORN peut parfois se développer spontanément. Selon Marx ^[10] (1983), cette forme d'ORN serait liée à certains facteurs favorisants issus de la radiothérapie, et notamment une faute technique par surdosage, entraînant une inflammation locale et une nécrose qui s'étend. Néanmoins peu d'articles traitent de cette forme d'ORN, qui reste à l'heure actuelle encore assez méconnue.
- Dans la majorité des cas, il faut attendre que l'ischémie soit confrontée à une infection pour que la nécrose osseuse ne se déclenche, l'ORN est dans ce cas considérée comme bifactorielle. Ici, les perturbations du métabolisme et de l'activité cellulaire, engendrées par l'irradiation du tissu osseux, demeurent latentes et asymptomatiques pour se révéler ultérieurement, parfois plusieurs années après la fin de l'irradiation. Le facteur déclenchant infectieux peut être lié à une **nécrose pulpaire**, une **maladie parodontale**, une **avulsion dentaire** ou encore une **effraction de la barrière muqueuse avec mise à nu de l'os** (traumatisme d'origine prothétique ou dentaire, geste chirurgical telle une biopsie).

Il existe un certain nombre de facteurs favorisant la susceptibilité de l'os à développer une nécrose, que celle-ci soit spontanée ou d'origine infectieuse :

- **Une dose totale élevée** : en fractionnement classique, la valeur seuil pour la mandibule est estimée aux alentours de 65 Gy. Sous cette dose il y a peu de cas d'ORN (car l'os peut conserver sa capacité de remodelage et de régénération), mais à partir de 65 Gy, plus la dose augmente et plus le risque s'accroît.
- **Une association chirurgie-radiothérapie** : la chirurgie pré-radiothérapique peut parfois altérer la vascularisation locale.
- **Une association radiothérapie externe-curiethérapie** : notamment si la curiethérapie interstitielle est réalisée au voisinage de la mandibule sans protection plombée.
- **Un site tumoral à proximité de l'os**
- **Un délai insuffisant entre avulsion dentaire et radiothérapie** : il faudrait ne pas démarrer le traitement trop tôt, et attendre la cicatrisation osseuse et muqueuse.
- **Un terrain fragile (altération de la réponse immunitaire)**: âge, malnutrition, diabète déséquilibré, VIH, stress/anxiété, tabac/alcool.

Tous ces facteurs favorisants diminuent les capacités de défense de l'os face à un traumatisme, et peuvent donner une indication sur le risque qu'un geste chirurgical pourrait entraîner.

V.2. Signes cliniques ^[3,5,9,37]

Où ? Les ORN sont principalement observées à la mandibule (dans approximativement 85% des cas), compte tenu non seulement d'une fréquence moins élevée de tumeurs au maxillaire, mais surtout de différences anatomo-physiologiques entre les deux os :

- Il existe une vascularisation plus importante au maxillaire (dense et anastomosée), alors que la mandibule est vascularisée uniquement par l'artère alvéolaire inférieure, hormis dans la région mentonnière où elle est suppléée par une branche de l'artère faciale (artère sous-mentale). C'est pourquoi l'ORN est surtout visible au niveau des secteurs postérieurs mandibulaires.
- Contrairement au maxillaire qui a des corticales fines et qui est riche en os spongieux, la mandibule contient plus d'os compact (teneur supérieure en minéraux), ce qui la rend capable de générer une augmentation de la dispersion électronique, et par la suite, d'accroître la dose absorbée.

Quand ? En général, l'ORN se déclare entre 1 et 3 ans après la radiothérapie. Néanmoins le délai est variable, des ORN peuvent tout aussi bien apparaître au bout de quelques semaines qu'après 10 ans :

L'ORN précoce, survenant dans les semaines ou les mois suivant l'irradiation, est rare. C'est une réaction qui est en général imputable à une faute technique (surdosage, non respect du délai de cicatrisation alvéolaire, chirurgie pré-radiothérapique traumatisante). Il peut s'agir d'une ORN spontanée, ou d'une ORN faisant suite à une réaction aiguë (radioépidermite, radiomucite) s'aggravant par surinfection.

L'ORN tardive, qui par définition survient après 10 mois post-radiothérapie, est plus fréquente. Parfois spontanée, l'ostéite se déclenche malgré tout principalement à la suite d'un traumatisme (extraction dentaire, prothèse blessante...) provoquant une effraction muqueuse.

Comment ? Dans la grande majorité des cas, le premier signe clinique de l'ORN consiste en une effraction muqueuse intra-orale (l'effraction cutanée est plus rare). Il s'agit d'une ulcération qui fera office de porte d'entrée infectieuse.

Cette plaie s'étend alors en largeur et en profondeur, avec mise à nue de l'os dévitalisé. La dénudation osseuse s'installe à contours irréguliers et à fond grisâtre laissant apparaître un os blanc jaunâtre de consistance plus ou moins dure (cf Figure 16). A la radiographie, des zones transparentes (ostéolyses plus ou moins étendues et mal délimitées) et des zones de condensation peuvent être observées.

Même si la plaie s'agrandit cliniquement, l'évolution de l'ORN sera surtout visible radiologiquement. En effet, l'ostéolyse s'étend progressivement horizontalement et verticalement (vers le bord basilaire), de manière impressionnante (cf. Figure 17). Dans les cas sévères, l'extension de la nécrose peut conduire à une fracture mandibulaire, à plus ou moins long terme, à la suite de contraintes mécaniques.

La phase initiale de l'ORN est la plupart du temps asymptomatique, mais elle s'accompagne progressivement de douleurs ne cédant pas aux antalgiques usuels. Elle s'accompagne également de phénomènes inflammatoires et infectieux au niveau des tissus péri-mandibulaires à type de cellulite ; la muqueuse devient alors inflammée et oedématiée. Dans les cas sévères, une fistule intra-buccale ou cutanée apparaît.

La cellulite s'accompagne de fièvre et majore la constriction des mâchoires, ce qui altère inexorablement l'état général du patient par dénutrition.



Figure 16 : Exposition osseuse mandibulaire caractéristique d'une ostéoradionécrose (Sciubba et Goldenberg, 2006)



Figure 17 : Stade très avancé d'une ostéoradionécrose de l'angle mandibulaire droit (Haddad-Roche et Agbo-Godeau, 2011)

L'ORN est donc caractérisée cliniquement par une ulcération, sans gravité particulière en apparence mais qui ne cicatrise pas. Si une plaie atone persiste depuis plus de 6 mois, le chirurgien-dentiste doit cependant évoquer deux possibilités diagnostiques : une ORN ou une récurrence tumorale. Pour faire le diagnostic différentiel, le patient sera adressé à un chirurgien ORL qui réalisera une biopsie. Si ce test révèle une récurrence carcinomateuse, une prise en charge anti-tumorale sera alors programmée.

V.3. Moyens de prévention [3,9,10,14,17,21,23,33,37,38]

Il est recommandé, d'après les données de la littérature, de ne pas délivrer plus de 65Gy sur un volume significatif mandibulaire, en fractionnement classique. Néanmoins l'impact délétère de l'ORN est bien inférieur au bénéfice d'une dose plus élevée dans le cadre d'un traitement à visée curative. Il faut donc agir autrement pour prévenir l'ORN.

La prévention de l'ORN porte sur 3 points :

- Un enseignement des règles d'hygiène de vie (motivation à l'arrêt du tabac et de l'alcool, encadrement diététique), d'HBD (fluoro-prophylaxie, motivation au contrôle de plaque) et de mécanothérapie
- Une remise en état bucco-dentaire avant radiothérapie
- Un suivi odontologique semestriel à vie

V.3.a. Enseignement aux patients des mesures préventives quotidiennes

Les règles d'hygiène de vie, d'HBD et de mécanothérapie ont déjà été détaillées précédemment, et ont pour objectif de maintenir une denture stable et un parodonte sain afin d'éviter toute chirurgie, et notamment une extraction post-radiothérapique.

Cette prise en charge personnelle sera à débiter avant même la radiothérapie et à poursuivre à vie, car malheureusement la susceptibilité osseuse à développer une ORN est irréversible. Une coopération minutieuse de la part du patient est donc indispensable.

La prévention de l'ORN dépend en grande partie de la participation active du patient dans sa vie quotidienne. Il est donc important de l'informer des complications bucco-dentaires que risque d'engendrer la radiothérapie, et de le sensibiliser à l'importance de ces mesures de prévention. La réceptivité du patient vis-à-vis des conseils d'observance influencera la remise en état bucco-dentaire pré-radiothérapique.

V.3.b. Remise en état bucco-dentaire pré-radiothérapique

La prise en charge bucco-dentaire précoce concerne en pratique toutes les dents, mais nous allons surtout nous intéresser, dans le cadre de la prévention de l'ORN, aux dents situées dans le champ d'irradiation. L'objectif est d'éliminer toute source potentielle d'infection (foyer infectieux apical d'origine endodontique, maladie parodontale, traumatisme muqueux...) et d'éviter une extraction post-radiothérapique en territoire irradié.

Le risque d'ORN est 2 à 3 fois plus élevé chez les patients dentés que chez les édentés, il faut donc être très prudent en ce qui concerne la conservation dentaire.

Il y a 30 ans, les dents situées dans le champ d'irradiation étaient systématiquement extraites. Les progrès apportés aussi bien en radiothérapie qu'en odontologie (notamment la fluoro-prophylaxie) ont modifié la stratégie du chirurgien-dentiste. Désormais la décision d'extraire ou de conserver une dent sera fonction de l'état bucco-dentaire initial et de la réceptivité du patient à l'intérêt des mesures d'hygiène (et notamment la fluoruration et l'arrêt de l'intoxication alcool-tabagique). Cette décision ne suit donc aucune règle universellement reconnue, et reste dépendante de l'appréciation du chirurgien-dentiste.

Si le patient est motivé, seules les dents à risque doivent être extraites, dans la mesure où elles ne sont pas conservables à court terme (délabrement trop important) ou nécessitent une intervention trop importante (restauratrice, parodontale, endodontique). Les dents conservées peuvent bénéficier, si besoin, de soins pour éliminer les sources potentielles d'infection (assainissement parodontal, traitement carieux, traitement endodontique, réfection des restaurations déficientes) ou pour corriger les sources de traumatisme (polissage dentaire et/ou prothétique), sous condition que ces soins ne retardent pas le début de la radiothérapie.

Néanmoins, malgré une vision actuelle moins radicale, les patients bénéficiant d'une radiothérapie de la tête et du cou présentent fréquemment une hygiène bucco-dentaire négligée, une forte intoxication alcool-tabagique, et une faible motivation à appliquer les règles d'hygiène conseillées. L'extraction de toutes les dents situées dans le champ d'irradiation reste donc, encore aujourd'hui, parfois inévitable.

L'extraction dentaire doit respecter certaines règles :

- En un seul temps : peut nécessiter une anesthésie générale si extractions nombreuses
- Curetage minutieux des foyers infectieux (d'origine endodontique ou parodontale)
- Régularisation des crêtes osseuses : pas d'épine irritative pour la muqueuse
- Respecter un délai de 3 semaines entre l'extraction et le début de l'irradiation, afin de permettre une bonne cicatrisation muqueuse. La cicatrisation sera d'autant plus rapide que l'extraction sera atraumatique et que les sutures des lambeaux seront hermétiques.

Même si l'attitude hors du champ d'irradiation est beaucoup plus conservatrice, un assainissement est également nécessaire pour prévenir toute possibilité de diffusion d'infection.

La concertation entre chirurgien-dentiste et radiothérapeute est indispensable, non seulement pour savoir quelles dents sont situées dans le champ d'irradiation, mais également pour que le début de la radiothérapie puisse respecter le délai de cicatrisation.

Les bonnes pratiques concernant la mise en état de la cavité buccale avant irradiation cervico-faciale restent toujours un compromis entre risque d'ORN et qualité de vie du patient.

V.3.c. Suivi odontologiques à vie

Des visites de contrôle régulières sont indispensables pour faire un examen clinique minutieux et pour réexpliquer systématiquement les mesures de prise en charge personnelle. Une consultation dentaire est nécessaire tous les 3 mois durant la première année suivant la fin de l'irradiation, tous les 4 mois la deuxième année, puis tous les 6 mois à vie.

Ces RDV doivent être suffisamment fréquents pour pouvoir détecter et soigner toute lésion débutante.

L'apparition, par exemple, de nouvelles caries est majoritairement due à un arrêt du port des gouttières fluorées, le plus souvent à cause d'un manque d'observance. Il est alors important de remotiver le patient.

Côté soins, un assainissement parodontal par détartrage sera systématiquement réalisé, toute source d'irritation dentaire (l'émail friable est source de traumatisme) et prothétique sera corrigée, et toute lésion carieuse débutante sera traitée (éviter les composites qui présentent un risque de rétention de plaque et de récurrence carieuse).

Ces mesures préventives sont censées assurer le maintien d'un bon état dentaire et parodontal. Malgré tout, le chirurgien-dentiste est parfois confronté à des caries très importantes (avec ou sans infection apicale) ou des atteintes parodontales sévères. L'extraction, bien que redoutée car source potentielle d'infection, est donc parfois envisagée. Néanmoins le traitement endodontique peut représenter, dans certains cas, une alternative très intéressante.

Dans le cas de caries très importantes, plutôt que d'extraire la dent, il peut être préférable de la mettre à plat (pour éviter toute irritation) et de conserver la racine via un traitement endodontique (cf. Figure 18). Ce traitement est intéressant car il permet d'éviter l'extraction, de plus la conservation des racines pourra servir de point d'appui prothétique.

Il faut au préalable évaluer la faisabilité de l'endodontie, notamment repérer une aberration anatomique radiculaire compromettant la réussite du traitement. L'endodontie n'est pas non plus indiquée en présence d'une image apicale, car il faut supprimer cette infection au plus vite.

Ce traitement devra être réalisé avec le plus de précautions possibles en regard de la fragilité des tissus péri-apicaux :

- Etude minutieuse radiologique (pas d'image apicale infectieuse ni d'aberration anatomique)
- Couverture antibiotique (amoxicilline + acide clavulanique) pendant 10 jours si la dent est infectée, sinon antibioprophylaxie (amoxicilline) par une prise unique 60 mn avant intervention
- Anesthésie sans vasoconstricteurs: locorégionale si possible, les intra-septales et intra-ligamentaires sont à proscrire
- Mise en place d'une asepsie rigoureuse
- Eviter une perforation, une fracture instrumentale ou un dépassement



Figure 18 : Conservation de 44 et 45 par dépulpage et mise à plat

Malheureusement, il est parfois indispensable d'avoir recours à l'extraction, lorsqu'un traitement de l'organe dentaire a échoué, lorsqu'il est contre-indiqué ou qu'il n'est pas réalisable. Il est important de connaître les paramètres de la radiothérapie (dose, techniques associées...), qui permettent d'estimer si le risque de développer une ORN est important.

La réalisation d'avulsions dentaires en zone irradiée est un geste qui peut être lourd de conséquence, il doit donc répondre à une indication de nécessité absolue et respecter certaines règles de précaution :

- Anesthésie : loco-régionale, générale, ou locale en dernier recours
- Asepsie rigoureuse
- Extraction atraumatique : éviter les alvéolectomies et les fractures de l'alvéole
- Curetage alvéolaire minutieux, régularisation des crêtes osseuses
- Hémostase locale : mise en place d'éponges hémostatiques et/ou de colle biologique dans l'alvéole, réalisation de sutures hermétiques. L'objectif est d'isoler complètement l'alvéole du milieu buccal.
- Prescription de bains de bouche antiseptiques à base de chlorexidine (Paroex®), à utiliser matin/midi/soir après chaque brossage jusqu'à la cicatrisation muqueuse complète (3 semaines en général).
- Antibiothérapie systématique (amoxicilline + acide clavulanique) à débiter 2 jours avant l'intervention et à poursuivre jusqu'à la cicatrisation muqueuse complète.
- Dans le cas d'extractions dentaires multiples (à partir de 3-4 dents), mise en place d'une sonde naso-gastrique pendant 10 jours pour éviter le passage alimentaire sur les fils de suture, ce qui nécessite un séjour hospitalier.

Certains auteurs préconisent également des séances d'oxygénothérapie hyperbare pré et post-opératoires pour limiter l'hypoxie tissulaire, néanmoins c'est une technique lourde, coûteuse et qui n'a pas encore fait preuve de son efficacité ^[23, 33, 38].

V.4. Faut-il interdire la pose d'implants ? [10,16,28,35,38,41]

En chirurgie-dentaire générale, les implants sont de plus en plus utilisés pour la réhabilitation prothétique, et les patients irradiés ont légitimement le droit, eux aussi, au confort qu'ils peuvent apporter en terme de qualité de vie. Les implants sont d'ailleurs d'autant plus intéressants que l'hyposalivation radio-induite diminue l'adhésion des prothèses aux muqueuses intrabuccales.

Néanmoins la pose d'implant dans le champ d'irradiation a toujours représenté une crainte chez les chirurgiens-dentistes et les radiothérapeutes. Il y a une trentaine d'années les implantations en territoire irradié étaient considérées comme une contre-indication absolue. Depuis, avec une meilleure connaissance des mécanismes physiopathologiques de l'ORN, les mentalités ont changé.

Diverses études [16,28,35,38,41] ont démontré que malgré les fortes doses d'irradiation curatives (60-70 Gy) il est possible, sous certaines conditions, de poser un implant en terrain irradié. La réussite de la pose d'implant, en terme d'ostéointégration et d'absence de complication infectieuse, repose néanmoins sur 3 conditions :

- **L'observance du patient** : une hygiène irréprochable est nécessaire pour éviter une péri-implantite, source potentielle d'ORN. Il faut être sûr que le patient ait compris l'intérêt des mesures d'hygiène, et notamment en ce qui concerne l'arrêt du tabac. Le maintien de l'intégrité des tissus mous par le patient est primordial dans le succès implantaire.
- **Le délai après radiothérapie** : l'implantation doit se dérouler entre 6 mois et 2 ans post-radiothérapie, car c'est le seul intervalle de temps durant lequel l'os a une capacité de régénération, ce qui lui permet non seulement d'ostéointégrer l'implant mais également de se défendre face au traumatisme chirurgical. Avant 6 mois, les cellules ostéogénatrices détruites par les rayons ne sont pas encore suffisamment renouvelées. Après 2 ans, ces cellules disparaissent progressivement à cause de l'ischémie. Il semblerait que la capacité d'intégration osseuse optimale se situe aux alentours de 12 mois.
- **Le protocole opératoire** : à l'instar de l'extraction dentaire, la pose d'implants nécessite de prendre des précautions drastiques :
 - Anesthésie : générale, loco-régionale, ou locale en dernier recours
 - Asepsie rigoureuse
 - Incision gingivale minimale
 - Rotation lente des forets
 - Irrigation avec une solution physiologique saline à la température de 5°C
 - Prescription d'antibiotiques et de bains de bouche à base de chlorexidine jusqu'à cicatrisation muqueuse complète (3 semaines en général)
 - Surveillance rigoureuse et régulière (examen clinique et radiographique)
 - Attendre au moins 4 mois avant la mise en charge prothétique des implants

Guyot et Hugentobler ^[16] ont réalisé, en 2009, une méta-analyse (niveau de preuve 1) de 21 séries de cas implantés sur un terrain irradié de 1989 à 2006, représentant 710 patients et 2493 implants. En moyenne, l'ensemble de ces séries a révélé un succès implantaire à 10 ans de 87,8% (contre une moyenne générale de 98% en territoire non irradié), ainsi qu'un taux d'ORN de 1,3 % (à l'heure actuelle le taux d'ORN est estimé compris entre 1 et 5%). En revanche, aucun chiffre n'a été donné en ce qui concerne la survie des patients.

Même si ces résultats sont à prendre avec du recul vu que les 710 patients n'ont ni bénéficié du même traitement radiothérapique (dose, fractionnement, traitements associés...), ni du même protocole opératoire, la pose d'implants ne semble cependant pas augmenter le risque d'ORN. Et même si le pronostic implantaire est plus faible que sur un os non irradié, du fait d'une ostéointégration de moins bonne qualité, son taux reste cependant très acceptable.

Si les 3 conditions citées précédemment sont réunies, alors l'irradiation à forte dose ne représente en aucun cas une contre-indication à l'implantation (notion de bénéfice/risque). L'implant en territoire irradié représente donc une possibilité thérapeutique pour le patient. Le chirurgien-dentiste a pour obligation de proposer cette solution prothétique au patient lors de la stratégie de remise en état bucco-dentaire pré-radiothérapique, car une fois l'ischémie installée, la pose d'implant sera définitivement contre-indiquée. Ne pas évoquer la possibilité implantaire avec le patient, pendant que celle-ci est encore réalisable, relève de la faute professionnelle.

PARTIE 4 :
EVOLUTION DE LA RADIOTHERAPIE

Comme toutes les stratégies thérapeutiques, la radiothérapie a toujours fait l'objet de recherches, afin d'en améliorer les résultats et la tolérance. Ainsi, dans les années 1970, les radiothérapeutes ont notamment testé de nouveaux schémas de fractionnement (hypofractionnement, hyperfractionnement), mais ont vite réalisé que de cette manière, la diminution de la toxicité des tissus s'obtenait au détriment d'une prolifération tumorale entre chaque séance, et inversement. Le fractionnement était donc une question de compromis entre efficacité thérapeutique et confort du patient.

Les chercheurs tentent, depuis, de trouver de nouvelles méthodes de traitement, permettant de limiter les complications tout en conservant la même efficacité thérapeutique (voire en l'augmentant, si possible).

A l'heure actuelle, la radiothérapie à modulation d'intensité et les thérapeutiques ciblées représentent les deux axes de recherche privilégiés.

I. RADIOTHERAPIE CONFORMATIONNELLE A MODULATION D'INTENSITE [1,3,15,23,27,36]

Grâce au développement de l'informatique, de l'imagerie et des équipements, la radiothérapie externe a fait des progrès importants ces dernières années :

- **Image volumétrique pour planifier** : désormais, la zone tumorale cible et les zones de tissus sains considérés comme « à risque » sont délimités en trois dimensions grâce à l'utilisation du scanner. Les méthodes modernes d'imagerie permettent une bien meilleure évaluation des volumes cibles (et notamment de l'extension tumorale) que la simulation fluoroscopique en deux dimensions utilisée auparavant.
- **Amélioration de la vérification des traitements délivrés** : le fait de délivrer des rayons dans une zone précise oblige à ce que le patient soit exactement dans la même position lors de chaque séance. L'utilisation d'un masque thermoformé avait succédé au tatouage cutané. Pour déterminer cette position, il est désormais possible d'utiliser des alignements lasers afin de repositionner le patient en trois dimensions.

Les nouvelles techniques d'irradiation profitent des progrès réalisés en imagerie trois dimensions pour émettre plusieurs faisceaux d'irradiation, issus d'angles différents, qui convergent vers la zone tumorale. Cette distribution volumétrique des rayons, contrôlée par ordinateur, permet d'envelopper la tumeur cible (selon sa forme et son volume) et de réduire les doses délivrées aux tissus sains. Pour augmenter la précision, l'intensité des rayons peut ne pas être uniforme, ce qui permet un plus grand contrôle des doses délivrées. C'est ce processus qui définit la « radiothérapie conformationnelle à modulation d'intensité ».

Ces appareils permettent de programmer l'orientation des rayons et la dose délivrée dans chaque volume. Les doses élevées sont concentrées dans un volume comprenant la lésion tumorale et une légère marge de sécurité (compris entre 1,5 et 2 cm), les tissus environnant recevant une dose inférieure à leur seuil de tolérance. Le radiothérapeute peut même se permettre d'augmenter les doses sur la zone tumorale, afin d'améliorer l'efficacité du traitement, sans que cela n'ait de conséquence sur les tissus sains environnants.

Différentes études de niveau de preuve 2 ^[3,36] ont noté une diminution de l'incidence de la xérostomie, de la LOB ou encore de l'ORN avec cette technique d'irradiation.

La radiothérapie conformationnelle à modulation d'intensité remplit donc les deux objectifs recherchés, à savoir, allier confort et efficacité thérapeutique. C'est une technique assez récente, qui se développe de plus en plus depuis 10 ans. Le seul problème est qu'il s'agit d'un appareillage relativement onéreux, et qui n'est pas donc pas présent dans tous les centres de radiation. Dans un avenir proche, l'objectif prioritaire est donc de faire en sorte que tous les centres d'oncologie en soient pourvus.

II. THERAPEUTIQUES CIBLEES ^[1,11,18,23,27,29]

De nombreuses molécules ont été testées en complément de la radiothérapie, dans l'optique d'améliorer le contrôle anti-tumoral ou de diminuer la toxicité des tissus sains, mais peu d'entre-elles ont à ce jour fait preuve de leur efficacité. On parle de thérapeutique ciblée car ces molécules sélectionnent le type de cellules sur lequel elles vont se fixer.

Cétuximab : cette molécule radiosensibilisante est un anticorps monoclonal fixant le récepteur de l'EGF (facteur de croissance épidermique), présent en très grande quantité dans la membrane des cellules tumorales. Le facteur de croissance est impliqué dans la prolifération cellulaire tumorale en stimulant la croissance cellulaire, la résistance à l'apoptose, l'angiogénèse et la prolifération métastatique. Le cétuximab empêche donc l'action de l'EGF sur les cellules tumorales, ce qui augmente l'efficacité de la radiothérapie.

La prise de ces molécules en perfusion (Erbix®) est à débiter une semaine avant la radiothérapie et à continuer jusqu'à la fin du traitement. Le contrôle local de la tumeur est supérieur dans le cas d'une radiothérapie avec cétuximab plutôt que dans le cas d'une radiothérapie seule, en revanche cela ne semble pas diminuer les effets toxiques des rayons.

Amifostine : il s'agit d'un chimio- et radio-protecteur des tissus sains, qui capte les radicaux libres générés par l'irradiation grâce à son radical sulfhydrile. Pour devenir active, cette molécule doit être déphosphorylée par une phosphatase alcaline membranaire, présente uniquement sur les cellules saines. Cette molécule est intéressante car permet, entre autre, de protéger les glandes salivaires.

L'amifostine, en perfusion (Ethyol®) une heure avant chaque séance, permet de lutter efficacement contre l'installation de l'hyposialie. Cette molécule est surtout utilisée dans les centres de radiothérapie ne disposant pas encore d'un appareil à modulation d'intensité, elle en représente une alternative de choix.

L'approche combinant ces nouvelles thérapeutiques et la radiothérapie apparaît très prometteuse, elle justifie la poursuite et l'intensification des essais cliniques concernant les molécules qui sont encore en cours d'étude, comme la tirapazamine ou encore les inhibiteurs de la farnésyl transférase.

CONCLUSION

Les connaissances physiopathologiques avancent, la technologie radiothérapique progresse, les techniques chirurgicales odontologiques s'améliorent. Tout ceci conduit, d'année en année, à une diminution des effets secondaires de la radiothérapie sur la sphère oro-faciale et, par la même occasion, à l'amélioration de la qualité de vie des patients irradiés. En revanche, le rôle du chirurgien-dentiste reste toujours aussi important dans la prise en charge des patients bénéficiant d'une radiothérapie de la tête et du cou.

Il doit être considéré comme l'un des premiers maillons de la chaîne dans la prise en charge du patient atteint d'un cancer des VADS. En effet, il est le spécialiste qui, dans le cadre de sa pratique quotidienne, examine le plus souvent la cavité buccale, d'où une responsabilité accrue en matière de détection des lésions bénignes et malignes. Le diagnostic précoce reste la meilleure arme en matière de pronostic vital. Il est nécessaire que le chirurgien-dentiste possède une bonne connaissance de la cancérologie cervico-faciale.

Le succès du traitement anti-néoplasique dépend en partie de l'intervention du chirurgien-dentiste. En effet, ce dernier, en prévenant ou en traitant les effets secondaires liés à la radiothérapie, empêche l'interruption du traitement, ce qui influe sur son efficacité. De plus, les conseils répétés sur l'intérêt de l'arrêt du tabac et de l'alcool ont pour objectif d'éviter une récurrence tumorale.

Mais le rôle du chirurgien-dentiste ne se limite pas à son influence dans le traitement anti-tumoral, il possède également une relation privilégiée avec le patient qu'il suit avant, pendant et après la radiothérapie. Il tient une importance particulière dans l'accompagnement du patient durant toute sa vie par des consultations régulières.

Le traitement anti-néoplasique (chirurgie ORL, extractions dentaires pré-radiothérapique) entraîne souvent des altérations esthétiques et fonctionnelles, qui influent sur le moral du patient. La réhabilitation prothétique par le chirurgien-dentiste permet d'améliorer la qualité de vie du patient (esthétique, phonation, mastication) et de favoriser sa réinsertion sociale.

Le chirurgien-dentiste tient un rôle central dans la prise en charge de ces patients, il n'est cependant pas toujours intégré dans les réunions de concertation pluridisciplinaires. Il serait pourtant nécessaire qu'il se joigne à l'oncologue, au chirurgien ORL ainsi qu'au radiothérapeute dans la décision du projet thérapeutique, afin notamment que la radiothérapie ne débute pas sans une remise en état bucco-dentaire préalable. Il est évident que la participation du chirurgien-dentiste au succès du traitement anti-tumoral est « minime » par rapport à ces 3 autres disciplines médicales, néanmoins il mérite d'y être associé.

Reste donc au chirurgien-dentiste à être considéré comme faisant partie intégrante de la prise en charge des patients atteints d'un cancer des VADS, et d'être plus souvent impliqué dans la décision des plans de traitement anticancéreux lors des réunions pluridisciplinaires.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] **ATLAN D, HANS S, BROSNU D et HOUSSET M.**
Radiothérapie externe dans les cancers de la tête et du cou.
Encycl Méd Chir (Paris), Oto-rhino-laryngologie, 20-902-A-10, 2004, **6**.
- [2] **BENOMAR S, BOUTAYEB S, LALYA I et coll.**
Traitement et prévention des radiodermites aiguës.
Cancer Radiother 2010;**14**(3):213-216.
- [3] **BERGER A et BENSADOUN RJ.**
Dose de tolérance des tissus sains: la mandibule.
Cancer Radiother 2010;**14**(4/5):295-300.
- [4] **BONNAFOUX-CLAVERE A, CLAVERE P et BONNETBLANC JM.**
Réactions cutanées induites par la radiothérapie.
Ann Dermatol Venereol 2001;**128**(8):947-950.
- [5] **BORNSTEIN M, FILIPPI A et BUSER D.**
Radiothérapie de la région cervico-faciale : conséquences intra-orales précoces et tardives.
Schweiz Monatsschr Zahnmed 2001;**111**(1):69-73.
- [6] **BROWN LR, DREIZEN S, DALY ET et coll.**
Interrelations of oral microorganisms immunoglobulins and dental caries following radiotherapy.
J Dent Res 1978;**57**(9/10):882-893.
- [7] **CARROTTE-LEFEBVRE I, DELAPORTE E, MIRABEL X et coll.**
Complications cutanées de la radiothérapie (hors tumeurs malignes).
Bull Cancer 2003;**90**(4):319-325.
- [8] **DESPOIT JC, JESUS P, TERRIER G et coll.**
Nutrition et troubles du goût en pratique courante.
Nutr Clin Metabol 2011;**25**(1):24-28.
- [9] **EL WADI W, PAYEMENT G et CANTALOUBE D.**
L'ostéoradionécrose mandibulaire.
Odontostomatol Trop 1996;**19**(76):26-29.
- [10] **FARSI F, GUICHARD M, GOURMET R et coll.**
Standards options et recommandations pour une bonne pratique odontologique en cancérologie.
Bull Cancer 1999;**86**(7/8):640-665.
- [11] **GERY B, BRUNE D et BARRELLIER P.**
Radiothérapie des cancers de la cavité buccale.
Encycl Méd Chir (Paris), Stomatologie, 22-065-D-10, 1999, **11**.

- [12] **GINOT A, DOYEN J, HANNOUN-LEVI JM et COURDI A.**
Dose de tolérance des tissus sains: la peau et les phanères.
Cancer Radiother 2010;**14**(4/5):379-385.
- [13] **GIRAUD V.**
Dysphagie.
Encycl Méd Chir (Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 1-0460, 1998, **3**.
- [14] **GOURMET R et CHAUX-BODARD AG.**
Les extractions dentaires en territoire irradié.
Bull Cancer 2002;**89**(4):365-368.
- [15] **GUICHARD M.**
L'odontologiste et la radiothérapie: pathologie.
Clinic 2011;**32**(1):408-410.
- [16] **GUYOT JP et HUGENTOBLER M.**
Implants dentaires et radiothérapie.
Rev Med Suisse 2009;**5**(219):1936-1939.
- [17] **HANCOCK PJ, EPSTEIN JB et SADLER GR.**
Traitements buccodentaires en rapport avec la radiothérapie de la tête et du cou.
J Can Dent Assoc 2003;**69**(9):585-590.
- [18] **HENNEQUIN C, GIOCANTI N et FAVAUDON V.**
Thérapeutiques ciblées et radiothérapie.
Bull Cancer 2005;**92**(12):1085-1092.
- [19] **JACKSON KC et CHAMBERS MS.**
Oral mucosal problems in palliative care patients.
J Pharm Care Pain Symptom Control 2000;**8**(1):143-161.
- [20] **JAGUAR GC, LIMA EN, KOWALSKI LP et coll.**
Impact of submandibular gland excision on salivary gland function in head and neck cancer patients.
Oral Oncol 2010;**46**(5):349-354.
- [21] **KIELBASSA AM, HINKELBEIN W, HELLWIG E et MEYKEL-LUCKEL H.**
Radiation-related damage to dentition.
Lancet Oncol 2006;**7**(4):326-335.
- [22] **LAWSON K.**
Oral-dental concerns of the pediatric oncology patient.
Issues Compr Pediatr Nurs 1989;**12**(2/3):199-206.
- [23] **LE BARS P, ALLAVENA C, PIOT B et GIUMELLI B.**
Radiothérapie et réhabilitation maxillo-faciale.
Actual Odontostomatol (Paris) 2006;**60**(234):191-210.

- [24] **LEUNG WK, JIN LJ, SAMARANAYAKE LP et CHIU GKC.**
Subgingival microbiota of shallow periodontal pockets in individuals after head and neck irradiation.
Oral Microbiol Immunol 1998;**13**(1):1-10.
- [25] **LEVENDAG PC, VIKRAM B, WRIGHT R et SCHWEIGER JW.**
Dental problems following surgery and external radiation therapy in patients with advanced carcinomas of the oral cavity and oropharynx.
Acta Oncol 1989;**28**(4):550-552.
- [26] **MAKKONEN TA et NORDMAN E.**
Estimation of long-term salivary gland damage induced by radiotherapy.
Acta Oncol 1987;**26**(4):307-312.
- [27] **MALLICK I et WALDRON JN.**
Radiation therapy for head and neck cancers.
Sem Oncol Nurs 2009;**25**(3):193-202.
- [28] **MARKER P, SIEMSEN SJ et BASTHOLT L.**
Osseointegrated implants for prosthetic rehabilitation after treatment of cancer of the oral cavity.
Acta Oncol 1997;**36**(1):37-40.
- [29] **MAZIERES J, PRADINES A et FAVRE G.**
Les inhibiteurs de farnésyl transférase: une cible peut en cacher une autre.
Med Sci 2003;**19**(2):211-216.
- [30] **NATHANSON A et BACKSTROM A.**
Effects of co- γ -irradiation on teeth and jaw bone in the rabbit.
Scand J Plast Reconstr Surg 1978;**12**(1):1-17.
- [31] **ORTHOLAN C, BENEZERY K et BENSADOUN RJ.**
Dose de tolérance à l'irradiation des tissus sains : les glandes salivaires.
Cancer Radiother 2010;**14**(4/5):290-294.
- [32] **PAPAS A, RUSSELL D, SINGH M et coll.**
Caries clinical trial of a remineralising toothpaste in radiation patients.
Gerodontol 2008;**25**(2):76-88.
- [33] **SEIGNEURIC JB, DENHEZ F, ANDREANI JF et CANTALOUBE D.**
Complications des extractions dentaires : prophylaxie et traitement.
Encycl Méd Chir (Paris), Stomatologie/Odontologie, 22-092-B-10, 2000, **13**.
- [34] **SINGH N, SCULLY C et JOYSTON-BECHAL S.**
Oral complications of cancer therapies : prevention and management.
Clin Oncol 1996;**8**(1):15-24.
- [35] **STEVENSON-MOORE P et EPSTEIN JB.**
The management of teeth in irradiated sites.
Oral Oncol, Eur J Cancer 1993;**29B**(1):39-43.

- [36] **STUDER G, GLANZMANN C et STUDER S.**
Recommandation pour l'assainissement bucco-dentaire avant la radiothérapie à intensité modulée.
Schweiz Monatsschr Zahnmed 2007;**117**(6):643-647.
- [37] **THARIAT J, DE MONES E, DARCOURT V et coll.**
Dent et irradiation: denture et conséquences sur la denture de la radiothérapie des cancers de la tête et du cou.
Cancer Radiother 2010a;**14**(2):128-136.
- [38] **THARIAT J, DE MONES E, DARCOURT V et coll.**
Dent et irradiation: prévention et traitement des complications dentaires de la radiothérapie y compris l'ostéoradionécrose.
Cancer Radiother 2010b;**14**(2):137-144.
- [39] **VEYSSIER-BELOT C et SAPOVAL M.**
Angioplastie des lésions artérielles induites par la radiothérapie.
Sang Thromb Vaiss 1995;**7**(10):691-696.
- [40] **VOZENIN-BROTONS MC et MAUVIEL A.**
Comment modéliser les événements de la fibrose cutanée.
Med Sci 2006;**22**(2):172-177.
- [41] **WAGNER W, ESSER E et OSTKAMP K.**
Osseointegration of dental implants in patients with and without radiotherapy.
Acta Oncol 1998;**37**(7/8):693-696.
- [42] **WALKER ER, KARLINSEY RL, MAKEY AC et coll.**
Remineralization potential of 5,000 ppm fluoride dentifrices evaluated in a pH cycling model.
J Dent Oral Hyg 2010;**2**(1):1-6.
- [43] **WRANICZ P, BROKSTAD-HERLOFSON B, EVENSEN JF et KONGSGAARD UE.**
Prevention and treatment of trismus in head and neck cancer: a case report and a systematic review of the literature.
Scand J Pain 2010;**1**(2):84-88.

TABLE DES ILLUSTRATIONS

- Figure 1 :** **AGBO-GODEAU S et SZPIRGLAS H.**
Glossites. 2001.
<http://www.therapeutique-dermatologique.org>
- Figure 3 :** **DELANIAN S.**
Peau et radiothérapie. 2006.
<http://www.cicatrisation.info>
- Figure 5 :** **SCIUBBA JJ et GOLDENBERG D.**
Oral complications of radiotherapy.
Lancet Oncol 2006;7(2):175/183.
- Figure 10 :** **DELANIAN S.**
Peau et radiothérapie. 2006.
<http://www.cicatrisation.info>
- Figure 11 :** **DELANIAN S.**
Peau et radiothérapie. 2006.
<http://www.cicatrisation.info>
- Figure 16 :** **SCIUBBA JJ et GOLDENBERG D.**
Oral complications of radiotherapy.
Lancet Oncol 2006;7(2):175/183.
- Figure 17 :** **HADDAD-ROCHE S et AGBO-GODEAU S.**
Toxicités tardives et séquelles stomatologiques des traitements anticancéreux. 2011.
<http://www.edimark.fr>

NICOLAS (Guillaume). – Effets secondaires de la radiothérapie sur la sphère oro-faciale – 87f. ; ill. ; tabl. ; 43ref. ; 30cm. (Thèse : Chir. Dent. ; Nantes ; 2012)

RESUME :

La radiothérapie est aujourd’hui l’un des traitements de choix des cancers des voies aéro-digestives supérieures. Même si de grands progrès ont été réalisés ces dernières années dans les techniques d’irradiation, elles entraînent toujours des effets secondaires au niveau des tissus sains compris dans le champ d’irradiation, ainsi que sur les tissus non irradiés.

L’objectif de ce travail est de décrire chacun des effets secondaires les plus marquants de la radiothérapie sur la sphère oro-faciale, et de voir comment le chirurgien-dentiste peut limiter leur aggravation voire leur apparition.

RUBRIQUE DE CLASSEMENT :

Pathologie buccale et péri-buccale

MOTS CLES MESH :

Tumeurs de l’Oropharynx – Radiothérapie – Odontologie – Ostéoradionécrose
Oropharyngeal Neoplasms– Radiotherapy – Dentistry – Osteoradionecrosis

JURY :

Président :	Monsieur le Professeur Bernard GIUMELLI
<u>Directeur de thèse</u> :	Monsieur le Professeur Pierre WEISS
<u>Directeur de thèse</u> :	Mademoiselle le Docteur Cécile DUPAS
Assesseur :	Madame le Docteur Sylvie DESCRIAUD