

UNIVERSITE DE STRASBOURG  
FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE

Année 2020

N° 61

**THESE**

Présentée pour le Diplôme d'Etat de Docteur en Chirurgie Dentaire  
le 26 novembre 2020

par

**BASILI Maxime**

né le 28 décembre 1978 à GRANDE-SYNTHE

**CANCER DES VOIES AERO-DIGESTIVES SUPERIEURES :  
OBSERVANCE AU PORT DES GOUTTIERES DE FLUORATION  
CHEZ LES PATIENTS IRRADIES, ENQUETE DESCRIPTIVE SUR  
4 ANS, CONCERNANT 206 PATIENTS**

Président :	Professeur MUSSET Anne-Marie
Assesseurs :	Docteur BOUKARI Abdessamad <u>Docteur OFFNER Damien</u> <u>Docteur BOEHLER Christian</u>
Membre invité :	Docteur GUIHARD Sébastien

I	INTRODUCTION.....	3
II	GENERALITES .....	4
A	Cancérologie des VADS .....	4
A1	Epidémiologie et facteurs de risques.....	4
A2	Traitements.....	5
B	Effets secondaires de la radiothérapie sur la cavité buccale.....	13
B1	Complications aiguës .....	14
B2	Complications tardives .....	16
B3	Conséquences .....	21
B4	Rôle du chirurgien-dentiste .....	23
C	Fluoroprophylaxie .....	26
C1	Mécanisme carieux(25).....	26
C2	Le fluor(26) .....	27
C3	Application topique du gel fluoré par gouttières.....	28
C4	Mise en œuvre des gouttières.....	30
D	Observance .....	32
III	ENQUETE DESCRIPTIVE .....	34
A	Objectifs .....	34
B	Matériels et méthode .....	34
C	Résultats .....	35
D	Discussion .....	40
IV	CONCLUSIONS.....	44
V	BIBLIOGRAPHIE .....	47

# I INTRODUCTION

Les cancers des Voies Aéro-Digestives Supérieures (VADS) ont une incidence élevée en France. Leur prise en charge thérapeutique se décline en modalités variables en fonction du stade et de la localisation de la tumeur. Le traitement repose sur la chirurgie, la radiothérapie ou la chimiothérapie, seule ou en association. Ces traitements peuvent avoir de lourdes conséquences sur la qualité de vie des patients.

La radiothérapie entraîne de nombreux effets secondaires. Ces complications peuvent être aiguës ou tardives. La xérostomie est une des complications principales rencontrées chez les patients irradiés, en raison du fréquent englobement des glandes salivaires dans le champ d'irradiation. Ce déficit quantitatif et qualitatif de la sécrétion salivaire élève le risque carieux de ces patients. Les caries post-radiques qui en découlent, en l'absence de traitement, peuvent aboutir à la complication majeure qu'est l'ostéonécrose. Pour diminuer le risque carieux, le port quotidien de gouttières de fluoruration est recommandé. Toutefois, l'efficacité de la fluoroprophyllaxie est corrélée à son observance.

L'objectif de cette thèse est d'évaluer la compliance au port des gouttières de fluoruration chez les patients irradiés dans le cadre d'un cancer des VADS.

Dans une première partie de ce travail de thèse, nous verrons les données générales sur les cancers des VADS et leurs traitements. Puis, nous aborderons les effets secondaires de la radiothérapie sur la cavité buccale et le rôle du chirurgien-dentiste dans la prise en charge des patients irradiés. Ensuite, nous rappellerons l'intérêt de la fluoroprophyllaxie et de son observance. Dans une seconde partie, nous décrirons les matériels et méthode de notre enquête concernant 206 patients, ainsi que ses résultats. Enfin, à partir des données de la littérature et de notre enquête, nous discuterons de l'observance au port des gouttières de fluoruration et comment l'améliorer, avant de conclure.

## II GENERALITES

### A *Cancérologie des VADS*

Les Voies Aéro-Digestives Supérieures (VADS) désignent la cavité buccale, le nasopharynx, le larynx, l'oropharynx et l'hypopharynx.

#### A1 **Epidémiologie et facteurs de risques**

En 2018(1) , les cancers des VADS représentent 4,9 % des cancers incidents et 4,8 % des décès par cancer dans le monde. Les données épidémiologiques des cancers en France sont estimées à partir des registres de cancer qui couvrent entre 19 et 22 départements. Les estimations 2018 sont des projections réalisées à partir de données observées jusqu'en 2015. En 2018, on estimait à 16852 le nombre de nouveaux cas de cancers des VADS en France métropolitaine dont 76% chez l'homme. Le nombre de décès en 2018 était estimé à 4772 dont 78% chez l'homme. Les taux d'incidence selon la classe d'âge en 2018 montrent une progression à partir de l'âge de 40 ans dans les deux sexes pour atteindre son maximum entre 60 et 64 ans.

Les cancers des VADS regroupent des cancers aux profils épidémiologiques différents : leur incidence, leur distribution géographique, leurs facteurs étiologiques, leurs formes histologiques, leur prise en charge et leur pronostic différent selon leur topographie. Dans les pays occidentaux, la plupart sont cependant des carcinomes épidermoïdes, dont les facteurs de risque majeurs sont la consommation d'alcool et de tabac, la co-exposition à ces deux facteurs ayant un effet synergique(2). Plus récemment, des virus du groupe HPV (Human Papillomas Virus ou papillomavirus humain) ont été identifiés comme responsables de certains cancers de l'oropharynx, de la cavité buccale et du larynx. Pour les cancers de la lèvre, l'exposition solaire prolongée et la consommation de tabac, vraisemblablement par transfert de chaleur provenant de la cigarette ou de la pipe, représentent les deux facteurs de risque principaux. Pour le cancer du nasopharynx, il s'agit, outre du tabagisme, du virus d'Epstein-Barr et de certaines expositions professionnelles, notamment aux poussières de bois ou au formaldéhyde. Par ailleurs, la consommation de tabac ou d'alcool est moins liée à l'apparition des tumeurs malignes des glandes salivaires.

Leurs facteurs de risques avérés sont l'exposition aux rayonnements ionisants X et Gamma, voire l'exposition à l'iode radioactif(1).

Analysée globalement, l'évolution de l'incidence des cancers des VADS en France suit donc celle des habitudes de consommations d'alcool et de tabac dans le pays avec une certaine latence. L'incidence diminue chez l'homme et augmente chez la femme. Ce constat peut être mis en parallèle avec la diminution globale de la consommation d'alcool dans le pays depuis plus de 50 ans, accompagnée d'une diminution du tabagisme chez l'homme mais d'une augmentation du tabagisme chez la femme.

## **A2 Traitements**

Afin de proposer un traitement adapté, un bilan diagnostic et un bilan préthérapeutique sont nécessaires. Le bilan diagnostic a pour objectif de décrire très précisément la tumeur. Il comporte de façon systématique un examen clinique réalisé par un chirurgien ORL ou maxillo-facial, un examen endoscopique des VADS, une biopsie de la tumeur et/ou des ganglions avec examen anatomopathologique, TDM et/ou IRM cervico-facio-thoracique. Il peut être complété par une endoscopie œsophagienne, pulmonaire et/ou d'une Tomographie par Emission de Positons (TEP)(3). Le bilan préthérapeutique permet d'évaluer l'état de santé général. Il comporte de façon non exhaustive un bilan biologique (hémogramme, bilan hépatique, bilan rénal, bilan nutritionnel), une évaluation cardio-vasculaire, une évaluation nutritionnelle initiale et un bilan dentaire (que nous détaillerons plus loin).

Les traitements proposés peuvent être utilisés seuls ou en combinaison. Il s'agit de la chirurgie, de la radiothérapie et de la chimiothérapie. Les traitements dépendent des caractéristiques du cancer : organe concerné, topographie, type histologique, grade, stade (taille de la tumeur, atteinte ou non des ganglions lymphatiques, présence ou non de métastases (classification Tumor Node Metastasis, TNM)), la présence ou non d'une autre tumeur primitive dite synchrone des VADS, de l'œsophage ou des poumons. Le choix du traitement dépend également de l'âge, des antécédents médicaux et chirurgicaux, de l'état de santé global (notamment l'état nutritionnel), des contre-indications éventuelles à certains traitements ainsi que des souhaits du patient. Les décisions sont prises lors d'une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) qui rassemble au moins trois médecins de spécialités différentes : chirurgien cervico-

facial, chirurgien maxillofacial, oncologue médical, oncologue radiothérapeute, radiologue, pathologiste, etc. Les modalités de la proposition de traitement sont décrites dans un document appelé Programme Personnalisé de Soins (PPS). Il comporte notamment les dates prévisionnelles des différents traitements et leur durée. Après accord du patient sur la proposition de traitement, le document lui est remis et un exemplaire est transmis au médecin traitant. Le programme personnalisé de soins peut évoluer au fur et à mesure du parcours de soins.

## A2-1 Chirurgie

La chirurgie est le traitement de référence dans le traitement des cancers des VADS(4). Elle est généralement le premier traitement dans la séquence thérapeutique de ces tumeurs. Elle peut être isolée en cas de petite tumeur de bon pronostic mais elle est généralement suivie d'une radiothérapie ou d'une chimioradiothérapie pour prévenir les risques de récurrences locales ou loco-régionales(4). Ainsi, la chirurgie vise à enlever la tumeur dans sa totalité avec des marges microscopiques carcinologiquement satisfaisantes tout en épargnant au maximum la fonction de l'organe ou de la zone concernées. La phonation, la déglutition et la respiration sont les principales capacités à préserver. De multiples techniques, avec différentes voies d'abord sont actuellement utilisées en fonction de la localisation, de l'extension locale et régionale du cancer. L'opération peut être réalisée : par voie externe ou par voie endoscopique. La chirurgie ganglionnaire est indissociable de la chirurgie de la tumeur. Elle est le plus souvent réalisée dans le même temps opératoire et en monobloc. Le curage ganglionnaire complet est indiqué dans les cas de volumineuses adénopathies. Le curage conservateur peut s'effectuer de principe ou s'adresser à des ganglions mobiles de moins de trois centimètres de grand axe. Pour les patients atteints d'une volumineuse tumeur des VADS empêchant la réalisation d'une chirurgie préservant la fonction laryngée, la chirurgie peut être précédée d'une chimiothérapie. La diminution de la taille de la tumeur peut alors permettre la réalisation d'une exérèse carcinologiquement satisfaisante avec la conservation de la fonction de l'organe. En fonction de l'étendue de la résection et de l'organe concerné, une reconstruction peut être nécessaire. Elle est, dans la mesure du possible, effectuée dans le même temps opératoire. L'ensemble de ce qui a été retiré lors de l'intervention chirurgicale est transmis au service d'anatomopathologie. En fonction des résultats, un traitement complémentaire peut succéder à la chirurgie.

## A2-2 Chimiothérapie

La chimiothérapie peut être délivrée de différentes façons :

- Néoadjuvante : son objectif est d'induire une réduction du volume tumoral afin d'améliorer l'accessibilité et l'efficacité d'un traitement local (avant la chirurgie ou la radiothérapie qui constituerait alors le traitement principal).
- Concomitante : la chimiothérapie est délivrée dans le même temps que la radiothérapie. L'objectif supplémentaire est d'obtenir une augmentation de l'efficacité de l'irradiation. La dose des médicaments est souvent réduite par rapport aux schémas néoadjuvant ou adjuvant. Cette association peut être adjuvante à la chirurgie ou exclusive.
- Adjuvante : la chimiothérapie est délivrée après la chirurgie, la radiothérapie ou plus fréquemment la chimioradiothérapie.

Les associations de chimiothérapie et de radiothérapie ont un double objectif : augmenter la sensibilité des cellules tumorales aux radiations ionisantes et prévenir le développement des éventuelles micrométastases déjà disséminées. Plusieurs types de chimiothérapies sont utilisés, les *chimiothérapies classiques* et les *thérapies ciblées*. Les chimiothérapies classiques agissent sur les mécanismes de division cellulaire. Les médicaments de chimiothérapie les plus fréquemment utilisés sont les sels de platine (notamment le cisplatine), le 5-FU (fluoro-uracile) et le docétaxel. Pignon *et al.* ont rapporté les résultats d'une méta-analyse de 63 essais menés entre 1968 et 1993. Dans cette étude la chimioradiothérapie exclusive était supérieure à la radiothérapie exclusive avec une amélioration de la survie globale à 5 ans de 8%(5). Ces résultats ont été confirmés dans une seconde méta-analyse parue en 2009(6). Les thérapies ciblées, quant à elles, bloquent la croissance ou la propagation des cellules cancéreuses, en interférant avec des cibles moléculaires spécifiques nécessaires à la carcinogénèse et à la croissance tumorale. Par exemple : le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR, Epidermal Growth Factor Receptor) est une protéine kinase transmembranaire dont l'activité est anormalement élevée dans les tumeurs épithéliales des VADS(7). Les tumeurs épidermoïdes surexprimant cette protéine sont associés à un mauvais pronostic(8) et des modèles de xénogreffes sur modèles murins montrent que l'EGFR est surexprimée au décours de l'irradiation participant ainsi à la repopulation tumorale en fin d'irradiation(9). Le cetuximab est un

anticorps monoclonal dirigé contre la partie extra cellulaire de cette protéine. Il a été développé spécifiquement contre cette protéine. Bonner *et al.* ont comparé une radiothérapie associée au cetuximab et une radiothérapie seule. Les patients traités avec du cetuximab bénéficiaient d'une meilleure survie globale, d'une meilleure survie sans récurrence locale avec une toxicité acceptable(10).

Ces médicaments s'accompagnent régulièrement d'effets indésirables tels que nausées, vomissements, diarrhées, perte d'appétit, troubles hématopoïétiques, troubles cutanés et des muqueuses, asthénie,... Le 5 Fluoro-uracile et le cetuximab sont responsables fréquemment de mucites. Les conseils pratiques pour limiter les lésions en bouche sont l'utilisation de bain de bouche, le brossage bi-quotidien avec une brosse à dents souple, sucer des glaçons, des glaces à l'eau et des sorbets, des bonbons à la menthe, boire beaucoup (eau minérale, thé, tisane), privilégier les aliments sans acidité, mous voire mixés, se graisser les lèvres en appliquant un lubrifiant gras (vaseline, beurre de cacao). Il faudra éviter : les aliments qui favorisent l'apparition d'aphtes, comme les noix, le gruyère ou l'ananas, les bains de bouche à base d'alcool, le tabac et l'alcool, les aliments trop épicés ou acides (jus de citron, vinaigrette, moutarde), secs, croquants ou durs(3).

### A2-3 Radiothérapie

La radiothérapie, qu'elle soit transcutanée ou interstitielle, est un traitement majeur dans la prise en charge des tumeurs malignes cervico-faciales. Elle constitue avec la chirurgie le deuxième pilier sur lequel repose le traitement des cancers des VADS. Le terme d'irradiation utilisée en radiothérapie désigne l'exposition à un rayonnement ionisant. L'effet anti-tumoral de cette irradiation est l'aboutissement d'une longue chaîne d'événements biologiques partiellement connus. Très schématiquement les premiers événements sont la radiolyse de l'eau qui entraîne la formation des radicaux libres. Ces radicaux libres entraînent des dommages concernant les trois groupes de molécules composant la cellule vivante. Les lésions protéiques et lipidiques radio-induites semblent quantitativement négligeables dans la mort cellulaire et leur effet anti-tumoral en radiothérapie reste marginal. La principale cible est l'acide désoxyribonucléique (ADN) qui peut être endommagé sur chacun de ses constituants (les bases et les sucres). Les lésions radioinduites sont multiples : cassure d'un ou des deux brins de l'hélice, altération de bases pyrimidiques et puriques, destruction de



sucres, sites abasiques, pontages intrabrins (dimères) ou interbrins ADN/ADN, pontages ADN-protéines et dommages multiples localisés. L'importance relative de chacune de ces lésions est toujours en discussion, néanmoins les cassures double-brin et les dommages multiples localisés sont les plus létaux car difficilement réparables.

La mort cellulaire induite peut être immédiate lorsque les fonctions vitales de la cellule sont atteintes (elle est rare aux doses utilisées en radiothérapie) ou différée, la cellule cessant de se diviser après plusieurs mitoses. Différents types de mort cellulaires sont décrits en fonction des différents aspects morphologiques et des cascades enzymatiques activées : nécrose, apoptose, autophagie, mort mitotique ou arrêt irréversible en G1. La radiothérapie a donc pour conséquence la mort cellulaire par perte irréversible de la capacité de prolifération au niveau de la tumeur, mais aussi au niveau des tissus sains. Le principe de la radiothérapie est basé sur la différence de capacité de récupération/réparation entre ces tissus qui est favorable aux tissus sains. Trois paramètres peuvent être modulés pour optimiser le rapport bénéfice/risque : la dose totale, le fractionnement (nombre de fractions pour une dose totale donnée), l'étalement (nombre de jours écoulés entre la première et la dernière fraction). En outre, d'autres facteurs peuvent avoir leur importance dans les conséquences d'une irradiation, la radiosensibilité intrinsèque des cellules, l'hypoxie tissulaire, la capacité de repopulation des cellules. Une grande partie de ces facteurs est pris en compte en fonction des présentations tumorales pour adapter la dose délivrée dans les tumeurs.

Les tissus à faible capacité de réparation, donc relativement radiosensibles, sont la plupart des tumeurs et les tissus sains à renouvellement rapide responsables des réactions précoces à l'irradiation. Les tissus à forte capacité de réparation, donc relativement radiorésistants, sont les tissus sains à renouvellement lent responsables des effets secondaires tardifs et les tumeurs peu sensibles à l'irradiation. Le fractionnement classique utilisé en radiothérapie est de cinq séances de 1,8 à 2 grays (Gy) par semaine. Un gray est la dose d'énergie absorbée par un milieu homogène d'une masse d'un kilogramme lorsqu'il est exposé à un rayonnement ionisant apportant une énergie d'un Joule. Dans le traitement des carcinomes épidermoïdes des VADS la dose totale à délivrer admise pour une radiocurabilité est d'environ 70 Gy, le fractionnement standard est de 2 Gy par séance étalé sur une durée de 49 jours à raison de 5 fractions par semaine réalisées du lundi au vendredi. Depuis les années

1980 des essais ont été menés testant d'autres schémas d'irradiation dits « modifiés ». Ces traitements ont été conçus pour augmenter la dose totale délivrée dans la tumeur, trois principaux schémas ont ainsi été testés : la radiothérapie hyper-fractionnée avec augmentation de la dose totale, la radiothérapie accélérée sans réduction de dose, la radiothérapie accélérée avec diminution de dose. La méta-analyse de Baujat et *al.* a rapporté les résultats des principaux essais randomisés comparant ces schémas d'irradiation chez des patients atteints d'une tumeur des VADS traités par radiothérapie exclusive. Le bénéfice en survie globale à 5 ans pour les patients traités par radiothérapie « modifiée » était de 3,4 %, il était de 8% pour la radiothérapie hyper-fractionnée, de 2% pour la radiothérapie accélérée sans réduction de dose et de 1,7 % pour la radiothérapie accélérée avec réduction de dose(11). Les gains de ces schémas d'irradiations modifiant la dose par fraction, l'étalement et la dose totale sont donc réels. Dans la même période les innovations technologiques dans les appareils délivrant l'irradiation ont permis une meilleure distribution de la dose et une diminution des toxicités(12).

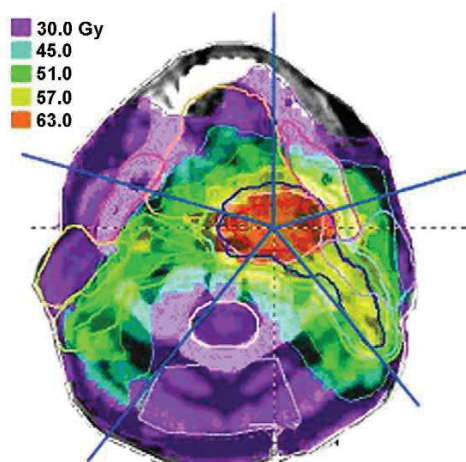
Les appareils et leurs techniques n'ont cessé de gagner en maniabilité et en fiabilité depuis le premier traitement d'un cancer par les radiations ionisantes en juillet 1896 par le Dr Victor Despeignes. Jusque dans les années 1990, l'irradiation des cancers des VADS était effectuée grâce aux appareils de télécobalt dans lesquels était placée une source radioactive naturelle de cobalt 60 qui émettaient une irradiation de photon gamma de deux énergies, 1,17 et 1,33 mégavolt (MV). Ces niveaux d'énergie convenaient au traitement de la majorité des tumeurs des VADS, cependant la dose délivrée à la peau était importante et certaines tumeurs ne pouvaient pas être efficacement irradiées du fait de leur proximité avec des organes sains dans lesquels la dose d'irradiation devait être limitée (moelle épinière). Les accélérateurs linéaires de hautes énergies, permettant des énergies de photons plus importantes 4 à 25 MeV et surtout l'utilisation d'électrons qui irradient moins en profondeur, les ont progressivement remplacés.

Dès 1990, le choix des volumes d'irradiation était basé sur une connaissance anatomique reportée sur une reconstruction 2D via des radiographies de face et de profil obtenus grâce à un simulateur. La taille des faisceaux était basée sur la mobilité des collimateurs primaires des accélérateurs linéaires et les protections d'organes critiques étaient obtenues par l'interposition de cache en cerrobend ou en plomb entre

la source d'irradiation et le patient. Un contrôle du bon positionnement du patient et des caches était régulièrement réalisé par des clichés radiologiques.

L'apport progressif de l'informatique a permis l'analyse et l'utilisation d'images scanographiques et d'effectuer des calculs de plus en plus importants et rapides. Les services de radiothérapie se sont alors dotés de scanners dédiés. L'apport de l'informatique a donc permis de délimiter les volumes cibles et les organes à risque dans les trois dimensions 3D. Cette amélioration de la délimitation des volumes a conduit à un calcul de dose plus précis dans les trois dimensions permettant de générer des histogrammes dose-volume. La notion de dose délivrée dans un volume s'est donc précisée et des valeurs seuils ont pu être définies permettant de mieux connaître les paramètres d'une dosimétrie optimisée.

La poursuite des progrès technologiques (informatique, collimateur multilames ...) a permis le développement et la conception d'un nouveau processus : la planification inverse. Dans la radiothérapie des tumeurs des VADS, le radiothérapeute définit des contraintes de doses, c'est-à-dire les niveaux minimaux et/ou maximaux de dose à délivrer aux volumes-cibles tumoraux et aux organes sains à risque (moelle épinière, glande parotide ...). Le système de calcul de dose détermine la forme optimale des faisceaux dont l'intensité est « modulée » par l'interposition de certaines lames du collimateur pendant des temps variables au cours d'une même séance. Cette technique, la Radiothérapie Conformationnelle en Modulation d'Intensité ou RCMI, permet de délivrer l'irradiation en épargnant les organes à risque et en couvrant les volumes cibles plus efficacement que la radiothérapie tridimensionnelle chez les patients atteints d'une tumeur des VADS.



**Figure 1** : Exemple de distribution de dose lors d'une radiothérapie conformationnelle en modulation d'intensité dans une coupe axiale passant par l'oropharynx (carcinome épidermoïde de l'amygdale gauche classé T1N0, après amygdalectomie diagnostique)(13)

La RCMI utilise des accélérateurs linéaires dotés de collimateurs multilames qui en fonction des machines peuvent réaliser des irradiations segmentées (*step and shoot*) ou des irradiations dynamiques (plus rapide). Puis, la RCMI a pu être optimisée avec la technique de tomothérapie : elle permet une irradiation à intensité modulée circulaire associée simultanément à une translation horizontale de la table de traitement et donc du patient ce qui aboutit à une irradiation hélicoïdale. Cette technique de tomothérapie comporte en outre un dispositif d'imagerie embarquée (scanner) qui permet de suivre en permanence la cible.



**Figure 2** : appareil de tomothérapie (archive personnelle)

Enfin, il existe un appareillage nouveau qui permet de réaliser des irradiations stéréotaxiques en dose unique (radiochirurgie) ou en doses fractionnées (radiothérapie stéréotaxique). Les cibles concernées sont alors de petit volume et de topographie soit exclusivement cérébrale, soit cérébrale et extracérébrale (Cyberknife, Accuray). Ces appareils peuvent délivrer des irradiations en modulation d'intensité comme les appareils précédemment décrits.

Les indications de la radiothérapie dans les cancers des VADS peuvent être une irradiation exclusive, une irradiation post-chirurgie, une association à la chimiothérapie. L'irradiation exclusive permet la préservation des tissus sains comme les glandes salivaires, la couverture optimale d'un volume tumoral complexe et de réaliser une escalade de dose (ce qui est le cas pour les tumeurs localement avancées de stades II et III non opérées). Dans le cas de l'irradiation post-chirurgie, la

délimitation des volumes tumoraux est par définition malaisée puisque la tumeur a été réséquée. Par ailleurs, les structures anatomiques restantes ont été modifiées dans leurs positions et dans leurs rapports réciproques par la « fermeture » chirurgicale. Toutefois, la RCMI garde évidemment l'avantage de pouvoir apporter une préservation relative des tissus sains, notamment salivaires, ce qui peut améliorer grandement le confort fonctionnel après association radiochirurgicale. Dans tous les cas, une discussion et une concertation entre le chirurgien et le radiothérapeute sont fondamentales pour la conception du plan de traitement par RCMI postopératoires. Enfin, l'association radiochimiothérapique, notamment concomitante a permis d'obtenir une amélioration du taux de survie globale comme vu précédemment. Cependant, ce gain est obtenu au prix d'une majoration de la toxicité générale mais aussi locale(14).

Aussi, les nouvelles techniques d'irradiation imposent une rigueur et une méthodologie de l'oncologue radiothérapeute dans la définition des volumes cibles (connaissances en radio-anatomie et sur l'histoire naturelle des cancers des VADS). En effet, toute approximation géométrique peut conduire à la non-protection de l'organe sain à risque ou, plus grave, à une récurrence tumorale locale. Il est attendu un bénéfice en qualité de vie des nouvelles techniques d'irradiation sur les toxicités tardives en cas d'irradiation bilatérale du cou.

## ***B Effets secondaires de la radiothérapie sur la cavité buccale***

Avec la RCMI, les tissus sains sont au maximum épargnés en termes d'irradiation. Cependant, les complications aiguës et tardives de la radiothérapie continuent d'être une préoccupation importante dans le traitement et la prise en charge des patients avec un cancer des VADS. Les complications aiguës peuvent être intenses, mais généralement résolutive dans le temps. A l'inverse les complications tardives peuvent être plus problématiques car définitives. Quel que soit la dose délivrée, les radiations provoquent des altérations des tissus sains. Les manifestations tardives, après 6 mois, s'installent plus ou moins progressivement. Ces effets secondaires touchent la muqueuse buccale, les os maxillaire et mandibulaire, les glandes salivaires ou les dents. Les complications dentaires qui en découlent, comme les caries post-radiques, peuvent aboutir à la complication majeure qu'est l'ostéonécrose. Les facteurs

favorisants des complications post-radiques sont liés à l'âge élevé, un mauvais état nutritionnel, aux traitements associés, au tabagisme, à l'état dentaire, aux affections microvasculaires, aux antécédents chirurgicaux, à la sclérodermie généralisée. Les modalités d'irradiations influent aussi sur la prévention ou l'apparition des complications : la dose totale, le fractionnement, l'étalement et le volume irradié (organe en « série » ou en « parallèle »). Ces effets secondaires temporaires ou définitifs nécessitent l'intervention précoce et tout au long de la vie du patient, d'un chirurgien-dentiste pour leurs préventions et leurs traitements.

## **B1 Complications aiguës**

### **B1-1 Séquelles cutanées immédiates**

Épilation temporaire et définitive, érythème, épidermite sèche, épidermite exsudative, pigmentation et desquamation faisant suite à l'épidermite.

### **B1-2 Hyposialie/xérostomie et leurs conséquences**

La xérostomie est une des complications majeures rencontrées chez les patients atteints d'un cancer de la tête et du cou en raison du fréquent englobement des glandes salivaires dans le champ d'irradiation. Elle se définit comme un déficit quantitatif et qualitatif de la sécrétion salivaire. On parle d'hyposialie en cas de diminution partielle et de xérostomie en cas de diminution complète. Elle peut avoir diverses conséquences.

L'hyposialie se manifeste dès lors que les glandes salivaires majeures reçoivent une dose d'irradiation supérieure ou égale à 35 Gy. L'hyposialie radio-induite apparaît dès les premiers jours. Pour une dose totale de 50 à 70 Gy, le fonctionnement des glandes salivaires continue à décroître pendant de nombreux mois après l'irradiation, avec des modifications tissulaires progressives et irréversibles. La salive devient visqueuse, perd son pouvoir tampon (le pH décroît de 7 à 5). Ses concentrations électrolytiques et ses systèmes de défense antibactériens sont altérés, favorisant les microorganismes acidogéniques et cariogéniques (*Streptococcus mutans*, *Lactobacillus* et les espèces *Candida*). En conditions acides, les minéraux de l'émail et de la dentine se dissolvent sans possibilité de reminéralisation du tissu dentaire dur. Toutes les dents, directement irradiées ou non, peuvent donc être atteintes(15).

Pendant la radiothérapie, la xérostomie est une source fréquente de dysgueusie, d'hypersensibilité dentinaire et de candidose buccale. De plus, la xérostomie aggrave de façon notable la radiomucite provoquée par la radiothérapie, rendant les muqueuses encore plus sensibles et inflammées.

Les effets de la xérostomie persistent après la radiothérapie, s'accompagnant d'un risque accru de caries (cf chapitre B2), de développement de gingivite chronique ou parodontites et interférant de façon notable avec la mastication, la déglutition, la phonétique et la digestion. La xérostomie affecte donc de façon significative la qualité de vie globale des patients. Ces effets secondaires peuvent majorer le déséquilibre nutritionnel des patients porteurs de cancer, l'entraînant dans un cercle vicieux.

### B1-3 Mucite et ses conséquences

La mucite radio-induite buccopharyngée est une lésion muqueuse induite par une irradiation. On distingue les radiomucites aiguës et chroniques. Les premières sont consécutives à des irradiations délivrées à doses élevées en un temps court. Elles sont inévitables mais en règle générale transitoires. Elles sont liées à la dose totale, au fractionnement, à la dose par fraction, au volume de tissu irradié, au type de rayonnement ionisant et aux chimiothérapies ou thérapies ciblées associées(15). Plus rares, les mucites chroniques sont la conséquence tardive des précédentes, d'irradiations chroniques à faible dose ou sur des périodes prolongées (mois ou années). Les études récentes ont montré que la mucite radio-induite (comme la mucite chimioinduite) était une atteinte inflammatoire non seulement de l'épithélium, mais aussi de l'ensemble de la muqueuse et du tissu conjonctif sous-jacent, pouvant aller jusqu'à l'apparition d'une ulcération muqueuse dans la cavité buccale.

Les patients atteints de radiomucite se plaignent, selon leur grade, de douleur intense, de dysphagie, d'odynophagie pouvant conduire à une anorexie et des difficultés d'élocution. Elle peut induire des restrictions alimentaires et de l'hygiène buccale.

### B1-4 Dysgueusie

L'altération du goût s'ajoute à la mucite (dès 10 Gy on observe des signes histologiques de dégénération et d'atrophie) et croît jusqu'à une dose cumulative de 30 Gy(15). La dysgueusie est la conséquence de la destruction des cellules

sensorielles et de la xérostomie par diminution du transport et de la solubilisation des stimulants gustatifs dans la salive. En règle générale, la dépréciation du goût est plus altérée dans les saveurs acides et amères que dans les saveurs sucrées et salées. Une ingestion accrue de glucides, avec augmentation du risque carieux, est donc souvent observée. Des conseils diététiques doivent être divulgués pour pallier l'ingestion d'aliments cariogènes et maintenir des apports nutritionnels suffisants et équilibrés. Cette affection reste passagère, le goût redevient généralement normal en un an. Cependant, cette altération sensorielle peut être résiduelle chez certains patients.

## **B2 Complications tardives**

C'est 3 à 6 mois après le début du traitement que peuvent apparaître et persister les effets tardifs des irradiations. Ces manifestations perdurent des mois, voire des années après la radiothérapie et peuvent progresser dans le temps. On peut voir apparaître des séquelles cutanées tardives, une radiomucite tardive, une limitation de l'ouverture buccale, des caries post-radiques, une OstéoRadioNécrose (ORN).

### **B2-1 Séquelles cutanées tardives**

L'intensité de ces séquelles sont variables chez les individus. On peut retrouver de légères atrophies cutanées ou une épilation pour les cas peu sévères. Mais aussi : des zones d'hyperchromie et d'achromie, ainsi que des télangiectasies dans les cas plus marqués.

### **B2-2 Radiomucite tardive**

Elle est rare et survient pour des doses supérieures à 65 Gy. On retrouve une décoloration, un amincissement et une diminution de la souplesse de la muqueuse ainsi qu'une induration des tissus mous sous-muqueux. Des ulcérations peuvent apparaître, rarement jusqu'au stade de nécrose, mettant à nu les tissus mous et osseux sous-jacents. La radiomucite tardive peut s'installer entre 6 mois et 5 ans après la radiothérapie et être définitive. Par ailleurs, les frottements mécaniques (mauvaise adaptation prothétique), la mauvaise hygiène bucco-dentaire et la poursuite de l'intoxication alcoolo-tabagique aggravent les symptômes.



### B2-3 Limitation de l'ouverture buccale

Elle apparaît 3 à 6 mois après la radiothérapie. Elle est la conséquence des altérations des muscles masticateurs dues aux irradiations. On retrouve une fibrose des masséters, des ptérygoïdiens et des temporaux, plus ou moins importante entraînant un trismus. La constriction peut être permanente avec un degré d'ouverture d'intensité variable selon les malades. De plus, l'atrophie cutanée limite aussi l'ouverture buccale. La prévalence du trismus a été évaluée dans une revue systématique de Bensadoun et al.(16) à 25,4% en radiothérapie conventionnelle et à 5% en RCMI.

La prise en charge kinésithérapique par exercices d'étirement mandibulaire est primordiale dans la prévention du trismus : avant, pendant et après irradiation. En effet, les manœuvres sont beaucoup moins efficaces une fois que la limitation s'est installée. En fonction du degré d'ouverture, les répercussions sur la vie des patients peuvent être majeures : modification de l'alimentation, difficulté à maintenir une hygiène bucco-dentaire correcte et recevoir des soins dentaires professionnels, perturbation de la communication.

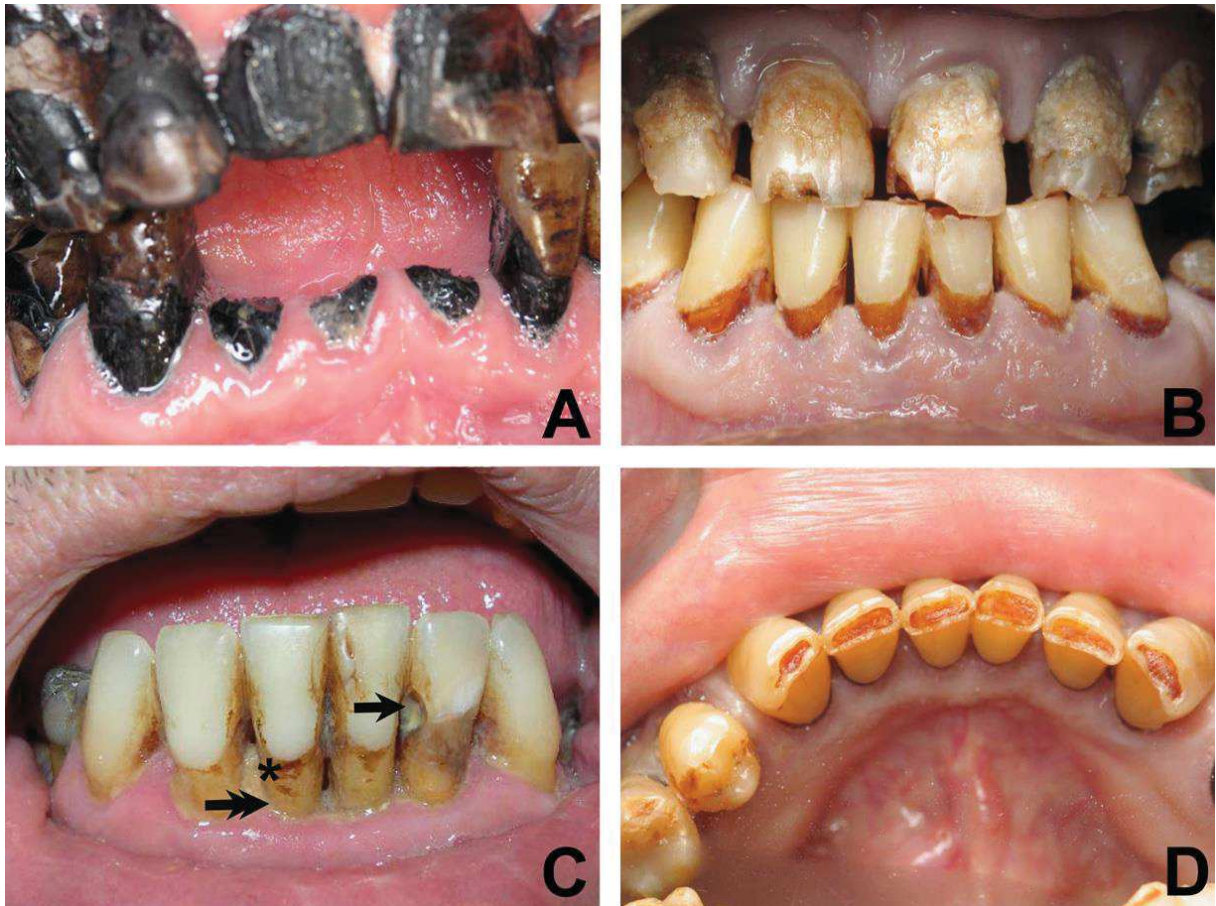
### B2-4 Caries post-radiques

En l'absence d'une prophylaxie fluorée, les caries radio-induites apparaissent dès 3 mois après irradiation. Le processus carieux a la particularité d'être agressif, avec peu ou pas de symptôme douloureux et une évolution rapide. Elles ne résultent pas de l'effet direct de l'irradiation des tissus dentaires, mais elles découlent indirectement des complications de l'irradiation intéressant l'ensemble de la denture et pas seulement les dents situées dans le champ d'irradiation. La xérostomie, la dysgueusie, la limitation de l'ouverture buccale, ou la mucite, vont provoquer un changement dans l'alimentation du patient, plus grasse et plus riche en glucides, et une difficulté à maintenir une hygiène bucco-dentaire satisfaisante, ce qui va contribuer à augmenter le risque carieux. Le milieu buccal devient plus acide avec un pouvoir tampon plus faible, et la flore bactérienne se modifie et devient plus cariogène. La prévalence des caries post-radiques est évaluée à 25% des patients ayant bénéficié d'une radiothérapie(17). Pour Palmier et *al.*, la classification ICDAS (International Caries Detection and Assessment System) et la PRID (Post-Radiation Dental Index) ne sont pas pertinentes pour l'évaluation des caries radio-induites. Palmier et *al.* militent pour

l'élaboration d'une classification spécifique de ces lésions afin d'aider les praticiens à les dépister au plus tôt dans leurs formes cliniques(18).

On retrouve trois formes cliniques :

- Coloration acquise : on peut observer une modification de la teinte des dents, qui prennent une coloration plus ou moins sombre, brunâtre, probablement en lien avec des bactéries ou champignons chromogènes. Les « dents d'ébène » résultant de coloration noire des surfaces amélo-dentaires par colonisation sur la surface des dents par des bactéries chromogènes sont rares. Cette coloration n'est pas un processus carieux mais peut être concomitant aux caries radio-induites.
- Dents crénelées : les bords incisifs des dents antérieurs et les pointes cuspidiennes des dents postérieures sont d'abords atteintes. Puis, au niveau des surfaces vestibulaires linguales et palatines, un défaut superficiel apparaît et de l'émail non soutenu fracture. La jonction amélo-dentinaire serait affectée par la radiothérapie.
- Caries débutant au niveau des collets : elles s'étendent secondairement à toute la surface dentaire. Cette topographie peut s'expliquer par la perte de la fonction de nettoyage par le flux salivaire tari. La carie fait le tour du collet et aboutit à la fracture coronoradiculaire.



**Figure 3** : A. Dents d'ébène. B. Dents crénelées avec carie postradique débutante. C. Carie postradique (tête de flèche) avec parodontopathie et affaissement muqueux (double tête de flèche) et tartre (\*). D. Atteinte de l'émail avec coloration de la dentine au niveau de la face occlusale. (15)

### B2-5 Ostéoradionécrose (ORN)

C'est un processus nécrotique au sein de l'os mandibulaire ou maxillaire. C'est une complication tardive de la radiothérapie, qui persiste depuis 3 mois et s'aggrave lentement, sans guérison spontanée. Ainsi, l'ORN peut conduire à la dénudation de l'os, une fistulisation muqueuse ou cutanée, voire à la fracture. L'ORN s'accompagne de douleurs plus ou moins intenses. L'incidence varie entre 2 et 15% (séries historiques)(15,19). L'ORN se produit dans les 3 ans après la radiothérapie. Les atteintes mandibulaires prédominent : angle et branche horizontale postérieure en particulier. Dans 35% des cas, l'ORN est spontanée. Dans 65% des cas, elle est secondaire à différents facteurs de risque (15):

- Mauvais état dentaire avant radiothérapie, ulcération prothétique, caries radio-induites, infection parodontale ou endodontique

- Avulsion dentaire, biopsie osseuse, chirurgie réparatrice
- Le risque augmente significativement avec des doses d'irradiation dépassant les 65 Gy.
- La xérostomie et le trismus sont des facteurs de risque indirects d'ORN

Une prise en charge en amont permet d'éliminer ces facteurs de risque et d'éviter l'apparition d'ORN. Pour cela la coopération du patient est primordiale et consistera en un arrêt de toute utilisation d'irritants buccaux (tabac, alcool) avec un maintien d'un état d'hygiène optimale de la cavité buccale et la fluoroprophylaxie. Les avulsions préventives, dans la mesure du possible et sans retarder la prise en charge oncologique, doivent être réalisées 3 semaines avant l'irradiation. Les avulsions post-radiothérapies nécessitent une communication entre le chirurgien-dentiste et le radiothérapeute pour connaître la dose reçue par l'os en regard de la dent concernée. On évitera le recours aux anesthésiques adrénalinés qui pourraient aggraver les conditions locales du territoire irradié. Le geste se fera sous couverture antibiotique avec fermeture des muqueuses pour les doses supérieures ou égales à 40 Gy.

Plusieurs classifications des ORN ont été proposées. On peut les classer en plusieurs stades évolutifs :

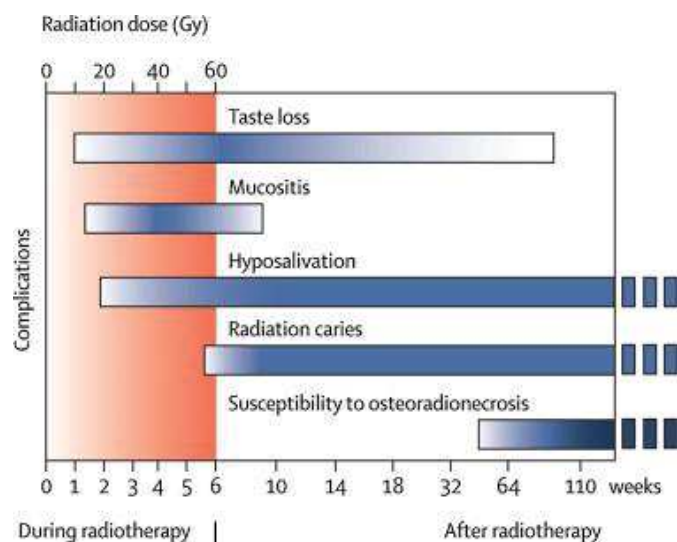
- Stade 1 : exposition osseuse corticale superficielle qui guérit en moins de trois mois ;
- Stade 2 : exposition osseuse corticale superficielle qui guérit en plus de trois mois ;
- Stade 3 : envahissement de l'os cortical avec anomalies radiographiques et qui nécessite un traitement conservateur (débridement, oxygénothérapie hyperbare)
- Stade 4 : atteinte de toute l'épaisseur de l'os ou qui guérit au prix d'une chirurgie lourde
- Stade 5 : ostéoradionécrose qui résiste à un traitement chirurgical lourd et qui entraîne le décès.

Pour la préservation de la qualité de vie du patient, la réhabilitation masticatoire, phonétique et esthétique peuvent amener à un projet prothétique implantaire. Le projet implantaire est aussi envisageable lorsque les effets secondaires radio-induits limitent

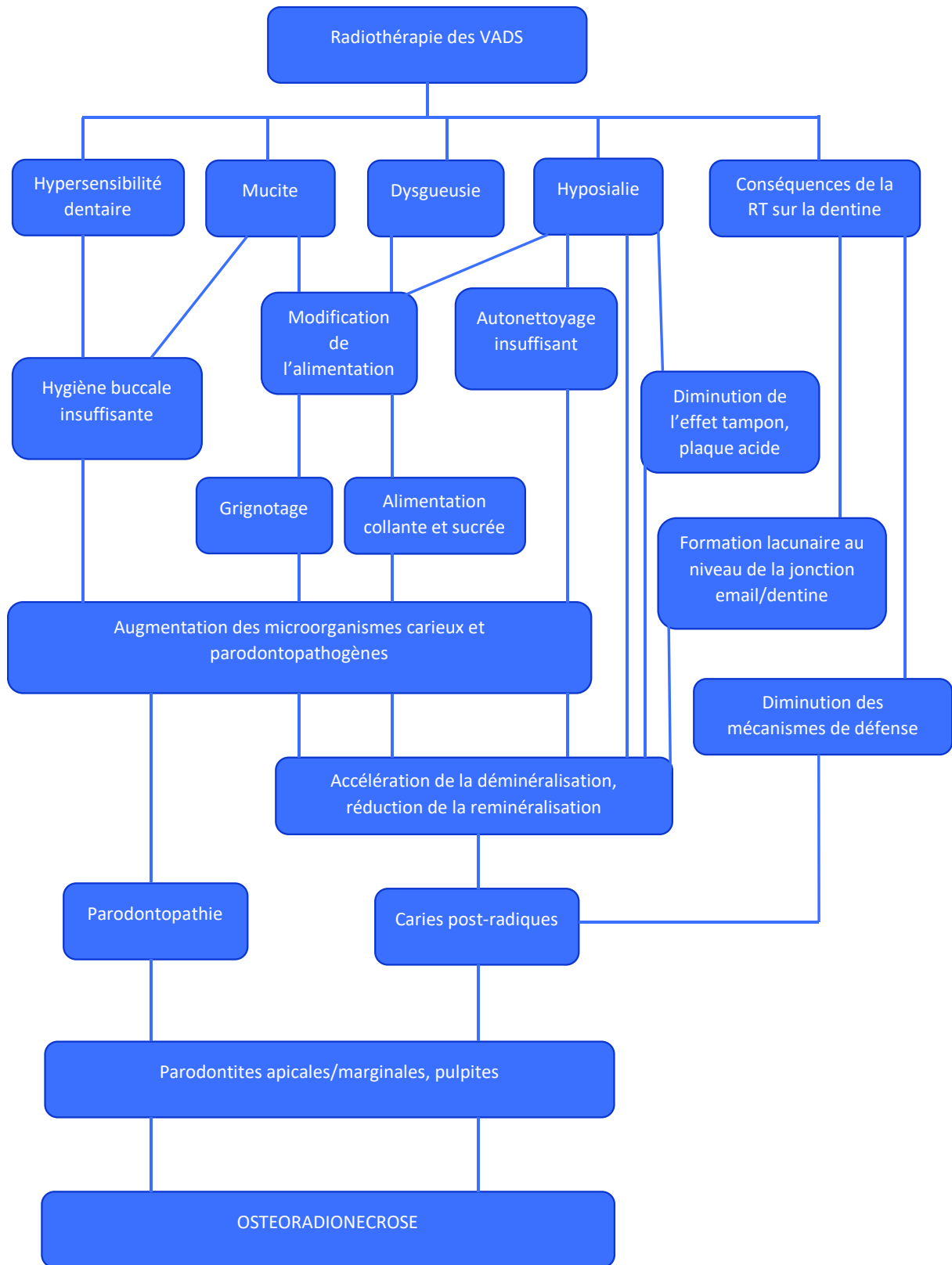
le port des prothèses amovibles. Il est conseillé de poser les implants dans de l'os qui a reçu moins de 50 Gy d'irradiation. La dose d'irradiation permet d'estimer le taux de survie de l'implant (< 40 Gy : risque d'échec nul, entre 40 et 50 Gy : risque d'échec faible, entre 50 et 60 Gy : risque d'échec modéré, >60 Gy : risque d'échec élevé et risque d'ORN). Un délai minimum de 24 mois après la radiothérapie est préconisé pour la pose de l'implant tant pour des raisons de survie de l'implant que pour des raisons oncologiques(20). Tout comme les avulsions, on privilégiera des techniques atraumatiques, on évitera les vasoconstricteurs, on fermera la muqueuse (enfouissement de l'implant) et on prescrira une couverture antibiotique. Dans les critères défavorables à la survie de l'implant, on retrouve le tabac et le diabète.

### B3 Conséquences

Directement en modifiant l'environnement buccal ou indirectement en limitant une hygiène buccale optimale, les effets secondaires de la radiothérapie ont un fort impact sur la denture et la qualité de vie des patients (Figures 4 et 5). Ces patients sont considérés à risque carieux élevé. Et ce risque ne diminue pas avec le temps, car la xérostomie perdure. Cependant, un espoir réside dans les nouvelles techniques de radiothérapies qui préservent les parotides et diminueraient l'hyposialie dans le temps(21).



**Figure 4** : diagramme schématisé de l'apparition et de la durée des séquelles orales radio induites(22)



**Figure 5** : conséquences directes et indirectes d'une radiothérapie (RT) des VADS(22)

## **B4 Rôle du chirurgien-dentiste**

Buglione et *al.* établissent, par l'intermédiaire d'une revue de la littérature et d'une conférence de consensus, le rôle du chirurgien-dentiste dans la prévention et la prise en charge des effets secondaires de la radiothérapie dans les cancers des VADS(20)(23).

\*Avant la radiothérapie :

- Education à l'hygiène bucco-dentaire : utilisation de brosse à dent souple, de fil dentaire ou de brossette interdentaire, avec du dentifrice fluoré, à vie.
- Fluoration quotidienne par l'intermédiaire de bain-de-bouche ou de gel appliqué à l'aide de gouttières.
- Les solutions de reminéralisation et les dentifrices à la caséine augmentant l'incorporation du fluor dans la plaque et favorisant la reminéralisation de l'émail, sont conseillés.

\*L'examen dentaire : il est recommandé à tout patient. Le patient devra effectuer tous les soins nécessaires (y compris les avulsions) avant la réalisation de la radiothérapie.

- Investigation radiologique : Orthopantomogramme systématique et toute radiographie intra-orale nécessaire.

\*Les traitements conservateurs :

- Les pertes de points de contact doivent être traitées afin de prévenir les bourrages alimentaires impactant les papilles.
- Les traitements endodontiques doivent être réalisés pour les dents restaurables.
- Toute portion de dent tranchante ou tout ce qui pourrait causer un traumatisme intra-oral doit être éliminé pour prévenir toutes blessures de la muqueuse durant la radiothérapie.
- Les CVIMAR, les résines composites et les amalgames réalisent de meilleures restaurations que les CVI.

\*Les avulsions dentaires : le chirurgien-dentiste doit évaluer les facteurs de risque pour l'avulsion afin de minimiser le risque de survenue d'une ORN.

- Facteurs de risque dentaire :
  - Caries primaires ou secondaires profondes
  - Caries radiculaires dépassant la moitié de la circonférence
  - Pulpopathie et atteinte péri apicale
  - Kyste périapical > 3 mm
  - Résorption radiculaire interne ou externe
  - Maladie parodontale : sondage > 6 mm, récession gingivale > 6 mm, saignement gingival spontané, atteinte de furcation, mobilité > 2 mm
  - Dents non fonctionnelles : dents partiellement incluses, racines résiduelles, dents incluses avec sac folliculaire, hygiène perfectible
  - Faible sensibilisation dentaire
  - Défaut de coopération
- Facteurs de risque liés à la malignité et au traitement :
  - Dose d'irradiation > 55 Gy
  - Champs d'irradiation incluant les molaires
  - Dents en étroite proximité avec la tumeur
  - Intervalle de temps avant la radiothérapie < 14 jours

Ces recommandations doivent être appliquées judicieusement en tenant compte de la compliance du patient, de l'évolution tumorale et du temps nécessaire pour les soins dentaires. Néanmoins, quand un geste invasif est inévitable, il doit être, autant que possible, atraumatique avec fermeture des muqueuses, sous antibioprofylaxie.

\*Pendant la radiothérapie : en cas de mucite,

- Les patients peuvent avoir des difficultés à porter leurs prothèses amovibles.
- Toutes dents ou restaurations tranchantes doivent être corrigées quand elles sont inconfortables, blessantes.

\*Après la radiothérapie :

- A l'apparition d'une hyposialie chronique, le traitement repose essentiellement sur :
  - La stimulation des capacités résiduelles de sécrétion des glandes salivaires par des parasymphomimétiques (Pilocarpine) et l'utilisation de stimuli mécaniques comme les chewing-gums.



- Les substituts salivaires peuvent être utiles quand la stimulation des capacités résiduelles de sécrétion est insuffisante.
- L'éducation à l'hygiène bucco-dentaire comme vue précédemment doit se maintenir.
- Les soins conservateurs : les patients doivent être surveillés fréquemment et régulièrement, les soins de bases peuvent être réalisés ;
  - Les pertes de points de contact doivent être traitées afin de prévenir les bourrages alimentaires impactant les papilles.
  - Les traitements endodontiques peuvent être réalisés sur les dents conservables.
  - Les CVIMAR, les résines composites et les amalgames sont préconisés par rapport au CVI pour la réalisation des restaurations.
- Avulsions et implants dentaires :
  - Après une radiothérapie, les implants dentaires sont une option possible lorsque les patients ne peuvent plus utiliser leurs prothèses amovibles du fait des effets secondaires de la radiothérapie.
  - Il est conseillé de placer les implants au niveau d'os ayant été faiblement irradiés (<50 Gy). Ainsi, la connaissance de la dose de rayonnement reçu au niveau du site implantaire permet d'estimer la survie de l'implant. Cette connaissance des doses est aussi nécessaire pour toute autre intervention dentaire.
  - Un délai minimum de 24 mois entre la fin de radiothérapie et la pose implantaire semble raisonnable au point de vue oncologique et dentaire.
  - Lorsqu'un geste invasif est inévitable, il doit être, autant que possible, atraumatique avec fermeture des muqueuses, sous antibioprophylaxie.
  - Les experts suggèrent le recours à l'oxygénothérapie hyperbare après les avulsions post-radiothérapie malgré les récentes méta-analyses ne validant pas l'efficacité de l'oxygénothérapie hyperbare.

Pour le détail de la prise en charge odontologique et les arbres décisionnels, le chirurgien-dentiste peut consulter le 'référentiel interrégional en soins oncologique de support : radiothérapie et soins bucco-dentaire', édité par l'AFSOS(24).

## **C Fluoroprophylaxie**

Les complications aiguës et tardives de la radiothérapie des VADS ont des conséquences directes et indirectes sur la denture. La xérostomie provoque la baisse du pH intrabuccale et le flux salivaire insuffisant ne joue plus son rôle de nettoyage. La radiomucite et le trismus limitent le maintien d'une hygiène bucco-dentaire optimale et sont à l'origine d'un changement du comportement alimentaire (alimentation sucrée). Les patients ont donc un risque élevé de développement de caries. Leur prévention doit être envisagée avant le début des rayonnements, par la confection de gouttières fluorées.

### **C1 Mécanisme carieux(25)**

La carie est une maladie infectieuse transmissible qui entraîne la destruction des tissus durs de la dent au décours d'un processus dynamique. Les bactéries cariogènes (*Streptococcus mutans* et *Lactobacillus* principalement), naturellement présentes, colonisent les surfaces dentaires et s'organisent en biofilm appelé plaque dentaire. Ces bactéries catabolisent les sucres alimentaires en acides organiques responsable de l'acidification de la cavité buccale et de la déminéralisation des tissus calcifiés de la dent.

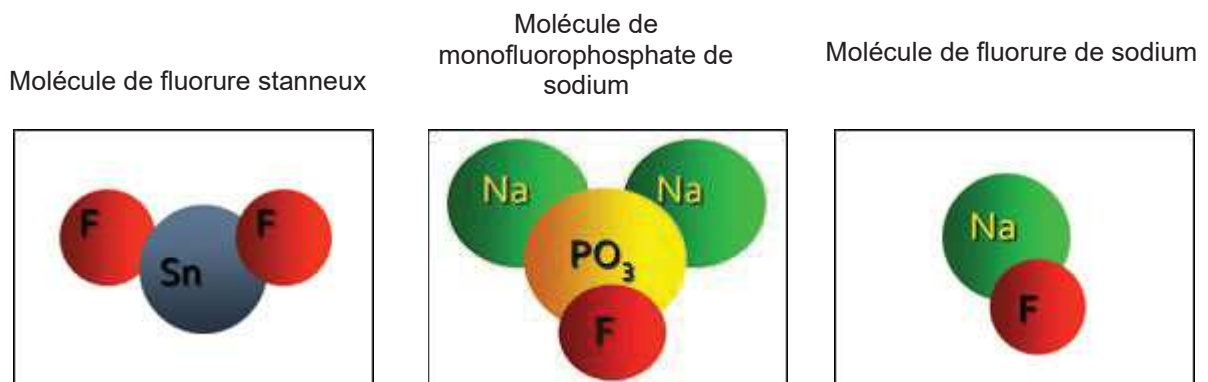
L'évolution du processus carieux passe par des phases de progression et des phases d'arrêt ou de réparation. Il dépend d'un équilibre entre les facteurs pathogènes et la réponse biologique de défense. Ainsi, les lésions débutent sur l'émail par l'attaque acide des produits du métabolisme de la plaque bactérienne. Ces acides organiques provoquent la déminéralisation de subsurface de la dent ; ils dissolvent les cristaux d'hydroxyapatite ce qui libère des ions calcium et de phosphate. Ce phénomène est contrebalancé par la précipitation des ions calcium et phosphates résultants de la déminéralisation ou d'origine salivaire, provoquant la reminéralisation de la lésion. Cette reminéralisation n'est possible qu'au-delà d'un pH dit « critique », et en présence d'ion calcium et phosphate. La déminéralisation et la reminéralisation se succèdent en continu. Ce phénomène physico-chimique et biologique est donc modulé par la quantité et la qualité de la salive ainsi que par les cellules du système immunitaire.

La lésion initiale de l'émail est réversible. Si l'attaque acide cesse, la lésion se reminéralise totalement. Si l'attaque acide se maintient ou s'amplifie, la taille de la lésion augmente et progresse vers la jonction amélo-dentinaire. On passera d'une microcavité à une cavité amélaire et à une cavité dentinaire, jusqu'à atteinte de la pulpe.

## C2 Le fluor(26)

L'intérêt du fluor dans la prévention des caries a été mis en évidence aux Etats-Unis d'Amérique à la fin des années 1930, lorsqu'il a été confirmé que l'apport de fluorure de l'eau était associé à la prévalence de la fluorose dentaire mais aussi à une réduction des caries dentaires(27).

Le traitement par fluoration des dents a pour objectif principal le renforcement de l'émail grâce aux propriétés spécifiques du fluor. Pour des raisons d'efficacité, dans la plupart des cas, il est employé sous deux formes salines associées :



Nous nous intéresserons dans ce travail de thèse seulement à l'effet cariostatique du fluor en application topique.

Les applications topiques du fluor permettent son incorporation seulement au niveau de la surface de l'émail. Cette incorporation n'est ni stable, ni définitive. Les ions fluorures étant rapidement éliminés, leur application doit être quotidiennement renouvelée. En effet, la composition de l'émail superficiel est constamment soumise au remaniement à la suite des échanges ioniques entre l'émail et le milieu buccal. Les ions fluorures peuvent former avec les ions calcium et phosphate, issus de la dissolution acide, la fluoroapatite ( $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{F}_2$ ) et s'incorporer dans l'hydroxyapatite

de l'émail. Cela entraîne une liaison hydrogène accrue, un réseau cristallin plus dense et une diminution globale de la solubilité. Les ions fluorures peuvent aussi précipiter sous forme de fluorure de calcium ( $\text{CaF}_2$ ). Ainsi, l'apport topique de fluor fournit régulièrement la salive et la plaque en fluor. Les réserves constituées peuvent être utilisées au moment de la dissolution acide de l'émail.

\*Action du fluor sur la déminéralisation : la fluoroapatite et le fluorure de calcium ralentissent la dissolution de l'émail quand le pH baisse. De plus les ions fluorures ont un effet tampon sur le pH. Ceci n'est possible que lors d'apports journaliers de fluor.

\*Action du fluor sur la reminéralisation : par effet tampon, le fluor favorise la reprécipitation des ions minéraux. De plus, dans l'émail poreux, créé par les attaques acides, on aura une pénétration et une diffusion du fluor. La précipitation du fluor augmente la dureté de l'émail. Ce processus nécessite également une disposition du fluor par apports topiques quotidiens.

\*Fluor et métabolisme bactérien : le fluor est en concentration plus élevée au niveau de la plaque bactérienne que dans la salive. Il diminue la formation de la plaque bactérienne, par une activité anti-enzymatique. Par un effet anti-glycolytique, il diminue aussi la production d'acides bactériens issus du métabolisme des glucides. Ainsi, le fluor baisse le pouvoir cariogène des bactéries de la plaque.

Pour rappel : le fluor peut avoir une toxicité aiguë avec une dose probable létale à 5mg/kg (soit moins de la moitié d'un tube de dentifrice pour un enfant de 2 ans)(28). Il a aussi une toxicité chronique avec une dose à risque de fluorose à 0,1mg/kg/jour selon l'OMS.

### **C3 Application topique du gel fluoré par gouttières**

Face au risque carieux élevé chez les patients irradiés, il est recommandé une fluoroprophyllaxie par application quotidienne topique de gel fluoré en grande concentration par l'intermédiaire de gouttières porte-gel, à vie. Le gel doit être appliqué pendant 5 minutes, à l'aide de gouttières, au niveau des deux maxillaires, le soir après le brossage dentaire, sur les dents détartrées et polies, suivi d'un rinçage soigneux pour éviter l'ingestion du produit(24). Le traitement débute après la résolution de l'épisode de radiomucite, en général 2 à 3 semaines après la radiothérapie. En effet le

gel fluoré peut majorer une irritation locale en cas de mucite, ce qui peut compromettre l'adhésion du patient à la fluoroprophyllaxie.

A partir de 1966, Daly et *al.*, à l'aide d'une étude comparative randomisée, démontrent que l'application de gel fluoré entraînait la diminution de l'incidence des caries radio-induites(29). Horiot introduit la technique en France en 1972(19). Cette avancée permet une attitude plus conservatrice face à l'édentation systématique en territoire irradié préconisée à l'époque. Cette fluorothérapie prévient les complications carieuses et l'ostéoradionécrose. Elle préserve ainsi la qualité de vie par le maintien des fonctions masticatoire et phonétique, et l'esthétique.

Les gels fluorés peuvent être appliqués par le chirurgien-dentiste ou par le patient. Ils sont de compositions différentes et peuvent contenir du fluorure de sodium, du fluorure de phosphate acide et/ou de du fluor stanneux. L'association de deux sels de fluor augmente la capacité d'action. Chez les patients irradiés, le gel doit être autoappliqué quotidiennement. Les gels neutres sont mieux tolérés que les gels acides du fait de la fragilité des muqueuses irradiées.

En France, le gel prescrit dans la fluoroprophyllaxie chez le patient irradié est le FLUOGEL 2000©, ou FLUOGEL©, exploité par le laboratoire Tradiphar. Avant 2017, il s'appelait FLUOCARIL 2000©, le nom a changé pour des raisons de propriété industrielle. C'est le seul médicament de sa catégorie. Il se présente en gel dentaire en flacon de 250 mL. Il comporte du monofluorophosphate de sodium : 11,4 g pour 100 g et du fluorure de sodium : 1,1 g pour 100 g. Au total, 100 g de gel dentaire contiennent 2 000 mg ou 20 000 ppm de fluorure. Il est inscrit sur la liste II des médicaments, donc délivrable uniquement sur prescription. Il est remboursable à 30% par la sécurité sociale, le prix est fixé par l'Etat et est de 10.62 €, hors honoraires de dispensation, au premier semestre 2020. Il peut être prescrit en ALD dans le cadre des cancers avec une prise en charge à 100% par l'Assurance Maladie. Le patient n'a rien à payer dans ce cas-là. Il est aussi agréé aux collectivités.

Par ailleurs, dans les cas où le port des gouttières est rendu impossible (trismus important, fort réflexe nauséux, mucite invalidante, période d'inadaptation des gouttières lors de soins dentaires), la fluoroprophyllaxie peut être maintenue par d'autres moyens d'efficacité moindre. Le chirurgien-dentiste a un panel de produits à

disposition. Les pâtes dentifrices à haute teneur en fluor, contenant plus de 1500ppm de fluor, peuvent être prescrites en brossage trois fois par jour. En cas d'impossibilité de brossage lors de mucite, des bains de bouche fluorés peuvent s'administrer. L'application professionnelle de vernis fluoré peut aussi être une alternative aux gouttières. Enfin, le système de libération intra-orale de fluor (IFRS) peut être collé en bouche sur la face vestibulaire d'une molaire maxillaire. C'est un boîtier qui contient un comprimé de fluorure de sodium. Ce comprimé doit être renouvelé tous les trois mois par le chirurgien-dentiste. Ce système permet la délivrance continue d'une faible dose de fluor sans participation active du patient.



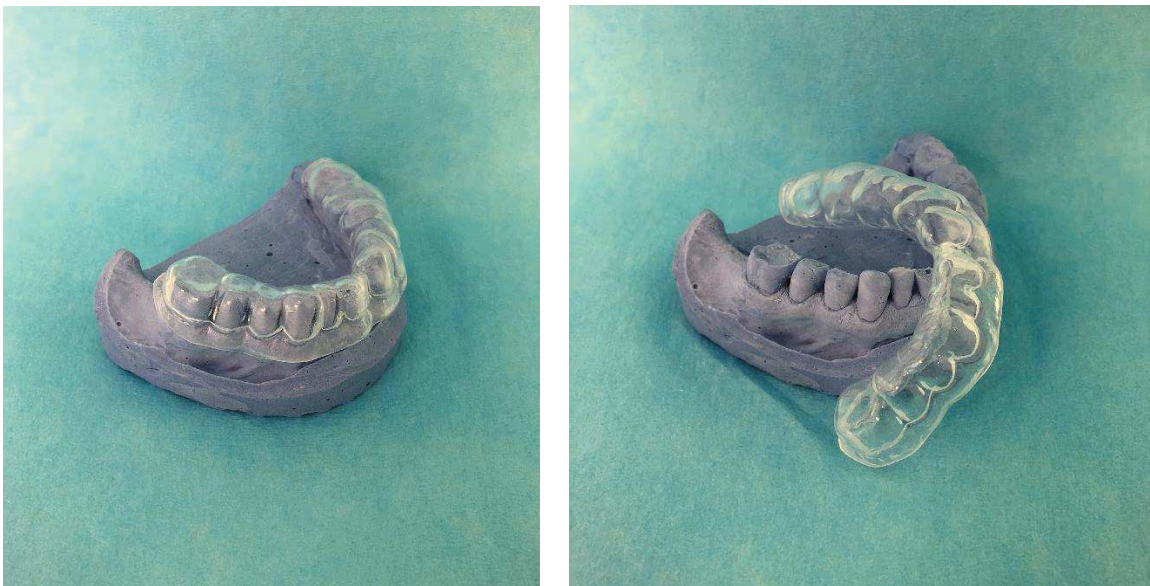
**Figure 6** : comprimé d'IFRS et son support(27)

Dans tous les cas, les dentifrices fluorés et les bains de bouche fluorés font partie intégrante du protocole de fluorothérapie : un brossage triquotidien et le bain de bouche en complément sont associés au port des gouttières.

#### **C4 Mise en œuvre des gouttières**

Les gouttières ne peuvent être réalisées qu'après le bilan bucco-dentaire initial. En effet, il permet de définir les dents à conserver, à traiter ou à extraire. Les empreintes seront prises après les avulsions (ou planification de celles-ci) et avant le début de la radiothérapie. Chaque arcade est enregistrée par de l'alginate avec un porte-empreinte du commerce. Les empreintes sont coulées en plâtre dur. Si besoin, le prothésiste rase les dents planifiées pour l'avulsion.

Les gouttières sont réalisées en matière plastique thermoformée sous pression. Vérain préconise l'« ERKOFLEX® » (laboratoire Erkodent), en plaque de 120 mm de diamètre et 3 mm d'épaisseur(30). La plaque est emboutie directement sur le modèle en plâtre par une action conjuguée de la chaleur produite et une compression. La gouttière épouse le contour des dents et de la muqueuse. Les bords des gouttières sont découpés à une distance régulière de 3 mm des collets anatomiques à l'aide de ciseaux. Les gouttières maxillaire et mandibulaire ont la forme d'un fer à cheval (palais libre). La protection large des collets est essentielle car c'est à ce niveau que le gel doit être le plus disponible. On pourra aussi créer des microréservoirs au niveau des différentes dents restantes, afin que le fluor agisse plus longtemps au contact de l'émail. La délivrance des gouttières est soumise à un tarif opposable (LBLD006 : Pose de gouttières maxillaire et mandibulaire pour hémostase ou portetopique ; 172,80 € au premier semestre 2020), accessible à une prise en charge ALD (Affection Longue Durée) et au tiers-payant.



**Figure 7** : gouttière porte-topique (archive personnelle)

A domicile, le patient applique le gel dans l'intrados des gouttières, en évitant qu'il ne déborde sur les muqueuses. Après utilisation, les gouttières doivent être rincées, séchées et rangées.

## **D Observance**

Malgré la faible quantité d'essais randomisés sur l'efficacité de la fluorothérapie, celle-ci est maintenant généralement acceptée comme moyen standard de prévention des caries post-radiques. Pour Daly et *al.* l'absence de fluor induit une incidence carieuse de 65% chez les patients irradiés ayant une denture évaluée comme acceptable ou bonne. Le fait d'appliquer du fluor à l'aide de gouttière divise par deux cette incidence(29). Idem, pour Dreizen, l'incidence carieuse est élevée (CAOD>6,5) en l'absence de gouttières de fluoration et elle diminue (CAOD<2,6) en présence de gel fluoré(31). Ainsi, on peut faire l'hypothèse que le degré d'observance de la fluorothérapie à l'aide de gouttières a un impact sur l'incidence carieuse post-radique.

Selon les études prospectives de Savignat et d'Horiot, l'incidence carieuse est corrélée à l'observance. Pour Savignat(32), sur une cohorte de 100 patients, chez les 48 patients non observants, 40 avaient des caries le jour de la consultation. Le nombre moyen des caries chez ces patients était de 6,1. Parmi les 43 patients ayant strictement porté les gouttières, 12 présentaient des caries, avec un nombre de caries moyen de 5,1. Cinq patients parmi les neuf qui portaient occasionnellement les gouttières avaient des caries lors de la consultation avec un nombre moyen de caries à 5,2. L'augmentation de l'incidence carieuse est significativement liée au non-port des gouttières de fluoration. De plus, le nombre moyen de caries augmente de manière significative avec le degré de non-compliance. Dans l'étude d'Horiot(19), 935 patients irradiés utilisant un gel contenant 1% de fluor au moyen de gouttières, ont été suivis pendant un à dix ans. L'incidence carieuse est de 3,7%. Ces caries sont dues à une faible compliance dans 83% des cas et à une erreur de sélection (patients ayant dû avoir des extractions au préalable) dans 17% des cas. Pour McComb(33) qui étudie l'effet de la fluorothérapie sur les différentes restaurations de classe V par un suivi de 2 ans de 50 individus irradiés devant porter des gouttières fluorées, aucune carie n'a été détectée pour ceux utilisant régulièrement le gel. Le taux de caries récurrentes pour les malades non observants est de : 0% pour les CVI, 12,5% pour les CVIMAR et 67% pour les composites. Les composites échouent moins que les CVI et CVIMAR chez les patients utilisant un gel fluoré. Et chez les patients non compliants, les CVI et les CVIMAR sont plus efficaces que les composites dans la prévention des caries récurrentes. Dans l'étude d'Epstein(34), les taux de *Streptococcus mutans* et de



*Lactobacillus* salivaires ont été analysés chez 52 patients irradiés informés de la nécessité d'utiliser un gel fluoré avec des gouttières. Les individus non compliant ont un taux de *Streptococcus mutans* plus élevé que chez les personnes compliantes. Cependant, le taux de *Lactobacillus* n'est pas modifié par l'application de gel fluoré.

Ainsi, au vu des études précédentes, l'état clinique est lié à l'observance de l'application du gel fluoré à l'aide de gouttières. Une observance médiocre engendre une augmentation de l'incidence carieuse et du risque carieux.

Différentes études ont évalué l'observance des patients au port des gouttières de fluoration. Dans l'étude de Savignat(32), chez 100 patients irradiés et informés de la nécessité de la fluoration, 48% des patients n'ont jamais porté leurs gouttières, 43% les portent quotidiennement et 9% les portent occasionnellement (1 à 4 fois par semaine). Epstein(34) trouve lors de son étude sur les taux de bactéries cariogènes salivaires que 52% des patients appliquent le gel fluoré au moyen de gouttières tous les jours ; les autres patients appliquent le gel 2 à 3 fois par semaine ou moins. Dans une seconde étude(35) : 43% utilisent le gel quotidiennement, pour 24% l'utilisation s'étale de 2 à 3 fois par semaine à 1 fois par mois, et 33% n'utilisent pas le gel fluoré. 82% des patients observants appliquent le gel avec les gouttières de fluoration. Dans l'étude de Cacchillo(36), 45% des patients déclarent poursuivre la fluorothérapie avec une fréquence variable allant de tous les jours, à une à deux fois par semaine ou à une fois par mois. Ces taux d'observance sont nettement insuffisants, lorsqu'on sait qu'en l'absence d'un traitement fluoré les caries radio-induites peuvent survenir dès trois mois.

### **III ENQUETE DESCRIPTIVE**

#### ***A Objectifs***

L'objectif principal de cette enquête était d'évaluer l'observance dans le temps au port des gouttières de fluoruration chez les patients irradiés lors de cancer des VADS. En effet, la fluoroprophylaxie post-radiothérapie étant un traitement à long terme, il est nécessaire d'évaluer la bonne adhésion des patients au protocole sur les années. Les objectifs secondaires étaient de définir d'éventuelles périodes de fléchissement de l'observance, d'établir un profil de patients non observants et d'établir des stratégies d'amélioration de la compliance.

#### ***B Matériels et méthode***

Les données évaluées portent sur les patients du Centre Paul Strauss de Strasbourg, traités par radiothérapie pour cancer des VADS. A partir des dossiers patients, nous avons récupéré les observations des radiothérapeutes sur la compliance au port des gouttières, ainsi que leur consommation de tabac et d'alcool, lors des consultations de suivi de février 2016 à février 2020. Les patients mineurs et les patients édentés avant radiothérapie ont été exclus. Nous avons également exclu les patients dont les données n'étaient pas cohérentes (par exemple : patient édenté à 6 mois de suivi, puis denté à 1 an). Avant la radiothérapie, les patients étaient informés par les radiothérapeutes du centre de la nécessité du suivi dentaire régulier et de la fluorothérapie à vie avec des gouttières porte-topiques. Une plaquette d'information sur la radiothérapie contenant un chapitre sur les soins dentaires leur a été remise. Les soins dentaires et les avulsions avant radiothérapie ainsi que le suivi dentaire post radiothérapie et la réalisation des gouttières étaient laissés à la discrétion du chirurgien-dentiste issu du libre choix des patients (praticien informé par courrier médical de la future radiothérapie).

Les valeurs ont été rentrées dans un tableur, découpées par tranches de temps : consultation post-radiothérapie de moins de trois mois, de 3 à 6 mois, de 6 mois à 1 an, de 1 an à 1,5 ans, de 1,5 ans à 2 ans, de 2 ans à 3 ans, de 3 ans à 4 ans.

Une sous-population de patients pour lesquels nous avons au moins 3 recueils de données sur les 4 ans est étudiée. Nous les avons catégorisés en patients observants (répondant systématiquement « oui » au port des gouttières lors des consultations de suivi), en patients non observants (répondant systématiquement « non » au port des gouttières lors de consultations de suivi), et en patients changeants (port des gouttières variable au cours du suivi). Au niveau des critères secondaires de la consommation d'alcool et de tabac, nous avons classé les patients comme consommateurs réguliers s'ils l'étaient au moins une fois au cours du suivi.

La description statistique de la population de l'étude a utilisé les méthodes classiques de calcul de moyenne et d'écart-type. Les données catégorielles ont été comparées à l'aide du test exact de Fisher, plus approprié aux échantillons de faibles effectifs que le test du Chi<sup>2</sup>.

## ***C Résultats***

Les données recueillies intéressent 206 patients. L'âge moyen de la population étudiée est de 60,5 ans (SD=11,2 ; allant de 19,7 ans à 90,2). La population était composée de 52 (25%) femmes et 154 (75%) hommes. Les diagnostics (type et localisation tumorale) ainsi que le grade TNM sont présentés dans les tableaux 1, 2 et 3. Les cancers épidermoïdes concernent 96% des tumeurs de la population étudiée.

Cancer épidermoïde	159	96%
Cancer épidermoïde kératinisé	23	
Carcinome indifférencié	10	
Cancer épidermoïde in situ	1	
Carcinome verruqueux	1	
Tumeur mucoépidermoïde	1	
Papillome épidermoïde	1	
Carcinome épidermoïde papillaire	1	
Carcinome neuro endocrinien	1	1%
Carcinome adénoïde kystique	1	
Lymphome malin non hodgkinien	1	
Non étiqueté	6	3%
<u>Total</u>	206	

**Tableau 1** : type de tumeur

Base de la langue	18 (9%)
Langue	12 (6%)
Gencive	8 (4%)
Plancher buccal	13 (6%)
Palais	4 (2%)
Muqueuse buccale	12 (6%)
Amygdale	36 (17%)
Oropharynx	13 (6%)
Rhinopharynx	16(8%)
Sinus piriforme	23 (11%)
Hypopharynx	6 (3%)
Larynx	45 (22%)
<u>Total</u>	206

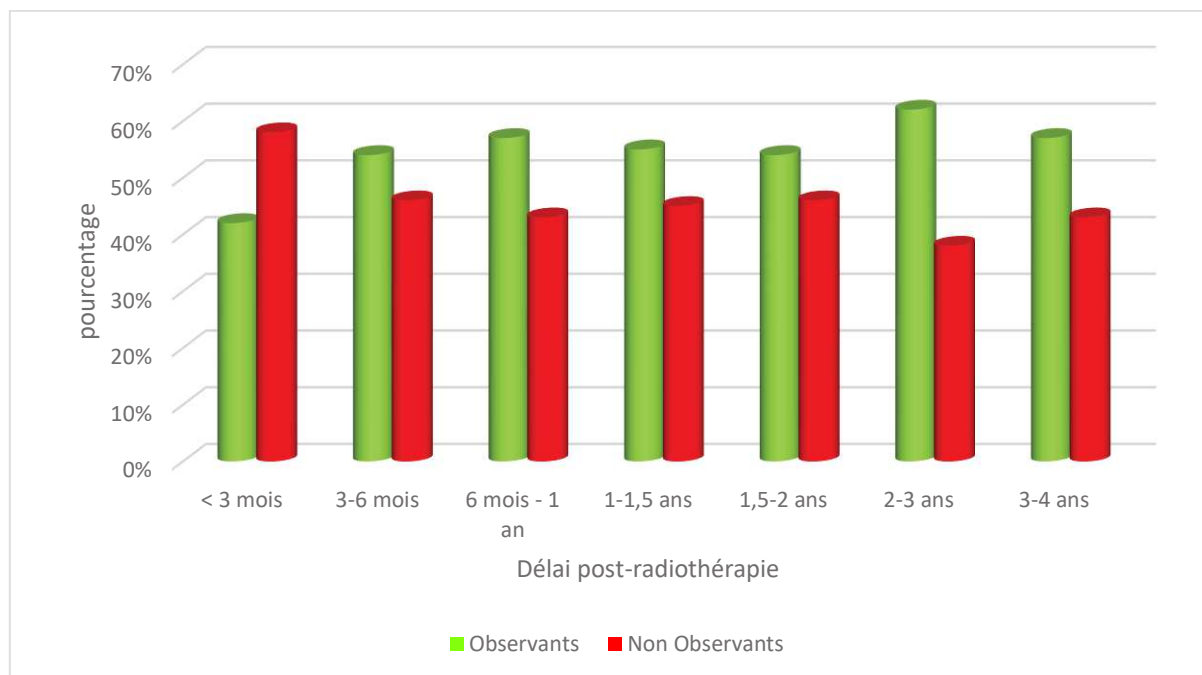
**Tableau 2 : Localisation tumorale**

	T1	T2	T3	T4	<u>Total</u>
N0	3	7	3	20	33
N1	2	10	4	4	20
N2	4	14	7	9	34
N3	0	1	0	1	2
<u>Total</u>	9	32	14	34	89

**Tableau 3** : Classification TNM des tumeurs

Les patients ont été traités par radiothérapie externe à une dose totale moyenne de 62,95 Gy (allant de 27,5 à 70 Gy, avec une médiane à 66 Gy) pour une dose fractionnée moyenne de 2,10 sur 32 séances. La technique utilisée est dans 99% des cas la RCMI.

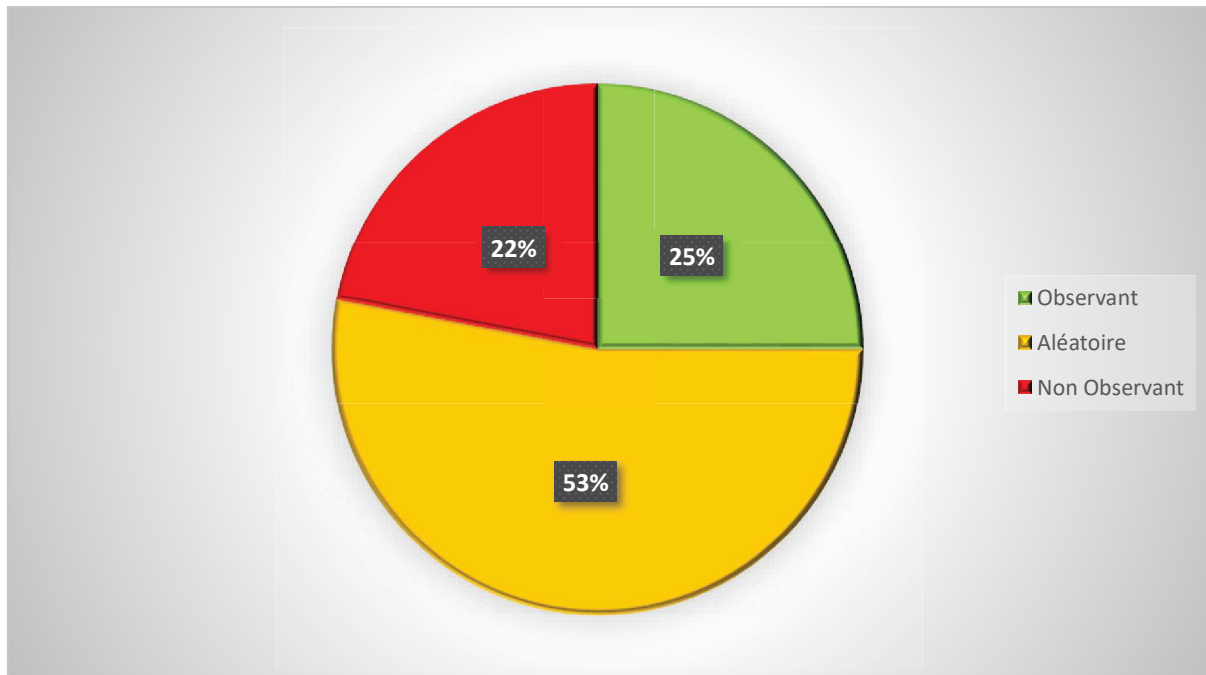
L'observance au port des gouttières de fluoration est de 42% en dessous de 3 mois post-radiothérapie (pour 66 patients évalués) ; de 54% de 3 à 6 mois (pour 90 patients évalués) ; de 57% de 6 mois à 1 an (pour 56 patients évalués) ; de 55% de 1 an à 1,5 ans (pour 44 patients évalués) ; de 54% de 1,5 ans à 2 ans (pour 50 patients évalués) ; de 62% de 2 ans à 3 ans (pour 53 patients évalués) ; de 57% de 3 ans à 4 ans (pour 44 patients évalués) (Graphique 1).



**Graphique 1** : Observance au port des gouttières de fluoruration au cours du suivi post-radiothérapique

L'âge, le sexe, la consommation d'alcool ou de tabac n'ont pas d'influence sur la compliance à ces différents temps au long du suivi. Sauf pour le sexe, lors de suivi entre 1,5 ans et 2 ans post-radiothérapie, où les femmes fluorent plus significativement que les hommes ( $p=0,003$ ).

Les patients pour lesquels nous avons au moins 3 recueils de données sur les 4 ans sont au nombre de 55, avec un âge moyen de 57,1 ans, pour 15 femmes (27%) et 40 hommes (73%). Les patients observants (répondant systématiquement « oui » au port des gouttières lors des consultations de suivi) représentent 25% de cette sous-population ; les non observants (répondant systématiquement « non » au port des gouttières lors de consultations de suivi) : 22% ; et les patients changeants (port des gouttières variable au cours du suivi) : 53% (Graphique 2).



**Graphique 2** : régularité de l'observance sur 3 consultations

Au niveau des critères secondaires, là non plus, on ne retrouve pas de différence significative en fonction de la consommation d'alcool ou de tabac, ni du genre.

## ***D Discussion***

L'édentement total et systématique avant radiothérapie n'est plus recommandé depuis le siècle dernier(29). La préservation des dents pour une meilleure qualité de vie, doit alors s'accompagner de mesures préventives de la carie tels qu'un régime pauvre en sucres simples et acides, une hygiène orale méticuleuse et des visites régulières chez le chirurgien-dentiste. Cependant, ces mesures restent insuffisantes si elles ne s'accompagnent pas d'une fluoroprophylaxie topique à long terme par gel hautement fluoré(31).

Notre étude sur l'observance à la fluoroprophylaxie porte sur 206 patients, avec un âge moyen de 60,5 ans et comportant une majorité d'homme (75%), en concordance avec les études précédentes(35,37,38). Les carcinomes épidermoïdes des VADS représentent la majorité des cancers diagnostiqués de notre étude, ce qui est également retrouvé dans les publications précédentes(35,37,38)



Dans notre étude, nous observons une compliance plutôt stable dans le temps. Sur 4 ans de suivi, quel que soit le moment de la consultation post-radiothérapique, la compliance à la fluoration des patients interrogés est en moyenne de 54%, sans particulière baisse au cours du temps. Cependant, lorsqu'on évalue l'observance régulière par patient sur au moins 3 consultations au cours du temps, seulement 25% des patients portent les gouttières de manière systématique. 22% des patients ne fluorent jamais. Et 53% des patients utilisent les gouttières de façon aléatoire dans le temps. Ce qui fait que 75% des patients ne fluorent pas efficacement et s'exposent à la survenue d'ORN. Ces chiffres peuvent se rapporter à l'étude de Thariat *et al.* retrouvant 52% de compliance à 6 mois post-radiothérapie (chutant à 12% à 2 ans post-radiothérapie)(37) et à l'étude d'Epstein *et al.* dans laquelle 67% des patients suivis régulièrement à la clinique dentaire sont compliants contre 27% pour les patients non suivis régulièrement(35). Toutefois, ces taux de compliance mis en évidence dans notre étude contrastent avec les taux élevés des études de Bransfield *et al.* et de Frydrych *et al.*(38,39) : 93% et 86,2% respectivement.

Nous observons donc une forte disparité dans les résultats, probablement en lien avec des biais de sélection et des méthodologies différentes. En effet, l'observance n'est définie que dans deux des études précitées : variant d'une utilisation quotidienne pour Epstein *et al.* à une utilisation au moins 50% du temps pour Frydrych *et al.*. Par ailleurs, les données d'observance se basent sur des données déclaratives, donc la fiabilité des réponses peut être mise en cause. De plus, ces données sont recueillies de différentes manières par différents enquêteurs en fonction des études, ce qui peut les rendre difficilement comparables. Pour notre étude, ce sont les radiothérapeutes qui interrogent les patients et qui recueillent les données lors de consultation de suivi post-radiothérapie. Dans l'étude de Frydrych *et al.*, les patients étaient évalués au centre dentaire. Ceci est donc une autre source de biais.

Au cours de notre étude, nous ne dégageons pas de groupe à risque au niveau des critères secondaires (âge, genre, consommation d'alcool, consommation de tabac). Cela vient à l'encontre de l'impression clinique dans laquelle le patient alcoolotabagique est associé à une faible compliance pour les mesures d'hygiène buccale. Cependant, notre étude porte sur un nombre limité de patient et le recueil de données initial n'a pas été conçu pour cette enquête. Pour Thariat *et al.*, le tabagisme était plus fréquent chez les patients non compliants(37). Dans l'étude de Frydrych *et al.*, les

facteurs prédictifs d'une faible observance sont la présence de caries au moment du diagnostic de cancer et un bas niveau socio-économique(38). De plus, l'absence de suivi dentaire régulier est associée à une faible compliance à la fluorothérapie(35,37,38).

Ainsi, l'observance de la fluorothérapie quotidienne à l'aide de gouttières portetopiques prévenant le risque de caries post-radicales et d'ORN chez les patients traités par radiothérapie pour cancer des VADS au centre Paul Strauss est faible (54%), voire très faible (25%). Or il est possible d'augmenter cette compliance. Il est démontré que des visites de contrôle régulières chez le chirurgien-dentiste augmentent l'alliance thérapeutique. Ces visites sont l'occasion de faire le point sur l'état dentaire du patient, de revoir les protocoles d'hygiène et de fluoration et de renforcer les comportements positifs. Une surveillance tous les 6 mois est préconisée(24). Et une attention particulière doit être portée sur les patients fumeurs, les patients présentant des caries au moment du diagnostic de cancer et les patients à bas niveau socio-économique.

Que peut-on mettre en place localement pour aider ces patients ?

A Strasbourg, l'Institut de cancérologie Strasbourg Europe (ICANS) a été créé à la suite de l'alliance entre le Centre Paul Strauss et les Hôpitaux Universitaires de Strasbourg. L'ICANS constitue l'ensemble hospitalier de référence dans les domaines du soin et de la recherche en cancérologie en Alsace. En novembre 2019, le Centre Paul Strauss a déménagé sur le site de l'hôpital de Hautepierre. Du fait de la proximité géographique de l'Unité Fonctionnelle (UF) 8611 du Pôle de Médecine et Chirurgie Bucco-Dentaires au sein de l'hôpital de Hautepierre, une filière dentaire pour une prise en charge des patients concernés par la radiothérapie dans le cadre de cancer des VADS peut être envisagée. Cette unité pourrait accueillir les patients adressés par l'ICANS, candidats à la radiothérapie ou ayant eu une radiothérapie. L'objectif serait de rencontrer les patients le plus en amont de la radiothérapie. Un chirurgien-dentiste de l'UF pourrait participer aux Réunions de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) afin d'apporter son avis spécialisé. La RCP permettrait aussi de faire le point sur les patients n'ayant pas eu de consultation dentaire et de les convoquer. Lors de la consultation pré-radiothérapie, les informations relatives à la santé bucco-dentaire et à la prévention par port de gouttières de fluoration seraient délivrées. Un support écrit contenant l'ensemble de ces informations serait remis aux patients. Ce dossier papier

permettrait aux patients de se remémorer les informations qu'il n'a pas pu retenir lors de cette première consultation. Enfin, un plan de traitement de mise en état bucco-dentaire serait proposé. Les patients sans chirurgien-dentiste traitant ou faisant le choix d'être suivis dans l'UF 8611 pourraient réaliser leurs soins et leur suivi au sein de l'UF. La collaboration étroite et nécessaire avec les radiothérapeutes serait ainsi facilitée par la contiguïté des services. L'approche multidisciplinaire participerait à une meilleure connaissance et prise en charge pour une meilleure observance de ces patients.

## IV CONCLUSIONS

La radiothérapie dans le cadre des cancers des Voies Aéro-Digestives Supérieures induit de nombreux effets secondaires. Plus particulièrement pour les chirurgiens-dentistes, nous retrouvons une diminution quantitative et une modification qualitative de la salive, avec une baisse du pH et du pouvoir tampon, une modification de la flore bactérienne (augmentation des bactéries cariogènes) et une modification des habitudes alimentaires (grignotage, alimentation collante et sucrée). De plus, la radiomucite et le trismus limitent le maintien d'une hygiène bucco-dentaire optimale. De ce fait, les patients ayant été traités par une radiothérapie cervico-faciale constituent un groupe à haut risque carieux à vie. Les caries post-radiques apparaissent dès trois mois en l'absence d'un traitement fluoré. Ces caries radio-induites ou l'avulsion des dents cariées en territoire irradié peuvent engendrer à leur tour une ostéoradionécrose des mâchoires.

A partir de 1966, Daly et *al.* démontrent que l'application de gel fluoré entraîne la diminution de l'incidence des caries radio-induites. Il est donc recommandé une fluoroprophyllaxie par application quotidienne topique de gel fluoré en grande concentration par l'intermédiaire de gouttières porte-gel, à vie. Cependant, l'efficacité du gel est corrélée à l'observance.

Au cours de ce travail de thèse, nous mettons en évidence une observance au port des gouttières de fluoration stable dans le temps mais faible chez les patients irradiés dans le cadre d'un cancer des voies aérodigestives supérieures. Ces patients restent donc avec un risque carieux et d'ostéoradionécrose élevé. Néanmoins, la compliance à la fluoration peut être augmentée par des visites de contrôle régulières chez le chirurgien-dentiste. Ces visites sont l'occasion de faire le point sur l'état dentaire du patient, de détecter d'éventuelles récurrences tumorales, de revoir les protocoles d'hygiène et de fluoration, et de renforcer les comportements positifs. Une attention particulière doit être portée sur les patients fumeurs, les patients présentant des caries au moment du diagnostic de cancer et les patients à bas niveau socio-économique. Il est impératif que les patients soient suivis régulièrement et comprennent l'importance de la fluoroprophyllaxie à vie.

A Strasbourg, un suivi spécifique de ces patients pourrait être mis en place à l'UF 8611 du Pôle de Médecine et Chirurgie Bucco-Dentaires du fait de sa proximité avec l'Institut de cancérologie Strasbourg Europe au sein de l'hôpital de Hautepierre. Dans ce cas, il serait nécessaire d'évaluer cette filière odonto-cancérologique quant à son impact sur la prise en charge des patients et l'observance au port des gouttières de fluoruration.

## SIGNATURE DES CONCLUSIONS

Thèse en vue du Diplôme d'Etat de Docteur en Chirurgie Dentaire

Nom - prénom de l'impétrant : BASILI Maxime

Titre de la thèse : Cancer des Voies Aéro-Digestives Supérieures : observance au port des gouttières de fluoration chez les patients irradiés, enquête descriptive sur 4 ans, concernant 206 patients

Directeurs de thèse : Docteurs Damien OFFNER et Christian BOEHLER

VU

Strasbourg, le :

26 octobre 2020

Le Président du Jury,

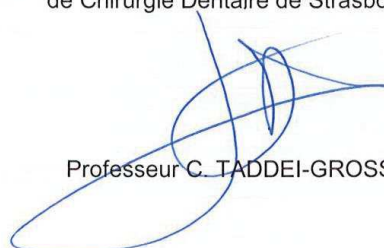


Professeur A-M. MUSSET

VU

Strasbourg, le : 29 OCT. 2020

Le Doyen de la Faculté  
de Chirurgie Dentaire de Strasbourg,



Professeur C. TADDEI-GROSS

## V BIBLIOGRAPHIE

1. Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Colonna M, Dantony E, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 1 – Tumeurs Solides. 2019 p. 372 p. (Saint-Maurice : Santé publique France,).
2. Aupérin A, Hill C. Épidémiologie des carcinomes des voies aérodigestives supérieures. *Cancer/Radiothérapie*. févr 2005;9(1):1-7.
3. Les traitements des cancers des voies aérodigestives supérieures. Guides patients Cancer info; 2018, 122p.
4. HAS, Institut National du Cancer. Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique Cancer des voies aérodigestives supérieures. 2009 nov p. 44. (guide - affection longue durée).
5. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designé L. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer. *Lancet Lond Engl*. 18 mars 2000;355(9208):949-55.
6. Pignon J-P, le Maître A, Maillard E, Bourhis J, MACH-NC Collaborative Group. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. juill 2009;92(1):4-14.
7. Mendelsohn J, Baselga J. Status of epidermal growth factor receptor antagonists in the biology and treatment of cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 15 juill 2003;21(14):2787-99.
8. Ang KK, Berkey BA, Tu X, Zhang H-Z, Katz R, Hammond EH, et al. Impact of epidermal growth factor receptor expression on survival and pattern of relapse in patients with advanced head and neck carcinoma. *Cancer Res*. 15 déc 2002;62(24):7350-6.

9. Eicheler W, Krause M, Hessel F, Zips D, Baumann M. Kinetics of EGFR expression during fractionated irradiation varies between different human squamous cell carcinoma lines in nude mice. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. août 2005;76(2):151-6.
10. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*. 9 févr 2006;354(6):567-78.
11. Baujat B, Bourhis J, Blanchard P, Overgaard J, Ang KK, Saunders M, et al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy for head and neck cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010, Issue 12. Art. No.: CD002026. 54p.
12. Eisbruch A, Schwartz M, Rasch C, Vineberg K, Damen E, Van As CJ, et al. Dysphagia and aspiration after chemoradiotherapy for head-and-neck cancer: which anatomic structures are affected and can they be spared by IMRT? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 déc 2004;60(5):1425-39.
13. Daly-Schveitzer N, Juliéron M, Gan Tao Y, Moussier A, Bourhis J. La radiothérapie conformationnelle en modulation d'intensité (RCMI) : vers un nouveau standard en radiothérapie des cancers ORL ? *Ann Fr Oto-Rhino-Laryngol Pathol Cervico-Faciale*. nov 2011;128(5):284-91.
14. Adelstein DJ, Li Y, Adams GL, Wagner H, Kish JA, Ensley JF, et al. An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 janv 2003;21(1):92-8.
15. Thariat J, De Mones E, Darcourt V, Poissonnet G, Dassonville O, Savoldelli C, et al. Dent et irradiation : denture et conséquences sur la denture de la radiothérapie des cancers de la tête et du cou. *Cancer/Radiothérapie*. 1 avr 2010;14(2):128-36.
16. Bensadoun R-J, Riesenbeck D, Lockhart PB, Elting LS, Spijkervet FKL, Brennan MT, et al. A systematic review of trismus induced by cancer therapies in head and neck cancer patients. *Support Care Cancer*. 1 août 2010;18(8):1033-8.



17. Hong CHL, Napeñas JJ, Hodgson BD, Stokman MA, Mathers-Stauffer V, Elting LS, et al. A systematic review of dental disease in patients undergoing cancer therapy. *Support Care Cancer*. 1 août 2010;18(8):1007-21.
18. Palmier NR, Ribeiro ACP, Fonsêca JM, Salvajoli JV, Vargas PA, Lopes MA, et al. Radiation-related caries assessment through the International Caries Detection and Assessment System and the Post-Radiation Dental Index. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 1 déc 2017;124(6):542-7.
19. Horiot JC, Schraub S, Bone MC, Bain Y, Ramadier J, Chaplain G, et al. Dental preservation in patients irradiated for head and neck tumours: A 10-year experience with topical fluoride and a randomized trial between two fluoridation methods. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. août 1983;1(1):77-82.
20. Buglione M, Cavagnini R, Di Rosario F, Sottocornola L, Maddalo M, Vassalli L, et al. Oral toxicity management in head and neck cancer patients treated with chemotherapy and radiation: Dental pathologies and osteoradionecrosis (Part 1) literature review and consensus statement. *Crit Rev Oncol Hematol*. 1 janv 2016;97:131-42.
21. Thariat J, Guevara N, Marcy P-Y, Bensadoun RJ, Bardet E, Giraud P. Préservation salivaire et nouvelles techniques d'irradiation externe de la tête et du cou. *Ann Fr Oto-Rhino-Laryngol Pathol Cervico-Faciale*. déc 2010;127(6):255-62.
22. Kielbassa AM, Hinkelbein W, Hellwig E, Meyer-Lückel H. Radiation-related damage to dentition. *Lancet Oncol*. avr 2006;7(4):326-35.
23. Buglione M, Cavagnini R, Di Rosario F, Maddalo M, Vassalli L, Grisanti S, et al. Oral toxicity management in head and neck cancer patients treated with chemotherapy and radiation: Xerostomia and trismus (Part 2). Literature review and consensus statement. *Crit Rev Oncol Hematol*. 1 juin 2016;102:47-54.
24. AFSOS. Radiothérapie et soins bucco-dentaire. *Réf Interrégional En Soins Oncol Support*. 3 déc 2010;14p.

25. Haïkel Y. Thérapeutique étiopathogénique de la carie dentaire. *Encycl Méd Chir (Ed Sci Médicales Elsevier SAS Paris Tous Droits Réservés), Odontologie, 23-010-F-10, 2001, 21p.*
26. Bado V. Fluoroprophyllaxie des dents en territoire irradié : analyse de la littérature. Thèse d'Odontologie. Université de Nantes; 2009. 121p
27. Chambers MS, Mellberg JR, Keene HJ, Bouwsma OJ, Garden AS, Sipos T, et al. Clinical evaluation of the intraoral fluoride releasing system in radiation-induced xerostomic subjects. Part 1: Fluorides. *Oral Oncol.* oct 2006;42(9):934-45.
28. Whitford GM. The Physiological and Toxicological Characteristics of Fluoride. *J Dent Res.* 1 févr 1990;69(2\_suppl):539-49.
29. Daly TE, Drane JB, MacComb WS. Management of problems of the teeth and jaw in patients undergoing irradiation. *Am J Surg.* 1 oct 1972;124(4):539-42.
30. Vérain A. La fluorothérapie post-radique. *Rev. Stomatol. Chir. Maxillofac.,* 2004; 105, 5, 289-290.
31. Dreizen S, Brown LR, Daly TE, Drane JB. Prevention of xerostomia-related dental caries in irradiated cancer patients. *J Dent Res.* févr 1977;56(2):99-104.
32. Savignat M, Lartigau E, Vi S, Libersa P. Compliance des patients irradiés pour le port des gouttières de fluoration : incidence sur la carie dentaire. *Médecine Buccale Chir Buccale.* 2007;13(2):77-81.
33. McComb D, Erickson RL, Maxymiw WG, Wood RE. A clinical comparison of glass ionomer, resin-modified glass ionomer and resin composite restorations in the treatment of cervical caries in xerostomic head and neck radiation patients. *Oper Dent.* oct 2002;27(5):430-7.
34. Epstein JB, van der Meij EH, Lunn R, Stevenson-Moore P. Effects of compliance with fluoride gel application on caries and caries risk in patients after radiation therapy for head and neck cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* sept 1996;82(3):268-75.

35. Epstein JB, van der Meij EH, Emerton SM, Le ND, Stevenson-Moore P. Compliance with fluoride gel use in irradiated patients. *Spec Care Dent Off Publ Am Assoc Hosp Dent Acad Dent Handicap Am Soc Geriatr Dent.* déc 1995;15(6):218-22.
36. Cacchillo D, Barker GJ, Barker BF. Late effects of head and neck radiation therapy and patient/dentist compliance with recommended dental care. *Spec Care Dent Off Publ Am Assoc Hosp Dent Acad Dent Handicap Am Soc Geriatr Dent.* août 1993;13(4):159-62.
37. Thariat J, Ramus L, Darcourt V, Marcy P-Y, Guevara N, Odin G, et al. Compliance with fluoride custom trays in irradiated head and neck cancer patients. *Support Care Cancer.* 1 août 2012;20(8):1811-4.
38. Frydrych AM, Slack-Smith LM, Parsons R. Compliance of post-radiation therapy head and neck cancer patients with caries preventive protocols. *Aust Dent J.* 2017;62(2):192-9.
39. Bransfield D, Horiot J, Bone MC. High Compliance With Fluoride Treatment by Patients Irradiated for Head and Neck Tumors. *J Psychosoc Oncol.* 28 janv 1987;4(3):43-51.