



HAL
open science

Prise en charge odontologique des enfants atteints de leucémie aigüe

Delphine Robert

► **To cite this version:**

Delphine Robert. Prise en charge odontologique des enfants atteints de leucémie aigüe. Médecine humaine et pathologie. 2014. dumas-01121172

HAL Id: dumas-01121172

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01121172>

Submitted on 27 Feb 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ NICE-SOPHIA-ANTIPOLIS
UFR D'ODONTOLOGIE - FACULTÉ DE CHIRURGIE DENTAIRE

24 Avenue des Diables Bleus

06357 Nice Cedex 4

PRISE EN CHARGE ODONTOLOGIQUE DES ENFANTS ATTEINTS DE LEUCÉMIE AIGÛE

Année 2014

Thèse n°42-57-14-17

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue devant

la Faculté de Chirurgie Dentaire de Nice

le 09 Octobre 2014

Par

Madame Delphine ROBERT

Née le 02 Novembre 1989 à Nice

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

(Diplôme d'État)

Examineurs de la thèse

Madame le Professeur M. MULLER-BOLLA

Madame le Professeur L. LUPI-PÉGURIER

Madame le Docteur C. JOSEPH

Madame le Docteur G. CALLEJAS

Madame le Docteur C. PESCI-BARDON

Président du jury

Assesseur

Directeur de thèse

Assesseur

Membre invité

UNIVERSITÉ NICE-SOPHIA-ANTIPOLIS
UFR D'ODONTOLOGIE - FACULTÉ DE CHIRURGIE DENTAIRE
24 Avenue des Diables Bleus
06357 Nice Cedex 4

PRISE EN CHARGE ODONTOLOGIQUE DES ENFANTS ATTEINTS DE LEUCÉMIE AIGÛE

Année 2014

Thèse n°42-57-14-17

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue devant
la Faculté de Chirurgie Dentaire de Nice
le 09 Octobre 2014

Par

Madame Delphine ROBERT

Née le 02 Novembre 1989 à Nice

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

(Diplôme d'État)

Examineurs de la thèse

Madame le Professeur M. MULLER-BOLLA

Madame le Professeur L. LUPI-PÉGURIER

Madame le Docteur C. JOSEPH

Madame le Docteur G. CALLEJAS

Madame le Docteur C. PESCI-BARDON

Président du jury

Assesseur

Directeur de thèse

Assesseur

Membre invité

CORPS ENSEIGNANT

56^{ème} section : DEVELOPPEMENT, CROISSANCE ET PREVENTION

Sous-section 01 : ODONTOLOGIE PEDIATRIQUE

Professeur des Universités : Mme MULLER-BOLLA Michèle
Maître de Conférences des Universités : Mme JOSEPH Clara*
Assistant Hospitalier Universitaire : Mme CALLEJAS Gabrièle

Sous-section 02 : ORTHOPEDIE DENTO-FACIALE

Professeur des Universités : Mme MANIERE-EZVAN Armelle*
Maître de Conférences des Universités : M. FAVOT Pierre
Assistant Hospitalier Universitaire : Mlle TABET Caroline
Assistant Hospitalier Universitaire : Mme AUBRON Ngoc-Mai

Sous-section 03 : PREVENTION, EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE, ODONTOLOGIE LEGALE

Professeur des Universités : Mme LUPI-PEGURIER Laurence*
Assistant Hospitalier Universitaire : Mlle CUCCHI Céline

57^{ème} section : SCIENCES BIOLOGIQUES, MEDECINE ET CHIRURGIE BUCCALE

Sous-section 01 : PARODONTOLOGIE

Maître de Conférences des Universités : M. CHARBIT Yves*
Maître de Conférences des Universités : Mme VINCENT-BUGNAS Séverine
Assistant Hospitalier Universitaire : M. SURMENIAN Jérôme
Assistant Hospitalier Universitaire : Mme LAMURE Julie

Sous-section 02 : CHIRURGIE BUCCALE, PATHOLOGIE ET THERAPEUTIQUE, ANESTHESIE ET REANIMATION

Maître de Conférences des Universités : M. COCHAIS Patrice*
Maître de Conférences des Universités : M. HARNET Jean-Claude
Assistant Hospitalier Universitaire : M. BENHAMOU Yordan
Assistant Hospitalier Universitaire : M. SAVOLDELLI Charles

Sous-section 03 : SCIENCES BIOLOGIQUES

Professeur des Universités : Mme PRECHEUR Isabelle
Maître de Conférences des Universités : Mme RAYBAUD Hélène*
Maître de Conférences des Universités : Mlle VOHA Christine

58^{ème} section : SCIENCES PHYSIQUES ET PHYSIOLOGIQUES ENDODONTIQUES ET PROTHETIQUES

Sous-section 01 : ODONTOLOGIE CONSERVATRICE, ENDODONTIE

Professeur des Universités : Mme BERTRAND Marie-France*
Professeur des Universités : M. ROCCA Jean-Paul
Maître de Conférences des Universités : M. MEDIONI Etienne
Maître de Conférences des Universités : Mme BRULAT-BOUCHARD Nathalie
Assistant Hospitalier Universitaire : Mme DESCHODT-TOQUE Delphine
Assistant Hospitalier Universitaire : M. SIONNEAU Rémi
Assistant Hospitalier Universitaire : M. CEINOS Romain

Sous-section 02 : PROTHESES

Professeur des Universités : Mme LASSAUZAY Claire*
Maître de Conférences des Universités : M. ALLARD Yves
Maître de Conférences des Universités : Mme POUYSSEGUR-ROUGIER Valérie
Maître de Conférences des Universités : M. LAPLANCHE Olivier
Assistant Hospitalier Universitaire : M. CHOWANSKI Michael
Assistant Hospitalier Universitaire : M. CASAGRANDE Nicolas
Assistant Hospitalier Universitaire : M. OUDIN Antoine
Assistant Hospitalier Universitaire : M. SABOT Jean-Guy

Sous-section 03 : SCIENCES ANATOMIQUES ET PHYSIOLOGIQUES

Professeur des Universités : M. BOLLA Marc*
Professeur des Universités : M. MAHLER Patrick
Maître de Conférences des Universités : M. LEFORESTIER Eric
Maître de Conférences des Universités : Mlle EHRMANN Elodie
Assistant Hospitalier Universitaire : Mlle CANCEL Bénédicte

* Responsable de sous-section

REMERCIEMENTS :

À Madame le Professeur Michèle MULLER-BOLLA:

Docteur en Chirurgie Dentaire
Professeur des Universités - Praticien hospitalier

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de présider le jury de ma thèse.

Au cours de mes années d'étude, j'ai pu bénéficier de vos précieux conseils et de la richesse de vos enseignements.

J'ai eu la chance d'être à vos côtés pour mes vacances hospitalières lors desquelles vous m'avez fait partager et transmis votre passion pour l'odontologie pédiatrique.

Veillez trouver dans ce travail, l'expression de mon plus profond respect et de mes sincères remerciements.

À Madame le Professeur Laurence LUPI-PÉGURIER:

Docteur en Chirurgie Dentaire
Professeur des Universités - Praticien hospitalier
Responsable de la sous-section Prévention, Epidémiologie,
Economie de la Santé, Odontologie légale

C'est avec joie que je vous compte parmi les membres de ce jury.

Je vous remercie pour la bonne humeur que vous répandiez lors des vacances de sédation que j'ai effectué à vos côtés pendant toutes mes années cliniques.

Votre patience, votre écoute et votre gentillesse me laisseront longtemps l'image d'une praticienne et enseignante remarquable.

Recevez ici l'expression de mon admiration et le témoignage de ma sincère considération.

À Madame le Docteur Clara JOSEPH:
Docteur en Chirurgie Dentaire
Maitre de Conférences des Universités - Praticien hospitalier
Responsable de la sous-section Odontologie Pédiatrique

Je vous remercie de m'avoir encadré dans l'élaboration de ce travail et pour la confiance que vous m'avez toujours accordée.

J'ai été très sensible à votre disponibilité et votre dévouement à mon égard tout au long de mes années d'étude. Vous m'avez accordé du temps à chaque fois que j'en avais besoin, toujours avec la même patience qui vous caractérise.

Ce fut un grand plaisir de travailler à vos côtés, d'apprendre et de progresser grâce à votre expérience.

Soyez assurée de l'expression de ma plus grande reconnaissance et de toute ma gratitude.

À Madame le Docteur Gabrielle CALLEJAS:
Docteur en Chirurgie Dentaire
Assistant Hospitalo-Universitaire

C'est un réel plaisir pour moi de vous voir siéger dans ce jury.

Votre bonne humeur, votre pédagogie et votre spontanéité durant les vacances de pédodontie m'ont permis d'évoluer avec plaisir tout au long de ces années de clinique.

Veillez recevoir mes sincères remerciements et toute ma sympathie.

À Madame le Docteur Catherine PESCI-BARDON :
Docteur en Chirurgie Dentaire
Praticien hospitalier

Votre présence dans ce jury me tenait à cœur, tant les vacances hospitalières à vos côtés ont toujours été très agréables.

Je n'oublierai jamais les bons moments partagés lors des gardes dominicales, des vacances d'urgence et celles du vendredi après midi.

Votre enthousiasme et votre énergie auront marqué mes études.

Je vous prie de trouver dans ce travail la preuve de toute ma gratitude et de ma profonde estime.

À mes proches,

À Maman,

Merci infiniment pour ton amour et ton soutien sans faille.

À Papa,

Tu m'as poussé à entreprendre ces études et à choisir ce métier. Merci de m'avoir toujours encouragée et fait confiance.

À Marion,

Après ta thèse au printemps dernier, je suis heureuse de partager ce nouveau grand moment avec toi, qui renforce notre "complicité de jumelles" si précieuse pour moi. Merci de me rendre heureuse ¹ frangine.

À Anthony,

J'ai de la chance de t'avoir à mes côtés et de bénéficier chaque jour de ton soutien, tes encouragements et ton amour inconditionnel. Merci de participer à mon bonheur.

À Mamie, Papi et Mémé,

Pour votre bienveillance à notre égard, votre affection et les bons moments partagés. Je sais que vous êtes fiers de moi.

À Serge et Patricia,

Pour votre bonne humeur et la joie de vivre qui vous caractérisent. Je suis heureuse de vous avoir ce soir à mes côtés.

À mon cousin et mes cousines,

En souvenir de tous les joyeux instants partagés.

À Daniela et Jean-Pierre et, Laetitia et Julien,

Vous m'avez accueillie dans votre famille à bras ouverts. Votre présence ce soir me touche sincèrement.

À mes amis,

À Sandrine et Jean Sébastien,

Pour votre présence et votre amitié depuis toutes ces années. Merci pour tout, les copains.

¹ Tony Cassidy, université d'Ulster, Irlande du Nord.

À Marine,

Mon amie d'enfance aux caries imaginaires et au sourire éclatant. Merci pour ces années riches en souvenirs...

À la bande de la 205,5 - Magali, Héloïse, Cyprien et Aurélie

En souvenir de tous ces instants d'insouciance qui ont participé au bonheur de mes années lycée.

À "nous7" - Florence, Maëva, Solenne, Anne-Laure, Liora et Élodie

Une jolie brochette... Merci à vous toutes pour ces moments inoubliables. Je suis certaine que la fin de notre cursus ne rompra en rien notre amitié et j'attends Calvi 2015 avec grande impatience !

À Coulette,

Pour avoir été un binôme au top... J'espère que tu seras un pilote hors pair.

Aux 3 A - Antoine, Mazel, Mirgaine

Pour nos bonnes parties de "rigolade" et nos festins au restau U... J'vous fais une bise.

A ma promo et aux autres dentaires,

Pour avoir rendu ces cinq années fabuleuses, riches d'anecdotes et de rebondissements.

À la gang de Montréal,

J'aimerais tellement vous avoir à mes côtés dans la vie de tous les jours! Vous êtes formidables. Merci les pitounes.

À ceux qui ont été présents pour moi pendant mes années d'étude et maintenant.

À ***Lionel, Virginie*** et ***Julie***. Merci pour tout ce que vous m'apportez au quotidien, votre patience et votre disponibilité. J'apprends beaucoup à vos côtés. Je suis très contente d'avoir rejoint votre belle équipe et je vous remercie chaleureusement de votre accueil.

À ***Cédeline*** et ***Valérie***, je vous suis reconnaissante pour l'attention et la bienveillance que vous m'avez apportées tout au long de mon stage actif de sixième année et pour la gentillesse avec laquelle vous m'avez fait partager votre expérience. Veuillez trouver ici le témoignage de mes sincères remerciements.

À tout le personnel du service Odontologie de l'Hôpital Saint-Roch, secrétaires, aides-soignantes, ASH et prothésiste pour leur sympathie et leur bonne humeur.

À la faculté dentaire de Nice, aux enseignants, assistants et attachés.

À toutes les autres personnes présentes ce soir...

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	10
---------------------------	-----------

1ERE PARTIE : GENERALITES SUR LES LEUCEMIES

Chapitre 1: L'hématopoïèse	12
I. Physiologie de l'hématopoïèse	12
II. Les cellules hématopoïétiques.....	14
1. <i>Les cellules souches hématopoïétiques (CSH)</i>	<i>14</i>
2. <i>Les progéniteurs hématopoïétiques</i>	<i>15</i>
3. <i>Les précurseurs hématopoïétiques</i>	<i>15</i>
4. <i>Les cellules matures fonctionnelles circulantes</i>	<i>16</i>
Chapitre 2: Physiopathologie de la leucémie	17
I. Classifications des leucémies	17
1. <i>La leucémie aiguë lymphoblastique.....</i>	<i>18</i>
2. <i>La leucémie aiguë myéloblastique.....</i>	<i>19</i>
II. Facteurs étiologiques et facteurs de risque	20
III. Mécanismes de la leucémogénèse aigue	20
1. <i>Mécanisme général.....</i>	<i>20</i>
2. <i>Mécanisme génétique.....</i>	<i>21</i>
2.1. Les anomalies de nombre incluent les changements de ploïdie avec gain ou perte de chromosomes individuels.....	22
2.2. Les anomalies de structure des chromosomes incluent les translocations, les délétions et les insertions.....	23
IV. Biologie	26
1. <i>Hémogramme.....</i>	<i>26</i>
2. <i>Myélogramme</i>	<i>27</i>
V. Signes cliniques.....	27
1. <i>Insuffisance médullaire.....</i>	<i>28</i>
2. <i>Signes tumoraux</i>	<i>28</i>

Chapitre 3: Traitements de la leucémie.....	30
I. Les moyens thérapeutiques.....	30
1. La chimiothérapie.....	30
2. La radiothérapie.....	33
3. Traitement du système nerveux central.....	34
4. La Greffe de moelle osseuse.....	34
II. Les différentes phases de traitement.....	35
1. Induction.....	36
2. Consolidation.....	36
3. Intensification.....	36
4. Entretien.....	37
III. L'aplasie médullaire.....	37

2EME PARTIE : PRISE EN CHARGE BUCCO-DENTAIRE DES LEUCÉMIES CHEZ L'ENFANT

Chapitre 1: Répercussions et complications bucco-dentaires.....	40
I. Les signes cliniques buccaux initiaux.....	41
II. Les conséquences pendant le traitement.....	41
1. Mucites.....	41
1.1. Caractéristiques.....	42
1.2. Les facteurs de risques.....	44
1.3. Traitement.....	45
1.3.1. Traitement de la mucite.....	46
1.3.2. Traitement des infections secondaires.....	47
1.3.3. Les autres pistes thérapeutiques.....	48
1.4. Prévention.....	49
1.4.1. La principale stratégie de prévention est l'hygiène buccale.....	49
1.4.2. La cryothérapie par voie orale.....	50
1.4.3. Des suppléments alimentaires.....	50
1.4.4. Autres traitements.....	50
2. Osteoradionécrose.....	51
2.1. Caractéristiques.....	51
2.2. Les facteurs de risque de l'ORN.....	52

2.3. Traitement.....	52
2.4. Prévention.....	54
3. <i>Xérostomie</i>	55
3.1. Définition et caractéristiques.....	55
3.2. Traitement.....	56
3.3. Prévention.....	56
4. <i>Dysgueusie et nutrition inadéquate</i>	56
4.1. Définition et caractéristiques.....	56
4.2. Traitement.....	57
4.3. Prévention.....	57
5. <i>Candidoses</i>	57
5.1. Caractéristiques.....	57
5.2. Traitement.....	58
6. <i>Autres infections opportunistes</i>	59
7. <i>Saignements spontanés et hémorragies gingivales</i>	61
7.1. Traitement.....	62
7.2. Prévention.....	63
8. <i>Lésions carieuses</i>	64
8.1. Etiologies et caractéristiques.....	64
8.2. Prévention.....	64
9. <i>Hyperplasie gingivale</i>	65
10. <i>Trismus</i>	66
10.1. Etiologie et caractéristiques.....	66
10.2. Traitement.....	66
III. Les conséquences après le traitement.....	67
Chapitre 2: Prise en charge odontologique.....	70
I. Rappels des recommandations de l'AFSSAPS concernant les patients immunodéprimés.....	70
II. Soins dentaires.....	72
1. <i>Soins dentaires avant le début du traitement antinéoplasique</i>	72
2. <i>Soins dentaires pendant le traitement antinéoplasique</i>	78

3. Soins dentaires après le traitement	79
4. Suivi dentaire à long terme.....	80

CONCLUSION	82
-------------------------	-----------

ANNEXES	83
----------------------	-----------

BIBLIOGRAPHIE.....	92
---------------------------	-----------

TABLE DES FIGURES ET TABLEAUX.....	100
---	------------

INTRODUCTION

En France, environ 1600 nouveaux cas¹ de cancer sont dénombrés chez l'enfant chaque année et environ un enfant sur 500 est atteint avant l'âge de 15 ans. Les leucémies sont le type le plus fréquemment rencontré et représentent environ un tiers des cancers pédiatriques. Elles se définissent comme des cancers du sang résultant de la transformation et de la prolifération excessive de cellules sanguines immatures.

Autrefois ces pathologies condamnaient les patients à une fin rapide et laissaient peu de place au chirurgien dentiste. Cependant, les multiples avancées médicales et l'introduction de traitements efficaces ont permis d'augmenter considérablement les chances de guérison, devenues particulièrement élevées chez les enfants. En contrepartie, les traitements et cet allongement de la survie ont rendu fréquents l'observation de lésions buccales et ont conduit le chirurgien dentiste à participer davantage à la prise en charge de ces patients.

En effet, en tant que professionnel de santé, ce dernier doit savoir repérer les premiers symptômes d'une leucémie lors d'une consultation dentaire de contrôle et prendre en charge au mieux le patient lors du traitement de son hémopathie et après la rémission, lors du suivi au long terme.

Quels types de lésions doivent attirer l'attention du chirurgien dentiste ?

Quelle sera la prise en charge dentaire adaptée ?

L'objectif de ce travail est de répondre à ces problématiques.

Dans ce but nous commencerons par voir la physiopathologie des leucémies et leurs traitements afin de comprendre les mécanismes de la maladie et les signes cliniques qui en découlent.

Les traitements étant "agressifs", ils présentent des répercussions importantes sur l'ensemble de l'organisme, en particulier sur la sphère orale, que nous exposerons (diagnostic, traitements et prévention).

Enfin, nous terminerons ce travail par la prise en charge dentaire avant, pendant et après les traitements antinéoplasiques.

¹ (RNHE et RNTSE, 2000-2004)

1ÈRE PARTIE :

GENERALITES

SUR

LES LEUCEMIES

Chapitre 1

L'hématopoïèse

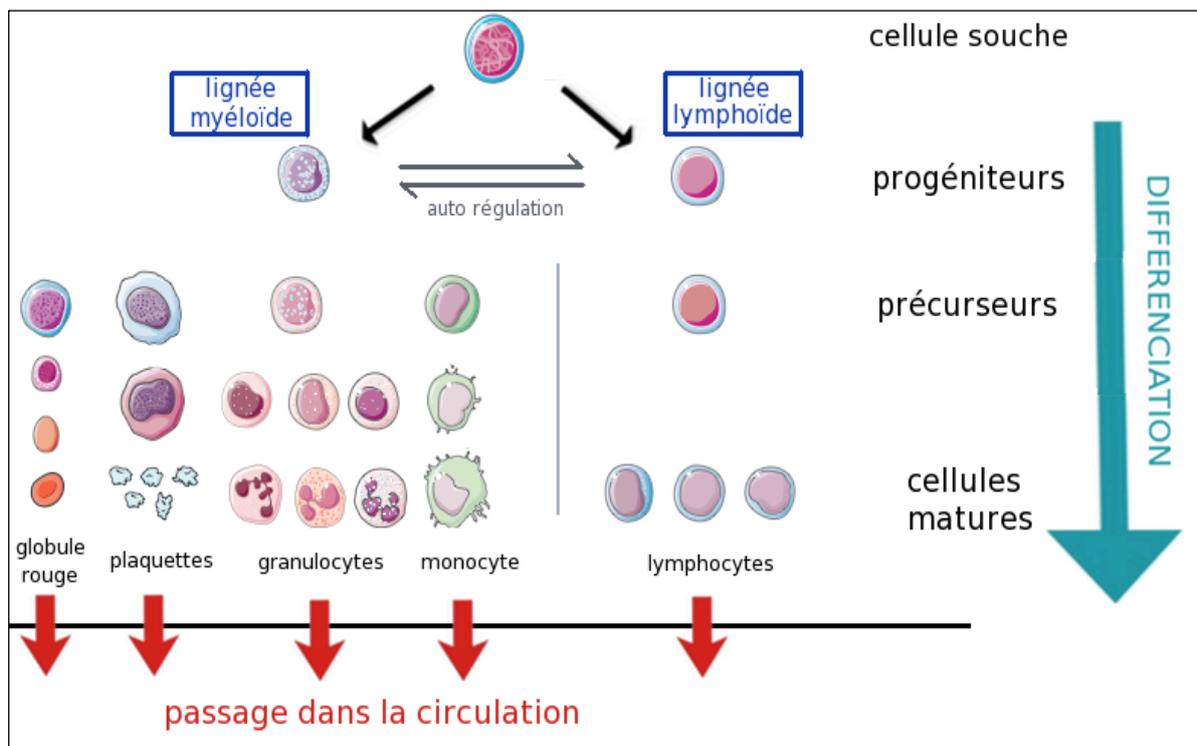
Afin de bien comprendre le mécanisme et les répercussions buccales de la leucémie, il est nécessaire de réaliser un bref rappel sur l'hématopoïèse.

I. Physiologie de l'hématopoïèse

L'**hématopoïèse** est le processus physiologique qui assure la production et le renouvellement continu et régulé des cellules sanguines matures. Elle est initiée par les cellules souches hématopoïétiques (CSH) qui vont donner naissance progressivement à des progéniteurs, puis des précurseurs et enfin aux cellules sanguines matures (Figure 1). [1, 2, 3]

Figure 1: Schématisation de la division des différentes lignées de l'hématopoïèse

(D'après Pr Ph. Boucher, Faculté de Pharmacie, Université de Strasbourg)



L'ensemble de toutes les cellules sanguines (du précurseur à la cellule mature) forme le tissu hématopoïétique.

Les cellules sanguines matures sont divisées en trois catégories dans l'organisme humain :

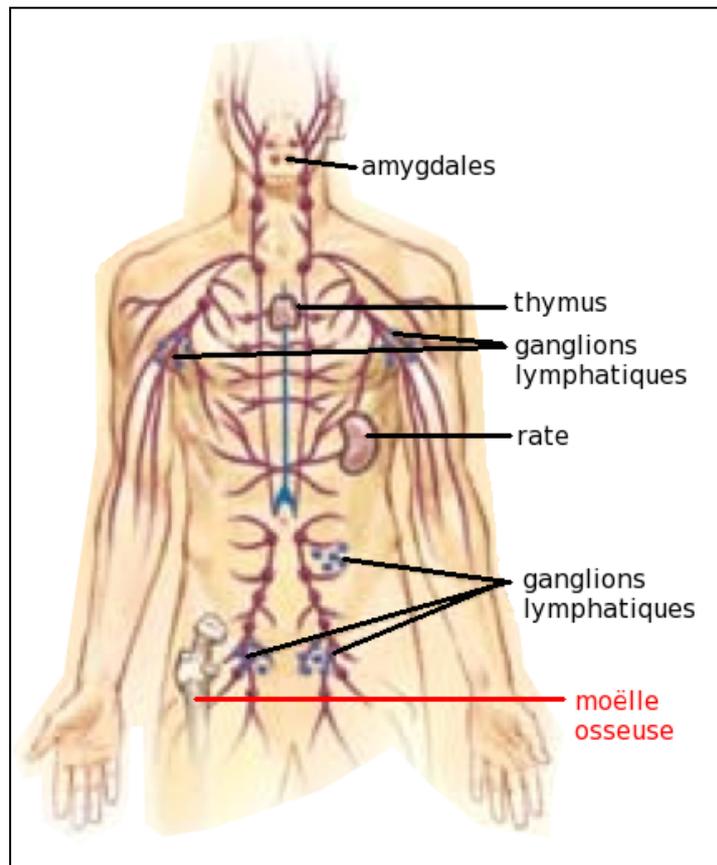
- les **érythrocytes**, ou globules rouges, chargés du transport de l'oxygène
- les **thrombocytes** ou plaquettes, ayant un rôle dans le processus de coagulation
- les **leucocytes**, ou globules blancs, sont les cellules de l'immunité et combattent les infections.

Les leucocytes sont divisés en trois sous-catégories comprenant les monocytes, les granulocytes et les lymphocytes :

- ✓ Les **monocytes**, ou macrophages, ont pour fonction de phagocyter tous les éléments étrangers qui circulent dans l'organisme.
- ✓ Les **granulocytes**, anciennement appelés polynucléaires (à tort) peuvent être neutrophiles, basophiles ou éosinophiles et ils interviennent respectivement dans les processus de phagocytose, de réaction inflammatoire, et d'élimination des parasites.
- ✓ Enfin, les **lymphocytes** sont divisés en deux catégories :
 1. Les lymphocytes T, avec les T4 qui contrôlent toute la réaction immunitaire et les T8 qui éliminent les virus et les bactéries.
 2. Les lymphocytes B capables de se transformer, sous les ordres des T4, en plasmocytes qui synthétisent des anticorps spécifiques de l'antigène agresseur. La fixation de l'anticorps à l'antigène, inactive ce dernier et forme un complexe immun qui est phagocyté par les monocytes.

L'hématopoïèse a lieu dans les organes hématopoïétiques (Figure 2), à savoir la moelle osseuse (myélopoïèse et lymphopoïèse B), le thymus (Lymphopoïèse T), et les organes lymphoïdes secondaires (ganglions, rate, amygdales, intestin, bronches, glandes salivaires, peau).

Figure 2: Représentation des différents organes hématopoïétiques



II. Les cellules hématopoïétiques

1. Les cellules souches hématopoïétiques (CSH)

Les CSH de la moelle osseuse sont des cellules quiescentes, indifférenciées, caractérisées par leur capacité à s'auto-renouveler (donner une cellule fille identique à la cellule mère) et par leur multipotence (capacité à se différencier en plusieurs types cellulaires constituant le tissu sanguin).^[4] La majorité des CSH sont en sommeil, et sous l'influence de facteurs stimulants, elles quittent leur état de repos.^[5] Certaines vont rejoindre le pool de cellules souche en gardant leur capacité d'omnipotence, d'autres vont se différencier.

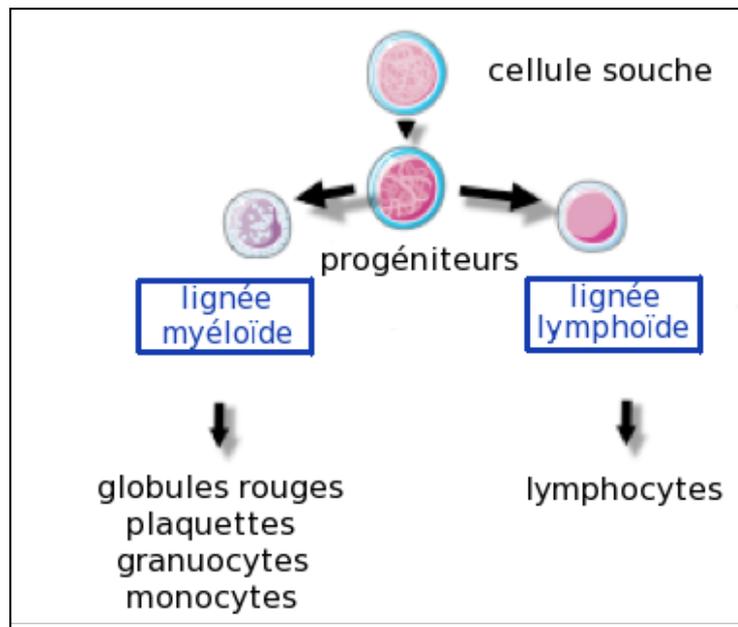
La cellule fille différenciée devient un progéniteur hématopoïétique.

2. Les progéniteurs hématopoïétiques

Ils ont comme caractéristiques d'être engagés dans une voie de différenciation : la lignée lymphoïde, à l'origine des lymphocytes, ou la lignée myéloïde, à l'origine des érythrocytes, granulocytes et macrophages (Figure 3). Contrairement aux CSH, ces cellules ont perdu leur pouvoir d'auto-renouvellement, mais conservent leur capacité à se différencier.

Figure 3: Schématisation de la division des CSH en progéniteurs

(D'après Pr Ph. Boucher, Faculté de Pharmacie, Université de Strasbourg)



Après plusieurs divisions, les progéniteurs deviennent spécifiques d'un seul type cellulaire. On obtient alors les précurseurs hématopoïétiques. [3]

3. Les précurseurs hématopoïétiques

Contrairement aux CSH et aux progéniteurs, ce sont des cellules identifiables morphologiquement sur un prélèvement de moelle osseuse (myélogramme). Ces cellules différenciées sont engagées dans une seule lignée pour donner un seul type de cellules matures (elles ont perdu toute capacité de différenciation).

Au cours des divisions cellulaires, les précurseurs vont se multiplier et maturer pour donner, *in fine*, les cellules matures fonctionnelles circulantes. [3]

4. Les cellules matures fonctionnelles circulantes

La maturation terminale aboutit aux cellules matures fonctionnelles qui passent dans le sang: hématies, leucocytes, plaquettes. Seuls les lymphocytes et monocytes gardent leur capacité à se différencier respectivement en lymphocytes B / T et granulocytes neutrophiles / basophiles / éosinophiles.

Chapitre 2

Physiopathologie de la leucémie

Nous venons de le voir, l'hématopoïèse est un processus physiologique complexe qui aboutit à la formation de divers types cellulaires formant le tissu hématopoïétique. L'équilibre entre ces différentes populations cellulaires est obtenu par une fine régulation des processus de prolifération et de différenciation. La dérégulation d'un seul ou de ces deux paramètres conduit au développement d'hémopathies malignes. [4]

Par ailleurs, les lignées lymphoïdes et myéloïdes étant régulées entre elles, lorsqu'une lignée est touchée, on observe des répercussions sur l'autre lignée.

III. Classifications des leucémies

La leucémie est un cancer affectant la moelle osseuse et les cellules du sang.

C'est une « tumeur liquide », à distinguer des lymphomes qui sont aussi des tumeurs des cellules sanguines mais qui se développent dans les aires lymphoïdes secondaires et sont donc des « tumeurs solides ». [6]

✓ *Le premier élément à caractériser pour définir l'hémopathie concerne son caractère aiguë ou chronique :*

On distingue les **leucémies chroniques (LC)**, caractérisées par l'augmentation de la prolifération d'un ou plusieurs types cellulaires, des **leucémies aiguës (LA)**, qui sont dues à la prolifération excessive de cellules bloquées à un stade précoce de la différenciation.

Les cellules tumorales des LA sont immatures, anormales histologiquement et inefficaces fonctionnellement, contrairement aux LC, pour lesquelles les cellules fonctionnent normalement mais sont en plus grand nombre. Ce qui explique le caractère urgent et grave des LA contrairement aux LC qui peuvent passer inaperçues pendant des années. [4,6]

Les leucémies chroniques représentent entre 2 et 5 % des leucémies infantiles contrairement aux leucémies aiguës qui sont bien plus fréquentes (95 à 98%). [7,8]

C'est pourquoi nous ne développerons que ces dernières dans ce travail.

✓ Le deuxième caractère à noter concerne le type cellulaire concerné.

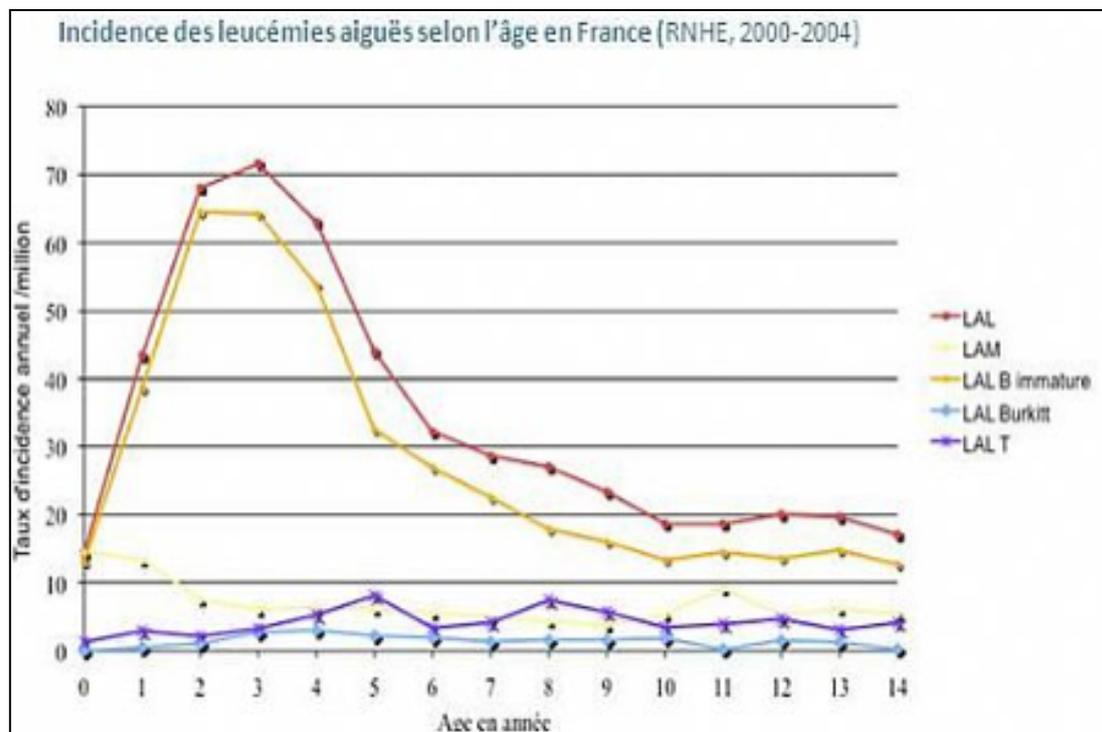
Selon la lignée d'appartenance des cellules leucémiques, on distingue les **leucémies myéloïdes** et les **leucémies lymphoblastiques** (aussi appelées leucémies lymphoïdes).

1. La leucémie aiguë lymphoblastique

La leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) est le type de leucémie le plus couramment diagnostiqué chez les jeunes enfants : elle représente 25% des cancers pédiatriques et 80% des leucémies infantiles (Figure 4).

Figure 4 : Incidence des leucémies aiguës selon l'âge en France

(RHNE 2000-2004 - INSERM)



L'incidence des LAL est un peu plus élevée chez les garçons que chez les filles (sexe ratio=1,2/1) et on observe une prédominance masculine plus importante pour les LAL B matures (sexe ratio=3,8/1).

La LAL peut prendre naissance dans les cellules B ou dans les cellules T:

1. Les **LAL de la lignée T**, développées aux dépens des cellules lymphoïdes T, représentent environ 15% des LAL.

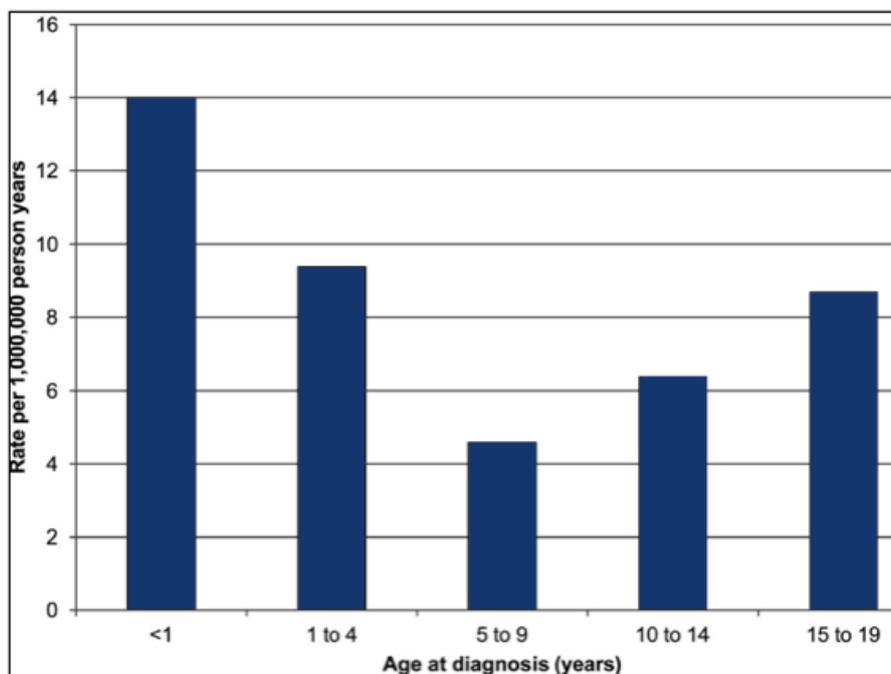
2. Les LAL de la lignée B représentent 85% des LAL et sont divisées en sous catégories :

- Les **LAL B immatures**, ou **LAL pro B** (caractérisées par un grand nombre de lymphocytes pro-B) les plus indifférenciées, qui touchent surtout l'enfant de moins de 1 an et qui présentent un pronostic très sombre.
- Les **LAL « communes »**, qui décrivent un pic de fréquence marqué à l'âge de deux-trois ans (et jusqu'à cinq ans), plus marqué chez les garçons que chez les filles. Ce sont les plus rencontrées.
- Les LAL pré B, extrêmement rares.
- Les **LAL matures B**, comme les LAL de Burkitt. [7,9]

2. La leucémie aiguë myéloblastique

La leucémie aiguë myéloblastique (LAM) constitue un peu moins de 20% des leucémies aiguës (LA) de l'enfant et leur sexe ratio est de 1,1/1. Elles peuvent se présenter sous différents types morphologiques selon qu'elles dérivent des précurseurs des globules rouges, plaquettes, monocytes ou polynucléaires. On observe un pic d'incidence des LAM chez les nourrissons de moins d'un an (Figure 5), mais elles sont essentiellement rencontrées après 65 ans. [7,9,10]

Figure 5 : Taux d'incidence de LAB selon l'âge au moment du diagnostic [10]



IV. Facteurs étiologiques et facteurs de risque

Dans la majorité des cas, l'étiologie reste inconnue.

Cependant, certains facteurs de risque ont été identifiés.

➤ Pendant la grossesse

Expositions aux radiations ionisantes (particulièrement délétères lors du développement fœtal intra-utérin) ou à certains toxiques tels l'alcool, le tabac, certains antibiotiques (particulièrement le métronidazole), les benzènes (fumée de cigarette, gaz d'échappement, produits ménagers produits pétroliers, hydrocarbures, peintures et solvants) ou les pesticides (par exemple le propoxur). Ces facteurs de risques, subis pendant la grossesse, peuvent être responsables de mutations génétiques pour le fœtus, à l'origine de leucémies.

➤ Après la naissance

Certains facteurs génétiques, tels que les anomalies chromo constitutionnelles (trisomie 21, monosomie familiale 7, anémie de Fanconi, syndrome de Bloom), un déficit de p53 (syndrome de Li-Fraumeni) ou des déficits immunitaires constitutionnels (ataxie télangiectasie), ainsi que des antécédents de traitement par chimiothérapie anticancéreuse prédisposeraient les enfants à des hémopathies malignes.

De même, certains virus comme Epstein Bar Virus (EBV), pourraient jouer un rôle dans les leucémies de type Burkitt. [9, 10, 11, 12]

V. Mécanismes de la leucémogénèse aigue

La leucémogénèse correspond à l'ensemble des mécanismes responsables de la transformation d'une cellule normale en cellule leucémique.

1. Mécanisme général

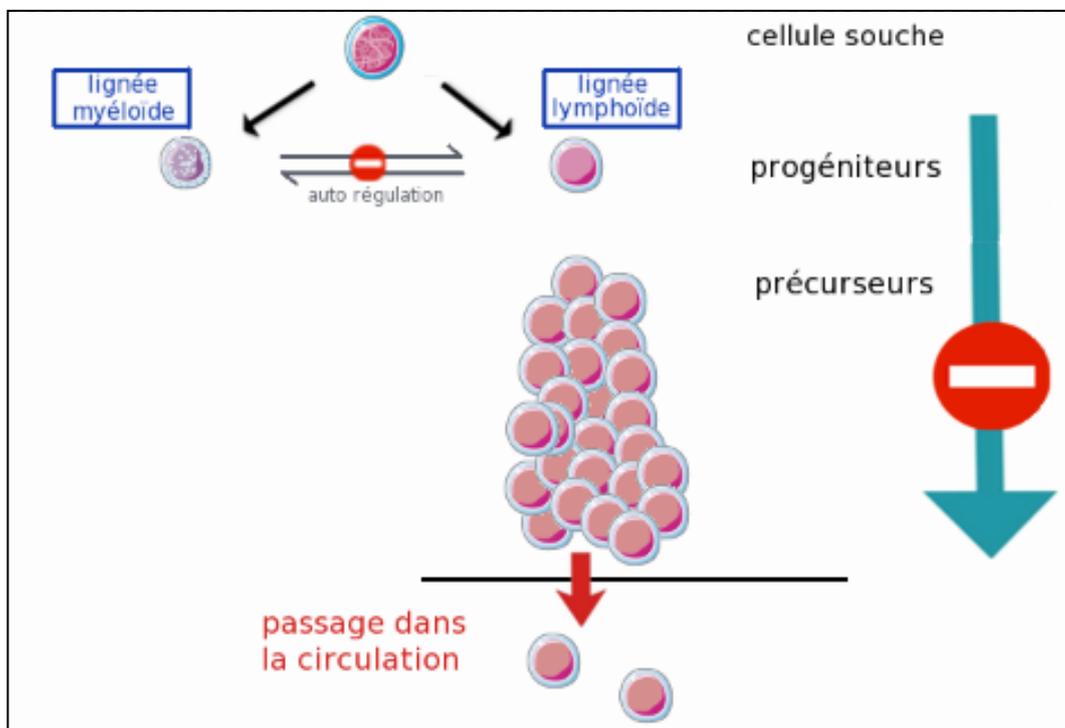
Les leucémies sont des hémopathies malignes caractérisées par l'expansion clonale, anormale et excessive, de cellules hématopoïétiques bloquées à un stade précoce de leur différenciation, qui finissent par envahir la moelle osseuse puis le sang. Outre leur manque de maturation, ces cellules présentent un défaut de régulation et d'apoptose. Les cellules cancéreuses ne mûrent plus (blocage de la différenciation) et s'autorenouvellent, ce qui a pour conséquence une production ininterrompue de

blastés. Leur fonction d'apoptose étant bloquée, ces derniers s'accumulent dans la moelle osseuse, et vont finir par « étouffer » les cellules saines. Les blastés passent alors dans la circulation sanguine et sont à l'origine de la dissémination de la maladie.

L'accumulation des blastés se fait au détriment des autres lignées sanguines, ce qui explique une partie des troubles observés.

Ainsi, par exemple en cas de LAL, on remarque une prolifération massive de lymphoblastes et un arrêt de maturation de ces cellules : le renouvellement des lymphocytes mûrs n'est plus assuré. Cette accumulation de blastés va inhiber l'hématopoïèse normale, réprimant ainsi la lignée myéloblastique (Figure 6). Le nombre de cellules matures circulantes diminue, entraînant une défaillance de la moelle (syndrome d'insuffisance médullaire). Malheureusement, le mécanisme de cette inhibition reste mal connu à ce jour.

Figure 6: Schématisation du mécanisme général de la leucémogénèse

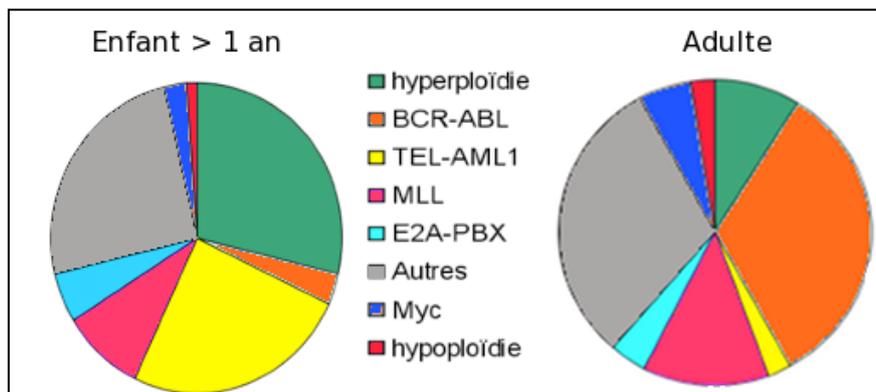


2. Mécanisme génétique

Bien que les mécanismes moléculaires exacts conduisant à la leucémie restent inconnus, nous savons que certains facteurs, précédemment exposés, peuvent induire la leucémogénèse au travers d'altérations génétiques (translocations chromosomiques et anomalies génétiques récurrentes).^[7]

Des anomalies génétiques sont mises en évidence chez 80% des enfants atteints de LAL: elles peuvent concerner la structure et le nombre de chromosomes (Figure 7), nous décrivons les plus fréquentes.

Figure 7 : Répartition des anomalies cytogénétiques selon l'âge ^[13]



Ces anomalies sont acquises par quelques cellules souches (elles ne sont donc pas héréditaires). Ces cellules vont subir leur cycle de vie « normal », vont se multiplier, se différencier, mais cette différenciation s'achèvera à différents stades en fonction de la mutation génétique et du type de leucémie (exemples: LAL progéniteur B, LAL précurseur B,...)

2.1. Les anomalies de nombre incluent les changements de ploïdie² avec gain ou perte de chromosomes individuels.

L'hyperdiploïdie (> 46 chromosomes) et l'hyperdiploïdie élevée (de 51 à 67 chromosomes) constituent un tiers des cas de LAL pédiatriques. Elles se caractérisent par des gains de chromosomes. On peut retrouver des trisomies voire des tétrasomies et des marqueurs notés « mar » (éléments chromosomiques non reconnaissables), identifiables sur les caryotypes des cellules cancéreuses (Figure 8).

Les leucémies induites par hyperdiploïdie sont associées à un pronostic favorable. ^[14, 15]

² La ploïdie d'une cellule se définit comme le nombre d'exemplaires de ses chromosomes.

Figure 8 : Caryotype d'une cellule cancéreuse présentant une hyperdiploidie K=49

(Salamanczuk, 2013, Université de Genève)



De même, les hypodiploidies (< 46 chromosomes) impliquant la perte d'un ou plusieurs chromosome(s), sont retrouvées dans environ 7 % des cas de LAL pédiatriques. Néanmoins, ces leucémies sont associées à un mauvais pronostic. [16,17]

2.2. Les anomalies de structure des chromosomes incluent les translocations, les délétions et les insertions.

Un tiers des cellules blastiques des LAL présentent des translocations chromosomiques avec absence de changement dans le nombre de chromosomes. Diverses translocations majeures ont été observées. Nous détaillerons ici les plus fréquentes:

- Réarrangement du gène MLL

Chez les enfants âgés de moins d'1 an, en cas de LAL pro-B, l'événement génétique principal est la translocation du gène MLL 11q23 (le gène est localisé sur le bras long du chromosome numéro 11, dans la région 23) avec un grand nombre de loci chromosomiques différents (30 chromosomes partenaires possibles). Ces

réarrangements conduisent à la formation de gènes de fusion qui codent pour des protéines chimères présentant une activité oncogène³.

Les leucémies induites sont à très mauvais pronostic. [7, 18]

- Translocation t (9; 22) [BCR-ABL]

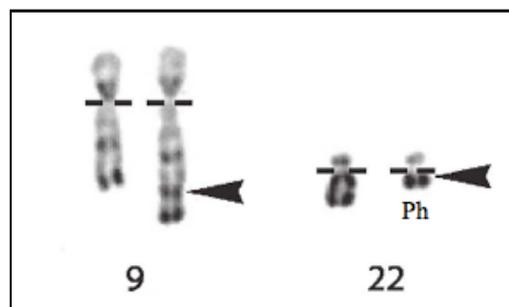
Pour rappel, en nomenclature internationale, les translocations chromosomiques sont notées de la façon suivante : t (A ;B), A et B indiquant les numéros des chromosomes concernés.

La translocation t (9; 22) est à l'origine du chromosome Philadelphie. Elle est observée chez environ 3 % à 5 % des enfants et est associée à un très mauvais pronostic.

Une cassure a lieu dans le gène ABL (proto-oncogène) sur le chromosome 9 et une autre cassure dans le gène BCR sur le chromosome 22. Les fragments chromosomiques s'inter-changent (Figure 9).

Figure 9 : Translocation t(9;22) à l'origine du chromosome Philadelphie

(Salamanczuk, 2013, Université de Genève)



La translocation (translocation Ph) provoque la fusion des deux gènes BCR/ABL sur le chromosome 22.

Par cette fusion, le chromosome 22 devient un chromosome Philadelphie et l'activité oncogène du gène ABL est alors activé. Ce gène est transcrit et traduit, la protéine de fusion BCR-ABL est synthétisée. Contrairement à la protéine ABL, la protéine chimère BCR-ABL échappe à la régulation de son activité et devient ainsi en partie responsable de la leucémogénèse. Son activité dérégulée accélère le processus de division cellulaire et protège également les cellules contre la mort cellulaire programmée (apoptose). [7]

³ Les oncogènes sont des gènes dont l'expression favorise la survenue d'un cancer. Ils résultent de la modification (mutation ou translocation) ou de la surexpression d'un proto-oncogène (gène sain impliqué dans la contrôle de la division cellulaire).

- Translocation t (12; 21) [TEL/AML1]:

Il s'agit de la translocation la plus fréquente chez les enfants atteints de LAL-B avec une prévalence de 20% à 30%. Elle est associée à un pronostic favorable.

Le gène AML1 est impliqué dans le contrôle de la différenciation hématopoïétique et le gène TEL est un activateur de la transcription.

La translocation induit la fusion du gène TEL qui est sur le bras court du chromosome 12, et du gène AML1 qui est sur le bras long du chromosome 21.

La fusion des deux gènes produit un transcrite hybride : TEL/AML1 qui agit comme un co-répresseur de gènes cibles de AML1. [7, 15, 19, 20]

- Translocation t (1 ;19) [E2A-PBX]

Selon le même processus, elle induit la fusion du gène E2A, situé sur le chromosome 19 et du gène PBX, situé sur le chromosome 1 (Figure 10), ce qui entraîne la synthèse de la protéine chimère E2A-PBX. Cette translocation est particulièrement retrouvée dans les LAL pro-B. [15]

Figure 10 : Translocation t(1 ;19)

(Salamanczuk, 2013, Université de Genève)



Cependant, les réarrangements seuls sont insuffisants pour induire la leucémie et des lésions parallèles sont forcément présentes. [7] En effet, la translocation chromosomique [TEL- AML1] est trouvée chez 1 % des nouveau-nés mais seul un faible pourcentage de ces enfants développera une leucémie. Aujourd'hui, le caryotype est devenu un examen obligatoire dans toute LA car il constitue un des plus puissants facteurs diagnostique et pronostic. Il est à l'origine du choix du protocole de traitement. [21]

VI. Biologie

1. Hémogramme

Les données de l'hémogramme, autrement appelé Numération de la Formule Sanguine (NFS) varient fortement au cours des premières années de vie. Un tableau récapitulatif des valeurs moyennes chez les enfants en bonne santé, âgés de un à dix ans, est présenté ci-dessous (Tableau I).

Tableau I: Valeurs moyennes de la NFS chez les enfants en bonne santé, âgés de 1 à 10 ans.

Lignées	1 an	6 ans	10 ans
Erythrocytes	4100 à 5100 /mm ³	4 200 à 5 200 /mm ³	4 500 à 5 500 /mm ³
Hémoglobine	110 à 130 g/l	120 à 140 g/l	115 à 145 g/l
Leucocytes	8000 à 12 000 /mm ³	7000 à 11 000 /mm ³	6 000 à 11 000 /mm ³
Neutrophiles	3 500 à 6000 /mm ³	3 500 à 6000 /mm ³	4 000 à 6000 /mm ³
Plaquettes	200 000 à 350 000 /mm ³ ou 200 à 350 g/l		

Chez l'enfant leucémique, l'hémogramme est toujours anormal et reflète les conséquences de l'insuffisance médullaire et de la prolifération blastique.

L'**insuffisance médullaire** correspond à une diminution massive du nombre de cellules normales circulantes et se traduit par différents signes. En cas de LAL, on retrouve :

- ✓ Une neutropénie, qui traduit une insuffisance en neutrophiles. Elle est quasi constante et son taux est très variable, allant jusqu'à des leucopénies très sévères avec agranulocytose.
- ✓ Une anémie normocytaire arégénérative (les globules rouges sont de taille normale, mais leur production est insuffisante) est retrouvée dans 90-95% des cas,
- ✓ Une thrombopénie, traduisant une insuffisance en plaquettes, est également retrouvée dans 80-90% des cas (<20 x 10⁹/L chez 25% des patients). Celle-ci peut constituer un risque hémorragique.

Paradoxalement, on note une hyperleucocytose car les blastes sont comptés : la prolifération blastique induit une leucoblastose sanguine : nombre trop élevé de cellules immatures circulantes (Tableau II).^[21]

Tableau II: Evolution des valeurs de la NFS en présence d'une LAL

Erythrocytes	Thrombocytes	Leucocytes
 ANÉMIE	 THOMBOPÉNIE	 HYPERLEUCOCYTOSE mais NEUTROPÉNIE

2. Myélogramme

Cet examen correspond à une ponction de la moelle osseuse. Il est généralement réalisé sous anesthésie locale et le prélèvement est réalisé au niveau de l'os iliaque chez l'enfant.

Il permet l'étude cytologique de la moelle osseuse. C'est un examen indispensable pour affirmer le diagnostic et classer le type de la leucémie.

Le diagnostic de LA est posé quand le tissu est infiltré par au moins 20% de blastes (classification OMS) mais ce chiffre atteint souvent 90 voire 100%.

De plus, les lignées cellulaires normales (granuleuses, érythroïdes, mégacaryocytaires, lymphocytaires) sont diminuées quantitativement (Figure 6). [16, 21]

VII. Signes cliniques

Les premiers symptômes de la leucémie peuvent apparaître en bouche. Ces signes peuvent alors amener le patient à consulter pour des soins dentaires, ou ils peuvent être remarqués lors d'une consultation.

Pâleur des muqueuses, purpura muqueux, pétéchies, ulcération buccale, lymphadénopathies et saignements gingivaux sont des manifestations typiques.

Le gonflement des amygdales ou des parotides, des paresthésies, et des signes d'infection fongique peuvent être d'autres symptômes.

Le dentiste doit faire preuve de prudence si ces signes sont associés à une fièvre intermittente, de l'irritabilité, une pâleur et une faiblesse généralisée, des malaises, une perte de poids ou des douleurs osseuses et articulaires. [22, 23, 24, 25, 26]

Ces symptômes résultent de deux conséquences de la maladie : l'insuffisance médullaire et la prolifération des blastes (syndrome tumoral).

1. Insuffisance médullaire

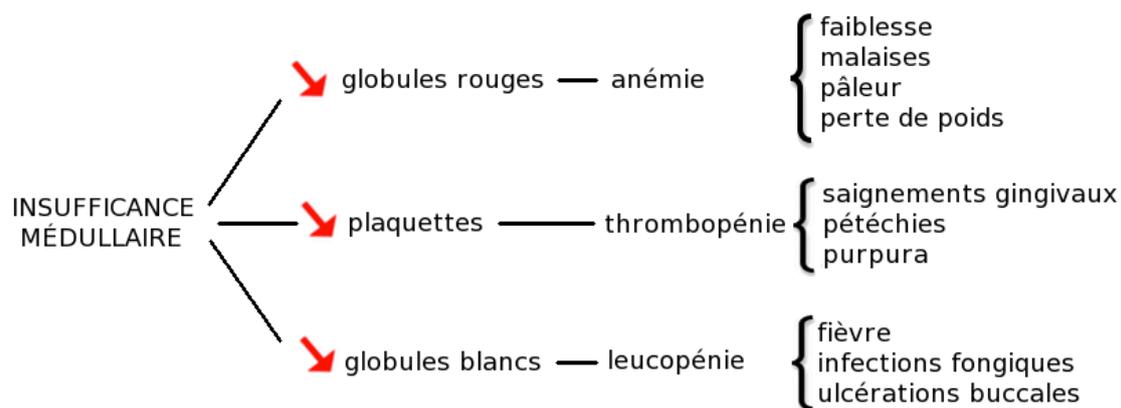
Elle a un rôle direct sur de nombreux symptômes observés (Figure 11).

La faiblesse, la pâleur, les malaises et la perte de poids sont des signes en rapport avec l'anémie, d'installation rapide et de ce fait souvent mal tolérée.

La fièvre, les ulcérations buccales et les infections fongiques sont des signes infectieux en rapport avec la neutropénie. Ces derniers se localisent classiquement dans la sphère ORL.

Enfin, la thrombopénie entraîne un syndrome hémorragique cutané ou muqueux, responsable notamment des saignements gingivaux. [21, 27, 28]

Figure 11: Symptômes liés à l'insuffisance médullaire



2. Signes tumoraux

Ils correspondent à l'envahissement d'un organe par les cellules cancéreuses et se traduit cliniquement par une hypertrophie de cet organe (Figure 12).

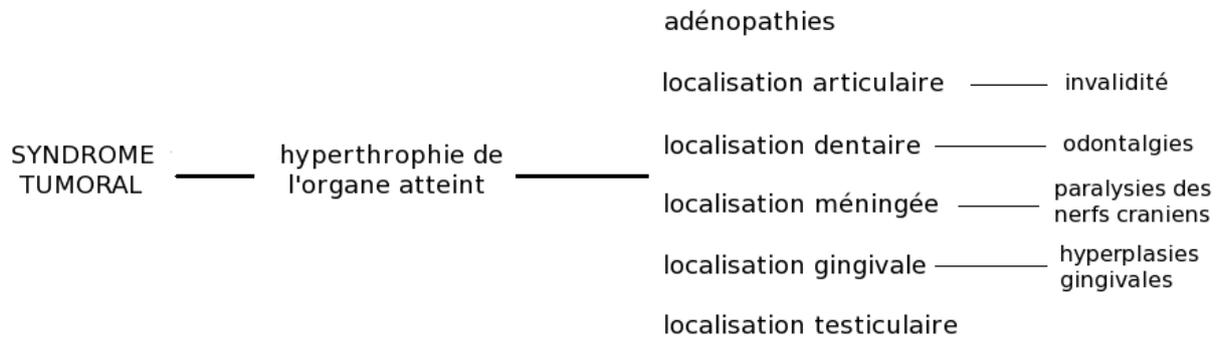
Lymphadénopathie, hépatomégalie et splénomégalie correspondent à une hypertrophie des organes hématopoïétiques. En cas de suspicion de leucémie, une palpation des aires ganglionnaires est indispensable.

Il existe d'autres localisations :

- ✓ localisations méningées parfois responsables de céphalées et/ou de paralysies des nerfs périphériques (paresthésies des branches du trijumeau).
- ✓ localisations osseuses, responsables de douleurs osseuses et articulaires (causées par l'infiltration cellulaire de l'articulation, de l'os péri-chondral ou de la cavité de la moelle osseuse), et qui peuvent entraîner l'invalidité dans la marche.

- ✓ localisations cutanées, responsables du purpura et des pétéchie.
- ✓ infiltration du tissu pulpaire, à l'origine d'odontalgies.
- ✓ infiltration gingivale, à l'origine d'hyperplasies.
- ✓ atteinte testiculaire. [21, 27, 28, 29]

Figure 12: Symptômes liés au syndrome tumoral



Si malgré une hygiène buccale irréprochable, les symptômes cliniques ne diminuent pas, la présence d'une dyscrasie sanguine doit être suspectée et un bilan sanguin doit être demandé.

Chapitre 3

Traitements de la leucémie

Le pronostic des LA de l'enfant s'est nettement amélioré au cours des dernières années. Le taux de survie à cinq ans est actuellement proche de 90% pour les LAL et de 65% pour les LAM. Le pronostic est plus sombre lorsque la leucémie survient avant l'âge d'un an, quel que soit le type de leucémie (taux de survie à cinq ans proche de 60%).

Malheureusement, chez les enfants guéris, le risque de séquelles ou de développement de cancers secondaires subsiste à long terme. [9]

Le traitement de la leucémie a donc un double but : obtenir la rémission et éviter les rechutes.

I. Les moyens thérapeutiques

Les leucémies aiguës sont habituellement traitées avec une chimiothérapie, une radiothérapie peut également être indiquée, ou une transplantation de moelle osseuse (greffe de CSH), lorsque le pronostic est mauvais, ou en cas de rechute. Les différentes étapes du traitement seront développées ultérieurement.

1. La chimiothérapie⁴

Le protocole de traitement classique consiste en l'administration d'association chimiothérapeutiques. Celles ci seront décrites ultérieurement.

Chez l'enfant, les molécules les plus fréquemment employées pour traiter les leucémies aiguës sont :

- *Prednisone*

C'est un corticoïde synthétique ayant un effet anti-inflammatoire qui diminue la réponse

⁴ Méthode de traitement des maladies par des substances chimiques.

immunitaire. Ainsi, la production de cellules immunitaires est ralentie, ce qui permet de diminuer le nombre de leucocytes périphériques et la sortie des cellules tumorales de la moelle osseuse et des organes atteints.

- *Daunorubicine*

C'est une molécule antinéoplasique cytostatique de la famille des anthracyclines (antibiotiques). Elle interagit avec l'ADN en s'intercalant entre deux bases adjacentes, provoquant des changements de structure et de fonction des molécules d'ADN, bloquant donc la réplication du génome lors de la multiplication cellulaire, et la traduction en ARN.

- *Vincristine*

Il s'agit d'un alcaloïde ou « poison du fuseau ». Cette substance d'origine végétale (issue de la pervenche) agit pendant la mitose, quand les chromosomes dédoublés doivent migrer au niveau des pôles. Elle se fixe spécifiquement sur la tubuline et inhibe ainsi sa polymérisation en microtubules. Elle empêche donc la formation du fuseau mitotique, qui permet la migration des chromosomes et bloque la division cellulaire à l'état de métaphase (Figure 13).

Figure 13: Représentation schématique de l'action de la vincristine



Fuseau Mitotique (Métaphase)

Action schématique de la Vincristine

- *Asparaginase*

C'est une enzyme qui détruit par hydrolyse l'asparagine. L'asparagine est un acide aminé, il rentre donc dans la composition des protéines. Les cellules leucémiques sont incapables de le synthétiser et doivent capter l'asparagine extracellulaire pour fonctionner. Or, celle-ci, hydrolysée par la L-asparaginase, devient manquante ce qui entraîne une destruction des cellules.

- *Methotrexate*

C'est un antimétabolite : une substance qui mime les métabolites nécessaires à la synthèse d'ADN et d'ARN. Le principal mode d'action du méthotrexate est d'être un inhibiteur de l'enzyme dihydrofolate-réductase qui est une enzyme clé de la synthèse des bases puriques (qui donneront A et G) et pyrimidiques (qui donneront T et C). La synthèse de l'ADN étant inhibée, la prolifération cellulaire et la duplication des cellules cancéreuses sont bloquées.

- *Mercaptopurine*

La mercaptopurine est un antimétabolite, du groupe des analogues de la purine: elle agit en inhibant la synthèse d'ADN et d'ARN. Deux mécanismes complémentaires interviennent: non seulement les enzymes responsables de la synthèse des bases puriques sont inhibées, mais la mercaptopurine est également un analogue structural de la purine : il y a une compétition entre les bases puriques endogènes et la molécule. Lorsque la mercaptopurine remplace la base azotée des nucléotides physiologiques, cela provoque la synthèse d'ADN et d'ARN anormaux.

- *Cyclophosphamide*

Le cyclophosphamide est un agent alkylant. Il agit par interaction directe sur l'ADN en ajoutant des groupements alkyles à la base Guanine. Cette action entraîne des modifications profondes chimiques et enzymatiques de l'ADN, ainsi que la formation de liaisons intrabrins et interbrins. La transcription et la réplication sont impossibles, aboutissant à la destruction cellulaire.

- *Etoposide*

L'étoposide est un dérivé semi-synthétique de la podophyllotoxine. Il inhibe l'entrée en mitose des cellules tumorales par action sur la topo-isomérase II, chargée de ressouder les brins d'ADN après leur cassure.

- *Cytarabine*

Il s'agit également d'un antimétabolite, qui bloque la phase de division cellulaire. La cytarabine est un nucléoside analogue à la cytosine. Sa cytotoxicité dépend de son métabolite actif l'ARA-CTP qui entre en compétition avec le triphosphate de cytosine. Il

est alors incorporé à l'ADN et en bloque la synthèse. La molécule d'ADN comprenant de l'ARA-CTP présente des anomalies structurales aboutissant à des perturbations du métabolisme cellulaire et altérant sa reproduction.

2. La radiothérapie

La radiothérapie correspond à l'utilisation de rayons X ou de rayons gamma à haute énergie. Ces rayons endommagent ou détruisent les cellules leucémiques, en affectant leur capacité à se développer et à se multiplier. La plupart des cellules normales se rétablissent plus facilement de la radiation que les cellules leucémiques.

Chez l'enfant, on peut avoir recours à la radiothérapie pour traiter une leucémie qui s'est propagée au liquide céphalorachidien et au SNC ou une leucémie qui s'est propagée aux testicules. En effet, ces zones sont peu accessibles à la chimiothérapie.

- ✓ irradiation localisée (cranioencéphalique – testiculaire)

Les doses de radiothérapie neuroméningée (cranio encéphalique) administrées oscillent entre 18 et 24 grays (Gy). Le traitement dure généralement deux semaines, soit dix séances. A 24 Gy la toxicité n'est pas nulle : retard staturopondéral et pubertaire, difficultés scolaires, cataractes et surtout tumeurs cérébrales radio-induites.

De même, la radiothérapie des testicules peut entraîner des problèmes de fertilité, en fonction de l'âge du patient, ainsi que du dosage.

La radiothérapie est contre indiquée chez les enfants de moins d'un an. ^[15]

- ✓ irradiation corporelle totale (ICT) en préparation d'une greffe de cellules souches.

L'ICT est couramment pratiquée en « conditionnement » associée à une chimiothérapie intensive. L'effet anti-tumoral avec destruction des cellules leucémiques résiduelles est recherché. De plus, l'ICT augmente les chances de prise de la greffe en entraînant une destruction des cellules immunitaires du receveur (ce qui évite le rejet).

Enfin les doses employées montrent une tolérance acceptable vis à vis des tissus sains.

Auparavant réalisée en une dose unique de 10 Gy, la tendance est aujourd'hui de fractionner la dose sur plusieurs jours : généralement 12 Gy en six fractions sur trois jours (en commençant une semaine avant la greffe). ^[15]

3. Traitement du système nerveux central

Le SNC peut agir comme un refuge pour les cellules leucémiques, car les médicaments chimiothérapeutiques administrés par voie systémique ne sont pas capables de traverser la barrière hémato-méningée. Aussi un traitement du système nerveux central (SNC) est nécessaire à chacune des phases de la thérapie par l'irradiation crânienne et/ou l'injection intrathécale⁵ hebdomadaire d'un agent chimiothérapeutique, habituellement le méthotrexate. [7, 15, 21, 22]

4. La Greffe de moelle osseuse

Dans les cas les plus sévères de leucémies, en cas de récurrence, ou lorsque le patient ne répond pas bien au traitement, l'enfant reçoit des doses très élevées de chimiothérapie et de radiothérapie, ce qui endommage le système hématopoïétique et immunitaire.

En effet, la chimiothérapie et la radiothérapie sont cytotoxiques pour éliminer rapidement les cellules malignes, mais elles ne font pas de distinction entre les cellules normales et les cellules tumorales et ont ainsi un impact négatif sur la production de cellules hématopoïétiques et sécrétoires normales.

Cet effet indésirable se traduit souvent par une immunosuppression et une réduction des sécrétions de l'organisme. Une perfusion de cellules souches hématopoïétiques permet de remplacer les cellules souches détruites et de reconstituer les systèmes hématopoïétiques et immunitaires. [30, 31]

La greffe comporte deux étapes.

La première consiste au conditionnement de l'organisme : il s'agit d'une chimiothérapie à forte dose administrée seule ou associée à une radiothérapie. Elle a pour but de préparer la moelle osseuse de l'enfant à accepter les cellules souches du donneur et de détruire toute cellule cancéreuse qui reste dans l'organisme.

Cette étape étant terminée, l'administration des cellules souches se réalise par le biais d'un cathéter veineux central pendant une à deux heures (même procédure qu'une transfusion sanguine).

⁵ Injection d'un médicament au niveau lombaire, dans l'espace sous arachnoïdien qui contient le liquide céphalo-rachidien.

L'allogreffe constitue le type de transplantation le plus fréquemment employé en présence d'une leucémie chez l'enfant. On détermine la compatibilité du donneur et du receveur par le biais d'un procédé qui porte le nom de typage HLA.

Les cellules souches peuvent provenir de différentes sources :

- un donneur HLA identique dans la fratrie (en France, ceci n'est observé que dans 20 à 30 % des cas).
- un donneur volontaire compatible, inscrit sur un fichier national ou international. Ceci est plus difficile, avec, en particulier, un risque important de maladie sévère du greffon contre l'hôte et un déficit immunitaire prolongé. Leurs résultats néanmoins s'améliorent.
- un sang de cordon ombilical compatible. Le sang est prélevé au moment de la naissance, puis traité et congelé.

Ce processus présente de nombreux avantages :

- Le sang de cordon est une matière abondante, dont le prélèvement et l'utilisation ne posent aucun problème.
- Les cellules issues du sang de cordon ombilical sont plus immatures que les cellules de la moelle osseuse, elles ont des capacités prolifératives plus importantes.
- Comme les cellules sont plus immatures, il est possible de réaliser des greffes même lorsque la compatibilité avec le receveur n'est pas parfaite.
- Le greffon de sang de cordon ombilical, conservé dans les Banques de sang de cordon, est immédiatement disponible pour un receveur. ^[21]

II. Les différentes phases de traitement

Les protocoles de soins sont nombreux, mais ils respectent tous le même schéma, qui comporte diverses phases de traitement dont l'intensité varie.

La première étape consiste en la mise en place d'une voie veineuse centrale (cathéter long utilisé sur les veines de gros calibre) pour faciliter l'administration des médicaments ou les prélèvements sanguins.

1. Induction

C'est la première phase du traitement. Son but est de détruire toutes les cellules malignes présentes dans le sang, la moelle osseuse et le liquide céphalorachidien et d'obtenir une disparition des signes cliniques et biologiques détectables.

Elle dure généralement 28 jours et est composée de quatre médicaments : prednisone, vincristine, anthracycline et asparaginase. Le taux de succès atteint les 98%.

Une ponction de la moelle est réalisée à la fin de cette phase. Si l'examen clinique et l'hémogramme sont normaux et que la moelle contient moins de 5 % de cellules immatures, avec toutes les lignées représentées, on dit alors que l'enfant est en rémission complète. [7, 15, 21, 22]

1. Consolidation

La consolidation est la deuxième phase du traitement. Elle dure de quatre à six semaines et a pour but de tuer les cellules leucémiques résiduelles, tout en étant moins agressive que la première phase.

Pour réduire au minimum le développement de chimio-résistances, de nouvelles molécules seront utilisées: cyclophosphamide, etoposide, methotrexate, cytarabine et mercaptopurine. [7, 15, 21, 22]

Dans les cas de leucémie à très mauvais pronostic ou dans les cas de chimio résistances, une irradiation et une transplantation de cellules souches peuvent être réalisée durant cette phase.

2. Intensification

La troisième phase, lourde, similaire à l'induction, est nommée « intensification », et aide à prévenir l'apparition de rechutes. Elle est réalisée 12 à 18 semaines après l'obtention de la rémission, et constituée de cycles répétitifs de chimiothérapie. L'administration des doses et les médicaments employés diffèrent pour chaque enfant, mais reprennent le schéma thérapeutique de l'induction. [7, 15, 21, 22]

Ces trois premières phases durent environ six à huit mois.

3. Entretien

Dernière phase du traitement, l'entretien vise à supprimer le risque de rechute leucémique par l'administration d'une chimiothérapie beaucoup moins intensive. La durée optimale de cette phase n'a pas encore été établie, mais dure généralement de deux à trois ans.

Il s'agit en principe d'un traitement par voie orale, que l'enfant peut suivre à la maison, comprenant une prise de mercaptopurine quotidienne et une prise de methotrexate hebdomadaire.

De façon intermittente, une chimiothérapie intraveineuse et intrathécale peuvent être mise en place (vincristine et prednisone).

Les enfants peuvent habituellement reprendre part à leurs activités quotidiennes normales dès qu'ils s'en sentent capables et la plupart retournent à l'école. [7, 15, 21, 22]

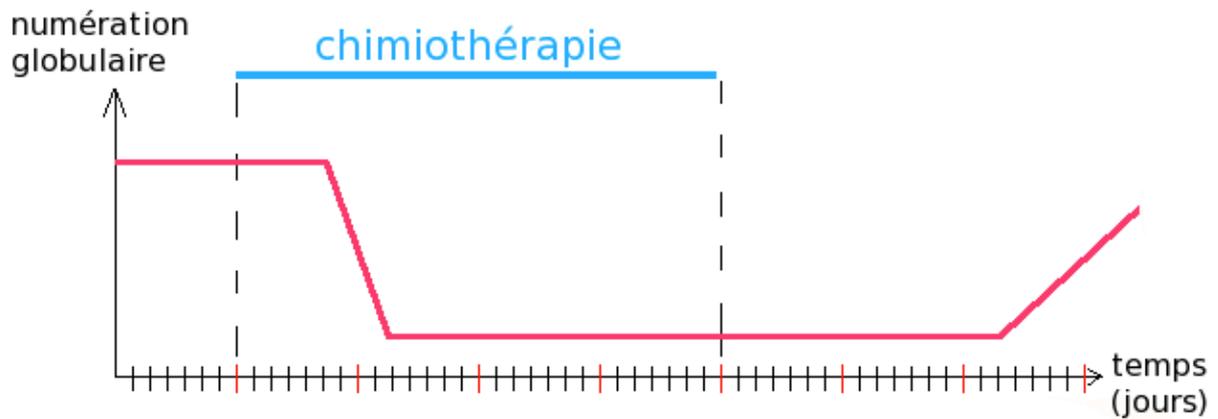
III. L'aplasie médullaire

L'aplasie médullaire ou myélosuppression, correspond à un arrêt de production des éléments figurés du sang et elle est induite par les traitements anticancéreux.

La numération globulaire du patient commence normalement à chuter cinq à sept jours après le début de chaque cycle de chimiothérapie et/ou radiothérapie et reste basse pendant environ 14 à 21 jours après la fin du traitement avant de remonter à un niveau normal pendant quelques jours jusqu'à ce que le prochain cycle commence (Figure 14).

Les étroites périodes (quelques jours) pendant lesquelles la concentration en cellules sanguines redevient acceptable, sont appelées « fenêtres thérapeutiques ».

Figure 14: Représentation schématique de l'effet de la chimiothérapie sur la numération globulaire



Dans les cas de greffe de moelle osseuse, les défenses immunitaires sont totalement inexistantes, l'enfant est alors placé en chambre stérile. Il y séjourne de quatre à six semaines, le temps que les premières cellules sanguines réapparaissent. On parle de sortie d'aplasie.

Dans ce contexte de vulnérabilité importante, une attention singulière doit être portée à l'enfant durant toute la période de son traitement. Une approche multidisciplinaire impliquant des oncologues, des infirmières et des dentistes pédiatriques est essentielle.

2ÈME PARTIE :

PRISE EN CHARGE BUCCO-DENTAIRE DES LEUCEMIES CHEZ L'ENFANT

Chapitre 1

Répercussions et complications bucco-dentaires

La LAL et son traitement peuvent affecter directement ou indirectement la santé buccale des patients et peuvent significativement réduire leur qualité de vie. Différents facteurs accroissent le risque de développer des complications orales ; l'âge, le sexe du patient, l'état nutritionnel, le type de leucémie, la phase de chimiothérapie, l'état bucco-dentaire initial, l'hygiène orale et le nombre de neutrophiles avant l'initiation du traitement. [31, 32]

Les patients les plus jeunes affichent un taux de complications orales post traitements plus élevé que les adultes. Par ailleurs, l'impact des traitements sur la dentition en développement et sur la croissance oro-faciale n'est pas anodin. [31] Les manifestations et complications buccales incluent les répercussions orales de l'hémopathie et les effets indésirables des traitements. Elles peuvent être classées comme :

1. *Complications primaires*, qui se produisent principalement en raison de la maladie elle-même, résultant de l'infiltration des cellules malignes dans les structures orales telles que la gencive et l'os, par exemple l'hypertrophie gingivale ou les odontalgies dues à l'infiltration pulpaire.
2. *Complications secondaires*, généralement associées à un effet direct de la radiothérapie ou de la chimiothérapie, comme la thrombocytopénie, l'anémie et la granulocytopénie. Il s'agit notamment de la tendance au saignement ou de la susceptibilité aux infections.
3. *Complications tertiaires*, généralement dues aux interactions complexes de la thérapie et à ses effets secondaires, comme l'immunosuppression. Elles comprennent les ulcérations, l'inflammation des muqueuses, l'ostéoradionécrose, la xérostomie, l'altération du goût, le trismus ou les lésions carieuses. [7, 31, 33]

I. Les signes cliniques buccaux initiaux

Comme nous l'avons vu précédemment, les premiers symptômes de la leucémie peuvent apparaître en bouche.

Hyperplasie gingivale, accompagnées de douleurs [70]
Halitose [72]
Pâleurs excessives des muqueuses [26, 71]
Trismus [26, 71]
Ulcérations [26, 71]
Infection fongique [26, 71]
Saignements gingivaux spontanés [26, 71]
Pétéchies ou ecchymoses labiale/linguale [26, 71]

Dans un contexte de bonne hygiène orale, ces signes peuvent être précurseurs de la pathologie générale. Aussi le chirurgien dentiste doit rester vigilant et être en mesure de reconnaître les caractéristiques pathologiques orales, puis une fois identifiées, réagir en prescrivant des tests supplémentaires ou orienter le patient vers des professionnels spécialisés. [25]

II. Les conséquences pendant le traitement

Les complications peuvent apparaître très rapidement dès l'induction du traitement avec une fréquence plus élevée lors de la première semaine de chimiothérapie. [34] Les effets indésirables dans la cavité buccale sont fréquents, leurs signes et gravité sont très variés.

1. Mucites

L'un des effets secondaires les plus fréquents se produisant au cours du traitement par chimiothérapie est la mucite buccale, également appelée stomatite, avec une prévalence d'environ 40%. [32] Elle est également observée chez les patients subissant une irradiation de la tête et du cou, ou une ICT.

La mucite orale peut survenir à la suite d'effets directs (interférence de la molécule dans la prolifération cellulaire, la maturation et le renouvellement cellulaire) et indirects (action des médicaments myélosuppresseurs, induisant une dérégulation du système immunitaire, responsable des surinfections) de la chimiothérapie. [7, 35, 36]

1.1. Caractéristiques

Il s'agit d'une inflammation des muqueuses digestives, qui se présente initialement comme un érythème, qui progresse souvent vers une érosion avec perte de la barrière épithéliale puis une ulcération. Les zones les plus touchées sont les muqueuses non kératinisées, à savoir le voile du palais, l'oropharynx, les muqueuses buccale et labiale, le plancher de la bouche et les surfaces ventrale et latérales de la langue. [7, 22, 24, 31, 36, 37, 38]

Le patient se plaint de brûlures, de douleurs, de fourmillements des lèvres et de sécheresse buccale. [31,37] Les douleurs associées à la mucite peuvent causer des difficultés pour s'alimenter, s'hydrater et parler, ce qui peut conduire à une perte de poids, l'anorexie, la cachexie et la déshydratation. [31] Dans les cas les plus sévères, les médecins ont recours à l'alimentation parentérale. La qualité de vie peut être affectée et chez 11% des patients, le traitement doit être modifié ou interrompu en raison d'une mucite buccale sévère. [24, 33]

Même s'il existe différents systèmes de classification des mucites, l'échelle établie par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) est la plus fréquemment utilisée (Tableau III / Figure 15). [37, 38]

Tableau III: Classification des mucites buccales selon l'OMS (1997)

Grade	Symptômes
0	Absence de mucite, muqueuse intacte
1	Érythème, pâleur muqueuse/ Gêne en mangeant
2	Erythèmes, ulcérations/ Alimentation solide toujours possible
3	Ulcérations et lésions multiples / Alimentation uniquement liquide.
4	Nécroses et mucites diffuses - Alimentation orale impossible.

Figure 15: Photographies de mucites en fonction des différents grades

(Docteur Borovski – IGR Villejuif) [38]



La mucite se développe en quatre phases :

- *une phase inflammatoire initiale vasculaire*, caractérisée par un érythème et un œdème plus ou moins douloureux.
- *une phase épithéliale*, caractérisée par des lésions blanchâtres, aphtoïdes, douloureuses ou des enduits blanchâtres sur la muqueuse.
- *une phase bactériologique/ulcéreuse* caractérisée par des ulcérations isolées ou en nappe résultant du non-renouvellement cellulaire. Cette phase est toujours très douloureuse. La muqueuse peut prendre un aspect nécrotique, hémorragique et/ou se surinfecter.
- *une phase de cicatrisation.* [36, 37, 38]

Chez le sujet sain, les muqueuses buccale et labiale se renouvellent très régulièrement (cycle de 7 à 14 jours). De ce fait, les mucites peuvent apparaître dès 4-7

jours après le début de la chimiothérapie et la résolution complète survient 2 à 4 semaines après la dernière dose.

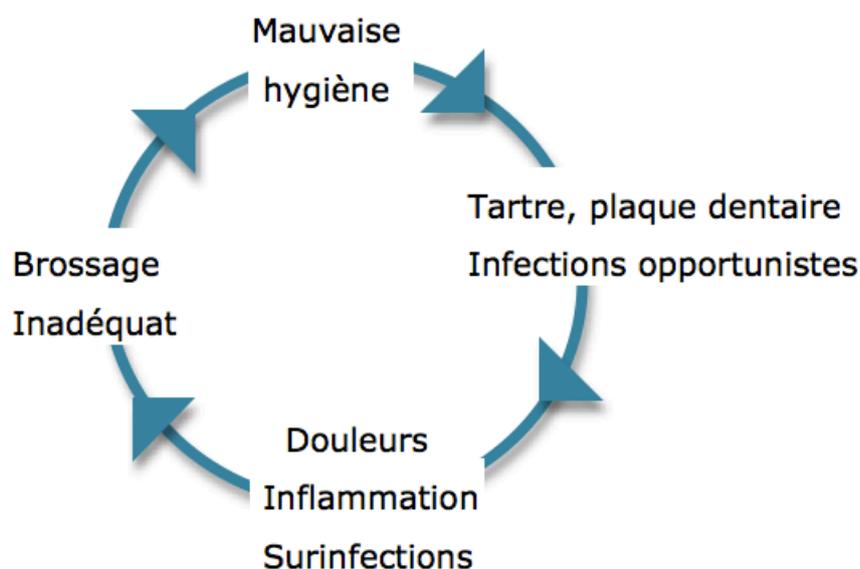
Les mucites radio-induites apparaissent plus tard (généralement 2 semaines après le début du traitement) et peuvent rester pendant des semaines voire des mois avant de régresser lentement. [7, 24, 31, 33, 36]

1.2. Les facteurs de risques

Les patients ayant une bonne hygiène orale développent moins fréquemment de mucites, et celles-ci sont plus rapides à guérir. Les irritants locaux, comme des dents pointues ou une restauration débordante, la présence de tartre ou de plaque dentaire peuvent aggraver l'inflammation. [33]

Lorsqu'une mauvaise hygiène buccale est observée, l'action des virus, des champignons et des bactéries opportunistes détériore la situation. Le patient est incapable de nettoyer de manière adéquate la cavité buccale en raison des douleurs intenses et un cercle vicieux se forme, qu'il est très difficile de rompre (Figure 16). [33]

Figure 16: Cercle schématique d'évolution de la mucite



Les patients les plus jeunes semblent avoir un plus grand risque de développer une mucite (risque multiplié par trois), ce qui peut être attribué à un taux mitotique

épithélial plus élevé ou la présence de plus de récepteurs de facteurs de croissance épidermiques. [37]

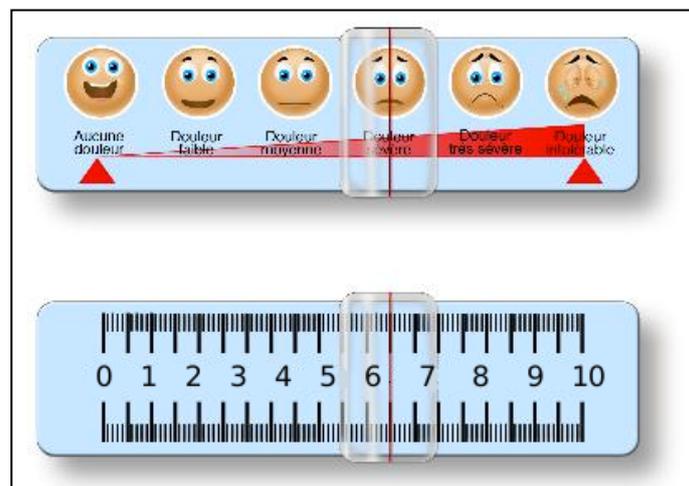
Cependant, la guérison complète est plus rapide chez les jeunes par rapport aux patients âgés.

1.3. Traitement

Une fois la mucite développée, sa gravité et l'état hématologique du patient régissent le traitement. Aussi, son hygiène orale doit être méticuleuse.

Des contrôles sont réalisés deux fois par jour, à partir du moment où les patients déclarent une mucite. [31] Pour une meilleure prise en charge de la douleur, elle doit également être appréciée via l'échelle EVA (réglette d'évaluation : Figure 17). L'enfant déplace le curseur et le soignant transcrit la valeur numérique dans le dossier médical (0 correspond à une absence de douleurs et 10 à une douleur insupportable).

Figure 17: Réglette d'évaluation de l'échelle EVA



Le traitement comprend les soins palliatifs visant à soulager les symptômes douloureux et la prévention des infections secondaires. En effet, les lésions peuvent se surinfecter et les patients atteints ont 4 fois plus de risques de développer une septicémie que les autres. [39]

1.3.1. Traitement de la mucite

Tableau IV: Traitement de la mucite en fonction de son grade [22]

Grade de la mucite (OMS)	Traitement
Grade I	Brossage des dents avec une brosse à dents souple et un dentifrice fluoré + Rinçage avec une solution de chlorure de sodium à 0,9% ou de bicarbonate à 1,4%.
Grade II	Brossage des dents avec une brosse à dents souple et un dentifrice fluoré + Rinçage avec une solution de chlorure de sodium à 0,9% ou de bicarbonate à 1,4%.
Grade III	Nettoyage de la bouche 4 fois par jour avec des compresses trempées dans une des 2 solutions
Grade IV	Outre le nettoyage, il est recommandé de réaliser des bains de bouche toutes les 4 heures

Différents traitements ou bains de bouche (BB) peuvent être utilisés.

- ✓ glace pilée,
- ✓ solution saline,
 - les BB à base de bicarbonate de sodium peuvent apporter un soulagement symptomatique car ils créent un environnement alcalin, interférant avec la colonisation bactérienne et la mise en place de la candidose. [31, 33] Toutefois, on note un impact négatif sur le goût et un sentiment inconfortable lors de leur utilisation. Les patients peuvent se plaindre de sensation de brûlure.
 - dans de tels cas, une solution de chlorure de sodium (0,9% de NaCl) peut également être préconisée pour neutraliser l'acidité. Elle permet d'effectuer un débridement, et de dissoudre les sécrétions. Elle n'est pas irritante, ne modifie pas le pH de la salive, et est économique. [31, 33]
- ✓ BB contenant un anesthésique tel que de la lidocaïne visqueuse à 2 % aident à soulager la douleur, [22]

✓ BB à base d'antiseptiques.

- la chlorhexidine est à éviter dans le traitement des mucites. Elle peut être irritante pour les muqueuses et elle risque de déshydrater les tissus buccaux, exacerbant la mucite. [33]
- le peroxyde d'hydrogène, en dépit de la controverse, est encore utilisé, mais il provoque une irritation des tissus, déséquilibre la flore normale de la cavité buccale et peut provoquer des nausées à cause de son goût. [33]

Les médicaments protecteurs de l'épithélium (hydroxyde d'aluminium, hydroxyde de magnésium), tels que le XOLAAM® et les agents bio-adhésifs, tels que l'hydroxypropylcellulose peuvent être utilisés pour fournir une barrière physique temporaire. Ils protègent la muqueuse, fournissant ainsi un soulagement de la douleur et l'amélioration de la guérison. [31, 33, 37]

Lorsque ces médicaments ne permettent pas un soulagement adéquat, le passage aux analgésiques systémiques est justifié. [22] Malheureusement, seuls les dérivés morphiniques (par voie veineuse) ont un effet de sédation dans ce type de douleur. [39]

1.3.2. Traitement des infections secondaires

Un débridement atraumatique du tissu nécrotique doit être réalisé : le nettoyage intrabuccal peut être fait via l'utilisation d'une compresse de gaze enroulée autour d'un doigt ou avec une éponge jetable imprégné d'une solution diluée de bicarbonate de soude et d'eau. [31, 37]

L'utilisation systématique préventive d'antiseptique, d'antiviraux et d'antifongiques oraux est controversée. Leur efficacité sur la prévention du développement des mucites ou dans la diminution des risques infectieux reste discutée. Toutefois la Société Française d'Hématologie préconise chez les patients recevant une allogreffe de CSH, une prophylaxie avec une solution antifongique à utiliser quatre fois par jour et un traitement anti viral préventif, si la sérologie au virus herpès simplex est positive (Tableau V). [38, 40]

Tableau V: Posologie des traitements prophylactiques chez l'enfant immunodéprimé (Vidal/AFMPS)

Molécule	Nom Commercial	Posologie	
<u>Amphotéricine B</u>	FUNGIZONE nourrisson – enfant [®] 10% (avec pipette doseuse de 1 ml) <i>Suspension buvable</i>	< 30 kg (avant 10 ans)	0,5 ml/kg/jour à répartir en 4 prises
	FUNGIZONE [®] 100mg/ml <i>Suspension buvable</i>	> 30 kg (10 ans et plus)	1 cuillère à café de suspension buvable en bain de bouche, 3 fois par jour
<u>Acyclovir</u>	ZOVIRAX [®] 200 mg <i>Comprimé</i> OU ZOVIRAX [®] 200 mg/5 ml <i>Suspension buvable</i>	1 comprimé ou 5 ml de suspension 4 fois par jour, à prendre à intervalles réguliers, tout au long de la phase d'immunodépression pendant laquelle la prophylaxie est souhaitée. ⇒ Chez les sujets en aplasie (par exemple après transplantation de moelle osseuse), la dose peut être doublée et portée à 400 mg par prise. ⇒ Diviser la dose par 2 si l'enfant à moins de 2 ans.	

1.3.3. Les autres pistes thérapeutiques

Une des thérapies utilisée pour le traitement de la mucite est le **laser de basse énergie** qui peut réduire considérablement la douleur, l'inflammation des muqueuses et ainsi la gravité et la durée des lésions. Les douleurs semblent diminuer dès la première application. On pense que cela se produit en raison de la libération de β -endorphines dans les terminaisons nerveuses de l'ulcère. [41] Le laser favorise la stimulation biologique de tissus, et augmente l'activité cellulaire (action directe sur le système mitochondrial: augmentation de la production d'ATP, ce qui diminue la formation des radicaux libres induits par les traitements antinéoplasiques et libération locale de facteurs de croissance, qui augmentent la prolifération des fibroblastes et l'angiogénèse), ce qui facilite la guérison des ulcérations. [22, 33, 36, 38]

Une étude récente a montré que l'utilisation du miel en application topique sur les mucites de grade 2 et 3 réduirait significativement le délai de cicatrisation. [42] Cependant, le pouvoir cariogène du miel n'est pas à exclure dans un contexte où le risque carieux est majoré.

A l'heure actuelle, aucun traitement efficace et reproductible n'a été trouvé pour être accepté comme traitement standard. Il y a un manque de recommandations fondées sur les données actuelles de la science. Les résultats des essais en cours et des futures études seront bénéfiques pour élaborer de meilleures stratégies de prise en charge. [22, 24, 37]

1.4. Prévention

Diverses méthodes ont été proposées pour éviter l'inflammation des muqueuses pendant le traitement.

1.4.1. La principale stratégie de prévention est l'hygiène buccale.

Elle permet de réduire la croissance des micro-organismes et donc de diminuer le risque de développer une mucite. Des instructions sur l'hygiène bucco dentaire et l'alimentation doivent être données au patient et à son entourage avant le début du traitement antinéoplasique. [33]

Un *nettoyage dentaire efficace* ne peut pas se faire avec des éponges, brosses en mousse, et brosses ultrasouple; par conséquent, ils doivent être utilisés uniquement lorsque le patient ne peut pas tolérer une brosse ordinaire, en cas de mucite sévère. [31, 43]

L'utilisation de *dentifrice* avec des agents aromatisants lourds doit être évité car ils peuvent irriter les tissus de la bouche, et les brosses à dents doivent être séchées à l'air entre les utilisations ou conservées dans des récipients fermés, contenant du digluconate de chlorhexidine à 0,12 % qui est renouvelé après chaque utilisation. [42, 43, 44]

Les *BB* sont également utilisés. Les solutions de phosphate de calcium permettraient d'hydrater, lubrifier et nettoyer les muqueuses de la bouche, de la langue et de l'oropharynx, et l'effet tampon favoriserait le retour du pH de la cavité buccale à une

valeur normale. De plus, les ions calcium et phosphate exerceraient un effet bénéfique par diffusion dans les espaces intercellulaires de l'épithélium et pénétration dans les lésions de la muqueuse. [38] On note également le recours aux bains de bouche à l'allopurinol, à l'aloé vera, ou à la camomille, aux vertus apaisantes. Une étude [45] a évalué l'efficacité d'un protocole de prévention visant à utiliser un bain de bouche composé de 0,12% de chlorhexidine chez les enfants recevant un traitement pour la LAL et a trouvé une diminution significative de l'incidence de la mucite. Seulement 1 (14,3%) des 7 enfants a été atteint, contre 5 dans le groupe témoin. [24, 35, 46] Cependant, une fois la mucite déclarée, son utilisation est à bannir.

1.4.2. La cryothérapie par voie orale

Cela consiste en la succion de morceaux de glace pendant 30 minutes au cours des séances de chimiothérapie (qui provoque la vasoconstriction temporaire, réduisant ainsi la délivrance du médicament à la muqueuse buccale) et semble être efficace dans la prévention des mucites orales induites par la chimiothérapie. [22, 37, 38]

1.4.3. Des suppléments alimentaires.

Pendant les périodes de stress, les réserves de glutamine diminuent dans le corps de plus de 50 %, contribuant au développement de la mucite orale. Une supplémentation en glutamine diminuerait la durée de la mucite et atténuerait les douleurs engendrées. [22, 37] De même, un apport de sulfate de zinc diminuerait l'incidence des ulcérations buccales. En effet, le zinc est un co-facteur de nombreuses enzymes comme l'ADN polymérase et l'ARN polymérase. Il joue un rôle important dans la prolifération cellulaire des kératinocytes et des fibroblastes, le système immunitaire, la protection anti oxydante et la cicatrisation. [38]

1.4.4. Autres traitements

Parallèlement, il existe pléthore de traitements rapportés dans la littérature plus ou moins expérimentaux, mais aucun d'entre eux n'a encore réellement prouvé son efficacité : prostaglandines, sucralfate, gel d'histamine, enzymes hydrolytiques, iseganan, benzydamine, β -carotène, pilocarpine, étoposide, acide folinique, pentoxifylline, povidone, propantheline anticholinergique, utilisation systémique de cytokines

hématopoïétiques tels que les facteurs de stimulation des colonies de granulocytes et de macrophages GM-CSF, etc... [22, 33, 37, 38]

La palifermine est un facteur de croissance des kératinocytes qui stimule la prolifération et la différenciation des cellules épithéliales. Elle réduirait de façon significative l'incidence de la mucite orale chez les patients atteints d'hémopathies malignes recevant une chimiothérapie et une ICT avant une greffe autologue de cellules hématopoïétiques. [22, 36]

Cependant le rôle bénéfique de l'utilisation de tous ces produits n'a pas été prouvé.

2. Osteoradionécrose

L'ostéoradionécrose (ORN) est considérée comme l'une des complications buccales les plus graves de la radiothérapie de la tête et du cou. [7, 24, 31, 33]

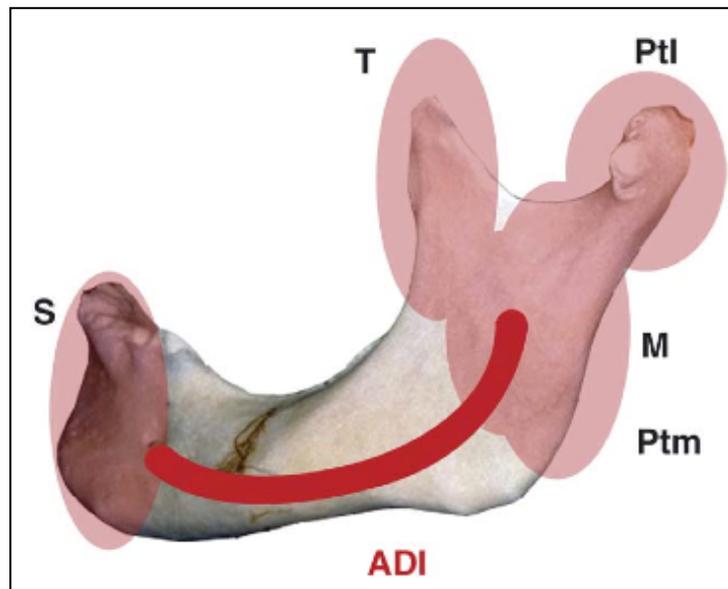
2.1. Caractéristiques

L'irradiation réduit le potentiel de vascularisation des tissus en endommageant le revêtement endothélial des vaisseaux. Le tissu osseux est celui qui est le plus touché. Le flux sanguin est diminué, réduisant ainsi l'apport de nutriments et de cellules de défense et entraînant des conditions d'hypoxie: s'en suivent vascularite, endartérite et nécrose ischémique de l'os, en particulier s'il est soumis à un traumatisme, comme une extraction dentaire. La muqueuse devient plus mince avec formation de télangiectasies dans la zone irradiée. Il y a diminution de la synthèse de collagène et donc de la capacité de cicatrisation des plaies.

Le site le plus commun pour les ORN est la mandibule en raison de sa faible vascularisation, et particulièrement les régions rétro-molaires et la branche horizontale (Figure 18), les zones condylienne, symphysaire et le coroné étant vascularisés par les muscles adjacents. [7, 31, 33, 47]

Figure 18 : Représentation schématique des zones mandibulaires à risque d'ORN [47]

S : Symphyse ; ADI : artère alvéolaire inférieure ; T : temporal ; M : masséter ;
Ptl : ptérygoïdien latéral ; Ptm : ptérygoïdien mésial.



Ce processus est généralement associé à des symptômes tels que des fistules intra ou extra-orales, un trismus, des douleurs, des difficultés à mastiquer, la survenue de fractures, des infections locales et le drainage de sécrétions purulentes. [7, 24, 31]

2.2. Les facteurs de risque de l'ORN

Une mauvaise hygiène bucco-dentaire, la présence de lésions carieuses et d'abcès dentaires, l'augmentation de la dose de radiothérapie et les chirurgies alvéolo-dentaires sont les principaux facteurs de risque reconnus. Les procédures invasives telles que les extractions sont contre-indiquées pendant la radiothérapie ou en période post-traitement, car prédisposantes à la décomposition des tissus et à l'ORN. [33]

2.3. Traitement

Le traitement est toujours un défi. La première étape est conservatrice : débridement et nettoyage des lésions avec des solutions antimicrobiennes, antibiothérapie voire chirurgie mineure des plaies (Tableau VI). [33]

Tableau VI : Classification et traitements de l'ostéonécrose de la mâchoire [48]

	Manifestations cliniques	Traitement
Etape 1	Nécrose osseuse exposée ou petite ulcération orale sans exposition osseuse, sans symptomatologie.	Bain de bouche avec 0,12% de chlorhexidine et contrôles
Etape 2A	Nécrose osseuse exposée ou petite fistule intra-orale sans exposition de l'os nécrosé, avec des symptômes pouvant être contrôlés par un traitement médicamenteux.	Bain de bouche avec 0,12% de chlorhexidine, antibiotiques, antalgiques et contrôles
Etape 2B	Nécrose osseuse exposée ou petite fistule intra-orale sans exposition de l'os nécrosé, avec des symptômes qui ne peuvent pas être contrôlés par un traitement médical.	Bain de bouche avec 0,12% de chlorhexidine, antibiotiques, antalgiques et débridement des zones de nécrose osseuse
Etape 3	Fractures de la mâchoire, fistule extra-orale, et ostéolyse s'étend jusqu'au bord inférieur de la mandibule.	Bain de bouche avec 0,12% de chlorhexidine, antibiotiques, antalgiques et chirurgie extensive avec résection osseuse

Parallèlement, **l'oxygénothérapie hyperbare (OHB)** peut être indiquée, associée ou non à une chirurgie. Elle consiste en une augmentation des pressions tissulaires d'oxygène par une hyperoxygénation sanguine obtenue grâce à l'exposition du patient à une pression de 2 à 3 atmosphères (2 à 3 fois la pression atmosphérique) sous 100 % d'oxygène.

Pour rappel, le transport de l'oxygène est réalisé d'une part sous forme d'oxyhémoglobine, dont la saturation arrive aisément à 100 %, mais aussi sous forme dissoute dans le plasma, dont l'importance est directement fonction de la pression d'oxygène respirée. Grâce à l'OHB, on atteint des taux d'oxygène dissous dans le sang qui vont jusqu'à 7 %, ce qui est 20 fois plus élevé que dans les conditions habituelles.

Le gradient de pression d'oxygène entre le sang et les tissus s'élève donc considérablement, ce qui permet d'augmenter la distance de diffusion de l'oxygène dans l'ensemble des tissus ischémiés, rétablissant ainsi des conditions d'oxygénation normales.

Parallèlement, l'oxygénothérapie favorise l'angiogénèse, la prolifération fibroblastique et la synthèse d'un collagène de bonne qualité mécanique, en plus d'être bactériostatique et bactéricide. [47]

La prescription habituelle comprend de 20 à 60 séances de 90 minutes à 100 % d'oxygène et à une pression de 2,5 atm. Les séances sont réalisées au rythme de 1 à 2 par jour et de 5 jours par semaine. [31, 33, 47]

Voici par exemple, un des protocoles établis (Tableau VII) :

Tableau VII : Protocole de Marx [47]

	Manifestations cliniques	Traitement
Stade I	Patients présentant une exposition osseuse de moins de 2 mm dans une région irradiée depuis plus de 6 mois. Signes radiologiques de déminéralisation diffuse ou en nappe, avec ou sans séquestres.	40 séances d'OHB + une antibiothérapie. Pas de traitement chirurgical, irrigations locales.
Stade II	Patients ne répondant pas au traitement du stade I ou ayant une dénudation osseuse supérieure à 2 mm.	Traitement initial par débridement, curetage et séquestrectomie. La fermeture est obtenue par suture étanche sans tension des muqueuses sur de l'os saignant. 10 séances supplémentaires d'OHB.
Stade III	Patients ne répondant pas au traitement du stade II ou présentant une fracture pathologique, une fistule, un orostome ou une atteinte du bord basilaire de la mandibule.	Réséction des tissus non viables après marquage à la tétracycline et révélation à la lumière ultraviolette. 10 séances supplémentaires d'OHB.

Selon un rapport datant de 2007, l'HAS recommande l'utilisation de l'OHB en traitement adjuvant dans les formes débutantes d'ostéoradionécrose et en prévention en cas d'extraction dentaire en territoire irradié. [49]

Par ailleurs, Grimaldi et al [50] ont rapporté de bons résultats avec l'utilisation du **rayonnement laser** de faible intensité pour traiter les fractures et induire la néoformation osseuse. Le laser fonctionne comme un bio-stimulateur dans les ostéoblastes et en tant que bio-modulateur des cellules indifférenciées mésenchymateuses en ostéoblastes.

2.4. Prévention

Une bonne hygiène et une évaluation complète de l'état bucco dentaire avant et après le traitement par irradiation peuvent aider à diminuer l'incidence de l'ostéoradionécrose, prévenir, réduire ou atténuer les séquelles potentielles. [24]

Un examen oral doit être pratiqué au minimum un mois avant le début du traitement chez tous les enfants. Il est important d'identifier tous les facteurs possibles qui peuvent

causer une ostéoradionécrose (par exemple une dent cariée restaurée peut avoir une infection péri-apicale qui va induire une ostéoradionécrose).^[31]

Les soins dentaires appropriés doivent être réalisés, même s'ils sont invasifs, le délai d'un mois permettant la cicatrisation avant l'initiation du traitement.

3. Xérostomie

La xérostomie ou salivation réduite, traduisant un dysfonctionnement des glandes salivaires, est l'un des effets fréquents de la radiothérapie dans la région de la tête et du cou.^[24, 31]

3.1. Définition et caractéristiques

Il a été montré qu'il existe une relation directe entre la dose de rayonnement et la réduction de la production salivaire.^[24] Les sédatifs, les opiacés ou les antihistaminiques peuvent également induire la xérostomie, mais leurs effets sur les taux de flux salivaires sont beaucoup moins graves que ceux causés par de fortes doses d'irradiation.^[31]

La xérostomie peut être caractérisée comme transitoire au cours de la chimiothérapie (rétablie dans les 48 heures) ou sévère, progressive ou définitive en cas de radiothérapie (rémission peut survenir dans les 4 à 12 mois après le traitement).^[33]

Les glandes salivaires sont censées être relativement radio-résistantes en raison du faible turn-over de leurs cellules. Pourtant, les changements dans la salive, aussi bien quantitatifs que qualitatifs, peuvent apparaître peu de temps après l'induction du traitement antinéoplasique. La thérapie par rayonnement provoque une fibrose et une dégénérescence des cellules acineuses salivaires ce qui induit une nécrose des glandes salivaires principales.^[7, 31, 33]

La salive devient plus visqueuse et la proportion de matière organique augmente. De ce fait, sa couleur peut passer de transparent à opaque, blanc ou jaune.^[7, 31]

Sa capacité de pouvoir tampon et son pH diminuent, ce qui induit une augmentation significative de la prévalence des infections telles que les candidoses, les maladies parodontales et les caries.

La diminution du débit et l'augmentation de la viscosité de la salive peuvent causer des difficultés à mâcher, avaler et parler. Le manque de salive entrave également le

fonctionnement de papilles gustatives, provoquant une altération du goût (voir dysgueusie).^[7, 31, 33]

3.2. Traitement

L'enfant doit se rincer la bouche avec de l'eau stérile, une solution saline froide, ou une solution de bicarbonate de sodium aussi souvent que possible pour garder les tissus de la bouche propres et humides. Cela permet d'assurer l'élimination de salive épaisse et des débris alimentaires, et de diminuer le risque d'infections opportunistes.

La xérostomie peut être traitée par l'utilisation de salive artificielle, à base de carboxyméthylcellulose ou par la stimulation de la sécrétion salivaire, à l'aide de simples mesures diététiques telles que manger des crudités, mâcher des gommes sans sucre contenant du xylitol, ou en utilisant la pilocarpine (agent parasymphomimétique cholinergique utilisé pour stimuler le flux salivaire.)^[22, 24, 31, 33, 37]

3.3. Prévention

L'hygiène buccale et l'application topique méticuleuse de fluor peuvent aider à réduire les complications liées à la xérostomie.^[31]

4. Dysgueusie et nutrition inadéquate

La présence de mucites et les différents traitements provoquent des dysgueusies et une nutrition difficile et donc inadaptée.

4.1. Définition et caractéristiques

La dysgueusie se définit comme une altération du goût.

Le rayonnement direct de la cavité buccale peut altérer les bourgeons gustatifs et les médicaments de chimiothérapie induisent une sensation de mauvais goût.^[7, 31, 33]

Enfin, la salive très visqueuse et inabondante ne permet pas au bol alimentaire de parvenir aux papilles situées sur la partie postérieure de la langue, ce qui peut aussi causer une altération du goût. Les enfants n'aiment pas les aliments, et perdent l'appétit.

^[7, 31]

Cette situation est aggravée par les épisodes de nausées, vomissements et douleurs entraînant une chute de l'état général du patient.

La perte du goût est souvent transitoire, et habituellement les bourgeons touchés régénèrent entre deux et douze mois après la fin du traitement. [7, 31, 33]

4.2. Traitement

La supplémentation en zinc sous forme de sulfate de zinc peut être utilisée pour le traitement de la dysgueusie. [31, 33]

Chez un patient présentant des complications orales graves, des suppléments nutritionnels avec haute valeur calorifique ou l'alimentation parentérale peuvent être employés, mais les risques potentiels doivent être considérés (infection, anomalies électrolytiques et maladies cholestatiques du foie).

4.3. Prévention

Afin d'éviter les carences nutritionnelles et la malnutrition, les aliments qui sont secs, épicés, salés, chauds et les agrumes sont à bannir. Inversement, les fruits peu acides, les céréales cuites, les viandes et légumes en purée et les œufs brouillés sont recommandés. D'une façon générale, les aliments doivent être bien cuits et coupés en petits morceaux. [37]

5. Candidoses

La candidose est une des infections opportunistes observées chez les enfants atteints de leucémie. [7]

5.1. Caractéristiques

Le principal champignon responsable est le *Candida Albicans*. Il adhère à la surface de l'épithélium par des matériaux polymères extracellulaires et pénètre par la libération d'enzymes. La présentation peut varier de petites taches blanches adhérentes sur la muqueuse buccale, la langue et le palais en cas de candidose pseudomembraneuse, à des zones érodées érythémateuses douloureuses dans les formes érythémateuses, ou encore des lésions au niveau des plis des lèvres en cas de chéilite angulaire (Figure 19). [37]

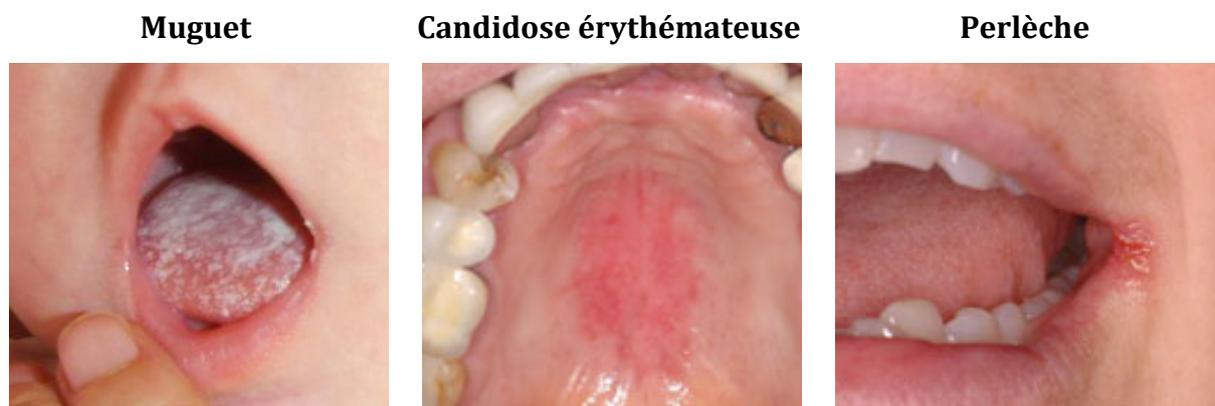
Les candidoses pseudomembraneuses aiguës, communément appelées muguet, montrent une «apparence de lait caillé» classique cliniquement. Le grattage permet l'élimination des plaques de candidoses et laisse apparaître des petites plaies superficielles qui saignent légèrement.

Les candidoses érythémateuses, autrefois appelé candidoses orales atrophiques, se manifestent typiquement par des zones érythémateuses diffuses dans la cavité buccale. L'aspect produit n'est pas seulement du à une atrophie de la muqueuse buccale, mais également à une vascularisation accrue. [31]

Enfin, la candidose peut également se présenter sous la forme d'une *chéilite angulaire* ou perlèche, formant une fissure au niveau de la commissure labiale.

Figure 19: Photographies des différentes candidoses

<http://leniddespetspoussins.e-monsite.com/pages/le-muguet/> [31]



Le patient atteint se plaint d'une sensation de brûlure, d'une distorsion des goûts et de troubles de la déglutition. Les facteurs favorisants sont l'immunodépression, la diminution du flux salivaire, une hygiène buccale insuffisante, la malnutrition et les mucites qui favorisent la colonisation et la prolifération bactériennes. [7, 31]

5.2. Traitement

Divers agents antifongiques topiques et systémiques sont utilisés pour traiter la candidose.

Les agents antifongiques topiques les plus couramment utilisés sont nystatine, amphotéricine B et miconazole (Tableau VIII). Ils doivent être gardés le plus longtemps

possible en bouche et être pris à distance d'un bain de bouche à la chlorhexidine, car les effets s'inhibent.

Tableau VIII: Posologie des différents traitements topiques de la candidose orale (Vidal)

Molécule	Nom Commercial	Posologie	
<u>Nystatine</u>	MYCOSTATINE® 100 000 UI/mL <i>Suspension buvable</i>	10 à 40 ml par jour, en badigeonnage local 4 à 6 fois par jour, pendant 14 jours.	
<u>Amphotéricine B</u>	FUNGIZONE® nourrisson - enfant 10% (avec pipette doseuse de 1 ml) <i>Suspension buvable</i>	< 30 kg (avant 10 ans)	0,5 ml/kg/jour, à répartir en 4 prises pendant 14 à 21 jours
	FUNGIZONE® 100mg/ml <i>Suspension buvable</i>	> 30 kg (10 ans et plus)	1 cuillère à café de suspension buvable en bain de bouche, 3 fois par jour
<u>Miconazole</u>	DAKTARIN® 2 % (+ cuillère mesure de 2,5 ml) <i>Gel buccal</i>	Une cuillère mesure, 4 fois par jour, à distance des repas, pendant 14 jours.	

Dans les cas les plus graves, des traitements systémiques tels que l'amphotéricine B par voie intra veineuse sont prescrits. [31, 37]

Si elles ne sont pas traitées, les candidoses peuvent évoluer vers une infection systémique, avec une mortalité élevée. Mais elles régressent avec l'amélioration de l'état immunitaire.

6. Autres infections opportunistes

Diverses infections opportunistes (fongiques, virales et bactériennes), autres que les candida sont observés chez les enfants atteints de leucémie, dues à l'immunosuppression provoquée par la maladie ou par les agents chimiothérapeutiques.

[33]

Les infections dues au virus herpès simplex sont les plus fréquemment rencontrées, mais on retrouve également des infections dues aux virus varicelle-zona, cytomégalovirus ou Epstein-Barr. [7, 31, 33, 37]

L'*herpès simplex* se manifeste cliniquement par de grandes ulcérations douloureuses au niveau du palais dur, des coins de la bouche, des lèvres et de la gencive, qui ont tendance à guérir lentement. Un érythème peut également être vu autour des lésions ulcéreuses, avec des bords irréguliers et un exsudat fibrineux.

Il peut s'agir d'une primo infection, ou de l'activation de l'infection qui était sous forme latente. Il est parfois difficile de faire la différence entre une ulcération herpétique et une mucite : les tests de laboratoire sont alors nécessaires (Figure 20).

Figure 20: Photographie d'un enfant présentant une primo infection herpétique

http://www.fmp-usmba.ac.ma/umvf/UMVFmiroir/campus-numeriques/campus dermatologie/enseignement/dermato_6/site/html/1.html



Les médicaments antiviraux comme l'acyclovir et le valacyclovir sont utilisés pour son traitement, par voie intraveineuse. Pour les souches résistantes à ces médicaments, le foscarnet est le traitement de choix. [7, 31]

Le virus varicelle-zona induit la formation de plusieurs cloques qui régressent lentement. Il peut impliquer les poumons, le système nerveux central, le foie et est associée à une morbidité élevée. Les enfants qui n'ont jamais contracté la varicelle doivent être écartés de tout risque de contagion.

Selon les recommandations de l'INPES, le vaccin est contre indiqué chez les enfants souffrants de leucémies et de lymphomes, mais il est recommandé pour les sujets entourant l'enfant sans antécédents de varicelle. [52]

Enfin, les infections bactériennes originaires de la bouche, telles que les staphylocoques et les streptocoques peuvent également devenir source de bactériémie et septicémie chez les patients immunodéprimés.

À la suite de l'immunosuppression, la bouche peut être inoculée par *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Salmonella enteridis* et d'autres organismes opportunistes. [33, 37]

Des bains de bouche fréquents avec une solution saline ou de bicarbonate, un débridement doux et un traitement par bêta-lactamines par voie systémique sont généralement efficaces. [31]

D'autres infections peuvent être observées chez ces patients telles tuberculose ou pneumonie. [31]

7. Saignements spontanés et hémorragies gingivales

Les patients sous chimiothérapie et radiothérapie présentent souvent des saignements muco-gingivaux spontanés ou associés à un traumatisme (comme le brossage): ceux-ci peuvent aller du simple saignement, du à la gencive enflammée, à l'hémorragie en passant par des ecchymoses, des pétéchies ou des hématomes.

Ces saignements se produisent en raison de la diminution du nombre de plaquettes (thrombopénie) et de la myélo-suppression induite par les traitements anti-néoplasiques, et ils sont exacerbés par une mauvaise hygiène bucco dentaire. [7, 31, 33]

Les pétéchies spontanées et les saignements oraux peuvent se produire lorsque le taux de plaquettes descend en dessous de 20 000 par mm³.

La gencive, les muqueuses buccales, la langue, le plancher de la bouche, et le palais mou et dur sont les sites habituels de pétéchies.

Les ecchymoses se trouvent couramment sur la langue et le plancher de la bouche. [7, 31]

7.1. Traitement

Une pression directe de la zone hémorragique peut être réalisée pour diminuer le saignement spontané avec emploi d'une compresse imbibée d'une solution hémostatique. [31]

Différents médicaments en application topique peuvent être prescrits :

- **Exacyl®**, ampoules de 10 ml : à utiliser en pansement compressif ou en BB pendant deux minutes sans gargarisassions, et à renouveler toutes les 6 heures. (Ne doit pas être avalé ou injecté)
- **Dentex®**, bain de bouche : Utiliser en BB pendant une minute, trois fois par jour. Son goût déplaît, mais il est très efficace.
- **Elugel®**, gel dentaire: Appliquer une noisette de gel sur la zone atteinte avec le doigt, et masser légèrement. Peut également être utilisé comme dentifrice. Prévenir le patient que le gel colore les dents temporairement en marron (les colorations partent dès l'arrêt du traitement ou lors d'un simple polissage).
- **Arhemapectine®**, ampoules de 20 ml : à utiliser en pansement compressif ou en BB, trois fois par jour.
- **Dicynone®**, ampoules de 2 ml : à utiliser en pansement compressif ou en BB, dilué dans un demi verre d'eau, trois fois par jour.

Si le recours aux thérapeutiques par voie locale n'est pas suffisant, la médication par voie générale peut être envisagée, après avoir pris contact avec l'oncopédiatre (Tableau IX) :

Tableau IX : Posologie des différents traitements généraux d'hémostase (Vidal)

Molécule	Nom Commercial	Posologie
<u>Acide tranexamique</u>	EXACYL® <i>comprimés de 500mg, solutions buvables ou injectables</i>	20 mg/kg/jour, à répartir en 2 ou 3 prises/injections.
<u>Hémocoagulase</u>	REPTILASE® <i>ampoules de 1 ml</i>	1 à 3 ampoules par 24h, à utiliser en injection I.V., I.M ou S.C. ⇒ Chez l'enfant de moins de 3 ans, elle se limite à ½ à 1 ampoule par 24h
<u>Chlorure de calcium + Acide galacturonique</u>	ARHEMAPECTINE® <i>ampoules de 20 ml</i>	2 à 4 ampoules à répartir dans la journée. Diluer le contenu de l'ampoule dans un verre d'eau.
<u>Etamsylate</u>	DICYNONE® <i>ampoules de 2 ml</i>	à utiliser en injection I.V. ou I.M. ⇒ urgence: 1 ampoule, 3 fois par jour ⇒ pré-op : 1 ampoule, 1 heure avant l'intervention ⇒ per-op: à la demande ⇒ post-op: ½ ampoule, 2 fois par jour.

7.2. Prévention

Les patients sujets aux saignements gingivaux doivent être informés du caractère fondamental du maintien d'une bonne hygiène bucco-dentaire. Des massages doux des gencives avec le doigt humide après le brossage, peuvent aider à réduire les épisodes de saignement. Parfois, l'utilisation de bains de bouche antiseptiques contenant de la bétadine est également conseillée.

Les moyens les plus efficaces pour réduire le risque d'infections et de saignements gingivaux est l'utilisation d'une brosse à dents souple ou une brosse électrique au moins deux fois par jour. [31]

L'élimination des causes potentielles de blessure ou traumatisme (restaurations, dents fracturées) diminue le risque d'hémorragie. De plus, les patients présentant une thrombocytopénie sévère doivent manger des aliments mous ou semi-solides. [31]

Les procédures chirurgicales ou entraînant des saignements telles que l'avulsion des dents ne doivent pas être effectuées lorsque la numération plaquettaire est inférieure à 40 000/mm³.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont à proscrire à cause de leur action antiagrégant plaquettaire. [53]

8. Lésions carieuses

Une augmentation de l'incidence des lésions carieuses, et de l'indice CAOD (nombre de dents cariées, absentes pour cause de carie, ou obturées) a été observée chez les patients atteints de leucémie. [7, 54]

8.1. Etiologies et caractéristiques

Les caries dentaires ne se produisent pas en raison de l'effet de la maladie, de la radiothérapie ou de la chimiothérapie. Elle est due aux altérations de fonctionnement des glandes salivaires, à la tendance à manger des aliments mous avec un potentiel cariogène, aux changements de la microflore buccale, ou à l'incapacité de maintenir une hygiène bucco-dentaire correcte en raison du trismus, des douleurs et de l'inflammation gingivale. [7, 31, 33]

Les dosages des bactéries responsables des lésions carieuses dans des échantillons salivaires prélevés sur des enfants malades montrent des résultats contradictoires. Certains révèlent que le nombre de Streptococcus mutans est diminué et le nombre de lactobacilles est normal. Les lésions carieuses seraient donc dues à la diminution importante du pouvoir tampon de la salive, et à l'augmentation des acides sialiques salivaires, plutôt qu'à une augmentation des bactéries responsables. [54, 55]

Par ailleurs, l'indice de plaque est nettement supérieur chez les enfants leucémiques, ce qui pourrait expliquer que la prévalence de la carie soit significativement plus élevée. [35, 56, 57]

8.2. Prévention

L'équipe soignante doit encourager les patients à se brosser les dents deux fois par jour.

Les patients doivent limiter la nourriture collante et sucrée et consulter le dentiste régulièrement. L'utilisation de dentifrice ou de bains de bouche fluorés ainsi que l'application topique par le dentiste d'un vernis fluoré avec agents reminéralisants offrent une protection supplémentaire pour prévenir l'apparition des lésions carieuses. [31]

Parallèlement, beaucoup de médicaments pédiatriques contiennent du sucre, afin d'améliorer leur goût et donc de faciliter leur prise. Il est important que l'équipe médicale en soit consciente. L'administration du traitement doit être faite de sorte que le risque de carie soit minimisé : les enfants doivent se brosser les dents immédiatement après avoir pris un médicament contenant du sucre comme les suspension de nystatine par exemple. [31]

De même, souvent les enfants malades s'alimentent moins et des suppléments nutritionnels quotidiens sont prescrits. Ceux ci sont riches en glucides. Il est donc conseillé de les donner à distance des périodes de sommeil et de faire boire de l'eau à l'enfant après leur ingestion.

9. Hyperplasie gingivale

La xérostomie et l'accumulation de plaque dentaire chez les patients immunodéprimés peuvent déclencher une inflammation gingivale.

En outre, l'infiltration du tissu gingival par les cellules leucémiques est caractérisée par l'élargissement progressif des papilles inter dentaires et un gonflement de la gencive (Figure 21). [7]

Figure 21: Photographie d'une hyperplasie gingivale chez un patient atteint de leucémie

<http://www.medeco.de/fr/stomatologie/parodontologie/systematique-des-parodontopathies/pathologies-induites-par-la-presence-de-plaque/>



Dans la forme la plus prononcée, les couronnes des dents peuvent être recouvertes. En général, l'hyperplasie gingivale se résorbe complètement ou au moins partiellement avec un traitement efficace de la leucémie. [7]

La gingivite est vue surtout chez les patients atteints de LAM et est relativement rare chez les patients atteints de LAL. L'hypertrophie gingivale, d'apparition rapide, peut être le premier symptôme de la LMA. [24]

1. Trismus

L'ouverture limitée de la bouche ou trismus est souvent considérée comme une complication orale induite par la thérapie antinéoplasique. [31]

1.1. Etiologie et caractéristiques

Il est principalement dû à l'œdème, la destruction cellulaire et la fibrose musculaire provoquée par les agents chimiothérapeutiques. Parfois, lorsque les muscles sont sur le trajet direct du rayonnement, ils peuvent également développer une fibrose ou dégénérer.

Le trismus rend difficile le maintien d'une hygiène buccale suffisante et est à l'origine d'une difficulté à s'alimenter. [7, 31, 33]

1.2. Traitement

Le patient fait des exercices réguliers pour stimuler l'ouverture et la fermeture buccale. [7]

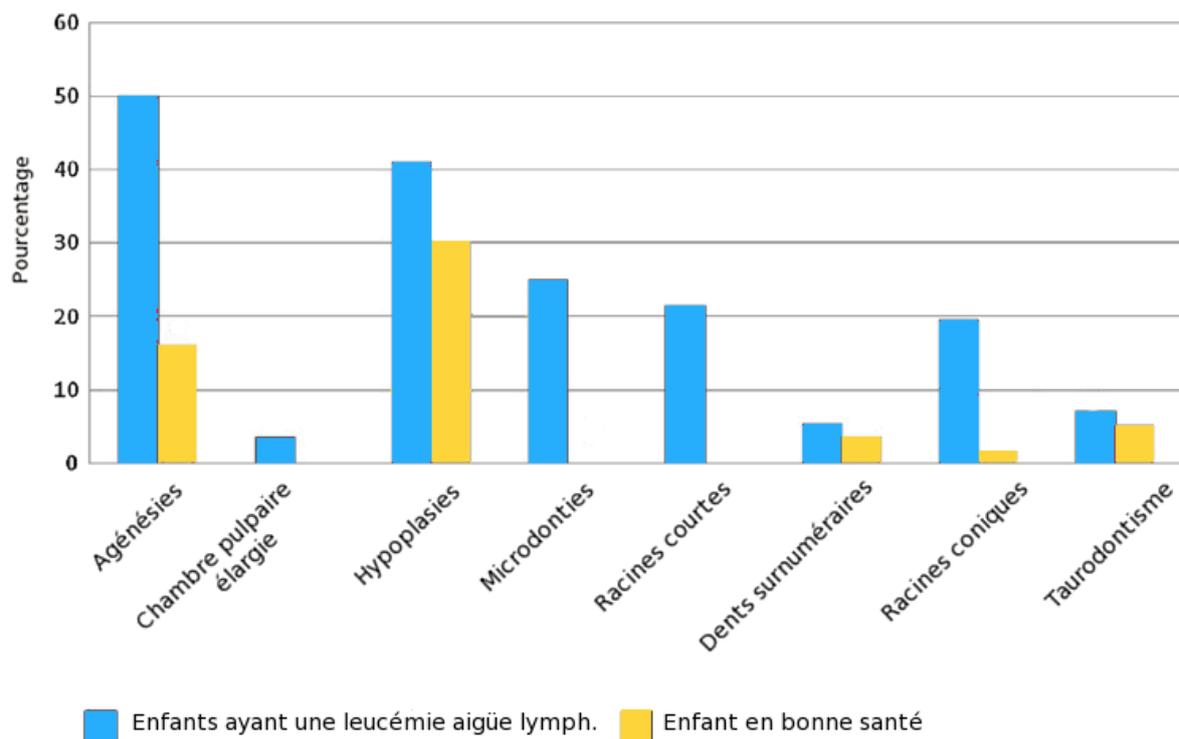
Les médicaments myorelaxants et anti-inflammatoires peuvent soulager les symptômes. [31, 33]

III. Les conséquences après le traitement

Les traitements antinéoplasiques peuvent induire des anomalies du développement des structures oro-faciales. Plus l'enfant est jeune lors du traitement, plus le risque augmente : les anomalies dentaires sont majorées chez les enfants ayant reçu le traitement avant l'âge de cinq ans et chez ceux ayant subi une irradiation crânienne. [7, 22, 56, 58]

Les anomalies les plus rencontrées sont hypoplasie de l'émail, arrêt ou retard de développement des dents, microdontie, agénésies et édification radiculaire anormale : les racines des dents permanentes sont alors courtes et coniques (Figure 22).

Figure 22: Fréquence des anomalies dentaires rencontrées chez les enfants leucémiques et les enfants sains [59]



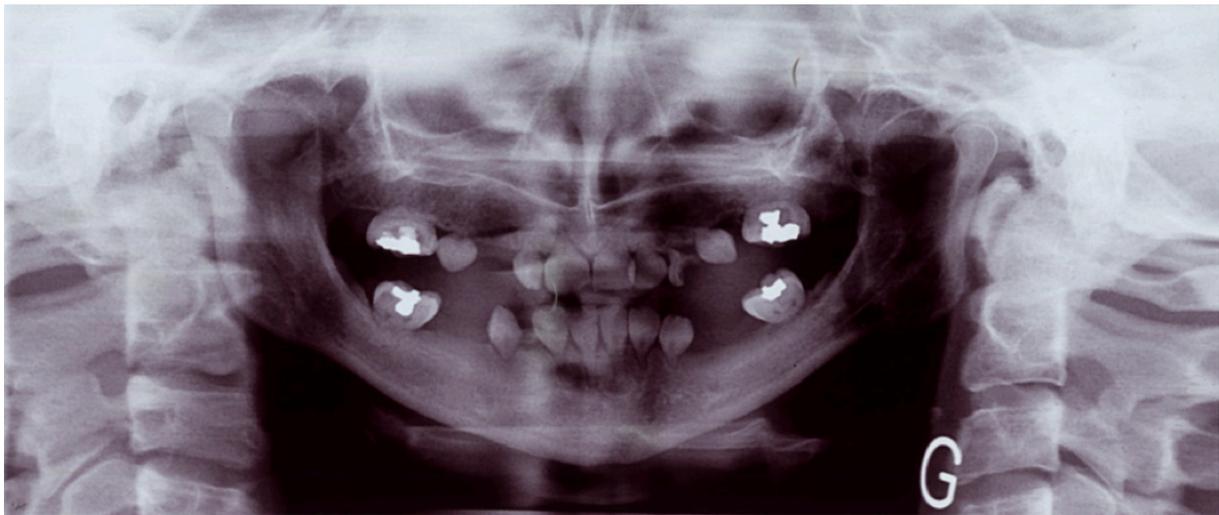
D'une façon générale, la chimiothérapie induit principalement des troubles qualitatifs de la dentine et de l'émail, tandis que l'irradiation induit des changements qualitatifs et quantitatifs (arrêt du développement). [60]

En effet, il a été montré que les agents chimiothérapeutiques (tels que le cyclophosphamide et la vincristine) interfèrent avec le cycle cellulaire et le métabolisme

intracellulaire provoquant des altérations dans le développement dentaire et des modifications histologiques des odontoblastes entraînant leur nécrose. Cliniquement, les couronnes dentaires sont déformées et colorées ce qui traduit un émail et/ou une dentine défectueux. [7, 35]

De même, il a été rapporté qu'un rayonnement de 10 Gray endommage de façon permanente les odontoblastes, tandis qu'une dose d'irradiation de 30 Gy stoppe le développement de la dent (Figure 23). [35]

Figure 23: Radiographie panoramique d'un adolescent traité très jeune par chimiothérapie et radiothérapie, présentant un arrêt total de la formation radiculaire [61]

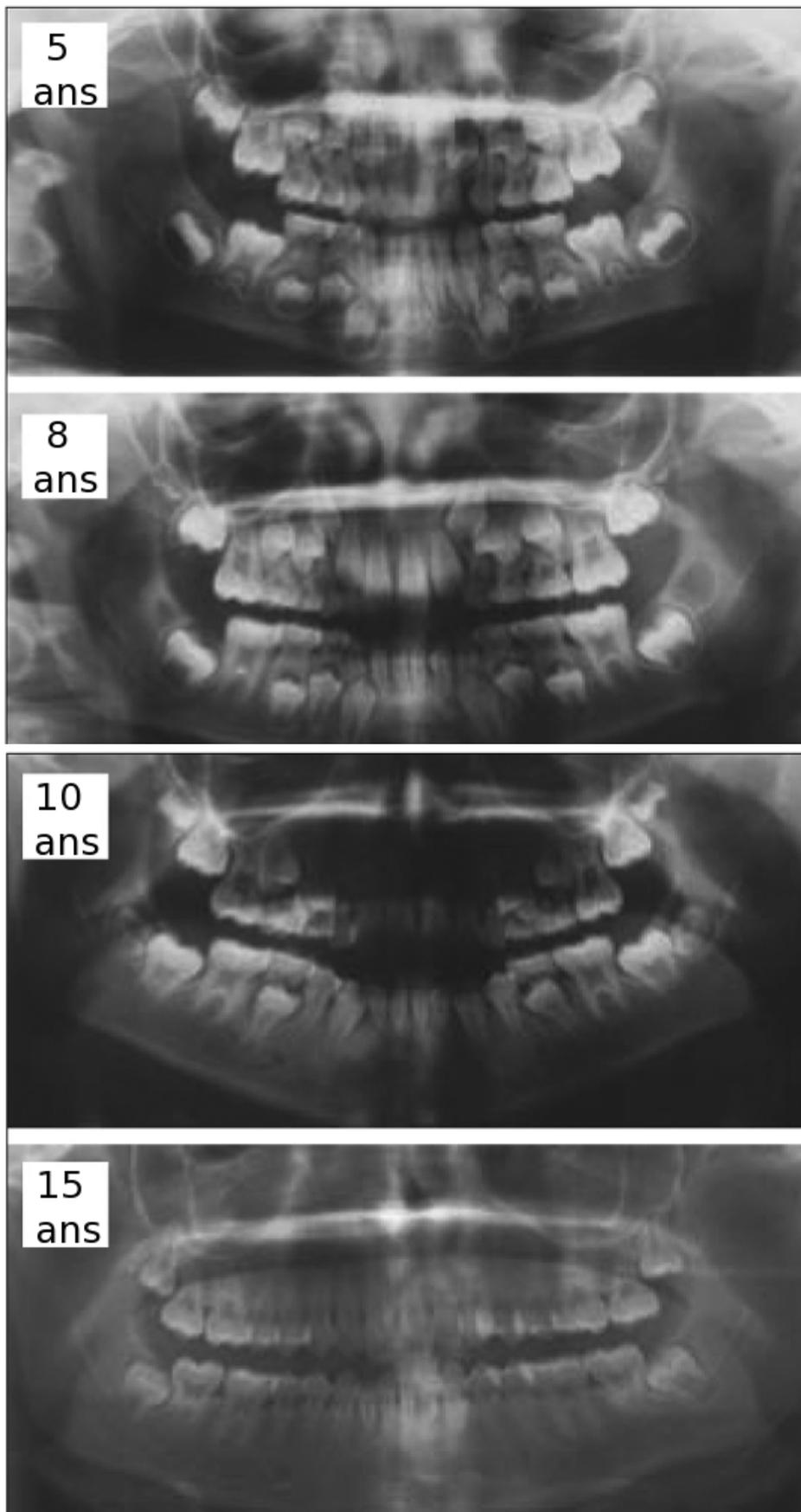


Parallèlement, la croissance des maxillaires est freinée et les éruptions dentaires retardées.

A l'examen radiographique, on peut noter une différence significative entre l'âge dentaire et l'âge civil (Figure 24). [62]

Le rayonnement direct de la région de la tête et du cou peut également conduire à un développement incomplet des mâchoires et des désordres des ATM dues aux malformations dentaires et à la mauvaise occlusion. [7, 31]

[63]



Il s'agit d'une fillette traitée pour LA à l'âge de 4 ans, via chimiothérapie, radiothérapie et greffe de cellules souches.

A 5 ans, on ne peut voir aucun effet significatif de la thérapie.

A 8 ans, on note un arrêt de développement des premières molaires avec des chambres pulpaires agrandies (éventuellement taurodontisme).

A 10 ans et 15 ans, confirmation du développement interrompu (arrêt de formation des racines).

Chapitre 2

Prise en charge odontologique

Le diagnostic de cancer s'avère souvent dévastateur pour les proches des enfants concernés. Les familles ont tendance à être préoccupées par la maladie et le traitement médical que leur enfant reçoit, et peu de temps et d'attention sont consacrés aux soins bucco-dentaires. Ces derniers ne doivent cependant pas être négligés, car les infections orales et dentaires peuvent compliquer le traitement. De plus, certaines lésions chroniques peuvent devenir aiguës et mettre la vie de l'enfant en danger lorsqu'il est en phase d'aplasie profonde. [23, 24]

Ainsi, les soins bucco-dentaires avant, pendant et après le traitement anticancéreux sont très importants et la conférence de consensus du National Institutes of Health recommande qu'un examen bucco-facial soit réalisé au moment du diagnostic, avant le début de la chimiothérapie ou de la radiothérapie. [37]

IV. Rappels des recommandations de l'AFSSAPS concernant les patients immunodéprimés

L'Agence Française pour la Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS), devenue en 2012 l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) est chargée de publier régulièrement des recommandations de bonnes pratiques. Les dernières concernant la pratique bucco-dentaire datent de Juillet 2011. Elles sont la référence à ce jour et ce qu'elles préconisent pour les patients immunodéprimés est présenté dans les tableaux suivants (Tableaux X et XI):

Tableau X: Recommandations de prescription pour les actes non invasifs [64, 65]

Actes non invasifs	
Actes de prévention non sanglants	Pas d'antibiothérapie prophylactique
Soins conservateurs	
Soins prothétiques non sanglants	
Dépose post opératoire de sutures	
Prise de radiographies intra buccales	

Tableau XI: Recommandations de prescription pour les actes invasifs [64, 65]

Actes invasifs	
Soins endodontiques (dents à pulpe vitale, nécrosée ou reprise de traitement) Détartrage Avulsions Soins prothétiques/orthodontiques à risque de saignement	Prescription d'une d'antibioprophylaxie recommandée

- L'antibioprophylaxie est alors prescrite de la manière suivante (Tableau XII):

Tableau XII: Schémas d'administration préconisés pour l'antibiothérapie prophylactique [64, 65]

Situation	Antibiotique	Prise unique dans l'heure qui précède l'intervention
Sans allergie aux pénicillines	Amoxicilline	50 mg/kg -voie orale ou intra-veineuse
En cas d'allergie aux pénicillines	Clindamycine	20 mg/kg -voie orale ou intra-veineuse

Remarque : la plupart des patients leucémiques ont une voie veineuse centrale, cathéter à demeure inséré dans une des grosses veines irriguant l'oreillette droite du cœur, qui est utile pour l'obtention d'échantillons de sang et l'administration d'agents chimiothérapeutiques. Ceci ne constitue pas une prothèse valvulaire, et l'antibioprophylaxie n'est pas recommandée pour cela. [22]

- Parallèlement, une antibiothérapie peut être prescrite dans certains cas : accident d'éruption d'une dent permanente (péricoronarite), cellulites, ostéites, abcès. L'antibiothérapie est alors prescrite comme suit (Tableau XIII).

Tableau XIII: Schémas d'administration préconisés pour l'antibiothérapie curative [64, 65]

Traitement de première intention	Traitement de deuxième intention
<ul style="list-style-type: none"> • amoxicilline : 50 à 100 mg/kg/jour en deux prises • spiramycine : 300 000 UI/kg/jour en trois prises • clindamycine : 25 mg/kg/jour en trois ou quatre prises 	<ul style="list-style-type: none"> • amoxicilline-acide clavulanique (rapport 8/1) : 80 mg/ kg/jour en trois prises • amoxicilline : 50 à 100 mg/kg/jour en deux prises + métronidazole : 30 mg/kg/jour en deux/trois prises • métronidazole : 30 mg/kg/jour en deux/trois prises + spiramycine : 300 000 UI/kg/jour en trois prises

V. Soins dentaires

1. Soins dentaires avant le début du traitement antinéoplasique

Cette première phase, qui précède le début du traitement, a deux objectifs principaux :

- sensibiliser le patient et ses parents à l'importance des soins bucco-dentaires afin de minimiser les complications et l'inconfort, avant, pendant et après le traitement.
- Identifier, stabiliser ou éliminer les sources d'infection potentielles et les irritants locaux de la cavité buccale sans retarder le traitement du cancer. Comme l'infection, au cours de la neutropénie, est la cause la plus fréquente de décès chez les patients en oncologie, tous les efforts doivent être faits pour diminuer le risque.

[22, 24]

Un des rôles du dentiste est d'informer l'enfant et ses parents des complications orales possibles induites par la pathologie et les traitements et de donner des instructions d'hygiène afin de les limiter.

Parallèlement, le praticien doit s'informer du bilan médical de son jeune patient à savoir la maladie (type de leucémie, stade et pronostic), le protocole de traitement (chimiothérapie, radiothérapie, greffe), les médicaments, les allergies, les derniers rapports hématologiques, le degré d'immunodépression et la présence d'un cathéter veineux central à demeure. [22]

Une approche multidisciplinaire est nécessaire pour optimiser les résultats. L'équipe d'oncopédiatrie doit informer clairement le dentiste de l'état de santé et du plan de traitement du patient et à son tour, le dentiste doit communiquer à l'équipe médicale l'état de santé bucco-dentaire, le plan de traitement proposé et le temps nécessaire avant de commencer le traitement. [7, 23, 31]

✓ *Conseils d'hygiène bucco dentaire*

Chez tous les patients, le brossage est préconisé deux fois par jour avec un dentifrice fluoré (adapté en fonction de l'âge) [65], à l'aide d'une brosse à dents souple ou d'une brosse électrique, suivi un d'un bain de bouche à la chlorhexidine (0,12%). Des ingrédients du dentifrice (le stéarate, le lauryl sulfate) pouvant interférer avec l'action de la chlorhexidine, il faut informer les enfants de la nécessité de bien se rincer avant

l'utilisation du bain de bouche. [7, 22, 23]

Chez les nourrissons et les très jeunes enfants qui sont incapables d'expectorer, les soignants peuvent utiliser la chlorhexidine sur une compresse, comme un tampon. Le massage doux des gencives lors du brossage peut aider à diminuer l'inflammation gingivale. [23]

Lorsque le taux de plaquettes est compris entre 20 000 et 50 000/mm³, l'utilisation de brosses « ultra-souples » est préconisée. Si le taux est inférieur à 20 000/mm³, le brossage est à proscrire et il doit être remplacé par un nettoyage délicat avec une éponge ou une compresse. [7]

✓ *Examen préalable*

Un examen de la tête, du visage, du cou et des tissus mous et durs intra-oraux permet au dentiste d'évaluer l'état de santé bucco-facial de l'enfant et d'identifier les sources potentielles d'infections (lésions carieuses, lésion tissulaires ou traumatismes).

Un examen dentaire approfondi est réalisé, avec des radiographies panoramique et rétrocoronaires lorsque cela est possible. Le risque carieux de l'enfant est évalué. [65]

Lorsqu'un traitement dentaire est indiqué, une discussion approfondie avec l'oncopédiatre de l'enfant est nécessaire afin de coordonner le calendrier du traitement. [7, 23, 31, 43]

Théoriquement, toutes les dents atteintes doivent être soignées avant l'initiation de la thérapie anti-néoplasique.

Idéalement, les procédures orales invasives (avulsions et traitements endodontiques) doivent être effectuées au moins 15 jours avant le début de la chimiothérapie afin de permettre une guérison adéquate. [61]

Quand un enfant a besoin de nombreux traitements dentaires, l'utilisation de l'anesthésie générale offre une solution permettant la réalisation de soins de qualité, définitifs, en une seule visite. Elle peut également être recommandée pour les très jeunes enfants.

✓ *Soins conservateurs*

Les restaurations défectueuses doivent être réparées, les points de contacts restaurés, les dents avec des bords tranchants polies et les zones potentielles de traumatisme ou blessure éliminées. [7, 29, 43, 61]

Parfois, l'intervalle de temps entre le diagnostic de la maladie et l'initiation du traitement est très limité, des restaurations temporaires à base d'IRM® (ciment à l'oxyde de zinc) peuvent alors être mises en place. Les soins sont retardés jusqu'à ce que l'état hématologique du patient devienne acceptable pour les procédures dentaires. [7, 23]

✓ *Soins endodontiques des dents temporaires*

Concernant les dents temporaires présentant des caries importantes avec lésions chroniques ou atteintes de la pulpe dentaire et des tissus parodontaux, le risque d'infection systémique devient trop important au cours des périodes de myélosuppression. Les traitements canaux doivent être évités : il est préconisé d'extraire les dents temporaires. [7, 23]

✓ *Soins endodontiques des dents permanentes*

Le traitement endodontique des dents permanentes est controversé. Malgré le taux de réussite élevé des traitements radiculaires, le risque d'un échec du traitement résultant par l'apparition d'une lésion apicale ne peut pas être exclu. La leucémie et sa thérapie supprimant la réponse immunitaire de l'hôte, les bactéries orales peuvent provoquer une septicémie.

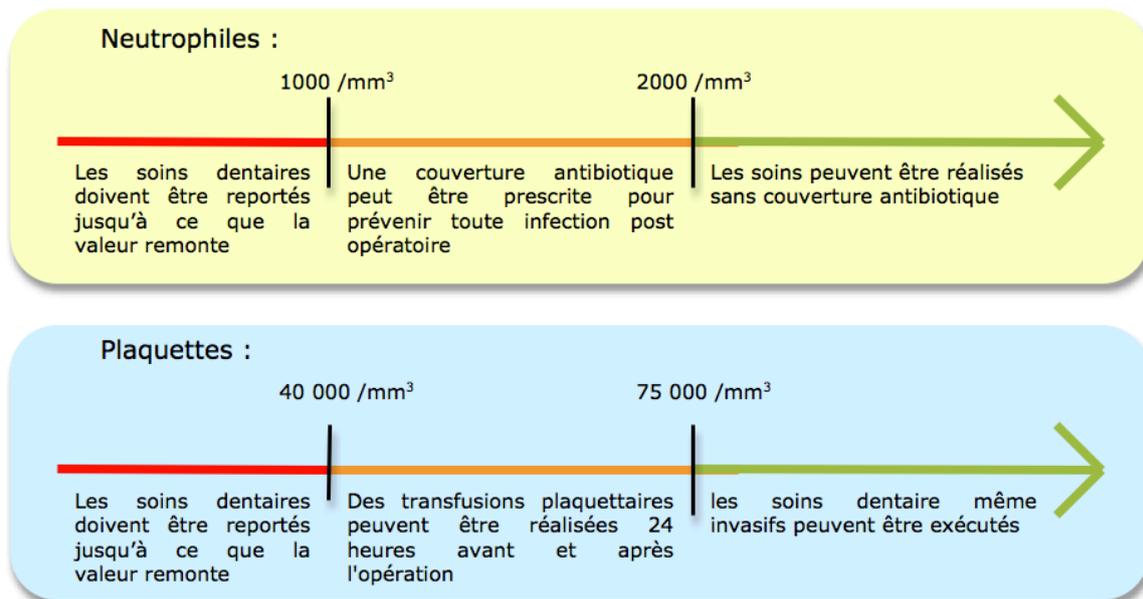
Selon Cho et coll [66], le risque potentiel d'une septicémie pendant la chimiothérapie l'emporte sur les avantages de la conservation des dents. En conséquence, toutes les dents présentant des lésions étendues à la chambre pulpaire doivent être extraites avant la chimiothérapie. De même, selon Otmani et coll [29], les dents présentant des lésions péri-apicales ainsi que celles avec un traitement endodontique incomplet doivent être extraites. L'extraction de telles dents est particulièrement recommandée chez les patients qui auront besoin d'une irradiation corporelle totale.

Ces options de traitement doivent être discutées avec l'équipe médicale afin de proposer la meilleure solution pour le patient. [7, 23]

✓ Soins chirurgicaux

Le risque infectieux et le risque hémorragique doivent être évalués avant toute procédure : un hémogramme doit être demandé pour contrôler le taux de neutrophiles et la numération plaquettaire (Figure 25).

Figure 25: Conduite à tenir selon les valeurs de la NFS avant une chirurgie [7, 22, 23]



Indépendamment de la numération plaquettaire, le dentiste doit être prêt à gérer les saignements prolongés. Une pression directe de la zone hémorragique avec emploi d'une compresse imbibée d'une solution hémostatique (par exemple, l'Exacyl®) peut être réalisée, associée ou non à la réalisation de sutures, de ligatures ou d'une électrocoagulation. [31] Si malgré ces gestes, le saignement n'est pas contrôlé, le recours aux hémostatiques chirurgicaux est justifié.

Ces produits ont des présentations variées : compresse, poudre, plaque, éponge, gaze, mèche, applicateur, seringue ou stylo...[61]

On peut les classer en différentes familles (Tableau XIV).

Tableau XIV: Classification des hémostatiques chirurgicaux (HAS) [67]

■ Dispositifs médicaux

● Origine animale :

- Collagène : Avitène®, Endoavitène®, Pangen®
- Gélatine : Gelita tampon®, Spongostan®, Surgiflo®
- Gélatine + Thrombine humaine : Floseal®

● Origine végétale :

- Alginate : Algostéril®
- Cellulose : Surgicel®
- Amidon modifié : Hémostase MPH®

■ Médicaments dérivés du sang

- Colles biologiques (ou colles de fibrine), utilisées sous forme liquide et administrées goutte à goutte ou en pulvérisation : Beriplast®, Evicel®, Quixil® et Tissucol Kit®. Ces produits peuvent aussi contenir du facteur XIII, de la fibronectine ou du plasminogène humains, ainsi qu'un antifibrinolytique.

En cas d'urgence dentaire, le dentiste doit prendre contact avec l'équipe médicale pour discuter de la mise en place de mesures préventives du risque hémorragique (transfusions de plaquettes, contrôle du saignement, admission à l'hôpital) avant de procéder.

Les avulsions doivent être effectuées de préférence au moins 15 jours avant le début de la chimiothérapie, pour permettre l'épithélialisation de la zone d'extraction et la guérison adéquate.

Par ailleurs, elles doivent être effectuées 1 à 2 mois minimum avant la greffe ou le traitement par irradiations pour permettre la cicatrisation, délai plus court en cas de dent temporaire en partie résorbée. [53] Toutes les interventions chirurgicales doivent être aussi atraumatiques que possible, avec une fermeture satisfaisante des berges et sans arêtes osseuses vives. Ces conditions sont essentielles pour la réduction des complications pendant le traitement. [22, 23, 24]

Selon Mercier et col [61], les dents temporaires mobiles doivent être extraites pour éviter une irritation de la muqueuse. Néanmoins, selon Valéra [7] et Xavier [43], l'exfoliation naturelle des dents de lait est autorisée mais l'enfant ne doit pas "jouer avec" pour éviter de déclencher une bactériémie. Si le patient ne peut pas se conformer à cette recommandation, les dents doivent alors être extraites.

Les molaires permanentes partiellement éruptées peuvent devenir une source d'infection en cas de péricoronarite. En prévention, le capuchon muqueux recouvrant doit être excisé. [7, 43]

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont à proscrire à cause de leur action sur les plaquettes.

Les anesthésies intra-ligamentaires (si risque infectieux) et loco-régionales (si risque hémorragique) sont contre-indiquées.

✓ *Soins orthodontiques*

Les appareils orthodontiques fixes (multibagues) et les mainteneurs d'espace peuvent être irritants pour les muqueuses buccales et rendent plus difficile l'hygiène : des débris alimentaires et la plaque dentaire peuvent s'accumuler et agir comme des irritants mécaniques, augmentant le risque d'infection secondaire. Il est donc conseillé de les déposer lorsque le diagnostic de leucémie est posé. [7, 22, 29, 43]

Toutefois, selon Mercier [31], les bagues et les brackets ne doivent pas être systématiquement retirés, contrairement aux appareils orthodontiques amovibles et prothèses pédodontiques. A l'inverse, selon Padmini [22], les appareils amovibles peuvent être conservés, dans le cas des patients présentant une bonne santé et hygiène orales.

✓ *Actes de prévention bucco-dentaires*

La mise en place de scellements de sillons et l'application de vernis fluoré (par exemple Duraphat® à 22 600 ppm ou Bifluorid® à 56 000 ppm) est fortement conseillé. Les gels et les bains de bouche fluorés peuvent également être utilisés. [7, 43, 65]

Des conseils diététiques peuvent être donnés. Certains aliments doivent être évités: nourriture collante et sucrée, aliments qui irritent la muqueuse buccale. [7]

2. Soins dentaires pendant le traitement antinéoplasique

Les objectifs pendant cette phase consistent à maintenir une santé bucco-dentaire optimale, gérer tous les effets secondaires oraux qui peuvent se développer à la suite de la thérapie et insister sur l'importance des soins bucco-dentaires auprès des parents et de l'enfant afin de minimiser les complications buccales et l'inconfort pendant le traitement. L'enfant peut trouver les lésions buccales si douloureuses que le brossage des dents devient presque impossible. Il doit alors être remplacé par un écouvillonnage à l'aide de compresses imbibées de solution de bicarbonate de sodium ou à base de chlorhexidine. En outre, le patient doit se rincer la bouche à l'eau froide aussi souvent que possible, afin de conserver les tissus de la bouche propres et diminuer le risque d'infections opportunistes. Un hydratant pour les lèvres peut être appliqué plusieurs fois dans la journée, en cas de sécheresse et gerçures. [7, 23]

Par ailleurs, après les épisodes de vomissements, qui sont un effet secondaire de la thérapie, les jeunes patients doivent se rincer avec de l'eau ou des solutions neutres pour empêcher les décalcifications de l'émail induites par les acides gastriques et l'irritation des tissus de la bouche. [7, 43]

L'urgence dentaire associée à un état d'aplasie médullaire est problématique. Comme vu précédemment, les soins doivent être réalisés préférentiellement lors des fenêtres thérapeutiques, entre 2 cycles de chimiothérapie (Figure 14). Ces fenêtres sont courtes, et correspondent à la semaine précédant une nouvelle cure.

Les soins doivent se limiter aux urgences primordiales et doivent être effectués après consultation de l'oncologue et de l'hématologue pédiatriques. Les anesthésies loco-régionales, intra-septales et ostéocentrales sont contre-indiquées au vu des risques hémorragiques, infectieux et d'ostéoradionécrose. Seul un traitement symptomatique doit être effectué et les soins dentaires sont retardés jusqu'à la remontée des éléments figurés du sang.

- Le nombre de neutrophiles doit être supérieur à $1000/\text{mm}^3$ avant une intervention dentaire et une couverture prophylactique doit être prescrite. [7, 24, 29, 31, 43]

- Si une extraction ne peut être retardée (abcès collecté ou cellulite non contrôlables par les antibiotiques), il est souhaitable que le nombre de plaquettes soit à un niveau minimum de 40 000/mm³.
- En cas de chirurgie majeure (extractions multiples ou dents incluse), il faut s'assurer que la numération plaquettaire ne soit pas inférieure à 100 000 /mm³.
- => Si tel n'est pas le cas, une transfusion de plaquettes est nécessaire.

3. Soins dentaires après le traitement

Les examens dentaires permettent de finaliser les soins entrepris dans les phases précédentes et maintenir une santé bucco-dentaire optimale. Le dentiste doit informer les parents concernant les effets secondaires à long terme possibles de la chimiothérapie sur les dents, la muqueuse buccale et le développement cranio-facial.

Des visites dentaires périodiques sont nécessaires tous les 3 mois lors de la première année et tous les 6 mois par la suite. [7, 29, 43]

Les enfants en rémission complète peuvent être traités sans précaution particulière pour les soins conservateurs. Cependant, lors des actes invasifs (pulpotomies, traitements endodontiques, avulsions), des analyses sanguines peuvent être nécessaires : le contrôle de la NFS permet de vérifier les risques hémorragique et infectieux. [23, 24]

Même s'il est faible, le risque d'ORN reste présent chez les enfants ayant reçu un traitement par radiations : les chirurgies doivent être accompagnées d'une antibiothérapie de couverture et être le plus atraumatique possible. Les anesthésies intra-septales et ostéo-centrales seront limitées voire proscrites (dépendant des doses d'irradiation reçues par le patient). [64, 65] Des séances de caisson hyperbare peuvent être prescrites si nécessaire.

En cas de transplantation de moelle osseuse, il existe une insuffisance profonde de la fonction immunitaire; par conséquent, les soins dentaires devront être reportés encore 1 an, exceptés les traitements préventifs non invasifs. [43] Selon Valéra et al [7], si les fonctions immunitaires sont entièrement restaurées et s'il n'existe pas de réaction du

greffon contre l'hôte, les soins dentaires sont possibles neuf mois après la transplantation de moelle osseuse.

4. Suivi dentaire à long terme

Outre la surveillance des rechutes, le suivi dentaire à long terme consiste à rectifier les séquelles induites par les traitements (troubles esthétiques, fonctionnels et occlusaux). Les soins bucco-dentaires à long terme incluent donc des restaurations prothétiques esthétiques et des traitements orthodontiques. [29]

✓ *Les traitements orthodontiques*

Ils peuvent commencer ou reprendre après l'achèvement de tous les traitements antinéoplasiques, au minimum après 2 ans de rémission, lorsque le risque de rechute est diminué et que le patient ne prend plus des médicaments immunosuppresseurs. [22]

La conséquence la plus à craindre quand les racines sont anormales est la résorption radiculaire. Les forces employées doivent être limitées, les appareils utilisés doivent minimiser le risque de résorption radiculaire et ne pas traiter le maxillaire inférieur chez les enfants ayant reçu un traitement par radiations (pour limiter le risque de nécrose). Un contrôle de l'état radiculaire doit être systématique et certains auteurs proposent d'effectuer des radiographies tous les six mois. En cas de progression de l'atteinte radiculaire, le traitement doit être interrompu pendant trois mois: l'appareil n'est pas retiré, mais l'arc doit être passif. [61]

Concernant les agénésies, le choix du remplacement des dents manquantes se fait selon l'état du patient et le protocole thérapeutique qu'il a suivi. De récentes études ont montré que la réhabilitation orale par pose d'implants peut être envisagée et effectuée avec succès. [61]

Par ailleurs, les dentistes jouent un rôle clé dans la surveillance de rechute de la maladie et le développement de nouvelles hémopathies et tumeurs solides. [68, 69]

En effet, le risque de cancer de la tête et du cou est augmenté chez les survivants de la leucémie et les carcinomes épidermoïdes sont les deuxièmes tumeurs malignes les plus

fréquentes après une greffe de CSH. ^[7] Ainsi, tous les patients doivent être suivis de près jusqu'à ce que leur croissance et leur développement soient terminés.

CONCLUSION

Dans notre pays, environ 500 nouveaux cas de leucémie sont diagnostiqués chez les enfants chaque année. [73]

Comme nous venons de le détailler dans ce travail, le chirurgien dentiste est fortement impliqué dans la prise en charge des patients atteints d'hémopathies malignes. Il peut jouer un vrai rôle dans le diagnostic de ces jeunes patients via une consultation dentaire minutieuse qui aboutira à un examen clinique rigoureux et un bilan radiologique, qui devront être systématiquement réalisés. De plus, le praticien joue un rôle majeur dans la surveillance des infections orales et dentaires qui peuvent compliquer le traitement et mettre la vie de l'enfant en danger lorsqu'il est en phase d'aplasie, les surinfections restant la première cause de mortalité en oncologie.

Le suivi du patient pendant le traitement et la prise en charge des lésions buccales iatrogènes sont également essentiels pour ne pas augmenter la morbidité chez les patients malades, notamment ceux en état de dénutrition intense.

A travers ce travail, nous avons essayé de faire le point sur la prise en charge de ces patients. Comprendre la physiopathologie du cancer et donc les thérapeutiques à appliquer. Et de là les protocoles et les précautions lors des traitements dentaires. A ce jour il n'existe pas de consensus ou de recommandations sur la prise en charge odontologique des enfants atteints de leucémie aigüe.

ANNEXES

Annexe 1: Fiche n°1- L'hématopoïèse

Annexe 2: Fiche n°2- Mécanisme de la leucémie aigüe

Annexe 3: Fiche n°3- Signes cliniques généraux & diagnostic

Annexe 4: Fiche n°4- Signes cliniques oraux

Annexe 5: Fiche n°5- Traitements de la leucémie aigüe

Annexe 6: Fiche n°6- Répercussions buccales pendant le traitement

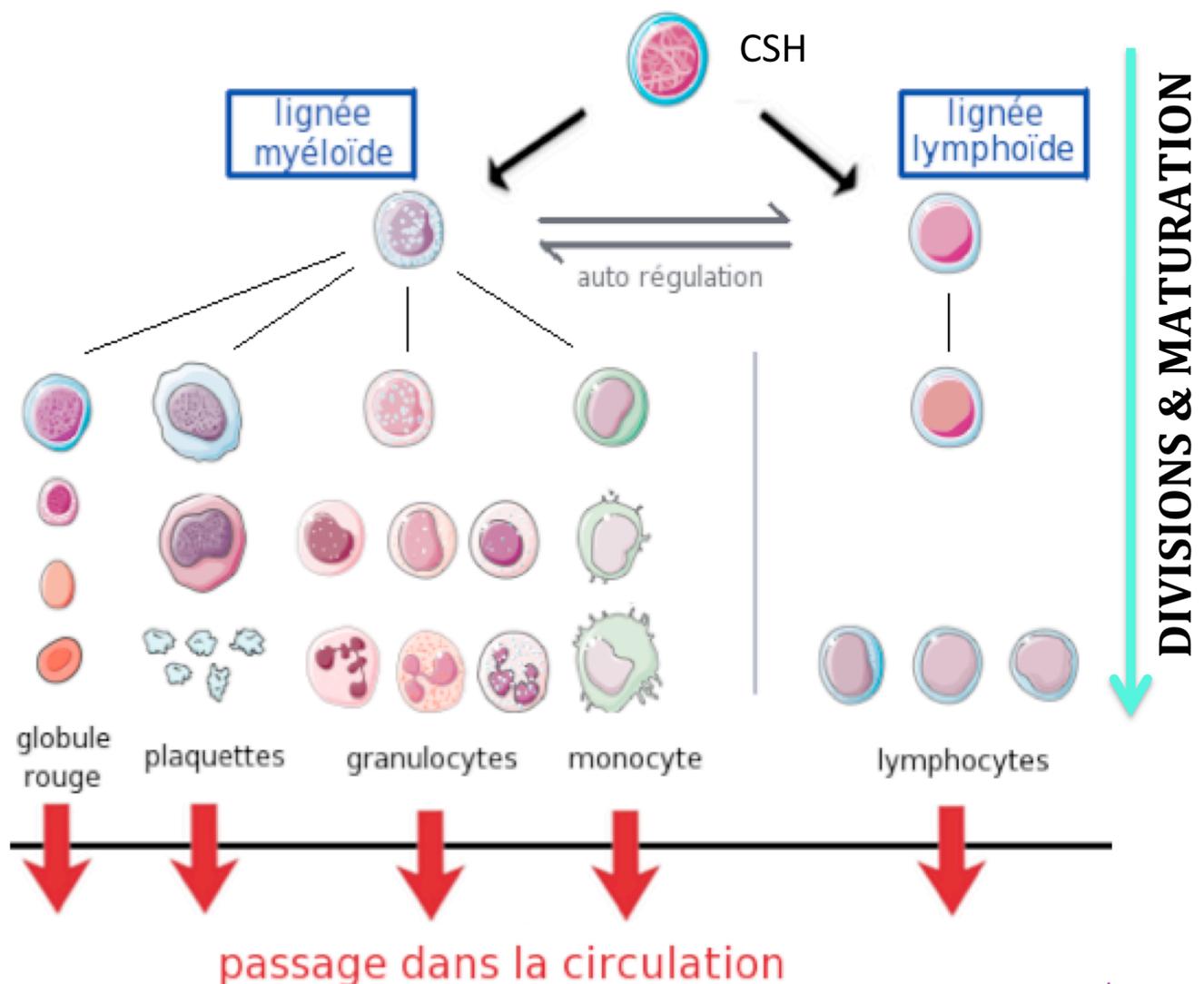
Annexe 7: Fiche n°7A- Prise en charge dentaire

Annexe 8: Fiche n°7B- Prise en charge dentaire

L'hématopoïèse

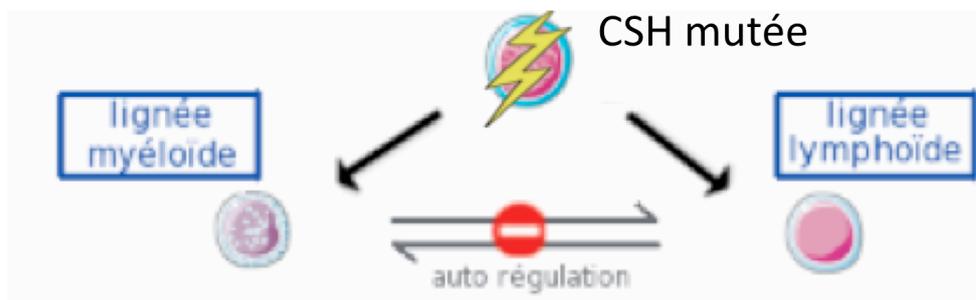
L'hématopoïèse est le processus qui permet aux cellules souches hématopoïétiques (CSH), présentes dans la moelle osseuse, de se diviser et de se différencier pour donner les différentes cellules sanguines matures:

- ▶ Les érythrocytes ou globules rouges,
- ▶ Les leucocytes ou globules blancs,
- ▶ Les thrombocytes ou plaquettes.

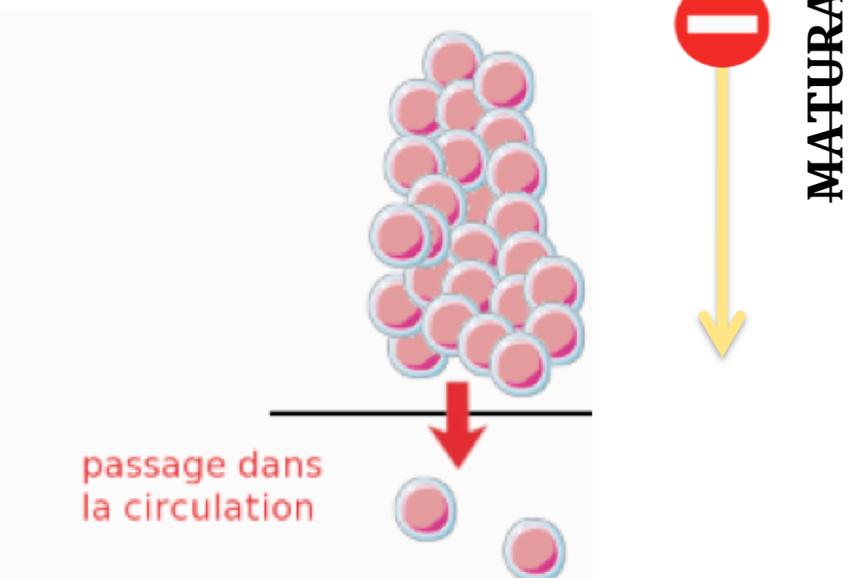


Physiopathologie de la leucémie aigüe

Une CSH va acquérir une mutation génétique. Elle va alors se diviser de façon ininterrompue et sa différenciation va s'achever prématurément. On obtient une **accumulation de cellules bloquées à un stade précoce de différenciation.**



L'accumulation des blastes se fait au détriment des autres lignées sanguines. En cas de **leucémie aigüe lymphoblastique** par exemple, la lignée myéloïde est réprimée.



Les blastes, en nombre très excessif, vont finir par envahir la moëlle osseuse et passer dans la circulation sanguine, à l'origine de la dissémination de la maladie.

Signes cliniques généraux & diagnostic

Les **signes cliniques** résultent de 2 conséquences de la maladie:

- l'insuffisance médullaire, qui entraîne: faiblesse, malaises, pâleur, perte de poids, infections, fièvre, purpura, hématomes,...
- la prolifération blastique, qui induit: maux de tête, douleurs osseuses et articulaires, ganglions, ...

Le **diagnostic** peut être réalisé à l'aide de divers examens:

► Analyse sanguine

On note une augmentation de la lignée touchée et une diminution des autres lignées sanguines.

En cas de **leucémie aigüe lymphoblastique**, on note une anémie, une neutropénie mais la leucopénie est camouflée par l'hyperleucocytose.

Erythrocytes	Thrombocytes	Leucocytes
↓	↓	↑

► Ponction de moelle au niveau de l'os iliaque :

> 20 % de blastes

Signes cliniques oraux

Les 1^{ers} signes de la maladie peuvent apparaître en bouche, et peuvent être ou non un motif de consultation. Un examen clinique rigoureux est indispensable.

Le chirurgien dentiste doit être très **VIGILANT** et reconnaître ces symptômes:

- ⇒ Saignements gingivaux spontanés
- ⇒ Hyperplasies gingivales
- ⇒ Ulcérations
- ⇒ Infections fongiques
- ⇒ Ecchymoses
- ⇒ Pâleur gingivale excessive
- ⇒ Trismus
- ⇒ Gonflements des amygdales ^{et/}_{ou} des glandes salivaires
- ⇒ Odontalgies par infiltration du tissu pulpaire
- ⇒ Paralysies des nerfs crâniens

Si malgré une hygiène bucco dentaire irréprochable et une bonne observance des traitements locaux, ces signes perdurent, le jeune patient devra être rapidement adressé chez un médecin spécialiste.

Traitements de la leucémie aigüe (LA)

► LA CHIMIOTHÉRAPIE

Traitement **médicamenteux** avec association de plusieurs molécules, administré par voie veineuse.

Indication : Elle est le traitement de choix des LA en 1ere intention.

► LA RADIOTHÉRAPIE

Utilisation de **rayons X** ou **gamma** à haute énergie, qui endommagent ou détruisent les cellules leucémiques.

Indication de l'irradiation localisée: associée à la chimiothérapie dans le traitement des leucémies qui se sont propagées au liquide céphalorachidien et au système nerveux central OU aux testicules.

Indication de l'irradiation corporelle total (ICT): en préparation d'une greffe de cellules souches.

Détruit les cellules cancéreuses résiduelles & supprime le système immunitaire du patient en vue transplantation, pour éviter le rejet des cellules du donneur.

► LA GREFFE DE MOELLE OSSEUSE

Perfusion de cellules souches hématopoïétiques, permet de remplacer les cellules souches détruites et de reconstituer les systèmes hématopoïétiques et immunitaires

Indication: Associée à la chimiothérapie et suite à une ICT, dans les cas les plus sévères ou en cas de récurrence.

Répercussions buccales pendant le traitement

▶ Mucite

Inflammation des muqueuses qui progresse souvent vers une ulcération. Peut devenir extrêmement douloureux et empêcher de manger, boire et parler.

▶ Ostéoradionécrose

Due à la diminution du potentiel de vascularisation du tissu osseux causée par la radiothérapie.

▶ Xérostomie ou salivation réduite

Les rayonnements provoquent une fibrose et une dégénérescence des cellules acineuses salivaires entraînant leur nécrose.

▶ Candidoses et infections opportunistes

Dues à l'immunosuppression provoquée par la maladie et les traitements.

▶ Hyperplasies gingivales

Élargissement progressif des papilles inter dentaires et gonflement de la gencive marginale et attachée due à l'accumulation de plaque dentaire et l'infiltration tissulaire par les cellules leucémiques .

▶ Trismus

Ouverture limitée de la bouche due à l'œdème, la destruction cellulaire et la fibrose musculaire provoquées par les agents chimiothérapeutiques ou les rayonnements.

▶ Saignements spontanés et hémorragies gingivales

Se produisent en raison de la thrombopénie et de la myélo-suppression induite par les traitements et sont exacerbés par une mauvaise hygiène bucco dentaire

▶ Dysgueusie

Altération des bourgeons gustatifs par les rayonnements ionisants.

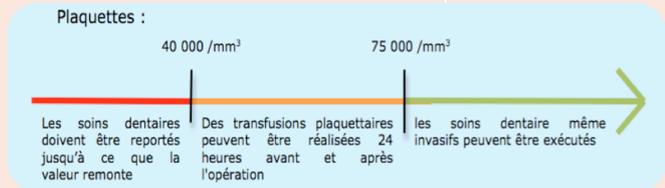
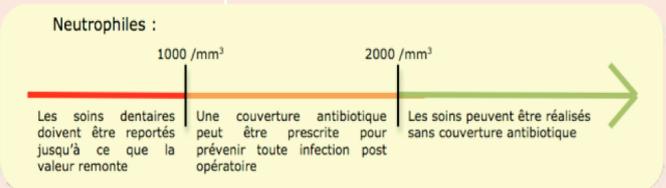
▶ Lésions carieuses

Dues aux altérations de fonctionnement des glandes salivaires, à une alimentation molle, aux changements de la microflore buccale et à l'incapacité de maintenir une hygiène orale correcte.

Prise en charge dentaire

AVANT le traitement	PENDANT le traitement	APRÈS le traitement
<ul style="list-style-type: none"> → examen clinique rigoureux de la cavité buccale → examen radiologique: périapicales, bitewing et panoramique. → Consignes d'hygiène, application des méthodes de prévention, de brossage, ... → Le patient doit être informé des complications possibles du traitement. 	<ul style="list-style-type: none"> → Traitement des complications des traitements antinéoplasiques → Traitement des urgences dentaires → Insister sur le caractère primordial d'une bonne hygiène buccale. 	<ul style="list-style-type: none"> → Insister sur la nécessité d'une hygiène bucco-dentaire de routine. → Plan de traitement global pour restaurer les séquelles induites par les traitements
<ul style="list-style-type: none"> • Idéalement, tous les soins dentaires doivent être fait avant l'initiation de la thérapie. • Les sources d'infections potentielles doivent être identifiées, stabilisées ou éliminées. • Mesures prophylactiques générales: nettoyage/détartrage, vernis fluoré, scellement de sillons, consignes diététiques. 		<p>Mesures prophylactiques générales: nettoyage/détartrage, vernis fluoré, scellement de sillons, consignes diététiques.</p> <p>Insister sur l'importance d'un suivi régulier</p>
<p>Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont à proscrire à cause de leur action sur les plaquettes.</p> <p>Les anesthésies intra-ligamentaires (risque infectieux) et loco-régionales (si risque hémorragique) sont contre-indiquées.</p>	<p>Les anesthésies loco-régionales, intra-septales et ostéocentrales sont contre-indiquées au vu des risques hémorragiques, infectieux et d'ostéoradionécrose.</p>	<p>Pas d'anesthésie intra-osseuse dans la zone irradiée (risque d'ostéoradionécrose,)</p>

Prise en charge dentaire

AVANT le traitement	PENDANT le traitement	APRÈS le traitement
Le dentiste doit consulter l'oncologue pour connaître:		
<ul style="list-style-type: none"> Le bilan médical du patient (bilan sanguin) Le protocole de traitement prévu. 	<ul style="list-style-type: none"> Le bilan médical du patient (bilan sanguin) Le degré d'immunodépression du patient. 	<ul style="list-style-type: none"> Le bilan sanguin en prévision d'actes invasifs Déterminer la capacité immunitaire du patient
<p>Plaquettes :</p> 		<p>Neutrophiles :</p> 

Hygiène

- 20 000 < taux de plaquettes < 50 000/mm³ : brosses « ultra-souples » préconisée.
- Si le taux < 20 000/mm³, le brossage est à proscrire et il doit être remplacé par un nettoyage délicat avec une éponge ou une compresse.

→ Soins conservateurs: Dents conservables restaurées en CVI ou IRM® si trop peu de temps avant début chimiothérapie

→ Soins endodontiques: contre indiqués sur dent temporaire, controversé sur dent permanente.

→ Soins chirurgicaux: effectuées de préférence au moins 15 jours avant le début de la chimiothérapie et 1 à 2 mois avant la radiothérapie ou la greffe. Doivent être les plus atraumatiques possibles et réalisées sous antibioprofylaxie.

→ Soins d'urgence uniquement, à minima, symptomatique.

→ Urgence dentaire et aplasie médullaire :

- Soins réalisés lors des fenêtres thérapeutiques, la semaine avant la nouvelle cure de chimiothérapie.

- Neutrophiles > 1000/mm³ avant une intervention dentaire et une couverture antibio-prophylactique doit être prescrite.

- Si une extraction ne peut être retardée, nombre de plaquettes ≥ 40 000/mm³.

- En cas de chirurgie majeure (extractions multiples ou dents incluse), numération ≥ 100 000 /mm³.

⇒ Si tel n'est pas le cas, une transfusion de plaquettes est nécessaire.

→ Finalisation des soins entrepris, surveillance des signes cliniques de rechutes éventuelles.

→ Visites de contrôle nécessaires tous les 3 puis 6 mois au long terme.

→ traitements prothétiques

→ traitements orthodontiques peuvent débuter au minimum 2 ans après rémission, avec des forces faibles s'il y a eu irradiation et le traitement sera suspendu s'il y a résorption radiculaire.

→ Avulsions réalisées sous antibiothérapie de couverture en cas de risque d'ostéoradionécrose.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] ORKIN, Stuart H. Transcription factors and hematopoietic development. *Journal of Biological Chemistry*, 1995, vol. 270, no 10, p. 4955-4958.
- [2] FEY, M. Normal and malignant hematopoiesis. *Annals of Oncology*, 2007, vol. 18, p. i9.
- [3] MURRE, Cornelis. Defining the pathways of early adult hematopoiesis. *Cell stem cell*, 2007, vol. 1, no 4, p. 357-358.
- [4] QUELEN C. La translocation chromosomique t(X;6) (p11;q23) dans la leucémie aigüe à basophile. Thèse 3ème cycle: oncologie, Toulouse. 2011
- [5] OGAWA, Makio. Differentiation and proliferation of hematopoietic stem cells. *Blood*, 1993, vol. 81, no 11, p. 2844-2853.
- [6] JOHA M. Mécanismes de résistance aux inhibiteurs de tyrosine kinase sur le modèle de leucémie myéloïde chronique. Thèse 3ème cycle: Hématologie et transfusion, Lille. 2009
- [7] VALÉRA MC, NOIRRIT-ESCLASSAN E, PASQUET M, VAYSSE F. Oral manifestations and dental care in children with acute lymphoblastic leukemia. Sousmis à publication dans *Journal of Oral pathology and Medicine*. 2014
- [8] SMITH, Kirby L. et JOHNSON, Warren. Classification of chronic myelocytic leukemia in children. *Cancer*, 1974, vol. 34, no 3, p. 670-679.
- [9] AMIGOU A. Étude des facteurs de risque des leucémies de l'enfant. Thèse 3ème cycle : santé publique, épidémiologie, Paris. 2013
- [10] PUUMALA, Susan E., ROSS, Julie A., APLENC, Richard, *et al.* Epidemiology of childhood acute myeloid leukemia. *Pediatric blood & cancer*, 2013, vol. 60, no 5, p. 728-733.
- [11] KUMAR, Ashok, VASHIST, Minakshi, et RATHEE, Radha. Maternal Factors and Risk of Childhood Leukemia. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 2014, vol. 15, no 2, p. 781-784.

- [12] BLUM, Kristie A., LOZANSKI, Gerard, et BYRD, John C. Adult Burkitt leukemia and lymphoma. *Blood*, 2004, vol. 104, no 10, p. 3009-3020.
- [13] PUI, Ching-Hon, RELLING, Mary V., et DOWNING, James R. Acute lymphoblastic leukemia. *New England Journal of Medicine*, 2004, vol. 350, no 15, p. 1535-1548.
- [14] PAULSSON, Kajsa, FORESTIER, Erik, LILLJEBJÖRN, Henrik, *et al.* Genetic landscape of high hyperdiploid childhood acute lymphoblastic leukemia. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2010, vol. 107, no 50, p. 21719-21724.
- [15] VARET B. Le livre de l'interne en hématologie - 3e édition. Paris- Medecine Sciences Publications, Livre de l'interne, 2012 ; 736p
- [16] CASTAIGNE, Sylvie. Recommandations pour le diagnostic et le traitement des leucémies aiguës myéloblastiques. *Hématologie*, 2004, vol. 10, no 1, p. 80-96.
- [17] PUI, Ching-Hon, WILLIAMS, Dorothy L., RAIMONDI, Susana C., *et al.* Hypodiploidy is associated with a poor prognosis in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*, 1987, vol. 70, no 1, p. 247-253.
- [18] APLAN, Peter D. Chromosomal translocations involving the *MLL* gene: Molecular mechanisms. *DNA repair*, 2006, vol. 5, no 9, p. 1265-1272.
- [19] ROMANA, S. P., POIREL, H., LECONIAT, M., *et al.* High frequency of t (12; 21) in childhood B-lineage acute lymphoblastic leukemia. *Blood*, 1995, vol. 86, no 11, p. 4263-4269.
- [20] GOLUB, Todd R., BARKER, George F., BOHLANDER, Stefan K., *et al.* Fusion of the TEL gene on 12p13 to the AML1 gene on 21q22 in acute lymphoblastic leukemia. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1995, vol. 92, no 11, p. 4917-4921.
- [21] BAUDUER, F. Aspects cliniques des leucémies aiguës. Encyclopédie Médico-Chirurgicale. 2002, Hématologie. 13-018-G10
- [22] PADMINI, Chiyadu et BAI, K. Yellamma. Oral and Dental Considerations in Pediatric Leukemic Patient. *International Scholarly Research Notices*, 2014, vol. 2014.

- [23] CHO, S. Y., CHENG, A. C., et CHENG, M. C. Oral care for children with leukaemia. *Hong Kong Medical Journal*, 2000, vol. 6, no 2, p. 203-208.
- [24] VARKESH, Hoda, MOKHTARI, Nasim, MOEINI, Mina, *et al.* The dentist's role in improving the life's quality of children with leukemia. *American Journal of Research Communication*, 2013, 1(2): 66-77
- [25] SILVA, B., SIQUEIRA, C. R. B., CASTRO, P. H. S., *et al.* Oral manifestations leading to the diagnosis of acute lymphoblastic leukemia in a young girl. *Journal of Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry-ISPPD*, 2012, vol. 30, no 2, p. 166.
- [26] SAHA, Aniket, DANDEKAR, Smita, MILLA, Sarah, *et al.* Bilateral Parotid Gland Enlargement and Palpable Nephromegaly in Infant Acute Lymphoblastic Leukemia: Case Report and Review of the Literature. *Journal of pediatric hematology/oncology*, 2014, vol. 36, no 3, p. 246-248.
- [27] Guide ALD n°30 « Leucémies aiguës de l'adulte » HAS- Institut National du Cancer 2012
- [28] ANDRIEU J.M, COLONNA P., LEVY R. CANCERS. Guide pratique d'évaluation, de traitement et de surveillance. Paris - ESTEM Editions, Cancérologie Aujourd'hui, 1997 ; 1171p
- [29] OTMANI, Naima, NACHEF, Mohammed-Nacer, et ALAOUI, Fouzia Msefer. Prise en charge bucco-dentaire de l'enfant atteint de leucémie aiguë. *Revue d'odontostomatologie*, 2004, vol. 33, no 1, p. 17-27.
- [30] TRIGG, Michael E. Hematopoietic stem cells. *Pediatrics*, 2004, vol. 113, no Supplement 3, p. 1051-1057.
- [31] MATHUR, Vijay Prakash, DHILLON, Jatinder Kaur, et KALRA, Gauri. Oral health in children with leukemia. *Indian journal of palliative care*, 2012, vol. 18, no 1, p. 12.
- [32] PONCE-TORRES, Elena, RÚÍZ-RODRÍGUEZ, Ma del Socorro, ALEJO-GONZÁLEZ, Francisco, *et al.* Oral manifestations in pediatric patients receiving chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, 2010, vol. 34, no 3, p. 275-279.

- [33] EMÍDIO, T. C. S., MAEDA, Y. C., CALDO-TEIXEIRA, A. S., *et al.* Oral manifestations of leukemia and antineoplastic treatment: a literature review (part II). *Braz J Health*, 2010, vol. 1, p. 136-49.
- [34] DE OLIVEIRA LULA, Estevam Carlos, DE OLIVEIRA LULA, Carlos Estevam, ALVES, Cláudia Maria Coelho, *et al.* Chemotherapy-induced oral complications in leukemic patients. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*, 2007, vol. 71, no 11, p. 1681-1685.
- [35] JAVED, Fawad, UTREJA, Achint, BELLO CORREA, Fernanda O., *et al.* Oral health status in children with acute lymphoblastic leukemia. *Critical reviews in oncology/hematology*, 2012, vol. 83, no 3, p. 303-309.
- [36] BENSADOUN, René-Jean, LE PAGE, Fabien, DAR COURT, Vincent, *et al.* Mucite radio-induite des voies aérodigestives: prévention et prise en charge Recommandations du groupe Mucites MASCC/ISOO*. *Bulletin du cancer*, 2006, vol. 93, no 2, p. 201-211.
- [37] ILGENLI, T. U. N. Ç., ÖREN, H. A. L. E., *et* UYSAL, KAMER. The acute effects of chemotherapy upon the oral cavity: Prevention and management. *Turkish J Cancer*, 2001, vol. 31, no 3, p. 1093-2001.
- [38] VINCENT C. Étude observationnelle de la prise en charge de la mucite buccale chimio-induite en unités de soins d'hématologie au centre hospitalier universitaire de Grenoble. Thèse : pharmacie, Grenoble. 2011
- [39] CHENG, K. K. F., MOLASSIOTIS, A., *et* CHANG, A. M. An oral care protocol intervention to prevent chemotherapy-induced oral mucositis in paediatric cancer patients: a pilot study. *European Journal of Oncology Nursing*, 2002, vol. 6, no 2, p. 66-73.
- [40] Référentiel 2009 - Société Française d'Hématologie
- [41] KÖSTLER, Wolfgang J., HEJNA, Michael, WENZEL, Catharina, *et al.* Oral mucositis complicating chemotherapy and/or radiotherapy: options for prevention and treatment. *CA: a cancer journal for clinicians*, 2001, vol. 51, no 5, p. 290-315.

- [42] ABDULRHMAN, Mamdouh, SAMIR ELBARBARY, Nancy, AHMED AMIN, Dina, *et al.* Honey and a mixture of honey, beeswax, and olive oil-propolis extract in treatment of chemotherapy-induced oral mucositis: a randomized controlled pilot study. *Pediatric Hematology-Oncology*, 2012, vol. 29, no 3, p. 285-292.
- [43] XAVIER, Arun M. et HEGDE, Amitha M. Preventive protocols and oral management in childhood leukemia-the pediatric specialist's role. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 2010, vol. 11, p. 39-43.
- [44] WRIGHT, J. R., MCKENZIE, M., DEANGELIS, C., *et al.* Radiation induced mucositis: co-ordinating a research agenda. *Clinical Oncology*, 2003, vol. 15, no 8, p. 473-477.
- [45] COSTA, Edja Maria Melo de Brito, FERNANDES, Maria Zélia, QUINDERÉ, Lêda Bezerra, *et al.* Evaluation of an oral preventive protocol in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pesquisa Odontologica Brasileira*, 2003, vol. 17, no 2, p. 147-150.
- [46] PEREIRA PINTO, Leão, DE SOUZA, Lelia Batista, GORDÓN-NÚÑEZ, Manuel Antonio, *et al.* Prevention of oral lesions in children with acute lymphoblastic leukemia. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*, 2006, vol. 70, no 11, p. 1847-1851.
- [47] RAOUL, G., MAES, J.-M., PASQUIER, D., *et al.* Ostéoradionécroses des maxillaires (maxillaire et mandibulaire). *EMC-Stomatologie*, 2005, vol. 1, no 4, p. 255-276.
- [48] LÓPEZ, Begonya Chaveli, ESTEVE, Carmen Gavaldá, et PÉREZ, M^a Gracia Sarrión. Dental treatment considerations in the chemotherapy patient. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, 2011, vol. 3, no 1, p. e31-e42.
- [49] Oxygénothérapie Hyperbare – HAS – Janvier 2077
- [50] GRIMALDI N., SARMENTO V., PROVEDEL L., ALMEIDA D., CUNHA S. Dental care in prevention and treatment of osteoradionecrosis: literature review. *Rev Bras Cancerol.* 2005;51:319–24.
- [51] SAMSON Ng. Prise en charge de patients atteints de candidose buccale. *J Can Dent Assoc* 2013;79:d122

- [52] Guide des vaccinations éditions 2012 Direction générale de la santé Comité technique des vaccinations – INPES
- [53] SEPÚLVEDA, E., BRETHAUER, U., ROJAS, J., *et al.* Oral ulcers in children under chemotherapy: clinical characteristics and their relation with Herpes Simplex Virus type 1 and *Candida albicans*. *Medicina oral, patología oral y cirugía bucal*, 2004, vol. 10, p. E1-8.
- [54] OU-YANG, Li-Wei, CHANG, Pei-Ching, TSAI, Aileen I., *et al.* Salivary microbial counts and buffer capacity in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric dentistry*, 2010, vol. 32, no 3, p. 218-222.
- [55] JOSHI, S., HEGDE, A. M., RAI, K., *et al.* Evaluation of Salivary Sialic Acid Levels in Acute Lymphoblastic Leukemic Children and Its Correlation with Dental Caries Experience. *Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, 2013, vol. 37, no 3, p. 309-313.
- [56] MACIEL, Júlio César Cordova, DE CASTRO, Cláudio Galvão, BRUNETTO, Algemir Lunardi, *et al.* Oral health and dental anomalies in patients treated for leukemia in childhood and adolescence. *Pediatric blood & cancer*, 2009, vol. 53, no 3, p. 361-365.
- [57] PELS, Elzbieta et MIELNIK-BŁASZCZAK, Maria. Oral hygiene in children suffering from acute lymphoblastic leukemia living in rural and urban regions. *Annals of agricultural and environmental medicine: AAEM*, 2011, vol. 19, no 3, p. 529-533.
- [58] SONIS, Andrew L., TARBELL, Nancy, VALACHOVIC, Richard W., *et al.* Dentofacial development in long-term survivors of acute lymphoblastic leukemia: A comparison of three treatment modalities. *Cancer*, 1990, vol. 66, no 12, p. 2645-2652.
- [59] MACIEL, Júlio César Cordova, DE CASTRO, Cláudio Galvão, BRUNETTO, Algemir Lunardi, *et al.* Oral health and dental anomalies in patients treated for leukemia in childhood and adolescence. *Pediatric blood & cancer*, 2009, vol. 53, no 3, p. 361-365.
- [60] VASCONCELOS, Niucha PS, CARAN, Eliana MM, LEE, Maria Lucia, *et al.* Dental maturity assessment in children with acute lymphoblastic leukemia after cancer therapy. *Forensic science international*, 2009, vol. 184, no 1, p. 10-14.

- [61]** MERCIER, Marie, BOCQUET, Emmanuelle, DANGUY, Michel, *et al.* Planification des soins bucco-dentaires et des traitements ODF chez les enfants atteints d'une hémopathie maligne. *L'Orthodontie Française*, 2011, vol. 82, no 3, p. 299-306.
- [62]** MARTIN, Mary Beth, LI, CHIN-SHANG, ROWLAND, Christopher C., *et al.* Correlation of bone age, dental age, and chronological age in survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *International Journal of Paediatric Dentistry*, 2008, vol. 18, no 3, p. 217-223.
- [63]** ROWLAND, Chris, KASTE, Sue, et OWENS, Amber. Interrupted development of dentition in children receiving bone marrow transplantation for acute lymphocytic Leukemia: a case series. *Special Care in Dentistry*, 2013, vol. 33, no 6, p. 308-311.
- [64]** Prescription des antibiotiques en pratique bucco-dentaire -
Recommandations Afssaps - Juillet 2011
- [65]** COLLÈGE DES ENSEIGNANTS EN ODONTOLOGIE PÉDIATRIQUE.
COORDINATEUR MULLER-BOLLA M. Fiches pratiques d'Odontologie Pédiatrique.
Ed CDP, coll Guide Clinique 2014 ; pp347.
- [66]** CHO, S. Y., CHENG, A. C., et CHENG, M. C. Oral care for children with leukaemia. *Hong Kong Medical Journal*, 2000, vol. 6, no 2, p. 203-208.
- [67]** Hémostatiques chirurgicaux : un traitement de dernière intention – HAS Juin 2011
- [68]** BRITO, Andréa Conceição, CAPISTRANO, Hermínia Marques, TORRES, Mayara Louise, *et al.* Isolated relapse in the oral cavity of a child with t-lineage acute lymphoblastic leukemia. *Brazilian dental journal*, 2012, vol. 23, no 6, p. 711-715.
- [69]** BENSON, Rachael E., RODD, Helen D., NORTH, Sarah, *et al.* Leukaemic infiltration of the mandible in a young girl. *International Journal of Paediatric Dentistry*, 2007, vol. 17, no 2, p. 145-150.

- [70]** GHAJARI, M. Fallahinejad, MOSHREF, M., et TAGHIPOUR, Elaheh. Maxilla Unilateral Swelling as the First Diagnostic Symptom of Acute Lymphoblastic Leukemia Relapse: A Case Report. *Journal of dentistry (Tehran, Iran)*, 2011, vol. 8, no 1, p. 44.
- [71]** AYERS, K. M. et COLQUHOUN, A. N. Leukaemia in children. Part I: Orofacial complications and side-effects of treatment. *The New Zealand dental journal*, 2000, vol. 96, no 424, p. 60-65.
- [72]** NASIM, V. S., SHETTY, Y. Rajmohan, et HEGDE, Amitha M. Dental health status in children with acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, 2007, vol. 31, no 3, p. 210-213.
- [73]** Taux d'incidence (TI) des cancers de l'enfant en France - RNHE et RNTSE, 2000-2004.

TABLE DES FIGURES ET TABLEAUX

<u>Figure 1:</u> Schématisation de la division des différentes lignées de l'hématopoïèse.....	12
<u>Figure 2:</u> Représentation des différents organes hématopoïétiques.....	14
<u>Figure 3:</u> Schématisation de la division des CSH en progéniteurs	15
<u>Figure 4 :</u> Incidence des leucémies aiguës selon l'âge en France.....	18
<u>Figure 5 :</u> Taux d'incidence de LAB selon l'âge au moment du diagnostic.....	19
<u>Figure 6:</u> Schématisation du mécanisme général de la leucémogénèse	21
<u>Figure 7 :</u> Répartition des anomalies cytogénétiques selon l'âge.....	22
<u>Figure 8 :</u> Caryotype d'une cellule cancéreuse présentant une hyperdiploidie K=49	23
<u>Figure 9 :</u> Translocation t(9 ;22) à l'origine du chromosome Philadelphie	24
<u>Figure 10 :</u> Translocation t(1 ;19)	25
<u>Figure 11:</u> Symptômes liés à l'insuffisance médullaire.....	28
<u>Figure 12:</u> Symptômes liés au syndrome tumoral	29
<u>Figure 13:</u> Représentation schématique de l'action de la vincristine	31
<u>Figure 14:</u> Représentation schématique de l'effet de la chimiothérapie sur la numération globulaire.....	38
<u>Figure 15:</u> Photographies de mucites en fonction des différents grades.....	43
<u>Figure 16:</u> Cercle schématique d'évolution de la mucite	44
<u>Figure 17:</u> Réglette d'évaluation de l'échelle EVA.....	45
<u>Figure 18 :</u> Représentation schématique des zones mandibulaires à risque d'ORN	52
<u>Figure 19:</u> Photographie des différentes candidoses	58
<u>Figure 20:</u> Photographie d'un enfant présentant une primo infection herpétique	60
<u>Figure 21:</u> Photographie d'une hyperplasie gingivale chez un patient atteint de leucémie	65
<u>Figure 22:</u> Fréquence des anomalies dentaires rencontrées chez les enfants leucémiques et les enfants sains	67
<u>Figure 23:</u> Radiographie panoramique d'un adolescent traité très jeune par chimiothérapie et radiothérapie, présentant un arrêt total de la formation radiculaire.....	68
<u>Figure 24:</u> Radiographies panoramiques d'un même patient, prises à différents moments de sa croissance	69
<u>Figure 25:</u> Conduite à tenir selon les valeurs de la NFS avant une chirurgie.....	75



<u>Tableau I:</u> Valeurs moyennes de la Numération de la Formule Sanguine chez les enfants en bonne santé, âgés de 1 à 10 ans.....	26
<u>Tableau II:</u> Evolution des valeurs de la NFS en présence d'une LAL	27
<u>Tableau III:</u> Classification des mucites buccales selon l'OMS	42
<u>Tableau IV:</u> Traitement de la mucite en fonction de son grade	46
<u>Tableau V:</u> Posologie des traitements prophylactiques chez l'enfant immunodéprimé.	48
<u>Tableau VI:</u> Classification et traitements de l'ostéonécrose de la mâchoire	53
<u>Tableau VII:</u> Protocole de Marx	54
<u>Tableau VIII:</u> Posologie des différents traitements topiques de la candidose orale	59
<u>Tableau IX:</u> Posologie des différents traitements généraux d'hémostase	63
<u>Tableau X:</u> Recommandations de prescription pour les actes non invasifs	70
<u>Tableau XI:</u> Recommandations de prescription pour les actes invasifs.....	71
<u>Tableau XII:</u> Schémas d'administration préconisés pour l'antibiothérapie prophylactique	71
<u>Tableau XIII:</u> Schémas d'administration préconisés pour l'antibiothérapie curative	71
<u>Tableau XIV:</u> Classification des hémostatiques chirurgicaux (HAS)	76



Approbation – Improbation

Les opinions émises par les dissertations présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, sans aucune approbation ou improbation de la Faculté de Chirurgie dentaire (1).

Lu et approuvé,

Vu,

Nice, le

Le Président du jury,

Le Doyen de la Faculté de
Chirurgie Dentaire de l'UNS

Professeur Michèle MULLER-BOLLA

Professeur Armelle MANIERE

(1) Les exemplaires destinés à la bibliothèque doivent être obligatoirement signés par le Doyen et par le Président du Jury.

Serment d'Hippocrate

*En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples,
devant l'effigie d'Hippocrate,*

*Je promets et je jure, au nom de l'Être Suprême, d'être fidèle aux lois
de l'Honneur et de la probité dans l'exercice de La Médecine
Dentaire.*

*Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un
salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage
clandestin d'honoraires.*

*Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui
se passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon
état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.*

*Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de
race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon
Devoir et mon patient.*

Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès sa conception.

*Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes
connaissances médicales contre les lois de l'Humanité.*

*Respectueux et reconnaissant envers les Maîtres, je rendrai à leurs
enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes
promesses,*

*Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y
manque.*

Delphine ROBERT

PRISE EN CHARGE ODONTOLOGIQUE DES ENFANTS ATTEINTS DE LEUCÉMIE AIGÛE

Thèse : Chirurgie Dentaire, Nice, 2014, n°42-57-14-17

Directeur de thèse : Docteur Clara JOSEPH

Mots-clés : enfant, leucémie, cancer pédiatrique, soins bucco-dentaires, hygiène orale, prévention, odontologie pédiatrique

Résumé:

Les cancers, bien qu'ils soient rares chez les enfants, représentent la deuxième cause de décès chez les enfants de plus d'un an après les accidents. Parmi eux, la leucémie aiguë est le type le plus commun de cancer rencontré en pédiatrie.

La maladie et son traitement peuvent affecter directement ou indirectement la santé bucco-dentaire de l'enfant et le développement dentaire et les infections préexistantes peuvent rapidement mettre la vie de l'enfant en danger lorsque il est immunodéprimé.

Ainsi le chirurgien dentiste joue un rôle important dans la prévention et le traitement des complications orales, avant, pendant et après le traitement du cancer.

Ce travail, au moyen d'une revue minutieuse de la littérature et à partir des recommandations émises par les organismes officiels, cherche à établir un état des lieux sur la prise en charge des enfants atteints de leucémie aiguë, qui sera résumé en fin de mémoire par des fiches pratiques.

Adresse de l'auteur : 1106 chemin des Pignatelles, 83920 La Motte