

Les principaux cancers des enfants, adolescents et jeunes adultes. Volume 1, Épidémiologie, traitements et conséquences

Alexandra Alliot

▶ **To cite this version:**

Alexandra Alliot. Les principaux cancers des enfants, adolescents et jeunes adultes. Volume 1, Épidémiologie, traitements et conséquences. Sciences du Vivant [q-bio]. 2017. dumas-01753820

HAL Id: dumas-01753820

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01753820

Submitted on 29 Mar 2018

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES

MEMBRE DE
USPC
Université Sorbonne Paris Cité

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'État de docteur en chirurgie dentaire. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2 - L 335.10

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES

MEMBRE DE
USPC
Université Sorbonne Paris Cité

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES

FACULTÉ DE CHIRURGIE DENTAIRE

Année 2017 **N° 059**

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement le : 12 juillet 2017

Par

Alexandra ALLIOT

Les principaux cancers des enfants, adolescents et jeunes adultes.

Volume 1, Épidémiologie, traitements et conséquences

Dirigée par Mme le Professeur Marysette Folliguet

JURY

Mme le Professeur Marysette Folliguet	Président
Mme le Docteur Élisabeth Dursun	Assesseur
Mme le Docteur Loredana Radoi	Assesseur
M. le Docteur Thong Nguyen	Assesseur
M. le Docteur Daniel Orbach	Invité

CC BY NC ND

Tableau des enseignants de la Faculté

DÉPARTEMENTS	DISCIPLINES	PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS	MAÎTRES DE CONFÉRENCES
1	ODONTOLOGIE PÉDIATRIQUE	Mme VITAL Mme DAVIT-BEAL	M. COURSON Mme DURSUN Mme VANDERZWALM Mme JEGAT
	ORTHOPÉDIE DENTO-FACIALE		Mme BENAHMED M. DUNGLAS Mme KAMOUN-GOLDRAT Mme LE NORCY
	SANTÉ COMMUNAUTAIRE ET POPULATIONS SINGULIÈRES	Mme FOLLIGUET M. PIERRISNARD	M. NEBOT
2	PARODONTOLOGIE	Mme COLOMBIER	M. BIOSSE DUPLAN Mme DRIDI Mme GOSSET M. GUEZ
	MÉDECINE ET CHIRURGIE BUCCALES	M. MAMAN	Mme EJEIL M. GAULTIER M. HADIDA M. NGUYEN Mme RADOI
3	ODONTOLOGIE CONSERVATRICE ENDODONTIE	Mme CHEMLA M. LASFARGUES	Mme BESNAULT M. BONTE Mme BOUKPESSI M. DECUP Mme GAUCHER
	PROTHÈSE	M. POSTAIRE	M. CHEYLAN M. DAAS M. DOT M. EID Mme FOUILLOUX-PATEY Mme GORIN M. RENAULT M. RIGNON-BRET M. TIRLET M. TRAMBA Mme WULFMANN
4	PRÉVENTION-ÉPIDÉMIOLOGIE ÉCONOMIE DE LA SANTÉ ET ODONTOLOGIE LÉGALE		Mme GERMA M. PIRNAY M. TAVERNIER
	SCIENCES BIOLOGIQUES	Mme CHAUSSAIN M. GOGLY Mme POLIARD M. ROCHEFORT Mme SEGUIER	M. ARRETO Mme BARDET Mme CHARDIN M. LE MAY M. FERRE (MCU associé) Mme CHERIFI (MCU associée)
	SCIENCES ANATOMIQUES PHYSIOLOGIQUES ET OCCLUSODONTIQUE		M. ATTAL Mme BENBELAID Mme BENOIT M. BOUTER M. CHARRIER M. CHERRUAU M. FLEITER Mme FRON M. SALMON Mme TILOTTA

Janvier 2017

Remerciements

À Mme le Professeur Marysette Folliguet

Docteur en Chirurgie dentaire

Spécialiste qualifiée en Médecine bucco-dentaire

Docteur en Sciences odontologiques

Doctorat d'État en Odontologie

Professeur des Universités, Faculté de Chirurgie dentaire Paris Descartes

Praticien Hospitalier, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris

Vice-Doyen de la Faculté de Chirurgie dentaire Paris Descartes

Chef de Service de l'hôpital Louis Mourier

Chevalier de l'ordre national de la légion d'honneur

Officier de l'ordre des palmes académiques

Qui m'a fait l'honneur de présider et de diriger cette thèse avec la gentillesse, la rigueur et la disponibilité qui vous caractérise,

Qui nous a donné l'opportunité précieuse de réaliser notre stage à l'Institut Curie, source d'inspiration de ce travail.

Merci de m'avoir encadré avec justesse pendant mes années de formation hospitalière

À Mme le Docteur Élisabeth Dursun

Docteur en Chirurgie dentaire

Ancien interne des Hôpitaux

Docteur de l'Université Paris Nord

Maître de Conférences des Universités, Faculté de Chirurgie dentaire Paris Descartes

Praticien Hospitalier, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris

Qui m'a fait l'honneur d'accepter de participer à ce jury de thèse, Merci pour vos enseignements qui ont su suscités chez moi l'intérêt pour la pédodontie.

À Mme le Docteur Loredana Radoi

Docteur en Chirurgie dentaire

Spécialiste qualifiée en Chirurgie orale

Ancien Interne des Hôpitaux

Docteur de l'Université Paris Sud

Maître de Conférences des Universités, Faculté de Chirurgie dentaire Paris Descartes

Praticien Hospitalier, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris

Qui m'a fait l'honneur d'accepter de participer à ce jury de thèse, Merci pour l'aide que vous nous avez fourni pour écrire ce manuscrit et pour la qualité de votre enseignement au cours de ma formation hospitalière, veuillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance et de mes sincères remerciements.

À M. le Professeur Thong Nguyen

Docteur en Médecine

Chirurgien maxillo-facial et stomatologue

Chirurgien plasticien reconstructrice et esthétique

Ancien interne des Hôpitaux de Bordeaux

Ancien Chef de clinique - Assistant des Hôpitaux de Paris

Maître de Conférences des Universités, Faculté de Chirurgie dentaire Paris Descartes

Médecin à la Commission médicale nationale de la Fédération, Fédération Française du Sport Universitaire

Qui m'a fait l'honneur d'accepter de participer à ce jury de thèse,
Qui nous a conseillées pour l'écriture de ce travail,
Qui m'a permis d'acquérir la rigueur et l'autonomie nécessaire pour exercer en cabinet.

À M. le Docteur Daniel Orbach

Docteur en Médecine

Ancien Interne des Hôpitaux

Chef du département SIREDO à l'Institut Curie

Directeur Adjoint, Chef du Service Clinique

Qui nous a fait l'honneur d'accepter de participer à ce jury de thèse, qui a su nous accueillir à bras ouvert dans son service et répondre à toutes nos questions (avec parfois même beaucoup d'humour) et qui a, malgré tout, réussi à retenir nos prénoms, merci pour l'attention que vous nous avez portée.

Remerciements

À mes parents qui ont toujours été d'un soutien sans faille tout au long de ma scolarité, votre présence à mes côtés m'est essentielle, la Marie mêle tout qui vous aime très fort.

À mon frère pour avoir toujours su m'écouter et accepter mes choix, j'espère que tu décrocheras vite ce permis pour venir me voir.

À mes grands-parents, Calla et Dieda, qui ont toujours été là pour moi. Les rumicubes et les promenades sur le chemin des douaniers ont dessinés mon enfance, la nouvelle dentiste Gantchenko essayera de faire de son mieux pour prendre la relève,

À mon "oncle" Dr Royer, pour m'avoir guidée, épaulée et m'avoir aidée à prendre confiance en moi, J'espère un jour, être aussi bonne praticienne que toi,

À mes beaux-parents, accueillants et bienveillants. J'ai su trouver chez vous une deuxième famille,

À mes amis véliziens, et particulièrement Jérôme,

Aux colombiens, Annoushka (LOVE Kaka), Hypo, Jibs, Jaco, Thias, Cysou, Vincent, Laetitia et récemment Charlène pour les fou-rires partagés et toutes ces années…

Merci à ma binôme dans ce travail, Cécile, pour ton dévouement et ton encouragement,

Un petit mot pour Adeline, J'ai découvert grâce à toi une amitié comme il en existe peu, Merci! Ne t'éloigne pas trop car tes conseils me sont précieux !

Au Docteur Jacq, qui m'a accueillie dans son cabinet. Cette expérience a confirmé mon amour pour la pédodontie. Je n'hésiterai pas à vous adresser d'autres patients, Merci pour tes oups et ta confiance,

Au Docteur Borel, merci pour votre confiance et votre gentillesse,

Et pour finir (tu sais pourquoi tu es à la fin…) Au docteur Bossi, compagnon fidèle dans la vie professionnelle et privée, Merci d'être à mes côtés, d'arriver à me supporter (ce n'est pas toujours facile..), d'avoir réveillé en moi l'artiste enfouie, Ti amo!

Table des matières

INTRODUCTION **3**

1 : L'ONCOLOGIE PEDIATRIQUE **3**

1.1 LES PRINCIPAUX TYPES DE CANCERS CHEZ L'ENFANT 4

1.1.1. Leucémie aigüe lymphoblastique (LAL) *4*

1.1.2. Leucémie aigüe myéloblastique (LAM) *5*

1.1.3. Néphroblastome *6*

1.1.4. Neuroblastome *6*

1.1.5. Rétinoblastome *6*

1.1.6. Tumeur du Système Nerveux Central (SNC) *7*

1.1.7. Lymphome malin non Hodgkinien *8*

1.1.8. Maladie de Hodgkin *9*

1.1.9. Tumeur osseuse primitive maligne *10*

1.2 EPIDEMIOLOGIE DES CANCERS 11

1.2.1. Chez les Enfants de moins de 15 ans *11*

1.2.2. Adolescents et jeunes adultes entre 15 et 25 ans *14*

1.2.3. Les facteurs de risque *15*

1.3 LES DIFFERENTES PHASES DE PRISE EN CHARGE DE L'ENFANT 17

1.3.1. L'offre de soins *17*

1.3.2. Les différentes phases de prise en charge thérapeutique de l'enfant *18*

1.3.3. Pronostics et évolution *20*

2: LES THERAPEUTIQUES ACTUELLES CHEZ L'ENFANT **25**

2.1 LES PRINCIPES 25

2.2 LES DIFFERENTS TYPES DE TRAITEMENTS 27

2.2.1. La chimiothérapie *27*

2.2.2. La radiothérapie *32*

2.2.3. La chirurgie *35*

2.2.4. L'immunothérapie *36*

2.3 L'ASSOCIATION DE TRAITEMENTS 37

2.4 TRAITEMENTS DES PRINCIPAUX CANCERS DE L'ENFANT ET DE L'ADOLESCENT 38

3: LES CONSEQUENCES DES TRAITEMENTS **40**

3.1 LES CONSEQUENCES DES TRAITEMENTS 40

3.1.1. Conséquences générales *40*

3.1.2. Conséquences orales *43*

CONCLUSION **55**

BIBLIOGRAPHIE **56**

TABLE DES FIGURES **58**

TABLE DES GRAPHIQUES **59**

TABLE DES TABLEAUX **60**

ANNEXES **61**

GLOSSAIRE **64**

Introduction

Chaque année, en France, environ 2500 cancers de l'enfant et de l'adolescent sont diagnostiqués. Représentant 2% de l'ensemble des cancers en France, ils sont définis comme des maladies rares.

Les atteintes cancéreuses de l'enfant sont peu ou pas retrouvées chez l'adulte du fait de leurs caractéristiques spécifiques. En effet, elles touchent davantage plusieurs tissus ou des organes en cours de développement qu'une seule structure et leur type histologique est différent.

Elles évoluent donc plus rapidement chez l'enfant mais ne sont pas pour autant plus graves. D'ailleurs, un arrêt spontané de croissance a déjà pu être observé dans certaines tumeurs pédiatriques telles que les neuroblastomes.

Ces dernières décennies, de nombreux progrès ont été réalisés en matière de traitements anti-cancéreux qui permettent aujourd'hui d'annoncer un taux de guérison de 80%. Néanmoins il faut garder à l'esprit que les thérapeutiques utilisées provoquent des conséquences immédiates et tardives à l'origine d'une altération de la qualité de vie des patients.

Cette thèse a pour objectif de nous éclairer dans la prise en charge médicale et bucco-dentaire des enfants et adolescents atteints de cancers.

Elle s'articule en trois parties. Dans un premier temps, nous présenterons les principaux types de cancers pédiatriques et décrirons les différentes phases de leur prise en charge. Ensuite, nous nous intéresserons aux traitements anticancéreux actuels. Enfin, nous développerons leurs conséquences générales et bucco-dentaires.

1 : L'oncologie pédiatrique

1.1 Les principaux types de cancers chez l'enfant

Les principales tumeurs rencontrées chez les enfants sont différentes de celles rencontrées chez les adultes pour les raisons suivantes :

- Tout d'abord, en France, il s'agit de maladies rares qui représentent 1 à 2% des cancers.
- Les localisations des principales tumeurs de l'adulte ne se retrouvent pas ou peu chez les enfants (poumon, prostate, sein).
- Les facteurs environnementaux (tabac, alcool), responsables des cancers de l'adulte, n'interviennent pas dans la survenue des cancers de l'enfant.
- Le carcinome, type histologique présent dans la majorité des cancers de l'adulte, est quasiment absent chez l'enfant. La classification topographique mise en place chez l'adulte ne peut donc pas être utilisée chez l'enfant. C'est pourquoi, une classification spécifique pour les enfants a été créée.

Le suivi de l'évolution des cancers de l'enfant a été possible grâce à la mise en place de deux registres :

- Le Registre National des Hémopathies Malignes de l'Enfant (RNHE) créé en 1990.
- Le Registre National des Tumeurs Solides de l'Enfant (RNTSE) créé en 2000.

1.1.1. Leucémie aigüe lymphoblastique (LAL)

Les LAL[1] sont des prolifération clonales se développant à partir d'une cellule lymphoïde stoppée à un stade précoce de sa différenciation.

Le tableau clinique est variable. Les symptômes sont liés à l'insuffisance médullaire et l'infiltration blastique.

- **Tableau clinique :**

Le patient présente :

- Des signes généraux tels que l'anorexie et une altération de l'état général (fièvre).

[1] Kalifa et al., *Cancers de l'enfant*.

- Des douleurs osseuses, localisées principalement au niveau des membres inférieurs. Celles-ci sont parfois si fortes qu'elles en deviennent invalidantes.
- Un syndrome tumoral avec des adénopathies superficielles indolores mobiles et fermes, et des adénopathies profondes, le plus souvent, asymptomatiques. Dans certains cas, elles peuvent être localisées au niveau de l'abdomen et entrainer des compressions. Le patient présente alors une splénomégalie et une hépatomégalie.
- Des manifestations liées à la cytopénie (déficit de certaines cellules dans le sang) : anémie, fièvre, purpura pétéchial et ecchymotique.
- Un syndrome de leucostase (accumulation anormale de globules blancs dans les vaisseaux capillaires sanguins pouvant entrainer un thrombus pulmonaire ou/et cérébral) caractérisé par des troubles respiratoires (hypoxie, détresse respiratoire), des troubles de la conscience, une ataxie ou encore des convulsions.
- D'autres atteintes peuvent également faire leur apparition telles que des atteintes testiculaires, cutanées ou oculaires.

1.1.2. Leucémie aigüe myéloblastique (LAM)

Les LAM[2] sont des hémopathies malignes caractérisées par une prolifération clonale de cellules appartenant aux lignées myéloïdes et dérivant de la transformation maligne de cellules souches hématopoïétiques.

- **Tableau clinique :**

Il varie selon les cas.

Nous retrouvons généralement :

- Un syndrome anémique, le sujet est pâle,
- Un syndrome infectieux persistant malgré l'antibiothérapie,
- Un syndrome hémorragique (purpura, ecchymoses, gingivorragies) qui est une cause de mort précoce,
- Un syndrome tumoral variable : l'hépatosplénomégalie n'est pas constante et l'atteinte ganglionnaire est rare comparativement aux LAL. Des infiltrations gingivales sont visibles,
- Une atteinte cutanée touchant les nourrissons est caractéristique des LAM. Les anglo-saxons les ont nommées « blueberry muffin babies » en raison des nodules violines sous-cutanés.

[2] Ibid.

1.1.3. Néphroblastome

Le néphroblastome[3] ou tumeur de Wills est une tumeur maligne du rein. C'est une tumeur embryonnaire, dont la croissance est rapide, et qui est responsable de métastases pulmonaires.

- **Tableau clinique**

Une augmentation de volume de l'abdomen chez des enfants en parfait état de santé général est remarquée par les parents. De plus, dans quelques cas, les enfants peuvent parfois se plaindre de douleurs abdominales. La tumeur comprimant les vaisseaux rénaux peut entraîner, dans 30 à 60% des cas, une hypertension artérielle.

1.1.4. Neuroblastome

Il s'agit d'une tumeur maligne dérivée de la crête neurale. Elle est localisée le long des chaînes ganglionnaires du système nerveux sympathique et dans la médullosurrénale[4].

- **Tableau clinique**

La tumeur se présente sous la forme d'une masse fixée en profondeur, de consistance ferme, et irrégulière et elle est parfois palpable à l'examen clinique.

Le patient présente des symptômes en rapport avec la compression des organes de voisinage par la tumeur.

Le patient peut présenter, dans les formes métastasiques, une altération de l'état général et des douleurs osseuses localisées ou diffuses. Chez ces patients, ces dernières sont généralement attribuées à un traumatisme ou à un trouble de croissance, ou encore à une pathologie articulaire.

1.1.5. Rétinoblastome

Il s'agit d'une tumeur endo-oculaire maligne de l'enfant se développant dans la rétine embryonnaire. [5]

[3] Ibid.
[4] Ibid.
[5] Ibid.

Figure 1 : Exemple de rétinoblastome chez un enfant



Source : Dr Orbach, 2017

- **Tableau clinique :**

Ce sont généralement les parents qui remarquent les premiers signes du rétinoblastome. L'enfant présente une leucorie et un strabisme qui poussent les parents à consulter un ophtalmologue. La leucorie est un reflet blanc dans l'aire pupillaire, inconstant au début de la maladie, que l'on observe notamment sur une photographie avec flash.

Le strabisme est un signe constant et doit être différencié du strabisme d'accommodation physiologique du nourrisson. Un examen du fond d'œil sous anesthésie générale permet d'établir le diagnostic de rétinoblastome.

1.1.6. Tumeur du Système Nerveux Central (SNC)

Ce sont les tumeurs les plus fréquentes chez l'enfant. Elles différent de celles de l'adulte et présentent des aspects histologiques très variés[6].

La classification histologique de l'OMS, datant de 1999, distingue:

- Les tumeurs du tissu neuro- épithélial
- Les tumeurs des méninges
- les tumeurs de la région sellaire/hypothalamique
- Les tumeurs germinales.

[6] Ibid.

- **Tableau clinique :**

La localisation de la tumeur influence les signes cliniques.

Dans la majorité des cas, nous retrouvons une hydrocéphalie provoquée par un obstacle à l'écoulement du liquide céphalorachidien. Elle se caractérise généralement par des céphalées matinales et des vomissements. Ces signes sont fréquents et intermittents. De plus, nous observons une augmentation du périmètre crânien, et parfois une diminution des performances scolaires mais, celle- ci est difficile à mettre en évidence chez un jeune enfant.

Les tumeurs de la région hypothalamique peuvent être diagnostiquées chez un enfant présentant une puberté précoce.

Les difficultés à se maintenir debout (atteinte du cervelet), des déficits des nerfs crâniens apparus rapidement (atteinte du tronc cérébral) sont des signes d'appel.

Les tumeurs de la moelle épinière sont souvent diagnostiquées lorsque le patient présente des douleurs spinales et radiculaires. Des déficits moteurs apparaissent plus tardivement. Ces tumeurs évoluent lentement.

1.1.7. Lymphome malin non Hodgkinien

Les lymphomes malins non Hodgkiniens de l'enfant sont un groupe hétérogène de tumeurs lymphoïdes malignes[7]. Ces atteintes sont caractérisées par une croissance tumorale rapide et une dissémination précoce notamment dans la moelle et le SNC.

Les lymphomes de Burkitt, les lymphomes lymphoblastiques, diffus à grandes cellules B et les anaplasiques à grandes cellules sont les principaux types histologiques retrouvés chez l'enfant.

Figure 2 : Burkitt mandibulaire et Burkitt amygdalien



Source : Dr Orbach, 2017

[7] Ibid.

- **Tableau clinique :**

Les lymphomes présentent différentes localisations :

- Abdominales (40% des cas) où on retrouve des lymphomes de Burkitt et des lymphomes à grandes cellules B.
- Thoraciques (25% des cas) où nous retrouvons, en majorité des lymphomes lymphoblastiques.
- Lymphomes ganglionnaires périphériques et autres localisations (osseuse, cutanée et rénale) (20% des cas).
- ORL (environ 15% des cas) où nous retrouvons les lymphomes de Burkitt. La symptomatologie est claire : épistaxis, obstruction nasale ou encore apparition d'un ganglion cervical. Au niveau bucco-dentaire, le patient peut présenter une atteinte du maxillaire et de la mandibule simultanée uni ou bilatérale ainsi qu'une atteinte parodontale (récessions parodontales).

1.1.8. Maladie de Hodgkin

La maladie de Hodgkin est considérée comme un lymphome B caractérisé par la prolifération de cellules de Reed-Sternberg.

Figure 3 : Maladie de Hodgkin



Source : Dr Orbach, 2017

- **Tableau clinique**

La symptomatologie est floue. Le premier signe évoqué est le plus souvent la présence d'adénopathies cervicales. Celles-ci sont d'évolution lente et peuvent régresser spontanément. Les signes de compression médiastinale sont rares et l'atteinte médiastinale peut être découverte fortuitement lors d'une radiographie thoracique. Enfin, le patient peut présenter des signes d'altération de l'état général.

1.1.9. Tumeur osseuse primitive maligne

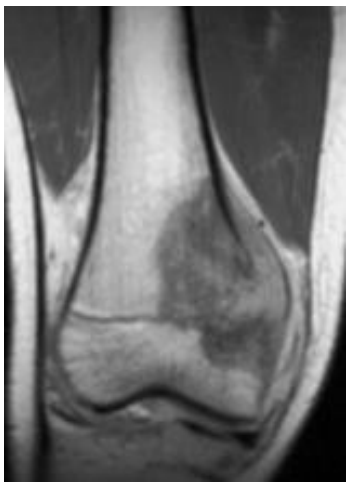
Nous retrouvons deux principaux types de tumeurs osseuses malignes : les ostéosarcomes et les tumeurs d'Edwing qui représentent environ 90% des tumeurs osseuses malignes de l'enfant[8].

- **Tableau clinique**

La douleur est le principal motif de consultation des patients atteints de tumeurs osseuses malignes. Elle est permanente ou transitoire, d'intensité variable, ressentie au niveau de la zone tumorale mais pouvant être projetée.

Le patient peut être amené à consulter en urgence pour une fracture survenue à la suite d'un traumatisme mineur (la tumeur ayant fragilisé l'os).

Figure 4 : Ostéosarcome



Source : Dr Orbach, 2017

Nous citerons pour mémoire d'autres tumeurs beaucoup plus rares qui peuvent apparaître chez l'enfant :

- Tumeurs mésenchymateuse malignes
- Tumeurs germinales malignes extra-cérébrales et tumeurs des organes génitaux
- Neurofibromatoses
- Histiocytose langerhansienne
- Tumeurs malignes primitives du foie
- Tumeurs malignes des cellules endocrines

[8] Ibid.

1.2 Epidémiologie des cancers

Chaque année, en France, environ 2550 nouveaux cas de cancers sont diagnostiqués chez l'enfant (1750) et l'adolescent (800). Ces maladies représentent la deuxième cause de mortalité des enfants de plus de 1 an, après les accidents, et la troisième cause pour les 15-18 ans.
La survie de ces patients s'est améliorée ces dernières années et dépasse aujourd'hui 80% à 5 ans. Celle-ci varie en fonction de l'âge, du diagnostic et du type histologique à l'intérieur d'un même groupe diagnostique (par exemple, la survie à 5 ans pour les leucémies aigües lymphoblastiques est de 90% tandis qu'elle n'est que de 66% pour les leucémies aigües myéloblastiques) [9].

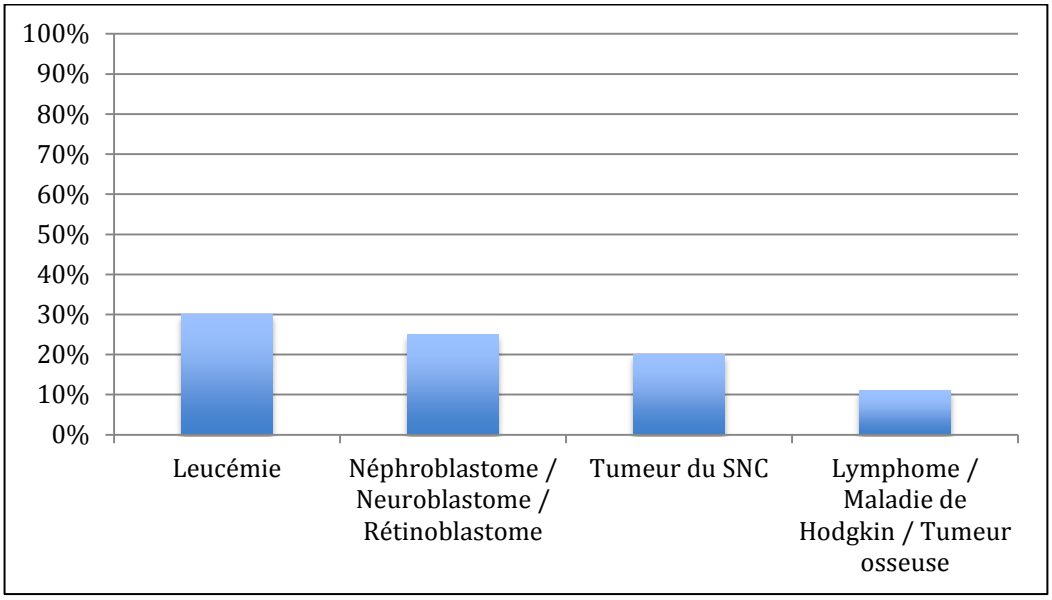
1.2.1. Chez les Enfants de moins de 15 ans

L'Institut National du Cancer et La Société Française des Cancers de l'Enfant ont classé, pour les enfants de moins de 15 ans, les cancers selon leur fréquence.
Les plus fréquentes sont :

- Les leucémies qui représentent environ 30% de l'ensemble des pathologies malignes (dont 80% d'entre elles sont des LAL)
- Les tumeurs embryonnaires (néphroblastome, neuroblastome, rétinoblastome) qui représentent 25% des tumeurs. Elles sont quasiment inexistantes chez l'adulte.
- Les tumeurs du SNC représentent, quant à elles, 20% de l'ensemble des pathologies malignes.
- Avec des fréquences comparables, nous retrouvons les lymphomes, la maladie de Hodgkin, les tumeurs osseuses qui représentent environ 11% des pathologies malignes.

[9] Coze, « Les cancers de l'enfant ».

Graphique 1 *:* Fréquence moyenne des cancers chez l'enfant de moins de 15 ans



Source : Dr Sommelet, « Les spécificités des cancers des enfants et des adolescents », 2017

Depuis 2000, une augmentation significative de la survie à 5 ans est observée pour l'ensemble des cancers (de 80% en début de période à 83% en fin de période), notamment pour les tumeurs du SNC.

La fréquence des cancers chez l'enfant varie en fonction de l'âge et du sexe.

1.2.1.1. Variation en fonction de l'âge

Tableau 1 : Incidence des cancers de l'enfant en France Métropolitaine par tranche d'âge de 2007-*2011*

Groupes diagnostiques selon l'ICCC	Effectif annuel moyen	En %	Incidence (par million)				
			< 1 an	1-4 ans	5-9 ans	10-14 ans	0-14 ans
I. Leucémies, syndromes myéloprolifératifs et myélodysplasiques	497	28,3 %	39,0	70,6	38,2	27,3	43,2
II. Lymphomes et néoplasmes réticulo-endothéliaux	196	11,2 %	4,7	8,7	15,5	27,7	17,1
III. Tumeurs du système nerveux central et diverses tumeurs intracrâniennes et spinales	438	24,9 %	39,3	45,8	38	32	38,1
IV. Tumeurs du système nerveux sympathique	143	8,1 %	69,2	22,5	4,1	1,3	12,4
V. Rétinoblastomes	48	2,8 %	27,6	8,5	0,3	0,0	4,2
VI. Tumeurs rénales	102	5,8 %	19,8	20,2	5,7	0,9	8,9
VII. Tumeurs hépatiques	18	1,0 %	5,2	2,9	0,4	0,8	1,5
VIII. Tumeurs malignes osseuses	81	4,6 %	0,3	1,6	6,3	13,6	7,1
IX. Sarcomes des tissus mous et extraosseux	113	6,5 %	15,1	11,1	9,1	8,6	9,9
X. Tumeurs germinales, trophoblastiques et gonadiques	63	3,6 %	19,5	3,7	2,5	6,9	5,5
XI. Mélanomes malins et autres tumeurs malignes épithéliales	53	3,0 %	1,0	1,8	2,7	9,4	4,6
XII. Autres tumeurs malignes	4	0,2 %	0,8	0,8	0,2	0,1	0,3
Total	**1 757**	**100,0 %**	**241,5**	**197,9**	**120,5**	**131,2**	**152,8**

Source : Institut national du cancer, « Les cancers en France en 2015, l'essentiel des faits et chiffres », 2015

Nous observons que la fréquence des tumeurs varie avec l'âge.

En effet :

- Avant 1 an, les tumeurs du Système Nerveux Sympathique (SNS) sont plus fréquentes. Viennent ensuite les tumeurs du SNC, les leucémies ainsi que les rétinoblastomes.
- Entre 1 et 4 ans, les leucémies et tumeurs du SNS prédominent.
- Entre 5 et 9 ans, les leucémies, les lymphomes, les tumeurs du SNC représentent les diagnostics les plus fréquents.
- Entre 10 et 14 ans, les leucémies, les lymphomes, les tumeurs du SNC et les tumeurs osseuses malignes sont les tumeurs les plus souvent rencontrées.

De plus, la moitié des cancers de l'enfant surviennent avant l'âge de 5 ans[10].

[10] Doz, « Cancérologie de l'enfant ».

1.2.1.2. Variation en fonction du sexe

La fréquence des cancers est globalement un peu plus élevée chez les garçons que chez les filles[11]. Le sex-ratio varie selon les différents types de cancers (possiblement en rapport avec une métabolisation différente des médicaments).

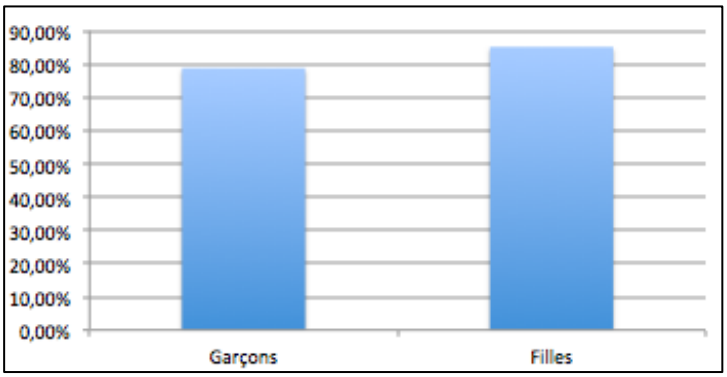
Les garçons sont atteints préférentiellement de lymphomes, (en particulier le lymphome de Hodgkin et de Burkitt), de médulloblastomes, de sarcomes des tissus mous, de tumeurs osseuses alors que les filles présentent plutôt des tumeurs germinales et épithéliales (mélanomes).

1.2.2. Adolescents et jeunes adultes entre 15 et 25 ans

L'incidence des cancers de l'adolescent, en France, est de 219,4 cas par million et par an. La survie étudiée sur des cas diagnostiqués de 2000 à 2004 est estimée, en moyenne, à 94,5% à 1 an et 81,8% à 5 ans.

Les filles sont atteintes de tumeurs à meilleur pronostic, ce qui explique que leur taux de survie soit plus important (85,2% à 5 ans *vs* 78,8% à 5 ans).

Graphique 2 *:* Taux moyen de survie chez les jeunes adultes à 5 ans selon le sexe



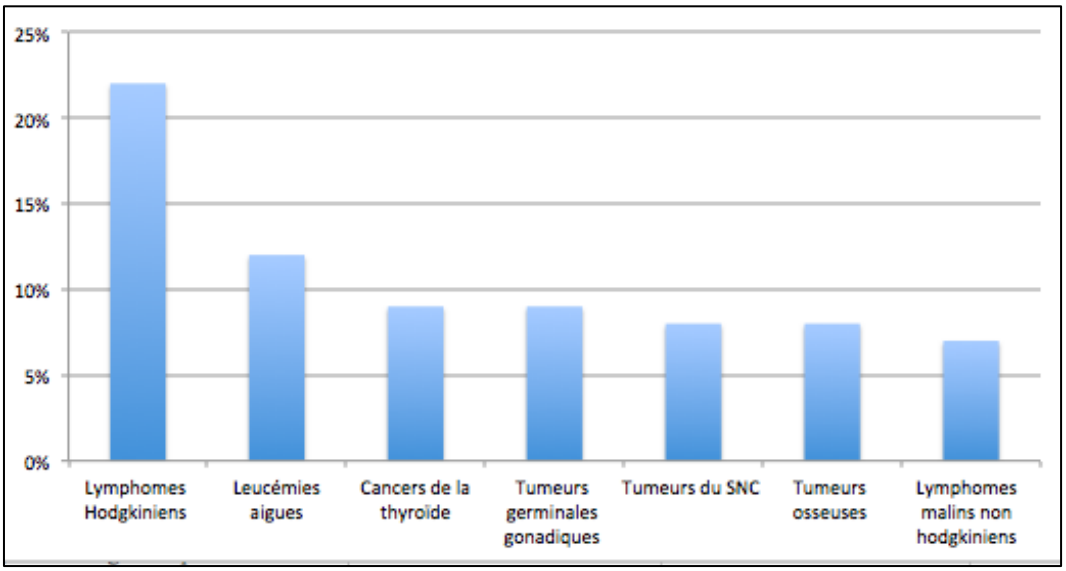
Source : Dr Sommelet, « Les spécificités des cancers des enfants et des adolescents », 2016

Les tumeurs présentant des mauvais pronostics sont les leucémies, les tumeurs osseuses, et les tumeurs du SNC. Nous remarquons que les pronostics chez les adolescents sont moins bons que pour les enfants plus jeunes.

[11] Sommelet, « Les spécificités des cancers des enfants et des adolescents ».

Chez l'adolescent les cancers les plus fréquents sont:

Graphique 3 *:* Fréquence des principaux cancers de l'adolescent



Source : Institut national du cancer, *Les cancers en France en 2015, l'essentiel des faits et chiffres* 2015

1.2.3. Les facteurs de risque

L'origine des cancers de l'enfant reste encore méconnue. Cependant, aujourd'hui, de nouvelles avancées permettent de mieux comprendre le rôle de certains facteurs environnementaux et génétiques.

1.2.3.1. L'exposition aux radiations

Les radiations ionisantes à forte dose sont considérées comme des facteurs de risque établis des cancers de l'enfant[12]. En effet, elles ont influencé la survenue de leucémies chez des enfants exposés lors des bombardements d'Hiroshima et de Nigasaki.

Les examens radiologiques maternels réalisés avant l'apparition de l'échographie représentaient également un facteur de risque.

Nous pourrions citer un autre exemple : l'accident de Tchernobyl, en 1986, ayant conduit à une augmentation du risque de cancers de la thyroïde chez les enfants dans les territoires proches de l'Ukraine et de Russie.

Le rôle des radiations ionisantes à faible dose, dans la survenue des cancers, est discuté en France.

[12] Kalifa et al., *Cancers de l'enfant*.

Les radiations non ionisantes semblent influencer faiblement la survenue de cancers.

1.2.3.2. Les agents chimiques

Les expositions professionnelles des parents aux pesticides entrainent une augmentation du risque de leucémies et de tumeurs cérébrales[13]. Aucune étude prospective n'a malheureusement pu être menée à l'heure actuelle.

Le tabagisme passif de la femme enceinte a été l'objet de nombreuses études mais celles-ci ne permettent pas de conclure quant à son rôle dans la survenue des cancers de l'enfant.

La pollution pourrait augmenter le risque de leucémie de l'enfant.

L'absorption de certains aliments en quantités trop importantes semblerait être associée à la survenue de tumeurs cérébrales (viande de salaison) mais, à ce jour, aucune étude n'a donné de résultats significatifs.

1.2.3.3. Les agents infectieux

Une association a été établie entre des virus contractés par la femme enceinte et l'apparition de certains types de cancers[14] :

- Le virus du Syndrome d'Immuno Déficience Acquise (SIDA) et le lymphome
- Le virus de l'Herpès HHV-8 et les sarcomes de Kaposi
- L'Epstein-Barr Virus (EBV) et les lymphomes en dehors de déficits immuns congénitaux ou acquis. Nous le retrouvons dans environ 20% des lymphomes de Burkitt occidentaux.

Aucun virus n'a pu être associé à la survenue de leucémies.

1.2.3.4. Les facteurs génétiques

Les prédispositions génétiques au cancer sont faibles[15] : moins de 5% des cancers de l'enfant montrent une association claire avec une prédisposition génétique, et dans la majorité des cas, les cancers de l'enfant apparaissent de façon variable en fonction de l'histoire familiale (maladie génétique associée).

[13] Ibid.
[14] Ibid.
[15] Ibid.

1.2.3.5. L'âge

La corrélation entre le développement de la mucite et l'âge des patients n'est pas clairement établie dans la littérature[16].

Les données sont contradictoires: Sonis et al. montrent une augmentation de la prévalence des mucites chez les enfants compares à celle des adultes atteints de la même pathologie[17] tandis que McCarthy et al. rapportent une tendance à l'augmentation de la prévalence et sévérité de la mucite chez les patients plus âgés[18].

1.3 Les différentes phases de prise en charge de l'enfant

1.3.1. L'offre de soins

Elle s'articule autour de 7 organisations hospitalières interrégionales [19]:

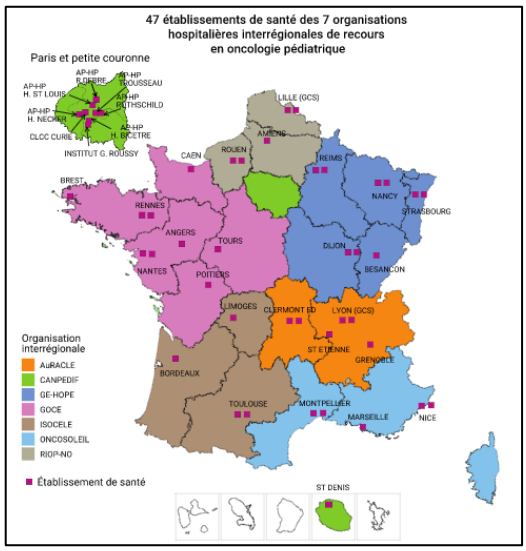
- En Auvergne et Rhône-Alpes : l'Auvergne Rhône-Alpes pour la prise en charge des Cancers et leucémies de l'Enfant (AurACLE)
- En Provence Alpes Côte d'Azur et dans le Languedoc Roussillon : l'ONCOSOLEIL
- En Aquitaine, Midi Pyrénées et dans le Limousin : l'Interrégion Sud-Ouest contre les Cancers Et Leucémies de l'Enfant et de l'adolescent (ISOCELE)
- En Poitou Charentes, Centre, Pays de la Loire, Bretagne, et Basse Normandie : le Grand Ouest pour les Cancers de l'Enfant (GOCE)
- En Haute Normandie, Picardie, et Nord Pas de Calais : le RIOP-NO
- En Champagne Ardennes, Bourgogne, Franche Comté, et Alsace : le Grand Est - Hémato Oncologie Pédiatrique (GE-HOPE)
- En Ile de France : le CANcer PEdiatrie Ile de France (CANPEDIF)

Au total, 47 établissements prennent en charge les enfants de moins de 18 ans.

Organisations hospitalières interrégionales de recours en odontologie pédiatrique identifiées depuis 2010 :

[16] Barasch et Peterson, « Risk factors for ulcerative oral mucositis in cancer patients ».
[17] Sonis, Sonis, et Lieberman, « Oral complications in patients receiving treatment for malignancies other than of the head and neck ».
[18] McCarthy et al., « Risk factors associated with mucositis in cancer patients receiving 5-fluorouracil ».
[19] Institut national du cancer, *Les cancers en France en 2015, l'essentiel des faits et chiffres*.

Figure 5 : Les 7 organisations hospitalières interrégionales pour une prise en charge des enfants



Source : Institut national du cancer, *Les cancers en France en 2015, l'essentiel des faits et chiffres* 2015

Ces organisations ont plusieurs rôles fondamentaux. Elles doivent :

- Planifier une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire Pédiatrique Interrégionale (RCPPI) au cours de laquelle tous les dossiers de patients de moins de 18 ans atteints de cancers diagnostiqués dans les centres de l'inter-région sont mis en commun et exposés. La présentation des dossiers constitue une obligation réglementaire.
- Mettre en place des filières de prise en charge au sein de l'inter-région (exemple : greffe de cellules souches hématopoïétiques)
- Faire évoluer les connaissances par la recherche clinique.

1.3.2. Les différentes phases de prise en charge thérapeutique de l'enfant

En raison de la rareté des cancers chez l'enfant avant l'âge de 15 ans, on peut estimer que, statistiquement, un médecin généraliste n'est confronté aux syndromes révélateurs de diagnostic de cancer de l'enfant qu'une seule fois dans sa carrière.

Des signes en rapport direct avec la tumeur elle-même, visibles ou palpables peuvent alerter sur présence d'un cancer chez l'enfant. Des examens complémentaires doivent alors être réalisés dans les plus brefs délais.

La tumeur peut également comprimer des organes de voisinage et les signes engendrés par cette compression peuvent pousser les parents à consulter (hypertension intracrânienne, signes neurologiques…).

Dans la majorité des cas, les symptômes initiaux sont souvent peu évocateurs et peuvent ainsi passer inaperçus. Lorsque les symptômes aspécifiques persistent ou lorsque la symptomatologie croît, il est nécessaire de prévoir des examens complémentaires, même en l'absence d'anomalie clinique évidente.

Dans tous les cas, la découverte ou la suspicion d'un cancer chez l'enfant nécessite de l'adresser le plus rapidement possible en milieu spécialisé pluridisciplinaire de cancérologie pédiatrique.

1.3.2.1. Le diagnostic

Il faut réaliser d'emblée un bilan diagnostic précis qui nécessite des moyens d'exploration spécifiques.

Par exemple, dans le cas d'un cancer des Voies Aéro-Digestives Supérieures (VADS), il faut au minimum :

- Un examen clinique et un schéma de la cavité orale
- Un examen nasofibroscopique de l'ensemble des VADS
- Une biopsie tumorale
- Tomodensitométrie (TDM) cervicale
- TDM thorax-abdomen
- Un bilan du terrain et de l'état général

Souvent, en pratique, on réalise :

- Tomographie par Emission de Positons (PET-TDM)
- Imagerie par Résonance Magnétique (IRM)
- Fibroscopie bronchique

1.3.2.2. La Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP)

Une fois le bilan réalisé, une RCP[20] est mise en place. Ces réunions regroupent les professionnels des différentes disciplines dont les compétences sont indispensables pour prendre une décision accordant au patient la meilleure prise en charge en fonction de l'état de la science du moment.

En oncologie, la RCP s'impose pour la prise de décision de tous les malades et se déroule dans un établissement de santé. Pour être jugée valable, une RCP à visée thérapeutique doit se faire en présence d'au moins 3 médecins de spécialités différentes afin d'avoir un avis pertinent sur toutes les procédures envisagées.

[20] Haute autorité de santé, « Réunion de concertation pluridisciplinaire ».

1.3.2.3. La consultation d'annonce et présentation du choix de la thérapeutique

La consultation d'annonce est une étape fondamentale qui permet de tisser une relation avec les parents et l'enfant lorsque le médecin informe du diagnostic et du traitement. Elle sert également à présenter les parents et l'enfant au service.

Avant que le diagnostic ne soit posé, des signes ont alerté les parents qui se sont questionnés. Il est donc nécessaire de prendre le temps d'écouter leurs craintes, d'y répondre afin d'éviter qu'une relation de méfiance ne s'installe entre les soignants et la famille. Une fois le diagnostic annoncé, il faut savoir que les parents ressentent à la fois de l'inquiétude mais aussi un soulagement de comprendre enfin de quoi souffre leur enfant. Le médecin s'adresse aux parents et à l'enfant séparément.

Au cours de la consultation d'annonce, les parents, sous le choc, ne sont donc pas à même de recevoir l'ensemble des informations. Il est important de les répéter un peu plus tard (bilan dentaire nécessaire avant la mise en place du traitement).

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

- Du pronostic de la tumeur : type histologique, volume, extension aux structures voisines, atteinte ganglionnaire, existence d'un cancer synchrone et de métastases.
- Du siège de la tumeur
- Du caractère complet ou incomplet de l'exérèse
- De l'état général du patient conditionnant l'opérabilité

L'oncologie pédiatrique est une médecine difficile qui se pratique en équipe et qui crée des liens à la fois avec l'hôpital et les réseaux de soins de proximité.

Dès le début de la prise en charge du traitement carcinologique, des étapes fondamentales sont à respecter :

- Dépistage et prise en charge des comorbidités
- Evaluation de l'état nutritionnel et renutrition si besoin
- Remise en état bucco-dentaire
- Evaluation de la couverture sociale et demande de prise en charge à 100%.

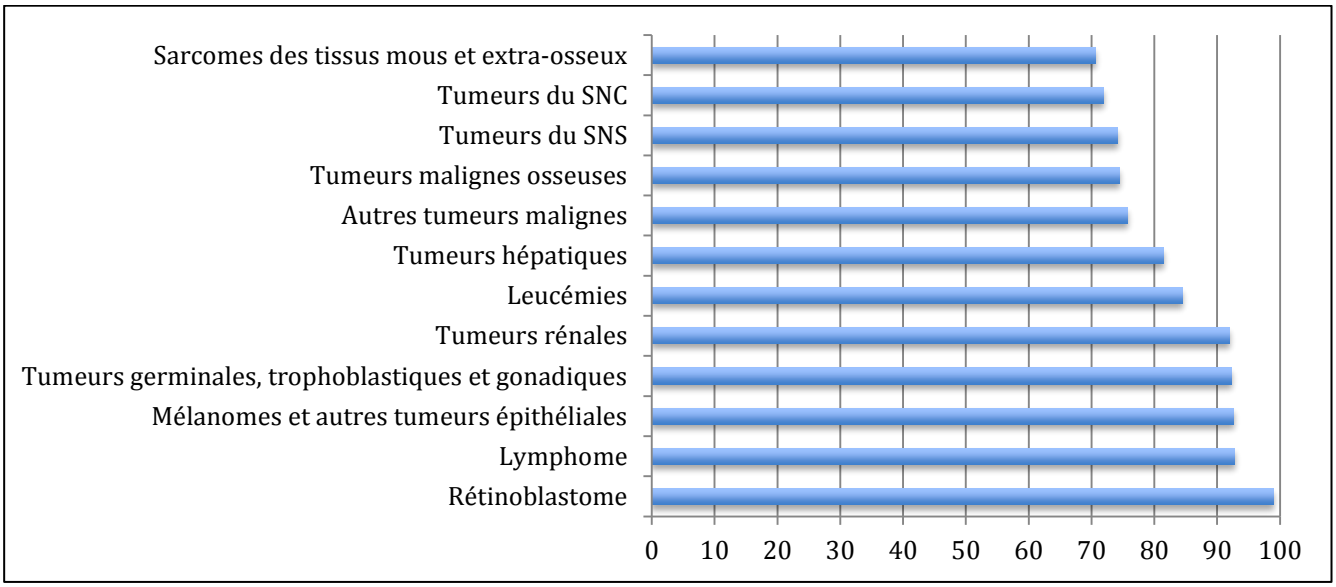
1.3.3. Pronostics et évolution

Les cancers des enfants et des adolescents présentent des pronostics, évolutions et séquelles variables. (Annexe 1)

1.3.3.1. Pronostics

Des taux de survie de 92% à 1 an et de 82% à 5 ans sont estimés pour l'ensemble des cancers[21]. Le tableau ci-dessous donne les pourcentages de survie à 5 ans pour la période de 2000-2008. Au cours de cette période la survie a augmenté ; elle est passée de 80% au début de l'étude (2000) à 83,2% en fin d'étude. Cette progression reflète une meilleure accessibilité aux soins.

Graphique 4 *:* Survie à 5 ans d'enfants (0-14 ans) atteints de cancers (2000 - 2008*)*



Source : Dr Doz, « Cancérologie de l'enfant », 2014

[21] Doz, « Cancérologie de l'enfant ».

1.3.3.2. Évolution

1.3.3.2.1. Vers une guérison

1.3.3.2.1.1. La fin de traitement

Il s'agit d'un moment délicat car la famille a peur de se retrouver sans protection médicale et redoute une récidive. Il faut donc lui fournir des informations sans excès d'optimisme ni d'inquiétude afin de limiter des angoisses.

L'enfant et les parents doivent se réadapter à la « vie normale ». Dans le cas de familles avec plusieurs enfants, un décalage entre l'enfant traité et la fratrie peut être observé risquant de créer des tensions au sein de la famille.

La notion de guérison doit être abordée avec précaution. En effet, 40 à 70% des anciens patients risquent d'avoir, à postériori, des pathologies en relation avec la maladie ou des traitements (anomalies cognitives, infertilité, obésité…). Par ailleurs, le risque d'un second cancer a été évalué à 4% à 25 ans et à 9% à 30 ans[22].

1.3.3.2.1.2. L'après-traitement

La fin de traitement est suivie par une période appelée l'après-traitement.

Il s'agit d'une période de réadaptation qui se fait de façon progressive. L'enfant et les parents peuvent parfois prendre conscience, à ce moment là, de séquelles physiques, intellectuelles et psychologiques.

1.3.3.2.1.3. Les séquelles

- *Séquelles négatives*

L'expérience du cancer, traumatisante, transforme forcément l'enfant et sa famille.

Dans ces moments là, deux attitudes sont possibles:

- Les enfants en colère contre les médecins ou encore contre leurs parents. Cette colère peut d'ailleurs les rendre agressifs.
- Inversement, les enfants qui sont extrêmement reconnaissants à l'égard des médecins.

Les parents peuvent, quant à eux, partager le même désarroi. Il n'est pas rare que les couples éclatent après une telle épreuve, et parfois même pendant l'épreuve.

[22] Coze, « Les cancers de l'enfant ».

- *Séquelles positives*

L'enfant et ses parents peuvent avoir été positivement transformés par cette expérience. Les liens entre eux pendant cette période sont beaucoup plus riches, plus forts.

1.3.3.2.2. Vers une récidive ou une rechute

Malheureusement, il n'est pas rare qu'une récidive ou une rechute apparaisse plus ou moins rapidement après la fin de traitement d'un premier cancer.
Cependant, certaines parents et enfants restés dans le déni ne veulent pas envisager ce risque.

1.3.3.2.2.1. Les différentes récidives

Une récidive est évoquée lorsqu'un nouveau cancer se développe dans un organe déjà atteint par une première tumeur maligne.

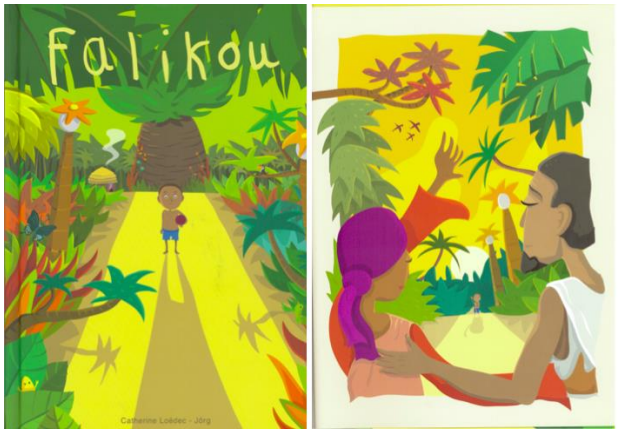
Une rechute signifie la réapparition du premier cancer après une période de rémission complète. On peut parler de rechute :

- Locale : si elle intervient au même endroit que le cancer initial.
- Régionale : métastase dans les ganglions lymphatiques qui drainent l'organe atteint par le cancer de départ.
- A distance dans un autre organe : métastases dans le foie, les poumons…

1.3.3.2.2.2. La fin de vie

Cette période extrêmement délicate n'est pas toujours correctement prise en charge par les équipes médicales, faute de formation spécifique.
Il n'existe plus de traitements curatifs ou palliatifs permettant une vie relativement longue et satisfaisante. Le souhait de l'enfant, s'il est en âge et en mesure d'exprimer son avis, et des parents doit nécessairement être pris en considération.
L'enfant, à ce moment là, a souvent peur de mourir et d'être oublié par ses parents. L'accompagnement par les parents et l'équipe médicale est nécessaire pour rassurer l'enfant.
Pour exemple, une mère avait décidé d'écrire un livre pour aider l'enfant et les parents à faire face à cette situation.

Figure 6 : Illustrations du livre Falikou



Source : C. Loëdec, Falikou, 2006

« *Quelques jours passent. Falikou joue avec une balle qu'il a fabriquée. Un coup de pied ici, un coup de pied là. La balle s'envole. Ah, la voilà derrière cet arbre. Falikou s'arrête de jouer. Devant lui, se trouve à nouveau le chemin qui s'éloigne dans la forêt. Falikou se dit qu'un jour il partira du village où il est si heureux. Il a peur* ».

Les parents, troublés, peuvent se trouver indécis et hésiter entre un acharnement thérapeutique et l'euthanasie. Les propositions d'essais de nouveaux médicaments redonnent parfois de l'espoir, même si l'illusion est, dans la très grande majorité des cas, de courte durée.

Après cette étape de fin de vie, vient celle du deuil.
Des entretiens avec des psychiatres peuvent alors aider les parents à limiter l'intensité et la durée de leur souffrance.

2: Les thérapeutiques actuelles chez l'enfant

2.1 Les principes

La prise en charge d'un cancer consiste à traiter la tumeur (T), les ganglions lymphatiques (N) et les métastases (M).

Tableau 2 : Les différentes cibles du traitement anti-cancéreux

Lettre	Signification	Description
T	Tumeur	Taille de la tumeur primitive et degré de propagation dans les tissus voisins (envahissement local)
N	Ganglions lymphatiques	Propagation du cancer aux ganglions lymphatiques voisins, taille et nombre de ganglions atteints
M	Métastases	Propagation du cancer vers des organes éloignés

Source : Dr Kreps, 2016

Classification du T :

Tableau 3 : Classification des différents types de tumeurs

Classification	Description
Tx	On ne peut décrire la tumeur primitive
T0	Pas de tumeur primitive évidente
Tis	Carcinome *in situ*
T1	Tumeur de 2 cm ou moins dans sa plus grande dimension
T2	Tumeur entre 2 et 4 cm dans sa plus grande dimension
T3	Tumeur de plus de 4 cm dans sa plus grande dimension
T4	Atteinte des structures adjacentes T4a : maladie localement modérément avancée T4b : maladie localement très avancée

Source : Dr Kreps, 2016

Classification du N :

Tableau 4 : Classification des différents types de ganglions lymphatiques

Classification	Description
NX	On ne peut évaluer les ganglions régionaux
N0	Pas de métastase lymphatique régionale
N1	Métastases d'un seul ganglion ipsilatéral de 3 cm ou moins dans sa plus grande dimension
N2a	Métastases d'un seul ganglion entre 3 et 6 cm de grande dimension
N2b	Métastases de plusieurs ganglions ipsilatéraux de moins de 6 cm de grande dimension
N2c	Métastases dans les ganglions bilatéraux ou contro-latéraux de moins de 6 cm de grande dimension
N3	Métastase d'un ganglion de plus de 6 cm de grande dimension

Source : Dr Kreps, 2016

On peut administrer un traitement anticancéreux pour un certain nombre de raisons. Il arrive parfois que le but du traitement change au fil du temps :

- ***Prévention*** : on administre le traitement afin de prévenir le développement de cellules cancéreuses ou d'éliminer des cellules précancéreuses,
- ***Guérison*** : on administre le traitement afin de guérir le patient,
- ***Maîtrise*** : on administre le traitement pour maîtriser la tumeur et empêcher le cancer de se développer et de se propager. Cela permet également de réduire le risque de récidive,
- ***Mesures palliatives*** : lorsque la guérison n'est pas possible, on administre le traitement afin de :
    - Rétrécir temporairement la tumeur
    - Atténuer les symptômes
    - Traiter les troubles causés par le cancer ou son traitement
    - Améliorer le confort et la qualité de vie de la personne atteinte.

2.2 Les différents types de traitements

2.2.1. La chimiothérapie

Dans la plus grande majorité des cas, les pathologies malignes des enfants sont sensibles à la chimiothérapie cytotoxique. C'est principalement grâce à la prolifération rapide de ces tumeurs et à leur grande capacité à rentrer en apoptose qu'elles présentent un caractère aussi chimiosensible.
Ceci explique pourquoi la chimiothérapie tient une place majeure dans le traitement des cancers chez l'enfant et pourquoi elle présente un succès aussi important.
La question de sa toxicité sur le long terme et donc des séquelles chez l'adulte guéri d'un cancer traité alors qu'il était enfant se pose.
Se pose également le problème des pathologies réfractaires à ces traitements qui nécessitent de comprendre les causes de ces échecs et d'expliquer l'importance de développer de nouveaux traitements.

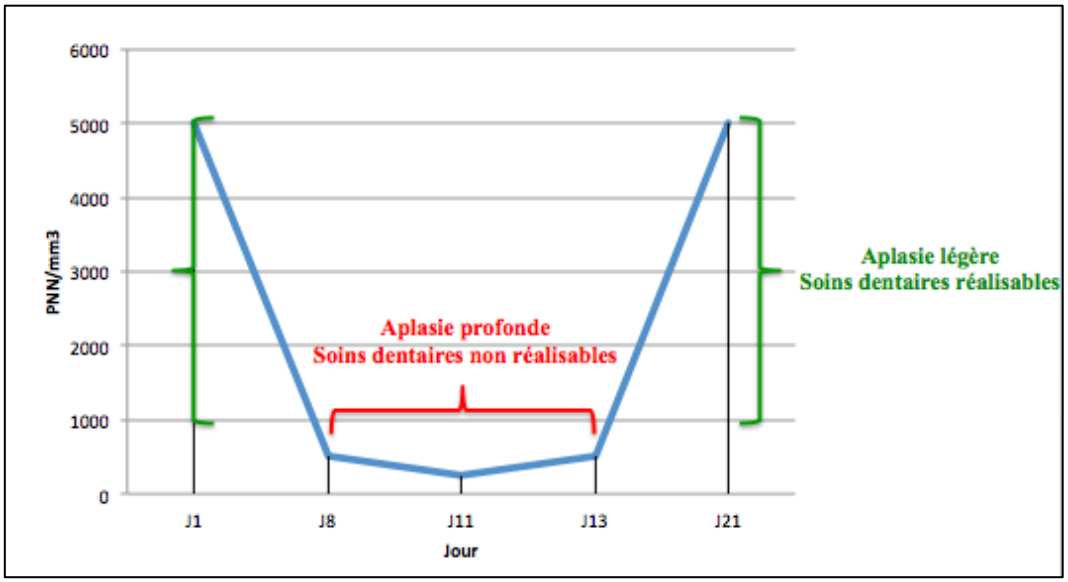
2.2.1.1. Principes

Généralement, la stratégie thérapeutique principale est de tenter d'obtenir une rémission complète, puis de poursuivre un traitement pour éradiquer la maladie résiduelle non mesurable mais présente. Le but est d'aboutir à la guérison complète de l'enfant.
La chimiothérapie a deux objectifs :

- Obtenir une régression, si possible complète, de la tumeur primitive ou en faciliter l'exérèse. Elle permet aussi de traiter les métastases à distance.
- Evaluer la chimiosensibilité de la tumeur de l'enfant afin de mettre en place la stratégie thérapeutique la plus adéquate et ainsi d'augmenter les chances de succès du traitement.

La chimiothérapie est utilisée sur des durées et doses variables selon la pathologie.
Les médicaments employés au cours des chimiothérapies peuvent être plus ou moins aplasiants et de manière générale, le schéma ci-dessous explique les différents états dans lesquels l'enfant se retrouve entre 2 cures successives.

Graphique 5 *:* Évolution des Polynucléaires Neutrophiles (PNN) en fonction des cycles de chimiothérapie



2.2.1.1.1. Les différents types de chimiothérapie

Il arrive parfois qu'un seul type de traitement soit nécessaire. Il s'agit du traitement principal. Dans d'autres cas, il est possible d'avoir recours à une association de traitements afin de mieux maîtriser et traiter le cancer.

Lorsque plusieurs types de traitements sont associés, ils peuvent être administrés ensemble ou à différents moments selon le type ou le stade de cancer.

2.2.1.1.1.1. <u>La chimiothérapie néo-adjuvante ou pré-chirurgicale</u>

Un traitement préalable est administré pour rétrécir la tumeur et accroître l'efficacité du traitement principal.

2.2.1.1.1.2. <u>La chimiothérapie adjuvante</u>

Son principe est d'administrer un traitement, après le traitement principal, afin de maîtriser le cancer plus efficacement en détruisant toutes les cellules cancéreuses présentes ou en réduisant le risque de réapparition du cancer.

2.2.1.1.1.3. La polychimiothérapie

Plusieurs agents anticancéreux sont souvent utilisés de façon séquentielle, au cours de cures administrées toutes les 3 à 4 semaines. Différents types de cures sont, même, dans certains cas, utilisés en alternance. L'avantage de cette polychimiothérapie est d'augmenter les chances d'éliminer un plus grand nombre de cellules par rapport à une monochimiothérapie.
Les associations de médicaments de différentes familles reposent sur les données pharmacologiques de chaque médicament et sur les risques encourus du fait de leur combinaison.

En effet, selon la nature du médicament injecté, ce dernier agit sur une étape précise du cycle cellulaire, d'où l'intérêt de la mise en place de différentes familles de médicaments dans la décision thérapeutique. Cela permet en effet de cibler, à différentes étapes de leur cycle, les cellules cancéreuses pour stopper leur processus de reproduction et obtenir leur nécrose. (Annexe 2).

2.2.1.1.1.4. L'intensité de la dose

Une relation étroite entre la dose administrée et l'effet cytotoxique existe pour la plus grande majorité des agents anticancéreux.
Cela explique pourquoi, les chimiothérapies sont toujours administrées à la plus haute dose possible, appelée également dose maximale tolérée, afin que l'effet thérapeutique soit optimisé.
Tout retard dans les cures de chimiothérapies entraîne une diminution des doses délivrées, mettant en jeu l'efficacité du traitement et donc le pronostic vital de l'enfant.
Ces dernières années, de nouveaux médicaments permettant de limiter la toxicité pendant le traitement ont été mis en place, comme par exemple les sétrons pour les vomissements. De plus, l'amélioration de la prise en charge des complications infectieuses et du risque hémorragique en aplasie a permis d'augmenter la tolérance de la chimiothérapie sans diminuer la dose délivrée.

2.2.1.1.1.4. La chimiothérapie hautes doses

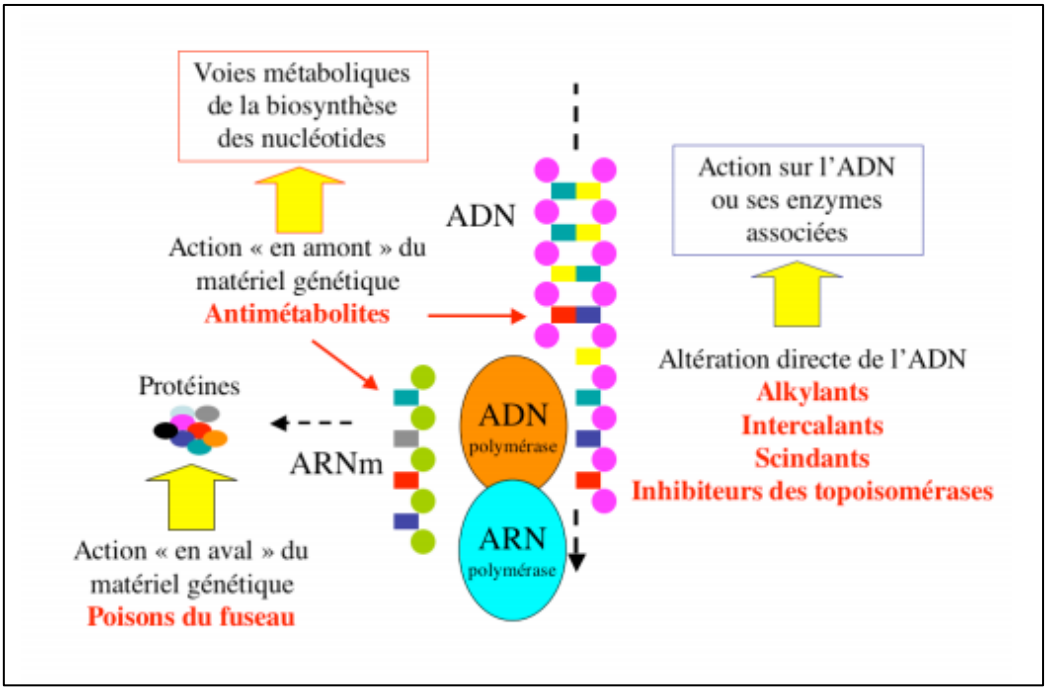
Avec les médicaments pour lesquels une relation effet-dose a été démontrée, et dont la toxicité, à posologies conventionnelles, est essentiellement hématologique, la greffe de cellules souches hématopoïétiques permet d'administrer de fortes doses, tout en assurant une reconstitution efficace et rapide de l'hématopoïèse. L'effet thérapeutique lié à la dose est alors maximal, mais c'est la toxicité non hématologique qui devient alors limitante.

Ces chimiothérapies à hautes doses sont le plus souvent utilisées chez les patients traités pour une tumeur chimiosensible à risque élevé de rechute, d'où la notion de chimiothérapie de consolidation. L'effet-dose augmente la probabilité de tuer les cellules résiduelles.

2.2.1.1.2. La pharmacologie des principales chimiothérapies

La classification des agents de chimiothérapie repose aujourd'hui sur la connaissance de leurs mécanismes d'action et/ou de leur cible cellulaire. Les agents anticancéreux n'agissent pas tous pendant les mêmes phases du cycle cellulaire[23].

Figure 7 : Phases du cycle cellulaire attaquées par les différentes familles de médicaments



Source : Dr Monassier, « Chimiothérapie anticancéreuse », 2012

2.2.1.1.3. Les doses en oncologie pédiatrique

Le poids corporel, la taille et la surface corporelle sont des paramètres essentiels pour le calcul des doses à administrer chez l'enfant.

La surface corporelle est obtenue à partir de formules mathématiques faisant intervenir la taille et le poids.

[23] Monassier, « Chimiothérapie anticancéreuse ».

Quasiment toute la chimiothérapie cytotoxique est prescrite chez l'enfant, comme chez l'adulte, en mg/m^2. Tandis que chez l'adulte, l'administration s'avère simple et reproductible pour chaque patient, en pédiatrie, par contre, le poids peut s'étendre de 3 Kg à 90 Kg chez l'adolescent obèse, la taille peut varier de 60 cm à près de 2 m et la surface corporelle de 0,4 m^2 à 2 m^2. Les posologies sont donc plus délicates à établir.
La chimiothérapie possédant un index thérapeutique étroit, elle est donc, dans la majorité des cas, employée à une dose proche de la dose maximale tolérée. Cela implique d'adapter les doses prescrites à chaque enfant.

Pour l'enfant avant un an, la tolérance de la chimiothérapie est moins bonne et les posologies doivent donc être réduites. Au cours de la première année de vie, de nombreux processus physiologiques impliqués dans la pharmacologie des médicaments apparaissent. En effet :

- La composition des protéines plasmatiques est modifiée pour atteindre les valeurs de l'adulte vers l'âge d'un an.
- Les fonctions métaboliques hépatiques deviennent matures au cours des 6 à 12 premiers mois de la vie.
- Les fonctions rénales sont proches de celles de l'adulte vers l'âge de 5 mois.

Usuellement, la chimiothérapie chez l'enfant de moins d'un an est prescrite en fonction du poids corporel (mg/Kg) et non de la surface corporelle.

L'obésité est un phénomène à prendre également en compte lors de la mise en place d'une chimiothérapie. En effet, l'obésité est associée à des modifications physiologiques pouvant altérer la pharmacologie des agents anti-cancéreux et ainsi entraîner un risque de sur ou de sous-dosage. La quantité de masse graisseuse peut entraîner une modification de la distribution des médicaments en fonction de leur affinité pour le tissu graisseux et de leur liaison aux protéines plasmatiques. Les fonctions hépatiques du sujet sont elles aussi souvent atteintes.

2.2.2. La radiothérapie

2.2.2.1. Principe[24]

La radiothérapie est indispensable pour traiter plus d'un tiers des enfants. Cependant, ses indications régressent au fur et à mesure que la chimiothérapie, qui entraîne moins de séquelles tardives, progresse.

Le principe de la radiothérapie est d'employer des radiations ionisantes (rayons X, gammas, électrons, protons, neutrons). Les ions qui se forment ainsi que les radicaux libres sont hautement réactifs et entraînent des cassures de chromosomes. C'est lorsque l'ADN est modifié dans sa structure que la cellule devient incapable de se diviser, entraînant ainsi sa mort.
Les doubles cassures survenant sur les deux brins de la molécule d'ADN sont les principales responsables de la mort cellulaire par nécrose.
Les cellules irradiées sont aussi capables de réparer certaines lésions de leur ADN (processus enzymatique) et cette réparation se fait plus volontiers sur les cellules saines. Cela explique l'intérêt de fractionner l'irradiation en plusieurs séances afin d'obtenir un effet différentiel maximal entre tissu sain et tissu cancéreux. En effet, entre les séances, tandis que les cellules saines vont restaurer les lésions de leur ADN, les cellules cancéreuses, quant à elles, se détruisent. L'objectif est, à terme, que toutes les cellules cancéreuses soient détruites et que les cellules saines soient capables de se restaurer parfaitement.

2.2.2.2. Radiosensibilité des tumeurs pédiatriques

En cancérologie pédiatrique, l'usage habituel est la mise en place d'une chimiothérapie, permettant une diminution du volume de la tumeur, préalable à la radiothérapie. L'efficacité de cette dernière est optimale une fois que la tumeur n'est plus décelable.
Lorsqu'il faut traiter une tumeur macroscopique, ou dans le cas d'une récidive, les doses employées sont plus élevées.
Les doses d'irradiation sont adaptées à la qualité de la réponse à une première phase de chimiothérapie.

[24] Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire, « Les rayonnements ionisants ».

2.2.2.3. Radiosensibilité des tissus

Un tissu est d'autant plus radiosensible qu'il est constitué de cellules immatures et à développement rapide.

Certains tissus (peau, muqueuse, moelle osseuse) possèdent une organisation en plusieurs compartiments :

- Cellules souches indifférenciées
- Cellules en voie de maturation à fort taux multiplicatif
- Cellules différenciées ne se divisant plus

L'appauvrissement cellulaire induit par l'irradiation touche, dans un premier temps, le deuxième compartiment puis, parfois, le premier. Cette cascade d'atteintes permet de différencier les effets secondaires précoces des effets secondaires tardifs qui apparaissent plus de 6 mois après l'irradiation.

Les effets secondaires les plus gênants sont :

- Les mucites
- La xérostomie
- La radioépithélite
- Les troubles de la déglutition
- La dysgueusie

Ils sont à l'origine de douleurs parfois intenses et peuvent entraîner une baisse des apports alimentaires avec des pertes de poids d'une rapidité phénoménale. Cela peut alors justifier la mise en place temporaire d'une alimentation artificielle parentérale.

La tolérance à la radiothérapie peut s'avérer difficile. Une interruption de traitement entraînerait une baisse de la probabilité de contrôle local et donc une espérance de réussite plus faible pour le traitement.

2.2.2.4. Cas particuliers

2.2.2.4.1. La curiethérapie

Cette méthode d'irradiation utilise des sources radioactives mises en place à l'intérieur de l'organisme. Elle est également appelée radiothérapie interne[25]. La source d'irradiation (l'implant) est directement introduite dans la tumeur ou à proximité immédiate de celle-ci. La dose de rayonnements est alors forte au niveau de la zone à traiter et diminue rapidement au niveau des

[25] Fondation contre le Cancer, « Radiothérapie interne (breachy - ou curiethérapie) ».

tissus sains. Ainsi, les effets secondaires liés à l'irradiation des tissus sains sont limités. La curiethérapie n'est utilisée que pour traiter les cancers présents dans certains organes (amygdales, langue, œsophage…).
L'implant peut être temporaire ou définitif.

On distingue différents types de curiethérapie :

- La curiethérapie interstitielle ou endocuriethérapie où le radioélément (aiguilles et tubes plastiques) est directement implanté dans le tissu à irradier.

Figure 8 : La curiethérapie



Source : Dr Sarah Kreps, Cours DCEO3 : Base des traitements des cancers de la cavité orale, 2016

  Les régions anatomiques de choix sont la vessie, la prostate, les parois musculaires, certaines localisations ORL

- La curiethérapie endocavitaire ou plésiocuriethérapie où le radioélément (tube plastique) où les sources sont introduites dans une cavité naturelle (cavum, vagin…) au contact ou à proximité du tissu à irradier.

La mise en place du matériel se fait sous anesthésie générale et durant le temps radioactif, le patient séjourne en secteur protégé.
En France, on utilise comme sources radioactives l'iridium (Ir^{192}) ou le césium (Cs^{137}).
La curiethérapie fait appel à des sources de bas débits, assurant une irradiation continue pendant plusieurs jours. Cette technique présente des avantages non négligeables chez l'enfant car il s'agit à la fois d'une irradiation très accélérée et assimilable à un traitement hyperfractionné. De plus, la chute de la dose est très rapide au voisinage des sources, ce qui assure un avantage balistique.
Bien entendu, cette technique présente également des inconvénients. En effet, l'enfant doit rester pendant plusieurs jours en secteur protégé et peu d'équipes sont formées à cette technique.
Il est parfois nécessaire de pratiquer un geste chirurgical pour protéger des tissus sains comme l'éloignement des ovaires chez les petites filles afin d'éviter un rayonnement trop important d'organes critiques.

2.2.3. La chirurgie

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

La chirurgie comprend deux étapes :

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

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

Si l'exérèse est complète, une surveillance ou une radiothérapie prophylactique sera indiquée. Si l'exérèse est incomplète, une radiothérapie curative sera associée, ou plus rarement une chimiothérapie. En effet, une exérèse incomplète nécessite une irradiation complémentaire pour diminuer les risques de récidive locale et d'augmenter les chances de survie du patient.

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

2.2.4. L'immunothérapie

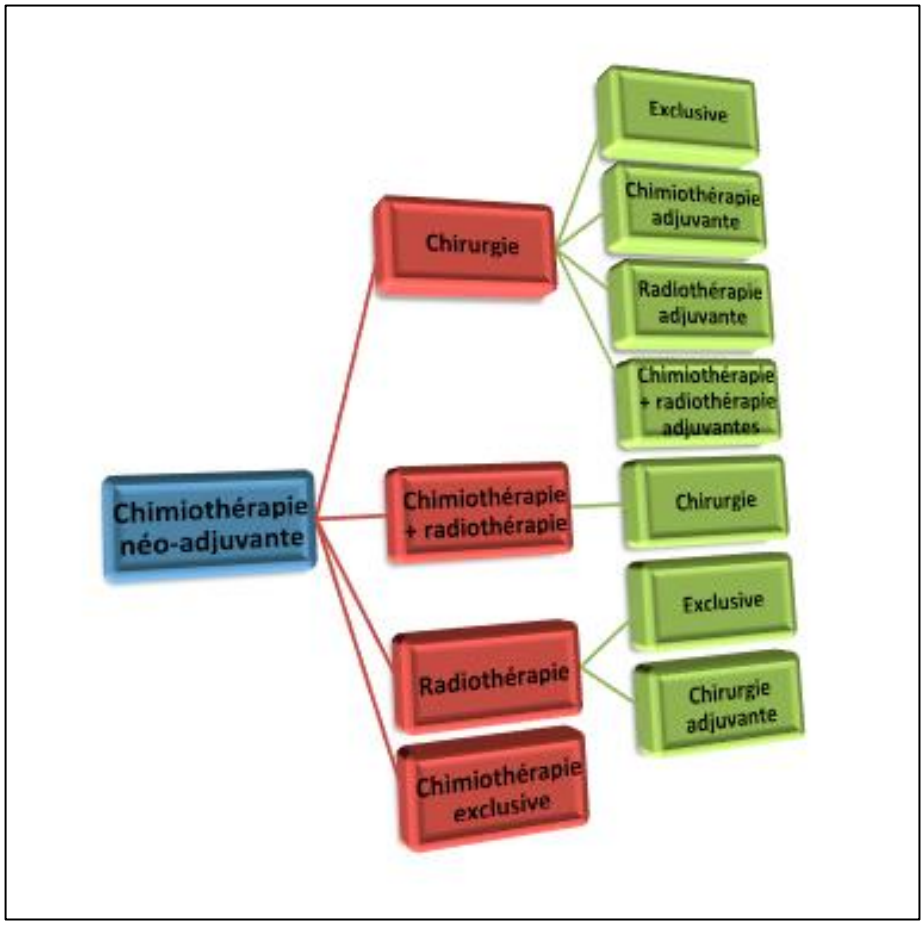
Le concept de l'immunothérapie[26] consiste à traiter le cancer à partir de notre propre système de défense. Actuellement, les chercheurs et les médecins explorent de nombreuses pistes possibles pour que le système immunitaire s'attaque de façon efficace aux cellules cancéreuses.
L'immunothérapie pourrait constituer une véritable révolution dans les années à venir.
Cette stratégie thérapeutique devrait avoir un avenir intéressant puisque les résultats des essais en cours sont au-delà des espérances ; mais ces médicaments ne sont pas sans effets secondaires et il est donc essentiel de développer, en parallèle, des travaux visant à limiter ces effets.
Aujourd'hui, le cancer n'est plus considéré seulement comme une maladie des gènes, mais aussi comme une maladie de l'organisme, de l'environnement de la tumeur et du système immunitaire. En effet, les cellules tumorales prolifèrent au sein de l'organisme en toute impunité. Elles échappent au système immunitaire. Et c'est en comprenant comment elles y parviennent que les chercheurs peuvent aujourd'hui proposer de nouvelles solutions.
Très schématiquement, l'immunothérapie se résume à deux pistes :

- Si le système immunitaire ne reconnaît pas la tumeur comme étrangère à l'organisme, il faut induire une réponse en l'éduquant, ie en lui apprenant à la reconnaître comme dangereuse.
- Si la réponse est là, mais pas assez forte, il s'agira alors de la stimuler, pour lui donner une dimension qui soit à la hauteur de ses adversaires.

[26] Amzallag et Romano, « Immunothérapie ».

2.3 L'association de traitements

Figure 9 : Les différentes possibilités d'associations de traitements



Source : Auteur et Sarfati, 2017

2.4 Traitements des principaux cancers de l'enfant et de l'adolescent

Tableau 5 : Traitements des différents types de cancers chez les enfants et les adolescents

Type de cancer	Traitement
LAL	Prise en charge des troubles métaboliques, neurologiques et de l'hémostase Traitement d'induction pour normaliser la NFS Traitement de consolidation pour les formes à haut risque Traitement d'entretien +/-
LAM	Prise en charge des risques hémorragiques et infectieux Traitement d'induction Chimiothérapie de consolidation
Néphroblastome	Chimiothérapie néo-adjuvante Néphrectomie
Neuroblastome	Chimiothérapie néo-adjuvante + chirurgie pour les formes les moins sévères Polychimiothérapies pour les tumeurs inopérables Pour les formes métastasiques : • Polychimiothérapie + chirurgie complète + irradiation de la tumeur primitive • Chimiothérapie haute dose + greffe de cellules souches
Rétinoblastome	• Unilatéral : Traitement conservateur* selon la localisation, la taille, le nombre et l'âge Si envahissement important des structures visuelles : énucléation chirurgicale + chimiothérapie + irradiation orbitaire • Bilatéral : Si atteinte symétrique et importante : chimiothérapie +/- énucléation unilatéral +/- traitement conservateur unilatéral Si atteinte asymétrique : chimiothérapie néo-

	adjuvante + énucléation de l'œil le plus atteint / chimiothérapie de l'œil le moins atteint Si atteinte symétrique peu étendue : traitement conservateur* bilatéral
Tumeur du SNC	Selon volume + localisation tumorale : Neurochirurgie +/- radiothérapie Si ces options thérapeutiques sont impossibles (ex : jeune enfant) : chimiothérapie hautes doses
Lymphome malin non Hodgkinien	Chimiothérapie
Maladie de Hodgkin	Polychimiothérapies +/- radiothérapie selon la réponse du patient à la polychimiothérapie
Tumeur osseuse primitive maligne	• Ostéosarcome : Chimiothérapie néo-adjuvante + chirurgie (+/- amputation) • Tumeur d'Edwing : Chimiothérapie néo-adjuvante + radiothérapie (pour formes inopérables) ou chirurgie + chimiothérapie adjuvante

Source : Dr Kalifa, 2008

*Traitement conservateur = chimiothérapie néo-adjuvante facultative +/- thermothérapie ou curiethérapie ou cryothérapie ou irradiation externe (fonction de la taille et de la localisation de la tumeur.

3: Les conséquences des traitements

Les traitements par chimiothérapie et/ou radiothérapie ont des répercussions aussi bien d'un point de vue général que sur la cavité buccale en raison des toxicités induites et des effets des rayonnements sur les cellules.

3.1 Les conséquences des traitements

3.1.1. Conséquences générales

3.1.1.1. Réactions précoces dues à la chimiothérapie

Tableau 6 : Les réactions précoces dues à la chimiothérapie

Réactions précoces	**Principaux médicaments en cause**
Allergie	Taxanes, bléomycines, carboplatines
Syndrome cholinergique	Irinotécan
Nausées, vomissements	Toutes les familles de médicaments utilisés pour la chimiothérapie
Alopécie	
Aplasie médullaire	
Anémie	
Leucopénie	
Thrombopénie	

Source : Auteur d'après Dr Kalifa, Les cancers de l'enfant, 2008

Remarques :

- En ce qui concerne la stérilité, les garçons sont plus touchés que les filles. En effet certains traitements de chimiothérapie sont responsables d'altérations des cellules de Sertoli (présentes chez les garçons). Les cellules de Leydig (présentes chez les filles) sont moins endommagées par les alkylants.
- En ce qui concerne les patients traités par anthracyclines, une surveillance accrue est nécessaire en raison du risque de défaillance/décompensation cardiaque.

Un traitement par chimiothérapie peut plonger l'enfant dans un état variable d'aplasie, de légère appelée hypoplasiante, à profonde appelée aplasiante.

Tableau 7 : *Valeurs des PNN et plaquettes lorsque l'enfant est dans un état normal, en hypoaplasie ou en aplasie*

Numération	**Normale**	**Chimiothérapie**
Polynucléaires neutrophiles	1800 à 7 000/mm^3	Aplasiante : 500/mm^3 Hypoplasiante : 1000/mm^3
Plaquettes	150 à 400 000/mm^3	Aplasiante : > 20 000/mm^3 Hypoplasiante : 100 000/mm^3

Source : Dr Nawrocki, Cours DCEO3 : Base des traitements des cancers de la cavité orale, 2016

3.1.1.2. Réactions précoces dues à la radiothérapie[27]

Les réactions précoces dues à la radiothérapie apparaissent entre 0 et 6 mois (effets aigus) ou entre 6 et 12 mois (effets subaigus).
La sévérité des complications locales de la radiothérapie dépend de plusieurs paramètres propres à la technique d'irradiation :

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

La radiothérapie favorise une prolifération de l'endothélium vasculaire pouvant aboutir, au cours du temps, à l'oblitération complète de la lumière des vaisseaux. L'apparition des symptômes est généralement tardive. (Annexe 3)

[27] Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire, « Effets secondaires des radiothérapies ».

3.1.1.3. Réactions retardées dues à la radiothérapie et à la chimiothérapie

Tableau 8 : Réactions retardées dues à la radiothérapie et à la chimiothérapie

TABLEAU **Complications tardives potentielles selon les traitements reçus**

Organes/appareils à risque	Complications	Agents en cause	Facteurs favorisants
Cœur	Cardiomyopathie	Anthracyclines, cyclophosphamide Rx médiastin	Dose cumulative élevée, âge < 5 ans
Poumons	Fibrose	Bléomycine, busulfan, carmustine Rx	Dose cumulée
Appareil urinaire :			
– Rein	Tubulopathie, atteinte glomérulaire	Rx, ifosfamide, sels de platine	Rein unique, HTA, autres néphrotoxiques
– Vessie	Fibrose	Cyclophosphamide, ifosfamide, Rx	
Système endocrinien :			
– Gonades	Hypogonadisme Ménopause précoce Hypofertilité	Alkylants Rx (gonades et/ou encéphale)	Risque plus important chez les garçons, dose élevée
– Puberté, croissance staturo-pondérale	Puberté précoce Déficit en hormone de croissance, obésité	Rx encéphale Corticothérapie	
– Thyroïde	Hypo- ou hyperthyroïdie	Rx	
Appareil locomoteur	Séquelles motrices Déformations musculo-squelettiques Ostéopénie, nécrose aseptique	Chirurgie Rx Méthotrexate Corticothérapie	Jeune âge pour les troubles de la croissance osseuse
Appareil neuropsychique :			
– Central – Périphérique	Troubles cognitifs Neuropathies sensitives Déficit auditif	Rx encéphale Cisplatinum	Dose élevée et jeune âge Dose dépendant Rx crâne
Yeux	Cataracte	Rx, corticothérapie, busulfan	

HTA : hypertension artérielle ; Rx : radiographie

Source : Pr Doz, « Cancérologie de l'enfant",2014

Remarques :

Parmi les conséquences générales liées à la radiothérapie, on peut citer des troubles de la fertilité. En effet, des anomalies de développement pubertaire et des troubles de la fertilité peuvent être observés après irradiation de l'encéphale (>30 Gy sur l'hypophyse), des ovaires (hypofertilité à partir de 4 Gy) ou des testicules (azoospermie définitive si dose >6 Gy sur les deux testicules, déficit en testostérone si dose >20 Gy). L'irradiation de l'utérus, par ses conséquences vasculaires et trophiques, augmente le risque de troubles de la nidation, et de fausses couches.

Chez les femmes, les cycles de règles sont parfois normaux mais ces jeunes femmes peuvent avoir une période de fertilité raccourcie en raison d'une ménopause précoce.

3.1.2. Conséquences orales

3.1.2.1. Dues à la chimiothérapie

Les manifestations buccales de la chimiothérapie ne doivent pas être confondues avec les manifestations orales néoplasiques possibles telles que les hyperplasies érythémateuses gingivales des leucémies aigües par exemple.

Figure 10 : Hyperplasie érythémateuse gingivale



Source : Dr Nawrocki, Cours DCEO3 : Base des traitements des cancers de la cavité orale ,2016

3.1.2.1.1. Immédiates

- *<u>Risque infectieux</u>*
  - Bactérien, à partir d'un foyer dentaire : abcès dentaire ou parodontal, ostéite, cellulite
  - Viral (réactivation virus latent)
  - Fongique (mycose, candidose)

Figure 11 : Exemple de stomatique herpétique et candidosique provoquée chez une adolescente de 13 ans 2 semaines après une cure de chimiothérapie hautes doses.



Source : Auteur, Photo patient

- *Risque hémorragique*
  - Gingivorragies
  - Hémorragies par simple traumatisme
  - Hémorragies après un geste chirurgical
- *Douleurs osseuses et paresthésies*
- *Pigmentation des muqueuses buccales*
- *Atteintes muqueuses*
  - Xérostomie / sécheresse buccale
  - Aphtes / ulcérations aphtoïdes
  - Ulcérations neutropéniques
  - Mucites chimio-induites

Les mucites chimio-induites :

La mucite est une inflammation de la muqueuse, le plus souvent localisée au niveau de la bouche, mais pouvant toucher le reste du tractus digestif, la muqueuse génitale ou encore la conjonctive de l'oeil. Ses étiologies sont diverses. Elle reste à ce jour une complication fréquente et invalidante chez les enfants traités par chimiothérapie et/ou radiothérapie.

Sa prise en charge reste une préoccupation majeure car elle altère la qualité de vie des malades et peut engager le pronostic vital des enfants cancéreux.

- *Epidémiologie* :

Les enfants et les adolescents sont plus susceptibles de développer une mucite orale avec des taux d'incidence variant entre 50 et 54%. Ce taux dépend du protocole de traitement. Il peut aller de 40 à 76 % chez les enfants recevant une chimiothérapie et peut affecter 90 % des patients recevant une radiothérapie de la tête et du cou. Ces pourcentages augmentent en cas d'association de traitements.

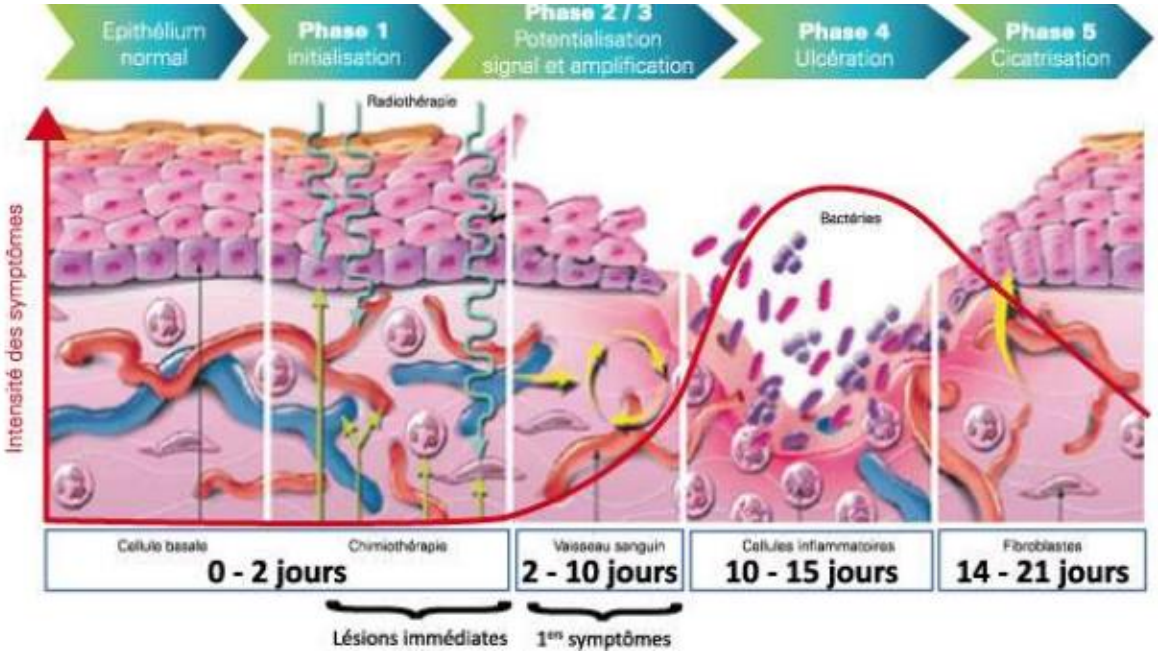
Les enfants sont plus sensibles aux mucites que les adultes car leur épithélium a un taux mitotique plus élevé. C'est également pour cette raison que leur guérison est aussi plus rapide.

- *Physiopathologie* :

Pendant longtemps, la mucite a été considérée comme étant liée à une atteinte épithéliale. En réalité, la mucite chimio-induite touche l'ensemble de la muqueuse et du conjonctif sous-jacent. Elle résulte d'une toxicité directe de la chimiothérapie et d'une toxicité indirecte liée à la surinfection bactérienne, virale ou fongique de ces lésions.

Le développement de la mucite peut se dérouler en 5 phases[28][29]:

Figure 12 : Les différentes phases de développement de la mucite



Source : Dr Collangettes, Procédure prévention et traitement des mucites buccales chimio et/ou radio-induites, 2011

[28] Sonis et al., « Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury ».
[29] Caillot et Denis, « Radio-induced oral and pharyngeal mucositis ».

Phase 1: initialisation

Elle est due aux dommages directs de la chimiothérapie et/ou radiothérapie sur les brins d'AND de la sous-muqueuse et des cellules de l'épithélium. En effet, la production de radicaux libres, également appelés ROS (Reactive Oxygen Species) entraîne une cascade d'événements biologiques conduisant à la mucite.

Phase 2: réponse primaire à l'altération des cellules et de l'ADN

Les ROS provoquent, par des lésions de l'ADN, une apoptose cellulaire ainsi qu'une activation de facteurs de transcription tels que NF-KB (Nuclear Factor-Kappa B) qui stimulent de nombreux gènes dans l'endothélium, des fibroblastes, des macrophages et l'épithélium et qui vont ainsi entraîner la synthèse de cytokines pro-inflammatoires tel que TNF-alpha.

Phase 3: amplification du signal

La libération de cytokines pro-inflammatoires conduit à un rétrocontrôle positif qui amplifie les lésions causées par la chimiothérapie et/ou radiothérapie.
Le tissu semble alors encore relativement sain, avec simplement de légers érythèmes.

Phase 4: ulcérations

Les cytokines pro-inflammatoires provoquent des dommages tissulaires au niveau de la muqueuse qui se manifestent par des ulcérations douloureuses. Une prolifération microbienne peut augmenter ces dommages et peut même, en cas de neutropénie, induire une infection systémique.

Phase 5: cicatrisation

Dans la majorité des cas, la mucite disparaît progressivement lors de l'interruption des traitements cytotoxiques qui est un événement aigu.
La muqueuse semble alors de nouveau saine mais il persiste, en réalité, une néo-vascularisation résiduelle. La muqueuse reste plus fragile et sensible aux futures agressions et est plus à risque de mucite au cours des traitements ultérieurs.

- *Signes cliniques*

Généralement, entre 2 et 7 jours après le début de la chimiothérapie, la mucite buccale se manifeste tandis que la mucite radio-induite apparaît plus tardivement, après une dose cumulative d'environ 15 Gy.

La mucite chimio-induite atteint principalement la muqueuse mobile et très rarement le dos de la langue, le palais ou les gencives.

La mucite radio-induite, quant à elle, peut atteindre les muqueuses orales mobile et fixe.

Les symptômes sont variables puisqu'ils peuvent aller d'un érythème généralisé à toute la muqueuse buccale, jusqu'à une franche ulcération, voire même une hémorragie.

Le diagnostic de la mucite chez les enfants doit être établi le plus tôt possible afin de prodiguer les soins nécessaires. En effet, la mucite peut s'avérer très invalidante puisqu'elle provoque des douleurs et se répercute sur la parole et la déglutition.

Les lésions de la muqueuse peuvent prédisposer l'enfant immunodéprimé à des complications infectieuses, fongiques, virales ou bactériennes pouvant même, dans certains cas, conduire à une infection systémique nécessitant alors l'hospitalisation de l'enfant. Ce genre de complications peut entraîner la nécessité de réduire, voire de suspendre, le traitement anti-cancéreux. Le pronostic vital risque alors de s'aggraver.

- *Classification des mucites (selon l'Organisation Mondiale de la Santé OMS)*

Il s'agit d'une échelle simple de la mucite en 5 niveaux de gravité. Elle prend en compte les aspects anatomique, fonctionnel et symptomatique de la mucite orale et les classe en degrés de gravité croissante, du grade 0 au grade 5.

- Grade 0 : absence de signe clinique et de douleur, la muqueuse est saine

Figure 13 : Mucite de grade 0



Source : Auteur, photo patient

- Grade 1 : caractérisé par la présence d'érythèmes sur les muqueuses libres buccales. Le patient peut encore s'alimenter avec de la nourriture solide et liquide. Néanmoins, celui-ci se plaint d'une sensation désagréable et douloureuse.

Figure 14 : Mucite de grade 1



Source : Photo du Dr Borowski, IGR Villejuif

- Grade 2 : caractérisé par l'apparition d'ulcérations en plus des érythèmes muqueux. La douleur augmente mais le patient peut toujours s'alimenter avec des aliments solides et liquides.

Figure 15 : Mucite de grade 2



Source : Photo du Dr Borowski IGR Villejuif

- Grade 3 : caractérisé par la multiplication des ulcérations et érythèmes muqueux. La douleur s'accroît et le patient ne peut absorber que des aliments liquides.

Figure 16 : Mucite de grade 3



Source : Photo Dr Borowski IGR Villejuif

- Grade 4 : caractérisé par une dégradation de l'état buccal. La douleur est intense et même l'alimentation liquide n'est plus possible. Le patient présente des difficultés pour parler. Le risque de dénutrition augmentent, les patients sont alors mis sous alimentation parentérale. Dans les cas les plus sévères, les traitements anticancéreux peuvent même être interrompus, diminuant ainsi le pronostic vital du patient.

Figure 17 : Mucite de grade 4



Source : Auteur, photo patient

La nature de la chimiothérapie, la dose ainsi que le nombre de cycles administrés sont des facteurs qui influencent l'apparition d'une mucite.
Il existe d'ailleurs une classification des agents cytotoxiques selon leur grade mucitogène.

3.1.2.1.2. Retardées

Si la chimiothérapie a lieu au cours de l'odontogenèse, on soupçonne des troubles potentiels du développement dentaire corrélés à l'âge d'administration du traitement (notamment pour les enfants de moins de 10 ans) avec :

- Des retards d'éruption dentaire
- Des hypoplasies amélaires
- Des malformations radiculaires (racines grêles et courtes)
- Des microdonties
- Des agénésies dentaires multiples et bilatérales

La chimiothérapie peut également provoquer des ostéochimionécroses des maxillaires notamment lors de l'utilisation d'antirésorbeurs osseux (biphosphonates), d'inhibiteurs mTOR ou encore d'anti-angiogéniques.

3.1.2.2. Dues à la radiothérapie

Le traitement par radiothérapie engendre de nombreux effets secondaires préjudiciables pour le patient d'un point de vue fonctionnel, esthétique et psychologique. Certaines conséquences surviennent dès le début de l'irradiation. D'autres peuvent apparaître des mois, voire des années après les rayonnements.

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

3.1.2.2.1. Immédiates

Les complications précoces apparaissent pendant l'irradiation et sont difficilement évitables. Ce sont des lésions touchant les tissus à renouvellement rapide (peau et muqueuses intra-orales) et certains éléments radiosensibles (follicules pileux, glandes salivaires, bourgeons gustatifs).
Les réactions aigües à l'irradiation, principalement muqueuses, sont temporaires et bénignes mais peuvent s'avérer gênantes. L'importance et les conséquences de ces réactions dépendent de la qualité des tissus sains inclus dans le volume irradié et disparaissent généralement en 10 à 15 jours.
Les réactions cutanées apparaissent principalement au niveau de certains sites anatomiques (au niveau des sillons et des plis). L'application de pansements adhésifs ou de pommades sur les zones irradiées est formellement interdite. L'éosine est utilisée afin d'éviter les surinfections.
Il existe deux types de réactions précoces, dépendant du potentiel de régénération cellulaire :

- Les **réactions aigües transitoires** (mucites, épidermites) d'intensités très variables. Cela peut aller de la simple gêne à l'inconfort majeur, obligeant parfois à un arrêt temporaire de l'irradiation
- Les **réactions irréversibles**, apparaissant au cours de la radiothérapie mais persistant même après la fin du traitement (exemple de la xérostomie dans certains cas).

Les symptômes ont tendance à s'aggraver au fil des séances de radiothérapie, la dose totale croissant au fur et à mesure. En effet, toutes les cellules d'un même tissu n'ont pas forcément la même radiosensibilité. C'est pourquoi plus la dose d'irradiation augmente, plus les cellules détruites s'accumulent et plus les réactions sont impressionnantes.
Au niveau de la cavité buccale, du pharynx et du larynx, la radiomucite apparaît à 20 Gy sur toutes les zones de muqueuse irradiée.

On observe :

- D'abord un érythème
- Puis des plages blanches qui vont confluer.

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

- Douleur : il s'agit du symptôme majeur de la mucite buccale, pouvant devenir suffisamment sévère pour entraîner des difficultés pour manger, boire et parler. La douleur est souvent à l'origine d'une diminution voire un arrêt complet de l'hygiène bucco-dentaire.
- Infection : la mucite a une tendance naturelle à fournir une porte d'entrée infectieuse du fait de la perte de la protection muqueuse. Si l'altération de l'HBD se surajoute, les risques d'infection sont élevés, en particulier les infections fongiques.

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

Si des extractions multiples sont nécessaires, il faut impérativement attendre la cicatrisation muqueuse complète avant de commencer les rayons.
Comme dit précédemment, la radiothérapie survient souvent après la mise en place d'une chimiothérapie (chimiothérapie néoadjuvante). Dans le cas où des dents sont à extraire, les extractions pré-radiothérapie doivent être réalisées lorsque le patient est en cours de chimiothérapie. Cela est possible mais il faut alors absolument prendre en compte le risque infectieux quand le patient est en neutropénie.
Cela explique qu'une conduite à tenir spécifique ait été mise en place dans ces cas :

- Vérifier la NFS 48h avant l'extraction. Pas d'extraction si PNN < 1500 / mm^3
- Réaliser l'extraction le plus à distance possible de l'injection de la chimiothérapie.

Lorsque l'intestin ou l'estomac sont irradiés, des nausées et vomissements peuvent apparaître essentiellement après les premières séances. Des diarrhées peuvent également survenir lorsque la dose irradiée est > 20 Gy et peut être atténuée par une alimentation sans gluten.

En ce qui concerne les effets hématologiques, une leucopénie et/ou thrombopénie ne sont provoquées par l'irradiation que si un volume important de moelle osseuse est irradié et surtout si une chimiothérapie lui est associée. Il faudra bien surveiller le patient dans les cas d'irradiations crânio-spinale, abdominale ou thoracique étendue.

3.1.2.2.2. Retardées

Elles sont dues à l'action des rayons sur les clones cellulaires et sur la microvascularisation. Ces séquelles peuvent être fonctionnellement très graves et doivent être prévenues. Cependant, certaines complications restent absolument inévitables et représentent véritablement un prix à payer pour la guérison. Il est donc fondamental de les exposer et d'en discuter à la fois avec l'entourage de l'enfant ainsi qu'avec l'enfant lui-même s'il est en âge de comprendre. L'acceptation d'un traitement par l'enfant est toujours recherchée lorsque cela est possible.
Pour certains organes, la tolérance tardive à l'irradiation est similaire chez l'enfant ou chez l'adulte mais les organes encore en croissance présentent une sensibilité particulière qui correspond aux deux périodes de croissance rapide :

- La première enfance ie les deux premières années de vie
- La période pubertaire

Cela peut expliquer que les séquelles soient d'autant plus importantes que le traitement a lieu aux périodes de croissance rapide.

En ce qui concerne la cavité buccale, les effets secondaires tardifs sont les suivants :

- L'otéoradionécrose mandibulaire. L'ostéoradionécrose maxillaire existe elle aussi mais elle est plus rare. Elle peut alors fréquemment provoquer des communications bucco-sinusiennes. Sa physiopathologie est encore, aujourd'hui, peu claire mais elle est probablement multifactorielle :
- Destruction de l'os trabéculaire par déséquilibre entre l'ostéoblastose et l'ostéoclastose,
- Lésions vasculaires post-radiothérapie à l'origine d'une hypoxie tissulaire,
- Mécanisme septique par colonisation osseuse par la flore buccale,
- Ulcération épithéliale et exposition de l'os mandibulaire.

Cette ostéoradionécrose peut provoquer des fractures des maxillaires qui sont, de fait, plus fragiles.

- La xérostomie. En fonction de la dose irradiée, le patient peut voir la xérostomie disparaître complètement, partiellement ou pas du tout.

La récupération est totale si une parotide et une sous-maxillaire ne sont pas du tout irradiées.
La récupération est partielle si au moins une parotide a reçu une dose moyenne < 26 Gy.
On observe un bénéfice supplémentaire si une sous-maxillaire a reçu une dose moyenne < 39 Gy.

- Un « larynx radique » : dysphonie, dyspnée

- Des troubles de la déglutition peuvent intervenir également lorsque la cavité buccale est irradiée. Elle est alors à l'origine de risques de :

- Fausses routes
- Difficultés d'alimentation
- Diminution de la qualité de vie
- Pneumopathies d'inhalation

- Les caries dentaires apparaissent plus facilement chez un patient irradié. Cela est dû à un mécanisme bien précis :

- Une diminution quantitative du flux salivaire
- Une modification qualitative du flux salivaire
- Une modification chronique de la muqueuse buccale à l'origine d'un inconfort dentaire diminuant l'envie du patient de réaliser des soins dentaires
- Une modification du goût poussant le patient à une alimentation plus sucrée

- La coloration noire de la dentine est également un effet secondaire de l'irradiation. On observe alors, chez certains patients, ce que l'on appelle des « dents ébène »

Figure 18 : Exemple de dents ébène



Source : Dr Kreps, Cours DCEO3 : Base des traitements des cancers de la cavité orale, 2016

Conclusion

En 1950, la survie d'un enfant atteint de cancer était considérée comme une réussite majeure[30]. Aujourd'hui, la proportion de patients qui survivent à la maladie et aux traitements associés est bien plus importante : environ 80% en France 5 ans après le diagnostic.

Néanmoins, plusieurs études portant sur la qualité de vie des patients[31] démontrent que cette augmentation du taux de survie s'accompagne d'une apparition importante d'effets secondaires (attendus ou inattendus). En effet en France 75% de patients traités dans l'enfance pour un cancer vont souffrir 35 ans après de troubles sévères ou invalidants[32]. La volonté de guérir en limitant et en contrôlant les répercussions des traitements anticancéreux toxiques est donc au cœur des préoccupations des spécialistes.

Le premier volume de cette thèse a montré que la sphère oro-faciale était touchée par des effets secondaires immédiats ou tardifs impactant la qualité de vie du patient. Un enfant traité par traitement anticancéreux est d'autant plus à risque de développer des pathologies bucco dentaires. C'est pourquoi un suivi régulier par un chirurgien dentiste s'impose. Par ailleurs, de nombreuses études sont réalisées afin d'établir un consensus relatif à la prise en charge des mucites.

Le deuxième volume de cette thèse est consacré à la description et à l'analyse d'une étude observationnelle conduite à l'institut Curie au cours de notre stage de santé publique. La réflexion suivante en émerge: comment instaurer une prise en charge bucco-dentaire efficace dans un service d'oncologie pédiatrique ?

[30] Voûte, Kalifa, et Barrett, *Cancer in children : clinical managment*.
[31] Zebrack et Landier, « The perceived impact of cancer on quality of life for post-treatment survivors of childhood cancer ».
[32] Michon, « Cancers de l'enfant: les promesses de la recherche ».

Bibliographie

Amzallag, N., et E. Romano. « Immunothérapie ». *Institut Curie*. Consulté le 19 juin 2017. https://curie.fr/page/immunotherapie-0.

Barasch, A., et D. E. Peterson. « Risk factors for ulcerative oral mucositis in cancer patients: unanswered questions ». *Oral oncology* 39, n° 2 (2003): 91-100.

Caillot, E., et F. Denis. « Radio-induced oral and pharyngeal mucositis: management updates ». *Cancer radiothérapie* 16, n° 5-6 (2012): 358-63. doi:10.1016/j.canrad.2012.05.005.

Collangettes, Denise. « Procédure Prévention et traitement des mucites buccales chimio et/ou radio-induites ». *CNRD*. Consulté le 19 juin 2017. http://cnrd.fr/Prevention-et-traitement-des-1612?page=article-imprim&id_article=1612.

Coze, C. « Les cancers de l'enfant ». *SFCE*. Consulté le 19 juin 2017. http://sfce.sfpediatrie.com/page/les-cancers-de-lenfant.

Doz, F. « Cancérologie de l'enfant ». *La revue du praticien* 64 (2014): 1264-86.

Fondation contre le Cancer. « Radiothérapie interne (breachy - ou curiethérapie) ». *www.cancer.be*. Consulté le 20 mai 2017. http://www.cancer.be/le-cancer/traitements/radiothrapie/radiothrapie-interne-breachy-ou-curiethrapie.

Haute autorité de santé. « Réunion de concertation pluridisciplinaire ». HAS, 2014. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/reunion_de_concertation_pluridisciplinaire_fiche_technique_2013_01_31.pdf.

Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire. « Effets secondaires des radiothérapies ». *IRSN*, 2017. http://www.irsn.fr/FR/connaissances/Sante/applications-medicales/radiotherapie/radiotherapie-generalites/Pages/5-risques_associes_radiotherapie.aspx?dId=6e1fc731-1657-4d9e-9fc3-a8d32aa39624&dwId=8356b74d-e023-43be-846b-30ddde57ca7e#.WR9rxbvyjs0.

———. « Les rayonnements ionisants ». *IRSN*, 2017. http://www.irsn.fr/FR/connaissances/Sante/applications-medicales/radiotherapie/radiotherapie-generalites/Pages/1-principes-radiotherapie.aspx?dId=6e1fc731-1657-4d9e-9fc3-a8d32aa39624&dwId=8356b74d-e023-43be-846b-30ddde57ca7e#.WR9qSbvyjs0.

Institut national du cancer. *Les cancers en France en 2015, l'essentiel des faits et chiffres*. Boulogne-Billancourt: Institut national du cancer, 2016.

Kalifa, C., F. Pein, O. Oberlin, et O. Hartmann. *Cancers de l'enfant*. Flammarion Médecine-Sciences. Paris, 2008.

Kreps, S. « Cours DCEO3 : Base des traitements des cancers de la cavité orale », 2016.

Loëdec, C. *Falikou*. Paris: Le buveur d'encre, 2006.

McCarthy, G. M., J. D. Awde, H. Ghandi, M. Vincent, et W. I. Kocha. « Risk factors associated with mucositis in cancer patients receiving 5-fluorouracil ». *Oral oncology* 34, n° 6 (1998): 484-90.

Michon, J. « Cancers de l'enfant: les promesses de la recherche ». *Sciences et Santé*, n° 25 (2015): 22-33.

Monassier, L. « Chimiothérapie anticancéreuse », 2012. http://udsmed.u-strasbg.fr/pharmaco/pdf/dcm3/DCEM3-Pharmaco_Chap22-chimio_anticancereuse_2012.pdf.

Nawrocki, L. « Cours DCEO3 : Chimiothérapie anticancéreuse et médecine bucco-dentaire », 2016.

Sommelet, D. « Les spécificités des cancers des enfants et des adolescents ». *INC*. Consulté le 20 mai 2017. http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/L-organisation-de-l-offre-de-soins/Cancerologie-pediatrique/Les-specificites-des-cancers-des-enfants-et-des-adolescents.

Sonis, S., L. Elting, D. Keefe, D. Peterson, M. Schubert, M. Hauer-Jensen, N. Bekele, et et al. « Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients ». *Cancer* 100, n° S9 (2004): 1995-2025. doi:10.1002/cncr.20162.

Sonis, S. T., A. L. Sonis, et A. Lieberman. « Oral complications in patients receiving treatment for malignancies other than of the head and neck ». *Journal of the american dental association* 97, n° 3 (1978): 468-72.

Voûte, A., C. Kalifa, et A. Barrett. *Cancer in children : clinical managment*. 4e éd. Oxford: Oxford university press, 1998.

Zebrack, B., et W. Landier. « The perceived impact of cancer on quality of life for post-treatment survivors of childhood cancer ». *Quality of life research* 20, n° 10 (2011): 1595-1608. doi:10.1007/s11136-011-9893-8.

Table des figures

Figure 1 : Exemple de rétinoblastome chez un enfant 7
Figure 2 : Burkitt mandibulaire et Burkitt amygdalien 8
Figure 3 : Maladie de Hodgkin 9
Figure 4 : Ostéosarcome 10
Figure 5 : Les 7 organisations hospitalières interrégionales pour une prise en charge des enfants 18
Figure 6 : Illustrations du livre Falikou 24
Figure 7 : Phases du cycle cellulaire attaquées par les différentes familles de médicaments 30
Figure 8 : La curiethérapie 34
Figure 9 : Les différentes possibilités d'associations de traitements 37
Figure 10 : Hyperplasie érythémateuse gingivale 43
Figure 11 : Exemple de stomatique herpétique et candidosique provoquée chez une adolescente de 13 ans 2 semaines après une cure de chimiothérapie hautes doses. 44
Figure 12 : Les différentes phases de développement de la mucite 45
Figure 13 : Mucite de grade 0 47
Figure 14 : Mucite de grade 1 48
Figure 15 : Mucite de grade 2 48
Figure 16 : Mucite de grade 3 48
Figure 17 : Mucite de grade 4 49
Figure 18 : Exemple de dents ébène 54

Table des graphiques

Graphique 1 : Fréquence moyenne des cancers chez l'enfant de moins de 15 ans 12
Graphique 2 : Taux moyen de survie chez les jeunes adultes à 5 ans selon le sexe 14
Graphique 3 : Fréquence des principaux cancers de l'adolescent 15
Graphique 4 : Survie à 5 ans d'enfants (0-14 ans) atteints de cancers (2000 - 2008)..... 21
Graphique 5 : Evolution des Polynucléaires Neutrophiles (PNN) en fonction des cycles de chimiothérapie 28

Table des tableaux

Tableau 1 : Incidence des cancers de l'enfant en France Métropolitaine par tranche d'âge de 2007-2011 13
Tableau 2 : Les différentes cibles du traitement anti-cancéreux 25
Tableau 3 : Classification des différents types de tumeurs 25
Tableau 4 : Classification des différents types de ganglions lymphatiques 26
Tableau 5 : Traitements des différents types de cancers chez les enfants et les adolescents 38
Tableau 6 : Les réactions précoces dues à la chimiothérapie 40
Tableau 7 : Valeurs des PNN et plaquettes lorsque l'enfant est dans un état normal, en hypoaplasie ou en aplasie 41
Tableau 8 : Réactions retardées dues à la radiothérapie et à la chimiothérapie 42

Annexes

Pathologie	Pronostics	Rechute	Séquelles
LAL	- Moins bon chez l'enfant < 1 an (car lymphoblastes très immatures) - Taux de survie à 5 ans : 90%	10%	- Endocriniennes - Neurologiques - Orthopédiques - Cancer secondaire - Cardiopathie (anthracyclines)
LAM	Selon : - L'immunophénotype des blastes présents - L'hyperleucocytose avant prise en charge - Réponse initiale au traitement	30 à 50 % des enfants	Toxicité des traitements ciblés (rénal, cardiaque…)
Néphroblastome	Les rechutes pulmonaires présentent les meilleures chances de guérison Taux de survie > 85%	15% (+++ pulmonaires)	- Rénale - Cardiaque si anthracycline - Irradiation : défaut de croissance
Neuroblastome	- Formes à bon pronostic : taux de guérison > 90% - Formes à mauvais pronostic : taux de survie <40% à 5 ans		- Toxicité auditive - Défaut de croissance - Fertilité - Rénale
Rétinoblastome	Taux de survie > 95%	Si forme étendue de diagnostic tardif : 5%	- Ophtalmologiques - Endocriniennes - Cognitives - Augmentation des sarcomes secondaires au niveau des zones irradiées
Tumeur du SNC	Première cause de mortalité par tumeur chez l'enfant Taux de survie à 5 ans : 52%		- 50% des enfants souffrent d'un handicap modéré: séquelles intellectuelles (troubles langage, raisonnement, apprentissage, motricité)
LMNH	Taux de survie > 90%	10%	- Gonadique - Rénale
Maladie de Hodgkin	Taux de survie > 90%	- Dans les 12 mois après le diagnostic - Avec atteinte viscérale - Tumeurs	- Si irradiation > 40 Gy, défaut de croissance des os et tissus mous - Esthétiques - Gonadique Selon les organes irradiés : thyroïde,

		solides secondaires (25% à 30 ans)	myocarde….
Tumeurs osseuses primitive maligne	Taux de survie > 70%	-	- Défauts de croissance osseuse - Gêne orthopédique - Rétractions musculo-tendineuses - Fractures plus fréquentes - Risque de sarcome secondaire augmenté

Annexe 1: Pronostics, rechute et séquelles des principaux cancers des enfants

Mécanisme d'action	**Nature chimique**	
Alkylants ***Induisant des modifications covalentes de l'ADN*** • **Préservation de la fertilité** • **Toxicité cardiaque**	Moutarde à l'azote	
	Nitroso-urées	
	Organoplatines	
	Ethylène-imines	
	Triazènes	
	Autres agents alkylants	
Antimétabolites ***Agissant sur la biosynthèse de l'ADN (phase S du cycle cellulaire)***	Antifoliques	
	Antipuriques	
	Antipyrimidiques	
	Autres antimétabolites	
Intercalants ***Induisant ou stabilisant des coupures de l'ADN*** **Toxicité hépatique et cutanée**	Inhibiteurs de la topoisomérase I	Dérives de la camptotécine
	Inhibiteurs de la topoisomérase II	Anthracyclines
		Anthracénédiones
		Agents intercalants divers
		Agents scindants
Médicaments interagissant avec la tubuline	Poison du fuseau : alcaloïdes de la pervenche ou vinca-alcaloïdes	
	Stabilisants de fuseau : Taxoïdes ou Taxanes	
	Inhibiteurs des microtubules	

Annexe 2 : Les différentes familles de médicaments en cancérologie

Organes	***Réactions précoces***
Peau	*Epilation* *Erythème* *Pigmentation cutanée* *Radiodermite sèche* *Radiodermite exsudative* *Radionécrose cutanée*
Poumon	*Œdème et surinfection (bactérienne, virale ou mycosique)*
Encéphale	*Œdème* *Hypertension intracrânienne*
Moelle épinière	*Œdème* *Signe de Lhermitte* *Brown-Séquard +/- complet*
Œsophage	*Dysphagie* *Nausées*
Cœur	*Péricardite aigüe*
Pancréas	*Nausées* *Vomissements* *Diarrhées*
Vessie	*Cystite*
Rectum	*Faux besoins* *Epreintes* *Ténesmes*
ORL	*Mucites* *Epidermites*

Annexe 3 : Réactions précoces dues à la radiothérapie sur les différents organes

Glossaire

- **ADN** : Acide Désoxyribonucléique
- **ASA** : American Society of Anestesiologists
- **AurACLE** : Auvergne Rhône-Alpes pour la prise en charge des Cancers et leucémies de l'Enfant
- **CANPEDIF :** CANcer PEdiatrie Ile de France
- **EBV** : Epstein-Barr Virus
- **GOCE :** Grand Ouest pour les Cancers de l'Enfant
- **GE-**HOPE : Grand Est - Hémato Oncologie Pédiatrique
- **HAS** : Haute Autorité de Santé
- **HBD** : Hygiène Bucco-Dentaire
- **INSERM** : Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale
- **IRM** : Imagerie par Résonnance Magnétique
- **ISOCELE** : Interrégion Sud-Ouest contre les Cancers Et Leucémies de l'Enfant et de l'adolescent
- **LAL** : Leucémies Aigües Lymphoblastiques
- **LAM** : Leucémies Aigües Myéloblastiques
- **M** : Métastases
- **MEOPA** : Mélange Equimolaire Oxygène-Protoxyde d'Azote
- **N** : Ganglions lymphatiques
- **NF-KB** : Nuclear Factor-Kappa B
- **OMAS** : Oral Mucositis Assessment Scale
- **OMS** : Organisation Mondiale de la Santé
- **PET-TDM** : Tomographie par Emission de Positons
- **PNN** : Polynucléaires Neutrophiles
- **RCP** : Réunion de Concertation Pluridisciplinaires
- **RCI** : Risque Carieux Individuel
- **RIFHOP** : Réseau d'Ile de France d'Hématologie-Oncologie Pédiatrique
- **RNHE** : Registre National des Hémopathies Malignes de l'Enfant
- **RNTSE** : Registre National des Tumeurs Solides de l'Enfant
- **ROS** : Reactive Oxygen Species

- **SIDA** : Syndrome d'Immuno Déficience Acquise
- **SNC** : Système Nerveux Central
- **SNS** : Système Nerveux Sympathique
- **T** : Tumeur
- **TDM** : Tomodensitométrie
- **VADS** : Voies Aéro-Digestives Supérieures

Vu, le Directeur de thèse

Professeur Marysette FOLLIGUET

Vu, le Doyen de la Faculté de Chirurgie dentaire de l'Université Paris Descartes

Professeur Louis MAMAN

Vu, le Président de l'Université Paris Descartes
Professeur Frédéric DARDEL
Pour le Président et par délégation,

Le Doyen Louis MAMAN

Les principaux cancers des enfants, adolescents et jeunes adultes. Volume 1, Épidémiologie, traitements et conséquences

Résumé :

Les cancers de l'enfant sont des pathologies rares, spécifiques, et souvent peu connues des professionnels de santé. Ils touchent environ 2500 enfants et adolescents chaque année. Les cancers les plus fréquents chez l'enfant sont peu ou pas présents à l'âge adulte.

Les tumeurs pédiatriques prennent pour cibles les organes et tissus en cours de développement. Leur évolution est donc plus rapide, mais le pronostic n'est pas pour autant moins bon. En effet, le taux de survie des enfants atteints de cancers a très largement évolué au cours de ces dernières années. L'Institut National du Cancer déclare d'ailleurs qu'aujourd'hui quatre enfants sur cinq guérissent.

De nos jours, les traitements anticancéreux proposés sont variés. Malgré leur efficacité, il a été démontré qu'ils sont à l'origine de nombreuses répercussions notamment sur la sphère oro-faciale.

Cette thèse a pour objectif, d'une part, de faire un état des lieux des connaissances sur la prise en charge globale (médicale et dentaire) d'enfants atteints de cancers en France. Elle s'inspire de celle qui est mise en place à l'Institut Curie. D'autre part, elle met en lumière, au vu des conséquences orales des traitements, la nécessité d'un suivi dentaire régulier ainsi que d'un partenariat efficace entre professionnels de santé.

Discipline :

Odontologie pédiatrique

Mots clés fMesh et Rameau :

Chimioradiothérapie -- Dissertations universitaires ; Inflammation muqueuse -- Dissertations universitaires ; Cancérologie pédiatrique -- Thèses et écrits académiques ; Manifestations buccales des maladies -- Thèses et écrits académiques

Université Paris Descartes

Faculté de Chirurgie dentaire

1, rue Maurice Arnoux

92120 Montrouge