



HAL
open science

Soins dentaires chez les enfants drépanocytaires

Laura Meimoun

► **To cite this version:**

Laura Meimoun. Soins dentaires chez les enfants drépanocytaires. Sciences du Vivant [q-bio]. 2018. dumas-01819636

HAL Id: dumas-01819636

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01819636>

Submitted on 20 Jun 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

U-PC
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

U-PC
Université Sorbonne
Paris Cité

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES

FACULTÉ DE CHIRURGIE DENTAIRE

Année 2018

N° 019

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement le : 19 février 2018

Par

Laura MEIMOUN

Soins dentaires chez les enfants drépanocytaires

Dirigée par Mme le Docteur Céline Gaucher

JURY

M. le Professeur Louis Maman

Président

Mme le Docteur Céline Gaucher

Assesseur

M. le Docteur Jean-Claude Tavernier

Assesseur

Mme le Docteur Lucy Hoang

Assesseur

Mme le Docteur Élisabeth Dursun

Invité

Tableau des enseignants de la Faculté

DÉPARTEMENTS	DISCIPLINES	PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS	MAÎTRES DE CONFÉRENCES
1. DÉVELOPPEMENT, CROISSANCE ET PRÉVENTION	ODONTOLOGIE PÉDIATRIQUE	Mme DAVIT-BÉAL Mme VITAL	M. COURSON Mme DURSUN Mme JEGAT Mme SMAIL-FAUGERON Mme VANDERZWALM
	ORTHOPÉDIE DENTO-FACIALE		Mme BENAHMED M. DUNGLAS Mme KAMOUN-GOLDRAT Mme LE NORCY
	PRÉVENTION, ÉPIDÉMIOLOGIE, ÉCONOMIE DE LA SANTÉ ET ODONTOLOGIE LÉGALE	Mme FOLLIGUET	Mme GERMA M. PIRNAY M. TAVERNIER
2. CHIRURGIE ORALE, PARODONTOLOGIE, BIOLOGIE ORALE	PARODONTOLOGIE	Mme COLOMBIER Mme GOSSET	M. BIOSSE DUPLAN M. GUEZ
	CHIRURGIE ORALE	M. MAMAN Mme RADOI	Mme EJEIL M. GAULTIER M. HADIDA M. MOREAU M. NGUYEN
	BIOLOGIE ORALE	Mme CHAUSSAIN M. GOGLY Mme SÉGUIER Mme POLIARD M. ROCHEFORT (PU associé)	M. ARRETO Mme BARDET (MCF) Mme CHARDIN Mme CHERIFI (MCU associée) M. FERRE M. LE MAY
3. RÉHABILITATION ORALE	DENTISTERIE RESTAURATRICE ENDODONTIE	Mme BOUKPESSI Mme CHEMLA	Mme BERÈS (MCU associée) Mme BESNAULT M. BONTE Mme COLLIGNON (MCU associée) M. DECUP Mme GAUCHER
	PROTHÈSES	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 WULFMAN
	FONCTION-DYSFONCTION, IMAGERIE, BIOMATÉRIAUX		M. ATTAL Mme BENBELAID Mme BENOÎT A LA GUILLAUME (MCF) M. BOUTER M. CHARRIER M. CHERRUAU M. FLEITER Mme FRON CHABOUIS Mme MANGIONE (MCU associée) M. SALMON Mme TILOTTA
	PROFESSEURS ÉMÉRITES	M. BÉRENHOLC Mme BRION M. LASFARGUES M. LAUTROU M. LEVY	M. PELLAT M. PIERRISNARD M. SAFFAR Mme WOLIKOW
<i>Mise à jour le 18 décembre 2017</i>			

Remerciements

À Monsieur le Professeur Louis Maman

Docteur en Chirurgie dentaire

Spécialiste qualifié en Chirurgie orale

Habilité à Diriger des Recherches

Professeur des Universités, Faculté de Chirurgie dentaire Paris Descartes

Praticien hospitalier, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris

Doyen de la Faculté de Chirurgie dentaire Paris Descartes

Qui me fait l'honneur de présider le jury de cette thèse. Veuillez trouver ici le témoignage de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

À Madame le Docteur Céline Gaucher

Docteur en Chirurgie dentaire

Docteur de l'Université Paris Descartes

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

Praticien hospitalier, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris

Qui m'a fait l'honneur de diriger cette thèse, merci de m'avoir aidée et soutenue dans sa réalisation. Je vous remercie également pour tout ce que vous m'avez transmis pendant mes études.

À Monsieur le Docteur Jean-Claude Tavernier

Docteur en Chirurgie dentaire

Docteur de l'Université Paris Descartes

Docteur en Sciences Odontologiques

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

Praticien hospitalier, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris

Chevalier de l'ordre national du mérite

Officier de l'ordre des palmes académiques

Qui me fait l'honneur d'accepter de participer à ce jury de thèse.
Veuillez trouver ici le témoignage de ma sincère reconnaissance et de
mon profond respect.

À Madame le Docteur Lucy Hoang

Docteur en Chirurgie dentaire

Praticien hospitalier, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris

Qui me fait l'honneur d'accepter de participer à ce jury de thèse. Je vous remercie pour votre disponibilité, votre aide et votre soutien tout au long de cette expérience. Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

À Madame le Docteur Élisabeth Dursun

Docteur en Chirurgie dentaire

Ancien Interne des Hôpitaux

Docteur de l'Université Paris 13

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

Praticien hospitalier, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris

Qui me fait l'honneur d'accepter de participer à ce jury de thèse.
Veuillez trouver ici le témoignage de ma sincère reconnaissance et de
mon profond respect. Merci pour tout ce que vous m'avez transmis
pendant mes études.

À **Caroline** et **Yona**, pour avoir été le moteur de ce travail, je vous remercie de m'avoir tant encouragée.

À mes très chers **Kelly**, **Yoan** et **Adam**, merci de partager tous ces beaux moments de vie avec nous. Vous êtes nos incontournables les amis, on vous aime !

À mes frères **Dan** et **Raphael**, pour votre amour et votre soutien inconditionnel, vous êtes des tontons en or !

À **Ben** et ma jolie **Ethel**, pour toutes « ces bêtises » et nos fous rires ! A toi **ma sœur adorée**, je te remercie particulièrement de prendre aussi bien soin de ma Braha, tu es exceptionnelle, je t'aime de tout mon cœur.

À **mes parents chéris**, merci d'être si présents à nos côtés. Je vous souhaite une vie heureuse, pleine de joies et de santé. Je vous aime profondément pour tout ce que vous êtes, des parents exceptionnels.

À toi **Gary**, mon mari adoré, mon meilleur ami et mon amour, tu es un papa formidable et tu fais de moi une femme épanouie et comblée. Merci d'être celui qui me comprend et qui me fais sourire quotidiennement, je t'aime...

À toi mon **fil**, mon joli miracle, ton sourire et ton regard illuminent mes journées, je t'aime incroyablement fort !

À toi ma princesse, ma tendresse, **Braha**, je te dédie cette thèse. Tu inondes notre vie d'amour et de douceur, je suis fière de toi car tu es une source de lumière, de force et de courage pour nous tous ! Encore de nombreuses aventures, je t'en fais la promesse ! Je t'aime pour l'éternité...

Table des matières

INTRODUCTION	3
1 : LA DRÉPANOCYTOSE	4
1.1. DÉFINITION.....	4
1.2. ÉPIDÉMIOLOGIE.....	5
1.2.1. <i>Dans le monde</i>	5
1.2.2. <i>En France</i>	5
1.2.3. <i>Sélection naturelle par le paludisme</i>	5
1.3. PHYSIOPATHOLOGIE.....	6
1.3.1. <i>Aspects moléculaires</i>	6
1.3.2. <i>Aspects cellulaires</i>	12
1.4. SYMPTOMATOLOGIE DE L'ENFANT DRÉPANOCYTAIRE.....	15
1.4.1. <i>Circonstances de découvertes</i>	15
1.4.2. <i>Tableau clinique de l'enfant drépanocytaire</i>	16
1.4.3. <i>Diagnostic biologique de la drépanocytose</i>	19
1.5. PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE DE L'ENFANT DRÉPANOCYTAIRE.....	20
1.5.1. <i>Prise en charge des complications de la maladie</i>	20
1.5.2. <i>Traitement de fond de la drépanocytose</i>	22
2 : MANIFESTATIONS BUCCODENTAIRES DE LA DRÉPANOCYTOSE	24
2.1. MANIFESTIONS BUCCALES GÉNÉRALES DES ANÉMIES.....	24
2.1.1. <i>Pâleur cutanéomuqueuse buccale</i>	24
2.1.2. <i>Ictère</i>	25
2.1.3. <i>Glossite</i>	27
2.1.4. <i>Chéillite</i>	29
2.1.5. <i>Candidose buccale</i>	29
2.1.6. <i>Ulcérations buccales</i>	30
2.1.7. <i>Stomatodynies</i>	33
2.1.8. <i>Xérostomie</i>	33
2.2. MANIFESTATIONS BUCCO-DENTAIRES SPÉCIFIQUES DE LA DRÉPANOCYTOSE.....	34
2.2.1. <i>Les caries dentaires</i>	34
2.2.2. <i>Les érosions dentaires</i>	35
2.2.3. <i>Agénésie dentaire (hypodontie)</i>	36
2.2.4. <i>Retard d'éruption dentaire</i>	36

2.2.5. Dyschromies dentaires	36
2.2.6. Malocclusion dentaire	37
2.2.7. Nécrose pulpaire.....	38
2.2.8. Remaniements osseux de la mandibule	41
2.2.9. Anesthésie du nerf alvéolaire inférieur.....	45
2.2.10. Affections de l'articulation temporo-mandibulaire (ATM)	45
3 : RECOMMANDATIONS PRATIQUES CLINIQUES AUTOUR DE DEUX CAS.....	46
3.1. PRISE EN CHARGE ODONTOLOGIQUE DE DEUX ENFANTS DRÉPANOCYTAIRES: ELISSA ET FATOUMATA	46
3.1.1. Cas clinique N°1 et problématiques.....	46
3.1.2. Cas clinique N°2 et problématiques.....	47
3.2. GESTION DU RISQUE INFECTIEUX EN ODONTOLOGIE DU PATIENT DRÉPANOCYTAIRE	49
3.2.1. La susceptibilité aux infections dans la drépanocytose: des mécanismes encore imparfaitement élucidés.....	49
3.2.2. Dépistage et éradication des foyers infectieux.....	50
3.2.3. Antibiothérapie prophylactique dans le cadre des soins : recommandations actuelles.....	50
3.3. GESTION DU RISQUE ANESTHÉSIQUE	51
3.4. PARTICULARITÉ DE LA PRISE EN CHARGE ODONTOLOGIQUE DU PATIENT DRÉPANOCYTAIRE.....	53
CONCLUSION	57
BIBLIOGRAPHIE	58
TABLE DES FIGURES.....	64
TABLE DES TABLEAUX.....	65

Introduction

La drépanocytose est la maladie génétique la plus répandue en France; elle concerne plus de 400 naissances par an en métropole. Elle tire son nom du grec *drepanon* qui veut dire *faucille* correspondant à la forme des hématies observée chez les sujets atteints.

C'est en 1910 qu'a été publiée la première observation faite par le Dr James Herrick, médecin à Chicago, qui rapportait le cas d'un jeune patient de 20 ans souffrant de toux et de fièvre et dont la numération sanguine objectivait une anémie profonde. Le frottis sanguin montrait des hématies inhabituelles ayant la forme de faucille ou de feuille d'acanthé.

Il faudra cependant attendre quarante ans pour que soit établi le mode de transmission génétique par James Neel : les patients homozygotes ont reçu de chaque parent hétérozygote l'allèle muté.

La même année, les travaux de Linus Pauling permettaient d'expliquer l'origine moléculaire de la drépanocytose : l'hémoglobine anormale appelée hémoglobine S (pour *sickle*) remplace l'hémoglobine normale chez les patients homozygotes.

L'origine génétique de la maladie sera par la suite précisée avec l'identification de la mutation sur la séquence nucléotidique, la substitution de l'acide aminé dans la chaîne protéique et les modifications conformationnelles résultantes (Ingram, 1956 – Magnatis, 1978 – Wai Kan, 1980).

La drépanocytose est une maladie systémique c'est-à-dire que tous les organes peuvent être le siège de complications liées à la maladie. Cependant, les manifestations cliniques de la sphère orofaciale liées à cette pathologie restent peu connues des chirurgiens-dentistes.

De plus, il existe dans la littérature scientifique des éléments indiquant que la prise en charge odontologique du patient drépanocytaire présente des spécificités qui ne peuvent être ignorées du praticien.

Ces spécificités sont liées, non seulement, à la vulnérabilité de ces patients en rapport notamment à la susceptibilité accrue aux infections, mais aussi, au caractère paroxystique des manifestations cliniques dont la gestion des facteurs déclenchants est un élément primordial de la stratégie thérapeutique.

Notre travail aura pour objectifs de décrire, d'abord, les principaux mécanismes de la drépanocytose puis de détailler les manifestations buccales pouvant être objectivées chez ces patients et enfin, d'expliquer les recommandations cliniques spécifiques dans la pratique bucco-dentaire à partir de deux cas cliniques.

1 : La drépanocytose

1.1. Définition

La drépanocytose, ou anémie falciforme, est une maladie héréditaire du sang et plus précisément des globules rouges. Elle se traduit par l'apparition d'une hémoglobine pathologique qui se distingue de l'hémoglobine normale par une modification structurale affectant les chaînes polypeptidiques de l'hémoglobine.

Il s'agit d'une hémoglobinopathie génétique autosomale, donc atteignant aussi bien les filles que les garçons, et récessive, donc se manifestant lorsque la personne est porteuse de deux allèles mutés du gène de la maladie¹.

La présence d'une hémoglobine anormale entraîne une modification de la forme des globules rouges, normalement sphérique et biconcave, en une forme pathologique dite en « faucille », à l'origine des manifestations cliniques de la pathologie drépanocytaire.

Selon la combinaison génétique, il existe deux formes de drépanocytose² :

- Les **syndromes drépanocytaires majeurs** regroupant trois formes génétiques principales dont l'élément commun est l'absence d'hémoglobine normale (HbA) dans le globule rouge: homozygotie S/S, hétérozygotie composite S/C et hétérozygotie S/ β 0 ou S/ β +thalassémie.
- La **forme hétérozygote AS** (ex-« trait drépanocytaire ») dans laquelle les patients porteurs de la mutation sont généralement asymptomatiques car le gène normal présent (HbA) suffit pour contrebalancer l'effet du gène malade. Ainsi, la synthèse d'hémoglobine normale par le gène sain empêche la destruction des hématies.

¹ Girot, et Montalembert, « Drépanocytose chez l'enfant »

² Haute autorité de santé, « Syndromes drépanocytaires majeurs de l'adulte », 2010

1.2. Épidémiologie

1.2.1. Dans le monde

La drépanocytose est la maladie génétique la plus répandue: on estime que 50 millions d'individus en sont atteints dans le monde³. Selon l'OMS, 300 000 enfants naissent chaque année avec une anomalie majeure de l'hémoglobine dont la plus fréquente est celle de la drépanocytose⁴.

Elle est particulièrement fréquente en Afrique Noire, dans les Antilles, ainsi qu'en Amérique du Nord et en Amérique du Sud.

1.2.2. En France

La drépanocytose est actuellement la maladie génétique la plus fréquente en France et ne peut donc être ignorée du praticien. Depuis les années 50, les flux migratoires vers l'Europe en provenance d'Afrique subsaharienne ont été à l'origine d'un nombre croissant de cas diagnostiqués.

On peut estimer entre 6000 et 7000 le nombre de sujets atteints de syndrome drépanocytaires majeurs en France, le nombre de cas étant plus important en métropole qu'en Outre-mer.

Chaque année, on dépiste plus de 250 cas de ces syndromes, dont la plupart en Ile-de-France.⁵

Bien que l'on ne dispose pas de chiffre précis, la majorité des cas est diagnostiquée en période néonatale à l'occasion du dépistage du 3^{ème} jour chez les nouveau-nés dont les parents sont originaires de pays « à risque ». Néanmoins, certains nouveaux arrivants peuvent encore être diagnostiqués dans l'enfance à l'occasion d'un syndrome drépanocytaires majeur ou bien plus rarement à l'âge adulte.

1.2.3. Sélection naturelle par le paludisme

La distribution géographique de la mutation HbS est superposable à celle du paludisme. Plusieurs études ont en effet démontré que la mutation HbS présente chez les patients porteurs mais non malade leur conférait une protection contre l'infection à *Plasmodium falciparum*.

³ Arnal, et Giro, « Drépanocytose chez l'adulte »

⁴ Organisation mondiale de la santé, «Rapport sur la drépanocytose», 2006

⁵ Montalembert, « Échanges érythrocytaires chez les patients drépanocytaires »

1.3. Physiopathologie

Le phénotype drépanocytaire s'explique par la présence, au niveau moléculaire, d'une mutation de la séquence du gène codant pour la chaîne β de l'hémoglobine (p.E6V), entraînant, au niveau cellulaire, la déformation des hématies en faucille (« Sickle-cell » en anglais), dont la conséquence au niveau organique est leur occlusion dans les vaisseaux sanguins (crises vaso-occlusives) ainsi que leur destruction prématurée (hémolyse), mécanismes à l'origine des complications de cette maladie.

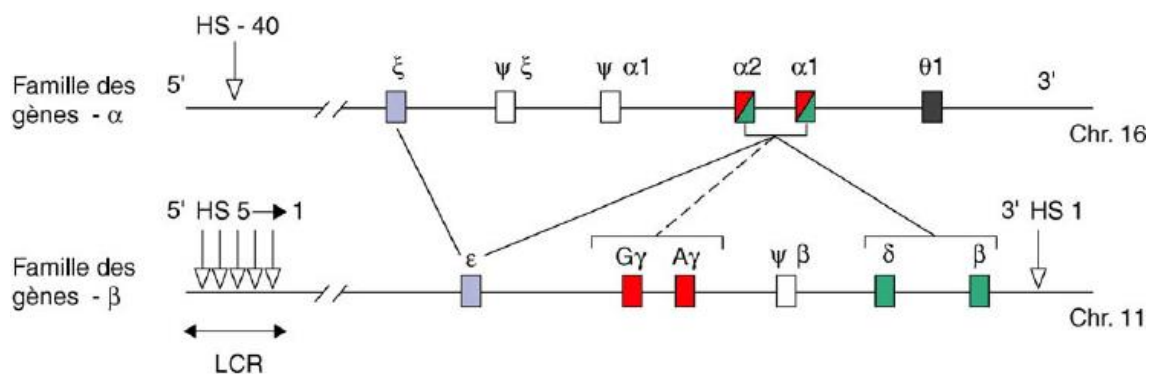
1.3.1. Aspects moléculaires

1.3.1.1. Structure moléculaire de l'hémoglobine normale

Toutes les hémoglobines ont en commun une structure tétramérique composée de deux sous-unités identiques deux à deux issues respectivement des familles de gène α (chromosome 16) et β (chromosome 11). Ces gènes sont disposés, au sein de ces deux familles, de 5' en 3' sur le brin d'ADN, dans l'ordre où ils seront synthétisés au cours du développement (forme embryonnaire, fœtale puis adulte).

La structure intrinsèque de tous les gènes de globine est identique : elle se compose de trois exons et deux introns (fig. 1). Plusieurs de ces gènes sont le produit de duplications, notamment pour les gènes α_1 et α_2 produisant la même protéine (chaîne α) mais aussi pour les gènes $G\gamma$ et $A\gamma$ pour lesquels les produits d'expression protéiques ne diffèrent que par un acide aminé en position 136 (glycocolle et alanine).

Figure 1 : Contrôle génétique des globines humaines au cours du développement



Source : Labie, et Elion, « Bases moléculaires et physiopathologiques des maladies de l'hémoglobine », 2005

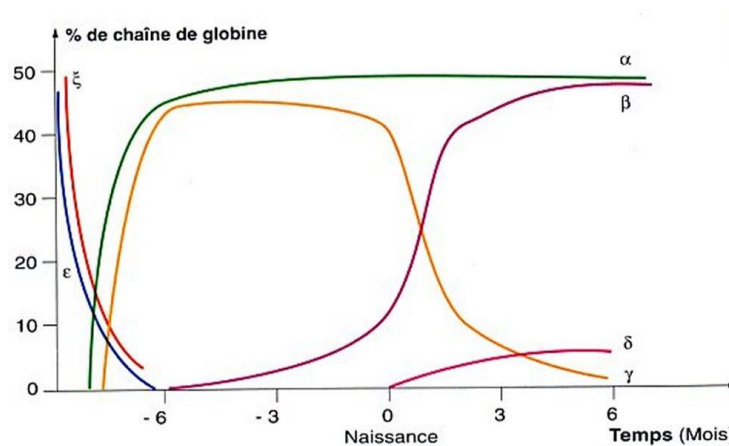
1.3.1.2. Structure de l'hémoglobine normale chez le nouveau-né et l'enfant

La synthèse d'hémoglobine débute dès le stade embryonnaire. Au cours du développement, cette production va subir de nombreux changements non seulement au niveau des organes de l'hématopoïèse, mais, aussi, au niveau de la nature des globines elles-mêmes.

Durant la vie embryonnaire, les globines ζ et ϵ sont synthétisées très précocement au niveau du sac vitellin. Elles sont progressivement remplacées par les globines de la vie fœtale (ζ remplacée par α_1 et α_2 ; ϵ remplacée par $G\gamma$ et $A\gamma$) entre la 6^{ème} et la 8^{ème} semaine de vie. Ces diverses sous-unités constituent les trois hémoglobines de l'embryon: l'hémoglobine Gower 1, l'hémoglobine Gower 2 et l'hémoglobine Portland.

Au stade fœtal, l'hémoglobine F (HbF : $\alpha_2\gamma_2$), détectable à partir de la 5^{ème} semaine, est le constituant hémoglobinique principal. Elle est synthétisée dès les premiers stades de la gestation atteignant, entre la 8^{ème} et la 10^{ème} semaine, un taux de 90 % qui reste ensuite constant jusqu'à la naissance (fig. 2). La sous-unité fœtale γ est en fait constituée par un mélange en proportions variables de deux espèces moléculaires très voisines, produits de deux gènes distincts, les chaînes $A\gamma$ et $G\gamma$.

Figure 2 : Activation séquentielle des globines au cours du développement



Source : Bailly, et al, « SVT T^S », 2012

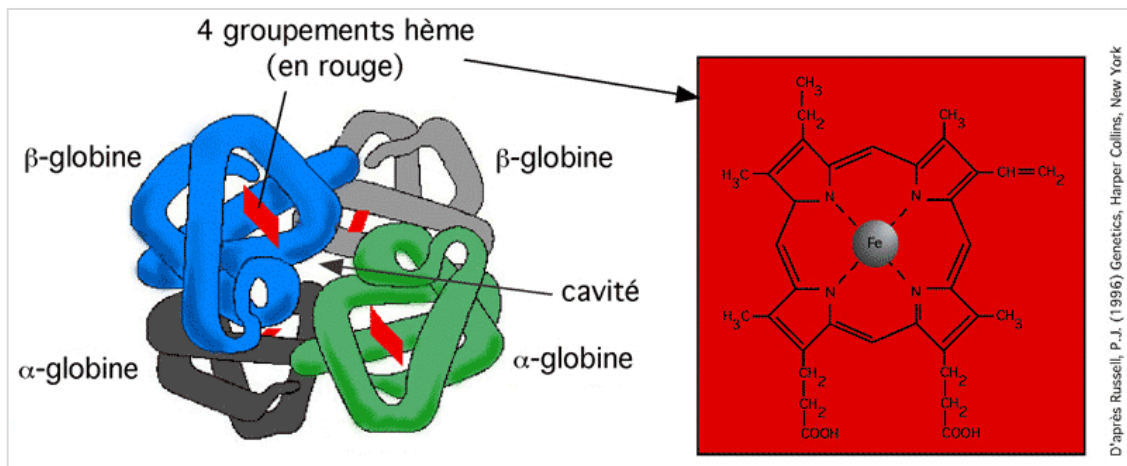
La chaîne β qui était produite à un taux très faible pendant plusieurs mois subit une augmentation brutale peu de temps avant la naissance. Quant à la chaîne δ , sa synthèse, plus tardive, restera toujours faible.

Après la naissance, la transition vers un phénotype adulte se fait entre le 6^{ème} et le 12^{ème} mois de vie où l'hémoglobine A ($\alpha_2\beta_2$) devient majoritaire. L'hémoglobine fœtale (HbF), quant à elle, chute jusqu'à un taux représentant moins d'1% de l'hémoglobine totale.

1.3.1.3. Structure de l'hémoglobine normale chez l'adulte

L'hémoglobine A, dite normale, est le constituant principal du globule rouge permettant d'assurer le transport de l'oxygène présent dans les alvéoles pulmonaires vers les tissus périphériques.

Figure 3 : Structure quaternaire de l'hémoglobine



Source : Russel, « Genetics », 1996

L'hémoglobine A₁ ($\alpha_2\beta_2$) représente plus de 95 % de la totalité des hémoglobines chez l'adulte. Il existe un constituant mineur, l'hémoglobine A₂ ($\alpha_2\delta_2$), exprimé à un taux d'environ 2,5 % dont la synthèse débute dans la période néonatale. L'hémoglobine fœtale quant à elle, n'existe plus qu'à l'état de traces inférieures à 1 %.

Au stade moléculaire, l'hémoglobine adulte se présente comme un tétramère formé par l'association de quatre chaînes polypeptidiques identiques deux à deux: deux chaînes α composées chacune de 141 acides aminés et deux chaînes β de 146 acides aminés.

La structure tertiaire de chaque globine est semblable et se caractérise par la présence de huit segments hélicoïdaux reliés par des segments comportant des coudes (figure 3). Cette conformation donne une structure globuleuse et permet la formation d'une cavité hydrophobe où se place l'hème.

La structure quaternaire résulte de l'association de deux dimères fonctionnels, $\alpha_1\beta_1$ et $\alpha_2\beta_2$, disposés de façon à ce que la sous-unité α_1 soit au contact de la sous-unité β_2 et α_2 de β_1 . Cette disposition particulière permet d'établir des relations étroites entre les chaînes latérales des résidus appartenant aux sous-unités non homologues alors qu'il en existe peu entre sous-unités identiques (fig. III).

La surface externe du tétramère, en contact avec le milieu aqueux ambiant, est tapissée par les chaînes latérales de résidus hydrophiles tandis que les régions internes sont essentiellement occupées par les résidus hydrophobes permettant l'établissement de liaisons (liaisons faibles hydrophobes) assurant la cohérence de la structure.

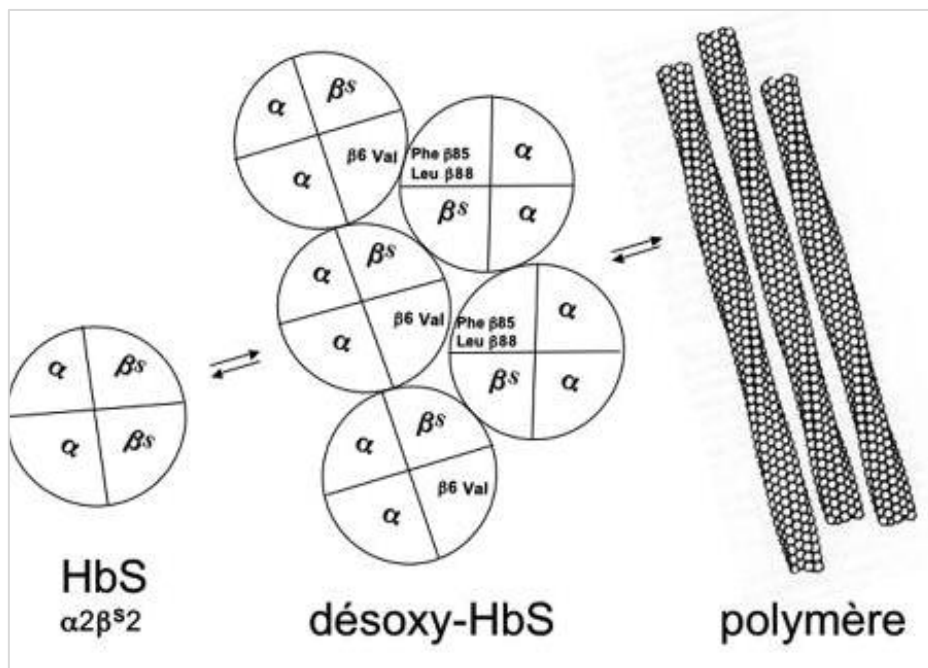
1.3.1.4. Anomalies de l'hémoglobine chez les malades drépanocytaires

1.3.1.4.1. Structure de l'hémoglobine drépanocytaire HbS

L'hémoglobine HbS présent chez les sujets drépanocytaires résulte de la présence d'une mutation sur le gène de la β -globine. Cette mutation, de type substitution, se situe au niveau du deuxième nucléotide du 6ème codon où l'adénine est remplacé par la thymidine (c.17T>A) se traduisant au niveau protéique par la substitution d'un acide glutamique à une valine (p.E6V) modifiant ainsi la conformation native de la chaîne β .

La présence de la valine, résidu hydrophobe, remplaçant l'acide glutamique, résidu hydrophile, entraîne la formation d'une liaison de type hydrophobe entre la valine β_6 sur un tétramère d'HbS ($\alpha_2\beta_2^S$) et des résidus partenaires (phénylalanine 85 et leucine 88) sur la chaîne β d'une autre molécule d'HbS. Ce « point de collage », répété de nombreuses fois, entraîne la création d'une structure cristalline en fibres (fig. 4).

Figure 4 : Mécanisme physiopathologique de base de la drépanocytose



Source : Elion, Laurance, et Lapoumériou, « Physiopathologie de la drépanocytose », 2010

Néanmoins, le processus physiopathologique de la polymérisation de l'HbS n'explique pas l'extrême variabilité d'expression clinique depuis des formes de morbidités sévères voire létales jusqu'à des formes quasiment muettes découvertes de façon fortuite. Des facteurs modulateurs, génétiques et d'environnement, semblent donc intervenir dans la pathogénie de la drépanocytose parmi lesquels ont été identifiés le taux d'expression de l'hémoglobine foétale et la présence concomitante d'une α thalassémie.

- **Le taux d'hémoglobine foétale (HbF)**

L'hémoglobine foétale, persistant à un taux bas après la naissance, est confinée dans une population restreinte de globules rouges matures : les « **cellules F** ». Cette HbF a la particularité d'interrompre la croissance du polymère HbS et l'on constate une corrélation relative mais inconstante entre le taux observé et la gravité de la maladie (un taux élevé laisse espérer une évolution moins sévère). Le taux d'expression d'HbF par ces « cellules F » est extrêmement variable (de 1% à 30 %) et est génétiquement déterminé mais le mécanisme n'est encore que partiellement élucidé. Des séquences de régulations en amont des gènes de globines semblent être impliquées (*locus control region, enhancers, silencers*) et une expression élevée d'HbF est statistiquement associée à l'haplotype⁶ Sénégal et arabo-indien⁶.

Ce phénomène explique également l'absence d'expression de la maladie avant l'âge de 3 mois (sauf carence maternelle profonde en folates ou en fer qui entraîne une diminution rapide de l'HbF au profit de l'HbS).

- **La présence concomitante d'une alpha-thalassémie**

L' α -thalassémie résulte, le plus souvent, de la délétion d'un ou plusieurs allèles du gène α . A l'état hétérozygote et surtout homozygote, elle diminue la concentration intra-érythrocytaire globale d'hémoglobine et, de ce fait, constitue un facteur modulateur négatif (augmentant la polymérisation HbS) susceptible de moduler l'expression clinique.

⁶ Un haplotype drépanocytaire se caractérise par la présence de mutations ponctuelles entraînant le polymorphisme d'un site de restriction. Cinq haplotypes différents, dont quatre en Afrique (Sénégal, Bénin, Bantou et Cameroun) et le cinquième arabo-indien, ont confirmé l'origine pluricentrique de la mutation de l'HbS (Définition de R. Girot, *Drépanocytose*, 2003)

1.3.1.4.2. Autres hémoglobines anormales associées : cas des hétérozygotes composites

Les hétérozygotes composites sont des sujets drépanocytaires présentant des formes génétiquement différentes, principalement les formes SC et S β Thal.

- **Hétérozygotie composite : HbS / HbC**

La mutation à l'origine de l'HbC, à l'instar de l'HbS, affecte le 6^{ème} codon du gène β -globine (p.E6K ; le glutamate est remplacé par la lysine). Elle présente une répartition commune avec celle de l'HbS d'où la prévalence importante de cette hétérozygotie dans toute une partie de l'Afrique, aux Etats-Unis et aux Antilles.

- **Hétérozygotie composite : HbS / β -thalassémie**

Ces sujets sont considérés comme des malades drépanocytaires présentant des phénotypes variables en fonction de la mutation thalassémique en cause : β^0 (absence totale de chaîne β) dont le phénotype est semblable aux sujets HbS/HbS ou β^+ (synthèse de chaîne β mais diminuée) dont le phénotype est moins sévère.

Il existe d'autres génotypes drépanocytaires rares que l'on se contentera de citer : Hb OArab, Hb DPunjab, Hb Korle-Bu...

1.3.2 Aspects cellulaires

A l'état normal, dans le globule rouge, l'hémoglobine est présente à une concentration d'environ 33 g/dl.

Les 270 millions de molécules d'hémoglobine contenues dans chaque hématie sont pratiquement en contact les unes avec les autres, certaines forces répulsives localisées à leur surface les empêchant de polymériser.

Chez le malade drépanocytaire, la modification structurale de l'HbS, dans la configuration désoxygénée, suffit à déplacer cet équilibre vers la polymérisation.

Le globule rouge, déformé par ces structures fibreuses tubulaires prend une forme caractéristique en faucille ou feuille de houx (fig. 5).

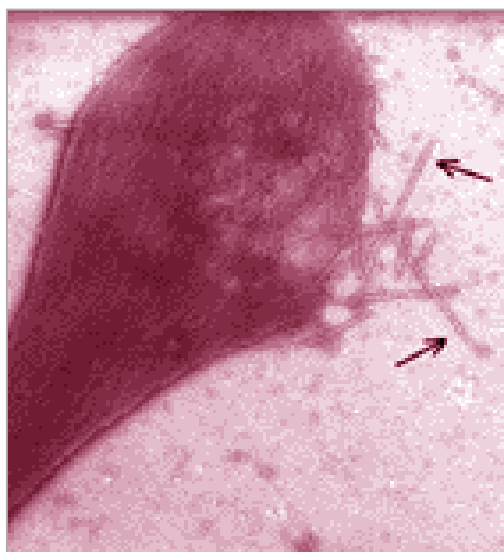
Sous cette forme, le globule rouge, normalement flexible, devient une particule rigide qui a du mal à se déformer lors de son passage dans les capillaires sanguins (fig. 6).

Figure 5 : Globules rouge normal (à droite) et globule rouge drépanocytaire (à gauche) en situation de basse pression d'oxygène



Source : Baczynski, et al., « Drépanocytose : briser le silence ? », 2014

Figure 6 : Image au microscope électronique d'un globule rouge drépanocytaire en situation désoxygénée

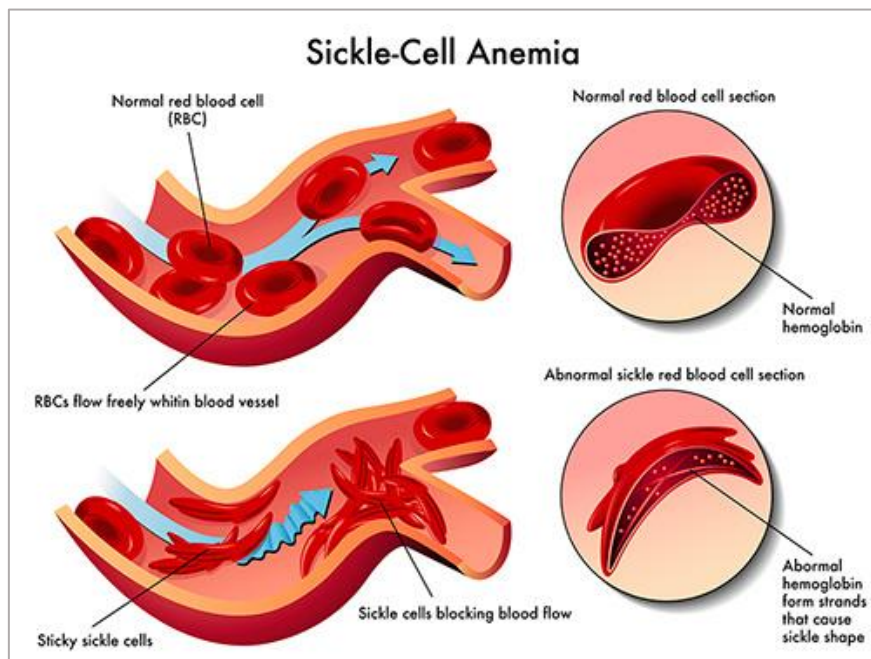


. Source : Barrère, et Wajcman. « Synthèses des connaissances sur la drépanocytose », 2001

Cette configuration pathologique va avoir trois conséquences majeures :

- La diminution de la déformabilité des globules rouges lors de leur passage dans la circulation sanguine et leur capacité à adhérer à l'endothélium, entraîne leur obstruction au niveau des vaisseaux, responsable à long terme de **crises vaso-occlusives** (fig. VII). Ce processus peut se produire dans différentes parties du corps et est favorisé par la déshydratation, le froid et le manque d'oxygène. Ces crises peuvent être très douloureuses.
- La fragilité accrue des hématies entraîne leur destruction précoce au niveau de la rate, avec une durée de vie de 20 jours au lieu de 120 jours, c'est **l'anémie hémolytique (hyperhémolyse)**. L'hémolyse du globule rouge est également responsable de la libération de bilirubine, occasionnant une couleur jaune des yeux, **l'ictère conjonctival**.
- La destruction de la rate (organe immunitaire) par des infarctus tissulaires répétés favorise une **susceptibilité accrue aux infections** chez les drépanocytaires.

Figure 7 : Crises vaso-occlusives



Source : Oluwatobi, « Sickle cell disease », 2015

1.4. Symptomatologie de l'enfant drépanocytaire

L'histoire de la maladie peut schématiquement être divisée en 4 étapes⁷:

La **période néonatale** (0 à 3 mois) : asymptomatique car les hématies contiennent un taux élevé d'hémoglobine foetale qui empêche la falciformation et protège ainsi le nouveau-né.

La **petite enfance** : des manifestations cliniques graves peuvent survenir dès l'âge de 3 mois, et les 5 premières années de vie sont la période où le pronostic vital est clairement mis en jeu. Les complications sont essentiellement la séquestration splénique aigüe, les infections et les crises vaso-occlusives.

L'**adolescence**, pendant laquelle les crises vaso-occlusives osseuses hyperalgiques dominent la symptomatologie.

L'**âge adulte**, où les crises osseuses douloureuses et les syndromes thoraciques aigus sont les principales causes d'hospitalisation.

1.4.1. Circonstances de découvertes

1.4.1.1. Dépistage néonatal

Le dépistage néonatal de la drépanocytose, généralisé à la France métropolitaine en 1999 par l'association française de dépistage et prévention du handicap (AFDPH), identifie, dès la naissance, les enfants atteints d'un syndrome drépanocytaire majeur.

Ce dépistage ciblé concerne les nouveau-nés dont les deux parents sont originaires de « pays à risque ». Il s'inscrit dans le cadre des tests de dépistages néonataux obligatoires du 3ème jour réalisés sur papier buvard. Il consiste en une iso-électrophorèse de l'hémoglobine qui, en cas de tracé anormal, sera confirmée par une étude de l'hémoglobine de l'enfant et de ses deux parents. Le dépistage néonatal permet de diagnostiquer la drépanocytose avant l'apparition des premières complications, afin de débiter, avant l'âge de trois mois, un traitement préventif des infections et d'apprendre aux parents à reconnaître les signes précoces d'une complication grave de la maladie. Ces mesures ont permis de réduire considérablement la mortalité infantile.

1.4.1.2. Diagnostic prénatal

La drépanocytose est une maladie génétique de transmission récessive. Ainsi, un couple d'hétérozygotes a une probabilité de 25% de concevoir un enfant atteint de forme majeure à chaque naissance.

⁷ Habibi, Bachir, et Godeau, « Complications aigües de la drépanocytose »

Ces couples identifiés comme « à risque » disposent de la possibilité de bénéficier d'un diagnostic prénatal (DPN*). Son intérêt est de prévenir la naissance d'un enfant drépanocytaire, du fait de la gravité de la pathologie et de l'absence de traitement curateur, par une interruption thérapeutique de grossesse, lorsque l'enfant à naître est atteint d'une forme sévère, et lorsque les parents le souhaitent.

La consultation de conseil génétique est le préalable indispensable pour identifier le risque d'un couple avec précision et donner les informations nécessaires sur la maladie et la réalisation du DPN et de l'IMG (interruption médicale de grossesse). Celles-ci doivent permettre aux couples de prendre une décision « éclairée ».

1.4.2. Tableau clinique de l'enfant drépanocytaire

Les symptômes de la drépanocytose n'apparaissent qu'après le 3ème mois de vie du fait de la commutation de l'érythropoïèse fœtale vers une érythropoïèse adulte majoritaire.

Les patients hétérozygotes étant asymptomatiques, seuls les patients doubles homozygotes ou hétérozygotes composites sont considérés comme des malades drépanocytaire mais il existe une importante variabilité interindividuelle.

Les signes cliniques de cette maladie se répartissent dans trois principales catégories :

- L'anémie hémolytique chronique;
- Les phénomènes vaso-occlusifs ;
- La susceptibilité extrême à l'infection.

Ainsi, la drépanocytose associe des symptômes chroniques ne mettant pas en jeu le pronostic vital (phase stationnaire) avec des épisodes de décompensation (complications aiguës) nécessitant une prise en charge médicale urgente.

1.4.2.1. L'anémie hémolytique chronique

L'anémie drépanocytaire résulte de la demi-vie plus courte des hématies drépanocytaires de l'ordre de 10 à 12 jours soit dix fois moins qu'une hématie normale. Elle se traduit, cliniquement, par la triade classique chez l'enfant homozygote de moins de 5 ans : pâleur, ictère et splénomégalie. La rate est le siège de micro-infarctus répétés aboutissant à son atrophie.

Les conséquences au long cours de cette anémie sont l'ictère à bilirubine libre⁸ (responsable de lithiase pigmentaire), la dilatation ventriculaire gauche avec hypertrophie septale, un risque accru

* Le diagnostic prénatal consiste à réaliser un prélèvement de matériel fœtal (en tout début de grossesse), sur lequel on recherche la présence ou non de la mutation drépanocytaire, par des techniques de biologie moléculaire.

⁸ Serjeant, « Sickle cell disease »

d'accident vasculaire cérébral⁹, un retard staturo-pondéral et pubertaire d'une durée de 5 ans (la taille finale et la puberté sont néanmoins le plus souvent normales) et une fragilité responsables de difficultés scolaires.

Cette anémie est susceptible de s'aggraver brutalement :

- Par **séquestration splénique aiguë** : il s'agit d'un accident imprévisible constitué par l'obstruction des capillaires veineux spléniques par les hématies falciformes alors que le débit artériel intrasplénique est conservé. Le tissu conjonctif splénique étant lâche, il en résulte une séquestration d'un important volume sanguin.
- Cet évènement, potentiellement létal, concerne jusqu'à 30 % des enfants avant l'âge de 5 ans¹⁰.
- Par **hémolyse aiguë** : le déficit en glucose 6-phosphate déshydrogénase (prévalence élevée dans la population africaine), l'hémolyse auto-immune et les accidents transfusionnels peuvent en être la cause.
- Par **érythroblastopénie** : elle est principalement due à la primo-infection par le parvovirus B19 très fréquente chez les enfants entre 5 et 10 ans.

La carence en fer et en folates, le saturnisme et l'hypersplénisme sont des facteurs d'aggravation progressive de l'anémie drépanocytaire.

1.4.2.2. Les évènements vaso-occlusifs

Les crises vaso-occlusives sont la conséquence d'une obstruction de la circulation sanguine par les hématies falciformes, provoquant une ischémie du territoire d'aval. Cette ischémie est à l'origine de douleurs qui constituent la plainte principale du patient drépanocytaire. Les circonstances favorisant la falciformation sont principalement celles qui provoquent soit une hypoxie, soit une déshydratation soit les deux (forte chaleur, froid, infection, stress...).

La crise osseuse, la crise abdominale et le syndrome thoracique aigu sont les trois principales manifestations des crises vaso-occlusives chez l'enfant :

- La **crise osseuse** peut se manifester par un syndrome pieds-mains (œdème douloureux des extrémités), une atteinte des os longs (toutes les localisations étant possibles) avec une douleur très importante à type de broiement, des crises vertébrales (contracture paravertébrale) ainsi que des crises thoraciques (douleur des côtes et du sternum, dyspnée favorisant l'hypoxie).

⁹ Miller, et al., « Prediction of adverse outcomes in children with sickle cell disease »

¹⁰ Emond, et al., « Acute splenic sequestration in homozygous sickle cell disease : natural history and management »

- La **crise abdominale** concerne les organes intra-péritonéaux et le péritoine. La douleur apparaît de manière progressive puis se généralise à l'ensemble de l'abdomen et elle s'accompagne d'un iléus réflexe évocateur (météorisme abdominal, arrêt des matières et des gaz).
- Le **syndrome thoracique aigu** (STA) constitue la principale manifestation vaso-occlusive pulmonaire. Elle se caractérise par l'association d'une fièvre, de symptômes respiratoires (toux, tachypnée et douleur thoracique) ainsi qu'un infiltrat pulmonaire sur la radiographie de thorax. Le STA est souvent associé ou dû à une infection pulmonaire bactérienne (*Sp pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* ou *Chlamydia pneumoniae*) mais d'autres étiologies ont été identifiées comme l'embolie graisseuse ou l'hypoventilation alvéolaire.

La prise en charge médicale du syndrome thoracique aigu est une urgence vitale. Les principales causes de décès sont l'insuffisance respiratoire, l'hypovolémie, l'hémorragie cérébrale et les convulsions.

La répétition des crises vaso-occlusives peut entraîner l'apparition de symptômes chroniques liés aux lésions séquellaires des différents organes touchés : infarctus osseux (douleurs chroniques), hépatomégalie, insuffisance rénale, insuffisance cardiaque, etc.

1.4.2.3. Les infections chez l'enfant drépanocytaire

La falciformation et la stase sanguine entraînent, au niveau splénique, la formation de shunts court-circuitant la présentation des micro-organismes au système phagocytaire caractérisant l'**asplénie fonctionnelle**. Par ailleurs, il a été montré une baisse du complément sérique chez les patients drépanocytaires à l'origine d'une diminution de l'activation des polynucléaires neutrophiles¹¹. Ces processus ont pour conséquence l'apparition d'un déficit immunitaire contre les germes encapsulés comme *Streptococcus Pneumoniae* et *Haemophilus Influenzae* ainsi que les infections à salmonelles. Selon Barrett-Connor, le risque de méningite à *Streptococcus pneumoniae* est cinq cent fois supérieur chez l'enfant drépanocytaire que dans la population générale¹²; les méningites à pneumocoques sont responsables de la mortalité importante des infections à pneumocoques : 24 % avant 3 ans. La sévérité du pronostic tient, non seulement, au développement actuel de la résistance du pneumocoque à la pénicilline, mais, en outre, au caractère foudroyant de ces infections surtout dans les deux premières années de vie.

¹¹ Larcher, et al., « Defective yeast opsonisation and deficiency of complement in sickle cell disease »

¹² Barrett-Connor, « Bacterial infection and sickle cell anemia : an analysis of 250 infections in 166 patients and a review of the literature »

Les infections à salmonelle sont responsables de l'ostéomyélite aiguë, complication classique et grave de l'enfant drépanocytaire. Cependant, sa prévalence est beaucoup plus élevée dans les pays en développement où l'hygiène précaire favorise ces infections alors qu'elle est devenue rare dans les pays industrialisés.

Dans une étude de 1979-1981, Zarkowsky rapportait que, sur 178 bactériémies survenues en deux ans dans une population de 3451 patients drépanocytaires, le pneumocoque était le premier agent pathogène identifié (67 % avant 6 ans), les salmonelles étaient en deuxième position (associées à une ostéomyélite dans 77% des cas) et *Haemophilus Influenzae* arrivait en troisième position¹³.

Néanmoins, ces données font partie des grandes séries antérieures à la mise en place des mesures préventives vis-à-vis du pneumocoque.

Ainsi, la prophylaxie systématique par la pénicilline et la vaccination antipneumococcique ont diminué le risque d'infections graves et des pneumonies à pneumocoque. Une étude américaine de Vichinsky a mis en évidence que *Chlamydia pneumoniae* et *Mycoplasma pneumoniae* étaient actuellement les deux agents bactériens les plus fréquemment rencontrés dans les infections pulmonaires¹⁴.

Il est important de noter que l'infection est un facteur déclencheur important de crises vaso-occlusives et entraîne l'installation d'un cercle vicieux entre l'infection et la crise drépanocytaire. Ainsi, une infection même banale d'origine virale chez le nourrisson peut déclencher brusquement une séquestration splénique aiguë ou subaiguë.

1.4.3. Diagnostic biologique de la drépanocytose

La numération formule sanguine montre des signes constants mais non spécifiques :

Une anémie d'intensité variable (6-10 g/dl), normocytaire normochrome et régénérative (synthèse de réticulocytes réactionnelle). Elle peut être microcytaire en cas d'association avec une carence martiale ou une α -thalassémie. Au cours d'une crise vaso-occlusive, le taux d'hémoglobine peut chuter jusqu'à 4-5 g/dl

Le frottis sanguin révèle des érythrocytes anormaux (drépanocytes) parfois associés à d'autres anomalies morphologies (anisocytose, poïkilocytose,...).

Le diagnostic biologique spécifique consiste en la mise en évidence de l'hémoglobine S par électrophorèse de l'hémoglobine à pH alcalin. Chez le nouveau-né, du fait de la présence de l'HbF, on utilisera la technique d'isoélectrofocalisation.

¹³ Zarkowsky, et al., « Bacteremia in sickle hemoglobinopathies »

¹⁴ Vichinsky, et al., « Causes and outcomes of the acute chest syndrome in sickle cell disease »

1.5. Prise en charge thérapeutique de l'enfant drépanocytaire

Les modalités de la prise en charge de la maladie chez l'enfant consistent à prévenir au mieux les infections graves, de soulager la douleur en période de crise, de prendre en charge les complications et surtout d'éviter leur survenue. Il est donc important que l'enfant drépanocytaire soit pris en charge par une équipe spécialisée, et ce le plus rapidement possible après la naissance.

1.5.1. Prise en charge des complications de la maladie

1.5.1.1. Prise en charge des crises vaso-occlusives

La prise en charge **préventive** des crises vaso-occlusives repose sur la prévention des situations favorisant la falciformation :

- Les situations de **déshydratation** : forte chaleur, efforts, infections avec fièvre élevée,...
- Les situations **d'hypoxie** : infections, anesthésie générale, altitude, effort prolongé, insuffisance respiratoire (asthme,...)

La prise en charge **thérapeutique** des crises vaso-occlusives de l'enfant repose sur deux éléments : l'antalgie et l'hydratation.

La douleur doit être prise en charge précocement, dès l'arrivée aux urgences, avant tout autre traitement. L'attitude recommandée consiste en l'administration de nalbuphine (morphinique) 0.4mg/kg en intrarectal puis une antalgie par paracétamol (15mg/kg/6h) per os associé à l'administration orale d'anti-inflammatoires.

L'hydratation intraveineuse est primordiale et se réalise à l'aide d'un soluté standard (100mL/kg/j sans dépasser 3 L/24h).

L'oxygénothérapie nasale est indiquée dans les crises vaso-occlusives sévères.

En cas de crise vaso-occlusives modérée, la prise en charge antalgique à domicile repose sur le paracétamol per os et l'hydratation abondante. On pourra augmenter le pallier d'antalgique (codéine) si l'enfant n'est pas soulagé.

La prise en charge du syndrome thoracique aigue est plus spécifique et repose, non seulement, sur des mesures prophylactiques comme la spirométrie incitative, le monitoring cardio-respiratoire, une sédation adéquate ainsi qu'un traitement par hydroxyurée (épisodes récidivants) mais aussi sur un traitement curatif comprenant une hydratation abondante et contrôlée, un traitement antalgique adapté et évalué de façon pluriquotidienne, une double antibiothérapie par β -lactamine et macrolide et une oxygénothérapie quasi-systématique.

1.5.1.2. Prise en charge de l'anémie

L'anémie chronique est souvent bien tolérée en raison de la diminution de l'affinité de l'HbS pour l'oxygène par rapport à l'HbA et ne constitue donc pas en soi une indication à la transfusion même avec un taux inférieur à 7 g/dl.

On recommande donc la supplémentation en acide folique dès l'âge de 3 mois ainsi que des conseils nutritionnels et une hydratation abondante. La splénectomie ne sera envisagée qu'en cas d'hypersplénisme avec anémie réfractaire aux transfusions itératives.

Le traitement de l'anémie aiguë repose sur la transfusion en urgence avec pour objectif un taux d'hémoglobine à 10,5 g/dl.

1.5.1.3. Prise en charge des infections chez l'enfant drépanocytaire

Cette prise en charge repose sur le traitement curatif de l'épisode infectieux mais surtout de la mise en place de mesures prophylactiques dès la naissance.

1.5.1.3.1. Prophylaxie infectieuse

La prévention de l'infection par le pneumocoque occupe une place centrale dans la prise en charge thérapeutique de l'enfant drépanocytaire.

Cette prophylaxie repose sur deux mesures : l'administration de pénicilline V dès l'âge de 4 mois¹⁵ pour une période d'au moins 5 ans (l'arrêt est affaire de spécialistes) mais aussi sur la vaccination antipneumococcique des nourrissons (vaccin 7 valents conjugués Prevenar®). Les enfants doivent également bénéficier de vaccinations supplémentaires, notamment contre le virus de la grippe, l'hépatite B, et le méningocoque en plus des vaccins habituels. Chez l'enfant plus grand, les rappels des vaccins sont nécessaires pour que la protection vaccinale soit optimale.

Le dépistage systématique du VIH, de l'hépatite B et de l'hépatite C est également primordial en raison de la provenance des patients de régions de forte endémie et des transfusions répétées.

1.5.1.3.2. Traitement des infections

Le traitement curatif devant un malade drépanocytaire fébrile repose sur une antibiothérapie à dose méningée couvrant le spectre des pneumocoques de sensibilité diminuée, d'*Haemophilus Influenzae* type b et des salmonelles. Ainsi, un épisode fébrile chez un nourrisson drépanocytaire impose la mise en place urgente d'un traitement parentéral antipneumococcique.

¹⁵ Cober, et Phelps. « Penicillin prophylaxis in children with sickle cell disease »

De même, il faudra systématiquement évoquer le diagnostic de paludisme devant une fièvre chez un patient originaire d'une zone d'endémie d'autant plus si elle est associée à une anémie.

1.5.2. Traitement de fond de la drépanocytose

Depuis la découverte de l'origine « moléculaire » de la drépanocytose par Pauling, la recherche d'un traitement spécifique n'a cessé d'être l'objet de recherches. Certaines thérapeutiques, comme l'hydroxyurée ou l'allogreffe de cellules souches, ont déjà vu le jour tandis que d'autres sont encore au stade d'évaluation clinique.

- **L'hydroxyurée**, choisie initialement pour sa capacité à réactiver la synthèse d'HbF¹⁶, s'est avérée être capable d'agir par le biais d'autres mécanismes. Ce traitement est le premier ayant permis de réduire la fréquence des crises douloureuses et d'augmenter l'espérance de vie. Elle pourrait aussi réduire significativement l'anémie sévère chez l'enfant.
- **Les échanges transfusionnels**, visent à remplacer les globules rouges falciformes de la personne drépanocytaire par des globules rouges normaux provenant de donneurs de sang sains. Ce traitement est proposé lorsque l'hydroxyurée n'est pas assez efficace, ou lorsque la maladie se complique d'un rétrécissement des vaisseaux qui irriguent le cerveau (vasculopathie cérébrale)^{17 18}.
- **L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques** est le seul traitement curatif actuellement disponible qui permet de guérir définitivement la maladie. La transplantation de moelle osseuse consiste d'abord à détruire la moelle osseuse du sujet drépanocytaire (par de la chimiothérapie) puis à remplacer celle-ci par une moelle saine prélevée chez un donneur HLA compatible. La greffe permet actuellement d'obtenir la guérison dans 90% des cas¹⁹. Elle est réalisée, en règle générale, à partir d'un frère ou d'une sœur compatible. Dans certains cas, lorsqu'un nouveau-né est attendu dans la famille d'un enfant drépanocytaire, on propose de prélever à la naissance le sang de cordon. Ce sang est riche en « cellules souches hématopoïétiques », cellules qui peuvent être utilisées, tout comme la moelle osseuse pour une greffe, si le nouveau-né est HLA identique et non malade²⁰.

¹⁶ Wong, et al., « Update on the use of hydroxyurea therapy in sickle cell disease »

¹⁷ Beverung, et al., « Health-related quality of life in children with sickle cell anemia : impact of blood transfusion therapy »

¹⁸ DeBaun, et al., « Controlled trial of transfusions for silent cerebral infarcts in sickle cell anemia »

¹⁹ Lucarelli, et al., « Allogeneic cellular gene therapy in hemoglobinopathies - evaluation of hematopoietic stem cells transplantation in sickle cell anemia »

²⁰ Nosakhare Bazuaye, et al., « First successful allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for a sickle cell disease patient in a low resource country (nigeria) : a case report »

- La **thérapie génique**, suscite, actuellement de nombreux espoirs de guérison²¹. Le but de cette technique prometteuse est de "**greffer**" un **gène sain de la bêta-globine dans les cellules souches hématopoïétiques des drépanocytaires**. Des essais encourageants ont été réalisés sur des modèles animaux de la maladie. Philippe Leboulch²², Yves Beuzard et Marina Cavazzana, chercheurs à l'INSERM, ont appliqué ce type de thérapie à deux patients souffrant de bêta-thalassémie, une maladie proche de la drépanocytose touchant aussi l'hémoglobine. Le premier patient, traité en 2007, n'a plus besoin de transfusion sanguine et sa qualité de vie s'est donc considérablement améliorée.

²¹Amrolia, et al., « Therapeutic challenges in childhood sickle cell disease. part 1 : current and future treatment options »

²²Persons, « Hematopoietic stem cell gene transfer for the treatment of hemoglobin disorders »

2 : Manifestations buccodentaires de la drépanocytose

L'anémie constitue l'un des principaux symptômes de la drépanocytose. Elle peut se manifester au niveau buccal par certaines lésions pouvant être dues à l'anémie elle-même mais le plus souvent elles se rapportent à son étiologie. Il est donc important pour le praticien de savoir reconnaître les principales manifestations orales des anémies.

Par ailleurs, certaines pathologies buccales semblent être plus fréquentes chez les malades drépanocytaires et nécessitent une attention particulière.

Enfin, il existe des spécificités de certaines complications de la drépanocytose au niveau de la sphère orale, notamment les crises vaso-occlusives mandibulaires.

2.1. Manifestions buccales générales des anémies

2.1.1. Pâleur cutanéomuqueuse buccale

La structure histologique de la muqueuse buccale se compose d'un épithélium pavimenteux stratifié très peu ou pas kératinisé reposant sur un tissu conjonctif lâche constitué de fibres de collagène, de fibres élastiques, de cellules fibroblastiques ainsi que de nombreux vaisseaux.

Cet épithélium est séparé du chorion par l'intermédiaire d'une membrane basale où se situent les mélanocytes : il s'agit de cellules claires présentant des prolongements cytoplasmiques (dendrites) s'insinuant entre les cellules de l'épiderme et par lesquels les mélanosomes chargés de mélanine transitent vers la surface de l'épiderme. Ces dendrites étant présents en quantité très faible au niveau de cette muqueuse, la pigmentation est quasi-inexistante (muqueuse transparente).

Cette particularité explique que le taux d'hémoglobine dans le sang est directement responsable de la couleur de la muqueuse buccale. Lorsque celui-ci est normal (supérieur à 12 g/dl pour les femmes et 13g/dl pour les hommes), celle-ci présente une couleur rouge ou rosée.

A l'inverse, chez un patient anémique, ce taux est abaissé et la muqueuse apparaît pâle. Cette pâleur du revêtement buccal constitue le seul signe commun à toutes les anémies. Il peut être parfois difficile pour le praticien de le mettre en évidence mais il convient de systématiquement le rechercher lors de tout examen stomatologique d'autant plus s'il existe d'autres signes d'appels ou de facteurs de risques d'anémie.

Cette pâleur est particulièrement bien visible au niveau du plancher buccal, de la langue et du palais souple (figure 8).

2.1.2. Ictère

L'ictère est caractérisé par la coloration jaune et diffuse des téguments. Dans le cadre d'une anémie, l'ictère résulte de la présence en excès dans le plasma de bilirubine libre, produit de la dégradation de l'hémoglobine libérée lors de l'hémolyse des globules rouges (hémolyse tissulaire). L'accumulation de cette bilirubine dans les tissus entraîne l'apparition d'un ictère lorsque la bilirubinémie dépasse le seuil de 40ng/ml et la sévérité de l'ictère est proportionnelle à l'augmentation de la bilirubine libre plasmatique

Au niveau de la muqueuse orale, l'ictère se situe préférentiellement au niveau de la jonction entre le palais dur et le palais mou (figure 9) ainsi qu'au niveau de la face ventrale de la langue et des joues en raison de l'affinité de la bilirubine pour les fibres élastiques²³.

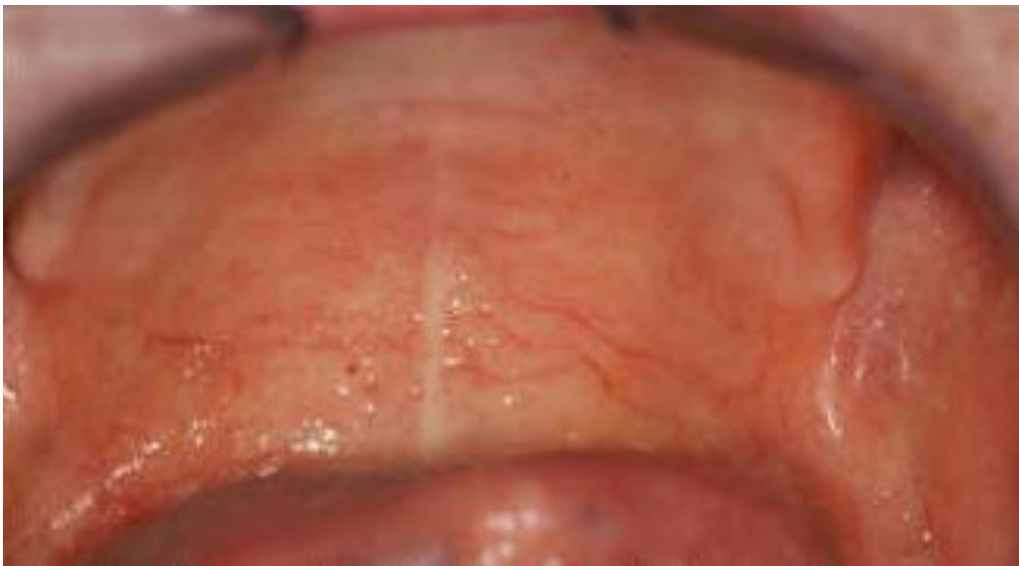
²³ Gomez, et al. « Yellowish lesions of the oral cavity : suggestion for a classification ».

Figure 8 : Pâleur de la muqueuse orale au niveau gingival



Source : Horbachevsky Ternopil State Medical University. « Differential diagnosis of diseases of the oral mucosa and lips in children (viral, bacterial, allergic in nature and somatic diseases) », 2015

Figure 9 : Ictère à la jonction entre le palais mou et le palais dur



Source : Gomez et al. « Yellowish lesions of the oral cavity : suggestion for a classification », 2007

2.1.3. Glossite

La particularité de la muqueuse linguale tient à la présence à sa surface des papilles gustatives. Ces structures, responsables de l'aspect rugueux de la langue, sont sensibles aux agents pathogènes ou aux troubles systémiques tels que l'anémie.

La glossite correspond à l'inflammation aiguë ou chronique de la langue : elle apparaît gonflée, érythémateuse et douloureuse avec notamment des sensations de brûlures. Elle peut s'accompagner d'une destruction des papilles filiformes et donner à la langue un aspect lisse, vernis et brillant constituant la glossite atrophique.²⁴

L'examen clinique constitue un temps essentiel et permet d'identifier l'atrophie linguale qui s'observe volontiers au niveau de la face dorsale de la langue bien que d'autres localisations peuvent être retrouvées.

Il est important pour le praticien, devant toute glossite, d'évoquer le diagnostic de candidose buccale et d'en rechercher les signes d'autant plus que l'anémie carencielle favorise le développement de *Candida albicans* (voir plus bas).

La glossite atrophique constitue un signe non spécifique d'anémie et est surtout présente dans les anémies carencielles (ferriprive ou carence en vitamine B12). Elle serait due, dans le cas de l'anémie ferriprive, à la diminution de l'activité des peroxydases salivaires et donc à la diminution de la protection de la muqueuse buccale contre les radicaux libres (fig. 10).

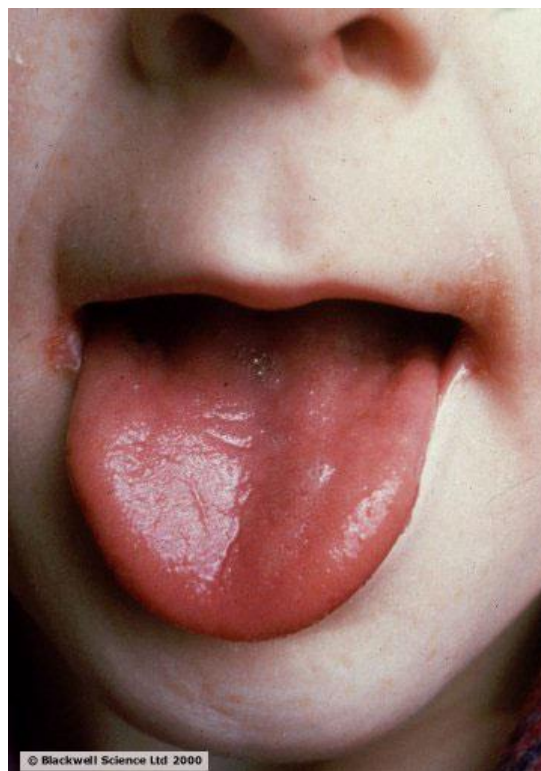
Elle doit être bien différenciée de la stomatite géographique (fig. 11) dans laquelle les zones d'atrophies linguales sont surmontées d'un liseré circiné blanchâtre en périphérie des zones érythémateuses²⁵.

Une forme particulière, la glossite de Hunter, est caractéristique de l'anémie de Biermer (carence en vitamine B12) et se traduit, en plus de l'aspect typique de glossite, par l'apparition de petites taches rouges voire de vésicules sur les bords de la langue devenant douloureux au contact d'aliments acides ou épicés.

²⁴ Chi, *et al.*, « Oral manifestations of systemic disease »

²⁵ Madrid, *et al.*, « Rares mais rebelles affections de la muqueuse buccale »

Figure 10 : Glossite atrophique (aspect de « *smooth tongue* ») associée à une chéilite angulaire dans un contexte d'anémie ferriprive



Source : Miles Allison, « Smooth tongue in iron deficiency », 2000

Figure 11 : Stomatite géographique



Source : Kosinski et al., « La langue géographique », 2009

2.1.4. Chéilite

La chéilite correspond à une inflammation pouvant toucher les lèvres, le bord libre des lèvres (zone « vermillon ») ou la face externe cutanée de la muqueuse labiale. Elle se traduit cliniquement par l'apparition d'une douleur lors de l'ouverture de la bouche ou de l'alimentation, d'un gonflement, d'une sensation de brûlure ou d'un prurit mais elle peut aussi se manifester de façon chronique par la présence de fissures ou de croûtes.

La chéilite peut s'observer dans les anémies carentielles liées au déficit en fer ou en vitamine B12. Il s'agit le plus souvent d'une forme particulière, la chéilite angulaire (fig. 12). Elle correspond à l'inflammation de la commissure des lèvres caractérisée par la présence de lésions fissurées squameuses et de croûtes sur fond érythémateux.

Le traitement comprend un traitement symptomatique par l'application d'une crème à base de dérivé stéroïdes ainsi qu'un traitement étiologique par correction de la carence nutritionnelle (apport de fer per os ou injection de vitamine B12).

2.1.5. Candidose buccale²⁶

La candidose buccale correspond à l'infection opportuniste de la muqueuse orale par des champignons de type levure du genre *Candida* dont l'espèce *albicans* est responsable de la grande majorité des cas. Ce germe, présent à l'état saprophyte au niveau des muqueuses digestives et génitales, acquiert son pouvoir pathogène en présence de facteurs favorisant son développement (immunodépression, conditions locales, etc.).

Les carences en fer, en vitamine B12 ou B9 (acide folique) ont été identifiées comme des facteurs favorisant la prolifération de *Candida albicans*. Certaines études ont montré que la diminution du taux de lymphocytes dirigés contre les antigènes de *Candida albicans* chez des sujets carencés en fer était statistiquement associée à l'augmentation de la fréquence de ce germe dans la cavité orale²⁷. Ces données suggèrent que la carence martiale, en diminuant la réponse immunitaire à médiation cellulaire, favorise le développement de l'infection à *Candida*.

La perte de l'intégrité épithéliale, conséquence du déficit en fer, semble également favoriser l'infection fongique²⁸.

Le diagnostic de la candidose orale repose sur l'examen clinique qui recherche les lésions évocatrices :

²⁶ Ng, « Prise en charge de patients atteints de candidose buccale »

²⁷ Paillaud, et *al.*, « Oral candidiasis and nutritional deficiencies in elderly hospitalised patients »

²⁸ Tarçın, « Oral candidosis: aetiology, clinical manifestations, diagnosis and management »

- La **perlèche** correspondant à l'inflammation des commissures labiales apparaissant alors rouges et fissurées ;
- La **glossite** correspondant à l'inflammation de la langue apparaissant rouge et décapillée ;
- La **stomatite érythémateuse** correspondant à l'inflammation de la muqueuse du palais et des gencives apparaissant rouge, vernissée et brillante. Elle s'accompagne la plupart du temps d'une xérostomie, d'une sensation de cuisson, d'un goût métallique ainsi que d'une douleur diffuse.
- Le **muguet** correspondant à l'apparition d'un érythème recouvert d'un enduit blanchâtre non adhérent à la surface interne des joues.

Le traitement de la candidose buccale dans le cadre d'une anémie repose sur l'instauration d'un antifongique d'action locale pendant 1 à 3 semaines associé à la correction des carences nutritionnelles.

2.1.6. Ulcérations buccales^{29, 30}

L'**ulcération buccale** se définit comme une perte de substance profonde intéressant l'épiderme ainsi que la totalité des couches du derme (superficielle, moyenne et profonde) de la muqueuse orale. Ces ulcérations de la cavité orale peuvent résulter de carences nutritionnelles, notamment la carence en fer, et constituer un signe d'appel d'anémie.

Plusieurs hypothèses physiopathologiques tendent à expliquer la raison de cette prédisposition aux ulcérations aphteuses chez ces patients carencés en fer ou en vitamine B12 :

La barrière muqueuse, au niveau de sa partie **non kératinisée**, est fragilisée par l'atteinte de l'intégrité épithéliale ;

Le taux de lymphocytes CD4 est diminué avec augmentation du rapport CD8/CD4 et relargage du facteur nécrotique TNF- α responsable de la destruction épithéliale.

Ces lésions se manifestent le plus souvent sous la forme d'**ulcérations buccales récidivantes** (ou stomatite aphteuse récurrente) dont il existe trois formes cliniques distinctes : aphtes mineurs, majeurs et herpétiformes.

La forme **aphteuse mineure** (fig. 13) est la plus fréquemment rencontrée (80% des cas) dans les anémies par carence nutritionnelle: les aphtes peuvent se présenter de manière isolée ou multiple (jusqu'à 20 ulcères) affectant uniquement la muqueuse non kératinisée (face interne des joues, le palais souple, le plancher de la bouche et les gencives non attachées) et souvent le dos de la langue.

²⁹ Sumathi, et al., « Significance of ferritin in recurrent oral ulceration »

³⁰ Clark, « Comment dois-je traiter un patient atteint d'ulcères aphteux? »

A l'examen clinique, ces lésions, généralement de 2 à 3 mm de diamètre, sont de forme arrondie avec une base grise ou jaunâtre entourée d'un halo érythémateux. L'évolution typique est la persistance de ces aphtes pendant une durée de 5 à 15 jours puis leur guérison spontanée sans cicatrice résiduelle.

Les **aphtes géants** et **herpétiformes** se rencontrent moins fréquemment dans le cadre d'une anémie. Ils se caractérisent, pour le premier, par la présence de lésions ulcéreuses de taille supérieure à 1 cm et, pour le second, par des lésions ressemblant aux ulcères de l'herpès bien qu'il n'y ait pas de corrélation avec le virus HSV.

La prise en charge de la stomatite aphteuse récidivante repose sur la correction du déficit nutritionnel ainsi qu'un traitement symptomatique par des bains de bouche à base de chlorhexidine voir des corticostéroïdes locaux en cas d'ulcérations sévères.

Figure 12 : Chéilite angulaire (anémie ferriprive)



Source : Stoopler, Nadeau, et Sollecito, «Comment dois-je traiter un patient atteint de chéilite angulaire? » , 2013

Figure 13 : Aftose mineure (anémie ferriprive)



Source : Clark, « Comment dois-je traiter un patient atteint d'ulcères aphteux? », 2013

2.1.7. Stomatodynies

Les stomatodynies aussi appelées « *burning mouth syndrome* » se définissent comme un ensemble de sensations douloureuses ou gênantes sans cause locale retrouvée à l'examen buccal.

Ces manifestations correspondent à des paresthésies buccales psychogènes se traduisant par des sensations désagréables telles que des picotements, des fourmillements, des brûlures survenant de façon spontanée et pouvant devenir intolérable pour les patients au quotidien.

Une majorité des patients souffrant de ce syndrome souffrent également de troubles anxieux ou dépressifs considérés par certains comme une conséquence et par d'autres comme une cause.

On distingue, au sein de cette affection, les stomatodynies de cause locale (secondaire à une candidose, allergie, etc.), les stomatodynies de cause générale et les stomatodynies idiopathiques. Les anémies, surtout carencielles sont des causes de stomatodynies de cause générale³¹.

La douleur se localise typiquement au niveau du bout de la langue et l'examen clinique peut retrouver d'autres signes buccaux d'anémie ou de carence permettant d'étayer le diagnostic.

La prise en charge repose essentiellement sur un traitement antalgique classique associé à la correction de l'anémie.

2.1.8. Xérostomie

La xérostomie se traduit par une bouche sèche conséquence de l'insuffisance du débit salivaire (hyposialie). De nombreuses pathologies peuvent en être la cause notamment le syndrome de Goujerot-Sjogren, l'infection à VIH, de nombreux traitements médicamenteux (antiparkinsonien, antihypertenseurs,...) la chimiothérapie, la radiothérapie, ainsi que l'anémie.

Comme nous l'avons vu plus haut, la carence en fer entraîne une diminution de la synthèse des peroxydases salivaires et donc une baisse de la sécrétion salivaire. Dans une étude de 2014, Kotha et *al.* ont montré qu'il existait une relation statistiquement significative entre anémie et présence d'une xérostomie (75% des patients anémique avaient une xérostomie; $p=0,04$)³².

Lorsque cette xérostomie persiste, elle peut favoriser la survenue d'infections de la cavité orale, de lésions parodontales ainsi que de caries.

³¹ Pinto, Sollecito, DeRossi, « Burning mouth syndrome »

³² Kotha, et Sudhakareddy, « Correlation of anemia, xerostomia and its association with candidal colonization among postmenopausal women of different socioeconomic status in patients attending dental school in south india »

2.2. Manifestations bucco-dentaires spécifiques de la drépanocytose

Tous les organes peuvent être le siège de complications liées à la présence des cellules falciformes : les complications du système cardiovasculaire, pulmonaire et neurologique ont fait l'objet de nombreuses recherches et sont connues de la plupart des praticiens tandis que les complications de la sphère ORL, odontologique et maxillo-faciale sont peu connues des professionnels de santé et notamment des chirurgiens-dentistes.

Ceux-ci ont pourtant un rôle important à jouer dans la promotion de l'hygiène dentaire ainsi que dans l'amélioration de la qualité de vie de ces patients plus exposés aux risques infectieux et aux affections parodontales³³.

L'objectif de cette partie est d'exposer les complications dentaires les plus importantes à connaître chez un patient drépanocytaire en s'appuyant sur les données les plus récentes de la littérature scientifique.

2.2.1. Les caries dentaires

Le développement d'une carie provient « d'un déséquilibre durable en faveur de la déminéralisation, c'est-à-dire lorsque la production acide est prolongée et/ou lorsque le pouvoir tampon de la salive est diminuée. »

Cette acidité, due à la production locale d'acides organiques par les bactéries cariogènes (*Streptococcus*, *Lactobacillus*, *Actinomyces*) de la plaque lorsqu'elles sont en contact avec des sucres fermentescibles, entraîne la déminéralisation de l'émail lorsque le pH est inférieur à 5,5 et de la dentine lorsqu'il est inférieur à 6,5.

De nombreux facteurs influencent le processus carieux notamment l'hygiène dentaires, les habitudes alimentaires ainsi que le recours aux soins préventifs ou curatifs.

Certaines études récentes suggèrent que les patients drépanocytaires sont plus à risque de développer des caries. Dans une étude de 2006, l'objectif de Laurence et *al.* était de montrer s'il existait une association entre la drépanocytose et la présence de caries en comparant le score DFMT (indice évaluant l'état dentaire composé du nombre de dents cariées, extraites ou restaurées) entre des sujets sains et des sujets atteints³⁴.

L'analyse stratifiée sur le niveau de revenu montrait que les patients drépanocytaires dont le revenu annuel était inférieur à 15000 \$ présentaient cinq fois plus de lésions carieuses que les patients non drépanocytaires (10,36 vs 1,58; $p < 0,05$) tandis qu'ils avaient trois fois moins de restaurations dentaires (2,46 vs 8,45; $p < 0,01$).

³³ Taylor, et *al.*, « Sickle cell anemia : a review of dental concerns and a retrospective study of dental and bony changes »

³⁴ Laurence, et *al.*, « The association between sickle cell disease and dental caries in African Americans »

Luna et *al.* retrouvaient des résultats comparables dans leur étude de 2012³⁵: sur les 160 enfants drépanocytaires brésiliens inclus dans l'analyse, la prévalence des caries dentaires était de 55 %, ce qui était plus élevé que les 23 % retrouvés dans une cohorte d'enfants non-drépanocytaires originaires de Bahia³⁶.

Par ailleurs, la prévalence des lésions carieuses était plus élevée chez les sujets drépanocytaires issus de milieu socio-économique défavorisé (revenu inférieur au salaire minimum brésilien) par rapport aux enfants drépanocytaires appartenant aux catégories plus aisées (dmft = 4,57 vs 2,27 ; p<0,05).

Ce résultat suggère qu'il existe d'autres facteurs que le trouble hématologique lui-même expliquant la susceptibilité de lésions carieuses chez ces patients drépanocytaires. Les sujets issus d'un milieu défavorisé présentent, en effet, une mauvaise hygiène dentaire, facteur reconnu comme favorisant le développement des caries.

A l'inverse, une étude rétrospective de Passo³⁷ montrait que la drépanocytose ne constituait pas le principal facteur de risque de caries chez les sujets malades. La prévalence élevée de caries chez les patients drépanocytaires s'expliquait par la présence plus importante des facteurs de risques connus pour favoriser le développement de caries (mauvaise hygiène dentaire, tabagisme actif, précarité) dans cette population.

Il existe donc une discordance dans la littérature et on ne peut affirmer que la drépanocytose constitue un facteur de risque du développement de lésions carieuses.

Néanmoins, les caractéristiques de la population drépanocytaire font qu'il s'agit de patients présentant plusieurs facteurs de risques connus comme favorisant l'apparition de caries (mauvaise hygiène dentaire, situation socio-économique précaire avec difficulté d'accès aux soins) et qu'une prise en charge précoce préventive et thérapeutique est essentielle.

2.2.2. Les érosions dentaires

L'érosion dentaire correspond à la perte progressive des tissus dentaires (émail puis dentine) par l'action chimique d'acides soit d'origine **externe**, provenant essentiellement de l'alimentation (sodas, jus de fruits) soit, d'origine **interne**, observée notamment dans les cas de reflux gastro-œsophagien (remontées digestives acides).

³⁵ Luna, et *al.*, « Caries prevalence and socioeconomic factors in children with sickle cell anemia. »

³⁶ Soares, et *al.*, « Conditions of oral health and socio-demographic factors in children from 6 to 96 months with sickle cell disease of Bahia »

³⁷ Passos, et *al.*, « Sickle cell disease does not predispose to caries or periodontal disease »

Les études cherchant à identifier les facteurs de risques de la drépanocytose n'ont pas mis en évidence de différence significative de la prévalence des érosions dentaires entre les patients drépanocytaires et les patients sains^{38 39}.

2.2.3. Agénésie dentaire (hypodontie)

L'agénésie dentaire correspond à l'absence d'une ou plusieurs dents par défaut de formation.

Oredugba et *al.* ont décrit en 2005 le cas d'un adolescent drépanocytaire HbSC qui présentait, outre de multiples lésions carieuses, une hypodontie ainsi que des dents temporaires incluses⁴⁰.

Néanmoins, aucune étude n'a démontré que la drépanocytose était un facteur de risque d'agénésie dentaire.

2.2.4. Retard d'éruption dentaire

L'éruption dentaire est un phénomène étroitement contrôlé et dépend de plusieurs facteurs notamment génétiques, ethniques, alimentaires, et hormonaux.

Dans une étude de Mendes (2011), les patients drépanocytaires présentaient 1.7 fois plus de retard d'éruption que la population saine ($p < 0.05$)⁴¹.

Ce phénomène serait expliqué par les infarctus mandibulaires ou maxillaires entraînant des troubles de la croissance ainsi que des anomalies du développement des dents⁴².

2.2.5. Dyschromies dentaires

Les patients drépanocytaires peuvent présenter des anomalies de la teinte dentaire, normalement proche de la couleur ambrée.

On distingue les dyschromies dentaires d'origine extrinsèque et intrinsèque :

- Les modifications de teinte dentaire d'origine **intrinsèque** sont dues à l'incorporation pendant la phase de développement des dents de pigments en excès que l'on rencontre essentiellement dans l'**hyperbilirubinémie sévère** ou bien des pigments du métabolisme de l'hémoglobine à l'occasion de l'**hyper-hémolyse intra-vasculaire**.
- Les dyschromies dentaires d'origine **extrinsèque** sont essentiellement dues aux contacts répétés avec les médicaments spécifiques de la drépanocytose.

³⁸ Dugmore, et Rock, « A multifactorial analysis of factors associated with dental erosion »

³⁹ Gandara, et Truelove, « Diagnosis and management of dental erosion »

⁴⁰ Oredugba, « Hypodontia in an adolescent with the HbSC genotype : a case report »

⁴¹ Mendes, et *al.*, « Orofacial manifestations in patients with sickle-cell anemia »

⁴² Al-Jafar, *et al.*, « Dental alterations in sickle cell disease »

2.2.6. Malocclusion dentaire

L'occlusion dentaire se définit comme la façon dont les dents supérieures s'engrènent avec les dents inférieures. Ainsi, l'occlusion normale des dents correspond à la position « d'intercuspédie maximale », c'est-à-dire celle où les cuspides empêchent une plus grande fermeture des dents.

Edward Angle, le père de l'orthodontie moderne, a défini au XIX^{ème} siècle trois classes de cas d'occlusions :

- La « **classe 1** » correspond à la situation normale: les dents du bas sont décalées par rapport à celles du haut d'une demi-cuspide.
- La « **classe 2** » correspond à une situation anormale: les dents du bas sont décalées en arrière par rapport à celles du haut d'une cuspide complète.
- La « **classe 3** » correspond aussi à une situation anormale: les dents du bas sont trop avancées par rapport à celles du haut entraînant une prognathie et une occlusion inversée.

Il existe néanmoins d'autres types de malocclusions si l'on considère le sens vertical et latéral : la supracluse et l'infracluse incisive, la supracluse et l'infracluse molaire, le hiatus, etc.

En 1989, Okafor et *al.* s'intéressaient déjà aux complications dentaires de la drépanocytose et notamment aux malocclusions dentaires. Dans leur étude portant sur 37 nigériens drépanocytaires comparés à 24 patients contrôle HbA, 35% des patients drépanocytaires étaient porteurs de malocclusions dentaires versus 16,66% dans le groupe contrôle⁴³. Cependant ce résultat était peu significatif, l'étude étant de faible puissance.

En 2002, Oredugba et *al.* ont étudié les données anthropométriques crânio-faciales (dont les malocclusions dentaires) de 177 patients drépanocytaires auxquelles un patient contrôle était affecté.

La prognathie maxillaire était plus fréquente chez les sujets atteints (21%) que chez les sujets sains (4 % ; $p < 0,05$) et la malocclusion de classe II était retrouvée chez 21% des patients drépanocytaires alors qu'elle concernait 2% des sujets contrôles ($p < 0,05$)⁴⁴.

L'hypothèse physiopathologique avancée par les auteurs pour expliquer cette prédisposition aux malocclusions chez les sujets drépanocytaires tient à ce que la plus petite durée de vie des globules rouges liée à l'hémolyse précoce entraîne une hyperplasie réactionnelle de la moelle osseuse à l'origine de malformations crâniofaciales contribuant aux développements des malocclusions dentaires.

⁴³ Okafor, et *al.*, « Oral and dental complications of sickle cell disease in Nigerians »

⁴⁴ Oredugba, et Savage, « Anthropometric finding in Nigerian children with sickle cell disease ».

Plus récemment, Costa et *al.* ont publié en 2012 une revue de la littérature portant sur les anomalies osseuses craniofaciales et les malocclusions dentaires chez les patients drépanocytaires (dont l'étude d'Oredugba de 2002).

Ils ont comparé les résultats de ces différentes études et ont mis en évidence que les anomalies crâniofaciales les plus fréquemment rencontrées chez les patients drépanocytaires étaient la prognathie (21 à 56%), la supracluse incisive (35 à 56%), la proalvéolie maxillaire (30 à 80%), et la rétrusion mandibulaire⁴⁵.

Néanmoins, bien que la plupart de ces études aient mis en évidence une proportion significativement plus importante de malocclusions dentaires chez les patients drépanocytaires, ces résultats doivent être nuancés.

Costa et *al.* expliquent, en effet, que la totalité de ces études étaient de type cas-témoins (faible niveau de preuve, grade C HAS) et, de plus, qu'elles souffraient de nombreux biais de sélection :

- lié notamment à l'échantillonnage par commodité utilisée dans ces études,
- à l'âge d'inclusion des sujets ne distinguant pas les patients âgés (18 à 40 ans) des patients plus jeunes (6 à 18 ans) chez qui les malocclusions dentaires peuvent être temporaires en raison de la croissance osseuse encore incomplète,
- et enfin à l'origine ethnique des patients (la plupart des échantillons était composé uniquement de patients d'origine africaine) posant le problème de généralisation des résultats.

Ces résultats tendent donc à montrer que la drépanocytose prédispose aux malocclusions dentaires mais d'autres études plus rigoureuses doivent être menées afin de démontrer le lien de causalité.

2.2.7. Nécrose pulpaire

La nécrose pulpaire se définit comme la mortification de la pulpe aboutissant à sa destruction. Il en existe deux formes principales :

- La **nécrose totale septique** résultant de l'envahissement de la pulpe par un processus infectieux bactérien le plus souvent secondaire à des lésions carieuses mais pouvant aussi compliquer des parodontites apicales;
- La **nécrose aseptique de la pulpe**, à l'inverse, se produit en dehors de toute infection mais résulte le plus souvent d'un traumatisme dentaire (luxation, contusion) responsable de la lésion du paquet vasculo-nerveux. Les autres causes, plus rares sont les causes physiques

⁴⁵ Costa, « Craniofacial bone abnormalities and malocclusion in individuals with sickle cell anemia : a critical review of the literature »

(brûlure de la pulpe par meulage intempestif) ou les causes chimiques (obturation avec matériaux (composite) à pH acide).

Comme nous l'avons vu dans le chapitre I, les crises vaso-occlusives constituent la principale manifestation aiguë de la drépanocytose. L'occlusion des capillaires par les hématites falciformes agglutinées entraînent une ischémie d'aval se manifestant par une douleur locale intense.

Dès 1983, Andrews et *al.* avaient identifié des cas de nécrose pulpaire asymptomatique sur dents saines chez des patients drépanocytaires. Ils ont donc suggéré que les CVO pouvaient intéresser le réseau capillaire pulpaire aboutissant à la nécrose de la pulpe en aval⁴⁶.

Deux études observationnelles ont suggéré que la drépanocytose était un facteur de risque de nécrose pulpaire.

En 2004 d'abord, Demirbaş Kaya et *al.* ont mis en évidence une association statistiquement significative ($p < 0,05$) entre la drépanocytose et la présence de nécrose pulpaire sur dents saines, le nombre de patients souffrant de douleurs dentaires ainsi que des anomalies radiographiques spécifiques (épaisseur de l'os cortical, densité osseuse, aspect de lacune osseuse en « marche d'escalier »). Les nécroses pulpaires concernaient majoritairement les prémolaires mandibulaires (40%) et maxillaires (20%) ainsi que les molaires mandibulaires (20%)⁴⁷.

En 2013, Costa et *al.*, à l'aide d'une étude de cohorte, quantifie cette relation et montre que le risque de nécrose pulpaire asymptomatique est 8,33 fois plus important chez les sujets drépanocytaires que chez les sujets sains ($p < 0,01$).⁴⁸

Il semblerait donc que des crises vaso-occlusives intéressant le réseau capillaire pulpaire entraînent une nécrose à bas bruit de la pulpe dentaire et que les patients drépanocytaires seraient plus exposés au risque de nécrose pulpaire asymptomatique.

⁴⁶ Andrews, et *al.*, « Sickle cell anemia : an etiological factor in pulpal necrosis ».

⁴⁷ Demirbas Kaya, Aktener, et Unsal, « Pulpal necrosis with sickle cell anaemia ».

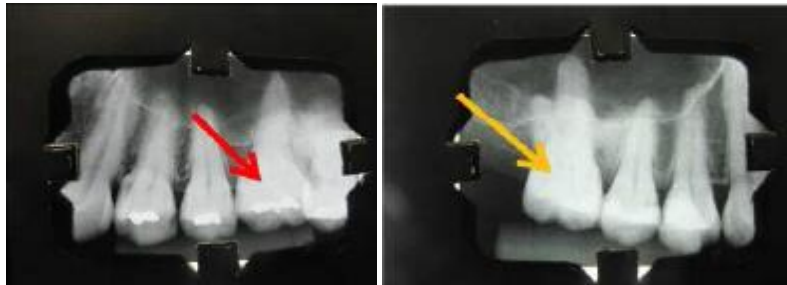
⁴⁸ Costa, Thomaz, et Souza, « Association between sickle cell anemia and pulp necrosis »

Figure 14 : Malocclusion classe I chez un patient drépanocytaire de 8 ans



Source : Ballas, et al., « Dental complications of sickle cell disease », 2014

Figure 15: Images radiologiques d'oblitération canalaire (flèches) supposant une nécrose pulpaire asymptomatique



Source : Ballas, et al., « Dental complications of sickle cell disease », 2014

2.2.8. Remaniements osseux de la mandibule⁴⁹

Les douleurs osseuses constituent les principaux symptômes des patients drépanocytaires. Bien que ces manifestations soit rares au niveau des os de la sphère cranio-faciale (en raison de la faible proportion de moelle osseuse), elles peuvent intéresser la cavité orbitaire, l'os mandibulaire et les os de la base du crâne.

Ces manifestations douloureuses sont associées à la présence de lésions radiologiques que l'on peut classer en trois catégories :

Des lésions d'allures « ostéoporotiques », c'est-à-dire radio-claires dues à la réaction compensatrice hyperplasique de la moelle osseuse;

Des lésions radio-opaques en rapport avec le phénomène vaso-occlusif;

Des lésions caractéristiques d'ostéomyélite.

On distingue, en fait, les lésions observées en phase « aigüe » de celles correspondant aux phénomènes chroniques.

2.2.8.1. Lésions radiologiques observées en phase aigüe : ostéomyélite et crise vaso-occlusive

2.2.8.1.1. Crises vaso-occlusives mandibulaires

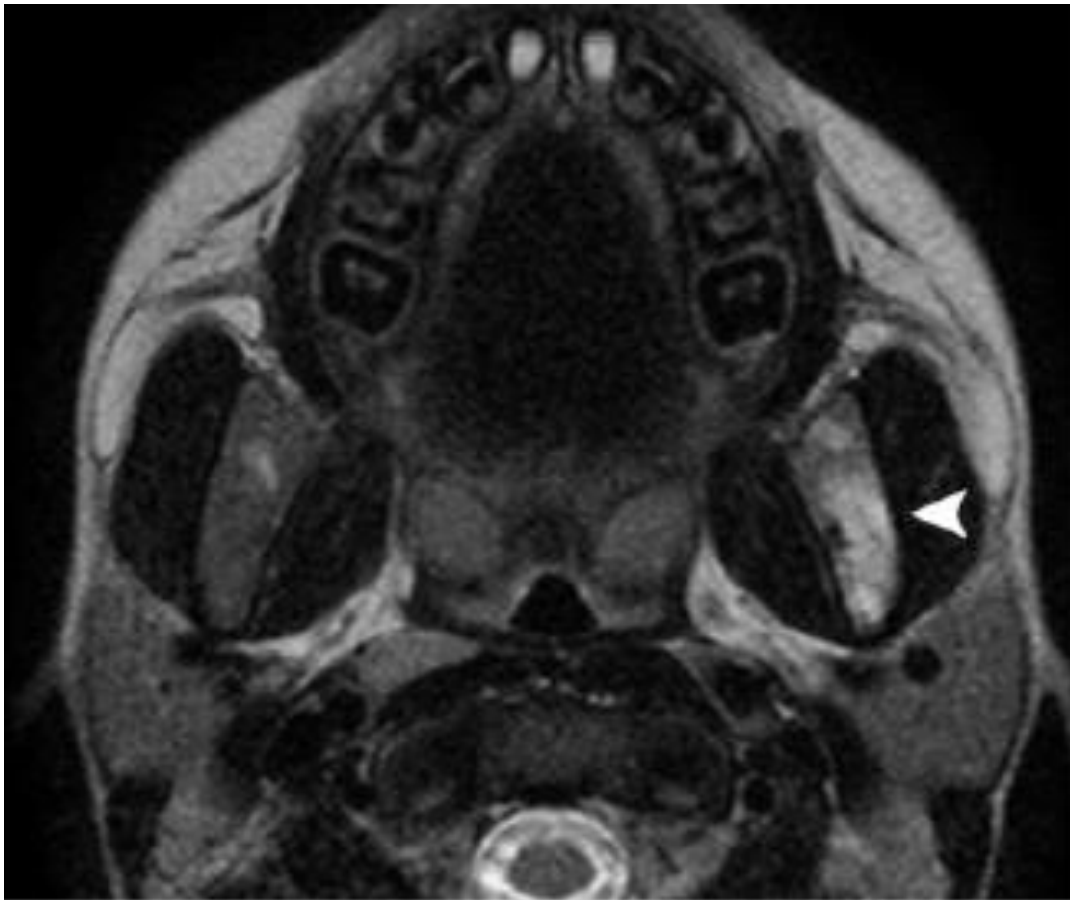
Il est important de noter que les CVO osseuses sont un phénomène fréquent comparé à l'ostéomyélite (50 pour 1) et que les lésions radiologiques résultantes sont donc plus fréquemment rencontrées. Les CVO osseuses sont responsables d'une ischémie de la moelle osseuse aboutissant à la constitution d'un infarctus osseux.

L'IRM est l'examen le plus performant pour localiser le siège de l'infarctus osseux apparaissant en hypersignal T2 (œdème médullaire). Les autres signes rencontrés sont la présence d'une collection sous-périostée voisine ainsi qu'un rehaussement anormal des parties molles adjacentes.

Le scanner peut identifier des zones de désorganisation de l'architecture trabéculaire correspondant aux zones infarciées mais l'interprétation reste difficile.

⁴⁹ Saito, et *al.*, « Clinical and radiologic manifestations of sickle cell disease in the head and neck »

Figure 16 : IRM cranio-faciale, coupe axiale T2 chez un garçon drépanocytaire de 6 ans avec douleur temporo-mandibulaire gauche (*hypersignal de la branche gauche de la mandibule [flèche]*)



Source : Saito, et al., « Clinical and radiologic manifestations of sickle cell disease in the head and neck », 2010

2.2.8.1.2. Ostéomyélite de la mandibule

L'ostéomyélite est une complication infectieuse grave rencontrée chez les patients drépanocytaires et intéressant généralement les os longs (fémur, tibia et humérus) mais elle peut survenir au niveau de la mandibule.

La faible vascularisation de la mandibule et la présence d'une zone osseuse infarctée constituent des conditions favorables à la prolifération de bactéries telles que *Salmonella*, *Staphylococcus aureus* ou des entérocoques.

Les signes radiologiques, à l'instar du tableau clinique, sont sensiblement identiques à ceux rencontrés dans l'infarctus osseux. Une lacune corticale, un rehaussement aux contours flous de la moelle osseuse ou bien un rehaussement des parties molles adjacentes en regard d'une lacune corticale sont des signes spécifiques devant faire évoquer le diagnostic d'ostéomyélite.

2.2.8.2. Lésions observées en phases chronique : ostéoporose et hyperplasie de la moelle osseuse

L'anémie chronique des patients drépanocytaires est à l'origine d'une hyperplasie compensatrice de la moelle osseuse au niveau mandibulaire entraînant des remaniements osseux trabéculaires ainsi qu'une hyperplasie de l'os mandibulaire.

Ainsi, les zones osseuses d'hématopoïèse mandibulaire s'agrandissent et se traduisent par des clartés radiologiques localisées au niveau du bord inférieur de la mandibule et des racines des dents postérieures.

Ces images radiologiques donnent parfois un aspect particulier dit «en échelle» (« *stepladder* ») du fait de l'organisation horizontale de la trame de l'os trabéculaire.

Demirbas et al. ont également mis en évidence une diminution de la densité osseuse chez les patients drépanocytaires ainsi qu'un amincissement de la corticale osseuse⁵⁰. Par ailleurs, le recrutement de nouveaux sites d'hématopoïèse entraîne une hyperplasie de l'os maxillaire à l'origine d'une augmentation de la distance inter-incisive entraînant des troubles de l'occlusion comme nous l'avons vu dans le chapitre précédent.

L'identification de ces anomalies sur un orthopantomogramme peut constituer des arguments pour poser le diagnostic de drépanocytose quand il n'est pas connu ou bien faire partie du bilan lors d'une consultation de contrôle afin de mettre en place des mesures pour prévenir les complications graves.

⁵⁰ Demirbas, Aktener, et Unsal, « Pulpal necrosis with sickle cell anaemia »

Figure 17 : Résorption osseuse massive au niveau du bord inférieur droit de la mandibule chez un patient drépanocytaire de 16 ans



Source : Demirbas, Aktener, et Unsal, « Pulpal necrosis with sickle cell anaemia », 2004

Figure 18 : Image caractéristique en « stepladder » chez un patient de 33 ans drépanocytaire sur une radiographie de l'os alvéolaire (portion droite de la mandibule)



Source : Demirbas, Aktener, et Unsal, « Pulpal necrosis with sickle cell anaemia », 2004

2.2.9. Anesthésie du nerf alvéolaire inférieur

La neuropathie du nerf alvéolaire inférieur avait été évoquée par Friendlander et *al.* dès 1980⁵¹. Il s'agit, en fait, d'une complication d'une crise vaso-occlusive mandibulaire se manifestant par une anesthésie de la région atteinte et pouvant persister pendant plus de 24 mois.

Cette perte de sensibilité serait due à un infarctus intéressant la microcirculation assurant la vascularisation du nerf mandibulaire et de ses branches, particulièrement vulnérable du fait de son trajet à travers le foramen mentonnier⁵².

Cette séquelle possible des CVO mandibulaires implique que les tests classiques de sensibilité ne sont pas applicables chez le drépanocytaire dans le cadre de l'examen clinique ou bien pour confirmer des lésions radiologiques (*cf. 2.2.6. nécrose pulpaire asymptomatique*).

Ce déficit sensitif peut également être accompagné de paresthésies dans la région atteinte.

2.2.10. Affections de l'articulation temporo-mandibulaire (ATM)

Il existe peu de publications concernant les troubles de l'ATM chez les patients drépanocytaires.

Des cas de nécroses avasculaires et d'arthrite aseptique de l'ATM ont cependant été décrits dans la littérature⁵³.

Ainsi, devant l'apparition de troubles de l'ATM (trismus, déviation de la face, etc), le praticien devra être alerté d'autant plus qu'il s'agit d'un patient drépanocytaire.

Une prise en charge précoce devant des symptômes évocateurs est donc primordiale car un retard diagnostique pourrait aboutir à l'installation de malformations pouvant être irréversible.

⁵¹ Friendlander, et al., « Mental nerve neuropathy : a complication of sickle-cell crisis ».

⁵² Gregory, et Olujohunge, « Mandibular nerve neuropathy in sickle cell disease »

⁵³ Santos, *et al.*, « Prevalence of orofacial alterations in sickle cell disease : a review of literature »

3 : Recommandations pratiques cliniques autour de deux cas

3.1. Prise en charge odontologique de deux enfants drépanocytaires: Elissa et Fatoumata

3.1.1. Cas clinique N°1 et problématiques

Fatoumata, âgée de 4 ans, est adressée par le service de stomatologie du Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil dans notre service d'odontologie (Hôpital A. Chennevier – Créteil) pour prise en charge de multiples lésions carieuses.

Cette patiente a été diagnostiquée atteinte de la drépanocytose à l'âge de 18 mois en Espagne où réside son père. L'analyse génétique a retrouvé la mutation HbS à l'état homozygote chez Fatoumata; les parents originaires de Gambie ont trois autres enfants dont deux sont homozygotes sains et un hétérozygote AS.

L'expression clinique de la maladie a été d'emblée sévère avec de multiples hospitalisations pour prise en charge de crises vaso-occlusives abdominales et des membres inférieurs ayant notamment nécessité une transfusion sanguine.

Son traitement comprend une antibioprophylaxie au long cours par Oracilline®, un traitement préventif des crises vaso-occlusives par de l'hydroxycarbamide (Siklos®), une supplémentation en acide folique ainsi qu'un antalgique de pallier 1 à la demande en cas de crises douloureuses. Elle a reçu le vaccin Bexsero® pour la protéger contre les infections à *Neisseria Meningitidis* du groupe B.

L'examen odontologique au fauteuil réalisé par le Dr Hoang (PH – Hôpital Albert Chennevier) révèle au niveau endobuccal une denture mixte en cours d'établissement (41 en éruption et 46 sous muqueuse) ainsi qu'une lésion carieuse sur la seconde molaire temporaire inférieure droite (85) avec probable atteinte pulpaire.

Un soin conservateur impliquant la pulpe est donc programmé sous MEOPA à 6l/min. Une demande par courrier a été adressée au pédiatre assurant le suivi d'Elissa à l'hôpital Henri Mondor (Créteil) pour un avis sur la nécessité d'une antibioprophylaxie avant les soins conservateurs. En l'absence de réponse, une antibioprophylaxie par administration d'un gramme d'amoxicilline avant les soins a été réalisée.

Un an plus tard, lors d'une visite de contrôle, on retrouve une nouvelle lésion carieuse sur la dent 36. Un soin conservateur est donc réalisé ainsi qu'un soin préventif sur la 36 par mise en place d'un « sealent ».

En reprenant l'interrogatoire de Fatoumata ainsi que de sa mère, il s'avère que l'hygiène dentaire est très insuffisante et qu'il existe une consommation excessive d'aliments et de boissons sucrées.

Les questions soulevées par la prise en charge de cette patiente ont été multiples et de nature différentes :

Tout d'abord, la prise en charge des lésions carieuses par des soins conservateurs avec manipulation pulpaire nécessite-elle une antibioprofylaxie systématique ? Dans tel cas, le schéma par administration d'1g d'amoxicilline avant le soin était-il approprié ?

Ensuite, l'utilisation de la sédation par MEOPA présente-t-elle un risque pour le patient drépanocytaire ?

Enfin, quelles sont les recommandations concernant la prise en charge préventive des lésions carieuses par scellement de sillons des pré-molaires et des molaires ?

3.1.2. Cas clinique N°2 et problématiques

Elissa, âgée de 15 ans, a été adressée par le Pr Arnaud (PUPH – CHIC) pour assurer la prise en charge odontologique à l'hôpital Albert Chennavier.

Il s'agit d'une patiente atteinte de drépanocytose (mutation HbS/HbS) diagnostiquée à la naissance. Elle est issue d'une fratrie de cinq enfants (deux hétérozygotes, deux homozygotes sains parmi ses frères et soeurs) dont les parents sont originaires du Congo.

Elissa, comme Fatoumata, a révélé rapidement les complications de la maladie avec notamment une dactylite à 6 mois, deux épisodes de syndromes thoracique aigu avant l'âge de 2 ans, un retard cognitif consécutif à une crise vaso-occlusive cérébrale, ainsi que des crises vaso-occlusives rénales avec séquelles.

La prise en charge thérapeutique de fond reposait sur une antibioprofylaxie au long cours par Oracilline®, un traitement antihypertenseur par amlodipine et enalapril, un traitement immunosuppresseur par azathioprine ainsi qu'une supplémentation en acide folique.

L'examen clinique endobuccal réalisé par le Dr Hoang retrouve une denture adulte avec présence de lésions carieuses au niveau des sillons des molaires supérieures et inférieures épargnant la pulpe et un encombrement dentaire important. Les clichés rétro-coronaires confirment l'absence de caries proximales.

Le plan de traitement a donc consisté en une approche conservatrice des caries ainsi qu'un scellement des sillons (« sealent ») pour prévenir de futures lésions. Néanmoins, il n'a pas été réalisé de prophylaxie antibiotique avant les soins conformément à l'avis du Pr Arnaud.

Les soins ont été réalisés sous MEOPA à 9 l/min; au total, 11 lésions carieuses ont été traitées et restaurées par composite avec mise en place préventive de sealent sur la totalité des faces occlusales.

La prise en charge de cette patiente a été délicate en raison d'un manque d'observance tant dans l'hygiène buccodentaire que dans la régularité et la ponctualité aux consultations médicales.

Certaines problématiques posées par la prise en charge d'Elissa rejoignent celles de Fatoumata notamment la question de l'antibioprophylaxie et de l'éducation du patient relatif à l'hygiène dentaire.

La gestion du stress de la patiente par rapport aux soins dentaires et l'utilisation de la sédation par MEOPA posent également question quant à son utilisation chez les patients drépanocytaires.

Devant ces difficultés, nous allons essayer de définir le cadre, à partir des recommandations actuelles et les publications les plus récentes dans la littérature scientifique, pour gérer le risque infectieux, le risque hémorragique, la gestion du stress, les techniques de sédation possibles et les précautions à prendre ainsi que les spécificités de la prise en charge odontologique du patient drépanocytaire.

3.2. Gestion du risque infectieux en odontologie du patient drépanocytaire

La recherche de foyers infectieux bucco-dentaires est un motif très fréquent de consultation chez le dentiste. Il s'agit, le plus souvent, de patients adressés par un spécialiste pour réaliser un bilan dans le cadre :

- d'une maladie générale où l'on craint l'apparition de foyers infectieux (diabète, SIDA, endocardite infectieuse);
- d'une localisation infectieuse dont on recherche l'origine (abcès cérébral, spondylodiscite, endocardite infectieuse);
- de l'instauration d'un traitement ayant un effet immunosuppresseur susceptible de favoriser ou d'aggraver un processus infectieux;
- d'une intervention chirurgicale lourde (prothèses valvulaires, prothèses articulaires, etc).

3.2.1. La susceptibilité aux infections dans la drépanocytose: des mécanismes encore imparfaitement élucidés

Dans la population générale, c'est-à-dire des patients ne présentant pas de facteurs de risque particulier d'infection (immunodépression, porteur de matériel cardiaque, valvulopathie, etc.), il n'y a pas d'indication à réaliser une antibiothérapie prophylactique avant un geste bucco-dentaire⁵⁴

Les patients drépanocytaires ne rentrent pas dans la catégorie de la population générale car ils présentent une susceptibilité accrue aux infections. Cette prédisposition, comme nous l'avons écrit dans le chapitre deux, est due à l'asplénisme fonctionnel consécutif aux micro-infarctus répétés dans la circulation splénique.

On observe, en effet, chez les patients splénectomisés une synthèse d'IgM abaissée et retardée et un retard de relais IgM-IgG. Il a également été démontré que cette diminution de la synthèse des IgM était corrélée à une diminution de la concentration d'IL4 laissant supposer un blocage de maturation des lymphocytes B à un stade dépendant de cette interleukine.

Par ailleurs, il existe une altération de la voie du complément avec une diminution du pouvoir opsonisant du sérum des patients drépanocytaires (défaut de fixation de C3 lié à un déficit en C3b et en properdine).

Enfin, les polynucléaires neutrophiles des enfants drépanocytaires auraient une réponse diminuée aux cytokines (TNF-alpha et GM-CSF) responsable du déficit de défense contre les germes encapsulés

⁵⁴ Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. « Recommandations : prescription des antibiotiques en pratique bucco-dentaire »

Streptococcus Pneumoniae et *Haemophilus Influenzae*. De plus, l'activation permanente des neutrophiles des patients drépanocytaires du fait de l'activité augmentée de la phospholipase A2 (activité doublée par rapport à des sujets sains) semble être un facteur favorisant la survenue de crises vaso-occlusives.⁵⁵

Le patient drépanocytaire présente donc un déficit immunitaire secondaire à une rate non fonctionnelle et sa prise en charge curative et préventive doit être celle d'un patient immunodéprimé.⁵⁶

3.2.2. Dépistage et éradication des foyers infectieux

L'examen clinique lors du bilan initial et à chaque visite de contrôle sera l'occasion du dépistage et de l'éradication de tous les foyers infectieux oraux (foyers bactériens actifs ou latents ou bien situations à risque infectieux potentiel) qui pourraient être à l'origine de complications graves, l'avulsion des dents cariées, le surfaçage radiculaire ainsi que le traitement des pathologies du parodonte. Une hygiène bucco-dentaire rigoureuse doit également être instaurée.

Tout foyer infectieux actif ou latent ou bien toute lésion pouvant évoluer localement vers un état infectieux doivent être éradiqués⁵⁷. Le choix thérapeutique devra tenir compte du bénéfice attendu du traitement, des risques inhérents au traitement, de la virulence du foyer infectieux et du risque lié à l'abstention thérapeutique ainsi que des autres alternatives thérapeutiques possibles.

3.2.3. Antibiothérapie prophylactique dans le cadre des soins : recommandations actuelles

La cavité buccale est colonisée par une flore bactérienne abondante : schématiquement on distingue le parodonte riche en bactéries gram négatif et l'endodonte riche en bactéries anaérobies. Les soins dentaires peuvent constituer la porte d'entrée à l'origine d'un processus infectieux d'autant plus qu'ils ont un caractère invasif.

La réponse immunitaire des patients drépanocytaires étant diminuée, la question d'une antibioprofylaxie encadrant les gestes du praticien doit être posée.

La Haute Autorité de Santé dans son rapport de 2005 sur la prise en charge de la drépanocytose précise « *qu'une antibioprofylaxie identique à celle utilisée en prévention de l'endocardite infectieuse est recommandée en cas de soins dentaires particuliers : soins endodontiques (traitement*

⁵⁵ Girot, et Montalembert, « Drépanocytose chez l'enfant »

⁵⁶ Robert, et al., « Le patient immunodéprimé »

⁵⁷ Piccin, et al., « Sickle cell disease and dental treatment »

des dents à pulpe vitale, traitement des dents à pulpe non vitale y compris la reprise de traitement canalaire), soins prothétiques à risque de saignement et tous les actes chirurgicaux. »⁵⁸

En 2011, l'AFSSAPS a par ailleurs émis des recommandations concernant la prescription des antibiotiques en odontologie. Il y est précisé les situations où l'antibioprophylaxie est requise pour les patients immunodéprimés dont les drépanocytaires font partie :

- Pour la réalisation d'actes non-invasifs (actes de prévention non sanglants, soins prothétiques non sanglants, soins conservateurs, etc.) : aucune antibioprophylaxie n'est indiquée ;
- Pour la réalisation d'actes invasifs, la majorité des gestes nécessite une antibioprophylaxie notamment les soins endodontiques à pulpe vitale ou nécrosée, une chirurgie péri-apicale, le détartrage avec ou sans surfaçage radiculaire, toute chirurgie parodontale et toute avulsion dentaire.

Dans tous les cas, la stratégie antibiotique devra être décidée en collaboration avec le médecin référent du patient. Le schéma d'administration préconisé par l'AFSSAPS et l'HAS consiste en une prise unique de 2 g d'amoxicilline *per os* avant le geste pour un adulte ; la posologie pour un enfant est de 50 mg/kg en une prise *per os* également avant le geste.*

3.3. Gestion du risque anesthésique

D'une manière générale, l'anesthésie locorégionale est recommandée par rapport à l'anesthésie générale. Les impératifs de l'anesthésie du patient drépanocytaire reposent avant tout sur la prévention de l'hypoxie, de l'hypovolémie, de l'hypothermie, et de l'acidose respiratoire ou métabolique, et non pas sur le choix d'une technique ou d'un agent anesthésique spécifiques⁵⁹.

En pratique bucco-dentaire, l'anesthésie locale ou tronculaire est idéale si l'intervention n'est pas trop longue (inférieure à deux heures). La prilocaïne est déconseillée compte tenu du risque de méthémoglobinémie, on pourra utiliser les autres produits sans risque (lidocaïne, xylocaïne, etc).

Si des soins sous anesthésie générale s'avèrent nécessaires, la sédation se fera en étroite collaboration avec le pédiatre anesthésiste en milieu hospitalier⁶⁰.

Les soins dentaires chez le patient drépanocytaire doivent être préférentiellement réalisés sous sédation consciente par inhalation de MEOPA (mélange équimolaire d'oxygène et de protoxyde d'azote) qui constitue, par ailleurs, le traitement sédatif de 1^{ère} intention des crises vaso-occlusives. Cependant, le praticien devra respecter certaines précautions notamment l'administration d'oxygène

⁵⁸ Haute autorité de la santé, « Prise en charge de la drépanocytose chez l'enfant et l'adolescent »

⁵⁹ Schoeffler, «Anesthésie et drépanocytose»

⁶⁰ Constant, « Drépanocytose et anesthésie »

pendant 4 à 5 minutes au décours du MEOPA pour éviter la survenue de crises vaso-occlusives liées à l'hypoxie.

La sédation consciente par MEOPA est aujourd'hui largement répandue en milieu hospitalier mais son utilisation reste encore marginale en cabinet de ville ; les soins dentaires se feront donc préférentiellement en milieu hospitalier.

Le MEOPA est d'une aide précieuse pour les patients drépanocytaires car il permet de gérer le stress lié aux soins dentaires notamment l'injection local de l'anesthésiant et donc de contrôler un facteur important de crise vaso-occlusive.

3.4. Particularité de la prise en charge odontologique du patient drépanocytaire⁶¹

Retracer l'historique médical du patient	<p>Histoire médicale de la drépanocytose : année de diagnostic, médecin référent, fréquence des crises vaso-occlusives, thérapeutiques mises en œuvres, stratégie de gestion de la douleur</p> <p>Historique dentaire : hygiène bucco-dentaire, habitudes alimentaires, antécédents de traumatisme dentaire, d'infections bucco-dentaires, de douleurs orales, de caries dentaires, fréquence des visites chez le dentiste.</p> <p>Contexte familial : compréhension des parents, observance du traitement, problèmes psycho-sociaux, niveau socio-économique</p>
Examen exo-buccal et endo-buccal	<p>Évaluer l'état initial de l'hygiène dentaire</p> <p>Rechercher des manifestations orales et cranio-faciales : test de vitalité pulpaire pour identifier des nécroses pulpaire asymptomatiques, identifier des lésions carieuses, etc.</p> <p>Identifier les foyers infectieux actifs ou latents et les situations à risque potentiel infectieux</p> <p>Rechercher une atteinte du parodonte</p> <p>Supplémentation fluorée si nécessaire</p>

⁶¹ Fonseca, et *al*, « Sickle cell anemia : a review for the pediatric dentist »

<p>Éducation et information de la famille</p>	<p>Expliquer les anomalies cliniques et radiologiques</p> <p>Conseils relatifs à l'hygiène dentaire et à l'alimentation</p> <p>Pouvoir cariogène de certains médicaments</p> <p>Insister sur l'aspect préventif des soins dentaires</p> <p>Risque de complications : ostéomyélite, etc.</p>
<p>Élaboration d'un plan de traitement tenant compte des particularités du patient drépanocytaire</p>	<p><i>L'objectif principal est d'identifier et d'éradiquer toute source potentielle d'infection</i></p> <p>Les soins peuvent être réalisés en cabinet de ville mais certains outils (comme le MEOPA) sont rarement disponible en dehors du milieu hospitalier</p> <p>Évaluer la nécessité d'une antibioprophylaxie encadrant le soin en <u>coordination</u> avec le médecin référent du patient (asplénie fonctionnelle, type de soins dentaires, caractère invasif ou non)</p> <p>Éviter au maximum : les soins dentaires pendant les périodes de crises vaso-occlusives, les soins dentaires invasifs pour les patients sous biphosphonate</p> <p>Demander une numération formule sanguine en cas de soins avec saignement important</p> <p>Évaluer consciencieusement les douleurs dentaires même sur dents saines (test de vitalité pulpaire)</p> <p>Discussion pluridisciplinaire (hématologue référent, anesthésiste) si une anesthésie locorégionale ou générale est nécessaire (très jeune enfant)</p> <p>Sédation consciente par MEOPA avant les soins pour une meilleure gestion du stress</p> <p>Élaborer un plan de traitement orthodontique en cas de malocclusion dentaire</p> <p>Si un traitement par biphosphonate doit être mis en route, tous les soins dentaires programmés doivent être réalisés avant l'introduction du traitement (risque d'ostéonécrose de la mandibule)</p>

<p>Particularités relatives aux soins dentaires</p>	<p>D'une manière générale, les soins conservateurs (restaurations) sont préférables aux avulsions dentaires</p> <p>Évaluer attentivement une lésion carieuse avec atteinte pulpaire : une approche conservatrice ne sera envisageable qu'en cas d'assurance de maîtriser le risque infectieux</p> <p>Prévention des lésions carieuses par scellement de sillons (« sealent »)</p> <p>Aucune contre-indication à l'utilisation d'un anesthésique locale associé à un vasoconstricteur : la lidocaïne peut être utilisé en toute sécurité.</p> <p>Respecter les précautions d'usage du MEOPA pour éviter l'hypoxie de fin d'utilisation (voir plus haut)</p> <p>Stratégie de gestion du stress pour les soins (MEOPA, analgésie, approche comportementale)</p>
<p>Éducation thérapeutique</p>	<p>Insister sur l'hygiène dentaire : brossage des dents, fil dentaire</p> <p>Suivi régulier : prévoir des visites de contrôle</p>

Source : Auteur, « Synthèse des éléments de prise en charge issus des articles de Fonsesca (*Sickle cell anemia : a review for the pediatric dentist*, 2007) et de Piccin (*Sickle cell disease and dental treatment*, 2008) », 2017

Les patients drépanocytaires appartiennent majoritairement, comme nous l'avons vu au chapitre 2, aux catégories socio-économiques défavorisées. Le praticien prenant en charge les patients drépanocytaires devra donc insister avant tout sur la prévention en promouvant l'hygiène dentaire et en éradiquant toutes les lésions susceptibles d'évoluer localement vers des complications mettant en jeu le risque fonctionnel ou vital.

Il devra s'assurer de l'observance du patient en établissant un calendrier des visites chez le dentiste permettant d'assurer un suivi régulier.

Le patient drépanocytaire ne relève donc pas d'une prise en charge **spécialisée** mais le dentiste devra connaître les **spécificités** avant de débiter un plan de traitement.

Conclusion

Le chirurgien-dentiste fait partie des protagonistes importants de la prise en charge globale du patient drépanocytaire.

Il peut non seulement, par l'examen clinique et para-clinique, repérer des éléments faisant suspecter le diagnostic, mais surtout, il établit un bilan complet et systématique des lésions potentiellement dangereuses.

Outre les soins permettant d'éradiquer les foyers bucco-dentaires présentant un risque, le praticien aura pour rôle prioritaire d'insister sur les mesures visant à limiter leur survenue.

Le renforcement de l'hygiène dentaire constitue ainsi la barrière essentielle aux complications potentielles chez ces patients. Le praticien devra favoriser l'observance en établissant un calendrier de visites régulières. Il devra également être en contact fréquent avec les médecins référents du patient.

La littérature scientifique commence à s'enrichir de plusieurs travaux tendant à montrer que la drépanocytose favoriserait la survenue de certaines lésions bucco-dentaires. Mais ces études souffrent le plus souvent d'un manque de significativité (biais de sélection, faible nombre de participants,...) empêchant l'extrapolation des résultats à la population drépanocytaire ainsi qu'à l'élaboration de recommandations spécifiques pour la pratique bucco-dentaire.

Certains aspects de la prise en charge sont bien codifiés, comme la prévention infectieuse dans le cadre de soins dentaires, mais des questions émergent de plus en plus – quelle est, par exemple, la pertinence d'une antibioprofylaxie à l'amoxicilline chez des patients sous Oracilline au long cours ? – et nécessiteront de revoir ou de compléter certaines recommandations émanant des autorités de santé (HAS, AFFSAPS, etc).

Actuellement, plus de 6000 patients sont atteints de la drépanocytose en France (maladie génétique la plus fréquente), chiffre qui sera amené à augmenter en raison des flux migratoires permanents. La drépanocytose ne doit donc plus constituer l'apanage de dentistes en milieu hospitalier mais devrait être connue de tout le corps médico-dentaire par exemple par l'enseignement dans les facultés d'odontologie ou bien par des conférences d'actualisation pour les dentistes diplômés.

Bibliographie

- Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. « Recommandations : prescription des antibiotiques en pratique bucco-dentaire », Afssaps, 2011.
http://ansm.sante.fr/content/download/5297/52416/version/12/file/Reco-Prescription-des-antibiotiques-en-pratique-buccodentaire_Septembre2011.pdf.
- Al-Jafar, H., H. Dashti, S.J. Al-Haddad, S. Al-Qattan, et A. Al-Ramzi. « Dental alterations in sickle cell disease ». *Journal of dentistry and oral care medicine* 2, n°2 (2016): 203. doi: 10.15744/2454-3276.2.203.
- Amrolia, P. J., A. Almeida, C. Halsey, I. A. G. Roberts, et S. C. Davies. « Therapeutic challenges in childhood sickle cell disease Part 1 : current and future treatment options ». *British journal of haematology* 120, n°5 (2003): 725 – 736. doi:10.1046/j.1365-2141.2003.04143.x.
- Andrews, C. H., M. C. England Jr., et W. B. Kemp. « Sickle cell anemia : an etiological factor in pulpal necrosis ». *Journal of endodontics* 9, n°6 (1986) : 249 – 252. doi : 10.1016/S0099-2399(86)80023-1
- Arnal, C., et R. Girot. « Drépanocytose chez l'adulte ». EMC, *Hématologie*, [13-006-D-16], Issy-les-Moulineaux, Elsevier Masson, 2002
- Baczynski, A., A. Chenot, J. Gomel, et S. Lebastard. « Drépanocytose : briser le silence ? », *Bibliothèque des sciences et de l'industrie/CSI*, Paris, 2014. Consulté le 10 juin 2017: <http://www.cite-sciences.fr/fr/ressources/bibliotheque-en-ligne/focus-actu/drepanocytose-briser-le-silence>
- Bailly, G., C. Bordi, M.-J. Broussaud, M. Burgio, S. Courbet, J.-M. Dupin, J.-M. Fourneau, et al. « SVT Terminal S », Paris, Nathan, 2012
- Ballas, S. K., C. L. d. C. Lobo, et W. E. Cavalcanti. « Dental complications of sickle cell disease ». *Journal of interdisciplinary medicine and dental science* 2, n°6 (2014) : 152. doi:10.4172/2376-032X.1000152
- Barrère, J., et H. Wajcman. « Synthèses des connaissances sur la drépanocytose ». Consulté le 10 juin 2017 : <http://acces.ens-lyon.fr/biotic/gpe/dossiers/drepanocytose/html/synthese.htm>.
- Barrett-Connor, E. « Bacterial infection and sickle cell anemia : an analysis of 250 infections in 166 patients and a review of the literature ». *Medicine* 50, n°2 (1971) : 97 – 112.
- Bazuaye, N., B. Nwogoh, D. Ikponmwen, O. Irowa, S. Okugbo, I. Isa, E. Ighodaro, et al. « First successful allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for a sickle cell disease patient in a low resource country (nigeria) : a case report ». *Annals of transplantation* 19 (2014): 210 – 213. doi : 10.12659/AOT.890248

Beverung, L. M., J. J. Strouse, M. L. Hulbert, K. Neville, R. I. Liem, B. Inusa, B. Fuh, et al. « Health-related quality of life in children with sickle cell anemia : impact of blood transfusion therapy ». *American journal of hematology* 90, n° 2 (2015): 139 – 43. doi : 0.1002/ajh.23877.

Chi, A. C., B. W. Neville, J. W. Krayer, et W. C. Gonsalves. « Oral manifestations of systemic disease ». *American family physician* 82, n°11 (2010) : 1381 – 1388.

Clark, D. « Comment dois-je traiter un patient atteint d'ulcères aphteux ? ». *Journal-canadian dental association*, n°79 (2013) : D48. <http://www.jcda.ca/fr/article/d48>.

Cober, M. P., et S. J. Phelps. « Penicillin prophylaxis in children with sickle cell disease ». *The journal of pediatric pharmacology and therapeutics* 15, n°3 (2010) : 152 – 159.

Constant, I. « Drépanocytose et anesthésie ». *Conférences d'actualisation*, Paris, Elsevier, 1997

Costa, C. P. S., H. L. C. C. de Carvalho, E. B. A. F. Thomaz, et S. de F. C. Soussa. « Craniofacial bone abnormalities and malocclusion in individuals with sickle cell anemia: a critical review of the literature ». *Revista brasileira de hematologia e hemoterapia* 34, n°1 (2012) : 60 – 63. doi : 10.5581/1516-8484.20120016

Costa, C. P., E. B. Thomaz, et S. de F. Souza. « Association between sickle cell anemia and pulp necrosis ». *Journal of endodontic* 39, n° 2 (2013) : 177 – 181 doi : 10.1016/j.joen.2012.10.024

DeBaun, M. R., M. Gordon, R. C. McKinstry, M. J. Noetzel, D. A. White, S. A. Sarnaik, E. R. Meier, et al. « Controlled trial of transfusions for silent cerebral infarcts in sickle cell anemia ». *The New England journal of medicine* 371, n° 8 (2014): 699 – 710. doi : 10.1056/NEJMoa1401731.

Demirbas Kaya, A., B. O. Aktener, et C. Unsal. « Pulpal necrosis with sickle cell anaemia ». *International endodontic journal* 37, n° 9 (2004) : 602 – 606. doi : 10.1111/j.1365-2591.2004.00853.x

Dugmore, C.R., W. P. Rock. « A multifactorial analysis of factors associated with dental erosion », *British dental journal* 196, n°5 (2004) : 283 – 286. doi : 10.1038/sj.bdj.4811041

Elion, J., S. Laurance, et C. Lapoumériou. « Physiopathologie de la drépanocytose ». *Médecine Tropicale* 70, n° 5/6(2010): 454 – 458.

Emond, A. M., R. Collis, D. Darvill, D. R. Higgs, G. H. Maude, et G. R. Serjeant. « Acute splenic sequestration in homozygous sickle cell disease : natural history and management ». *The journal of pediatrics* 107 (1985): 201 – 206. doi : 10.1016/S0022-3476(85)80125-6

Fonseca, M. A. da, H. S. Oueis, et P. S. Casamassimo. « Sickle cell anemia : a review for the pediatric dentist », *Pediatric dentistry* 29, n° 2 (2007) : 159 – 169.

Friedlander, A. H., L. Genser, et M. Swerdloff. « Mental nerve neuropathy : a complication of sickle-cell crisis ». *Oral surgery, oral medicine and oral pathology* 49, n°1 (1980) : 15 – 17. doi : 10.1016/0030-4220(80)90025-0

Gandara, B.K., et E. L. Truelove. « Diagnosis and management of dental erosion ». *The journal of contemporary dental practice* 1, n°1 (1999) : 16 – 23.

Gomez, I., P. Varela, A. Romero, M. J. Garcia, M. M. Suarez, et J. Seoane. « Yellowish lesions of the oral cavity : Suggestion for a classification ». *Medicina oral, patología oral y cirugía bucal* 12, n°4 (2007): 272 – 276. ISSN 1698-6946

Gregory, G., et A. Olujuhunge. « Mandibular nerve neuropathy in sickle cell disease ». *Oral surgery, oral medicine and oral pathology* 77, n°1 (1994): 66 – 69. doi : 10.1016/S0030-4220(06)80109-X

Habibi, A., B. Dora, et B. Godeau. « Complications aigües de la drépanocytose ». *La revue du praticien* 54, n° 54 (2004): 1548 – 1556,

Haute autorité de santé. « Syndromes drépanocytaires majeurs de l'adulte et de l'enfant ». Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare. Guide médecin - Affection de longue durée, La Plaine Saint-Denis, 2010. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-04/ald_10_guide_drepano_adulte_web.pdf

Haute autorité de santé. « Prise en charge de la drépanocytose chez l'enfant et l'adolescent ». Recommandations pour la pratique clinique, La Plaine Saint-Denis, 2005. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/Drepanocytose_reco.pdf

Horbachevsky Ternopil State Medical University. « Differential diagnosis of diseases of the oral mucosa and lips in children (viral, bacterial, allergic in nature and somatic diseases) ». Consulté le 11 juin 2017 : http://intranet.tdmu.edu.ua/data/kafedra/internal/stomat_ter_dit/classes_stud/en/stomat/ntn/child%20therapeutic%20dentistry/5/19.%20differential%20diagnosis%20of%20diseases%20of%20the%20Oral%20mucosa.htm.

Kosinski, S., A.-L. Ejeil, F. Lepelletier, et S.-M. Dridi. « Dermatologie buccale : la langue géographique ». *Revue d'odonto-stomatologie* 38, n°2 (2009) : 1 – 4.

Kotha, R., R. Sudhakarareddy, et S. Alapati « Correlation of anemia, xerostomia and its association with candidial colonization among postmenopausal women of different socioeconomic status in patients attending dental school in south india ». *International journal of experimental dental science* 3, n°1 (2014) : 33 – 36. doi : 10.5005/jp-journals-10029-1065

Labie, D., et J. Elion. « Bases moléculaires et physiopathologiques des maladies de l'hémoglobine ». *EMC, Hématologie*, [13-000-S-10], Issy-les-Moulineaux, Elsevier Masson, 2005. doi : 10.1016/j.emch.2005.10.001

Larcher, V., R. Wyke, L. Davis, C. Stroud, et R. Williams. « Defective yeast opsonisation and deficiency of complement in sickle cell disease ». *Archives of disease in childhood* 57, n°5 (1982) : 343 – 346. doi : 10.1136/adc.57.5.343

Laurence, B., D. George, D. Woods, A. Shosanya, R.V. Katz, S. Lanzkron, M. Diener-West, et al. « The association between sickle cell disease and dental caries in African Americans ». *Special care in dentistry* 26, n°3 (2006) : 95 – 100.

Lucarelli, G., J. Gaziev, A. Isgrò, P. Sodani, K. Paciaroni, C. Alfieri, G. De Angelis, et al. « Allogeneic cellular gene therapy in hemoglobinopathies--evaluation of hematopoietic SCT in sickle cell anemia ». *Bone marrow transplantation* 47, n° 2 (2012): 227 – 230. doi : 10.1038/bmt.2011.79

Luna, A. C., M. Rodrigues, V. Menezes, K. Marques, et F. Santos. « Caries prevalence and socioeconomic factors in children with sickle cell anemia. » *Brazilian journal of oral sciences* 26, n°1 (2012) : 43 – 49. doi : 10.1590/S1806-83242012000100008

Madrid, C., K. Bouferrache, S. Pop, T. Korsvold, et M. Abarca. « Rares mais rebelles affections de la muqueuse buccale ». *Forum medical suisse* 13, n°25 (2013) : 499 – 504. doi : 10.4414/fms.2013.01531

Mendes, P. H., N. Fonseca, D. Martelli, P. Bonan, L. de Almeida, L. de Melo, et H. Jr Martelli. « Orofacial manifestations in patients with sickle-cell anemia ». *Quintessence international* 42, n°8 (2011) : 701 – 709.

Miller, S. T., L. A. Sleeper, C. H. Pegelow, L. E. Enos, W. C. Wang, S. J. Weiner, D. L. Wethers, et al. « Prediction of adverse outcomes in children with sickle cell disease ». *The New England journal of medicine* 342, n°2 (2000) : 83 – 89. doi : 10.1056/NEJM200001133420203

Montalembert, M. de, et R. Girod. « Drépanocytose chez l'enfant ». *EMC, Pédiatrie – Maladies Infectieuses*, [4-080-A-20], Issy-les-Moulineaux, Elsevier Masson, 2013. doi : 10.1016/S1637-5017(13)61616-6

Montalembert, M. de. « Échanges érythrocytaires chez les patients drépanocytaires ». *Hématologie* 13, n° 4 (2007) : 243 – 249.

Ng, S. « Prise en charge de patients atteints de candidose buccale ». *Journal-canadian dental association*, n°79 (2013) : D122. <http://www.jcda.ca/fr/article/d122>

Okafor, L. A., D. C. Nonnoo, P. I. Ojehanon, et O. Aikhionbare. « Oral and dental complications of sickle cell disease in Nigerians ». *Angiology* 37, n°9 (1986): 672 – 675. doi : 10.1177/000331978603700909

Oluwatobi, O. « Sickle cell disease ». *Health & Medicine*, Consulté le 15 Mai 2017 : <https://www.slideshare.net/OluwatobiOlusiyani/sickle-cell-disease-56569778>.

Oredugba, F. A. « Hypodontia in an adolescent with the HbSC genotype : a case report ». *International journal of paediatric dentistry* 15, n°6 (2005): 455 – 458. doi : 10.1111/j.1365-263X.2005.00648.x

Oredugba, F. A., et K. O. Savage. « Anthropometric finding in Nigerian children with sickle cell disease ». *Pediatric dentistry* 24, n°4 (2002) : 321 – 325.

Organisation Mondiale de la Santé. « Drépanocytose, rapport du secrétariat » Cinquante-neuvième assemblée mondiale de la santé, rapport A59/9, avril 2006. http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA59-REC3/A59_REC3-fr1.pdf

Paillaud E., I. Merlier, C. Dupeyron, E. Scherman, J. Poupon, et P. N. Bories. « Oral candidiasis and nutritional deficiencies in elderly hospitalised patients », *British journal of nutrition* 92, n°5 (2004): 861 – 867. doi : 10.1079/BJN20041264

Passos, C .P., P. R. Santos, M. C. Aguiar, M. C. Cangussu, M. B. Toralles , M. C. da Silva, R. J. Nascimento, et M. I. Campos. « Sickle cell disease does not predispose to caries or periodontal disease ». *Special care in dentistry* 32, n°2 (2012): 55 – 60. doi: 10.1111/j.1754-4505.2012.00235.x

Persons, D. A. « Hematopoietic stem cell gene transfer for the treatment of hemoglobin disorders ». *Hematology* 1, n°1 (2009): 690 – 697. doi: 10.1182/asheducation-2009.1.690.

Piccin, A., P. Fleming, E. Eakins, E. McGovern, O.P. Smith, et C. McMahon. « Sickle cell disease and dental treatment ». *Journal of the irish dental association* 54, n°2 (2008): 75 – 79.

Pinto, A., T. P. Sollecito, et S. S. DeRossi. « Burning mouth syndrome. A retrospective analysis of clinical characteristics and treatment outcomes. » *The New York state dental journal* 69, n°3 (2003) : 18 – 24.

Robert, J.-M., S. Vichova, B. Delannoy, T. Quadiri, et J.-J. Lehot. « Le patient immunodéprimé ». EMC, *Pédiatrie – Maladies Infectieuses*, [23-760-A-11], Issy-les-Moulineaux, Elsevier Masson, 2009.

Russel, P.J. « Genetics ». New York, Harper Collins, 1996.

Saito, N., R. N. Nadgir, E. N. Flower, et O. Sakai. « Clinical and radiologic manifestations of sickle cell disease in the head and neck ». *RadioGraphics* 30, n°4 (2010): 1021 – 1034. doi : 10.1148/rg.304095171

Santos, P. R. B., P. D. Machado, C. P. Passos, M. C. Aguiar, R. J. Nascimento, et M. I. Guimarães. « Prevalence of orofacial alterations in sickle cell disease: a review of literature ». *Brazilian journal of oral sciences* 12, n°3 (2013): 153-157. doi : 10.1590/S1677-32252013000300001

Schoeffler, M. « Anesthésie et drépanocytose », *15ème congrès Information Clinique Anesthésie Réanimation Urgence*, Lyon, France (2008). Consulté le 12 juillet 2017 : <https://www.icarweb.fr/IMG/pdf/15-15.pdf>

Serjeant, G. R. « Sickle-cell disease », *Lancet* 350, n° 9079 (1997) : 725 – 730. doi : 10.1016/S0140-6736(97)07330-3

Soares, F. F., T. Rossi, M. Brito, M. Vianna, et M. Cangussu. « Conditions of oral health and socio-demographic factors in children from 6 to 96 months with sickle cell disease of Bahia ». *Revista de odontologia da UNESP* 32, n°2 (2010) : 115 – 121.

Stoopler, E., C. Nadeau, et T. Sollecito. « Comment dois-je traiter un patient atteint de chéilite angulaire? ». *Journal-canadian dental association*, 79, (2013) : D68. <http://www.jcda.ca/fr/article/d68>.

Sumathi, K., B. Shanthi, M. Subha Palaneeswari, et A. J. Manjula Devi. « Significance of ferritin in recurrent oral ulceration ». *Journal of clinical and diagnostic research* 8, n°3 (2014): 14 – 15. doi: 10.7860/JCDR/2014/7472.4091

Tarçın, B.G. « Oral candidosis: aetiology, clinical manifestations, diagnosis and management ». *Journal of marmara university institute of health science* 1, n°2 (2011): 140 – 148.

Taylor, L. B., A. Nowak, R. Giller, et P. Casamassimo. « Sickle cell anemia: a review of dental concerns and a retrospective study of dental and bony changes ». *Special care in dentistry* 15, n°1 (1995): 38 – 42 doi : 10.1111/j.17544505.1995.tb00469.x

Vichinsky, E. P., L. D. Neumayr, A. N. Earls, R. Williams, E. T. Lennette, D. Dean, B. Nickerson, et al. « Causes and outcomes of the acute chest syndrome in sickle cell disease ». *The New England journal of medicine* 342, n°11 (2000): 1855 – 1865. doi : 10.1056/NEJM200006223422502

Wong, T. E., M. Amanda, W. Lim, et R. Lottenberg. « Update on the use of hydroxyurea therapy in sickle cell disease ». *Blood* 124, n° 26 (2014): 3850 – 3857. doi : 10.1182/blood-2014-08-435768.

Zarkowsky, H. S., D. Gallagher, F. Gill, W. C. Wang, J. M. Falletta, W. M. Lande, P. S. Levy, et al. « Bacteremia in sickle hemoglobinopathies ». *The journal of pediatrics* 109 (1986): 579 – 585. doi : 10.1016/S0022-3476(86)80216-5

Table des figures

Figure 1 : Contrôle génétique des globines humaines au cours du développement.....	6
Figure 2 : Activation séquentielle des globines au cours du développement.....	7
Figure 3 : Structure quaternaire de l'hémoglobine.....	8
Figure 4 : Mécanisme physiopathologique de base de la drépanocytose	10
Figure 5 : Globules rouge normal (à droite) et globule rouge drépanocytaire (à gauche) en situation de basse pression d'oxygène.....	13
Figure 6 : Image au microscope électronique d'un globule rouge drépanocytaire en situation désoxygénée.....	13
Figure 7 : Crises vaso-occlusives.....	14
Figure 8 : Pâleur de la muqueuse orale au niveau gingival	26
Figure 9 : Ictère à la jonction entre le palais mou et le palais dur	26
Figure 10 : Glossite atrophique (aspect de « <i>smooth tongue</i> ») associée à une chéilite angulaire dans un contexte d'anémie ferriprive.....	28
Figure 11 : Stomatite géographique.....	28
Figure 12 : Chéilite angulaire (anémie ferriprive)	32
Figure 13 : Aftose mineure (anémie ferriprive).....	32
Figure 14 : Malocclusion classe I chez un patient drépanocytaire de 8 ans	40
Figure 15: Images radiologiques d'oblitération canalaire (flèches) supposant une nécrose pulpaire asymptomatique	40
Figure 16 : IRM cranio-faciale, coupe axiale T2 chez un garçon drépanocytaire de 6 ans avec douleur temporo-mandibulaire gauche (<i>hypersignal de la branche gauche de la mandibule [flèche]</i>)	42
Figure 17 : Résorption osseuse massive au niveau du bord inférieur droit de la mandibule chez un patient drépanocytaire de 16 ans	43
Figure 18 : Image caractéristique en « <i>stepladder</i> » chez un patient de 33 ans drépanocytaire sur une radiographie de l'os alvéolaire (portion droite de la mandibule)	44

Table des tableaux

Tableau 1 : Particularités de la prise en charge odontologique du patient drépanocytaire 53

Vu, le Directeur de thèse

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

Docteur Céline GAUCHER

Professeur Louis MAMAN

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

Le Doyen Louis MAMAN

Soins dentaires chez les enfants drépanocytaires

Résumé :

La drépanocytose est la maladie génétique la plus répandue en France. Il s'agit d'une maladie touchant l'hémoglobine dont le rôle est essentiel au transport de l'oxygène depuis les alvéoles pulmonaires jusqu'aux cellules des tissus périphériques.

La déformation caractéristique en faucille des hématies est à l'origine des manifestations de cette pathologie dominées par l'anémie chronique, les crises vas-occlusives et les complications infectieuses.

En raison de son caractère systémique, tous les organes sont susceptibles d'être le siège de complications de la maladie. De plus, la susceptibilité aux infections des patients drépanocytaires exige la mise en place de mesures de précautions d'autant plus si l'on se trouve dans le cadre de soins dits invasifs.

Le diagnostic et la prise en charge odontologique d'un patient drépanocytaire nécessite donc des connaissances spécifiques relatives à la gestion du risque infectieux accru ainsi qu'aux signes bucco-dentaires de cette pathologie.

Notre travail aura donc pour rôle, d'abord, de détailler les mécanismes physiopathologiques à l'origine de la symptomatologie drépanocytaire, puis de décrire, à l'aide d'une revue de la littérature, les manifestations orales ayant été retrouvées chez des patients drépanocytaires et, enfin, d'aborder les spécificités de la prise en charge odontologique de l'enfant drépanocytaire.

Discipline :

Odontologie pédiatrique

Mots clés fMesh et Rameau :

Pédodontie -- Thèses et écrits académiques ; Enfants -- Soins dentaires -- Thèses et écrits académiques ; Hémoglobinopathies -- Dissertations universitaires ; Drépanocytose -- complications -- Dissertations universitaires

Université Paris Descartes
Faculté de Chirurgie dentaire
1, rue Maurice Arnoux
92120 Montrouge