



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et 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 une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

ACADEMIE DE NANCY-METZ
UNIVERSITE HENRI POINCARE NANCY I
FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE

Année 2010

N°3232

THESE

Pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Par

Mélanie SION

Née le 24 juin 1982 à Nancy (Meurthe-et-Moselle)

**L'ENFANT LEUCEMIQUE : PRISE EN CHARGE MEDICALE ET
ASPECTS BUCCO-DENTAIRES**

Présentée et soutenue publiquement le 9 avril 2010

Examinateurs de la thèse :

Pr C. STRAZIELLE	Professeur des Universités	Président
<u>Dr D. DESPREZ-DROZ</u>	Maître de Conférences des Universités	Juge
Pr P. CHASTAGNER	Professeur de Pédiatrie	Juge
Dr A. SABATIER	Assistant Hospitalier Universitaire	Juge

Président : Professeur J.P. FINANCE

Doyen : Docteur Pierre BRAVETTI

Vice-Doyens : Pr. Pascal AMBROSINI - Dr. Jean-Marc MARTRETTTE

Membres Honoraires : Dr. L. BABEL - Pr. S. DURIVAUX - Pr. G. JACQUART - Pr. D. ROZENCWEIG - Pr. M. VIVIER

Doyen Honoraire : Pr. J. VADOT

Sous-section 56-01 Odontologie pédiatrique	Mme <u>DROZ Dominique (Desprez)</u> M. PREVOST Jacques M. BOCQUEL Julien Mlle PHULPIN Bérengère M. SABATIER Antoine	Maître de Conférences Maître de Conférences Assistant Assistant Assistant
Sous-section 56-02 Orthopédie Dento-Faciale	Mme <u>FILLEUL Marie Pierryle</u> M. BOLENDER Yves Mlle PY Catherine M. REDON Nicolas	Professeur des Universités* Maître de Conférences Assistant Assistant
Sous-section 56-03 Prévention, Épidémiologie, Economie de la Santé, Odontologie légale	M. <u>Par intérim ARTIS Jean Paul</u> Mme JANTZEN-OSSOLA Caroline	Professeur 1 ^{er} grade Assistant
Sous-section 57-01 Parodontologie	M. <u>AMBROSINI Pascal</u> Mme BOUTELLIEZ Catherine (Bisson) M. MILLER Neal M. PENAUD Jacques M. GALLINA Sébastien M. JOSEPH David	Professeur des Universités* Maître de Conférences Maître de Conférences Maître de Conférences Assistant Assistant
Sous-section 57-02 Chirurgie Buccale, Pathologie et Thérapeutique Anesthésiologie et Réanimation	M. <u>BRAVETTI Pierre</u> M. ARTIS Jean-Paul M. VIENNET Daniel M. WANG Christian M. BALLY Julien M. CURIEN Rémi Mlle SOURDOT Alexandra	Maître de Conférences Professeur 1 ^{er} grade Maître de Conférences Maître de Conférences* Assistant Assistant Assistante
Sous-section 57-03 Sciences Biologiques (Biochimie, Immunologie, Histologie, Embryologie, Génétique, Anatomie pathologique, Bactériologie, Pharmacologie)	M. <u>WESTPHAL Alain</u> M. MARTRETTTE Jean-Marc Mlle ERBRECH Aude	Maître de Conférences* Maître de Conférences* Assistante Associée au 01/10/2007
Sous-section 58-01 Odontologie Conservatrice, Endodontie	M. <u>ENGELS-DEUTSCH Marc</u> M. AMORY Christophe M. MORTIER Eric M. CUNY Pierre M. HESS Stephan Mlle PECHOUX Sophie	Maître de Conférences Maître de Conférences Maître de Conférences Assistant Assistant Assistante
Sous-section 58-02 Prothèses (Prothèse conjointe, Prothèse adjointe partielle, Prothèse complète, Prothèse maxillo-faciale)	M. <u>SCHOUVER Jacques</u> M. LOUIS Jean-Paul M. ARCHIEN Claude M. DE MARCH Pascal M. BARONE Serge Mlle BEMER Julie Mlle RIFFAULT Amélie Mlle MONDON Hélène M. SIMON Franck	Maître de Conférences Professeur des Universités* Maître de Conférences* Maître de Conférences Assistant Assistante Assistante Assistant Assistant
Sous-section 58-03 Sciences Anatomiques et Physiologiques Occlusodontiques, Biomatériaux, Biophysique, Radiologie	Mlle <u>STRAZIELLE Catherine</u> M. RAPIN Christophe (Section 33) Mme MOBY Vanessa (Stutzmann) M. SALOMON Jean-Pierre Mme JAVENTOT Cécile (Jacquelin)	Professeur des Universités* Professeur des Universités* Maître de Conférences* Maître de Conférences Assistante Associée au 01/01/2009

souligné : responsable de la sous-section

*temps plein

Mis à jour le 01.02.2010

*Par délibération en date du 11 décembre 1972,
la Faculté de Chirurgie Dentaire a arrêté que
les opinions émises dans les dissertations
qui lui seront présentées
doivent être considérées comme propres à
leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner
aucune approbation ni improbation.*

A NOTRE PRESIDENTE,

Mademoiselle le Professeur C. STRAZIELLE,

Docteur en Chirurgie Dentaire

Professeur des Universités

Habilitée à diriger des Recherches par l'Université Henri Poincaré, Nancy-1

Responsables de la sous-section : Sciences Anatomiques et Physiologiques,
Occlusodontiques, Biomatériaux, Biophysique, Radiologie.

*Vous nous faites l'honneur de présider notre jury de thèse et nous vous remercions de
l'intérêt que vous avez bien voulu témoigner à notre sujet.*

Nous vous sommes reconnaissants pour l'enseignement que vous nous avez dispensé.

Veuillez trouver ici l'expression de notre admiration et de notre profond respect.

A NOTRE JUGE ET DIRECTRICE DE THESE,

Madame le Docteur D. DESPREZ-DROZ,

Docteur en Chirurgie Dentaire
Docteur de l'Université Henri Poincaré, Nancy-1
Maître de Conférences des Universités
Responsable de la Sous-section : Pédodontie

Nous vous sommes très reconnaissants de nous avoir proposé un sujet aussi passionnant.

Tout au long de nos études, nous avons su apprécié la qualité de votre enseignement théorique et clinique et nous vous exprimons toute notre gratitude.

Votre aide précieuse, votre soutien, votre disponibilité, et vos compétences en odontologie pédiatrique ont contribué à la réalisation de ce travail.

Veuillez trouver ici l'expression de notre reconnaissance et de notre admiration la plus profonde.

A NOTRE JUGE,

Monsieur le Professeur P. CHASTAGNER,

Professeur de Pédiatrie

Service d’Onco-hématologie pédiatrique, Hôpital d’Enfants, CHU Nancy, Vandoeuvre

You nous faites l’honneur de participer au jury d’examen de notre thèse et nous vous en
remercions très sincèrement.

Votre aide précieuse, votre disponibilité, votre gentillesse, ainsi que vos utiles corrections
nous ont beaucoup aidé à la réalisation de ce travail.

Nous vous sommes très reconnaissants du temps que vous nous avez consacré.

Veuillez trouver, ici, l’expression de notre sincère gratitude et de notre admiration.

A NOTRE JUGE,

Monsieur le Docteur A. SABATIER,

Docteur en Chirurgie Dentaire
Assistant hospitalier universitaire
Sous-section : Pédodontie

Vous nous faites le grand honneur de faire partie de ce jury.

Nous vous remercions du précieux enseignement clinique que vous nous avez apporté durant nos vacations hospitalières de Pédodontie.

Veuillez trouver ici, l'expression de notre sincère reconnaissance, de notre amitié et de notre profonde admiration.

A Monsieur le Docteur L. MANSUY,

Praticien hospitalier

Service d'Onco-hématologie pédiatrique, Hôpital d'Enfants, CHU Nancy, Vandoeuvre

Nous vous remercions pour votre gentillesse, votre disponibilité et vos précieux conseils qui
ont contribué à la réalisation de ce travail.

A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS...

L'ENFANT LEUCEMIQUE : PRISE EN CHARGE MEDICALE ET ASPECTS BUCCO-DENTAIRES

TABLE DES MATIERES

<u>INTRODUCTION</u>	1
<u>1. PARTICULARITES EPIDEMIOLOGIQUES DES CANCERS DE L'ENFANT : PLACE DE LA LEUCEMIE</u>	2
 1.1 Incidence.....	2
1.1.1 Variation selon le type histologique.....	2
1.1.2 Variation de l'incidence avec l'âge.....	3
1.1.3 Variation en fonction du sexe.....	4
 1.2 Survie.....	4
1.2.1 Survie selon le type cytologique.....	4
1.2.2 Survie selon l'âge.....	5
1.2.3 Survie selon le sexe.....	5
 1.3 Facteurs de risque.....	6
1.3.1 Facteurs génétiques.....	6
1.3.2 Facteurs environnementaux.....	7
1.3.2.1 Exposition aux radiations.....	7
1.3.2.2 Agents chimiques.....	8
1.3.2.3 Agents infectieux.....	8
1.3.2.4 Caractéristiques périnatales.....	9
<u>2. GENERALITES SUR LES LEUCEMIES</u>	11
 2.1 Leucémies aiguës lymphoblastiques.....	11
2.1.1 Signes cliniques.....	11
2.1.2 Diagnostic.....	12
2.1.3 Facteurs pronostiques.....	14
2.1.3.1 Facteurs liés au patient.....	14
2.1.3.2 Facteurs liés à la maladie.....	15
2.1.3.3 Facteurs thérapeutiques.....	15
2.1.4 Prise en charge thérapeutique.....	15
2.1.4.1 Traitement d'induction.....	18
2.1.4.2 Consolidation.....	18
2.1.4.3 Prévention de l'atteinte méningée.....	18
2.1.4.4 Traitement d'entretien.....	19
2.1.4.5 Greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) en première intention...	19
2.1.5 Evolution.....	20
2.1.5.1 Complications infectieuses.....	20
2.1.5.2 Complications neurologiques.....	20
2.1.5.3 Complications métaboliques.....	20
2.1.6 Rechutes.....	20

2.2 Leucémies aiguës myéloblastiques.....	21
2.2.1 Classification FAB (franco-américano-britannique).....	21
2.2.2 Signes cliniques.....	21
2.2.3 Biologie.....	21
2.2.4 Facteurs pronostiques.....	22
2.2.5 Particularités thérapeutiques.....	23
2.2.5.1 <i>Induction de la rémission</i>	23
2.2.5.2 <i>Chimiothérapie</i>	23
2.2.5.3 <i>Allogreffe</i>	24
2.2.5.4 <i>Traitement cérébroméningé</i>	24
2.2.5.5 <i>Traitement des formes M3</i>	24
2.2.6 Evolution.....	24
2.3 Prise en charge thérapeutique.....	25
2.3.1 Chimiothérapie.....	25
2.3.1.1 <i>Généralités</i>	25
2.3.1.2 <i>Principes de la chimiothérapie</i>	25
2.3.1.3 <i>Doses en oncologie pédiatrique</i>	26
2.3.1.4 <i>Quelques agents anticancéreux</i>	28
2.3.1.5 <i>Toxicités en rapport avec la chimiothérapie</i>	29
2.3.2 Radiothérapie.....	32
2.3.2.1 <i>Les effets précoces</i>	32
2.3.2.2 <i>Les réactions retardées</i>	33
2.3.2.3 <i>Les effets tardifs</i>	33
2.3.3 Prise en charge de la douleur de l'enfant.....	34
2.3.3.1 <i>Comment diagnostiquer et déterminer l'intensité de la douleur</i>	35
2.3.3.2 <i>Traitement de la douleur</i>	37
2.3.3.3 <i>Les effets secondaires des traitements antalgiques</i>	39
2.3.4 Séquelles des traitements.....	40
3. ASPECTS BUCCO-DENTAIRES DE LA LEUCEMIE.....	41
3.1 Manifestations buccales et rôle du chirurgien-dentiste dans le diagnostic précoce des leucémies.....	42
3.1.1 Signes de prolifération blastique.....	42
3.1.1.1 <i>Hypertrophie gingivale</i>	42
3.1.1.2 <i>Douleurs osseuses</i>	42
3.1.1.3 <i>Odontalgies</i>	44
3.1.1.4 <i>Adénopathies sous mandibulaires et cervicales</i>	44
3.1.2 Signes d'insuffisance médullaire.....	44
3.1.2.1 <i>Syndrome anémique</i>	44
3.1.2.2 <i>Hémorragies muco-gingivales</i>	44
3.1.2.3 <i>Infections secondaires à la neutropénie</i>	44
3.2 Complications bucco-dentaires liées aux traitements.....	45
3.2.1 La mucite.....	45
3.2.1.1 <i>Définition</i>	45
3.2.1.2 <i>Epidémiologie</i>	45
3.2.1.3 <i>Etiologie</i>	46

<i>3.2.1.4 Influence du nombre de leucocytes circulants</i>	47
<i>3.2.1.5 Classification</i>	47
<i>3.2.1.6 Signes cliniques</i>	48
<i>3.2.1.7 Traitement</i>	49
<u>3.2.2 L'hyposialie</u>	50
<i>3.2.2.1 Définition</i>	50
<i>3.2.2.2 Epidémiologie</i>	50
<i>3.2.2.3 Etiologie</i>	50
<i>3.2.2.4 Les conséquences liées à l'hyposialorrhée</i>	51
<i>3.2.2.5 Traitement</i>	52
<u>3.2.3 Les infections</u>	52
<i>3.2.3.1 Les infections fongiques</i>	53
<i>3.2.3.2 Les infections virales</i>	56
<i>3.2.3.3 Les infections bactériennes</i>	58
<u>3.2.4 Les risques hémorragiques</u>	60
<i>3.2.4.1 Epidémiologie</i>	60
<i>3.2.4.2 Etiologies</i>	60
<i>3.2.4.3 Signes cliniques</i>	61
<i>3.2.4.4 Traitement</i>	62
<u>3.2.5 La réaction du greffon contre l'hôte (GVHD)</u>	63
<i>3.5.1 Définition</i>	63
<i>3.5.2 Epidémiologie</i>	63
<i>3.5.3 GVHD aiguë</i>	63
<i>3.5.4 GVHD chronique</i>	64
<i>3.5.5 Traitement</i>	65
<u>3.2.6 Excroissance des tissus mous non gingivaux</u>	66
<u>3.3 Les séquelles dentaires</u>	68
<u>3.3.1 Les caries dentaires</u>	68
<i>3.3.1.1 Epidémiologie</i>	68
<i>3.3.1.2 Etiologies</i>	70
<i>3.3.1.3 Localisation</i>	70
<u>3.3.2 Les anomalies dentaires : généralités</u>	71
<i>3.3.2.1 Le développement dentaire</i>	71
<i>3.3.2.2 Epidémiologie</i>	73
<i>3.3.2.3 Localisation</i>	74
<i>3.3.2.4 Facteurs étiologiques</i>	75
<u>3.3.3 Les anomalies de structure</u>	76
<i>3.3.3.1 Définition</i>	76
<i>3.3.3.2 Dysplasies de l'émail</i>	76
<i>3.3.3.3 Dysplasies dentinaires</i>	80
<i>3.3.3.4 Traitement</i>	81
<u>3.3.4 Les anomalies de morphologie ou dysmorphies</u>	81
<i>3.3.4.1 Dysmorphies radiculaires</i>	81
<i>3.3.4.2 Dysmorphies de l'ensemble de la dent</i>	83
<u>3.3.5 Les anomalies de nombre</u>	85
<i>3.3.5.1 Définition</i>	85
<i>3.3.5.2 Epidémiologie</i>	85
<i>3.3.5.3 Etiologie</i>	86
<i>3.3.5.4 Traitement</i>	87

3.3.6 Les anomalies d'éruption.....	87
3.3.6.1 Définition.....	87
3.3.6.2 Epidémiologie.....	87
3.3.6.3 Etiologie.....	87
3.4 Les séquelles crânio-faciales.....	88
3.5 Autres manifestations dentaires.....	89
3.5.1 Sensibilité dentaire.....	89
3.5.2 Douleurs dentaires.....	89
3.6 Malignité secondaire.....	89
 4. PRISE EN CHARGE BUCCO-DENTAIRE DE L'ENFANT LEUCEMIQUE.....	90
4.1 Prise en charge des soins bucco-dentaires au moment du diagnostic.....	90
4.1.1 Considérations hématologiques.....	94
4.1.1.1 Taux de polynucléaires neutrophiles.....	94
4.1.1.2 Taux de plaquettes.....	95
4.1.2 Les soins bucco-dentaires.....	95
4.1.2.1 Soins conservateurs.....	96
4.1.2.2 Endodontie.....	96
4.1.2.3 Chirurgie buccale.....	97
4.1.2.4 Parodontologie.....	97
4.1.2.5 Orthodontie.....	98
4.1.2.6 Soins préventifs au cabinet dentaire.....	98
4.2 Prise en charge de l'hygiène orale au moment du diagnostic et pendant le traitement.....	99
4.2.1. Le brossage.....	102
4.2.2. Les soins de bouche.....	104
4.2.3. Mise en place d'examen de bouche.....	106
4.2.4. Les soins de lèvres.....	106
4.2.5. L'alimentation.....	106
4.3 Prise en charge des soins bucco-dentaires pendant le traitement.....	107
4.4 Prise en charge bucco-dentaire pendant la rémission et à long terme.....	108
4.4.1 Prévention de la maladie carieuse.....	109
4.4.2 Les soins dentaires.....	109
4.4.2.1 Chirurgie buccale.....	110
4.4.2.2 Traitement d'orthodontie.....	111
4.4.2.3 Abord psychologique des soins bucco-dentaires.....	111
4.5 Perception parentale de l'importance des soins dentaires.....	111
 CONCLUSION.....	113
LEXIQUE.....	114
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	115

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1- Incidence des leucémies aiguës selon l'âge en France (Registre National des Hémopathies malignes de l'Enfant, 2000-2004).....	3
Figure 2- Protocole thérapeutique dans le traitement des LAL (2003).....	17
Figure 3- Mécanismes d'apparition des lésions buccales après chimiothérapie (d'après OTMANI et coll., 2004).....	41
Figure 4- Hypertrophie gingivale chez un enfant de 10 ans atteint d'une LAM (OTMANI et coll., 2004).....	42
Figure 5- Micrographie clinique montrant un infiltrat leucémique à partir de la mandibule droite (agrandissement x40) (d'après BENSON et coll., 2007).....	43
Figure 6- Radiographie rétro-alvéolaire montrant l'absence de ligne corticale autour des premières et deuxièmes molaires inférieures droites en éruption (d'après BENSON et coll., 2007).....	43
Figure 7- Ginvivorragies spontanées chez un enfant de 4 ans atteint de LAM (OTMANI et coll., 2003).....	44
Figure 8- Abcès dentaire avec récession gingivale au niveau de la 74 chez un enfant atteint de LAM (OTMANI et coll., 2004).....	45
Figure 9- Mucite aggravée de surinfections herpétiques chez un enfant de 5 ans suivi pour LAL en phase d'entretien. La mucite et l'hypertrophie gingivale ont été les premiers signes d'alarme de rechute (d'après OTMANI et coll., 2004).....	45
Figure 10- Lésion de mucite grade 3 : ulcération profonde du versant endobuccal de la lèvre inférieure et de la pointe de la langue liée à une aplasie (BONNAURE-MALLET et GANDEMÉR, 2007).....	48
Figure 11- Surinfection péribuccale lors de l'aplasie fébrile chez un enfant atteint de LAL sous chimiothérapie (d'après OTMANI et coll., 2004).....	53
Figure 12- Enduit blanchâtre sur la face dorsale de la langue caractéristique des lésions fongiques (d'après OTMANI et coll., 2004).....	54
Figure 13- Lésions herpétiques péribuccales chez un enfant suivi pour une LAL sous chimiothérapie (d'après OTMANI et coll., 2004).....	57
Figure 14- Purpura sur la face interne des joues dû à la thrombopénie (d'après OTMANI et coll., 2004).....	62

Figure 15- Changements lichénoïdes de la muqueuse labiale inférieure dans la GVHD (d'après DA FONSECA, 2000).....	65
Figure 16- Fibrose péri-orale et microstomie due à la GVHD (d'après DA FONSECA, 2000).....	65
Figure 17- Granulome pyogénique sur le bord latéral de la langue d'un patient de 13 ans présentant une GVHD (DA FONSECA, 2000).....	66
Figure 18- Granulome pyogénique 3 semaines post-traitement avec un stéroïde topique (DA FONSECA, 2000).....	66
Figure 19- Caries cervicales et déminéralisation dans la GVHD en relation avec la xérostomie (d'après DA FONSECA, 2000).....	70
Figure 20- Facteurs étiologiques des anomalies dentaires (d'après BLOCH-ZUPAN, 1997).....	71
Figure 21- Hypoplasie des incisives centrales et des canines (d'après PIETTE et GOLDBERG, 2001).....	77
Figure 22- Taches blanches mates isolées du bord incisif des incisives centrales supérieures (fillette de 12 ans) (d'après PIETTE et GODBERG, 2001).....	78
Figure 23- Coupe longitudinale d'une première prémolaire permanente maxillaire montrant les lignes d'incrément dentinaire (d'après WELBURY et coll., 1984).....	80
Figure 24- Cliché rétro-alvéolaire du côté mandibulaire droit d'un patient traité pour LAL à l'âge de 7 ans et 2 mois montrant un raccourcissement modéré à sévère de 44 et 45 (grosses flèches), des racines effilées de façon légère à modérée de 45 (petites flèches) et des apex ouverts de 46 (d'après ROSENBERG et coll., 1987).....	82
Figure 25- Cliché rétro-alvéolaire du côté maxillaire droit d'un patient traité pour LAL à l'âge de 6 ans et 11 mois montrant un apex émoussé et un raccourcissement sévère de 15, un rétrécissement et un raccourcissement modéré de 13. 16 est normale avec un apex ouvert de la racine palatine (d'après ROSENBERG et coll., 1987).....	82
Figure 26- Taurodontisme des premières et deuxièmes molaires (garçon de 15 ans). Notons l'élargissement du corps des dents aux dépens des racines (flèche), avec une chambre pulpaire s'étendant bien au-delà du collet (D'après PIETTE et GOLDBERG, 2001).....	84
Figure 27- Conseils de brossage utilisés à Nancy.....	103

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1- Répartition des leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) (Registre National des Hémopathies malignes de l'Enfant, 2000-2004).....	2
Tableau 2- Répartition des types cytologiques des leucémies aiguës myéloïdes (LAM) (Registre National des Hémopathies malignes de l'Enfant, 2000-2004).....	3
Tableau 3- Survie globale à 1 an et à 5 ans des enfants atteints de leucémie en France (GOUBIN, 2006).....	4
Tableau 4- Survie globale à 5 ans des enfants atteints de leucémie en France, par sexe (GOUBIN, 2006).....	5
Tableau 5- Survie globale à 5 ans des enfants atteints de leucémie par tranches d'âge (GOUBIN, 2006).....	5
Tableau 6- Principaux syndromes de prédisposition génétique à la leucémie (KALIFA, 2008).....	6
Tableau 7- Facteurs de risque des leucémies de l'enfant (CLAVEL, 2009).....	10
Tableau 8- Numération Formule Sanguine normale chez l'enfant (MORAND 1998).....	12
Tableau 9- Tolérance à l'irradiation de certains tissus et organes de l'enfant (KALIFA, 2008).....	34
Tableau 10- Classification de la mucite d'après l'OMS (1979).....	47
Tableau 11- Prise en charge des complications buccales chez l'enfant atteint de leucémie... ..	67
Tableau 12- Revue de littérature concernant les caries dentaires des enfants atteints de leucémie ou en rémission à long-terme.....	69
Tableau 13- Chronologie de la maturation des dents temporaires (D'après LOGAN et KRONFELD, 1935 ; modifiée par SCHOUR, 1960 ; LAUTROU, 1997).....	72
Tableau 14- Chronologie des dents permanentes (D'après LOGAN et KRONFELD, 1935 ; modifiée par SCHOUR, 1960 ; LAUTROU, 1997).....	72
Tableau 15- Revue de littérature des anomalies dentaires chez l'enfant atteint de leucémie ou de lymphome.....	75
Tableau 16– Revue de littérature concernant l'incidence des hypoplasies d'émail chez l'enfant atteint de leucémie ou de lymphome.....	78
Tableau 17- Classification des défauts d'émail (d'après AINAMO et CUTRESS, 1982).....	79

Tableau 18- Revue de littérature de l'incidence des dysmorphies radiculaires chez l'enfant atteint de leucémie ou de lymphome.....	81
Tableau 19- Revue de littérature de l'incidence des microdonties chez l'enfant atteint de leucémie ou de lymphome.....	83
Tableau 20- Revue de littérature montrant l'incidence du taurodontisme chez les enfants atteints de leucémie ou de lymphome.....	85
Tableau 21- Revue de littérature montrant l'incidence des hypodonties chez les enfants atteints de leucémie et de lymphome.....	86
Tableau 22- Soins de bouche pour les enfants atteints de cancer. Recommandations à partir des directives basées sur la preuve, produites par le groupe de soins de bouche UKCCSG-PONF, 2005.....	91
Tableau 23- Fiche de liaison onco-odontologie utilisée à Nancy.....	93
Tableau 24- Recommandations de l’Institut National du Cancer concernant les taux de plaquettes et les moyens d’hémostase.....	95
Tableau 25- Recommandations concernant l’utilisation du fluor en fonction du risque carieux (HAS, 2009).....	98
Tableau 26- Soins de bouche pour les enfants atteints de cancer. Recommandations à partir des directives basées sur la preuve, produites par le groupe de soins de bouche UKCCSG-PONF, 2005.....	100
Tableau 27- Fiche de surveillance hospitalière (GANDEMÉR et coll., 2007).....	101
Tableau 28- Protocole de soin de bouche utilisé dans le service de BONNAURE-MALLET (2007).....	105
Tableau 29 - Protocole d'évaluation de la santé orale pour les patients leucémiques et greffés (YEAGER et coll., 2000).....	106
Tableau 30- Soins de bouche pour les enfants atteints de cancer. Recommandations à partir des directives basées sur la preuve, produites par le groupe de soins de bouche UKCCSG-PONF, 2005.....	107
Tableau 31 - Soins dentaires pendant une aplasie de courte durée et une aplasie sévère.....	108
Tableau 32- Soins de bouche pour les enfants atteints de cancer. Recommandations à partir des directives basées sur la preuve, produites par le groupe de soins de bouche UKCCSG-PONF, 2005.....	109

ABREVIATIONS

AHA : American Heart Association
ATM : Ataxia-Telangiectasia Mutated
BMT : Bone Marrow Transplantation (greffe de moelle osseuse)
CIVD : Coagulation Intra Vasculaire Disséminée
CSH : Cellules Souches Hématopoïétiques
CY : cyclophosphamide
DFS : survie sans maladie
EFS : survie sans évènement
FAB : Franco-Américano-Britannique
FSH : Hormone Folliculo Stimulante
GH : Growth Hormone (hormone de croissance)
GVHD : Graft Versus Host Disease (réaction du greffon contre l'hôte)
HAS : Haute Autorité de Santé
ICCC: International Classification of Childhood Cancer
INSEE : Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques
LAL : Leucémie aiguë lymphoblastique
LAM : Leucémie aiguë myéloblastique
LDH : Lacticodéshydrogénase
NFS : Numération globulaire – Formule Sanguine
NIH : National Institutes of Health
RC : Rémission Complète
RNHE : Registre National des Hémopathies malignes de l'Enfant
RNTSE : Registre National des Tumeurs Solides de l'Enfant
SNC : Système Nerveux Central
SNS : Système Nerveux Sympathique
SRE : Système Réticulo-Endothélial
TBI : Total Body Irradiation (irradiation corporelle totale)
UKCCSG : United Kingdom Children's Cancer Study Group

INTRODUCTION

La leucémie aiguë lymphoblastique est le cancer le plus fréquent chez l'enfant. Le diagnostic précoce et les progrès accomplis en termes de soins antinéoplasiques ont amélioré la survie. Ainsi, le chirurgien-dentiste peut rencontrer de plus en plus souvent dans sa pratique quotidienne des enfants guéris ou en voie de guérison. Cela implique la connaissance de cette pathologie, des traitements mis en œuvre et de leurs conséquences sur les décisions thérapeutiques odontologiques. Des stratégies de traitement antinéoplasique plus agressives résultent dans une incidence plus élevée de complications.

La cavité buccale présente un site privilégié pour les complications liées à la maladie d'une part et aux drogues chimiothérapeutiques d'autre part. Elles se traduisent par des complications aiguës (mucites, hyposialie, infections opportunistes, hémorragies), ou par des séquelles à long terme dentaires et crânio-faciales. Une prise en charge bucco-dentaire est toujours nécessaire, à visée préventive ou curative, avant, pendant et après le traitement anticancéreux. Ainsi, le pédodontiste joue un rôle dans le diagnostic, la prévention, la stabilisation, et le traitement des complications bucco-dentaires qui peuvent compromettre la qualité de vie de l'enfant.

Nous nous intéresserons d'abord à l'épidémiologie de la leucémie. Nous verrons ensuite des généralités sur la leucémie, son diagnostic, sa prise en charge thérapeutique, ses séquelles. La troisième partie concerne les répercussions bucco-dentaires de cette maladie et la dernière sera consacrée à la prise en charge de l'enfant leucémique avant, pendant et après le traitement. Ces mesures permettront non seulement de diminuer la douleur et l'inconfort de l'enfant, mais aussi de réduire le nombre de septicémies d'origine bucco-dentaire fatales en périodes d'aplasies fébriles. Ainsi, l'élaboration d'un protocole approprié de soins dentaires permettra de minimiser la morbidité et la mortalité potentielle associées à ces complications.

1. PARTICULARITES EPIDEMIOLOGIQUES DES CANCERS DE L'ENFANT : PLACE DE LA LEUCEMIE

Les cancers de l'enfant constituent la deuxième cause de mortalité chez l'enfant de plus de 1 an, après les accidents. En France, comme dans les autres pays industrialisés, environ un enfant sur 500 est atteint d'un cancer avant l'âge de 15 ans. Le Registre National des Hémopathies malignes de l'Enfant (RNHE) et le Registre National des Tumeurs Solides de l'Enfant (RNTSE) recensent chaque année 1700 nouveaux cas de cancers dans la population des enfants de moins de 15 ans, domiciliés en France métropolitaine, estimée par l'INSEE à 11.2 millions d'enfants en 2006. Les garçons sont un peu plus fréquemment atteints que les filles, avec une grande variabilité en fonction du type de cancer et de l'âge. Enfants et adolescents sont pris en charge dans des unités d'oncologie pédiatrique, de nombreux types de cancers étant communs aux enfants et aux jeunes adultes (KALIFA, 2008 ; LACOUR, 2009).

1.1 Incidence

Sur la période 2000 à 2004, les deux registres nationaux pédiatriques ont recensé 8473 nouveaux cas de cancers de l'enfant de moins de 15 ans, ce qui correspond à une incidence brute annuelle de 152.3 cas par million (LACOUR, 2009).

1.1.1 Variations selon le type histologique

Les cancers les plus fréquents sont les leucémies (29% des cas). Les tumeurs du système nerveux central (SNC) représentent 23% des cas et les lymphomes 12% des cas. Les autres types de tumeurs sont plus rares, chacune d'entre elles représentant moins de 10% de l'ensemble des cancers de l'enfant.

Les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) représentent environ 80% des cas de leucémie aiguë, et plus de 80% d'entre elles sont des LAL B dites communes, dont les cellules affichent les marqueurs des étapes précoce de la différenciation B (tableau 1).

Les leucémies aiguës myéloïdes (LAM) sont le plus souvent de type myéloblastique M1/M2 ou monocytaire M4/M5. Environ 10% des LAM sont promyélocytaires (M3) ou mégacaryoblastiques (M7). Les LAM de type M0 (indifférenciée) ou M6 (érythroblastiques) sont beaucoup plus rares (environ 2 à 3 cas par an chacun en France) (tableau 2) (GUYOT-GOUBIN ; CLAVEL, 2009).

Tableau 1- Répartition des leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) (Registre National des Hémopathies malignes de l'Enfant, 2000-2004).

Type	Nombre	%
B immatures (LAL pro-B, communes et pré-B)	1548	82.3
B matures	82	4.4
T	232	12.3
Sans autre indication	20	1.0
Total	1882	100.0

Tableau 2- Répartition des types cytologiques des leucémies aiguës myéloïdes (LAM) (Registre National des Hémopathies malignes de l'Enfant, 2000-2004).

Type cytologique	Nombre	%
LAM M0	13	3.3
LAM M1	30	7.6
LAM M2	91	23.2
LAM M3	38	9.7
LAM M4	40	10.2
LAM M5	95	24.2
LAM M6	9	2.3
LAM M7	38	9.7
LAM sans autre indication	39	9.9
Total	393	100.0

1.1.2 Variation de l'incidence avec l'âge

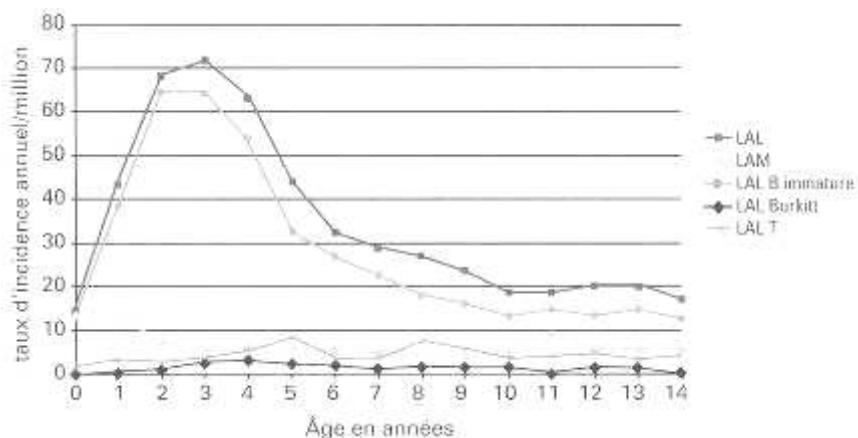
L'incidence des cancers varie de façon importante avec l'âge. La moitié des cancers de l'enfant survient avant l'âge de 5 ans. La tranche d'âge 1- 4 ans est celle du pic d'incidence des leucémies (KALIFA, 2008 ; LACOUR 2009).

La distribution des LAL B décrit un pic maximum vers l'âge de 2-3 ans, plus marqué chez les garçons que les filles, et encore nettement visible un peu après 6 ans. Le pic ne concerne que les LAL B communes (figure 1).

Les LAL T et les LAL de type Burkitt constituent respectivement 12% et 4% des LAL. Contrairement aux LAL communes, leur incidence varie peu avec l'âge.

L'incidence des leucémies aiguës myéloïdes (LAM) est plus élevée chez les enfants de moins de 1 an, puis elle diminue nettement et varie peu à partir de 5 ans (GUYOT-GOUBIN ; CLAVEL, 2009).

Figure 1- Incidence des leucémies aiguës selon l'âge en France (Registre National des Hémopathies malignes de l'Enfant, 2000-2004).



1.1.3 Variation en fonction du sexe

La fréquence des leucémies est un peu plus élevée chez les garçons que chez les filles (sex-ratio de 1.2) (KALIFA, 2008 ; LACOUR, 2009).

1.2 Survie

Les données de survie actuellement disponibles en France proviennent d'une part des registres régionaux pédiatriques pour l'ensemble des cancers de l'enfant sur la période 1990-1999 (DESANDES, 2008), et d'autre part, du Registre National des Hémopathies malignes de l'Enfant (RNHE) pour les hémopathies malignes sur la période 1990-2000 (GOUBIN, 2006).

1.2.1 Survie selon le type cytologique

La survie globale à 5 ans des enfants atteints de cancer a été estimée à 75 % sur la période 1990-1999, tous types de cancers et tous âges confondus. Pour la plupart des types de cancers, environ 90 % des décès surviennent dans les 5 années suivant le diagnostic (DESANDES, 2008), et 35 % au cours de la première année.

La survie à 5 ans n'est pas homogène à l'intérieur d'un groupe diagnostique et varie selon le type histologique (tableau 3).

La survie des leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) B immatures est de 85 %, tous âges confondus, tandis que celle des LAL T est de 67 % et celle des leucémies aiguës myéloïdes (LAM) de 58 %. Au sein des LAM, le pronostic est aussi très contrasté, la survie à 5 ans atteignant 83 % pour les LAM 3 (promyélocytaires) alors qu'elle n'est que de 40 % environ pour les types cytologiques M6 (érythrocytaires) et M7 (mégacaryocytaires).

Par ailleurs, la survie des cas de LAL porteurs de trisomie 21 s'est améliorée mais elle reste moins bonne (66 %) que celles des autres cas. En revanche, la trisomie 21 n'influence pas la survie des cas de LAM (GAMIS, 2005).

Tableau 3- Survie globale à 1 an et à 5 ans des enfants atteints de leucémie en France (GOUBIN, 2006).

Groupes diagnostiques	Survie à 1 an (%)	Survie à 5 ans (%)
Leucémies aiguës	91.2	77.0
Leucémie aiguë lymphoblastique (LAL)	94.4	81.7
LAL B immature	96.0	84.8
LAL B mature	89.3	85.3
LAL T immature	89.1	67.0
LAL non précisée	80.7	63.1
Leucémie aiguë myéloïde (LAM)	77.9	57.7
LAM 0	82.1	58.4
LAM 1 et 2	82.7	62.1
LAM 3	88.9	83.2
LAM 4 et 5	77.1	58.6
LAM 6	68.4	41.4
LAM 7	67.4	38.3
LAM non précisée	69.3	48.0

1.2.2 Survie selon l'âge

La survie à 5 ans est globalement liée à l'âge au diagnostic, mais avec d'importantes variations selon le type de cancer. Ainsi, le pronostic des leucémies aiguës est nettement plus sombre avant l'âge d'un an, avec une survie à 5 ans de 46 % (tableau 4).

La survie à 5 ans des LAM dans cette tranche d'âge s'est beaucoup améliorée entre le début et la fin des années 1990, passant de 33 à 57 %, si bien que l'âge n'apparaît plus comme un facteur pronostique significatif dans les LAM (GOUBIN, 2006).

La survie à 5 ans des leucémies est meilleure pour les enfants âgés de 1 à 4 ans et tend à diminuer avec l'âge (SOMMELET, 2009).

Tableau 4- Survie globale à 5 ans des enfants atteints de leucémie par tranches d'âge (GOUBIN, 2006).

Groupes diagnostiques	Tranches d'âge			
	< 1 an	1-4 ans	5-9 ans	10-14 ans
Leucémies aiguës	46.1	83.6	79.8	68.5
LAL	47.8	86.8	82.8	72.3
LAM	45.4	61.7	61.3	57.3

1.2.3 Survie selon le sexe

Contrairement à ce qui a pu être rapporté dans le passé, notamment pour les LAL (COEBERGH, 2001 ; PUI, 1999), le sexe n'est pas actuellement un facteur pronostique des cancers de l'enfant, et ce quel que soit le type histologique considéré.

La survie globale à 5 ans est de 77 % pour les garçons et 78 % pour les filles (tableau 5).

Tableau 5- Survie globale à 5 ans des enfants atteints de leucémie en France, par sexe (GOUBIN, 2006).

Groupes diagnostiques	Sexe	
	Garçons	Filles
Leucémies aiguës	76.7	78.4
LAL	80.7	83.0
LAM	56.1	59.4

1.3 Facteurs de risque

L'étiologie de la plupart des cancers de l'enfant reste inconnue, même si un certain nombre d'avancées récentes permettent de mieux comprendre certains mécanismes moléculaires de la cancérogénèse et le rôle de certains facteurs génétiques et environnementaux. Néanmoins, dans plus de 90 % des cas, aucun facteur de risque n'est retrouvé (KALIFA, 2008).

1.3.1 Facteurs génétiques

Ils sont multiples mais n'interviennent que dans un très faible nombre de cas.

Les cancers héréditaires sont exceptionnels chez l'enfant, de l'ordre de 5 % (KALIFA, 2008). En effet, la plupart des cancers de l'enfant surviennent de façon sporadique, en dehors de toute histoire familiale de cancer et de maladie génétique associée, et le risque de cancer chez les apparentés est proche de celui de la population générale. Dans environ 5 à 15 % des cas cependant, l'existence d'une histoire familiale de cancer ou l'association de la tumeur de l'enfant à une malformation congénitale fait évoquer l'existence d'une prédisposition génétique au cancer. L'étude de ces syndromes de prédisposition a permis l'identification de gènes impliqués dans la cancérogénèse et intervenant dans la régulation et la différenciation des cellules normales (LACOUR, 2004).

De nombreuses maladies génétiques et certaines anomalies chromosomiques sont associées à une augmentation du risque de cancer de l'enfant (tableau 6). Par ailleurs, les malformations congénitales sont environ deux fois plus fréquentes chez les enfants atteints de cancer que dans la population générale. Cependant, dans la majorité des cas, il n'existe pas d'association spécifique entre une malformation donnée et certains sites de cancers (KALIFA, 2008).

Tableau 6- Principaux syndromes de prédisposition génétique à la leucémie (KALIFA, 2008).

Maladies héréditaires prédisposant à la leucémie	Transmission	Gène	Locus
Trisomie 21 ou Syndrome de Down			
Syndrome d'Ataxie-Télangiectasie	AR	ATM	11q23
Syndrome de Bloom	AR	BLM	15q26
Syndrome de Fanconi	AR	FACA à FACH	Multiple
Syndrome de Li-Fraumeni	AD	CHK2 P53	22q12 17p13

AR : autosomique récessif ; AD : autosomique dominant

Le syndrome de Down, aberration chromosomique constitutionnelle ainsi que les syndromes d'instabilité chromosomique (syndrome d'Ataxie-Télangiectasie, syndrome de Bloom, syndrome de Fanconi) et le syndrome de Li- Fraumeni, syndrome de prédisposition au cancer sont associés à un risque accru de leucémie.

D'autres affections présentent également un risque accru de leucémies : syndrome de Schwachman, maladie de Black-Diamond, syndrome de Wiskott-Aldrich, bêta-thalassémie (ZIINO, 2006).

L'augmentation de la fréquence des leucémies chez les enfants porteurs de trisomie 21 est bien connue, ces enfants ayant un risque de développer une leucémie aiguë 10 à 20 fois

supérieur à celui de la population générale. Les mécanismes de la leucémogénèse dans cette pathologie ne sont pas élucidés. En revanche, l'incidence des tumeurs solides est plus faible chez ces patients que dans la population générale, ce qui fait évoquer l'intervention de facteurs protecteurs (HASLE, 2000 ; KALIFA, 2008).

D'après les données 2000-2004 du RNHE, les cas de LAL avec une trisomie 21 sont pratiquement toutes des LAL B communes, pour plus de 60 % diagnostiquées avant l'âge de 5 ans. Les LAM associées à une trisomie 21 représentent environ 3 % des LAM et la quasi-totalité d'entre elles survient avant l'âge de 3 ans. Ces LAM sont de type LAM7 dans plus de 60 % des cas, et 22 % des LAM7 sont associées à une trisomie 21 (GUYOT-GOUBIN ; CLAVEL, 2009).

1.3.2 Facteurs environnementaux

A la différence des cancers survenant chez l'adulte, peu de facteurs de risque environnementaux ont été identifiés chez l'enfant ; ils jouent probablement un rôle moindre que chez l'adulte. Ils peuvent intervenir après la naissance ou avant, si la mère a été exposée à un agent cancérogène par exemple (LACOUR, 2004). Le rôle des facteurs de l'environnement est à l'étude et aucune conclusion définitive ne peut être apportée à ce jour. Cependant, il faut insister sur le fait que le cancer n'est pas une maladie infectieuse et n'est donc pas contagieux.

1.3.2.1 Exposition aux radiations

- **Radiations ionisantes**

Les radiations ionisantes à forte dose sont des facteurs de risque bien établis pour tous les cancers de l'enfant (COLT, 1998).

L'étude des survivants des bombardements atomiques de Hiroshima et Nagasaki a montré que le risque de leucémie par unité de dose était 5 à 10 fois plus élevé pour les irradiations subies avant l'âge de 5 ans que pour celles de l'âge adulte, et que le surcroît de risque persistait à long terme, sur plusieurs dizaines d'années (CLAVEL, 2000).

L'exposition fœtale aux examens radiologiques maternels a également été reconnue comme facteur de risque il y a de nombreuses années (BITHELL, 1975) pour des doses qui étaient très supérieures aux doses délivrées aujourd'hui, en particulier grâce au développement de l'échographie. Des études récentes, portant sur de faibles expositions *in utero* n'ont pas trouvé d'excès de leucémie (RON, 2003).

Le rôle des *radiations ionisantes à faibles doses*, en revanche, n'est pas établi (KALIFA, 2008, LACOUR, 2004).

La question du caractère leucémogène de l'exposition résidentielle au radon, notamment, est encore très débattue. Les études écologiques, qui mettent en relation l'incidence des unités géographiques à l'exposition environnementale mesurée ou estimée dans ces unités, sont peu nombreuses et évocatrices d'un excès de risque de leucémie. Toutefois, si ce risque existe, il est vraisemblablement trop faible pour être mis en évidence dans les études cas-témoins de la taille de celles qui ont été réalisées jusqu'à présent (LAURIER, 2001). En France, une étude écologique a mis en évidence une augmentation très modérée de l'incidence des leucémies aiguës myéloblastiques chez les enfants dans les zones où la concentration de radon est plus élevée (EVRARD, 2006), résultat qui devra être répliqué sur une période ultérieure. Une étude cas-témoins danoise publiée en 2008, portant sur près de 1000 cas, a montré une association entre la concentration de radon domestique estimée et le risque de leucémie aiguë

lymphoblastique (RAASCHOU-NIELSEN, 2008). Les autres études cas-témoins effectuées en population générale n'ont pas retrouvé d'association (LUBIN, 1998 ; KALETSCH, 1999 ; STEINBUCH, 1999 ; UK CHILDHOOD CANCER STUDY INVESTIGATORS, 2002). Le débat sur le risque de leucémie à proximité des centrales nucléaires a été très vif au cours des 20 dernières années, après que des agrégats de cas aient été observés autour des usines de retraitement britanniques (LAURIER, 1999). Les études portant de façon systématique sur l'ensemble des installations nucléaires d'une région ou d'un pays n'ont toutefois pas confirmé de risque. En France, l'étude nationale de l'incidence des leucémies à proximité des sites n'a pas révélé d'augmentation du risque, y compris en considérant l'exposition des populations par modélisation des rejets radioactifs (POGODA, 1997 ; EVRARD, 2006). Très récemment, une étude allemande a montré une augmentation du risque de leucémies chez les 0-4 ans à proximité de l'ensemble des centrales de production d'électricité (KAATSCH, 2008), mais ce résultat apparaît isolé par rapport à l'ensemble de la littérature scientifique (Institut de Radioprotection IRSN, 2008 ; BITHELL, 2008 ; LAURIER, 2008).

L'investigation des agrégats initiaux a amené à mettre en cause l'irradiation préconceptionnelle des pères employés dans les sites nucléaires (GARDNER, 1990). Cette hypothèse a finalement été écartée (DOLL, 1994 ; LITTLE, 1995).

Une autre hypothèse alimentée par ces observations de cluster est celle d'une étiologie virale favorisée par les mouvements de population imposés par la construction et le lancement des sites nucléaires dans des régions isolées (KINLEN, 1988 ; KINLEN, 2004).

• **Radiations non ionisantes**

Deux études poolées publiées en 2000 ont suggéré un doublement du risque de leucémie, sans relation dose- risque, chez les enfants dont le domicile est exposé à des champs électriques et magnétiques à extrêmement basse fréquence (CEM-EBF) de plus de 0.3 µT, ce qui a conduit le Centre International de Recherche sur le Cancer à classer l'exposition parmi les cancérogènes possibles (2B) en dépit de l'absence d'arguments expérimentaux (IARC, 2002). Il n'existe à l'heure actuelle aucun élément expérimental en faveur de la cancérogénicité de ces champs, qui sont générés à proximité de caténaires, transformateurs et appareils électriques dans lesquels passe du courant électrique alternatif.

Une étude britannique a récemment rapporté une augmentation de risque chez les enfants résidant à moins de 200 mètres de ligne haute tension et a conclu qu'environ 1 % des cas de leucémies britanniques pourraient être attribuables à ces expositions (DRAPER, 2005 ; KALIFA, 2008 ; CLAVEL, 2009).

1.3.2.2 Agents chimiques

Les facteurs chimiques ont surtout été incriminés dans la survenue de leucémies aiguës chez l'adulte, et le rôle toxique chez l'enfant évoqué dans certaines études n'a pas été confirmé par d'autres.

1.3.2.3 Agents infectieux

Le rôle des maladies virales dans l'enfance est encore à l'étude. Plusieurs mécanismes d'action sont évoqués : rôle oncogène propre d'un virus, infections favorisant les mutations dans une population cellulaire hyperstimulée... (LACOUR, 2004). Aucun virus n'a encore été identifié dans les leucémies de l'enfant, bien que l'on connaisse les rétrovirus et herpès virus impliqués dans de nombreuses leucoses animales et que des arguments épidémiologiques soient évocateurs d'épidémies virales. L'augmentation d'incidence

observée dans des zones isolées subissant d'importants afflux de population est en faveur de cette hypothèse (KINLEN, 2004).

Une autre observation épidémiologique récurrente est l'apparente diminution du risque de leucémie chez les enfants mis précocement en collectivité ou exposés fréquemment aux infections banales pendant leur première année de vie (GREAVES, 2006).

L'hypothèse d'une augmentation du risque avec l'accroissement du niveau d'hygiène avait été proposée pour expliquer l'appariement progressif du pic de l'incidence des leucémies communes et le fait que ce pic soit plus net dans les pays les plus développés (CLAVEL, 2008). Selon SMITH (1997), la LAL serait la conséquence d'une infection spécifique contractée *in utero*, avec un temps de latence d'environ 2 ans. Dans les populations des pays industrialisés, l'amélioration des conditions d'hygiène aurait progressivement reculé l'âge du premier contact avec l'agent infectieux, augmentant ainsi la probabilité qu'une femme contracte l'infection pendant sa grossesse et la transmette au fœtus (CLAVEL, 2009).

Par ailleurs, le rôle de la vaccination a été étudié dans les leucémies de l'enfant (MA, 2005 ; MALLOL-MESNARD, 2007) et aucune de ces études ne suggère d'augmentation du risque de leucémie après vaccination (CLAVEL, 2009).

1.3.2.4 Caractéristiques périnatales

Un poids de naissance élevé a été associé aux leucémies de l'enfant dans plusieurs études. Dans une méta-analyse regroupant 18 études épidémiologiques pour un total de 10 282 cas, le risque relatif de développer une leucémie aiguë lymphoblastique ou myéloblastique a été estimé à 1.3 chez les enfants de poids de naissance supérieur à 4 000 grammes (HJALGRIM, 2003), avec une tendance croissante significative. Une étude américaine a mis en évidence des concentrations élevées des facteurs de croissance homologues à l'insuline (IGF-1) dans la relation entre un gros poids de naissance et leucémie (ROSS, 1996). L'IGF-1 joue un rôle régulateur dans l'hématopoïèse myéloïde et lymphoïde et pourrait être impliquée dans cette relation avec le poids de naissance (CLAVEL, 2009).

L'allaitement maternel, lorsqu'il est prolongé, semble diminuer le risque de plusieurs cancers de l'enfant. Une méta-analyse récente de sept études épidémiologiques, portant sur plus de 9 000 cas de cancers de l'enfant, résume bien l'ensemble de la littérature (MARTIN, 2005). Elle suggère que l'allaitement prolongé plus de 6 mois est lié négativement au risque de cancers de l'enfant, et que cette association concerne plus spécifiquement les leucémies aiguës lymphoblastiques et myéloïdes.

Le tableau 7 résume les facteurs de risque établis et les principales pistes étiologiques dans les leucémies de l'enfant. Les hypothèses trop fragiles dans l'état actuel des connaissances ne sont pas citées. Elles ne sont pas pour autant définitivement écartées.

Tableau 7- Facteurs de risque des leucémies de l'enfant (CLAVEL, 2009).

Facteurs de risque certains
Radiations ionisantes à forte dose
Chimiothérapie- Alkylants/inhibiteurs des topo-isomérases 2
Trisomie 21
Syndrome de Li-Fraumeni
Anomalies de la réparation de l'ADN (ataxie télangiectasie, Fanconi, Bloom)
Facteurs liés positivement sur plusieurs études
Retard des premiers contacts avec les infections banales (hypothèse hygiéniste)
Infection spécifique et mouvements de population
Champs électromagnétiques à extrêmement basses fréquences (lignes HT)
Exposition aux pesticides (insecticides domestiques)
Exposition résidentielle au radon
Exposition à un trafic automobile dense et pollution d'origine automobile
Poids de naissance élevé
Antécédents familiaux d'hémopathie maligne
Consommation paternelle préconceptionnelle de tabac
Consommation de tabac maternel et polymorphismes de gènes du métabolisme
Facteurs liés négativement sur plusieurs études
Infections banales répétées avant l'âge d'un an
Mise en collectivité précoce (crèche)
Allaitement maternel prolongé
Supplémentation maternelle en folates
Antécédents d'allergie et d'asthme

2. GENERALITES SUR LES LEUCEMIES

Les leucémies correspondent à un envahissement médullaire par une prolifération de cellules hématopoïétiques malignes.

2.1 Leucémies aiguës lymphoblastiques

Ce sont des proliférations clonales développées à partir d'une cellule lymphoïde bloquée à un stade précoce de sa différenciation depuis la cellule souche lymphoïde jusqu'aux cellules T ou B matures. Les dix dernières années ont vu s'améliorer les méthodes diagnostiques et le suivi biologique de ces maladies très hétérogènes. Les chimiothérapies administrées de façon plus efficace, adaptées aux facteurs pronostiques, ont permis l'augmentation de la survie.

Actuellement, plus de 80% des enfants atteints de LAL et traités par des protocoles thérapeutiques appropriés guérissent de leur maladie (KALIFA, 2008).

2.1.1 Signes cliniques

Les manifestations cliniques des LAL de l'enfant sont en rapport avec la prolifération de cellules lymphoblastiques d'une part, et, d'autre part à la diminution des cellules médullaires normales (chute des taux des différentes lignées sanguines). En effet, la multiplication anarchique des cellules leucémiques inhibe la croissance des lignées hématopoïétiques normales : elles envahissent les organes lymphoïdes (thymus, moelle osseuse, ganglions lymphatiques, amygdales, plaque de Peyer, appendice, derme, chorion des muqueuses) (MORTIER, 1995).

Le tableau clinique résulte de l'insuffisance médullaire et de l'infiltration blastique. On distingue deux présentations cliniques en fonction de la vitesse de prolifération des cellules malignes.

- Le plus souvent, cette prolifération est **lente** : les signes d'insuffisance de production médullaire s'installent progressivement.

Les manifestations liées à la cytopénie sont :

- Anémie* provoquant : asthénie, perte d'appétit, pâleur progressivement croissante et au maximum dyspnée d'effort.

- Fièvre d'origine infectieuse volontiers isolée mais parfois en rapport avec une infection ORL, une pneumopathie, voire une septicémie. Elle est la conséquence de l'atteinte des globules blancs (agranulocytose) et se traduit par des infections à répétition (le plus souvent simple angine), qui ont la particularité de récidiver dès l'arrêt des antibiotiques.

- Syndrome hémorragique lié à la thrombocytopénie* qui entraîne des signes hémorragiques minimes : purpura avec pétéchies, ecchymoses (« bleus ») ou plus importants : gingivorragies, épistaxis.

- Le mode d'entrée dans la maladie peut, à l'inverse, être **brutal** sans signe annonciateur, avec :

- Des signes généraux: altération de l'état général, fièvre soit spécifique cédant sous chimiothérapie, soit liée à une infection chez un enfant neutropénique.

- Des douleurs osseuses : 20 à 40% prédominant au niveau des membres inférieurs, de siège et d'intensité variables, parfois invalidantes, sans tuméfaction articulaire, conduisant souvent le jeune enfant à être porté.

- Un syndrome tumoral: les signes d'infiltration des organes lymphoïdes par les cellules leucémiques correspondent à des adénopathies (gros ganglions) qui peuvent se voir au niveau du cou ou de l'aine.

Ces signes alertent les parents qui font examiner leur enfant par le médecin traitant qui peut palper une hépatomégalie, présente une fois sur deux et/ ou une splénomégalie, pratiquement constante mais en général modérée.

- Des atteintes extra-hématologiques inaugurales :

* néphromégalie : bilatérale, plus particulièrement dans les formes B ;

* envahissement du système nerveux central : signes méningés (les méninges correspondant à une localisation de la leucémie dans 5% des cas), paralysies des paires crâniennes ou prise de poids anormale, plus rarement signes de compression médullaire (KATAOKA, 1995) ;

* atteinte testiculaire : augmentation de volume, indolore, du testicule, qui est induré ; la palpation doit être systématique, la biopsie n'est pas justifiée. L'infiltration des testicules touche 2 à 5 % des garçons.

2.1.2 Diagnostic

Ces tableaux cliniques conduisent à réaliser une prise de sang pour établir un **hémogramme ou NFS** (tableau 8) qui mesure les taux des principales lignées sanguines et peut mettre en évidence des anomalies :

➤ soit *quantitatives*, avec une atteinte des trois lignées :

* une anémie normochrome normocyttaire arégénérative dans la majorité des cas ;

* une thrombopénie, habituellement inférieure à 50 000 plaquettes/mm³. Le degré de la thrombopénie conditionne l'importance des manifestations hémorragiques ;

* une leucopénie ou une hyperleucocytose. L'importance de la leucocytose est un élément pronostic majeur au début de la maladie.

➤ soit *qualitatives*, avec une présence de cellules anormales ou lymphoblastes leucémiques.

Tableau 8- Numération Formule Sanguine normale chez l'enfant (MORAND, 1998).

Globules rouges	4-6 millions/mm ³
Globules blancs	Par mm ³
Nourrissons	8000-15000
1 à 7 ans	6000-15000
8 à 18 ans	4500-13500
Plaquettes*	140-340000/mm ³
Polynucléaires neutrophiles	54-62%
Polynucléaires éosinophiles	1-3%
Polynucléaires basophiles	1%
Lymphocytes*	25-30%
Monocytes*	0-9%

* Valeurs principalement affectées dans les LAL

L'association des signes cliniques et des anomalies de la prise de sang font évoquer le diagnostic de leucémie aiguë et hospitaliser l'enfant en milieu spécialisé. Là, après avoir vérifié qu'il n'existe aucun risque vital à maîtriser en urgence (syndrome hémorragique, infection ou syndrome de détresse respiratoire), un **myélogramme*** est réalisé.

Le myélogramme identifie et compte les différentes cellules présentes dans la moelle osseuse. Il est réalisé par un examen au microscope de quelques millilitres de liquide médullaire, obtenu généralement par ponction au niveau du bassin. Il consiste à prélever un peu de moelle grâce à une grosse aiguille (trocart) que l'on implante dans la partie arrière de l'os iliaque (bassin) ou dans une crête tibiale en dessous du genou, chez les plus jeunes enfants. Cet examen est fait après avoir anesthésié la peau et le tissu sous cutané, en utilisant des antalgiques, il ne dure que quelques secondes et le résultat est généralement obtenu en quelques heures, permettant d'affirmer le diagnostic de leucémie aiguë et de préciser son type cytologique et immunologique. La moelle osseuse est infiltrée par un pourcentage élevé de lymphoblastes ($> 25\%$) qui sont classés selon les critères FAB (Franco-Américano-Britannique de 1976) en L1, L2 et L3 en fonction de la taille cellulaire, du caractère de la chromatine nucléaire, de la forme du noyau, des nucléoles, de l'étendue du cytoplasme, de sa basophilie, de sa vacuolisation.

L1 : petits lymphoblastes

L2 : grands lymphoblastes

L3 : cellules ressemblant à celles de la tumeur de Burkitt

On parle alors de type L1 (80 à 85 % des LAL de l'enfant), L2, et L3 (ou encore leucémie de Burkitt).

L'étude cytochimique est importante pour distinguer les LAL des leucémies myéloïdes. Ces études cytologiques et cytochimiques sont complétées par une analyse immunophénotypique et cytogénétique des cellules blastiques.

L'étude immunophénotypique des LAL permet de différencier trois types de LAL :

- T (15 à 20% des cas)
- B (1% des cas)
- non T non B (les plus fréquentes)

L'immunophénotype est défini par l'ensemble des CD (Clusters de Différenciation) exprimés par les cellules leucémiques. Ce sont des antigènes de différenciation ou marqueurs de surface. Ils permettent l'identification des différentes variétés d'éléments figurés du sang. Nous pouvons ainsi classer les LAL en LAL T (CD3+ cytoplasmique, CD7+ et CD5+ ou CD 2+) ou LAL de la lignée B (CD22+, CD19+, CD79+). Pour être considéré comme positif, un marqueur immunologique doit être présent sur au moins 20% des cellules blastiques s'il s'agit d'un marqueur de surface, et sur 10% des cellules s'il s'agit d'un marqueur cytoplasmique. L'analyse des marqueurs immunologiques se fait par cytométrie de flux (KALIFA, 2008).

Les analyses cytogénétiques viennent compléter la caractérisation des différentes LAL. Les LAL proviennent d'une cellule hématopoïétique qui a subi une ou plusieurs lésions génétiques responsables d'un blocage de maturation et d'une prolifération non contrôlée. L'analyse moléculaire des réarrangements des chromosomes des cellules lymphoblastiques a permis d'identifier de nombreux gènes impliqués dans la transformation maligne. Ces réarrangements consistent essentiellement en des délétions, des translocations, et des inversions qui peuvent induire la transformation puis la prolifération des cellules hématopoïétiques.

Dans le même temps que les cellules leucémiques prolifèrent, d'autres évoluent spontanément vers la mort et leur destruction libère des substances toxiques pour le corps : excès d'ions K⁺ (potassium) et H⁺ (entraînant une acidose), d'acide urique... ce qui peut entraîner des complications sérieuses, notamment une insuffisance de la fonction rénale. Ainsi, une fois le diagnostic de LAL établi, certains examens biologiques sanguins doivent être effectués avant de débuter le traitement : groupe sanguin avec recherche d'anticorps irréguliers, ionogramme sanguin avec dosage de la calcémie, phosphorémie, uricémie, créatinine, bilan hépatique, LDH*, sérologies pré-transfusionnelles.

Un bilan infectieux et **un bilan de la coagulation** (risque hémorragique) sont également réalisés. Ensuite, la pose d'un cathéter* est réalisée sous anesthésie générale. On profite de celle-ci pour compléter le bilan de la moelle (recherche de marqueurs leucémiques en biologie moléculaire pour détecter ultérieurement la maladie résiduelle, c'est-à-dire la quantité de cellules leucémiques persistant dans l'organisme et non détectées par les techniques habituelles) et faire la recherche d'une éventuelle atteinte méningée (ponction lombaire).

2.1.3 Facteurs pronostiques

Ils n'ont pas tous le même impact sur l'évolution de la maladie. Certains facteurs de mauvais pronostic sont liés au patient, d'autres sont liés à la maladie, et d'autres, enfin, sont liés à la réponse au traitement.

2.1.3.1 Facteurs liés au patient

- **Age**

L'âge au diagnostic est un critère retrouvé dans toutes les études avec un bon pronostic pour les enfants de 2 à 9 ans, un mauvais pronostic pour les enfants d'âge inférieur à 1 an et supérieur à 10 ans (KALIFA, 2008).

- **Sexe**

Le sexe masculin a longtemps été considéré comme de plus mauvais pronostic, mais cela n'est pas retrouvé dans toutes les études (PUI, 1999 ; RIVERA, 1991 ; KALIFA, 2008).

- **Facteurs nutritionnels**

Le risque de rechute de LAL est plus élevé en cas de malnutrition du fait d'une diminution des doses du traitement d'entretien et de la modification du métabolisme des drogues (VIANA, 1994 ; KALIFA, 2008).

- **Facteurs ethniques**

L'évolution plus défavorable des LAL de l'enfant noir a été constatée dans diverses études, mais ne semble plus être notée dans les études plus récentes (RIVERA, 1991 ; KALIFA, 2008).

2.1.3.2 Facteurs liés à la maladie

- **Masse tumorale**

La **leucocytose** au diagnostic, est dans toutes les études, un facteur pronostic indépendant. L'hyperleucocytose* initiale, lorsqu'elle est très élevée, supérieure à 100 G/L ou 200 G/L, est considérée comme péjorative. Inversement, une leucocytose inférieure à 10 G/L est favorable. La relation entre la leucocytose et le risque de rechute est linéaire. En se basant uniquement sur l'âge et la leucocytose initiale, sont ainsi définis deux groupes de risque :

- un groupe de risque standard pour les enfants de 1 à 9 ans et présentant des leucocytes inférieurs à 50 G/L
- un groupe de risque élevé pour les enfants âgés de 10 ans ou plus et ayant une leucocytose supérieure à 50 G/L (SMITH, 1996).

L'hépatomégalie et la splénomégalie sont souvent corrélées à la leucocytose et à la masse tumorale globale, et n'apportent pas d'élément pronostique nouveau par rapport à la leucocytose (KALIFA, 2008).

- **Cytogénétique**

Les anomalies caryotypiques de la population blastique ont une valeur pronostique certaine. L'**hypoploïdie** (< 45 chromosomes) profonde est de mauvais pronostic (HEEREMA, 1999 ; PUI, 1990 ; KALIFA, 2008), comme les formes avec **translocations t(9 ; 22) ou t(4 ; 11)** (SCHRAPPE, 1998).

2.1.3.3 Facteurs thérapeutiques

Le traitement est le principal facteur pronostique. La réponse initiale au traitement, notamment le taux de blastes sanguins après une semaine de corticothérapie (rapidité de décroissance de la blastose dans le sang ou dans la moelle osseuse) est un des facteurs essentiels (GAYNON, 1997 ; STEINHERZ, 1996).

L'évaluation de la **maladie résiduelle** après traitement d'induction est importante pour l'évaluation du pronostic de LAL (MANDRELL, 2006).

Des facteurs pharmacologiques pourraient aussi avoir un intérêt pronostique (RELLING, 1999). Certains ont proposé une adaptation individuelle des doses de chimiothérapie en fonction des caractéristiques d'élimination de ces drogues (EVANS, 1998 ; KALIFA, 2008).

2.1.4 Prise en charge thérapeutique

Au début des années 1980 ont été développées, au sein d'essais multicentriques, des polychimiothérapies séquentielles, adaptées au risque, avec intensification du traitement au niveau méninx et confirmation par plusieurs groupes de la valeur d'une intensification retardée (TUBERGEN, 1993 ; KALIFA, 2008).

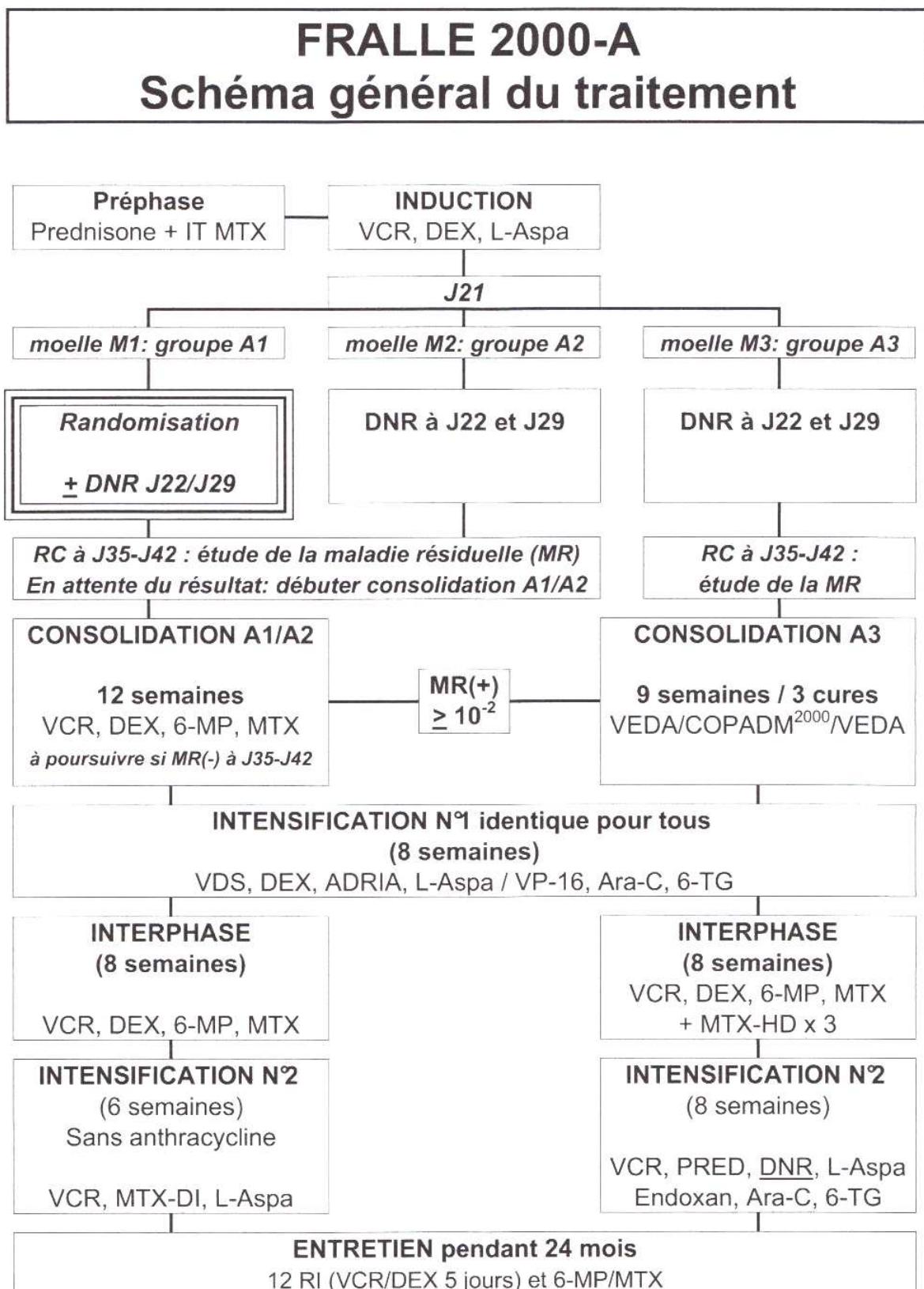
Le traitement de la LAL doit être débuté d'autant plus rapidement après confirmation du diagnostic que la masse tumorale est importante, tout en contrôlant les éventuelles perturbations métaboliques, les troubles de l'hémostase, ou les troubles liés à la leucostase en cas d'hyperleucocytose majeure. Le traitement initial doit être assuré dans une unité spécialisée.

Le traitement débute par une **hyperhydratation** par voie veineuse centrale afin de laver le sang de toutes les substances toxiques libérées par la mort des cellules leucémiques en favorisant la diurèse. Le traitement spécifique consiste, durant les premiers jours, en

l'administration de **corticoïdes**. Une injection d'une **chimiothérapie dans les méninges** est également réalisée afin de prévenir le risque de localisation de la leucémie au niveau du système nerveux central. Cette étape est importante car elle permet de déterminer la sensibilité des cellules leucémiques aux corticoïdes, qui est un facteur prédictif de l'évolution (meilleur pronostic lorsque le taux de lymphoblastes chute en dessous de 1000/mm³).

Le traitement par chimiothérapie peut alors débuter (figure 2).

Figure 2- Protocole thérapeutique dans le traitement des LAL (2003)



2.1.4.1 Traitement d'induction

Son but est d'obtenir en 6 semaines par association de drogues la rémission complète, clinique et cytologique définie par une normalisation de la numération formule sanguine et une blastose médullaire inférieure à 5% restaurant ainsi l'hématopoïèse normale. Ce traitement est à l'origine d'une **aplasie médullaire*** profonde avec un taux de polynucléaires neutrophiles inférieur à 500/mm³ et prolongée (2 à 5 semaines). Nous devons être vigilant lors de cette période vis-à-vis du **risque infectieux** (diminution des moyens de défense immunitaire) et du **risque hémorragique** (chute du taux plaquettaire). Ainsi des transfusions de globules rouges et de plaquettes sont souvent nécessaires.

Après une période d'environ 6 semaines, l'enfant sort d'aplasie, la moelle redevient plus riche, et le pourcentage de cellules leucémiques résiduelles sera apprécié grâce au myélogramme. S'il est inférieur à 5% on estime que la leucémie est en rémission et la suite du traitement peut alors être envisagée. Son intensité est fonction des facteurs pronostiques initiaux et de la qualité de réponse au traitement d'induction.

Ce traitement repose sur les corticoïdes (prednisone ou dexaméthasone), la vincristine et l'asparaginase. On y associe les anthracyclines afin d'augmenter le nombre de rémissions complètes mais aussi la durée de survie sans rechute. Ce traitement est bien toléré par la majorité des patients et est souvent poursuivi en unité d'hospitalisation de jour sous couvert de précautions hygiéno-diététiques. Au traitement systémique initial doit être dans tous les cas associé un traitement intrathécal* comportant du méthotrexate, auxquels sont associés dans certains cas de l'Aracytine® et des corticoïdes (KALIFA, 2008).

2.1.4.2 Consolidation

Cette phase a pour but de diminuer la masse de cellules leucémiques.

Les principales drogues administrées sont le méthotrexate, le Purinéthol®, l'Aracytine®, le cyclophosphamide. Cette phase peut être précoce entre l'induction et le traitement d'entretien, ou plus continue se poursuivant pendant l'entretien.

Par ailleurs, certaines études récentes ont confirmé le bénéfice d'une intensification des différentes phases du traitement pour les formes à haut risque (STEINHERZ, 1993 ; NACHMAN, 1998).

L'intensité et la durée du traitement varient en fonction de chaque groupe pronostique déterminé en fonction des critères de gravité. On distingue les patients à risque « standard » et à risque « élevé ». Pour les patients à risque « standard », la durée du traitement intensif est d'environ un an, et celle du traitement d'entretien de deux ans.

Pour les patients de risque « élevé », le traitement est plus intensif durant environ un an mais le traitement d'entretien est plus court (18 mois).

2.1.4.3 Prévention de l'atteinte méningée

Elle permet de diminuer la fréquence des rechutes méningées qui augmentent le risque ultérieur de rechutes systémiques. Ce traitement reposait, dans les années 60, sur une **irradiation crânienne** de 24 Gy associée à des **injections intrathécales de méthotrexate** (RIVERA, 1993). Cependant, une morbidité importante (troubles endocriniens, altération des fonctions intellectuelles, tumeurs cérébrales secondaires) est apparue du fait de la toxicité de la radiothérapie, malgré une diminution des doses d'irradiation à 18 Gy.

En fait, le taux de rechutes méningées dépend du traitement local, mais aussi systémique et l'intensification de ce dernier a contribué à la diminution de l'atteinte du système nerveux central.

La prophylaxie des rechutes dans le système nerveux central est assurée par une vingtaine d'injections de chimiothérapie dans les méninges, réparties sur les trois ans de traitement pour les patients à risque « standard » et sur les deux ans et demi de traitement pour les patients à risque « élevé ».

On utilise la dexaméthasone, l'asparaginase pour réduire l'incidence des rechutes méningées.

En revanche, **l'intensification du traitement local** a un effet bénéfique. Dans une étude randomisée portant sur un grand nombre d'enfants ayant une LAL de risque intermédiaire, et à haut risque, la radiothérapie crânienne n'a pas apporté de bénéfice supplémentaire au traitement systémique et aux intrathécales (TUBERGEN, 1993 ; KAMPS, 1994 ; NACHMAN, 1998).

L'irradiation crânienne n'est plus administrée aux patients atteints de LAL, la prévention méningée doit reposer sur une **chimiothérapie systémique intensive** accompagnée précocement **d'injections intrathécales** (KAMPS, 1994 ; NACHMAN, 1998, KALIFA, 2008).

2.1.4.4 Traitement d'entretien

Après une période d'environ quatre mois, débute le traitement d'entretien qui se déroule exclusivement en externe, permettant la reprise de la scolarité.

La LAL est particulière, par rapport aux autres maladies tumorales de l'enfant, parce que son traitement doit être prolongé.

Le traitement d'entretien repose classiquement sur un traitement continu de Purinéthol® administré chaque jour et de méthotrexate chaque semaine par voie orale pour une durée totale de traitement de 2 à 3 ans. Des études récentes montrent l'avantage d'un traitement plus intensif par rapport à un traitement prolongé au-delà de 3 ans. La compliance au traitement d'entretien et notamment la régularité de prises des chimiothérapies sont essentielles.

2.1.4.5 Greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) en première rémission

Certaines formes de LAL ont un pronostic très péjoratif avec un traitement chimiothérapeutique conventionnel ou même intensifié. Il s'agit des formes à plus haut risque (présence d'une translocation t (9 ; 22) ou t (4 ; 11)) et/ou des formes réfractaires au traitement d'induction (corticothérapie) ou avec plus de 10 000 globules blancs au diagnostic. Ainsi, une allogreffe intrafamiliale de cellules souches hématopoïétiques est proposée si possible, après 6 mois de traitement intensif. Les rechutes de LAL sont habituellement moins fréquentes après greffe de CSH, mais les effets secondaires sont importants, responsables d'une mortalité liée directement à la procédure pouvant atteindre 20% du fait de réactions immunologiques (réaction du greffon contre l'hôte), de la toxicité directe du conditionnement (maladie veino-occlusive) ou de complications infectieuses favorisées par une immunodépression profonde et prolongée (greffes à partir de donneurs non apparentés).

Seuls 25 à 30 % des enfants ont un donneur géno-identique, et durant la dernière décennie se sont développées des greffes à partir de donneurs non apparentés (GREEN, 1999 ; MARKS, 1998) ou à partir de cellules souches hématopoïétiques en provenance de sang de cordon ombilical.

Les indications de greffe de CSH sont réservées en première intention aux formes graves de leucémies, chimio-résistantes ou associées à des facteurs cytogénétiques péjoratifs, et les résultats actuels semblent aussi favorables que la greffe soit effectuée à partir de donneurs apparentés ou non (KALIFA, 2008).

2.1.5 Evolution

Globalement, tous groupes de risque confondus, le taux de guérison est de l'ordre de 75%. Dans les cas de leucémies de risque « standard » (> 90 % des patients), répondant bien au traitement, les chances de guérison sont supérieures à 82%. Dans les formes à plus haut risque mais sans anomalie chromosomique et sans excès majeur de globules blancs, les chances de guérison sont de l'ordre de 60%.

Chez l'enfant âgé de moins de 1 an, la survie sans récidive est de l'ordre de 40% à 4 ans.

Nous pouvons noter certaines complications liées au traitement. Elles peuvent être d'ordre infectieuses, neurologiques ou encore métaboliques.

2.1.5.1 Complications infectieuses

Les infections bactériennes et fongiques sont favorisées par l'aplasie d'autant plus que cette dernière est profonde et prolongée. La survenue d'une fièvre en période d'aplasie impose la mise en route d'une antibiothérapie intraveineuse à large spectre.

L'immunodépression favorise par ailleurs les infections virales et fongiques (KALIFA, 2008).

2.1.5.2 Complications neurologiques

En dehors de l'atteinte méningée blastique, des manifestations neurologiques peuvent survenir durant le traitement des LAL. Elles peuvent être dues à des troubles métaboliques (hypocalcémie, hyponatrémie), à une toxicité directe des drogues (injections intrathécales ou cures de méthotrexate à hautes doses, Aracytine®, vincristine), à des thromboses du sinus longitudinal supérieur, parfois compliquées d'hémorragies et favorisées par les perturbations de l'hémostase dues à l'asparaginase, à des manifestations infectieuses (KALIFA, 2008).

2.1.5.3 Complications métaboliques

Il s'agit des perturbations ioniques et du métabolisme glucidique dus à la chimiothérapie. Des troubles du métabolisme lipidique sont également fréquents durant les traitements associant corticoïdes et asparaginase. Nous devons prévenir la néphrotoxicité du méthotrexate à fortes doses par une hyperhydratation alcaline (KALIFA, 2008).

2.1.6 Rechutes

Les rechutes de LAL surviennent encore dans 20% des cas. La survie à 5 ans des enfants ayant présenté une rechute de LAL varie de 0 à 60%. De nouvelles études prospectives randomisées devraient permettre de progresser dans la prise en charge de ces rechutes dont le pronostic reste très sévère.

L'incidence des rechutes est plus élevée dans les formes avec une translocation t (9 ; 22) (ARICO, 2000), une hypoploïdie sévère (< 44 chromosomes) (HARRISON, 2004) ou chez les enfants ayant des réarrangements 11q23 (PUI, 2002).

Le diagnostic de rechute médullaire repose sur le myélogramme montrant la présence d'au moins 25% de cellules blastiques. Les explorations cliniques et paracliniques permettent de déceler une éventuelle rechute combinée, principalement méningée ou testiculaire (KALIFA, 2008).

2.2 Leucémies aiguës myéloblastiques

Les leucémies aiguës myéloblastiques (LAM) représentent 20 % des leucémies aiguës de l'enfant. Ce sont des hémopathies malignes caractérisées par une expansion clonale de blastes appartenant aux lignées myéloïdes (séries de cellules jeunes qui, dans la moelle osseuse, à partir d'une cellule souche se multiplient, se différencient et évoluent en lignées distinctes pour aboutir aux formes adultes des globules rouges, des leucocytes polynucléaires, des plaquettes et des monocytes). Elles dérivent de la transformation maligne d'une cellule souche hématopoïétique avec blocage de sa capacité de différenciation et d'apoptose. Elles sont le plus souvent primitives, rarement secondaires.

Les LAM peuvent survenir à la fin d'un traitement anticancéreux. En effet, les agents alkylants et/ou les radiations ionisantes exposent aux risques de myélodysplasie et de leucémie aiguë secondaire où sont souvent impliquées les anomalies du chromosome 7. Le rythme d'administration des drogues jouerait un rôle important dans la survenue de ces leucémies.

2.2.1 Classification FAB (Franco-Américano-Britannique)

Elle comprend 7 sous-types cytologiques M1 à M7 (BENNET, 1976 et 1985 ; GARAND, 1995). Cette classification a été par la suite développée et associée aux données de l'immunophénotype et de la cytogénétique pour définir 10 sous-types morpho-immuno-cytogénétiques (KALIFA, 2008).

- * LAM 0 : indifférenciée
- * LAM 1 : myéloblastique sans différenciation
- * LAM 2 : myéloblastique avec différenciation
- * LAM 3 : promyélocyttaire
- * LAM 4 : myélomonocyttaire
- * LAM 4 Eo : myélomonocyttaire avec éosinophilie
- * LAM 5 : monoblastique (sans différenciation : M5a, avec différenciation : M5b)
- * LAM 6 : érythroblastique ou érythroleucémie
- * LAM 7 : mégacaryoblastique

Les LAM surviennent plus volontiers chez les enfants porteurs d'anomalies chromosomiques (trisomie 21), de syndromes de fragilité chromosomique, d'insuffisances médullaires portant sur une ou plusieurs lignées sanguines, de syndromes myélodysplasiques (anomalies quantitatives d'au moins deux lignées médullaires), de déficits immunitaires, ou suite à l'exposition à une irradiation ou à des chimiothérapies anticancéreuses qui augmentent le risque de survenue d'une LAM.

2.2.2. Signes cliniques

Les signes cliniques sont globalement identiques à ceux de la LAL.

2.2.3 Biologie

Le bilan hématologique initial à visée diagnostic et pronostic associe :

- un hémogramme,
- un myélogramme,
- un immunophénotypage sanguin et/ou médullaire,

- une étude cytogénétique classique de la moelle osseuse,
- un prélèvement médullaire pour étude génomique.

Dans le sang, l'anémie est normocytaire normochrome arégénérative.

La leucocytose est variable. Elle peut être très élevée. Les formes M3 sont plutôt leucopéniques alors que les formes M4 et M5 sont souvent hyperleucocytaires. La grande hyperleucocytose expose au risque de leucostase cérébrale et pulmonaire et impose une prise en charge urgente.

Le myélogramme permet de réaliser la classification FAB.

L'immunophénotype est important surtout dans les formes M0 et M7 et pour évaluer la place du traitement par l'anticorps anti-CD33.

Les données cytogénétiques et moléculaires complètent le diagnostic et ont un intérêt pronostic majeur.

Le bilan pré-thérapeutique est constitué d'un bilan d'hémostase, afin de rechercher une CIVD, le plus souvent associée aux formes M3 et M5 hyperleucocytaires. Elle est liée à l'activation inappropriée de la coagulation par les blastes et s'aggrave avec la lyse blastique ce qui nécessite une prise en charge urgente.

2.2.4 Facteurs pronostiques

Comme pour les LAL, l'**hyperleucocytose** (taux de globules blancs supérieur à 100 000/mm³) et l'existence de localisations en dehors de la moelle sont des facteurs de mauvais pronostic (KALIFA, 2008).

La forme cytologique a un impact sur le devenir, qu'il s'agisse du taux de rémission complète, de la survie sans évènement (EFS), et de la survie sans maladie (DFS). Les sous-groupes M1 M2, M4eo, M3 ont un meilleur pronostic. Les formes M3 ont pour certains un risque accru de décès précoces lié au risque hémorragique. Pour d'autres, le risque précoce est levé depuis l'introduction de l'acide rétinoïque dans le traitement d'induction. Les formes indifférenciées M0 ont un devenir plus incertain que les autres formes (KALIFA, 2008).

La cytogénétique a un impact encore plus significatif puisqu'elle affine la classification morphologique. Plusieurs groupes ont mis en avant le bon pronostic des formes avec une translocation t (8 ; 21) t (15 ; 17) ou avec une inversion du chromosome 16 (CREUTZIG, 1999 ; RAIMONDI, 1999 ; STEVENS, 1998).

Pour ce groupe qui constitue environ 25 à 30 % des enfants, les taux de rémission complète espérés sont de l'ordre de 90 %, avec une survie sans maladie à 5 ans qui peut se situer autour de 60 % (BUCHNER, 1999 ; RAIMONDI, 1999). A l'inverse, certaines anomalies (monosomie 7, monosomie 5) sont associées à un très mauvais pronostic justifiant une approche thérapeutique plus intensive. L'effectif est plus restreint, inférieur à 20 %. Dans ce groupe, le taux de rémission complète est plutôt de 65 %. La survie sans maladie est proche de la survie globale, autour de 30 % (STEVENS, 1998).

Dans le groupe intermédiaire, entrent les caryotypes normaux et les autres anomalies, en particulier les réarrangements de la région 11q23. Parmi ces formes, les translocations t (9 ; 11) sont décrites comme ayant un pronostic favorable chez l'enfant (PUI, 2000 ; SWANSBURY, 1998).

La réponse au traitement est pronostique dans plusieurs études (CREUTZIG, 1999 ; STEVENS, 1998 ; WELLS, 1994). Certaines ont mis en évidence la valeur de la moelle de J15 comme élément prédictif de l'obtention de la rémission complète, de la survie sans évènement et de la survie sans maladie. Ainsi, la rapidité de disparition des cellules

leucémiques de la moelle osseuse semble être un facteur de bon pronostic. Le groupe MRC a retenu comme facteur de mauvais pronostic la non-réponse en fin de premier cycle.
Les LAM secondaires à une chimiothérapie sont de mauvais pronostic.

Ainsi, le consensus actuel autour de la définition des facteurs pronostiques des LAM d'enfants semble se dessiner autour de la définition d'un groupe de bon pronostic incluant les LAM avec t (8 ; 21) t (15 ; 17) inv (16) et les LAM 3 définies morphologiquement (KALIFA, 2008).

2.2.5 Particularités thérapeutiques

La prise en charge initiale des leucémies aiguës myéloblastiques peut être difficile. Il faut faire face à différents risques qui souvent coexistent et menacent à très court terme le pronostic vital. Il s'agit ainsi du risque hémorragique, de la leucostase, du syndrome de lyse et du risque infectieux.

2.2.5.1 Induction de la rémission

Elle s'organise autour de l'association Aracytine®- anthracycline. Le traitement le plus classique associe l'Aracytine® en perfusion continue pendant 7 jours et la daunomycine pendant 3 jours (7 + 3). La Novantrone® est également utilisée.

Les doses nécessaires pour obtenir un effet antileucémique imposent une aplasie médullaire prolongée. Ce traitement initial permet à lui seul d'obtenir la rémission chez environ 70% des enfants. Il peut être nécessaire de réaliser un deuxième traitement d'induction reprenant les mêmes drogues. Celui-ci peut être administré soit précocement de façon systématique, soit seulement si la moelle reste blastique lors du contrôle en cours d'aplasie ou après la sortie d'aplasie.

L'adjonction d'un troisième produit, la thioguanine est souvent associée au binôme Aracytine®- anthracycline. L'intérêt du VP16 a été évoqué.

Certains groupes proposent d'intensifier précocement le traitement avec le concept d'une induction- consolidation groupée ou double induction avec l'objectif de recruter un maximum de cellules leucémiques (BUCHNER, 1999 ; HANN, 1997 ; WOODS, 1993 et 1996). Mais l'obtention de la rémission a un prix en termes de toxicité. En effet, la mortalité toxique du traitement initial augmente avec l'intensification précoce, variant entre 5 et 10 % selon les protocoles.

Après l'obtention de la rémission complète, on peut envisager :

- la poursuite de la chimiothérapie exclusivement ;
- l'allogreffe (KALIFA, 2008).

2.2.5.2 Chimiothérapie

La place de la chimiothérapie intensive de **consolidation** est bien validée et l'intérêt de l'Aracytine® est reconnu (CREUTZIG, 1999 ; HANN, 1997 ; RAVINDRANATH, 1996 ; STEVENS, 1998). Le nombre de cycles varie selon les protocoles. La toxicité de cette chimiothérapie intensive est significative et la mortalité en première rémission complète varie de 2.5 à 5% (CREUTZIG, 1999 ; RAVINDRANATH, 1996 ; STEVENS, 1998).

2.2.5.3 Allogreffe

L’allogreffe avec un donneur géno-identique a été proposée depuis longtemps dans le traitement des LAM. L’effet du greffon contre la leucémie est démontré (NEUDORF, 2004).

Sa place est conditionnée par l’existence d’un donneur HLA identique familial.

Le risque relatif de rechute après allogreffe est inférieur à celui des autres techniques mais la mortalité toxique reste significative (10%) et les séquelles induites par la procédure constituent une limite à considérer chez l’enfant. Les conditionnements utilisés sont variables, incluant ou non une irradiation corporelle totale (MICHEL, 1992 ; NEUDORF, 2004 ; RAVINDRANATH, 1996 ; WELLS, 1994 ; KALIFA, 2008).

Il n’existe pas de consensus autour du meilleur traitement après l’obtention de la rémission complète. L’analyse plus précise des facteurs pronostiques permettra sans doute de mieux évaluer le risque de la maladie pour le confronter au risque de la stratégie thérapeutique (KALIFA, 2008).

2.2.5.4 Traitement cérébroméningé

La prophylaxie cérébroméningée repose sur des injections intrathécales (injections de chimiothérapie dans le liquide céphalorachidien par l’intermédiaire de ponctions lombaires) associant méthotrexate, Aracytine® et hydrocortisone, surtout dans les formes M5 et hyperleucocytaires (CREUTZIG, 1999 ; STEVENS, 1998).

Le traitement des formes avec atteinte neuroméningée associe chimiothérapie intrathécale et irradiation encéphalique.

2.2.5.5 Traitement des formes M3

Les leucémies aiguës promyélocytaires bénéficient actuellement d’un traitement associant acide tout-transrétinoïque (ATRA) et chimiothérapie. L’ATRA permet de diminuer la mortalité précoce des formes M3 en rapport avec les accidents hémorragiques même si cette administration peut être associée à des phénomènes d’intolérance (fièvre, détresse respiratoire, épanchement des séreuses).

L’arrêt de l’acide rétinoïque et l’introduction d’une corticothérapie permettent de juguler ce phénomène (RILEY, 1999 ; WARRELL, 1993).

2.2.6 Evolution

La survie sans rechute des enfants traités pour une leucémie aiguë myéloblastique (LAM) est de l’ordre de 50%. L’allogreffe de cellules souches hématopoïétiques permet d’obtenir une survie proche de 80%.

2.3 Prise en charge thérapeutique

2.3.1 Chimiothérapie

2.3.1.1 Généralités

Elle désigne le traitement par des médicaments anti-tumoraux ou anticancéreux. Ils correspondent à l'ensemble des substances susceptibles de tuer des cellules cancéreuses actives, qui se multiplient et prolifèrent. Ces drogues agissent sur le cycle cellulaire en empêchant la fabrication de matériaux utiles à la reproduction de la cellule. Ces antimitotiques agissent en endommageant le matériel génétique, c'est-à-dire les chromosomes et plus spécifiquement l'ADN, permettant de transmettre les caractères de la cellule mère à la cellule fille. Ceci aboutit à la mort cellulaire ou apoptose. Le but de ces médicaments est de détruire les cellules cancéreuses quelque soit l'endroit où elles se trouvent et d'empêcher leur division, provoquant ainsi leur disparition.

Les médicaments de chimiothérapie sont nombreux et classés en fonction de leurs propriétés chimiques et/ou leur mode d'action. L'action d'un médicament utilisé seul est rarement suffisante, c'est pourquoi ils sont donc souvent associés afin d'augmenter leur efficacité. On parle ainsi de protocoles de chimiothérapie, particuliers à chaque cancer et établis en fonction de leur efficacité et de leurs effets toxiques sur l'organisme (effets secondaires ou séquelles). Les doses de ces médicaments sont calculées en fonction du poids et de la taille de l'enfant.

La chimiothérapie agit le plus souvent en détruisant les cellules qui se renouvellent le plus rapidement comme les cellules cancéreuses. Cependant, ces substances chimiques cytotoxiques détruisent également les cellules normales de notre corps qui ont un taux élevé de renouvellement cellulaire comme les cellules à l'origine de la formation des cheveux et les cellules sanguines. Ceci explique la chute des cheveux (alopecie), celle des taux de globules blancs, celles des globules rouges et des plaquettes. La chute des cellules sanguines est désignée sous le terme d'aplasie.

Certaines classes de médicaments sont toxiques pour les tissus ou des fonctions d'organes, tels que le rein ou l'audition pour les dérivés du platine, le cœur pour les anthracyclines, les testicules ou les ovaires (risque de stérilité) pour les alkylants.

La fréquence de survenue et l'importance de ces toxicités sont fonction de l'âge de l'enfant, des doses de chimiothérapie, du temps de perfusion des médicaments et des interactions entre eux.

2.3.1.2 Principes de la chimiothérapie

La stratégie thérapeutique la plus courante est d'obtenir une rémission complète, puis de poursuivre un traitement pour éradiquer la maladie résiduelle afin d'aboutir à la guérison.

Le traitement des leucémies aiguës comprend une chimiothérapie d'induction pour mettre le patient en rémission complète, puis une chimiothérapie d'entretien prolongée, associée dans les proliférations lymphoblastiques à des ré inductions, et une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques après conditionnement chimio-radiothérapeutique dans les proliférations aiguës myéloïdes (KALIFA, 2008).

➤ Polychimiothérapie

La chimiothérapie est le plus souvent utilisée sous forme d'association de deux agents anticancéreux ou plus, de façon séquentielle, au cours de cures administrées toutes les 3 à 4

semaines. On utilise différents types de cure, éventuellement en alternance, pour augmenter les chances de tuer un plus grand nombre de cellules par rapport à une monochimiothérapie.

Toutefois, il est nécessaire d'associer des agents dont les toxicités majeures ne risquent pas de s'additionner.

C'est donc en fonction de leur efficacité, du mécanisme d'action cytotoxique pour chaque drogue, de la toxicité, de l'absence de résistance croisée entre les médicaments que les protocoles de chimiothérapie sont ainsi élaborés.

➤ Intensité de dose

La chimiothérapie cytotoxique n'est pas spécifique des cellules malignes et cette toxicité sur les cellules saines conduit à en limiter la dose lors de chaque administration, et parfois la dose cumulée. La fenêtre thérapeutique est étroite. Pour beaucoup d'agents anticancéreux, il existe une relation entre la dose administrée et l'effet cytotoxique. Ainsi, les chimiothérapies sont administrées à la plus haute dose possible ou dose maximale tolérée afin d'optimiser l'effet thérapeutique (FREI, 1998). Le concept de la dose-intensité est défini par la quantité de médicament administrée par unité de temps.

Ce concept implique d'accepter que les traitements soient toxiques, surtout sur le plan hématologique, et de ne pas prendre de retard dans les traitements. En effet, tout retard diminue l'intensité des doses délivrées et met en péril l'efficacité du traitement.

L'amélioration de la prise en charge des complications infectieuses et du risque hémorragique en aplasie a permis d'augmenter la tolérance immédiate de la chimiothérapie sans diminuer l'intensité de la dose délivrée.

➤ Chimiothérapie à hautes doses

Le plus souvent, elles sont administrées en fin de traitement, correspondant à une « intensification », autrement appelée « consolidation ». Elle concerne les patients qui ont bien répondu à la chimiothérapie traditionnelle, mais pour lesquels le risque de rechute est important. Ces traitements ne peuvent se concevoir qu'en étant suivis de la réinjection de cellules souches hématopoïétiques, afin de palier à une aplasie qui serait trop prolongée. On y associe également des facteurs de croissance des globules blancs, afin de diminuer le risque d'infection.

Ce sont surtout les agents alkylants comme le cyclophosphamide, le busulfan, le thiotépa, le melphalan, qui sont utilisés dans ces chimiothérapies (KALIFA, 2008).

2.3.1.3 Doses en oncologie pédiatrique

Elles sont très variables et dépendent de la voie d'administration, de l'âge de l'enfant (diminution des doses chez l'enfant âgé de moins de 1 an), du poids (diminution des doses chez l'enfant pesant moins de 12kg), de l'association ou non à d'autres médicaments anticancéreux (risque de cumul des toxicités) ou à la radiothérapie, des traitements antérieurs par chimiothérapie, de la tolérance hématologique et des dysfonctionnements des différents organes.

➤ Surface corporelle

Le poids corporel et la taille sont des caractéristiques morphométriques, résultant de l'utilisation d'un appareil de mesure (balance et toise) dont l'erreur est connue et contrôlée. En revanche, la surface corporelle n'est pas une mesure physique réelle de la surface cutanée

de l'individu. C'est une estimation obtenue à partir des valeurs de poids et de taille en utilisant des formules mathématiques (KALIFA, 2008).

➤ Prescription des agents cytotoxiques en mg/m²

La chimiothérapie cytotoxique est prescrite chez l'enfant comme chez l'adulte en mg/m². Elle possède un index thérapeutique étroit, en effet, elle est utilisée à une dose proche ou souvent égale à la dose maximale tolérée. Cela conduit les cliniciens à tenter d'adapter les doses prescrites à chaque individu (KALIFA, 2008).

➤ Chimiothérapie chez l'enfant de moins d'un an

La tolérance de la chimiothérapie chez l'enfant de moins d'un an est moins bonne, à dose équivalente, que chez l'enfant plus âgé, et les posologies doivent être réduites. C'est au cours de la première année de vie qu'apparaissent ou matures de nombreux processus physiologiques impliqués dans la pharmacologie des médicaments.

La chimiothérapie chez l'enfant de moins de 1 an est prescrite en fonction du poids corporel (mg/kg) et non de la surface corporelle (SHARKEY, 2001).

➤ Chimiothérapie chez le sujet obèse

L'obésité est associée à des modifications physiologiques pouvant altérer la pharmacologie des agents anticancéreux et entraîner un risque de surdosage ou de sous-dosage (CHEYMOL, 2000).

On recommande d'utiliser le poids corporel idéal plutôt que le poids réel pour calculer une posologie chez un sujet obèse. Ainsi, chez l'enfant, le poids idéal est le poids correspondant à la taille réelle du patient, tel qu'il est donné par les abaques (COLE, 2000).

➤ Chimiothérapie en situation extrême

Parfois, l'oncologue pédiatre est amené à devoir prescrire une chimiothérapie potentiellement curative chez un enfant dont certaines fonctions vitales sont profondément altérées, à cause de la maladie ou à la suite des chimiothérapies antérieures.

Faire le choix de prescrire une chimiothérapie conduit à ajuster les posologies, en fonction de la pharmacologie du médicament (voies d'élimination, métabolisme) et de sa toxicité propre pour l'organe atteint. Un monitoring des concentrations plasmatiques peut ainsi aider à réaliser un ajustement individualisé des posologies. Il est, par exemple, possible d'administrer du carboplatine chez un patient en hémodialyse (CHATELUT, 1994).

➤ Chimiothérapie intrathécale

Le volume du système nerveux central est proportionnellement plus grand chez le jeune enfant que chez l'adolescent et l'adulte, et n'est donc pas corrélé à la surface corporelle. C'est pourquoi, les doses de chimiothérapie, comme le méthotrexate pour injection intrathécale, sont calculées en mg en fonction de l'âge et non en mg/m² (KALIFA, 2008).

2.3.1.4 Quelques agents anticancéreux

➤ La corticothérapie

Elle comprend la prednisone (Cortancyl®), la méthyl-prednisone (Solumedrol®), et la dexaméthasone (Dectanyl®).

La corticothérapie est euphorisante, elle diminue l'anorexie, la fièvre, et les effets toxiques dus aux différents traitements. Elle permet aussi de diminuer le nombre de leucocytes périphériques ainsi que la clairance des cellules cancérogènes de la moelle osseuse et des organes atteints.

Ses principaux effets indésirables sont les suivants : pancréatite, hypertension artérielle, troubles du comportement, immunosuppression.

➤ Le méthotrexate

C'est un analogue de l'acide folique inhibant de façon compétitive la dihydrofolate réductase (DHFR) et diminuant la concentration intracellulaire des folates réduits. Il inhibe la synthèse d'ADN. Il s'agit d'un antimétabolite actif en phase S du cycle cellulaire.

Il est utilisé chez l'enfant soit à faibles doses dans le traitement d'entretien des LAL, soit à fortes doses pour le traitement de la prophylaxie neuroméningée.

La mucite orale est un problème commun suite à l'utilisation orale ou intraveineuse du méthotrexate. Ainsi, il a comme effet indésirable une toxicité cutanéo-muqueuse, hépatique et rénale.

➤ L'asparaginase (Kidrolase®)

C'est une enzyme bactérienne qui hydrolyse l'asparagine. En induisant une carence en asparagine, l'asparaginase est cytotoxique pour les cellules leucémiques qui sont incapables de synthétiser l'asparagine.

Les phénomènes allergiques constituent la principale toxicité.

➤ La vincristine (Oncovin®)

Il s'agit d'un alcaloïde de la pervenche, anti-néoplasique et immunomodulateur. C'est un antifusorial qui altère le système microtubulaire par inhibition de la polymérisation de la tubuline.

Il entraîne des effets indésirables, notamment neurologiques et une alopecie.

➤ La cytarabine (Aracytine®)

C'est un antimétabolite analogue de la cytidine. Chez l'enfant, elle est principalement utilisée dans le traitement des LAM.

➤ La 6-mercaptopurine (Purinéthol®)

Il s'agit d'un antimétabolite, analogue de l'hypoxanthine, utilisé dans le traitement d'entretien des LAL.

2.3.1.5 Toxicités en rapport avec la chimiothérapie

Les drogues cytotoxiques ne sont pas spécifiques des cellules cancéreuses, elles agissent aussi sur les cellules normales à prolifération rapide telles que les cellules de la moelle osseuse, les cellules de la muqueuse digestive, les gonades, la peau, les phanères. C'est de cette non-spécificité que découle leur toxicité (VERDIER, 2008-2009).

Nous pouvons distinguer deux types de toxicité :

- toxicité commune à la plupart des médicaments, due à l'effet antiprolifératif
- toxicité spécifique au type de médicament.

➤ Toxicité due à l'effet antiprolifératif

✓ Toxicité médullaire

Les agents cytotoxiques seront responsables de la destruction des cellules hématopoïétiques en différenciation. Ce phénomène sera réversible, non-cumulatif et dose-dépendant le plus souvent. Les trois lignées cellulaires sanguines peuvent être atteintes entraînant :

- *une neutropénie (avec risque infectieux),
- *une thrombopénie (risque hémorragique),
- *une anémie,
- *une lymphopénie, responsable d'une immunosuppression (baisse des défenses anti-infectieuses).

Les taux les plus bas surviennent entre 7 et 21 jours après l'administration de la chimiothérapie et la normalisation survient en 15 à 28 jours. L'intensité et la fréquence de cette toxicité sont variables en fonction des médicaments utilisés.

Une réduction de la durée de la neutropénie diminue les complications infectieuses. On peut utiliser des facteurs de croissance hématopoïétiques tel le G-CSF (facteur de croissance des globules blancs) en cas de chute importante des polynucléaires neutrophiles, si l'enfant présente une infection documentée, ou si la neutropénie a été sévère et prolongée. Cela concerne les protocoles de polychimiothérapie utilisant les anthracyclines, l'ifosfamide, le cyclophosphamide ou le VP16, ou encore n'importe quel médicament anticancéreux à forte dose.

En cas d'anémie, des transfusions sanguines sont nécessaires si le taux d'hémoglobine chute en dessous de 7 à 8 g/dl, ou lorsque le taux est supérieur mais qu'il existe des circonstances particulières (anesthésie, acte chirurgical, troubles respiratoires...). L'utilisation de l'érythropoïétine (facteur de croissance des globules rouges) est à l'étude chez l'enfant. Il permettrait de diminuer la fréquence des transfusions.

Actuellement, il n'existe pas de facteur de croissance des plaquettes, les transfusions étant nécessaires à chaque fois qu'il existe des signes hémorragiques (saignement de nez, urinaire, purpura...).

✓ Toxicité gastro-intestinale

Elle se manifeste par une atteinte des muqueuses des voies digestives : une destruction de l'épithélium buccal (mucite), des diarrhées (sauf les alcaloïdes de la pervenche entraînant une constipation).

Cette toxicité est responsable aussi d'une stimulation du centre du vomissement, qui peut être évitée par une administration d'antiémétiques.

Le plus souvent, ces toxicités sont moins importantes chez l'enfant que chez l'adulte.

Elles peuvent être relativement prévenues par des médicaments (contre la constipation ou la diarrhée) et des mesures hygiéno-diététiques (soins de bouche).

Une prise en charge nutritionnelle adaptée permet de limiter l'affaiblissement de l'enfant. C'est parfois une prise de poids trop importante qui survient, notamment après l'utilisation de fortes doses de corticoïdes. Un régime spécifique est alors préconisé avec l'aide d'une diététicienne.

✓ Toxicité sur la peau et les phanères

Cette toxicité est fréquente et peut se manifester par :

- une alopecie*, une complication de certains médicaments anticancéreux qui freinent les reproductions cellulaires des tissus les plus actifs parmi lesquels se trouve le bulbe pileux, à l'origine du poil.

L'importance de la chute capillaire dépend de la dose du médicament et des individus. Elle survient à la troisième semaine suivant la première injection médicamenteuse. Les cheveux repoussent dans les semaines qui suivent l'arrêt du traitement ou, même s'il est poursuivi, après plusieurs mois, comme s'il apparaissait une chimiorésistance des cellules produisant les poils.

- Des érythèmes (rougeurs), éruptions, hyperpigmentations (coloration brune de la peau)
- Une modification des ongles (fragilité, stries horizontales).

✓ Toxicité sur les gonades, reproduction

- *Chez le garçon*

La lignée germinale (cellules à l'origine des spermatozoïdes) est très sensible (atteinte quantitative et/ou qualitative). Il est rarement possible de congeler du sperme chez l'enfant pubère avant le début de la chimiothérapie car les traitements sont le plus souvent réalisés en urgence, dans un contexte psychologique très défavorable au recueil du sperme.

La fonction hormonale (sécrétion de testostérone) est, en revanche, assez résistante. En cas de déficit ultérieur de production, une supplémentation pourra être proposée.

- *Chez la fille*

La lignée germinale (cellules à l'origine des ovocytes) est assez résistante, alors que la fonction hormonale est sensible, avec risque de ménopause précoce et définitive.

➤ Toxicités spécifiques

Certains anticancéreux, par leur mécanisme d'action, ou leur métabolisme ont une toxicité spécifique sur un organe.

✓ Toxicité cardiaque

Les anthracyclines (doxorubicine, daunorubicine, épirubicine) sont responsables d'une toxicité immédiate (trouble du rythme cardiaque, visibles à l'ECG, bref et rarement grave) et d'une toxicité chronique (insuffisance cardiaque irréversible, due aux radicaux libres). Cette toxicité est dose-dépendante, liée à la dose cumulée totale.

La surveillance cardiaque est cependant régulière avec des contrôles parfois jusqu'à plus de dix ans, une insuffisance fonctionnelle du cœur ne pouvant se révéler qu'à partir de l'adolescence ou l'âge adulte, à l'occasion d'efforts violents ou prolongés.

Les protocoles de chimiothérapie utilisent depuis quelques années des doses d'anthracyclines inférieures au seuil toxique à long terme et ont tendance à éviter ce médicament.

✓ Toxicité hépatique

Le méthotrexate est responsable d'une augmentation des transaminases (enzymes du foie). On réduit les doses des médicaments toxiques en cas d'élévation de la bilirubine et/ou des enzymes hépatiques.

La maladie veino-occlusive, qui se traduit par une prise de poids, des oedèmes et épanchements, un gros foie douloureux et un ictère (jaunisse) est liée à une obstruction des veines du foie. Elle survient souvent après des hautes doses de chimiothérapies suivies d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques.

✓ Toxicité pulmonaire

Elle est exceptionnelle ; peu de médicaments sont à l'origine d'atteinte pulmonaire, qui correspond alors surtout à une fibrose (qui donne une atteinte radiologique appelée pneumopathie interstitielle). Celle-ci survient après des doses cumulées importantes de bléomycine, peu utilisée chez l'enfant et de hautes doses de busulfan, utilisé dans les conditionnements de greffe de cellules souches hématopoïétiques.

Le diagnostic est radiologique et l'atteinte de la fonction respiratoire se mesure grâce à des explorations fonctionnelles respiratoires.

✓ Néphrotoxicité

On distingue la toxicité glomérulaire qui concerne le rôle d'épuration des substances toxiques de notre corps et la toxicité tubulaire qui perturbe la capacité du rein à retenir les substances non toxiques comme le potassium ou le magnésium.

- Toxicité glomérulaire

La néphrotoxicité du cisplatine est corrélée à la dose et peut être sévère. Elle entraîne une nécrose tubulaire, c'est-à-dire une accumulation de dérivés du platine dans les cellules rénales. Une chimioprotection consiste en une diurèse forcée, grâce à une perfusion de chlorure de sodium (NaCl).

La surveillance du taux de créatinine dans le sang et de la clairance glomérulaire (élimination) est régulièrement réalisée, car c'est un reflet indirect de la fonction rénale.

Par ailleurs, antibiotiques, antifongiques voire antiviraux peuvent accroître cette toxicité.

- Toxicité tubulaire

Les enfants traités par du cisplatine ou du carboplatine ont quasiment tous une perte rénale de magnésium. Les jeunes enfants sont à plus haut risque de déséquilibre électrolytique (sodium, potassium).

Par ailleurs, l'ifosfamide peut être à l'origine d'une perte importante d'électrolytes. Il peut être responsable tout comme le cyclophosphamide et les nitrosurées d'insuffisance rénale chronique.

✓ Toxicité vésicale

Le cyclophosphamide et l'ifosfamide peuvent être responsables de cystites hémorragiques. On diminue ce risque en réalisant une hyperhydratation, en administrant de l'Uromitexan® et en sollicitant des mictions fréquentes. En effet, c'est la stase prolongée de métabolites toxiques de ces médicaments qui entraîne des microlésions de la paroi de la vessie, qui saigne alors facilement.

✓ Ototoxicité

Une toxicité auditive peut survenir en cas d'utilisation de dérivés du platine (cisplatine, carboplatine). Elle se manifeste par des acouphènes et une diminution de l'acuité auditive nécessitant la surveillance régulière par un spécialiste pendant la durée du traitement. Cette toxicité est cumulative, survenant après une dose seuil.

✓ Neurotoxicité

On distingue :

- Les neuropathies périphériques (motrices : faiblesse musculaire ; et/ou sensitive : douleurs à type de brûlure, de fourmillement) dues à l'utilisation des alcaloïdes de la pervenche (perte des réflexes ostéo-tendineux, paresthésies, troubles visuels et auditifs, troubles moteurs possibles).

- Les neuropathies centrales, rares chez l'enfant, sont dues à l'utilisation de méthotrexate à hautes doses, d'ifosfamide (état confusionnel, somnolences, crises d'épilepsie, coma), de cytarabine (atteinte cérébelleuse avec épilepsie, trouble du comportement), d'asparaginase (risque de thromboses cérébrales) et d'aracytine.

2.3.2 Radiothérapie

La radiothérapie est souvent nécessaire dans le traitement du cancer, cependant ses indications régressent au fur et à mesure que la chimiothérapie, moins pourvoyeuse de séquelles tardives progresse. Si certaines séquelles induites par l'irradiation restent « le prix à payer » pour la guérison, d'autres peuvent être évitées par l'emploi judicieux de moyens techniques modernes et une bonne connaissance radio-biologique.

L'appauvrissement cellulaire consécutif à l'irradiation porte sur les cellules en voie de maturation à fort taux multiplicatif et sur les cellules souches indifférenciées. Cela permet de différencier parmi les effets secondaires de l'irradiation sur les tissus sains, ceux qui sont **précoce**s, survenant au cours et immédiatement après le traitement, ceux qui sont **retardé**s de quelques semaines, et ceux qui sont **tardif**s, apparaissant plus de 6 mois après la fin de l'irradiation.

2.3.2.1 Les effets précoce

Ces réactions aiguës à l'irradiation sont temporaires et bénignes, mais parfois gênantes. Elles sont surtout **muqueuses**, la peau étant le plus souvent épargnée par les rayonnements modernes appliqués aux doses pédiatriques. L'importance et les conséquences de ces

réactions dépendent de la qualité des tissus sains inclus dans le volume irradié. Elles disparaissent en 10 à 15 jours.

✓ Réactions cutanées

Elles s'observent surtout au niveau de certains sites anatomiques (sillon rétro-auriculaire, aisselle, pli interfessier) et/ou avec certains rayonnements (électrons) ou en cas d'association avec certains médicaments (actinomycine D, méthotrexate, doxorubicine). L'éosine aqueuse permet d'éviter la surinfection.

✓ Réactions muqueuses

Au niveau de la cavité buccale, du pharynx, et du larynx, **la radiomucite** apparaît à 20 Gy sur toutes les zones de muqueuse irradiée avec d'abord un érythème puis des plages blanches qui deviennent confluentes. L'alimentation est gênée par des douleurs locales ainsi que par l'hyposialie lorsque les glandes salivaires sont aussi irradiées. Les soins dentaires doivent être faits préalablement et une fluoration est nécessaire pour éviter la survenue de caries (KALIFA, 2008).

✓ Effets hématologiques

Une leucopénie et/ou une thrombopénie n'est imputable à l'irradiation que si un volume important de moelle osseuse est irradié et surtout si une chimiothérapie est associée. Une surveillance est donc nécessaire dans le cas d'irradiation crâniospinale (KALIFA, 2008).

2.3.2.2 Les réactions retardées

Intermédiaires entre les réactions aiguës et tardives, elles sont assez particulières à certains organes de l'enfant. Une pneumopathie interstitielle idiopathique, un épanchement pleural ou péricardique peuvent survenir après une irradiation thoracique.

L'irradiation de l'encéphale peut provoquer de façon transitoire des céphalées avec hypersomnies.

L'irradiation de l'ensemble du foie s'accompagne parfois, après la fin du traitement, de symptômes évoquant une maladie veino-occlusive transitoire (prise de poids, ascite, consommation des plaquettes).

2.3.2.3 Les effets tardifs

Le tableau 9 indique les doses de tolérance de certains tissus et organes de l'enfant. Le risque augmente progressivement en fonction de la dose. Il est d'autant plus grand que l'enfant est jeune au moment du traitement.

Tableau 9- Tolérance à l'irradiation de certains tissus et organes de l'enfant (KALIFA, 2008).

Tissus et organes	Dose de tolérance (<5% de risque de complication)	Type de lésion radio-induite tardive
SYSTEME OSTEO-MUSCULO-CUTANE		
Cartilage de croissance	10 Gy	Stérilisation temporaire ou définitive Retard ou arrêt de croissance
Vertèbres	10 Gy	Scoliose, cyphose
Muscles et tissus sous-cutanés	20 Gy	Hypotrophie, atrophie
Germes dentaires	15 à 20 Gy	Hypoplasie, aplasie, caries
GLANDES ENDOCRINES ET GONADES		
Hypothalamus, hypophyse	20 Gy	Retard de croissance Panhypopituitarisme
Thyroïde	30 Gy	Hypothyroïdie
Ovaires (les deux)	2 à 3 Gy 12 Gy	Stérilité Impubérisme
Testicules (les deux)	1 à 3 Gy	Stérilité
Ebauche mammaire (fille)	3 à 5 Gy	Hypoplasie mammaire
DIVERS		
Encéphale en totalité	20 Gy	Retard intellectuel
Cristallin	5 Gy	Cataracte
Rein (les deux ou rein restant)	12 Gy	Insuffisance rénale
Poumons (les deux)	20 Gy	Fibrose pulmonaire

2.3.3 Prise en charge de la douleur de l'enfant

La douleur est un symptôme indissociable de la maladie cancéreuse et dont la prise en charge et la prévention sont primordiales. Elle peut exister du fait du cancer lui-même, des examens complémentaires, mais aussi des traitements. Cependant, tous les enfants ne souffrent pas et la douleur est quasiment toujours maîtrisable grâce aux antalgiques. Nous pouvons retenir cinq spécificités de ces douleurs (PICHARD, 1993).

Elles sont d'une **extrême fréquence**. En effet, l'expérience douloureuse sera vécue par tous les enfants, tout au long de l'évolution de la maladie.

Aux douleurs du cancer, s'ajoutent les douleurs iatrogènes : ponctions, biopsies, examens imposant des positions inconfortables, joignant la crainte et l'anxiété à la douleur elle-même.

Elles sont **durables**, sans être chroniques.

Elles se différencient des douleurs chroniques, persistantes dans le temps. Ce sont des douleurs aiguës qui durent.

La **douleur révélatrice** est fréquente.

Les douleurs sont souvent le **premier signe d'une rechute**.

Elles présentent souvent une **sémiologie particulière** : les douleurs neuropathiques (HOWARD, 2004) sont très fréquentes.

On distingue deux grands types de douleurs :

- **La douleur nociceptive** (par excès de nociception)

Elle correspond à une activation du système de transmission des messages de la douleur par une stimulation excessive des récepteurs périphériques de la douleur, en rapport avec des lésions tissulaires, une inflammation, une stimulation mécanique importante.

Elle se définit par une névralgie localisée, irradiante, lancinante.

L'examen neurologique ne retrouve pas de modification de la sensibilité objective, ce qui la différencie fondamentalement de la douleur neuropathique.

- **La douleur neuropathique** (neurogène)

Elle est en rapport avec des lésions du système nerveux central ou périphérique.

Elle est caractérisée par des signes subjectifs, exprimés en termes de brûlures, de sensation d'étau, de fourmillements, de dysesthésies. A cette symptomatologie de fond, s'ajoutent parfois, mais pas toujours, des crises paroxystiques fulgurantes.

L'examen clinique met en évidence une hypo- ou une anesthésie, une allodynies (douleur lors d'une stimulation non douloureuse) ou une hyperpathie (douleur à l'effleurement répétitif).

Pour faire le diagnostic chez l'enfant, on doit faire appel à ses capacités discriminatives lors de l'examen neurologique. C'est dire la difficulté qu'il y a à poser ce type de diagnostic, surtout chez le jeune enfant ou encore le nourrisson.

2.3.3.1 Comment diagnostiquer et déterminer l'intensité de la douleur ? (KALIFA, 2008)

Une prise en charge correcte de la douleur passe par la reconnaissance la plus complète possible de celle-ci. Ses modes d'expression sont différents en fonction de l'âge et du développement psychomoteur de chaque enfant.

L'analyse de la douleur nécessite un interrogatoire et un examen prolongés, réalisés par un médecin expérimenté, ainsi que des outils d'évaluation appropriés à l'âge de l'enfant.

➤ Echelle visuelle analogique

Il s'agit d'une réglette à deux faces. La face présentée à l'enfant, sans graduation, comporte deux extrémités où sont indiquées, à l'une des extrémités, l'absence de douleur (cotation 0), et à l'autre extrémité, la douleur insupportable ou maximale (cotation 100). C'est celle utilisée par l'évaluateur.

L'enfant place, par analogie au thermomètre, le curseur sur la réglette présentée verticalement, en fonction de l'importance de la globalité douloureuse ressentie.

➤ Dessin sur le bonhomme

Il s'agit d'une silhouette de face et de dos et de quatre rectangles représentant l'intensité douloureuse.

Il est demandé à l'enfant, d'attribuer à chaque rectangle une couleur, pour exprimer une douleur faible « un peu », une couleur pour « moyen », une couleur pour « beaucoup », une couleur pour « très fort ».

On lui demande ensuite de reporter sur le dessin, de face et de dos, la localisation de la ou les douleurs, en fonction des différentes intensités ressenties. Ce dessin est riche en renseignements car il permet de localiser la douleur et d'en évaluer l'intensité.

Plus encore, le type de dessin et de coloriage donne des indications sur le type de sensorialité et oriente donc vers les données physiopathologiques de cette couleur.

➤ Echelle des mots (QDSA)

Des mots de type sensoriel et des mots de type émotionnel sont proposés à l'enfant.

Descriptrice et évaluative, elle est très utile. Le choix des mots est très important pour cerner le type physiopathologique de la douleur.

Par exemple, des mots comme brûlure, étouffement, décharge électrique, fourmillement, picotement, lourdeur sont plus volontiers utilisés pour exprimer la douleur neuropathique.

Lorsque le mot a été choisi, si l'enfant le peut, on lui demande de le coter selon l'intensité de 1 à 4.

Ces examens doivent être régulièrement répétés afin d'adapter au mieux le traitement et de ne pas laisser souffrir l'enfant.

L'évaluation de la douleur est d'autant plus difficile que l'enfant est jeune, nécessitant d'utiliser un langage adapté à la compréhension de l'enfant et de tester différents outils d'évaluation afin de déterminer les plus performants pour un enfant donné. L'approche est différente selon l'âge de l'enfant (POULAIN, 1994).

✓ Enfant de plus de 5-6 ans à développement psychomoteur normal

L'auto-évaluation est le plus fiable des moyens pour évaluer la douleur. Elle utilise des moyens très simples comme **l'échelle visuelle analogique** et des moyens plus complexes mais plus contributifs : dès l'âge de 5 ans, on peut utiliser le **dessin sur le bonhomme** et après 8 ans, en fonction de l'acquisition du langage plus ou moins élaboré, **l'échelle des mots (QDSA)**. (« J'ai mal, ça brûle, ça chauffe, ça fait de l'électricité... »).

Cet examen simple peut être très régulièrement répété, de façon à adapter au mieux le traitement contre la douleur.

✓ Enfant de moins de 5 ans au développement normal

Le diagnostic de la douleur se fait par **l'observation de l'enfant**. En effet, à cet âge, les pleurs et les cris ne sont pas de bons indicateurs de la douleur car ils peuvent refléter des réactions émotionnelles telles que la colère. De plus, l'enfant dont la douleur dure, ne pleure plus et ne crie plus. Il nous montre des positions antalgiques aussi bien dans le mouvement que lorsqu'il est censé se reposer. Ainsi, il faut savoir apprécier la modification de son tempérament et être attentif à un enfant devenu trop calme.

Il est alors proposé des **échelles d'hétéro-évaluation de la douleur**, qui sont des échelles comportementales.

Parmi celles-ci, on trouve **l'échelle DEGR®** (Douleur Enfant Institut Gustave Roussy), spécifique de l'enfant cancéreux, mais éventuellement utilisable pour d'autres enfants, porteurs de pathologies de longue durée et à développement psychomoteur normal.

Elle comporte 10 items, regroupés en trois grands groupes de signes :

- les signes directs de la douleur :
 - * position antalgique au repos
 - * protection spontanée des zones douloureuses
 - * attitude antalgique dans le mouvement
 - * contrôle exercé par l'enfant quand on le mobilise (mobilisation passive)
 - * réaction à l'examen des zones douloureuses

- l'expression volontaire de la douleur : plaintes somatiques et localisation des zones douloureuses par l'enfant.
- l'atonie ou inertie psychomotrice :
 - * manque d'expressivité
 - * désintérêt pour le monde extérieur
 - * lenteur et rareté des mouvements.

Chaque item comporte 5 descriptifs indiquant des intensités croissantes (0 : absence de signe ; 4 : intensité maximale du signe).

Cette cotation, qui repose sur une observation assez longue peut s'effectuer soit en consultation par le médecin et l'infirmière, soit par les autres professionnels de santé, au cours d'une hospitalisation.

Elle nécessite que l'enfant soit observé au repos, au cours d'un jeu, au cours de l'examen clinique, éventuellement lorsque l'enfant dort.

Pour coter chaque item, il faut se souvenir de ce qu'est l'activité, le relationnel, l'affectif d'un enfant du même âge en situation normale (la cour de l'école, ou le jardin d'enfant).

L'examen clinique est très difficile lorsque les douleurs sont intenses et que l'angoisse de l'enfant est importante, mais permet de déterminer le type et l'origine de la douleur lorsque celle-ci est en rapport avec le cancer lui-même.

2.3.3.2 Traitement de la douleur

➤ Prévention de la douleur

Elle est impérative pour éviter les douleurs iatrogènes, secondaires à des ponctions réalisées pour des bilans sanguins ou à titre thérapeutique (ponctions veineuses, ponctions lombaires associées ou non à des injections de chimiothérapie dans les méninges, myélogrammes...). Dans ce cas, une **préparation psychologique** (l'explication de la nécessité des gestes, de leur déroulement, et des moyens de prévention de la douleur est extrêmement importante), une anesthésie locale (**crème EMLA**, analgésique de contact) associées à des médicaments afin de supprimer le ressenti de la douleur (gaz « hilarant » : **Mélange Equimolaire Oxygène- Protoxyde d'Azote**, neuroleptiques, voire des antalgiques majeurs...) doivent être utilisés en fonction de l'intensité prévisible de la douleur, habituellement ressentie avec chaque type de ponction.

La prévention consiste aussi à mobiliser avec d'importantes précautions les zones douloureuses, voire à utiliser des antalgiques majeurs avant toute mobilisation.

Elle utilise aussi la distraction (les clowns...) permettant ainsi au patient de ne pas se focaliser sur la douleur qui pourrait arriver...

➤ Traitement curatif

Le meilleur moyen de supprimer la douleur est d'en maîtriser la cause, c'est-à-dire de diminuer le volume tumoral grâce aux traitements spécifiques (chimiothérapie, radiothérapie).

En attendant que les traitements fassent effet, on utilise les **antalgiques**, mais également des traitements comportant la kinésithérapie active ou passive, les immobilisations orthopédiques internes ou externes, la stimulation transcutanée, la radiothérapie antalgique, l'auriculothérapie, l'hypnose, ainsi que la prise en charge psychologique.

En fonction du type de douleur, différentes classes de médicaments sont utilisées : les coanalgésiques (anticonvulsivants, antidépresseurs, AINS, corticoïdes). Ils sont généralement associés entre eux de façon à augmenter leur efficacité et à diminuer leurs effets secondaires.

Le traitement de la douleur repose sur les trois paliers de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), correspondant à des intensités de douleur différentes :

- niveau I : antalgiques non opioïdes, correspondant à la prise en charge de douleurs légères à modérées
- niveau II : antalgiques opioïdes peu puissants, pour la prise en charge de douleurs modérées à fortes
- niveau III : antalgiques opioïdes puissants, pour la prise en charge de douleurs fortes à sévères.

✓ Traitement de la douleur par **excès de nociception**

* Antalgiques de niveau I de l'OMS

Le **paracétamol** est le produit le plus utilisé chez l'enfant, commercialisé sous de nombreuses formes en France (orale, rectale, et intraveineuse). La dose antalgique est de 60mg/kg/j, répartie en 4 ou 6 prises. Il peut être utilisé en association avec d'autres molécules (anti-inflammatoires, opioïdes...) augmentant ainsi leur efficacité.

Les anti-inflammatoires sont contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale et de thrombopénie, ce qui peut limiter leur utilisation en cancérologie. Ils sont très efficaces dans les douleurs osseuses et leur association à la morphine est recommandée dans ce cas.

Les antispasmodiques (coantalgiques, augmentant l'efficacité du traitement antalgique par un mécanisme différent) agissent sur les douleurs abdominales.

Les anxiolytiques (benzodiazépines) sont souvent associés aux traitements antalgiques pour rechercher un effet myorelaxant (relaxation musculaire) et/ ou une réduction de l'anxiété.

Les corticoïdes ont une puissante action anti-inflammatoire et anti-oedémateuse et sont utilisés pour les douleurs osseuses et cérébrales.

* Les opioïdes faibles (niveau II de l'OMS)

Ils sont peu utilisés chez l'enfant. La **codéine** est employée essentiellement sous forme d'association avec le paracétamol.

Les doses antalgiques sont de 3 à 5mg/kg/j par voie orales en 6 prises.

Le sirop Codenfan® permet une administration facile, les effets indésirables (constipation, nausées, vomissements, sédation) étant liés à l'action opiacée.

* Les opioïdes forts (niveau III de l'OMS)

La **morphine**, médicament de référence est la plus utilisée à ce niveau sous toutes ces formes et par les diverses voies.

Elle est souvent utilisée par voie orale en première intention. La morphine base à action immédiate est conditionnée sous forme de sirop dès l'âge de 6 mois. Les doses de début de traitement sont de l'ordre de 1mg/kg/j. La dose totale est fractionnée en une prise toutes les 4 heures. Si l'enfant est insuffisamment soulagé, les doses suivantes sont augmentées. Des inter-doses sont recommandées en cas de douleurs intercurrentes. Par la suite, l'espacement des doses est adapté au confort de l'enfant et de la famille (suppression d'une dose durant la nuit).

Lorsque l'équilibre antalgique a été trouvé avec le sirop, la morphine orale à libération prolongée est utilisée en prise unique ou deux fois par jour, selon les médicaments utilisés. Le comprimé sera choisi si l'enfant est capable de déglutir, sinon il faut utiliser plutôt la forme gélule, qui est déconditionnable et introduire le principe actif dans la nourriture. Si la voie orale n'est plus possible, pour des raisons techniques, ou des effets secondaires préoccupants (nausées, vomissements, constipation), c'est la voie parentérale qui sera proposée. La voie veineuse est également recommandée si la douleur est très sévère et nécessite une équilibration rapide, si des crises douloureuses sont fréquentes ou surviennent à la moindre mobilisation, ou lorsque de nombreuses prises médicamenteuses par voie orale sont nécessaires.

L'antalgie autocontrôlée par pompe portable (PCA) permet au malade de gérer seul sa douleur, à la demande. Pour cela, il faut que l'enfant soit apte à comprendre la relation entre un stimulus (douleur), un acte (appuyer sur un bouton) et l'obtention d'une réponse retardée (le soulagement). Pratiquement tous les enfants de plus de 7 ans peuvent intégrer cette technique. Pour les plus petits, tout dépend de leur niveau de compréhension et de l'aide des parents, qui est indispensable. Lors du passage de la voie orale à la voie parentérale, l'équianalgésie est obtenue en divisant la dose orale par 2 pour obtenir la dose efficace parentérale. Les autres opioïdes forts tels que le **fentanyl** sont utilisés en raison de leur puissance antalgique. Il est utilisé en perfusion continue à la dose de $1\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$, chez les enfants résistants à la morphine.

Dans des cas exceptionnels, peuvent être utilisés des techniques locorégionales comme la perfusion de morphine par l'intermédiaire d'un cathéter implanté en situation péridurale (autour de la moelle épinière). Le mode de distribution des produits est alors continu, par pousse-seringue ou pompes, éventuellement par antalgie autocontrôlée.

✓ Traitement de la douleur **neurogène**

Ce traitement doit répondre à trois impératifs :

- maîtriser les accès fulgurants
- diminuer, voire supprimer les sensations anormales
- prévenir l'envahissement de la vie par la douleur.

Il associe de la même façon des **anticonvulsivants**, actifs sur les accès fulgurants et des **antidépresseurs**, prescrits pour lutter contre la douleur de fond lancinante, souvent à type de brûlure.

Parmi les anticonvulsivants, nous pouvons citer, le clonazépam (Rivotril®), ce médicament est facile à administrer sous forme de gouttes. La somnolence éventuelle oblige à prescrire de faibles doses le matin, pour préférer les plus fortes doses au coucher.

Parmi les antidépresseurs, deux molécules sont couramment utilisées en France, la clomipramine (Anafranil®) et l'amitriptyline (Laroxyl®).

Les moyens non médicamenteux ont une place prépondérante dans le traitement des douleurs neurogènes. On utilise les techniques de contre-stimulation : application de chaud ou froid, neurostimulation transcutanée.

2.3.3.3 *Les effets secondaires des traitements antalgiques*

Pour ces molécules, trois problèmes sont à craindre : les nausées et vomissements, la somnolence et la constipation.

* Les nausées et vomissements, parfois présents au début, disparaissent avec le temps. Ils peuvent être contrôlés par des antiémétiques.

- * La somnolence, disparaît aussi rapidement. Elle est généralement attribuée à une dette en sommeil et ne nécessite pas de traitement particulier. Il s'agit d'un sommeil réparateur. Paradoxalement, chez l'enfant, la prostration induite par une douleur sévère, qui se rapproche parfois d'un pseudo-coma, s'améliore spectaculairement sous antalgiques majeurs.
- * La constipation est quasi constante et doit être systématiquement prévenue par des accélérateurs du transit et des règles alimentaires adaptées.
- * Le prurit (démangeaison) est parfois présent au début et peut être amoindri grâce à l'action de certains médicaments.
- * La dépression respiratoire (déficience de la respiration) n'est pratiquement jamais observée dans les traitements par voie orale si la fonction ventilatoire est normale ou même légèrement altérée. Si elle survient, elle répond à l'administration de l'antidote de la morphine, qui agit très rapidement, et imposerait rarement une assistance ventilatoire.

Tous les enfants cancéreux rencontreront inévitablement des douleurs au cours de leur maladie, qu'elle guérisse ou non : douleur aiguë provoquée par le traitement et les impératifs diagnostiques, douleur persistante liée à l'évolution de la maladie et aux séquelles du traitement.

Ces douleurs doivent être suspectées, diagnostiquées, évaluées en priorité comme le symptôme d'accompagnement majeur. Le médecin doit savoir en analyser les composantes, les données physiopathologiques, la ou les causes et le mode de survenue.

Le traitement doit être prescrit, adapté, surveillé selon des règles rigoureuses, afin d'obtenir l'efficacité optimale et les plus faibles effets secondaires.

La nécessité de recours aux opiacés est fréquente et les doses nécessaires sont supérieures à celles de l'adulte. Les douleurs neuropathiques, très fréquentes chez ces enfants, requièrent l'utilisation de psychotropes, choisis en fonction de la sémiologie prédominante.

La recherche de la douleur doit faire partie de la démarche quotidienne du médecin comme une véritable constante biologique.

2.3.4 Séquelles des traitements

L'efficacité du traitement des cancers de l'enfant s'est beaucoup améliorée ces 30 dernières années, depuis la généralisation des polychimiothérapies. Ainsi, la proportion de survivants à long terme s'élève constamment.

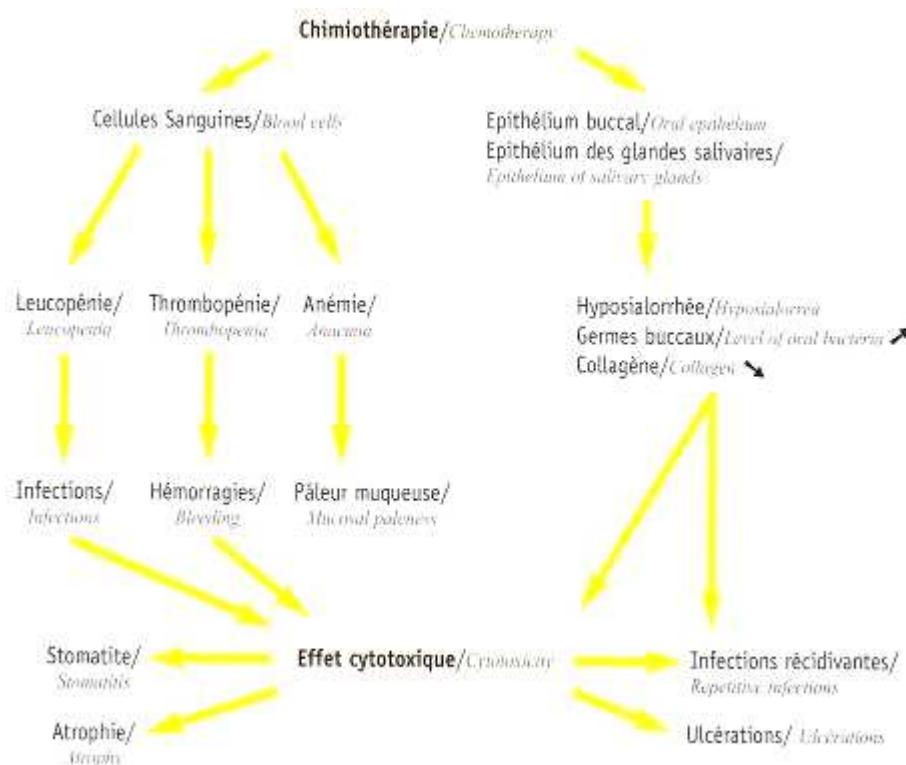
C'est avec l'augmentation du nombre de patients guéris que l'on a pris conscience du prix, parfois élevé de la guérison, sous forme de séquelles des traitements. Celles de la radiothérapie sont tardives et ne peuvent se juger complètement qu'à la fin de la croissance. La chimiothérapie a aussi des effets tardifs, qui ne sont peut-être pas tous connus, et dont certains sont difficilement évitables, comme la stérilité masculine, due aux alkylants à fortes doses.

L'intensification des protocoles de chimiothérapie a nettement augmenté la survie chez les enfants atteints de LAL, mais les bénéfices thérapeutiques doivent être mis en balance avec les séquelles potentielles induites par de tels traitements et dont l'apparition est parfois très tardive. Ainsi, la suppression de la **radiothérapie crânienne** de la plupart des protocoles de traitement de première ligne des LAL de risque standard a eu un effet bénéfique sur la diminution des séquelles. Celles-ci pouvant être d'ordre endocrinien, neurologiques, orthopédiques ou encore entraîner des cancers secondaires ou des cardiopathies (KALIFA, 2008).

3. ASPECTS BUCCO-DENTAIRES DE LA LEUCEMIE

Comme nous l'avons déjà précisé, le problème de toutes les drogues anticancéreuses actuelles est leur absence de discrimination de la cellule tumorale parmi les cellules saines. Cela induit une grande variété de toxicités aiguës ou chroniques pouvant atteindre la muqueuse buccale (figure 3). En plus de cette toxicité directe au niveau des cellules de la muqueuse de la bouche, il faut ajouter une toxicité indirecte par une myélo- et immunosuppression. Ce sont des expressions de l'aplasie médullaire, due au turn over des cellules médullaires qui est comparable à celui des cellules cancéreuses. Les cellules sanguines ne se reproduisent plus, on note alors l'apparition d'infections et d'hémorragies.

Figure 3- Mécanismes d'apparition des lésions buccales après chimiothérapie (d'après OTMANI et coll., 2004).



3.1 Manifestations buccales et rôle du chirurgien-dentiste dans le diagnostic précoce des leucémies

La cavité buccale présente un site privilégié pour les complications liées aux maladies hématologiques d'une part et aux drogues chimiothérapeutiques d'autre part. Elles se traduisent principalement par des complications immédiates (infections, hémorragies et stomatites) ou par des séquelles à long terme (troubles de l'odontogénèse). Des mesures préventives, en particulier une éducation à l'hygiène bucco-dentaire et une mise en état dentaire doivent être élaborées avant, pendant et après chimiothérapie. Ces mesures doivent non seulement diminuer la douleur et l'inconfort de l'enfant, mais aussi réduire le nombre de septicémies d'origine bucco-dentaire fatales, en période d'aplasies fébriles. Ainsi, l'élaboration d'un protocole approprié de soins dentaires permettra de minimiser la morbidité et la mortalité potentielles associées à ces complications.

Les leucémies se manifestent par des signes de prolifération blastique et des signes d'insuffisance médullaire.

3.1.1 Signes de prolifération blastique

3.1.1.1 Hypertrophie gingivale

C'est un signe d'alarme qui peut être dépisté par le chirurgien-dentiste et qui se voit principalement dans les leucémies aiguës myéloblastiques. L'infiltration gingivale des cellules leucémiques peut quelquefois provoquer une hyperplasie gingivale (4% des cas). La gencive paraît enflée, rouge ou violet foncé (CHAZANNE- DIERCKX et coll., 2004). Elle peut être importante et recouvrir en partie les dents (figure 4), ou plus limitée et se traduire par une lésion tumorale (SAMSON et coll., 1999). L'infiltration peut être brutale avec ulcération, saignement et douleur. La régression se fait après traitement chimiothérapeutique (CHAZANNE- DIERCKX et coll., 2004).

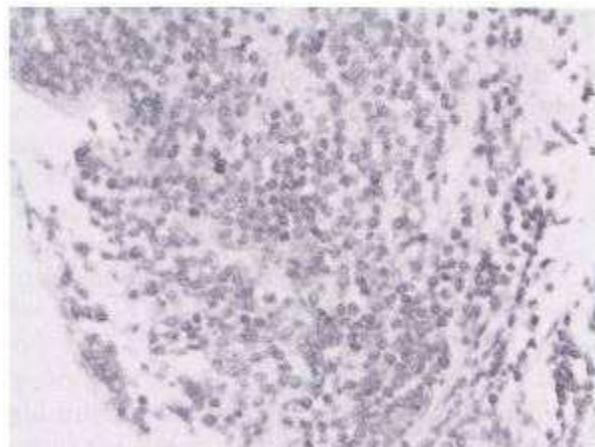
Figure 4- Hypertrophie gingivale chez un enfant de 10 ans atteint d'une LAM (OTMANI et coll., 2004).



3.1.1.2 Douleurs osseuses

Les cellules leucémiques s'infiltrent au niveau des structures osseuses orales. Ceci est lié à l'activité hématopoïétique au niveau des maxillaires (figure 5).

Figure 5- Micrographie clinique montrant un infiltrat leucémique à partir de la mandibule droite (agrandissement x40) (d'après BENSON et coll., 2007).



Les signes radiologiques de LAL se manifestent par:

- * une perte de la lamina dura
- * une résorption de l'os alvéolaire dans sa portion apicale
- * une destruction de l'os spongieux
- * et surtout par une destruction de la crypte osseuse de la molaire la plus distale à la mandibule : ce dernier signe est un signe de rechute (PLANQUAIS, 2005).

Une étude, au Royaume Uni, rapporte le cas d'une jeune fille de 10 ans, adressée en urgence pour une douleur sévère et continue, perturbant le sommeil, localisée de la crête alvéolaire au niveau de la 2^{ème} molaire mandibulaire permanente droite (47) non évoluée (BENSON et coll., 2007). Après examen clinique, radiologique et biopsie de la mandibule droite, l'histopathologie révèle une rechute de leucémie lymphoblastique d'origine B. Ces changements osseux, en rapport avec le diagnostic initial de leucémie ont été documentés par d'autres auteurs (CURTIS, 1971 ; HANKEY, 1963). Les changements radiologiques ont inclus : destruction des cryptes osseuses autour des dents en développement (46 et 47) et amincissement ou disparition de lamina dura des dents en éruption (figure 6) (BENSON et coll., 2007).

Figure 6- Radiographie rétro-alvéolaire montrant l'absence de ligne corticale autour des premières et deuxièmes molaires inférieures droites en éruption (d'après BENSON et coll., 2007).



Ainsi, le chirurgien dentiste doit être vigilant concernant les plaintes de douleur de la mâchoire ou d'engourdissement qui peuvent être le signe d'une rechute.

WILLIAMS (1983) et coll. recommandent une radiographie panoramique comme examen diagnostic approprié pour les patients leucémiques lors de paresthésie, douleur ou gonflement.

3.1.1.3 Odontalgies

Ces douleurs dentaires sans cause apparente sont dues à l'infiltration par les blastes de la pulpe dentaire (SAMSON et coll., 1999).

3.1.1.4 Adénopathies sous mandibulaires ou cervicales

3.1.2 Signes d'insuffisance médullaire

3.1.2.1 Syndrome anémique

Il se traduit par une pâleur des muqueuses buccales associée à la pâleur des téguments et des conjonctives. Sur le plan général, ce syndrome provoque asthénie, vertiges et essoufflement et peut s'aggraver brutalement avec la survenue d'un syndrome hémorragique (SZPIRGLAS et LACOSTE, 1994).

3.1.2.2 Hémorragies muco-gingivales

Elles sont dues à la thrombopénie avec pétéchies sur la face interne des joues associées à des pétéchies au niveau du visage, du corps et des membres. La thrombopénie peut survenir brutalement par Coagulation Intra Vasculaire Disséminée (CIVD) (BERNARD et coll., 1980). Cette complication survient de façon presque constante dans la leucémie aiguë promyélocyttaire (figure 7).

Figure 7- Ginvivorragies spontanées chez un enfant de 4 ans atteint de LAM (OTMANI et coll., 2004).



3.1.2.3 Infections secondaires à la neutropénie

Elles se manifestent par des gingivo-stomatites ulcéreuses ou ulcéro-nécrotiques avec ou sans participation pharyngée. Souvent, il y a réactivation des foyers infectieux chroniques au niveau des lésions périapicales et des dents en désinclusion (BOROWSKI et KALIFA, 1987), ainsi qu'apparition de parodontopathies (figure 8).

Figure 8- Abcès dentaire avec récession gingivale au niveau de la 74 chez un enfant atteint de LAM (OTMANI et coll., 2004).



3.2 Complications bucco-dentaires liées aux traitements

3.2.1 La mucite

3.2.1.1. Définition

La mucite est une stomatite iatrogène, provoquée par les antimitotiques (mucite chimio-induite) et la radiothérapie (mucite radio-induite) qui peut s'étendre à toutes les muqueuses oropharyngées (figure 9). C'est une inflammation et/ou une ulcération de la muqueuse buccale (CHAZANNE-DIERCKX et coll., 2004).

Elle est caractérisée par des aspects érythémateux dépapillés, des ulcérasions, des nécroses et des aspects de fausses membranes (BOROWSKI et KALIFA, 1987 ; PETERSON, 1990).

Figure 9- Mucite aggravée de surinfections herpétiques chez un enfant de 5 ans suivi pour LAL en phase d'entretien. La mucite et l'hypertrophie gingivale ont été les premiers signes d'alarme de rechute (d'après OTMANI et coll., 2004).



3.2.1.2 Epidémiologie

L'incidence de la mucite buccale est plus élevée chez l'enfant que chez l'adulte. Leur fréquence d'observation est variable selon les auteurs.

Elle apparaît chez 40% des patients subissant une chimiothérapie (STAFFILENO et REEDER, 2003) et de manière plus importante en cas d'irradiation de la tête et du cou

(BERKOWITZ et coll., 1987 ; CHILDERS et coll., 1993; FAYLE et CURZON, 1991 ; KAMP, 1988 ; SONIS et SONIS, 1979 ; SONIS et coll., 2004 ; HONG et DA FONSECA, 2008). C'est la complication la plus fréquente pendant la phase du conditionnement et de l'immunosuppression en début de greffe.

La fréquence et la sévérité des mucites sont variables et dépendent de la dose de drogues utilisées, du plan de traitement, de la durée du traitement et de l'altération des fonctions rénales et hépatiques (DA FONSECA, 1998).

MAJORANA et coll. (2000) constatent que les patients âgés de moins de 6 ans ont des mucites moins sévères que les patients plus âgés et qu'elles ont par ailleurs tendance à se résoudre plus rapidement.

Dans un éditorial du British Medical Journal, plusieurs patients déclarent que la mucite fut la pire complication du traitement anticancéreux (CHIN, 1998).

3.2.1.3 Etiologie

La muqueuse buccale se caractérise par un épithélium malpighien stratifié avec une assise basale reposant sur un chorion sous-jacent. Les cellules sont des cellules à renouvellement rapide (7 à 14 jours), donc sensibles aux agents anti-tumoraux. La chimiothérapie ralentit la régénération de l'épithélium de la muqueuse et entraîne un amincissement de l'épithélium, en raison de la desquamation des couches cellulaires de surface, d'où sa fragilité (KOLBINSON et coll., 1988 ; FOLWACZNY et HICKEL., 2001 ; CHAZANNE-DIERCKX et coll., 2004 ; DA FONSECA, 1998).

Outre la réduction du taux de réPLICATION, GUGGENHEIMER et coll. (1977) ont évoqué un autre mécanisme : la destruction des structures de la trame intercellulaire de soutien, telles que les desmosomes, qui assurent la résistance mécanique de l'épithélium. Par conséquence, de banales contraintes mécaniques physiologiques s'exerçant sur la muqueuse, au cours de la mastication, suffisent pour briser l'intégrité de la muqueuse (FOLWACZNY et HICKEL, 2001).

L'étiologie des mucites est plurifactorielle et dépend de :

- l'intensité de l'aplasie médullaire
- l'arrêt de la mitose des cellules basales de l'épithélium buccal
- l'excréition salivaire des drogues
- une métabolisation individuelle et différente des drogues par chaque malade (BOROWSKI et KALIFA, 1987).

La radiothérapie de la région de la tête et du cou, l'utilisation d'irradiation corporelle totale semblent toujours influencer le développement et la sévérité des mucites buccales (RAPOPORT et coll., 1999 ; MICHELET et coll., 2004 ; WARDLEY et coll., 2000 ; HONG et DA FONSECA, 2008). Les mucites radio-induites sont liées à la dose d'irradiation délivrée, au site d'irradiation et à la fréquence avec laquelle sont délivrés les rayons (TOTH et coll., 1990).

Le méthotrexate prophylactique destiné à prévenir la réaction du greffon contre l'hôte (GVHD) peut contribuer à aggraver les mucites et entraver la guérison (MAJORANA et coll., 2000). Selon OLIFF et coll. (1979), il est possible que le méthotrexate provoque des effets délétères très importants sur les muqueuses buccales, du fait que cette substance n'est pas seulement transportée sur le lieu d'action par voie sanguine, mais qu'elle est également véhiculée et secrétée à des concentrations élevées dans la salive.

Le développement et la durée de la neutropénie pourraient être les facteurs les plus importants des mucites : quand la neutropénie se résout et que le début de la greffe est en place, l'état buccal s'améliore (DA FONSECA, 1998).

Ainsi, les complications buccales sont en relation avec les toxicités directes ou indirectes provoquées par le régime de conditionnement et l'immunodépression (COHEN et coll., 1998 ; KOLBISON et coll., 1988 ; SCHUBERT et coll., 1999 ; MAJORANA et coll., 2000).

3.2.1.4 Influence du nombre de leucocytes circulants

Les ulcérations dues à la neutropénie sont observées avec un taux de polynucléaires neutrophiles circulants inférieur à 1000-2000/mm³, en n'importe quel site buccal.

Les tableaux cliniques peuvent être impressionnantes : lésions muqueuses nécrotico-hémorragiques, trismus, sialorrhée sanglante, douleurs insoutenables et état fébrile. La guérison est étroitement liée à l'augmentation des polynucléaires circulants (GUICHARD et PLANCHAND, 1999 ; CHAZANNE-DIERCKX et coll., 2004).

LOCKART et SONIS (1979) ont étudié le parallélisme existant entre les manifestations buccales et les variations de la moelle osseuse. De leur étude se dégagent plusieurs points intéressants :

- les cellules buccales comme les cellules médullaires semblent refléter directement la cytotoxicité des chimiothérapies,
- les effets secondaires sur la moelle osseuse se traduisent au niveau de la cavité buccale,
- la présence d'une infection opportuniste de la bouche semble indiquer l'état immunitaire du patient.

Il existe donc une **corrélation entre les manifestations buccales et la diminution des leucocytes**, qui ont quasiment le même renouvellement que les cellules buccales.

L'état de la muqueuse buccale est donc un réel « baromètre » de la toxicité médullaire des drogues anticancéreuses.

3.2.1.5 Classification

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a mis au point une classification de la gravité des mucites (grade 0 à 4) (tableau 10).

Tableau 10- Classification de la mucite d'après l'OMS (1979).

Grade	Caractéristiques
0	Absence de stomatite
1	Erythème modérément douloureux, ulcères indolores
2	Erythème douloureux, oedèmes ou ulcères présents, alimentation orale possible
3	Erythème, oedèmes ou ulcères douloureux, alimentation solide possible, mais liquide impossible
4	Déglutition impossible. Nécessité d'une alimentation parentérale

3.2.1.6 Signes cliniques

Les manifestations cliniques apparaissent entre le 5^{ème} et le 7^{ème} jour suivant le début du traitement. Une fois installée, la mucite peut durer plus ou moins longtemps, variant de quelques jours avec une thérapie constituée d'un seul agent à quelques semaines avec une combinaison de drogues, ou avec l'association radiothérapie-chimiothérapie, ou avec une infection concomitante (CHIN, 1998).

Les drogues directement toxiques pour la muqueuse provoquent une diminution de la prolifération des cellules basales de l'épithélium : c'est la **mucite érythémateuse**, apparaissant entre le 3^{ème} et le 5^{ème} jour de traitement. La muqueuse devient fine, amincie, luisante, avec un érythème buccal diffus, plus marqué au niveau de la gencive et au niveau de la face interne des joues, associé souvent à un oedème.

La langue présente une dépapillation en plages ou diffuses.

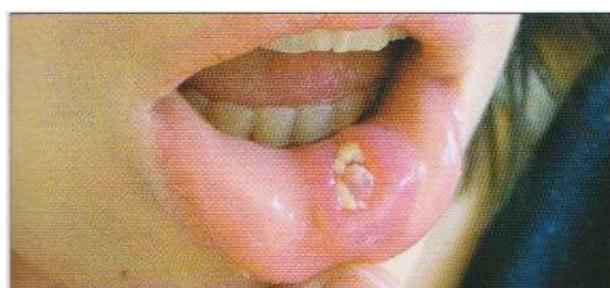
On observe ensuite une dégénérescence des tissus : c'est la **mucite ulcéreuse**, qui apparaît vers le 7^{ème} jour du traitement.

Ces ulcérations épithéliales et épithélio-conjonctives correspondent en muqueuse libre à des pertes de substances ovalaires, sans bords, recouvertes d'un enduit gris jaunâtre recouvrant un fond rouge saignant facilement et sans induration.

Les endroits de prédilection des ulcérations sont les muqueuses non kératinisées : face ventrale et bords de la langue, face interne des joues et des lèvres (figure 10), voile, plancher buccal, éventuellement le dos de la langue et le palais dur sont impliqués. Les bords latéraux de la langue sont les derniers sites à cicatriser en raison du traumatisme lié à la mastication et des dépôts sur les dents.

Au niveau gingival, on note des papilles interdentaires décapitées et une érosion du bord libre de la gencive marginale.

Figure 10 – Lésion de mucite grade 3 : ulcération profonde du versant endobuccal de la lèvre inférieure et de la pointe de la langue liée à une aplasie (BONNAURE-MALLET et GANDEMÉR, 2007).



L'enfant se plaint de picotements buccaux, de brûlures, de sécheresse buccale, de dysphagie, de perte du goût, d'une sensibilité accrue des dents et des gencives (CHAZANNE-DIERCKX et coll., 2004 ; BATARSEH-GOZZO et coll., 2004). Une difficulté à manger, à parler, un saignement oral peuvent être également rencontrés (DA FONSECA, 1998). Les symptômes de radiomucite sont les mêmes que ceux de la mucite chimio-induite et peuvent être aggravés par des surinfections bactériennes et mycosiques (CHIN, 1998).

Les mucites peuvent être minimes, superficielles, peu étendues, et peu sensibles ou au contraire, étendues, profondes, très douloureuses, limitant l'hygiène bucco-dentaire et l'alimentation, obligeant parfois à recourir à une alimentation parentérale.

3.2.1.7 Traitement

Actuellement, le traitement étiologique de la mucite passe par la réduction des doses des agents antinéoplasiques. En effet, l'intensité des altérations muqueuses est un facteur dose limitant des chimiothérapies. Il est donc important de les prévenir et de les traiter. Le soin de ces lésions prime sur le traitement de la maladie.

➤ Traitement préventif

STAFFILENO et REEDER (2003) soulignent que les patients ayant une bonne hygiène bucco-dentaire pendant la chimiothérapie développent moins souvent des mucites.

Durant les cures, il est indispensable que l'enfant ait une hygiène bucco-dentaire optimale.

Pour prévenir la survenue de mucite, un examen clinique et radiologique buccal est vivement recommandé avant toute chimiothérapie, afin de déterminer les foyers infectieux à supprimer et d'éliminer les facteurs irritants la muqueuse buccale (MAJORANA et coll., 2000).

Par ailleurs, on recommande au patient d'éviter les aliments durs, croustillants, épicés, acides et chauds qui agressent la muqueuse buccale fine et délicate (STAFFILENO et REEDER, 2003).

Des recherches ont été menées pour prévenir la survenue de mucites. CRUZ et coll. (2007) étudient l'influence d'un **laser faible énergie** dans la prévention de la mucite chez 60 enfants, d'un âge moyen de 8.7 +/- 4.3 ans, atteints d'un cancer dont 35 ayant un diagnostic de leucémie ou de lymphome, traités par chimiothérapie ou transplantation de cellules souches hématopoïétiques. 29 patients ont été randomisés dans le groupe laser et 31 dans le groupe témoin. Cette étude ne montre pas de preuve de bénéfice de l'utilisation prophylactique du laser basse énergie.

Une étude multicentrique dirigée par C. SCHMITT (CHU de Nancy) (2007) a évalué l'efficacité du **chewing gum** dans la prévention des mucites chez 145 enfants traités par chimiothérapie. Le chewing gum utilisé est sans sucre, fluoré, contenant du xylitol (aux propriétés antibactériennes) (Fluogum, Sanofi-Synthelabo OTC, Le Plessis Robinson, France) et a pour objectif de stimuler la sécrétion salivaire par la mastication et de réduire la sévérité des mucites. Aucune réduction dans la sévérité des mucites n'est constatée chez les enfants ayant mâché du chewing gum (5 par jour pendant 20 minutes) (51%) en comparaison avec le groupe standard (44%). La chimiothérapie intensive multi-drogues provoque des mucites sévères chez 75% des patients dans les 2 groupes. Chez les patients recevant des régimes moins toxiques, une diminution dans la sévérité des mucites est notée dans le groupe des patients ayant mâché du chewing gum (49%) en comparaison avec le groupe standard (72%).

➤ Traitement curatif

C'est la douleur qui est combattue en priorité. En effet, c'est elle qui est responsable des difficultés qu'éprouve le malade à s'alimenter, à boire, à dormir et à parler. L'enfant cesse souvent de jouer et se place dans son lit en position antalgique de repos.

Il n'existe pas de protocole thérapeutique validé pour soigner les mucites.

Les traitements proposés sont à base d'anesthésiques, d'anti-inflammatoires, d'antalgiques ou de produits favorisants la cicatrisation.

Les analgésiques doivent être utilisés en fonction du degré de douleur du patient, de sa durée, et de leur action pharmacologique.

Si le patient est gêné pour manger, il peut se rincer avec des anesthésiques locaux au moins 20 minutes avant le repas pour réduire le risque de trauma accidentel.

Au Service de Médecine Infantile II de l'hôpital de Brabois-Enfants, le **paracétamol** est utilisé pour les mucites de grade I et II de l'OMS. Au-delà, des molécules plus puissantes sont utilisées, telles que le **chlorydrate de Nalbuphine (Nubain®)** puis la **morphine** per os ou en intra-veineuse.

En cas d'infections associées, un traitement par voie générale est prescrit à visée antifongique, antivirale ou antimicrobienne.

Les lèvres sont lubrifiées par des applications de **lanoline** (CHAZANNE-DIERCKX et coll., 2004). L'utilisation chronique de produits à base d'huile comme la vaseline provoque une atrophie épithéliale et un risque d'infection et doit être évitée (EPSTEIN, 1994 ; DA FONSECA, 1998).

Des moyens de confort, non négligeables sont proposés :

- * « irriguer la bouche » : soins de bouche : soluté antiseptique frais
- * alimentation froide : sorbet, glaçons...
- * arrêt alimentaire et passage IV des médicaments
- * prévention des vomissements
- * si vomissements : rinçage de bouche au bicarbonate.

3.2.2 L'hyposialie

3.2.2.1 Définition

L'hyposialie correspond à une diminution du flux salivaire, la xérostomie à une perte complète du flux salivaire aboutissant à une sécheresse buccale. D'intensité variable, la xérostomie est un état transitoire réversible qui cesse rapidement après l'arrêt de la chimiothérapie (CHIN, 1998 ; CHAZANNE-DIERCKX et coll., 2004 ; FOLWACZNY et HICKEL, 2001).

3.2.2.2 Epidémiologie

Les enfants pré-pubères ne font pas l'expérience de complications salivaires au même degré de sévérité que les adultes, quand ils sont exposés aux mêmes doses d'irradiation corporelle totale fractionnées (DAHLLOF et coll., 1990). Les tissus des glandes salivaires chez les enfants pré-pubères seraient plus radio-résistants.

Moins problématique chez les enfants, la xérostomie reste un souci à cause de l'importance de la salive pour maintenir la santé orale (BARKER, 1999 ; DAHLLOF, HEIMDAHL et coll., 1988 ; DAHLLOF et coll., 1997 ; KOLBISON et coll., 1988).

3.2.2.3 Etiologie

Comme la radiothérapie, la chimiothérapie affecte directement les glandes salivaires entraînant une hyposalorrhée, voire une xérostomie. Il s'agit d'une altération quantitative et qualitative de la salive.

L'hyposialie augmente avec les traitements : plus la dose délivrée est importante, plus elle est intense. L'irradiation corporelle totale (conditionnement de greffe) diminue le flux salivaire de moitié (HEIMDAHL et coll., 1985), pour une durée de 6 mois.

Chez les patients ayant une réaction du greffon contre l'hôte, la sécheresse buccale s'aggrave sensiblement avec l'apparition de la maladie et est plus persistante (MAJORANA et coll., 2000).

Les diverses substances chimiothérapeutiques ont très souvent une action sur les cellules épithéliales des glandes salivaires. L'atteinte de cet épithélium perturbe la fonction des glandes salivaires. Ainsi, des modifications dégénératives des acini glandulaires, de même que certaines parties des canaux excréteurs des glandes salivaires expliquent la survenue d'une xérostomie (FOLWACZNY et HICKEL, 2001).

D'autres facteurs comme le stress, l'utilisation d'antiémétiques, d'antidépresseurs, d'antalgiques (opioïdes), de médicaments avec un effet anti-cholinergique, une réaction du greffon contre l'hôte, une respiration buccale peuvent aussi réduire la quantité du flux salivaire lors de l'hospitalisation (DA FONSECA, 1998 ; STAFFILENO et REEDER, 2003).

3.2.2.4 Les conséquences liées à l'hyposalorrhée

➤ Conséquences au niveau des muqueuses buccales

L'atteinte des glandes salivaires entraîne gonflement, douleur et xérostomie. La salive devient épaisse et visqueuse. La mastication, la déglutition, la phonation et la gustation s'affaiblissent. La muqueuse buccale peut se rompre et être colonisée par des bactéries (DA FONSECA, 1998).

Le manque de sécrétion salivaire a des conséquences catastrophiques sur les muqueuses buccales. Elles sont altérées : rouges, vernissées et souvent associées à des perlèches. Elles sont recouvertes d'un enduit mucoïde, blanchâtre et collant.

Il n'est pas rare que l'assèchement buccal soit responsable de glossite : la langue est alors dépapillée. Par ailleurs, l'assèchement buccal associé à l'administration d'antibiotiques antimitotiques est responsable d'une langue noire, villeuse.

➤ Variations cliniques de la salive

La salive est un composant essentiel nécessaire pour maintenir l'équilibre de la cavité buccale. Elle agit en permettant la reminéralisation des lésions pré-carieuses et en empêchant la déminéralisation de l'émail.

Les modifications qualitatives et quantitatives du flux salivaire produisent un milieu favorable au développement de déminéralisation et/ou de carie. On parle de « chimio-carie » (FOLWACZNY et HICKEL, 2001 ; CHAZANNE-DIERCKX et coll., 2004).

L'hyposalie entraîne une **réduction du pouvoir tampon salivaire**, une diminution des capacités de lubrification de la salive et une baisse des immunoglobulines (IgA) et de l'amylase, d'où un **changement de la flore bactérienne**, qui devient plus cariogène.

En effet, on observe une augmentation salivaire de microorganismes pathogènes opportunistes (*Staphylococcus aureus*, *Candida*, *Streptococcus faecalis*, *Escherichia Coli*, *Klebsiella*...) (MAIN et coll., 1984 ; MANSSON-RAHEMTULLA et coll., 1992).

➤ L'agueusie

Au cours du traitement, le patient va perdre le goût des aliments. Les régimes de conditionnement sont une cause fréquente de perte de discrimination ou d'un sens modifié du goût à cause des récepteurs oropharyngés du goût. En général, le goût réapparaît dans les 2 à 3 mois après traitement mais c'est très variable.

La perte du goût serait provoquée par l'altération des bourgeons gustatifs (SILVERMANN, 1990) et par l'abaissement du pH salivaire qui entraînerait un épuisement des substances réceptives membraneuses responsables de l'intensité de la sensation (BOROWSKI, 1986). La sécheresse buccale peut potentialiser les troubles du goût et la répugnance de certaines odeurs des aliments.

Les protocoles actuels se focalisent sur l'assaisonnement et l'amélioration de l'alimentation, le plaisir visuel, et une texture acceptable. Les suppléments en zinc ont été rapportés être efficaces pour aider la récupération du goût suivant la radiothérapie de la tête et du cou mais cela n'a pas été démontré chez les enfants greffés (MAJORANA et coll., 2000). Une consultation avec un nutritionniste permet d'identifier les aliments agréables pour l'enfant afin de maintenir une balance nutritionnelle équilibrée (DA FONSECA, 1998).

3.2.2.5 Traitement

Le traitement préventif consiste en un champ de protection des glandes salivaires majeures durant la radiothérapie.

Le traitement de l'hyposialie pendant la radiothérapie consiste aussi en des conseils hygiénico-diététiques :

- nourriture ferme et collations, chewing-gum sans sucre (sorbitol, xylitol), gouttes de citron, fruits frais acides pour stimuler la salivation,
- apport hydrique suffisant et fractionné (eau minérale, sérum physiologique),
- régime pauvre en saccharose,
- apport fluoré (prescription de gouttes de fluor ou de vernis fluoré) pendant la radiothérapie,
- bains de bouche : le bicarbonate de soude aide à neutraliser l'acidité salivaire,
- hygiène bucco-dentaire correcte.

L'utilisation de salive artificielle est possible ; des substituts (Glandosane® de Tramedico, ou le Saliva Orthana® de Nicomed) contiennent des fluorures ou du xylitol (CHIN, 1998 ; CHAZANNE-DIERCKX et coll., 2004). La stimulation du flux salivaire avec des sialogogues, en diminuant la sévérité de la xérostomie même après une durée prolongée peut aussi réduire la sévérité des mucites par la suite (EPSTEIN et CHOW, 1999).

Par ailleurs, une thérapie antifongique devrait être instaurée car la xérostomie augmente le risque de prolifération de Candida.

3.2.3. Les infections

La chimiothérapie induit la suppression des cellules impliquées dans la défense de l'organisme (granulocytes, lymphocytes et macrophages). Ainsi, durant et après cette période d'immunosuppression, les patients sont à haut risque pour toute infection opportuniste bactérienne, fongique ou virale (figure 11).

L'altération de l'écologie de la flore buccale augmente son pouvoir pathogène et autorise la prolifération de micro-organismes exogènes. La cavité buccale devient alors une région à risque et une porte d'entrée aux infections systémiques.

Figure 11- Surinfection péribuccale lors de l'aplasie fébrile chez un enfant atteint de LAL sous chimiothérapie (d'après OTMANI et coll., 2004).



Les infections préexistantes, l'acquisition de nouveaux pathogènes, la réactivation de microorganismes latents, l'utilisation constante d'antibiotiques, la xérostomie, la rupture de la muqueuse buccale, la myélosuppression prolongée et l'immunosuppression sont autant de facteurs qui prédisposent les tissus buccaux aux infections opportunistes (SCHUBERT et coll., 1983).

L'utilisation de protocoles prophylactiques contre les maladies infectieuses pour prévenir les infections bactériennes, fongiques et virales a réduit la fréquence et la sévérité des infections orales (MAJORANA et coll., 2000).

3.2.3.1 Les infections fongiques

- **Définition**

La candidose est une mycose superficielle due à des levures, du genre *Candida*, saprophytes buccaux qui deviennent pathogènes. C'est l'infection orale fongique la plus fréquente, particulièrement pendant les périodes d'immunosuppression sévère et de neutropénie. Si elle est invasive, elle peut être réfractaire au traitement et létale (CHIN, 1998 ; ROSENBERG, 1990 ; HEIMDAHL et NORD, 1990).

- **Epidémiologie**

Candida albicans est le microorganisme le plus commun, causant des infections orales chez les patients greffés (SONIS et coll., 1995 ; SCHUBERT et coll., 1983). DAHLLOF, HEIMDAHL et coll. (1988) remarquent une croissance de *Candida albicans* chez 18% des enfants greffés, un an après la greffe.

- **Etiologie**

La croissance de *Candida Albicans* est favorisée par de nombreux facteurs tels que la corticothérapie, les drogues immuno-suppressives (stéroïdes), la chimiothérapie, la radiothérapie, mais aussi l'ulcération muqueuse, la mucite, l'antibiothérapie à large spectre, la xérostomie, la réaction du greffon contre l'hôte (CHAZANNE-DIERCKX et coll., 2004 ; MAJORANA et coll., 2000).

- **Clinique**

- La forme aiguë correspond au **muguet**.

Sa phase de début dure deux à trois jours et se traduit par une stomatite érythémateuse diffuse. Les signes décrits par l'enfant sont des douleurs à type de brûlure, un goût métallique, une sécheresse buccale et une gêne à la mastication.

La muqueuse est desséchée, rouge sur la voûte du palais et les faces internes des joues. La face dorsale de la langue est plus ou moins dépapillée. On rencontre les mêmes signes sur la muqueuse buccale, la langue, la gencive et le pharynx.

Puis des granulations blanchâtres apparaissent. Elles sont de la taille d'une tête d'épingle, adhérentes et confluentes en nappes donnant un aspect de lait coagulé (forme pseudomembraneuse), impliquant seulement une partie de la cavité buccale (SONIS et coll., 1995) (figure 12).

Ces lésions végétantes n'infiltrent pas la muqueuse sous-jacente et se détachent facilement par raclage, laissant une surface rouge vif sans trace hémorragique. Les plaques deviennent brunâtres en vieillissant (CHAZANNE-DIERCKX et coll., 2004).

Une des complications graves des candidoses est le développement de candidoses systémiques, surtout si le patient est neutropénique : une candidose orale réfractaire au traitement peut progresser, se disséminer et donc avoir des conséquences létales.

Figure 12- Enduit blanchâtre sur la face dorsale de la langue caractéristique des lésions fongiques (d'après OTMANI et coll., 2004).



- Les formes chroniques en foyer peuvent être à type de **perlèche**.

La chéilite commissurale ou perlèche se présente sous la forme de fissurations érythémateuses saintantes à cheval sur les téguments externes et internes de la commissure labiale. Elles sont souvent associées à la sécheresse buccale et entretenues par un tic de léchage. Ces lésions sont douloureuses et relativement lentes à guérir du fait de l'ouverture fréquente de la bouche.

Le diagnostic présomptif inclut les signes cliniques ainsi que la localisation. Le diagnostic définitif est basé sur la réponse positive aux traitements antifongiques ou sur la mise en évidence de *Candida*.

- Les formes chroniques diffuses

Le muguet chronique de l'adolescent est une candidose possible au cours d'un traitement anticancéreux. Il est représenté par un enduit blanchâtre adhérent. La forme aiguë du muguet peut passer à la chronicité.

- **Diagnostic différentiel**

Il n'est pas toujours aisé de distinguer candidoses, mucites ou herpès.

Une mise en culture est alors recommandée. Les cultures positives pour Candida à partir de multiples sites devraient être considérées suspectes d'infection systémique. Les patients souffrant de leucémie aiguë avec une fièvre persistante, malgré des antibiotiques à large spectre sont traités avec des antifongiques systémiques, à cause du risque d'infection fongique systémique non diagnostiquée.

- **Traitemen**

- Préventif

La nystatine et la chlorhexidine ont été utilisées mais il n'y a pas de preuve pour soutenir leur efficacité dans la prévention des candidoses chez les enfants traités pour un cancer (WORTHINGTON et coll., 2003).

Les bains de bouche à base de Fungizone®, bicarbonate et Eludril® n'apportent aucun bénéfice et seraient responsables de modifications du pH salivaire et d'une sélection de candida résistant.

Des études ont été conduites afin d'évaluer l'utilisation prophylactique du fluconazole (Triflucan®) chez les patients à haut risque de candidose oro-pharyngée. Par voie générale, l'utilisation prophylactique de Triflucan® n'est plus réservée qu'aux situations d'intensification thérapeutique puis autogreffe de moelle ou pour les LAM.

Dans la prévention des infections fongiques, seule **l'amphotéricine B** (Fungizone®, voie orale) dispose d'une AMM en pédiatrie (HAS, 2008).

- Curatif

S'il y a une mycose clinique : on réalise un écouvillon pour échantillon.

- ✓ Le traitement local

On donne du **miconazole** en première intention (Daktarin®, antimycosique, antifongique et antibactérien à Gram +) qui doit être gardé en bouche le plus longtemps possible étant donné que l'action de ces traitements locaux repose sur le contact direct avec les levures. **L'amphotéricine B** (Fungizone®, antimycosique et antifongique) est utilisée en cas de contre-indication.

- ✓ Le traitement général

Dans les formes résistantes et graves, il est composé de **fluconazole** (Triflucan®) (IV) et **d'amphotéricine B** (Fungizone) (per os). Le fluconazole (IV) est prescrit lors des repas dans le traitement des candidoses oropharyngées et systémiques chez l'enfant immunodéprimé (HAS, 2006).

L'amphotéricine B par voie intraveineuse est réservée pour le traitement agressif des infections invasives et systémiques (SONIS et coll., 1995 ; SCHUBERT et coll., 1983).

L'approche combinée topique et systémique est utilisée pour diminuer le risque de propagation de l'infection (MAJORANA et coll., 2000).

3.2.3.2 Les infections virales

Les virus les plus incriminés dans les manifestations buccales appartiennent à la famille des *herpesviridae*, virus à ADN comprenant les espèces suivantes : *Herpes simplex virus* (HSV), le cytomégalovirus (CMV), le virus Epstein-Barr (EBV), le virus varicelle-zona (VZV).

❖ L'herpès

C'est l'infection virale la plus fréquemment associée à la chimiothérapie et à la greffe de moelle osseuse. Elle peut se présenter comme une primo-infection ou plus fréquemment comme la réactivation d'un virus latent pendant les périodes d'immunosuppression et de chimiothérapie intensive (CHIN, 1998).

Il existe deux types de virus HSV : HSV1 et HSV2. L'herpès buccal est lié à HSV1. Les infections herpétiques sont fréquentes pendant le traitement d'entretien.

La transmission se fait par contact direct avec les sécrétions.

• Clinique

➤ La primo-infection à HSV1

La primo-infection correspond à la phase de multiplication du virus au niveau de la porte d'entrée dans l'organisme.

Elle est le plus souvent silencieuse. Quand elle existe, elle se traduit par une gingivo-stomatite aiguë et s'observe surtout chez l'enfant entre six mois et cinq ans, et souvent lors d'une éruption dentaire.

L'incubation dure cinq à six jours, suivie par de la fièvre. Un ou deux jours plus tard, des vésicules buccales apparaissent. Ce sont de petites collections intra-épithéliales à contenu liquide, clair ou hémorragique, de quelques millimètres. Fragiles, elles laissent place à des érosions isolées, arrondies ou confluentes (CHAZANNE-DIERCKX et coll., 2004). Elles sont rapidement remplacées par des érosions pouvant siéger au niveau des lèvres, de la langue, des gencives, du palais (EPSTEIN et CHOW, 1999). Elles cicatrisent lentement et on constate une amélioration probablement quand le taux de granulocytes remonte (SCHUBERT et coll., 1983).

Chez l'enfant, la maladie peut durer environ deux semaines.

➤ Infection récurrente

Après la primo-infection, le virus reste quiescent dans les ganglions rachidiens mais peut se manifester en toute occasion : fièvre, stress et plus particulièrement chez l'enfant immunodéprimé.

Il s'agit du classique « bouton de fièvre ». Il est parfois précédé d'une sensation de brûlure, il commence par une tâche érythémateuse, sur laquelle apparaissent rapidement une efflorescence de bouquets muqueux, vésiculeux qui se rompent rapidement.

Les lésions siègent souvent au niveau du bord externe de la lèvre, moins fréquemment à la face interne de la lèvre et du palais.

Quand les vésicules sont rompues, on parle de stomatite ulcéro-nécrotique, se composant de lésions ulcérées, sanguinolentes, jaunâtres, confluentes serties par un fin liseré rouge. Ces ulcérations sont vraiment douloureuses, sévères et de longue durée (CHIN, 1998).

Ensuite, les vésicules se dessèchent et se recouvrent d'une croûte. Chez le patient immunocompétent, les lésions herpétiques se résolvent en 7 à 14 jours tandis que chez le patient immunodéprimé, elles peuvent prendre plus de temps à cicatriser et peuvent s'infecter secondairement (STAFFILENO et REEDER, 2003 ; EPSTEIN et CHOW, 1999) (figure 13). Dans de rares cas, des lésions herpétiques chroniques détruisant la barrière cutanéo-muqueuse peuvent apparaître, constituant un risque systémique important. Ces lésions ulcérées peuvent être des portes d'entrée à des micro-organismes bactériens ou fongiques, aboutissant à une dissémination de l'infection (AYERS et COLQUHOUN, 2000 ; SIMON et ROBERTS, 1991).

Figure 13- Lésions herpétiques péribuccales chez un enfant suivi pour une LAL sous chimiothérapie (d'après OTMANI et coll., 2004).



• Diagnostic

Le virus de l'herpès buccal peut contribuer à l'ulcération et au saignement et ainsi être confondu avec la mucite ; l'implication des tissus péribuccaux comme la lèvre peut aider à l'évaluation clinique (SCHUBERT et coll., 1983 ; SCHUBERT et SULLIVAN, 1990).

Les lésions décrites sont typiques de l'herpès. Le diagnostic repose sur l'immunofluorescence. L'isolement viral est une méthode de référence, qui peut être importante en cas de résistance au traitement (PAGNON, 2003).

• Traitement

➤ Prophylactique

Un traitement prophylactique d'**aciclovir** (oral ou intraveineux) est administré pour les patients ayant déjà eu une infection herpétique (séropositif pour HSV), avec un risque important de réactivation et chez les patients subissant de hautes doses de chimiothérapie avec transplantation de cellules souches (AYERS et COLQUHOUN, 2000 ; SIMON et ROBERTS, 1991 ; ROYAL COLLEGE OF NURSING, 2006). Les patients séropositifs pour HSV reçoivent habituellement une faible dose d'aciclovir jusqu'au 28^{ème} jour post-greffe pour prévenir la réactivation du virus de l'herpès buccal, ce qui est le cas dans presque tous les épisodes herpétiques vus chez les greffés (SANDERS, 1997 ; SCHUBERT et SULLIVAN, 1990).

Une résistance à l'aciclovir et une persistance de l'infection malgré son utilisation prophylactique ont été décrites (SCHUBERT et SULLIVAN, 1990). C'est pourquoi, plus récemment, le **valaciclovir oral** (Zelitrex®) a été utilisé de façon prophylactique pour prévenir la réactivation de l'infection HSV chez les patients séropositifs. Chez l'enfant immunodéprimé, le traitement par voie orale est possible lorsque la gravité du tableau clinique et l'importance de l'immunodéficience ne justifient pas un recours à l'aciclovir par voie injectable. Pour une meilleure efficacité, le traitement sera débuté le plus précocement

possible, une surveillance rigoureuse de l'évolution des lésions est recommandée (AFSSAPS, 2008). Il n'est pas rare de voir la soudaine émergence d'une stomatite herpétique peu de temps après l'arrêt de la prophylaxie. Il est donc important d'être vigilant concernant ces infections.

➤ Curatif

Lors d'une primo-infection herpétique, le traitement est symptomatique (antalgique, antiseptique local).

Les infections herpétiques récurrentes peuvent être traitées par application locale d'aciclovir (Zovirax®) en crème.

Dans tous les cas d'infections virales sévères, lors d'immunodépression, un traitement d'aciclovir est administré par voie parentérale (PETERSON et SONIS, 1982 ; CHAZANNE-DIERCKX et coll., 2004).

❖ Autres infections virales

Des lésions liées au *papillomavirus (HPV)* peuvent apparaître sur les surfaces de la muqueuse buccale mais sont plus fréquemment notées sur les surfaces hautement kératinisées comme la gencive, le palais dur, la lèvre lors de la phase de récupération immunologique et à long-terme chez un patient greffé (MAJORANA et coll., 2000).

3.2.3.3. Les infections bactériennes

➤ Etiologie

L'introduction d'antibiotiques à large spectre favorise certaines infections.

La neutropénie, créée par la chimiothérapie, rend le patient très vulnérable aux infections bactériennes. Les bactéries impliquées peuvent être des organismes à Gram négatif, comme *Escherichia*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Proteus* et *Pseudomonas*, *Capnocytophaga* et à Gram positif comme *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*, *Streptococcus faecalis* et *S.pyogenes*.

Les infections de la muqueuse buccale peuvent aboutir à une bactériémie et être impliquées dans des fièvres d'origine inconnue chez les patients cancéreux immunosupprimés (GREENBERG, 1990 ; PESSION et coll., 1998 ; VILAVLANCA et coll., 1990).

➤ Epidémiologie

Leur incidence est réduite grâce à l'utilisation d'antibioprophylaxie, de la réhabilitation dentaire et parodontale pré-greffe et d'une hygiène orale optimale (DA FONSECA, 1998), mais les infections bactériennes impliquant plus fréquemment les tissus gingivaux, à travers la surface muqueuse sont potentiellement à risque.

➤ Formes cliniques

• **Les ulcérations de la muqueuse**

Leur aspect est grisâtre, entouré d'un halo périphérique rouge, souvent oedématié. Elles sont souvent produites par les *Pseudomonas aeruginosa*, provenant typiquement des milieux humides (serviettes, gant de toilette, robinet...) (DON CHEATHAM et HENRY, 1994). Si le pansement du cathéter reste humide (souillé et non remplacé), il peut devenir un milieu de

culture... Les lésions liées aux *pseudomonas* présentent initialement un centre jaune blanchâtre, saillant et sec qui devient nécrotique. Les autres infections bactériennes à Gram négatif sont cliniquement peu caractéristiques avec une présentation humide, crème à jaune-blanc, non purulente et en relief. Elles ont une bordure lisse reposant sur des érosions superficielles, rouges et douloureuses et des ulcères. La langue, le palais, les lèvres, et les gencives sont les sites les plus fréquents bien que n'importe quelle autre partie de la cavité buccale puisse être affectée (DREIZEN, 1990).

Les lésions de la muqueuse apparaissent entre le 14^{ème} et le 20^{ème} jour de la cure, au moment de l'aplasie (AUBRY, 2000). Une étude réalisée à Rennes concernant la flore de la plaque bactérienne d'enfants cancéreux durant les 3 semaines initiales de la cure d'induction de chimiothérapie indique à J14, une corrélation entre l'émergence de *Capnocytophaga* et la présence de mucites (SIXOU et coll., 1998). *Capnocytophaga* pourrait également passer dans la circulation sanguine grâce aux lésions de muqueuse ou aux abcès parodontaux et entraîne alors une bactériémie voire une septicémie (AUBRY, 2000).

- **Les cellulites**

Tout foyer infectieux dentaire ou péridentaire (foyer infectieux apical, accident d'éruption...) a tendance à se propager plus facilement chez le patient neutropénique, rendant le patient très vulnérable.

Les cellulites peuvent être aiguës et circonscrites. Une tuméfaction effaçant les sillons cutanés est observée. Les cellulites séreuses se traduisent par une tuméfaction imprécise, soulevant la muqueuse, recouverte d'une peau tendue, rosée, chaude. Sans traitement, l'évolution se fait vers la suppuration. La propagation et la multiplication microbienne peuvent aboutir à des ostéites.

- **Les gingivites bactériennes**

La gingivite ulcéro-nécrotique (GUN) neutropénique est causée par la synergie entre la fusobactérie et la *Borrelia Vincentii* (spirochète oral). Elle peut débuter au niveau d'une dent ou d'un groupe de dents mais elle s'étend souvent aux deux arcades.

La GUN est caractérisée par une ulcération et une nécrose de la papille interdentaire et de la gencive libre, recouvertes d'un enduit sale jaune grisâtre. La gencive est très rouge, oedématée et douloureuse. La manifestation clinique caractéristique est la nécrose associée à la formation d'un cratère, elle s'accompagne d'une haleine fétide et de mobilités dentaires. Des saignements spontanés peuvent apparaître.

- **Les infections parodontales**

Les formes agressives des maladies parodontales sont essentiellement dues à un défaut de la fonction des neutrophiles et des lymphocytes.

Dans le cadre physiologique de la dentition, les dents temporaires aux stades précédant l'exfoliation risquent, dans bien des cas, d'engendrer des foyers infectieux parodontaux, c'est pourquoi les dents temporaires infectées ou mobiles doivent être extraites avant le traitement chimiothérapeutique.

Les accidents d'éruption des dents permanentes lors de l'adolescence peuvent être à l'origine d'infections parodontales : généralement les péricoronarites (gencive rouge, oedematisée, gêne, douleurs) avec les dents de sagesse. Les débris alimentaires sont alors collectés entre la dent et l'opercule gingival et décomposés par la flore buccale. L'intégrité muqueuse perturbée et la fonction immunologique altérée permettent aux micro-organismes

et à leurs toxines de diffuser dans les tissus environnants et génèrent un abcès parodontal. Chez les patients immunodéprimés, la fièvre ou un trismus peut apparaître sans douleur, ni inconfort. L'opercule gingival est sensible à la palpation.

A l'examen intra-buccal, la gencive marginale peut devenir cyanosée, nécrosée, et très sensible à la palpation. L'examen radiographique révèle une destruction nette de l'os alvéolaire. Les parodontites correspondent à une alvéolyse et à une ostéite associées à une gingivite.

➤ Diagnostic

Les lésions sont souvent indéfinissables et le diagnostic exact repose sur des cultures (SCHUBERT et coll., 1983).

➤ Traitement

C'est la sensibilité aux antibiotiques qui oriente le traitement des infections orales déclarées : antibiotiques topiques et systémiques peuvent être utilisés.

Toutes les infections bactériennes de la cavité buccale sont responsables d'épisodes fébriles chez les patients leucémiques. La fièvre est le signe clinique le plus constant.

Le traitement doit être rapide, car des risques de choc septique (septicémie à Gram négatif) sont fréquents dans les 24 heures suivant le début de la fièvre, c'est pourquoi, **une antibiothérapie à large spectre**, synergique, puissamment bactéricide et d'action rapide, est donnée généralement par voie intraveineuse immédiatement après l'apparition de lésions buccales, si l'enfant est en aplasie ($< 500 \text{ PNN/mm}^3$). Elle associe un aminoside et une bétalactamine (ou une céphalosporine).

3.2.4 Les risques hémorragiques

Le saignement oral peut varier entre un écoulement gingival mineur et un saignement franc.

3.2.4.1 Epidémiologie

L'incidence du saignement rapportée chez les enfants subissant une thérapie anticancéreuse varie de 6% à 42%.

3.2.4.2. Etiologies

➤ Facteurs généraux

Ils sont de trois ordres.

- ✓ Le degré de la **thrombocytopénie** induite par la chimiothérapie (FAYLE et CURZON, 1991 ; KAMP, 1988).

Quand les taux plaquettaires sont maintenus supérieurs à $20\,000/\text{mm}^3$, l'incidence et la sévérité du saignement buccal sont notablement diminuées (MAJORANA et coll., 2000). La coagulation intra-vasculaire disséminée peut être rencontrée suivant le conditionnement et peut encore aggraver le risque de saignement.

- ✓ Outre la diminution du nombre de thrombocytes, d'autres **modifications structurales des plaquettes**, constitutives à la maladie de base, sont incriminées comme étant responsables de la susceptibilité accrue aux hémorragies.
 - ✓ Le **système gastro-intestinal et hépatique** lui-même peut être lésé durant le traitement : ce qui perturbe le système de la coagulation qui est affecté par la réduction de l'absorption des vitamines liposolubles et la synthèse des facteurs de coagulation du complexe de la prothrombine dépendants de la vitamine K (FOLWACZNY et HICKEL, 2001).
- Facteurs locaux
- ✓ Une **mauvaise hygiène bucco-dentaire** entraîne une inflammation gingivale et des phénomènes hémorragiques dus à la thrombocytopénie (CHILDERS et coll., 1993 ; SIMON et ROBERTS, 1991).
 - ✓ Parmi les **facteurs prédisposant au plan local**, il convient d'évoquer : la xérostomie, les lésions de la muqueuse en raison du traitement (mucites, ulcération), les infections muqueuses (surtout HSV).
 - ✓ Les **agressions traumatiques gingivales** (blessures de la muqueuse) peuvent déclencher des saignements en nappe, majorés par l'état inflammatoire préexistant des muqueuses buccales (CHAZANNE-DIERCKX et coll., 2004).

3.2.4.3 Signes cliniques

Les signes cliniques varient : gingivorragies, purpura (accompagné de bulles hémorragiques linguales et jugales), ecchymoses, pétéchies.

Les sites les plus fréquents de ces hémorragies sont les lèvres, la langue et la muqueuse gingivale (CHAZANNE-DIERCKX et coll., 2004).

• **La gingivorragie**

➤ Définition

C'est un suintement de sang au niveau de la sertissure gingivale du collet des dents. Elle peut être spontanée ou provoquée, d'autant plus marquée que le taux de plaquettes est inférieur à 20 000/mm³.

L'infiltration gingivale par les cellules leucémiques prédispose également le patient leucémique à un saignement gingival (MC KENNA, 2000). L'hémorragie débute au niveau des gencives, surtout si l'hygiène est mauvaise mais aussi au niveau des lésions ulcérées (AYERS et COLQUHOUN, 2000). Elle est favorisée par les caries, la présence de tartre, le port d'un appareil orthodontique, les mucites.

➤ Traitement

La mise en place d'une **bonne hygiène bucco-dentaire** (brossage, bains de bouche) réduit le saignement gingival de manière significative, même si le nombre de plaquettes est très bas.

Ce saignement gingival spontané pose un problème chez les enfants avec des dents temporaires mobiles. C'est pourquoi, elles doivent être extraites avant le début de la chimiothérapie, et environ 10 jours avant le début de la neutropénie (CHIN, 1998).

- **Le purpura**

C'est une hémorragie sous-muqueuse due à l'extravasation d'hématies hors des vaisseaux. Le purpura thrombopénique peut s'accompagner de bulles hémorragiques linguales et jugales (figure 14) qui donnent un aspect de grappe de raisin. Ces bulles siègent préférentiellement au niveau du vestibule antérieur et peuvent se rompre en laissant place à une érosion.

Figure 14- Purpura sur la face interne des joues dû à la thrombopénie (d'après OTMANI et coll., 2004).



- **Les ecchymoses**

Les ecchymoses cutanéo-muqueuses sont des infiltrations sanguines tissulaires devenant noires, brunes puis jaunâtres (GARNIER DELAMARE, 2000).

- **Les pétéchies**

Ce sont des macules noirâtres et arrondies d'une taille variable entre 1 et 5 mm : ce sont les plus petites taches de purpura. Elles peuvent confluer et former de vastes placards noirs. Leur siège est plus fréquent au niveau du palais, de la langue, et de la face interne des joues (GARNIER DELAMARE, 2000).

3.2.4.4 Traitement

La plupart des hémorragies buccales sont contrôlées localement par compression directe à l'aide de compresses de gaze pendant 30 minutes à une heure.

Ensuite, des agents hémostatiques topiques (thrombine, agents de collagène formant le caillot sanguin,...), l'acide tranexamique en bains de bouche, des vasoconstricteurs topiques (épinephrine ou glace) peuvent être utilisés seuls ou associés.

Lors d'hémorragies plus importantes, un pansement parodontal ou une gouttière, garnie de thrombase est placé dans le secteur incriminé (CHAZANNE-DIERCKX et coll., 2004).

Une transfusion plaquettaire peut être nécessaire pour arrêter le saignement gingival spontané dû à la chimiothérapie. Une transfusion de sang, ainsi que de plasma et de facteurs de la coagulation spécifiques peut aussi être utile. Une hémorragie au niveau de la langue peut être très grave, dans la mesure où elle empêche la respiration.

3.2.5 La réaction du greffon contre l'hôte (GVHD)

3.2.5.1 Définition

Après une greffe de cellules souches hématopoïétiques, les muqueuses et les glandes salivaires peuvent être touchées par la réaction immunitaire provoquée par les cellules souches hématopoïétiques greffées (CHAZANNE-DIERCKX et coll., 2004 ; FOLWACZNY et HICKEL, 2001). La maladie du greffon contre l'hôte ou GVHD (Graft Versus Host Disease) est un processus dans lequel les lymphocytes T transplantés reconnaissent les antigènes d'histocompatibilité des tissus hôtes comme étranger et les attaquent sans que ceux-ci puissent se défendre du fait de l'immunosuppression complète. Ceci est encore plus grave quand il y a une discordance entre les antigènes HLA du donneur et ceux du receveur (SANDERS, 1997 ; WOO et coll., 1997).

3.2.5.2 Épidémiologie

Son incidence est plus faible chez les enfants que chez les adultes mais l'incidence actuelle est difficile à quantifier en raison de l'hétérogénéité dans la prophylaxie de la maladie et des sources des cellules souches (HIGMAN et VOGELSANG, 2004).

Des symptômes de GVHD surviennent chez près de 50% des patients ayant subi une greffe allogénique de moelle osseuse ; dans la quasi-totalité de ces cas, les tissus buccaux sont également impliqués (SCHUBERT et coll., 1984 ; FOLWACZNY et HICKEL, 2001).

L'incidence de GVHD chronique varie avec l'âge du patient, les antécédents de GVHD aigu, le type de donneur, entre 33% chez les enfants transplantés de mêmes parents, avec un antigène identique sur les lymphocytes (greffe autologue) et 66% dans le cas des greffes allogéniques (SANDERS, 1997 ; WOO et coll., 1997).

3.2.5.3 GVHD aiguë

La réaction aiguë du greffon contre l'hôte est caractérisée par un syndrome pouvant associer dermatite, hépatite, entérite se développant dans les 100 jours suivant la transplantation de cellules souches hématopoïétiques (HIGMAN et VOGELSANG, 2004 ; HORWITZ et SULLIVAN, 2006).

Les symptômes cliniques se manifestent non seulement dans les muqueuses du tractus gastro-intestinal, mais également dans les téguments, le foie, la musculature, les conjonctives des yeux, ainsi que dans les glandes salivaires et lacrymales exocrines (ARMITAGE, 1994 ; DEEG et STORB 1986 ; FOLWACZNY et HICKEL, 2001).

Les manifestations orales les plus fréquentes sont : un érythème (sur les faces dorsales et ventrales de la langue, le plancher buccal, la gencive et la muqueuse labiale), des réactions lichénoïdes au niveau de la muqueuse buccale et labiale et des bords latéraux de la langue, des changements ulcératifs et hyperkératosiques (HSIAO et coll., 1988).

Les lésions des muqueuses provoquées par la GVHD ne se distinguent pas, au plan clinique, des modifications survenues au cours de la transplantation ; elles peuvent se manifester sous la forme de desquamations de zones relativement étendues des muqueuses, pouvant évoluer vers la formation d'ulcérations qui sont souvent persistantes (NIKOSKELAINEN, 1990).

Une GVHD aiguë doit être suspectée quand la muqueuse change d'aspect, que cet état persiste au-delà du 21^{ème} jour post-greffe et qu'il y a douleur et sécheresse buccale, surtout après 4-5 semaines post-greffe (WOO et coll., 1997 ; SCHUBERT et SULLIVAN, 1990 ; DA FONSECA, 1998).

SHAPIRA et coll. (1996) rapportent la survenue d'un épisode aigu de GVHD chez un nourrisson âgé de 5 mois, apparemment causé par la percée des premières incisives temporaires maxillaires supérieures. Les auteurs l'expliquent par un renforcement des réactions immunologiques auto-agressives consécutives à l'inflammation de la muqueuse buccale concomitante à la percée des dents. Il se pourrait, par conséquent, que la production plus importante d'interleukine 1 (IL1), médiateur cellulaire, dans les tissus enflammés, déclenche la GVHD (FOLWACZNY et HICKEL, 2001).

3.2.5.4 GVHD chronique

La maladie chronique se développe habituellement après 100 jours et peut arriver de novo ou se présenter après résolution d'une GVHD aiguë (« quiescente » ou « interrompue ») ou évoluer à partir d'une GVHD aiguë (« progressive ») (HIGMAN et VOGELSANG, 2004 ; HORWITZ et SULLIVAN, 2006 ; TREISTER et coll., 2005). Elle est associée à une immunosuppression prononcée (LEE, 2003).

La cavité orale peut être la première ou le seul site de GVHD chronique et sa manifestation inclue atrophie des muqueuses, érythème, changements lichénoïdes (figure 15), douleur, fibrose péri-orale (figure 16) et xérostomie (WOO et coll., 1997 ; NAKAMURA et coll., 1996). Des caries dentaires et mucocèles, résultant de dommages canalaires et muqueux des glandes salivaires mineures par les lymphocytes ont aussi été rapportées chez les patients avec GVHD chronique (MAJORANA et coll., 2000 ; TREISTER et coll., 2005). Le diagnostic de GVHD chronique est souvent basé sur les résultats cliniques et une biopsie de la muqueuse labiale positive. Pourtant, l'obtention de biopsies tissulaires peut être un challenge chez les enfants en raison de leur compliance (TREISTER et coll., 2005).

Les signes buccaux de la GVHD chronique sont cliniquement et histologiquement identiques à ceux rencontrés dans les désordres auto-immuns, comme le lichen plan et lupus érythémateux (CHAZANNE-DIERCKX et coll., 2004 ; DAHLLOF, HEIMDAHL et coll., 1988).

Il est possible que l'expression de la GVHD soit également déclenchée par certains processus inflammatoires chroniques.

DA FONSACA et MURDOCH-KINCH (2007) rapportent un cas de récession gingivale sévère, progressive, généralisée, avec exposition des racines des dents temporaires et perte osseuse ayant conduit à une perte prématûre des dents. Les patients ayant subi une transplantation de cellules souches hématopoïétiques et ayant une GVHD chronique sont donc à risque de maladie parodontale en raison de l'immunosuppression et de l'altération de la flore sous gingivale.

Figure 15- Changements lichénoïdes de la muqueuse labiale inférieure dans la GVHD (d'après DA FONSECA, 2000).



Figure 16- Fibrose péri-orale et microstomie due à la GVHD (d'après DA FONSECA, 2000).



3.2.5.5 Traitement

La maladie parodontale et l'infection dentaire semblent aggraver la GVHD. Il est donc important que les patients avec GVHD aient une hygiène buccale efficace (MAJORANA et coll., 2000).

Dans le but d'éviter la survenue de GVHD, les patients reçoivent, généralement après la transplantation un traitement prophylactique comprenant de la ciclosporine A, un immunosuppresseur très efficace, et du méthotrexate, un cytostatique puissant. Alors que le méthotrexate provoque une exacerbation des altérations déjà existantes des muqueuses, la ciclosporine A stimule la prolifération non-contrôlée de la gencive marginale (THOMASON et coll., 1993).

Les préparations stéroïdes topiques sont souvent utilisées en plus des agents immunosuppresseurs systémiques pour traiter les lésions orales ulcérvatrices et atrophiques sévères récalcitrantes (WOO et coll., 1997 ; TREISTER et coll., 2005). Les stéroïdes puissants sont généralement contre indiqués chez les enfants de moins de 12 ans alors que l'emploi de corticostéroïdes topiques modérément forts comme la fluocinonide 0.05% ou l'acétonide de triamcinolone 0.5% une ou deux fois par jour est sans danger chez les enfants.

Il est limité à une courte période ne dépassant pas deux semaines. Tous les patients, surtout les jeunes enfants devraient être évalués cliniquement après 2 semaines pour évaluer l'efficacité de la thérapie stéroïde mais aussi surveiller les effets nuisibles comme les infections fongiques opportunistes (HONG et DA FONSECA, 2008). Les applications de stéroïdes topiques peuvent être diminuées, passées à une plus faible puissance ou arrêtées quand les symptômes s'améliorent.

3.2.6 Excroissance des tissus mous non gingivaux

Dans les GVHD chroniques, des granulomes pyogéniques (botryomycome, tumeur framboisiforme, granulome télangiectasique) ont été décrits. Ce sont des petites tumeurs bénignes pédiculées, comparées à une framboise, saignant facilement et situées sur la langue (figure 17). Ces excroissances seraient une combinaison d'une manifestation de réaction du greffon contre l'hôte, en rapport avec une inflammation chronique et d'une réponse exagérée proliférative de tissu conjonctif à la ciclosporine. Ces lésions sont typiquement indolores mais saignent quand elles sont traumatisées. Elles peuvent régresser spontanément ou être traitées par excision chirurgicale ou stéroïdes topiques (DA FONSECA, 2000) (figure 18).

Figure 17- Granulome pyogénique sur le bord latéral de la langue d'un patient de 13 ans présentant une GVDH (DA FONSECA, 2000).

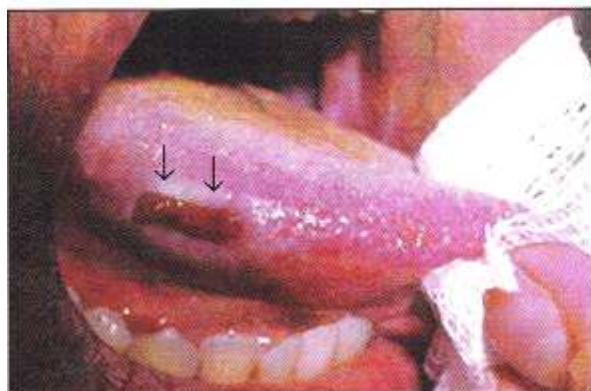
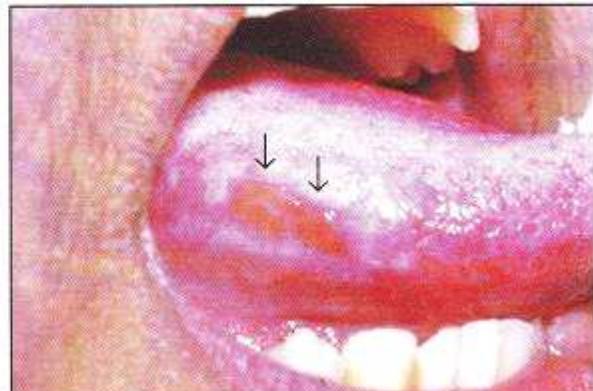


Figure 18- Granulome pyogénique 3 semaines post-traitement avec un stéroïde topique (DA FONSECA, 2000).



Le tableau 11 récapitule les complications bucco-dentaires liées aux traitements et leur prise en charge.

Tableau 11- Prise en charge des complications buccales chez l'enfant atteint de leucémie.

Complications buccales	Traitement	
	Préventif	Curatif
Mucites	Hygiène buccale Protocoles de soin de bouche Mise en état buccal avant traitement Eviter les aliments durs, croustillants, épices, acides et chauds	Soins de bouche Contrôle approprié de la douleur (opiacés) Anesthésiques topiques (xylocaïne visqueuse) Anti-inflammatoires Antalgiques Antibactériens, antifongiques, antiviraux
Hyposialie	Soins de bouche	Stimulants salivaires, salive artificielle, chewing gum sans sucre, gouttes de citron, fruits frais acides, ou petites gorgées fréquentes d'eau pour soulager la bouche sèche.
Infections fongiques (candidoses)	Soins de bouche Fluoconazole Amphotéricine B Il n'y a pas de preuve pour soutenir l'utilisation de nystatine ou de chlorhexidine	Soins de bouche Fluconazole (IV) Amphotéricine B (per os) Des essais contrôlés pour évaluer l'efficacité des agents antifongiques actuels et de nouvelles interventions pour traiter les candidoses sont exigés.
Infections virales (HVS)	Soins de bouche Aciclovir est seulement recommandé en stratégie préventive chez les patients subissant de hautes doses de chimiothérapie suivies d'une transplantation de cellules souches hématopoïétiques	Soins de bouche Aciclovir est efficace pour le traitement de HSV chez les patients recevant une chimio- ou une radiothérapie. - lésions légères et non-progressantes sur les lèvres : aciclovir topique - lésions progressantes, sévères sur les lèvres et lésions intra-buccales : aciclovir par voie orale - sévères lésions orales ou si administration par voie orale ne peut être tolérée : aciclovir IV
Infections bactériennes	Soins de bouche	Antibiotiques topiques et systémiques
Hémorragies	Soins de bouche	Mesures locales (compressions, agents hémostatiques topiques), acide tranexamique en bain de bouche, vasoconstricteurs, transfusion plaquettaire
GVHD	Soins de bouche Ciclosporine/ Méthotrexate	Stéroïdes topiques

3.3 Les séquelles dentaires

3.3.1 Les caries dentaires

3.3.1.1 Epidémiologie

L'avis des auteurs diverge en ce qui concerne la prévalence carieuse des enfants atteints de LAL.

- **Certains auteurs pensent que la LAL et son traitement ont une incidence sur la prévalence carieuse de ces enfants.**

Des études ont montré qu'à long-terme, les enfants soignés par chimiothérapie pour une LAL, ont plus de dents obturées ou cariées qu'un groupe témoin (PURDELL-LEWIS et coll., 1988 ; PAJARI, OLLILA et coll., 1995; DODAN, 2001 et coll.; CUBUKCU et GUNES, 2007 ; NASIM et coll., 2007).

Quelle que soit la thérapie utilisée (chimiothérapie seule, avec irradiation crânienne ou avec irradiation totale), les enfants traités pour une LAL ont, à 12 ans, les dents antérieures significativement plus souvent obturées que les enfants d'un groupe témoin (PAJARI, OLLILA et coll., 1995). Dans une étude en Inde, NASIM et coll. (2007) relèvent des valeurs significatives de caries dentaires dans le groupe des 68 enfants atteints de LAL ayant reçu une chimio- et une radiothérapie en comparaison aux 36 enfants n'ayant encore pas commencé leur thérapie.

- **En revanche, d'autres auteurs pensent que la LAL et son traitement n'ont pas d'incidence sur la prévalence carieuse de ces enfants.**

WELBURY et coll. (1984) constatent une incidence carieuse normale chez les enfants en rémission à long-terme, ayant eu une chimiothérapie et une irradiation crânienne.

De la même façon, MAGUIRE et coll. (1987), NUNN et coll. (1991), NASMAN et coll. (1994) ne constatent aucune différence significative dans l'expérience carieuse entre le groupe de patients et le groupe témoin dans la denture temporaire et permanente.

KINIRONS et coll. (1995) étudient l'état dentaire de 52 enfants, âgés de 3 à 19 ans en rémission d'une LAL, en relation avec la durée de leur chimiothérapie et avec celle de leur rémission mais aucune différence significative n'a été observée concernant l'incidence de la durée de la chimiothérapie sur la prévalence carieuse. Les enfants présentant la plus longue durée de rémission avaient un nombre significativement plus élevé de déminéralisations sur les dents permanentes.

DUGGAL et coll. (1997) trouvent également une prévalence carieuse similaire pour les survivants à long-terme et les témoins. Le CAO chez les LTS (survivants à long-terme) est de 4.24 +/- 0.48 peu différent significativement des témoins : 3.46 +/- 0.39. Il y a plus de dents cariées et de surfaces cariées chez les LTS que chez les témoins mais cette différence n'est pas statistiquement significative. Il est possible qu'après avoir subi un traitement intensif pour un cancer, ces enfants n'aient pas consulté de dentiste régulièrement. La deuxième explication possible serait que les dentistes peuvent se montrer réticents à fournir des soins à ce type de patients, compte tenu du risque important d'infection et de saignement (DUGGAL et coll. 1997).

- D'autres auteurs, comme FLEMING et KINIRONS (1993) différencient la prévalence carieuse en denture temporaire et définitive.

Ils ne trouvent pas de différence significative concernant la prévalence carieuse en denture temporaire entre un enfant en rémission de LAL et un enfant en bonne santé alors qu'un enfant en rémission de LAL a plus de caries sur ses dents permanentes qu'un enfant en bonne santé.

Une revue de littérature concernant les caries dentaires chez l'enfant atteint de leucémie ou en rémission à long-terme est présentée dans le tableau 12.

Tableau 12- Revue de littérature concernant les caries dentaires des enfants atteints de leucémie ou en rémission à long-terme.

Auteurs	n	Témoins	Diagnostic	Traitements	Age	Pas d'incidence carieuse	Incidence carieuse élevée
Welbury et coll. 1984	64	—	37 leucémiques en rémission à long-terme	Irradiation crânienne Chimiothérapie	3-20	Oui	
Maguire et coll. 1987	82	49	44 leucémiques en rémission à long-terme	Irradiation crânienne (24 Gy) chimiothérapie	3-22	Oui	
Nunn et coll. 1991	52	41	Leucémie	Irradiation crânienne Chimiothérapie	12	Oui	
Nasman et coll. 1994	46	19	Leucémie	Irradiation crânienne Chimiothérapie (57 enfants) 19 greffés	12	Oui	
Duggal et coll. 1997	46	46	22 leucémiques en rémission	Irradiation crânienne Polychimio.	19	Oui	
Dodan et coll. 2001	85	85	LAL lymphome	Chimiothérapie	7.8		CAO + élevé chez les patients/ témoins dans les 2 dentures
Cubukcu et Gunes, 2007	144	—	64 leucémiques	Chimiothérapie	8.9		Oui
Nasim et coll. 2007	104	—	68 LAL 36 LAL pas encore traités	Irradiation crânienne Chimiothérapie	2-14		Oui (chez les 68 LAL)

3.3.1.2 Etiologies

- **Modifications qualitatives et quantitatives de la salive**

Dans des conditions physiologiques ($\text{pH}= 7$), la salive se comporte comme une solution minéralisante (CHAZANNE-DIERCKX et coll., 2004 ; PAJARI, YLINIEMI et coll. 2001).

La chimiothérapie provoque une diminution du pH salivaire, source de caries, dites « chimio-caries ». La prévalence carieuse des enfants atteints de LAL est également étroitement liée à la concentration salivaire de *Streptococcus mutans* et de *Lactobacillus*, ainsi qu'au pouvoir tampon salivaire abaissé.

- **Changements de mode de vie**

Les caries sont souvent associées à une négligence de l'hygiène buccale. Il existe un changement inévitable dans la vie de famille d'un enfant atteint d'un cancer. Cela peut affecter le contrôle des parents concernant l'hygiène bucco-dentaire et le régime alimentaire.

Le traitement anticancéreux induit une diminution ou une modification du goût et de l'appétit, des nausées, vomissements et douleurs, prédisposant les enfants à prendre de mauvaises habitudes alimentaires : alimentation fractionnée (grignotages, aliments mous, sucrés...).

Ces caries peuvent aussi être la conséquence d'un suivi bucco-dentaire insuffisant pendant la période de traitement de la LAL (DAHLLOF, HEIMDAHL et coll. 1988 ; FLEMING et KINIRONS, 1993 ; CHAZANNE-DIERCKX et coll., 2004).

3.3.1.3. Localisation des caries

Elles siègent au niveau des collets dentaires (figure 19).

Figure 19- Caries cervicales et déminéralisation dans la GVHD en relation avec la xérostomie (d'après DA FONSECA, 2000).

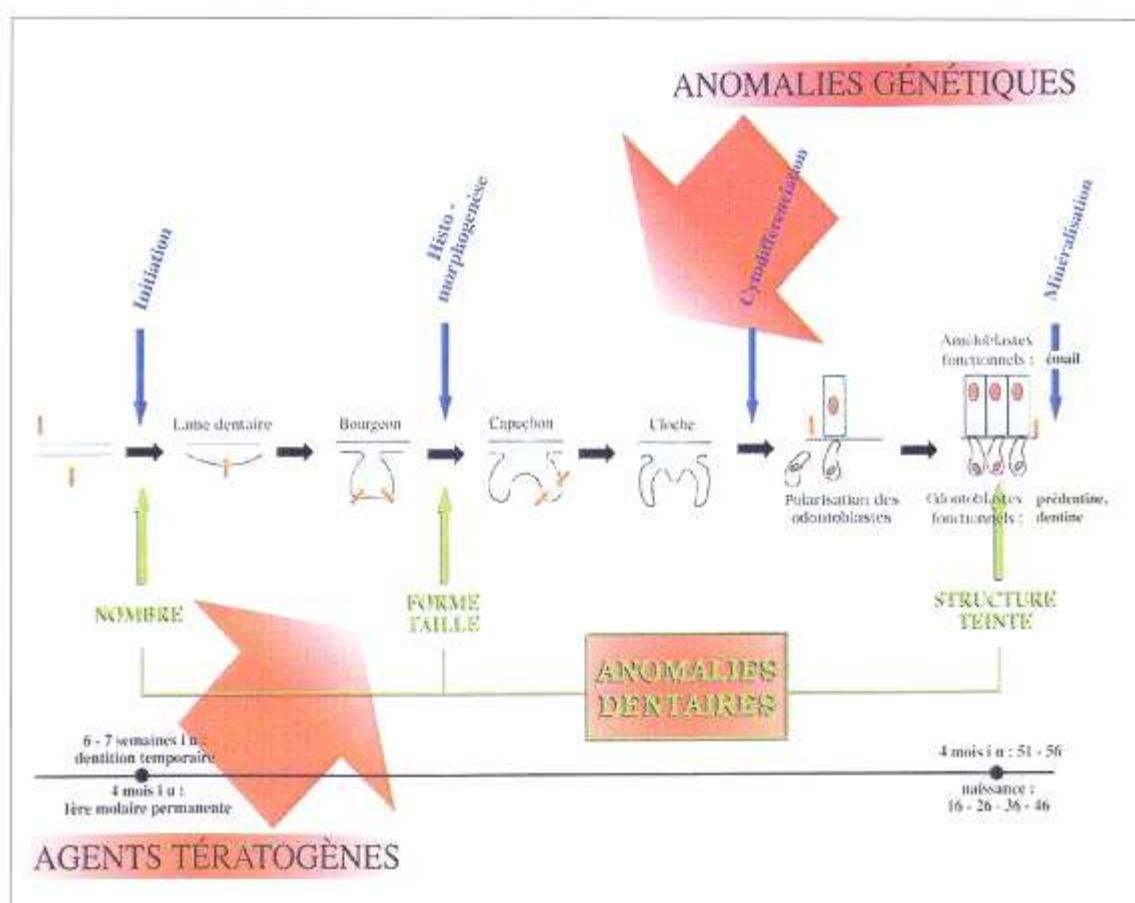


3.3.2 Les anomalies dentaires : généralités

Les effets secondaires des chimiothérapies sur le développement de la denture font l'objet de peu de publications (SALAGNAC, 1989 ; MAGUIRE et coll., 1987 ; BOCQUET et coll., 2002). La quasi-totalité des études ont été faites chez l'animal.

WELBURY et coll. (1984), JAFFE et coll. (1984), ROSENBERG et coll. (1987), MAGUIRE et coll. (1987), PURDELL-LEWIS et coll. (1988), NUNN et coll. (1991) ont étudié les répercussions bucco-dentaires des agents chimiothérapeutiques sur le développement dentaire. Il est probable que tous les enfants traités par chimiothérapie soient potentiellement à risque de développer des anomalies dentaires (NUNN et coll. 1991) et que le type d'anomalie (hypoplasies, agénésies, microdontie et malformations radiculaires) soit lié au stade de développement au moment du traitement (figure 20).

Figure 20- Facteurs étiologiques des anomalies dentaires (d'après BLOCH-ZUPAN, 1997).



3.3.2.1 Le développement dentaire

Le développement dentaire commence *in utero* et s'achève une fois que les racines des troisièmes molaires permanentes se sont développées à l'âge adulte. C'est un processus long, sujet à de nombreuses influences externes (irradiation, traumatisme) et internes (chimiothérapie antinéoplasique, antibiothérapie, fièvre, perturbations métaboliques dues à un déséquilibre nutritionnel ou des désordres génétiques) (MAGUIRE et WELBURY, 1996).

Les anomalies dentaires peuvent affecter les deux dentures, et avoir des conséquences esthétiques et fonctionnelles.

Les deux tableaux ci-dessous (tableaux 13 et 14) récapitulent les étapes clés du développement dentaire (d'après LAUTROU, 1997).

Tableau 13- Chronologie de la maturation des dents temporaires (d'après LOGAN et KRONFELD (1935) modifiée par SCHOUR (1960) in LAUTROU, 1997).

Maxillaire	Début de calcification	Couronne achevée	Age d'éruption	Racine achevée
I	3-4 mois V.F.	4 mois	7.5 mois	1.5-2 ans
II	4.5 mois V.F.	5 mois	8 mois	1.5-2 ans
III	5.25 mois V.F.	9 mois	16-20 mois	2.5-3 ans
IV	5 mois V.F.	6 mois	12-16 mois	2-2.5 ans
V	6 mois V.F.	10-12 mois	20-30 mois	3 ans
Mandibule				
I	4.5 mois V.F.	4 mois	6.5 mois	1.5-2 ans
II	4.5 mois V.F.	4.25 mois	7 mois	1.5-2 ans
III	5 mois V.F.	9 mois	16-20 mois	2.5-3 ans
IV	5 mois V.F.	6 mois	12-16 mois	2-2.5 ans
V	6 mois V.F.	10-12 mois	20-30 mois	3 ans

Tableau 14- Chronologie des dents permanentes (d'après LOGAN et KRONFELD (1935) modifiée par SCHOUR (1960) in LAUTROU, 1997).

Maxillaire	Début de calcification	Couronne achevée	Age d'éruption	Racine achevée
1	3-4 mois	4-5 ans	7-8 ans	10 ans
2	10 mois	4-5 ans	8-9 ans	11 ans
3	4-5 mois	6-7 ans	11-12 ans	13-15 ans
4	1.5-1.75 ans	5-6 ans	10-11 ans	12-13 ans
5	2-2.25 ans	6-7 ans	10-12 ans	12-14 ans
6	Naissance	2.5-3 ans	6-7 ans	9-10 ans
7	2.5-3 ans	7-8 ans	12-13 ans	14-16 ans
8	7-9 ans	12-16 ans	17-21 ans	18-25 ans
Mandibule				
1	3-4 mois	4-5 ans	6-7 ans	9 ans
2	3-4 mois	4-5 ans	7-8 ans	10 ans
3	4-5 mois	6-7 ans	9-10 ans	12-14 ans
4	1.75-2 ans	5-6 ans	10-12 ans	12-13 ans
5	2.25-2.5 ans	6-7 ans	11-12 ans	13-14 ans
6	Naissance	2.5-3 ans	6-7 ans	9-10 ans
7	2.5-3 ans	7-8 ans	11-13 ans	14-15 ans
8	8-10 ans	12-16 ans	17-21 ans	18-25 ans

3.3.2.2 Epidémiologie

Dans un groupe de 82 patients en rémission à long terme d'un cancer (dont 44 leucémiques), âgés de 3 à 22 ans, MAGUIRE et coll. (1987) montrent que 66% des patients ont eu au moins une anomalie dentaire. Le traitement de la LAL consistait en une irradiation crânienne de 24 Gy en prophylaxie du SNC, une dose de 40-80 cGy au niveau de la partie supérieure des dents en développement, les ATM étaient incluses dans le champ d'irradiation.

KASTE et coll. (1997) ont examiné 423 enfants traités pour une LAL avec ou sans irradiation crânienne. Les anomalies dentaires les plus fréquentes sont : retard de développement (24.4%), microdontie (18.9%), hypodontie (8.5%), taurodontisme (5.9%). Leur fréquence est déterminée en fonction de l'âge au début du traitement (< ou > 8 ans). Les enfants âgés de moins de 8 ans au moment du diagnostic ou qui ont reçu une irradiation crânienne ont plus d'anomalies que ceux âgés de plus de 8 ans et ceux qui n'ont pas reçu d'irradiation crânienne.

Le tableau 15 récapitule l'incidence des anomalies dentaires rencontrées chez l'enfant atteint de leucémie et de lymphome.

Tableau 15- Revue de littérature des anomalies dentaires chez l'enfant atteint de leucémie ou de lymphome.

Auteurs	N	Diagnostic	Age	Anomalies dentaires					
				Microdontie	Taurodontisme	Hypoplasie	Racines effilées	Hypodontie	Racines émoussées
WELBURY et coll., 1984	64	37 leucémiques en rémission à long-terme	3-20 ans			36%		19%	
MAGUIRE et coll., 1987	82	44 LAL	3-22	23%		18%			
ROSENBERG et coll., 1987	17	LAL	7.2				76%		29%
SONIS et coll., 1990	97	LAL		22%		28%	88%	5%	62%
NUNN et coll., 1991	52	LAL + lymphome	6.7	7.7%	15%	3.8%	15%	15%	5.7%
PAJARI et coll., 1995	45	LAL	5.4			95%			
KASTE et coll., 1997	423	LAL	4.8	19%	6%			9%	24%
NASMAN et coll., 1997	16	BMT + TBI	6.3	75%		44%	94%	56%	69%
	52	BMT sans TBI	5.1	13%		13%	19%	21%	8%
MINICUCCI et coll., 2003	76	LAL	5.1	44%		39%			
LOPES et coll., 2006	137	83 LAL	5.6	5%	10%		2%	4%	1%

3.3.2.3. Localisation

Les dents permanentes les plus touchées sont les secondes prémolaires et deuxièmes molaires, puis, avec une fréquence moindre les premières prémolaires et molaires supérieures (NAWROCKI, 1999 ; SALAGNAC et coll., 1996).

Les dents maxillaires semblent être plus touchées. Cela peut être expliqué par le fait que l'irradiation crânienne touche plus la mâchoire supérieure que la mâchoire inférieure (MAGUIRE et coll. 1987).

3.3.2.4 Facteurs étiologiques

- **L'âge**

L'apparition ou non d'anomalies dentaires dépend de l'âge de l'enfant au moment du diagnostic de LAL et du traitement.

- **La chimiothérapie**

Les agents chimiothérapeutiques sont sélectivement toxiques sur les cellules activement prolifératives, en perturbant la synthèse d'ADN, la réplication, la transcription de l'ARN et les mécanismes de transport cytoplasmique. Ils peuvent concerner des cellules normales en division comme les préaméloblastes et les préodontoblastes. Les cellules non-prolifératives ne sont pas affectées. Ces anomalies peuvent prendre différents aspects : agénésies dentaires, arrêt partiel ou complet du développement radiculaire avec racines minces, effilées, fermeture apicale précoce, couronnes globulaires et coniques, défauts d'émail ou de dentine, microdontie, chambre pulpaire élargie, taurodontisme et occlusion incorrecte. Il n'est pas inhabituel d'observer un retard d'éruption des dents permanentes bien que quelques enfants ayant reçu de la chimiothérapie seule n'aient pas d'anomalie dans la maturation ou l'éruption dentaire de leur denture permanente.

La chimiothérapie seule (sans irradiation crânienne) augmente l'incidence des perturbations du développement dentaire. Mais c'est le traitement qui génère les troubles dentaires les moins importants sur le plan qualitatif (hypoplasie) et quantitatif (perturbation du développement radiculaire) (CHAZANNE-DIERCKX et coll., 2004 ; DAHLLOF et coll., 1994 ; MAGUIRE, 1996 ; SONIS et coll., 1990).

La nature et l'extension des séquelles dentaires varient avec :

- ✓ le type d'agents chimiothérapeutiques utilisés : le cyclophosphamide et la vincristine sont responsables d'agénésies ; l'adriamycine (antibiotique) et le méthotrexate affectent l'émail et entraînent des défauts constitutifs radiculaires (NAWROCKI, 1999 ; SALAGNAC et coll., 1996).
- ✓ la dose des agents chimiothérapeutiques
- ✓ la fréquence des cycles de traitement
- ✓ le stade de développement dentaire, en rapport avec l'âge de l'enfant au moment des cures : les formes les plus sévères et les plus globales sont observées chez les jeunes enfants. Si la chimiothérapie débute vers l'âge de 3 ans (phase de prolifération et de différenciation cellulaire intensive), on peut s'attendre à des effets néfastes sur le développement des dents permanentes. Les dents immatures ont plus de risque d'avoir un développement perturbé que les dents matures (CHAZANNE-DIERCKX et coll., 2004 ; NAWROCKI 1999).
- ✓ la potentialisation des effets néfastes lors d'irradiation et de chimiothérapie (SALAGNAC, 1989).

- **La radiothérapie**

La radiothérapie détruit les cellules pendant leur phase mitotique. A haute dose, elle peut même affecter les cellules non-prolifératives.

Les radiations ionisantes thérapeutiques peuvent affecter les dents en développement, qui sont plus vulnérables avant l'histodifférenciation et la calcification incrémentielle complète du bourgeon dentaire (GORLIN et MESKIN, 1963 ; PIETROKOUSKI et MENEZL, 1966 ; PINDBORG, 1970 ; WEYMAN, 1968 ; HAZRA et SHIPMAN, 1982, ADKINS, 1967 ; DONOHUE et PERREAUULT, 1964 ; BATARSEH-GOZZO et coll., 2004). Cette susceptibilité cesse une fois que la calcification est complète, mais l'impact n'est pas apparent jusqu'à l'éruption dentaire.

La formation d'émail et de dentine peut être perturbée non seulement par l'irradiation crânienne mais aussi dans le cadre d'une irradiation corporelle totale.

Les séquelles sont particulièrement graves chez l'enfant irradié très jeune, avant l'âge de 5 ans et avec des doses d'irradiation de 18-24 Gy. Les anomalies dentaires sont irréversibles et observées à partir de 4 Gy. Une dose de 10 Gy est suffisante pour un arrêt total de l'activité des améloblastes matures, et une dose de 30 Gy arrête le développement dentaire définitivement. Ainsi, la gravité des séquelles dentaires est directement proportionnelle à la dose et inversement proportionnelle au niveau de la différenciation cellulaire (BATARSEH-GOZZO et coll., 2004).

Les odontoblastes sont plus sensibles aux faibles doses d'irradiation juste avant la formation de la matrice dentinaire. Ces odontoblastes pré-sécrétoires prolifèrent rapidement et ont une activité mitotique importante. On aboutit à la formation d'ostéodentine entre les odontoblastes arrêtés (leur activité mitotique est stoppée mais les cellules ne sont pas mortes) et la pulpe. Cette ostéodentine va altérer la dentinogénése et la minéralisation de l'émail. Les odontoblastes sécrétoires matures et les améloblastes ne sont pas affectés par des doses faibles d'irradiation (GOHO, 1993).

L'irradiation peut donc provoquer des agénésies dentaires, des microdonties et nanismes dentaires, des anomalies de structure et un arrêt de la production de dentine, des anomalies radiculaires (arrêt de développement, racines coniques, fermeture prématurée des apex).

3.3.3 Les anomalies de structure

3.3.3.1 Définition

Elles peuvent concerner l'émail ou la dentine (DAHLLOF et coll., 1994 ; SALAGNAC et coll., 1996).

3.3.3.2 Dysplasies de l'émail

Elles comprennent les hypoplasies et les opacités de l'émail.

- **Hypoplasies de l'émail** (figure 21)

Figure 21- Hypoplasie des incisives centrales et des canines (d'après PIETTE et GOLDBERG, 2001).



L'hypoplasie est définie comme un défaut quantitatif de l'émail, identifié visuellement et histomorphologiquement par une diminution de l'épaisseur de l'émail, impliquant la surface de l'émail (PAJARI et coll., 1988).

Elle est liée à un trouble cellulaire de l'améloblaste pendant l'odontogénèse, s'exprimant par des altérations de la reproduction améloblastique, de la fonction sécrétoire, de la perméabilité membranaire et de l'échange de calcium à travers la membrane cellulaire : l'améloblaste sécrerait transitoirement une substance anormale, inapte à la minéralisation normale (MINICUCCI et coll., 2003). Les perturbations de la minéralisation induites par la chimiothérapie sont dans la plupart des cas des bandes d'hypominéralisation avec seulement quelques cas d'hypoplasie totale. Ces anomalies sont ponctuelles, proportionnelles à la durée de la chimiothérapie. Elles s'arrêtent brusquement dès que la cause cesse et l'amélogénèse reprend (DAHLLOF et coll., 1994 ; PAJARI et coll. 1988 ; PAJARI et LANNING, 1995).

La population générale comprendrait 8.7% d'hypoplasie (SUCKLING et coll., 1985). L'incidence importante d'hypoplasie peut être en partie expliquée par les effets délétères de la chimiothérapie ou de la maladie elle-même (tableau 16).

Tableau 16– Revue de littérature concernant l'incidence des hypoplasies d'émail chez l'enfant atteint de leucémie ou de lymphome.

Auteurs	N	Diagnostic	Age	Hypoplasies des dents permanentes
WELBURY et coll. 1984	64	37 LAL	3-20	36%
MAGUIRE et coll., 1987	82 49 témoins	44 LAL	3-22	18%
SONIS et coll. 1990	97	LAL	-	28%
NUNN et coll. 1991	52 41 témoins	LAL + lymphome	6.7	3.8%
PAJARI et coll. 1995	45	LAL	5.4	95%
NASMAN et coll. 1997	16	Hémopathies malignes (BMT+ TBI)	6.3	44%
	52 + 156 témoins	28 hémopathies malignes 24 tumeurs solides (BMT)	5.1	13%
MINICUCCI et coll. 2003	76	LAL	5.1	39%

- **Opacités de l'émail (figure 22)**

Figure 22- Taches blanches mates isolées du bord incisif des incisives centrales supérieures (fillette de 12 ans) (d'après PIETTE et GODBERG, 2001).



L'opacité se définit comme un défaut qualitatif de l'émail, visuellement identifiée comme une anomalie de translucidité de l'émail. Les taches sont mates, blanchâtres, ou jaunâtres, opaques sur la face vestibulaire des incisives.

Des altérations de la production des améloblastes (fonction sécrétoire), la modification de la perméabilité membranaire et des échanges de calcium peuvent être à leur origine (AYERS et COLQUHOUN, 2000 ; CHAZANNE-DIERCKX et coll., 2004 ; MAGUIRE et

WELBURY, 1996 ; NAWROCKI, 1999 ; PAJARI et coll., 1988 ; PAJARI et LANNING, 1995).

Le jeune âge (< 5 ans) et l'association chimiothérapie + radiothérapie sont toujours des facteurs aggravants (PAJARI et LANNING, 1995).

MAGUIRE et coll. (1987) utilisent la classification de MURRAY et SHAW (1979) afin d'évaluer les opacités d'email. Les critères d'évaluation sont résumés ci-dessous.

Les critères d'évaluation de MURRAY et SHAW sont les suivants :

- (1) taches blanches opaques (ou mouchetures) < 2 mm de diamètre ;
- (2) taches blanches opaques, bien démarquées, > 2 mm ;
- (3) taches colorées ;
- (4) lignes blanches horizontales, non associées à une hypoplasie ;
- (5) hypoplasie, associée à n'importe quelle catégorie de 1 à 4.

MAGUIRE et coll. (1987) observent dans leur étude de 52 patients, âgés de 3 à 22 ans, en rémission à long terme, une grande proportion de scores d'opacité 4 et 5 chez les patients atteints de leucémie.

Sur les 52 patients, 24 présentent des lignes horizontales (4) ou des hypoplasies (5), affectant 70 dents. En revanche, seulement 12 des 49 témoins ont eu 23 dents montrant ce degré de perturbation de l'email.

D'autres auteurs emploient la classification d'AINAMO et CUTRESS (1982) basée sur les types de défauts, leur nombre, démarcation et localisation, regroupés dans le tableau ci-dessous. Les dents permanentes sont codées par chiffre et les dents temporaires par lettre. Les surfaces dentaires sans défaut sont codées « 0 » pour les dents permanentes et « A » pour les dents temporaires (tableau 17).

Tableau 17- Classification des défauts d'email (d'après AINAMO et CUTRESS, 1982).

Types de défauts	Nombre et démarcation des défauts	Localisation des défauts
Normal (0)	Simple	La moitié adjacente à la gencive marginale
Opacité (blanc-crème) (1)	Multiple	La moitié adjacente au bord incisif
Opacité (jaune-brun) (2)	Diffus, fines lignes blanches	Occlusale
Hypoplasie (cavité) (3)	Diffus, irrégulier	Cuspidienne
Hypoplasie (cannelures horizontales) (4)		
Hypoplasie (cannelures verticales) (5)		
Hypoplasie (perte d'email) (6)		
Email décoloré (non associé à l'opacité) (7)		
Autres défauts (8)		
Combinaison des défauts		

PAJARI et coll (1988) étudient 37 patients et les comparent à 37 témoins. Ils constatent plus d'opacités sur presque toutes les dents des 24 enfants leucémiques, âgés de 11.6 ans à l'examen dentaire (4.2 ans au diagnostic) : 58% des dents permanentes sont touchées au maxillaire, les faces vestibulaires étant les plus touchées. Les opacités les plus fréquentes sont de type 1-2.

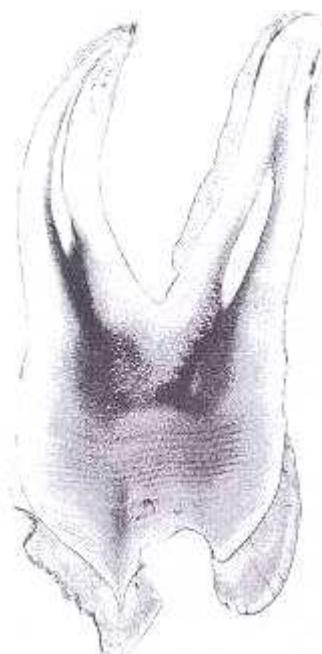
NASMAN et coll. (1994) relèvent 68% d'opacités blanc-crème dans le groupe des 50 enfants qui ont eu de la chimiothérapie, 59% parmi les 17 enfants greffés et 29% chez les 17 témoins. Il relève aussi 26% d'opacités jaune-brun dans le groupe chimiothérapie, 41% dans le groupe BMT et 6% parmi les témoins. Les 57 enfants du groupe chimiothérapie (dont 21 atteints de leucémie) avaient 5.1 ans au diagnostic, les 19 patients greffés avaient 6.5 ans au moment de la greffe de moelle osseuse.

L'étude de DUGGAL (1997) met en évidence plus de 2 opacités délimitées chez 19.6% des 46 survivants à long-terme et 6.5% des témoins.

3.3.3.3 *Dysplasies dentinaires*

Des lésions microscopiques peuvent être observées au niveau de la dentine : elles correspondent à des arrêts précoces de la dentinogénèse. Dans plusieurs études, l'examen histologique des dents permanentes extraites montre une accentuation des lignes d'incrément dentinaire. Le nombre et la distribution de ces lignes sont corrélés avec l'administration intraveineuse de vincristine (figure 23). La minéralisation n'est pas affectée, il s'agit plutôt d'une diminution de la sécrétion de la matrice dentinaire par les odontoblastes. Le dépôt de calcium est normal mais dans une matrice diminuée d'où l'apparition de bandes hypercalcifiées (WELBURY et coll., 1984 ; MAGUIRE et coll., 1987 et 1996 ; DAHLLOF et coll., 1994).

Figure 23- Coupe longitudinale d'une première prémolaire permanente maxillaire montrant les lignes d'incrément dentinaire (d'après WELBURY et coll., 1984).



3.3.3.4 Traitement des anomalies de structure

Les zones hypominéralisées sont protégées par des applications topiques de fluor.

Lorsqu'il existe des pertes de substances, différentes options de restauration sont proposées, allant du simple composite à la facette antérieure ou à la couronne préformée en postérieur.

Ces thérapeutiques sont transitoires puisqu'elles sont réévaluées tout au long de la croissance. Elles visent à rétablir la fonction (Dimension Verticale d'Occlusion) et l'esthétique (PURDELL-LEWIS et coll., 1988).

3.3.4 Les anomalies de morphologie ou dysmorphies

Ces anomalies peuvent concerner l'ensemble de la dent (macrodontie, microdontie, taurodontisme), la couronne ou la racine.

3.3.4.1 Dysmorphies radiculaires

• **Epidémiologie**

ROSENBERG et coll. (1987) sont les premiers auteurs à étudier et identifier un développement radiculaire altéré, associé à la chimiothérapie seulement. Leur étude porte sur 17 patients âgés de moins de 10 ans au moment du traitement.

Ils décrivent **76% de racines effilées** et un **raccourcissement des racines des prémolaires**, notamment la deuxième prémolaire chez 29% de ces patients (tableau 18).

Tableau 18– Revue de littérature de l'incidence des dysmorphies radiculaires chez l'enfant atteint de leucémie ou de lymphome.

Auteurs	N	Diagnostic	Age	Racines effilées	Racines émoussées
ROSENBERG et coll. 1987	17	LAL	7.2	76%	29%
SONIS et coll. 1990	97	LAL	–	88%	62%
NUNN et coll. 1991	52 41 témoins	LAL + lymphome	6.7	15%	5.7%
NASMAN et coll. 1994	16	Hémopathies malignes (BMT+TBI)	6.3	94%	69%
	52	28 Hémopathies malignes 24 tumeurs solides (BMT)	5.1	19%	8%
KASTE et coll. 1997	423	LAL	4.8		24%
LOPES et coll. 2006	137	LAL + lymphome (83 patients)	5.6	2%	1%

- **Etiologie**

Les anomalies radiculaires sont liées à la prise d'antimitotiques lors de la rhizagénèse secondairement à la minéralisation de la couronne mais avant l'édification radiculaire (KASTE et coll., 1997 ; SALAGNAC et coll., 1996 ; CHAZANNE-DIERCKX et coll., 2004).

L'activité odontoblastique altérée, conséquence d'une fonction sécrétoire anormale des microtubules et de changements complexes dans les relations inter- et intracellulaires, peut produire des racines courtes, fines... La vincristine provoquerait une inhibition de la sécrétion des odontoblastes par le blocage de la microtubuline cytokinétique, aboutissant à des racines plus courtes, effilées (figure 24 et 25). Des doses répétées et élevées de quelques agents chimiothérapeutiques peuvent même aboutir à une agénésie radiculaire.

Figure 24- Cliché rétro-alvéolaire du côté mandibulaire droit d'un patient traité pour LAL à l'âge de 7 ans et 2 mois montrant un raccourcissement modéré à sévère de 44 et 45 (grosses flèches), des racines effilées de façon légère à modérée de 45 (petites flèches) et des apex ouverts de 46 (d'après ROSENBERG et coll., 1987).

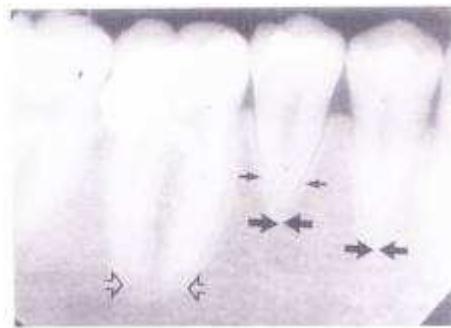


Figure 25- Cliché rétro-alvéolaire du côté maxillaire droit d'un patient traité pour LAL à l'âge de 6 ans et 11 mois montrant un apex émoussé et un raccourcissement sévère de 15, un rétrécissement et un raccourcissement modéré de 13. 16 est normale avec un apex ouvert de la racine palatine (d'après ROSENBERG et coll., 1987).



L'étude de KASTE et coll. (1997) concerne 423 enfants traités pour une LAL dont plus d'1 sur 2 a commencé son traitement avant l'âge de 5 ans. Le développement radiculaire des incisives, des canines et des prémolaires permanentes étant presque complet au moment du début du traitement, leurs racines ne seront pas touchées par la dysmorphie ; en revanche, les racines des 2èmes et 3èmes molaires permanentes sont les plus touchées.

- **Pronostic**

Une altération du développement radiculaire va entraîner une croissance moindre de l'os alvéolaire, qui a pour conséquence une diminution du développement vertical du tiers inférieur de la face (DAHLLOF et coll., 1994).

Ces patients avec des racines plus courtes et plus grêles peuvent s'attendre à perdre leurs dents plus tôt. Il est donc important qu'ils aient une bonne hygiène bucco-dentaire et des contrôles fréquents chez leur praticien, afin d'évaluer et de maintenir une bonne santé parodontale (ROSENBERG et coll., 1987).

De plus, des racines plus courtes vont empêcher un ancrage orthodontique correct : ces dents présentant un risque accru aux maladies gingivales et parodontales mais aussi à la résorption radiculaire lors des traitements orthodontiques (KASTE et coll., 1997).

- **Traitements**

La thérapeutique vise à restaurer esthétique et fonction, si la dent s'exfolie, à l'aide de solutions prothétiques, d'où une approche pluridisciplinaire.

3.3.4.2 Dysmorphies de l'ensemble de la dent

- **La microdontie**

➤ Epidémiologie

La microdontie (dent anormalement petite) affecte les incisives latérales permanentes, les deuxièmes prémolaires et les troisièmes molaires dans la population générale. Cette anomalie est présente au niveau des prémolaires, des canines, des incisives et/ou des molaires chez presque 19% des enfants ayant été traités pour une LAL, surtout chez les enfants traités jeunes ou par irradiation crânienne (tableau 19).

Tableau 19- Revue de littérature de l'incidence des microdonties chez l'enfant atteint de leucémie ou de lymphome.

Auteurs	n	Diagnostic	Age	Microdontie
SONIS et coll. 1990	97	LAL	—	22%
NUNN et coll., 1991	52 49 témoins	LAL+ Lymphome	6.7	7.7%
KASTE et coll. 1997	423	LAL	4.8	19%
NASMAN et coll., 1997	16	Hémopathies malignes (BMT+TBI)	6.3	75%
	52	28 hémopathies malignes 24 tumeurs solides (BMT)	5.1	13%
MINICUCCI et coll., 2003	76	LAL	5.1	44%
LOPES et coll. 2006	137	LAL + lymphome	5.6	5%

➤ Etiologie

La microdontie peut survenir quand la maladie ou son traitement se situe lors des premiers stades de développement des germes dentaires, au stade de cupule jeune et même de cloche dentaire, c'est-à-dire au moment où les multiplications et les mouvements cellulaires sont responsables de l'histogénèse de l'organe de l'email et de sa croissance volumétrique. En effet, le volume de la cloche dentaire avant minéralisation, détermine le volume définitif de la couronne. De plus, les cellules du germe dentaire ont des compétences programmées dans le temps. On peut supposer que si un antimitotique bloque efficacement ces cellules pendant un temps déterminé, ce temps ne pourra être rattrapé, car la durée de compétence est dépassée (NAWROCKI, 1999).

➤ Pronostic

La microdontie peut entraîner un défaut d'alignement dentaire, une malocclusion et, par la suite, des dysfonctions de l'ATM (KASTE et coll., 1997).

➤ Traitement

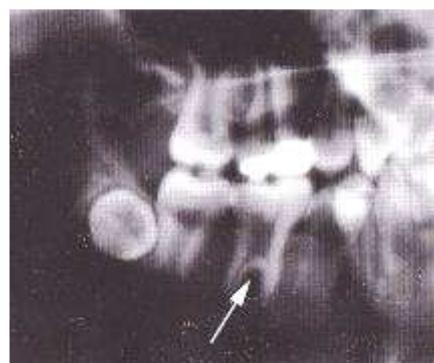
La microdontie pose un problème esthétique. On réalise d'abord un composite par addition pour redonner une morphologie correcte à la dent en attendant la mise en place d'une couronne ou d'un implant à la fin de la croissance.

• **Taurodontisme**

➤ Définition

Cette anomalie est caractérisée radiographiquement par une cavité pulpaire anormalement large ou allongée : elle s'étend bien au-delà du collet avec une hauteur apico-occlusale plus grande que la normale (figure 26). Cette anomalie peut toucher les deux dentures (KASTE et coll., 1997). Ce sont les molaires qui sont affectées, une prédominance au niveau des premières molaires mandibulaires permanentes a été constatée. L'anomalie est rare au niveau prémolaire (LLAMAS et JIMENEZ-PLANAS, 1993).

Figure 26- Taurodontisme des premières et deuxièmes molaires (garçon de 15 ans). Notons l'élargissement du corps des dents aux dépens des racines (flèche), avec une chambre pulpaire s'étendant bien au-delà du collet (d'après PIETTE et GOLDBERG, 2001).



➤ Mécanisme

Elle est due à un retard de développement et à un mauvais positionnement de la gaine épithéliale de Hertwig après la formation coronaire résultant en un déplacement apical du plancher pulpaire et de la furcation (KASTE et coll., 1997).

➤ Épidémiologie

Dans l'étude de KASTE et coll., cette anomalie est présente chez 6% des patients traités pour une LAL, au niveau des prémolaires et des molaires (tableau 20). 96% des patients avaient moins de 8 ans au moment du diagnostic de LAL, ce qui renforce l'hypothèse que la chimiothérapie peut être la cause du taurodontisme chez de jeunes patients.

Tableau 20- Revue de littérature montrant l'incidence du taurodontisme chez les enfants atteints de leucémie ou de lymphome.

Auteurs	n	Diagnostic	Age	Taurodontisme
NUNN et coll., 1991	52	LAL + lymphome	-	15%
KASTE et coll., 1997	423	LAL	4.8	6%
LOPES et coll. 2006	137	83 LAL+ lymphome	5.6	10%

➤ Pronostic

Le taurodontisme avec une racine plus courte, plus mince, rend la dent plus vulnérable à la maladie parodontale et moins facile à déplacer d'un point de vue orthodontique (KASTE et coll., 1997 ; NUNN et coll., 1991).

3.3.5 Les anomalies de nombre

3.3.5.1 Définition

La réduction du nombre des dents peut être partielle ou totale. L'absence totale de toutes les dents temporaires et définitives par **agénésie** complète, ou anodontie, est extrêmement rare.

L'absence d'un certain nombre de dents, ou **hypodontie** constitue l'anomalie habituelle (PIETTE et GOLDBERG, 2001).

3.3.5.2 Epidémiologie

Les agénésies bilatérales sont 5 à 10 fois plus présentes chez des enfants atteints ou en rémission de LAL que dans la population témoin, avec une fréquence élevée des prémolaires et des deuxièmes molaires permanentes (CHAZANNE-DIERCKX et coll., 2004).

Les agénésies concernent surtout les patients traités avant l'âge de 4 ans (NAWROCKI, 1999).

D'après l'étude de MAGUIRE et coll. (1987), les agénésies seront présentes chez 26 patients (32%) dont 17 (20%) auront une agénésie des troisièmes molaires.

WELBURY et coll. (1984) trouvent 19% d'hypodontie dans leur étude de 64 enfants en rémission à long terme d'un cancer (tableau 21). Selon BROOK (1974), la population générale en compte 3.5 à 6.5%.

Tableau 21– Revue de littérature montrant l'incidence de l'hypodontie chez les enfants atteints de leucémie et de lymphome.

Auteurs	N	Diagnostic	Age	Hypodonties
SONIS et coll., 1990	97	LAL	—	5%
NUNN et coll., 1991	52	LAL+lymphome	6.7	15%
KASTE et coll., 1997	423	LAL	4.8	9%
NASMAN et coll., 1997	16	Hémopathies malignes (BMT+TBI)	6.3	56%
	52	28 hémopathies malignes 24 tumeurs solides (BMT)	5.1	21%
LOPES et coll. 2006	137	83 LAL+ lymphome	5.6	4%

3.3.5.3 Etiologie

Une administration répétée de doses intenses de chimiothérapie au moment de la formation initiale des tissus dentaires peut entraîner une agénésie dentaire.

Un développement anormal maxillaire (hypo-développement des mâchoires) ou dentaire (hypodontie) peut être lié à l'effet direct des agents chimiothérapeutiques ou à l'effet indirect dû à un déficit en hormone de croissance.

3.3.5.4 Traitement des anomalies de nombre

Plusieurs solutions thérapeutiques peuvent être envisagées :

- Abstention thérapeutique
- Un traitement orthodontique afin de maintenir ou de fermer les espaces quand il y a une agénésie
- Une solution prothétique associée ou non à un traitement orthodontique.

3.3.6 Les anomalies d'éruption

3.3.6.1 Définition

L'éruption dentaire est un phénomène complexe, généré par la coordination des phénomènes d'apposition et de résorption osseuse, régulés par le follicule dentaire.

L'éruption est programmée spatialement et temporellement. Elle correspond au déplacement de la dent depuis son site de développement au sein des maxillaires vers sa position fonctionnelle dans la cavité buccale. Les anomalies d'éruption concernent les 2 dentures :

- l'éruption peut être précoce ou retardée
- il peut y avoir une perte prématuée des dents temporaires ou définitives
- une persistance des dents temporaires
- des inclusions dentaires
- des retards de maturation coronaire ou radiculaire
- des accidents d'éruption.

Les enfants atteints de LAL présentent souvent une éruption retardée mais les dents évoluent très rarement en position ectopique (SALAGNAC et coll., 1996).

3.3.6.2 Epidémiologie

Le moment pour une exfoliation normale peut varier d'un enfant à l'autre, c'est pourquoi, il est assez difficile de définir un retard d'exfoliation.

Dans l'étude de KASTE et coll. (1997) portant sur 423 enfants traités pour une LAL, environ 4% ont une exfoliation retardée des dents temporaires associée à une éruption retardée des dents définitives.

PURDELL-LEWIS et coll. (1988) évoquent un retard d'éruption.

DAHLLOF, NASMAN et coll. (1989) n'observent pas de différence significative entre l'âge chronologique et la maturité dentaire entre le groupe des 44 enfants traités avec des protocoles de chimiothérapie et le groupe des témoins.

3.3.6.3 Etiologie

Tous les enfants ne présentent pas le même degré d'atteinte du système dentaire, cela tient peut-être à deux faits :

- * une réponse individuelle à la thérapeutique antimitotique
- * la sensibilité des améloblastes et des odontoblastes à ces médicaments pendant une période très précise (SALAGNAC et coll., 1996 ; NAWROCKI, 2003).

Les anomalies dentaires sont donc très fréquentes chez les patients traités pour une LAL et ces enfants nécessitent un suivi bucco-dentaire rigoureux. Une surveillance méticuleuse clinique et radiographique peut faciliter la détection de ces anomalies et permettre au chirurgien-dentiste d'intervenir précocelement afin de diminuer les séquelles dentaires du traitement anticancéreux, notamment les maladies parodontales et les malocclusions (KASTE et coll., 1997).

3.4. Les séquelles crânio-faciales

Les effets tardifs de la chimiothérapie et de la radiothérapie sur le développement crânio-facial sont devenus apparents en raison de l'amélioration de la survie des receveurs de greffe de cellules souches hématopoïétiques. L'étendue et la sévérité dépendent de l'âge du patient au début du traitement et du protocole utilisé (chimiothérapie seule ou associée à une radiothérapie) (MAGUIRE et coll., 1987).

SONIS et coll. (1990) ont étudié le développement crânio-facial chez les survivants à long terme de LAL et ont comparé les trois modalités de traitement :

- polychimiothérapie
- chimiothérapie + méthotrexate intrathécal + 18 Gy d'irradiation crânienne
- chimiothérapie + méthotrexate intrathécal + 24 Gy d'irradiation crânienne

On remarque des anomalies crânio-faciales chez 18 des 20 enfants (90%), qui ont reçu 24 Gy d'irradiation crânienne avant l'âge de 5 ans. Les valeurs céphalométriques moyennes ont montré un développement mandibulaire significativement réduit. Chez les enfants ne recevant pas d'irradiation crânienne les valeurs céphalométriques sont normales.

D'autres études (GOZ et coll., 1988 ; HOLTGRAVE et coll., 1995) montrent que les enfants ayant eu une irradiation crânienne présentent une réduction des valeurs céphalométriques longitudinales supérieures à 11% comparée aux valeurs standard de référence.

DA FONSECA (2000) note une réduction de la hauteur de l'étage inférieur de la face chez les patients greffés, corrélée avec une altération du développement dentaire.

Chez les enfants leucémiques, la radiothérapie ne cause généralement pas de problème bucco-dentaire car elle est appliquée à titre prophylactique avec un faible dosage de 18 Gy et un fractionnement en 10 séances. Par contre, des doses massives d'irradiation corporelle totale avant une greffe de moelle osseuse auront des conséquences importantes (MAGUIRE et WELBURY, 1996).

Par ailleurs, l'irradiation du SNC endommage la fonction hypothalamo-pituitaire diminuant l'hormone de croissance (GH), affectant ainsi l'odontogénèse et le développement crânio-facial (MAGUIRE et WELBURY, 1996 ; SONIS et coll., 1990, PAULINO et coll., 2000), ceci du fait de l'action sur les ostéocytes, les micro-vaisseaux, la croissance périostée et la synthèse des fibres au niveau des espaces médullaires (KASTE, 1994).

Dans une étude céphalométrique de la croissance crânio-faciale chez 17 enfants traités avec un conditionnement de cyclophosphamide et une irradiation totale du corps avant une greffe de moelle osseuse, toutes les valeurs linéaires sont significativement réduites par rapport à celles du groupe témoin (DAHLLOF, FORSBERG et coll., 1989). La base antérieure du crâne, la longueur maxillaire et mandibulaire, la dimension verticale d'occlusion sont significativement réduites dans le groupe BMT.

Les enfants soumis à une greffe et conditionnés avec une irradiation corporelle totale présentent une prévalence importante de signes et symptômes de dysfonction crâno-mandibulaire, 84% par rapport à 5% des témoins (DAHLLOF et coll., 1994). Le nombre de contacts occlusaux (12.9 ± 4.1) chez les enfants traités avec cyclophosphamide et irradiation totale du corps est significativement plus bas que dans le groupe témoin (18.6 ± 6.3). Les enfants conditionnés par TBI montrent une capacité d'ouverture réduite, un mouvement de translation réduit des condyles, diagnostiqué chez 53% des enfants traités, comparé à 5% dans le groupe témoin.

3.5 Autres manifestations dentaires

3.5.1 Sensibilité dentaire

Les nausées et vomissements causés par les agents chimiothérapeutiques augmentent la prévalence des érosions dentaires. Elles peuvent provoquer une sensibilité accrue des dents (au chaud et au froid), ainsi qu'une susceptibilité plus importante à la maladie carieuse.

Quelques patients souffrent de sensibilité dentaire après la greffe. Cela peut être une réaction neurotoxique, provoquée par le régime de conditionnement. On conseille aux patients d'utiliser un gel fluoré et un dentifrice désensibilisant et d'éviter les aliments qui déclenchent un inconfort et on les rassure car c'est un problème transitoire (DA FONSECA, 2000).

3.5.2 Douleurs dentaires

Il s'agit de douleurs dentaires, rares, récurrentes sans raison apparente, découlant de l'infiltration blastique de la pulpe. Un examen dentaire doit être fait pour écarter une infection d'origine dentaire mais dans les cas de neurotoxicité, l'examen ne montre rien d'anormal.

Les drogues à base de plantes alcaloïdes (vinblastine, vincristine) utilisées dans le régime de conditionnement peuvent produire des neuropathies périphériques conduisant à des plaintes de douleur des mâchoires ou de maux dentaires, surtout au niveau des mâchoires inférieures, en l'absence de pathologies dentaires (SCHUBERT et coll., 1998 ; SCHUBERT et coll., 1999 ; LITTLE et coll., 2002). Le traitement est palliatif : les symptômes disparaissent après l'arrêt des drogues (DA FONSECA, 1998). Des antiépileptiques (Rivotril®) et des antidépresseurs peuvent soulager le patient.

3.6. Malignité secondaire

Les dentistes devraient suivre étroitement les patients en rémission d'un cancer en raison de leur risque de développer une malignité secondaire. Les antécédents de mucites sévères, radiothérapie, thérapie de modalités combinées, GVHD, et transfusion de cellules souches hématopoïétiques sont des facteurs de risque (SCARADAVOU et coll., 1995 ; COHEN et coll., 2005).

En effet, dans le cadre d'une transplantation de cellules souches hématopoïétiques, le risque de développer un carcinome cellulaire squameux oral est plus élevé chez les enfants qui ont moins de 10 ans au moment de la transplantation, ceux qui ont reçu de fortes doses d'irradiation corporelle totale, ceux ayant une GVHD chronique, ceux qui ont une thérapie immunosuppressive prolongée et les garçons (CURTIS et coll., 2005).

4. PRISE EN CHARGE BUCCO-DENTAIRE DE L'ENFANT LEUCEMIQUE

La prise en charge bucco-dentaire est essentielle pour éviter les complications liées au traitement. Elle a pour objectifs :

- * la diminution de la douleur et de l'inconfort,
- * la diminution des risques infectieux,
- * la diminution des risques hémorragiques,
- * la réduction de l'inflammation des tissus mous,
- * le rétablissement des fonctions masticatoires (OTMANI et coll., 2004).

La conférence de consensus sur les complications buccales des thérapies anticancéreuses, sponsorisée par NIH en 1989, recommande à tous les patients cancéreux, un examen oral avant le début de la thérapie anticancéreuse et le traitement des problèmes bucco-dentaires préexistants et concomitants afin de minimiser les complications orales de cette population.

Une étroite collaboration est recommandée entre les Services d'Oncologie Pédiatrique et d'Odontologie.

L'académie américaine de pédodontie reconnaît que les pédodontistes jouent un rôle important dans le diagnostic, la prévention, la stabilisation et le traitement des problèmes bucco-dentaires qui peuvent compromettre la qualité de vie de l'enfant avant, pendant et après le traitement anticancéreux (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRIC DENTISTRY, 2005-2006).

4.1 Prise en charge des soins bucco-dentaires au moment du diagnostic

Le diagnostic de cancer est accablant pour les familles des enfants affectés et beaucoup de parents se focalisent naturellement sur les aspects médicaux du traitement, négligeant la santé orale ; la cavité buccale, naturellement colonisée par des microorganismes, devient une porte d'entrée pour les infections opportunistes (WEISMAN et coll., 1990 ; MARRON et coll., 2000 ; HONG et DA FONSECA, 2008). C'est pourquoi, il est important d'aborder ce sujet dès le départ de la prise en charge.

Le tableau 22 résume les recommandations pour les soins de bouche au moment du diagnostic.

Tableau 22- Soins de bouche pour les enfants atteints de cancer. Recommandations à partir des directives basées sur la preuve, produites par le groupe de soins de bouche UKCCSG-PONF, 2006.

Recommandations pour les soins bucco-dentaires au moment du diagnostic
Pour les unités de pédodontie travaillant avec un centre anticancéreux, il devrait y avoir un mécanisme de notification pour les nouveaux patients.
Tous les enfants devraient avoir un examen dentaire au moment du diagnostic de cancer et, si possible, avant le début du traitement.
On devrait discuter des séquelles dentaires/orofaciales du cancer de l'enfant et de son traitement.
Le pédodontiste est la personne la plus compétente dans l'évaluation dentaire initiale.
Si un traitement dentaire invasif est nécessaire, il devrait être fait par un consultant ou un pédodontiste.
Tous les enfants diagnostiqués avec un cancer devraient être enregistrés par un chirurgien dentiste omnipraticien ou par le service dentaire. L'enregistrement devrait être maintenu pendant et suivant le traitement.
Tous les enfants atteints de cancer devraient avoir accès à un chirurgien-dentiste omnipraticien.
Le chirurgien-dentiste traitant devrait être informé du diagnostic de cancer et des dispositions pour les soins pendant le traitement anticancéreux, adressé par l'équipe dentaire hospitalière.
S'il n'y a pas d'unité de pédodontie se concertant avec un centre anticancéreux, il devrait y avoir une communication claire entre le centre anticancéreux et le chirurgien-dentiste traitant.
Une formation appropriée dans l'évaluation dentaire devrait être disponible dans le centre anticancéreux, idéalement en collaboration avec un membre de l'équipe dentaire.

Le diagnostic de leucémie rend la consultation dentaire urgente (< 1 semaine) car l'enfant sera, par la suite, en isolement. Une étroite collaboration avec le chimiothérapeute est donc nécessaire pour planifier et optimiser la conduite des soins avant de débuter la chimiothérapie ou entre deux cures. C'est au chirurgien-dentiste de s'adapter sauf en cas d'urgence infectieuse. La prise en charge odonto-stomatologique est décidée au terme d'un examen clinique et radiographique minutieux. Avant tout acte, la lecture d'une numération-formule sanguine-plaquettes récente est indispensable.

Les soins bucco-dentaires avant la chimiothérapie visent à :

- identifier, stabiliser et éliminer les sources potentielles ou existantes d'infection, d'inflammation ou d'irritation mécanique favorisant l'apparition des ulcérasions buccales, pouvant compliquer le traitement (SZIRGLAS et LACOSTE, 1994 ; MORAND, 1998) ;
- éduquer le patient et les parents sur l'importance de soins de bouche optimaux pour réduire les complications et l'inconfort pendant et après le traitement (BARKER, 1999 ; SONIS et KUNZ, 1988 ; SCULLY et EPSTEIN, 1996 ; TOTH et coll., 1991 ; SCHUBERT et coll., 1998 ; NIH, 1990 ; SCHUBERT et coll., 1999 ; DA FONSECA, 1998 ; DA FONSECA, 2000 ; HONG et DA FONSECA, 2008).

La revue des antécédents médicaux doit comporter : la maladie, les protocoles de traitement, le champ d'irradiation, la dose et le fractionnement, les médicaments, les allergies et l'état d'immunosuppression. Pour les patients greffés, elle inclue le type de greffe, de donneur, le protocole de conditionnement et la prophylaxie GVHD.

La revue des antécédents dentaires inclut des informations concernant les habitudes alimentaires et d'hygiène, les traumatismes, les dents symptomatiques, les soins antérieurs, les pratiques préventives...

L'évaluation bucco-dentaire doit inclure un examen approfondi de la tête et du cou et de la cavité buccale, une évaluation de l'hygiène buccale ainsi qu'un examen radiographique (panoramique, clichés rétro-alvéolaires, rétro-coronaires) (AMERICAN ACADEMY, 2005-2006). La radiographie panoramique permet un bilan de départ général, d'identifier le stade de dentition, les germes présents...

Cet examen complet sert à établir un plan de traitement en fonction de la chronologie des cures chimiothérapeutiques et doit faire partie du dossier médical.

La fiche de liaison utilisée à Nancy est résumée ci-dessous (tableau 23).

Tableau 23- Fiche de liaison onco-odontologie utilisée à Nancy.

Fiche de liaison « Odontologie »

NOM :

PRENOM :

DATE DE NAISSANCE :

DIAGNOSTIC :

TRAITEMENT EN COURS : (date de la dernière cure de chimiothérapie et date prévisible de la prochaine cure)

Chimiothérapie *protocole ou produits utilisés*

Chirurgie *radiothérapie*

Greffé

PROTOCOLE THERAPEUTIQUE :

HEMOGRAMME et BILAN D'HEMOSTASE :

MEDICATIONS A RISQUE HEMORRAGIQUE :

BIPHOSPHONATES oui non

RADIOTHERAPIE PREVISIBLE SUR LA SPHERE ORL ?

PROBLÈMES DENTAIRES DEPUIS LE DÉBUT DES TRAITEMENTS

infection dentaire

pb muqueux mucite *aphte* *candidose* *autre*

pb éruption oui non

RAISON DE LA CONSULTATION DENTAIRE :

bilan début traitement *bilan pré-greffe*

suivi post-greffe *fin de traitement*

autre :

L'enfant peut présenter des perturbations hématologiques avant la mise en place de la chimiothérapie.

4.1.1 Considérations hématologiques

La flore microbienne buccale est citée fréquemment comme une source d'infection systémique pendant la période d'immunosuppression (WEISMAN et coll., 1990 ; GRABER et coll., 2001; GREENBERG, 1990 ; LARK et coll., 2001 ; MARRON et coll., 2000 ; HONG et DA FONSECA, 2008). Il est de pratique courante de prescrire une antibioprophylaxie chez les patients neutropéniques avant une procédure dentaire invasive (à cause de la bactériémie) même si les éléments de preuve sont faibles (LOCKHART et coll., 2007 ; HONG et DA FONSECA, 2008).

4.1.1.1 Taux de polynucléaires neutrophiles

Les préoccupations éthiques dans la recherche clinique ralentissent l'établissement d'un consensus (HONG et DA FONSECA, 2008).

- PNN> 1000/mm³ : l'antibioprophylaxie n'est pas nécessaire (LITTLE et coll., 2002). L'American Heart Association (AHA) et l'Institut National du Cancer recommandent une couverture antibiotique pour des taux de PNN compris entre 1000-2000/ mm³, avant tout acte dentaire invasif, utilisant les agents et les doses fournis par l'AHA (HONG et DA FONSECA, 2008 ; AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRIC DENTISTRY, 2005-2006).
- PNN< 1000/mm³ : L'Institut National du Cancer recommande une antibioprophylaxie 30 minutes avant l'acte. Elle devra être répétée 6 h après l'intervention (HONG et DA FONSECA, 2008). L'académie américaine de pédodontie recommande, dans les cas d'urgences dentaires, une antibioprophylaxie supérieure à celle de l'endocardite infectieuse, en concertation avec les médecins.

L'AHA (American Heart Association) recommande une antibioprophylaxie pour les dispositifs non-valvulaires, comme les cathéters (voie centrale) au moment de leur mise en place pour prévenir une infection au niveau du site chirurgical. L'AHA n'a trouvé aucune preuve convaincante que les microorganismes associés aux procédures dentaires provoquent une infection des dispositifs non-valvulaires après leur mise en place. Les infections survenant après la mise en place de ces dispositifs sont causées la plupart du temps par une bactérie staphylocoque Gram négative ou d'autres microorganismes associés à la mise en place chirurgicale ou d'autres infections actives. L'AHA recommande que **les hôtes immunodéprimés qui ont ces dispositifs doivent recevoir une antibioprophylaxie**, comme préconisée pour les hôtes immunocompétents avant les soins dentaires. Une consultation avec le médecin de l'enfant est recommandée pour la prise en charge des patients avec des cathéters (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRIC DENTISTRY, 2008).

4.1.1.2 Taux de plaquettes (SCHUBERT et coll., 1998 ; LITTLE et coll., 2002 ; HONG et DA FONSECA, 2008)

Les recommandations de l’Institut National du Cancer (website) concernant les taux de plaquettes et les moyens d’hémostase sont résumées dans le tableau ci-dessous (tableau 24).

Tableau 24- Recommandations de l’Institut National du Cancer concernant les taux de plaquettes et les moyens d’hémostase (website).

Plaquettes	Recommandations	Mesures locales
> 75 000/mm ³	Pas besoin de soutien supplémentaire	Etre préparé à traiter un saignement prolongé
40 000-75000/mm ³	Des transfusions de plaquettes peuvent être nécessaires avant et 24h postopératoire.	Des moyens d’hémostase locale peuvent être mis en œuvre (sutures, compression, agents hémostatiques...)
< 40 000/mm ³	Il faut reporter les soins. Dans les cas d’urgences dentaires, contacter le médecin avant de procéder et considérer une transfusion de plaquettes 1h avant l’acte (pour maintenir un taux de plaquettes compris entre 30 000 et 40 000/mm ³)	Utiliser des agents hémostatiques (collagène microfibrillaire, thrombine topique...)

Ces taux de plaquettes ne sont pas absolu et les avis divergent concernant les transfusions selon les hématologues. Une transfusion prophylactique plaquettaire ne devrait être envisagée que dans les cas où l’hémostase ne peut être obtenue par des mesures locales. Cela diminue la fréquence d’exposition du receveur aux plaquettes du donneur et réduit le risque du patient de développer une « allo-immunisation » contre les plaquettes du donneur. (SCHIFFER, 2001 ; HONG, 2008).

4.1.2 Les soins bucco-dentaires

Idéalement, tous les soins dentaires devraient être terminés avant le début de la thérapie anticancéreuse.

Les urgences dentaires : infection, extraction, détartrage, élimination des sources d’irritation tissulaires sont la priorité avant le traitement des caries.

En cas de contrainte temporelle (début de la cure, greffe urgente) et/ou de polycarries, les soins dentaires pourront être réalisés sous anesthésie générale.

Immédiatement avant et pendant n’importe quel soin dentaire, des bains de bouche avec des agents antimicrobiens topiques (chlorhexidine, solution de povidone iodée) peuvent être utilisés pour réduire la charge bactérienne et la bactériémie.

4.1.2.1 Soins conservateurs

Le risque d'infection pulpaire (pulpite) et la douleur déterminent les lésions carieuses à traiter en priorité (SCHUBERT et coll., 1999).

Les obturations coronaires débordantes sont déposées, les points de contact déficients sont restaurés (ROSENBERG, 1990).

Les débuts de carie et les caries superficielles peuvent être traitées avec un vernis fluoré et des sealants en attendant qu'une restauration définitive soit faite (SCHUBERT et coll., 1998). Les cavités plus importantes peuvent être temporairement reconstituées avec du ciment verre ionomère (CVI) (HONG et DA FONSECA, 2008).

Le traitement dentaire non urgent peut être retardé jusqu'à ce que l'état hématologique du patient soit stable, habituellement quelques jours entre les cycles du traitement (AMERICAN ACADEMY, 2005-2006 ; HONG et DA FONSECA, 2008).

4.1.2.2 Endodontie

✓ Thérapie pulpaire des dents temporaires

Malgré les taux de succès importants de la thérapie pulpaire des dents temporaires (LOH et coll., 2004 ; IBRICEVIC et AL-JAME, 2000), beaucoup de praticiens choisissent souvent d'extraire ces dents en raison du risque d'échec et d'infection. En effet, ces infections sous forme d'atteinte de furcation, périapicales ou pulpaires pendant les périodes d'immunosuppression peuvent avoir un impact considérable sur le traitement anticancéreux et devenir fatales (SCHUBERT et coll., 1998 ; SCHUBERT et coll., 1999 ; SEMBA et coll., 1994). Les indications de pulpotion sont limitées aux dents temporaires n'ayant pas débutées la résorption physiologique et ne présentant pas de signes d'inflammation.

Les dents qui ont déjà eu un traitement pulpaire et ne présentent aucun signe clinique, ni radiologique, représentent un risque minime (AMERICAN ACADEMY, 2005-2006 ; HONG et DA FONSECA, 2008).

✓ Thérapie pulpaire des dents permanentes

Les dents permanentes nécrosées, symptomatiques, devraient être traitées au moins une semaine avant le début de la thérapie, permettant ainsi d'avoir un délai suffisant pour évaluer le succès du traitement avant la chimiothérapie (SCHUBERT et coll., 1998 ; LITTLE et coll., 2002). Si cela n'est pas possible, l'extraction est indiquée. L'extraction est aussi le traitement de choix pour les dents qui n'ont pas pu être traitées en une seule séance (HONG et DA FONSECA, 2008). Dans ce cas, l'extraction devrait être suivie par une antibiothérapie (pénicilline ou clindamycine) pendant une semaine (SCHUBERT et coll., 1998 ; LITTLE et coll., 2002 ; SONIS et coll., 1995).

Le traitement endodontique des dents permanentes asymptomatiques pourra être retardé jusqu'à ce que l'état hématologique du patient soit stable (LITTLE et coll., 2002 ; SEMBA et coll., 1994 ; PETERS et coll., 1993).

Il est important que l'étiologie des lésions périapicales associées à des dents ayant déjà eu un traitement endodontique soit déterminée. Elles peuvent être dues à des infections pulpaires, des réactions inflammatoires, des kystes, et des lésions malignes (SCHUBERT, 1999). Si une lésion périapicale est associée à une dent qui vient d'être traitée, et qu'il n'y a pas de signe ou de symptôme d'infection, il n'y a pas besoin de retraitement endodontique, ni d'extraction puisque la radiotransparence est probablement due à une cicatrice apicale (PETERS, 1993 ; AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRIC DENTISTRY, 2005-2006).

4.1.2.3 Chirurgie buccale

Selon les recommandations de l'AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRIC DENTISTRY (2005-2006)

- ✓ Les dents temporaires sont avulsées lorsque leur exfoliation risque de survenir lors d'une cure de chimiothérapie. Les dents temporaires infectées ou mobiles sont extraites dans le souci de prévenir une infection ou une hémorragie durant l'aplasie (CHAZANNE-DIERCKX et coll., 2004).
- ✓ Les dents impactées, non restaurables, les morceaux de racines, les dents avec des poches parodontales > 6mm, et les dents montrant des infections aiguës, une perte osseuse importante, une atteinte de furcation, ou mobiles devraient être éliminées, idéalement 2 semaines avant le début du traitement pour permettre une cicatrisation adéquate.
- ✓ Certains praticiens préfèrent extraire les troisièmes molaires qui ne sont pas complètement évoluées, surtout avant une greffe de cellules souches hématopoïétiques, alors que d'autres favorisent une approche plus conservatrice, recommandant l'extraction des dents de sagesse à risque de pulpite, ou celles associées à une infection parodontale, incluant une péricoronarite (BAVIER, 1990).

Les procédures chirurgicales devraient être aussi atraumatiques que possible, avec élimination des bords osseux pointus et suture, et idéalement terminées deux semaines avant le début de la thérapie anticancéreuse pour permettre une cicatrisation adéquate (BRENNAN et coll., 2006 ; DA FONSECA, 2004 ; SCHUBERT et coll., 1998 ; SCHUBERT et coll., 1999 ; LITTLE et coll., 2002 ; SEMBA et coll., 1994 ; SONIS et coll., 1995).

Il n'y a pas de recommandations claires concernant l'antibioprophylaxie pour les extractions.

Si une infection documentée est présente, associée à la dent, des antibiotiques (idéalement choisis par un test de sensibilité) devraient être administrés pendant une semaine (SCHUBERT et coll., 1998 ; SCHUBERT et coll., 1999 ; LITTLE et coll., 2002 ; SONIS et coll., 1995).

Une transfusion plaquettaire est indiquée avant l'acte, si le taux de plaquettes est inférieur à 40 000/mm³ (CHAZANNE-DIERCKX, 2004).

Il faudra contrôler les suites de l'extraction afin de s'assurer qu'il n'y a pas de complication postopératoire.

4.1.2.4 Parodontologie

Pour prévenir les complications buccales au cours de la chimiothérapie à doses élevées ou en cas d'une greffe de cellules souches, il convient de réaliser un déplaquage et un détartrage (CHILDERS et coll., 1993). Le tartre est irritant, majore l'inflammation et se comporte comme un réservoir de germes. Le détartrage doit donc être réalisé si les taux de plaquettes et de globules blancs sont satisfaisants. S'il n'est pas réalisé avant l'aplasie, il est difficile d'éliminer les germes pathogènes de la cavité buccale car les colonies se reforment après l'arrêt de la chimiothérapie.

Par ailleurs, les molaires partiellement évoluées peuvent devenir une source d'infection à cause de l'accumulation de nourriture et de la faible élimination de plaque dentaire sous l'opercule, et représente un risque de péricoronarite (FAYLE et CURZON, 1991). Le praticien peut ainsi exciser le tissu gingival sous-jacent si l'état hématologique du patient le

permet (SCHUBERT et coll., 1999 ; LITTLE et coll., 2002 ; AMERICAN ACADEMY, 2005-2006 ; HONG et DA FONSECA, 2008).

4.1.2.5 Orthodontie

La suppression des appareils orthodontiques est recommandée avant la thérapie anticancéreuse (HONG et DA FONSECA, 2008 ; AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRIC DENTISTRY, 2005-2006).

D'une part, il est difficile de maintenir une hygiène orale optimale autour des brackets orthodontiques et des fils, ceux-ci favorisant la rétention de plaque. D'autre part, la plupart des dispositifs orthodontiques à l'exception des appareils lisses comme les bagues, les boucles et les barres linguales inférieures fixes, irritent la muqueuse, et peuvent exacerber les mucites pendant la chimiothérapie (SHELLER et WILLIAMS, 1996).

4.1.2.6 Soins préventifs au cabinet dentaire

Des thérapeutiques fluorées topiques complémentaires (gel fluoré, vernis fluoré, gouttière) aux mesures d'hygiène bucco-dentaire doivent être prescrites chez ces patients qui rentrent dans la catégorie à risque carieux élevé (tableau 25).

Les vernis utilisés sont les suivants : Duraphat® 22500 ppm, Fluor Protector® 1000 ppm. Les gouttières sont mises en place quand une hyposialie est prévue.

Une prescription de fluor systémique sera instaurée après réalisation du bilan fluor.

Des suppléments fluorés sont indiqués pour les patients ayant reçu des médicaments riches en saccharose ou pour ceux se plaignant d'une bouche sèche (HONG et DA FONSECA, 2008).

La posologie selon les recommandations de l'HAS (2009) sera la suivante :

- * de 6 mois à 3 ans : 0.25 mg/j
- * de 3 à 6 ans : 0.50 mg/j
- * plus de 6 ans : 1mg/j

Les sillons seront obturés avec des sealants.

Tableau 25- Recommandations concernant l'utilisation du fluor en fonction du risque carieux (HAS, 2009).

Risque carieux	Recommandations
Enfant sans risque carieux	Un brossage bi-quotidien avec un dentifrice fluoré ayant une teneur en fluor adaptée à l'âge de l'enfant est seulement recommandé.
Enfant à risque carieux élevé	Un brossage bi-quotidien avec un dentifrice fluoré ayant une teneur en fluor adaptée à l'âge de l'enfant est recommandé + Une supplémentation médicamenteuse par voie orale est conseillée dès l'apparition des 1ères dents (vers 6 mois).
	Un bilan personnalisé des apports journaliers en fluor (eau de boisson, sel) doit être effectué en tenant compte également du risque de fluorose dentaire.
	Chez des enfants à risque, des traitements topiques fluorés complémentaires (vernis, gel...) peuvent être appliqués ou prescrits par un chirurgien-dentiste.

4.2 Prise en charge de l'hygiène orale au moment du diagnostic et pendant le traitement

Elle vise à améliorer la santé et l'intégrité de la muqueuse. Des instructions d'hygiène quotidienne (brossage, bains de bouche, équilibre alimentaire) doivent être clairement expliquées aux parents et à l'enfant (OTMANI et coll., 2004 ; COLLARD et HUNTER, 2001 ; CHAZANNE-DIERCKX et coll., 2004) (tableau 26).

L'étude de COLLARD et HUNTER (2001) au Royaume-Uni, portant sur 70 familles, montre qu'au moment du diagnostic, 62.9% des parents ont reçu des conseils concernant l'alimentation et que seulement 47.1% ont eu des conseils au sujet de l'hygiène bucco-dentaire de leur enfant atteint de LAL.

Les différentes mesures prophylactiques permettent de réduire non seulement l'intensité des mucites et les douleurs associées, mais aussi de modifier les mauvaises habitudes alimentaires. Le rôle de l'infirmière et des parents est primordial dans le maintien et le contrôle d'une bonne hygiène buccale.

Cependant, certaines difficultés ont compliqué la mise en place de stratégies préventives :

- **Les lacunes dans la connaissance des professionnels de santé** (ADAMS, 1996 ; MILLER et KEARNEY, 2001 ; MUELLER et coll., 1995). Par exemple, dans un hôpital d'Angleterre, des infirmières qualifiées manquent de connaissances suffisantes sur l'hygiène buccale même si elles considèrent les soins de bouche comme une part importante de la pratique infirmière.

Les cliniciens utilisent souvent des agents sans prouver leur efficacité à partir d'essais cliniques randomisés (MUELLER et coll., 1995).

Par ailleurs, d'autres auteurs ont noté le manque d'informations concernant les soins de bouche dans la formation des professionnels de santé (COLEMAN, 1995 ; DANDO, 1995 ; MILLER et KEARNEY, 2001 ; MUELLER, 1995). La formation continue des médecins, dentistes ou infirmières est donc importante (CUBUKCU et GUNES, 2008).

Les patients et leur famille ont aussi des lacunes dans la connaissance des complications bucco-dentaires du cancer et leur prise en charge (EZZONE et coll., 1993 ; LARSON et coll., 1998 ; MAJORANA et coll., 2000 ; SADLER et coll., 2000).

- **La dépendance à la tradition** (JANSMA et coll., 1992 ; MILLER et KEARNEY, 2001). Le soin de bouche a peu de bases scientifiques (COLEMAN, 1995) et devient une activité rituelle et banale mais aussi un sujet de conflit (MILLER et KEARNEY, 2001).

- **Une évaluation orale incohérente ou absente** (FULTON et coll., 2002 ; MUELLER, 1995). Les soignants ne peuvent donc pas connaître les caractéristiques ou l'étendue des complications orales, et ne peuvent ainsi pas suivre leur évolution.

- **Une multiplicité de protocoles de soin de bouche et de pratiques existant**, (ARMSTRONG, 1994 ; EZZONE et coll., 1993 ; FULTON et coll., 2002 ; JANSMA et coll., 1992 ; KENNY, 1990 ; LARSON et coll., 1998 ; POE et coll., 1994) sans preuve suffisante de leur efficacité par manque d'études ou des résultats contradictoires (BARKER, 1999 ; FULTON et coll., 2002 ; HOLMES, 1991, MC GUIRE, 2003).

- **La délégation des soins de bouche à des personnes non qualifiées**, en raison de la surcharge de travail des infirmières (ADAMS, 1996). De plus, si les administrateurs manquent de connaissances sur l'importance du soin de bouche et ne soutiennent pas les programmes éducatifs concernant la formation continue des professionnels de santé, ils créent ainsi des barrières dans la mise en œuvre de ces protocoles (MC GUIRE, 2003).

- Enfin, le manque de collaboration interdisciplinaire peut aussi être un frein.

La mise en place de recommandations repose sur :

* la reconnaissance que le soin de bouche est médicalement nécessaire chez les patients cancéreux ;

* la collaboration avec les membres des autres disciplines médicales (TEWOGBADE, 2008 et coll. ; CHIN, 1998), les membres d'une telle équipe pouvant inclure : l'oncologue pédiatrique, le personnel infirmier, un chirurgien-dentiste, un hygiéniste (profession n'existant pas en France), un diététicien, des pharmaciens, et enfin les parents et l'enfant.

* la pratique, basée sur la preuve.

Tableau 26- Soins de bouche pour les enfants atteints de cancer. Recommandations à partir des directives basées sur la preuve, produites par le groupe de soins de bouche UKCCSG-PONF, 2006.

Recommandations pour l'hygiène bucco-dentaire au moment du diagnostic et pendant le traitement
On devrait donner aux enfants et aux parents des conseils d'hygiène orale, à la fois verbalement et par écrit avant de commencer le traitement anticancéreux.
Ces conseils devraient être donnés par un membre désigné de l'équipe dentaire ou, en l'absence d'une personne formée en chirurgie dentaire, par l'équipe médicale ou infirmière, ayant reçu une formation appropriée.
Les conseils devraient être de brosser au moins 2x/j, avec un dentifrice fluoré (contenant 1000 ppm +/- 10%).
La brosse à dents devrait être à usage unique pour l'enfant et changée sur une base de 3x/mois, ou plus. La brosse à dents d'un enfant devrait être changée à la suite d'un épisode d'infection buccale.
Si l'enfant a la bouche endolorie, une brosse à dents souple avec une petite tête devrait être utilisée.
Pour les enfants jusqu'à l'âge de 6 ans, on devrait enseigner aux parents et aux soignants la méthode de brossage.
Pour les bébés sans dents, on devrait enseigner aux parents et aux soignants la méthode pour nettoyer la bouche avec des éponges buccales. L'éponge devrait être humidifiée avec de l'eau.
Pour les enfants chez lesquels il n'est pas possible de brosser, on devrait enseigner aux parents/soignants comment nettoyer la bouche avec des éponges buccales, comme mesure temporaire. L'éponge devrait être humidifiée avec de l'eau ou un agent antimicrobien comme la chlorhexidine diluée.
Le fil dentaire et les suppléments fluorés devraient être seulement prescrits selon l'évaluation du risque par un membre de l'équipe dentaire.
Le besoin de limiter la boisson et l'alimentation sucrée au moment des repas seulement devrait être souligné.

Un formulaire type pour l'évaluation quotidienne des mucites est proposé ci-dessous (tableau 27).

Tableau 27- Fiche de surveillance hospitalière (GANDEMÉR et coll., 2007).

Numéro d'inclusion		Centre.....	Nom du patient.....											
Chimiothérapie		non=0 oui=1												
Initiales de l'évaluateur														
Localisation(s) : 1=bouche, 2=gorge, 4=œsophage (somme de 1 à 7)														
Signes anatomiques	0	1	2	3										
Lèvres	normales	sèches	oedématueuses ou fissures	ulcéraisons ou saignement										
Langue et plancher de bouche	normaux	changement de couleur	déchiqueté ou recouvert	boursoufflé ou fissuré										
Oropharynx	normal	changement de couleur	recouvert, fausses membranes	ulcéraisons et saignement										
Ulcérations	0	1-2	≥ 3	ulcéraisons confluentes										
Salive	normale	aqueuse	épaisse	absente avec débris										
Sous-total (0 à 15)														
Signes fonctionnels	0	1	2											
Voix	normale	difficultés à parler ou voix rauque	ne parle pas											
Crache, bave ?	non	bave un peu ou crache	bave beaucoup											
Déglutition	normale	douloureuse mais arrive à boire ou à avaler sa salive	impossible											
Ouverture de la bouche	facile	difficile	impossible											
Protrusion de la langue	facile	difficile	impossible											
Sous-total (0 à 10)														
Douleur														
EVA pour la douleur causée par une mucite (0 à 100)														
Classification des mucites selon l'OMS (0 à 4)														
Désordres abdominaux et autres problèmes														
Vomissements (≥ 2/j)	non=0, oui=1													
Diarrhées (≥ 2 selles/j)	non=0, oui=1													
Douleur abdominale	non=0, oui=1													
Flatulences	non=0, oui=1													
Autres problèmes	non=0, oui=1													
Traitements														
Protocole de soins de bouche	non=0, oui=1													
Analgésiques opioïdes	non=0, oui=1													
Chewing gum	nombre/j ; durée de mastication (en min)													

4.2.1. Le brossage

Les études montrent l'intérêt du brossage des dents dans la réduction des gingivites et le portage des micro-organismes.

Actuellement, au cours du traitement, contrairement à ce qui a été longtemps admis, et même en période d'aplasie, les dents seront brossées (BONNAURE-MALLET et coll., 1998 ; BOROWSKI et coll., 1994 ; SONIS et CLARK, 1991 ; BONNAURE-MALLET et GANDEMÉR, 2007).

Dans le but de réduire les risques hémorragiques posés par la thrombopénie et les risques infectieux posés par la bactériémie transitoire liée au brossage, les brosses à dents seront à brins souples, maintenues entre 2 brossages dans un flacon de Paroex® renouvelé quotidiennement ; à Nancy, l'Eludril® alcoolisé et nécessitant une dilution a été remplacé par le Paroex® non alcoolisé et déjà dilué en accord avec la pharmacie. La brosse à dents est changée toutes les semaines. Les brosses sont passées à la stérile avant d'être mises à disposition du service. Une brosse à dents extra-souple (Inava® post-chirurgicale) est utilisée pendant les épisodes de mucites sévères.

Le dentifrice utilisé devra contenir du fluor en quantité adaptée à l'âge de l'enfant (< 600 ppm avant 6 ans et > 1000 ppm après 6 ans). Il ne devra pas contenir de grande quantité d'abrasifs et d'agents blanchissants.

On recommande l'utilisation de fil dentaire 1x/j pour éliminer la plaque bactérienne interdentaire si le patient le tolère et s'il en a l'habitude (MAJORANA et coll., 2000 ; BARKER, 1999 ; SCHUBERT et coll., 1999).

Il est important de transmettre des informations précises aux familles (figure 27).

Figure 27- Conseils de brossage utilisés à Nancy.

La bouche et les dents

Votre enfant peut présenter des lésions de la bouche (mucites) qui sont douloureuses et entraînent des difficultés à s'alimenter normalement.

Un bon état bucco dentaire diminue le risque de mucite.

Un mauvais état bucco dentaire peut être un facteur prédisposant, c'est pourquoi il est important de maintenir une bonne hygiène bucco dentaire et de réaliser des contrôles réguliers au cabinet dentaire en accord avec l'équipe médicale.

L'hygiène bucco dentaire est importante :

- le taux de plaquettes n'est pas une contre indication au brossage des dents de votre enfant ;
- le brossage est possible même lorsque votre enfant est en aplasie (taux de polynucléaires < 500 / mm³) cependant il est préférable d'avoir une brosse très souple quand le taux de plaquettes est < 30 000/mm³. Le dentifrice sera fluoré et adapté à l'âge de votre enfant.
- avec un taux de plaquettes >30 000/mm³, une brosse à dents « classique » sera plus efficace ; la taille de la tête doit être petite pour faciliter le brossage (repère simple : longueur de tête de brosse pour un petit = diamètre d'une pièce de 10 cents, pour un ado : diamètre d'une pièce d'un euro)
- si le brossage n'est pas possible du fait d'une mucite douloureuse ou parce qu'il provoque des saignements, il est remplacé par des soins de bouche réalisés à l'aide de compresses.

Les gencives peuvent saigner quand le brossage est inefficace :

c'est aux parents de réaliser puis petit-à-petit superviser le brossage jusqu'à 7-8 ans : pour avoir un brossage efficace, un enfant doit être latéralisé, savoir écrire en attaché :

s'arrêter de brosser parce que la gencive saigne ne fera qu'empirer le problème : moins on brosse, plus la gencive est irritée et plus le brossage est douloureux.

Si malgré une hygiène correcte et un taux de plaquettes suffisant, les gencives de votre enfant saignent, sont gonflées et douloureuses, consultez votre hémato oncologue, qui l'adressera à un chirurgien dentiste.

Malgré le traitement de chimiothérapie, pour éviter toute complication infectieuse consultez régulièrement votre praticien durant les traitements de votre enfant. Le suivi des soins se fera en coordination avec l'équipe médicale, après connaissance de la NF.

4.2.2 Les soins de bouche

Outre le brossage des dents qui se fera 3x/j, un bain de bouche ou l'usage d'un antiseptique local, si possible sans alcool, sera instauré lors des périodes d'aplasie et lors de protocoles de greffes médullaires. Les soins de bouche sont généralement mis en place pendant la chimiothérapie et en aplasie : ils ne sont pas systématiques notamment pour les aplasies de courte durée.

Le soin de bouche intensif est un paramètre important car il réduit le risque de développement de mucite modérée- sévère sans provoquer une augmentation de la septicémie et des infections de la cavité buccale (BARKER, 1999 ; SONIS et KUNZ, 1988 ; SCULLY et EPSTEIN, 1996 ; TOTH et coll., 1991 ; SCHUBERT et coll., 1998 ; NIH, 1990 ; EPSTEIN et CHOW, 1999 ; SCHUBERT et coll., 1999 ; BAVIER, 1990 ; CHENG et coll., 2001 ; LITTLE et coll., 2002). Cependant, il n'y a pas de consensus sur la prise en charge des mucites avec un protocole préventif standardisé. GLENNY et coll. (2004) soulignent la diversité des soins de bouche dans les centres UCCKSG au Royaume Uni.

Quelque soit le protocole choisi, son succès repose sur la compliance du patient (NIH, 1989 ; DODD, 1996).

La chlorhexidine est utilisée dans 17/22 centres au Royaume Uni, 4 fois/jour, pourtant, la recherche n'a pas démontré de bénéfice de cette substance dans la prévention des mucites ou des candidoses (WORTHINGTON et coll., 2003 ; CLARKSON, 2003). Par ailleurs, en cas d'utilisation prolongée de la chlorhexidine, la survenue de colorations, réversibles, des dents et des muqueuses a souvent été observée, ainsi qu'une modification du goût et un déséquilibre de la flore buccale.

Pour d'autres auteurs, l'utilisation de la chlorhexidine en bain de bouche ou en spray reste le moyen thérapeutique le plus adapté en termes d'efficacité (PEREIRA et coll., 2006), de coût (SCULLY, 2006) et de compliance (CHENG, 2004).

A Nancy, le protocole utilisé est le suivant :

125 ml bicarbonate de sodium 14/1000
10 ml Fungizone®
7.5 ml Paroex®

On encourage par ailleurs les patients à se rincer la bouche avec de l'eau et du bicarbonate (neutralisant l'acidité) après chaque épisode de vomissement, l'acidité gastrique favorisant l'érosion dentaire et les caries mais le brossage est déconseillé immédiatement après les vomissements car il favorise l'érosion.

A Rennes, le protocole mis au point par le Pr BONNAURE-MALLET (2007) est résumé dans le tableau suivant. Les recommandations destinées aux familles dans le cahier de correspondance de l'enfant sont reproduites dans le tableau 1, celles destinées aux professionnels de santé sont formulées dans le tableau 2 (tableau 28).

Tableau 28- Protocole de soin de bouche mis au point par le Pr BONNAURE-MALLET (2007).

Tableau 1	Tableau 2	
Soins de bouche chez l'enfant (à effectuer 3x/j)	Recommandations issues de la pratique dans les services d'oncologie pédiatrique	
Chez le nourrisson (sans dent) : 1.Toilette de la bouche à la compresse imprégnée de bicarbonate de sodium 1.4%. 2.Passage d'une compresse légèrement imprégnée de Fungizone®.	0	Soins des caries et élimination des foyers infectieux. Dépose des appareils orthodontiques.
Chez l'enfant denté avec 6 dents minimum jusqu'à 2 ans : 1.Brossage des dents ou nettoyage à la compresse sans Eludril® ou Hextril®. La brosse à dents maintenue dans le flacon d'Hextril sera rincée à l'eau minérale avant le brossage. 2.Toilette de la bouche en rinçage ou à la compresse bien imprégnée de bicarbonate de sodium. 3.Passage d'une compresse imprégnée de Fungizone® ou une demi-cuillère à café.	1	La cavité buccale sera maintenue propre : *Brosse à dents très souple immergée dans une solution de chlorhexidine entre 2 brossages. *Dentifrice fluoré (adapté en fonction de l'âge). *Bain de bouche à la chlorhexidine peu alcoolisé ou collutoire chlorhexidine.
Chez l'enfant de 2 ans et plus : 1.Brossage des dents avec un dentifrice fluoré. La brosse à dents maintenue dans le flacon d'Hextril® sera rincée à l'eau minérale avant le brossage. Après le brossage, la brosse à dents sera replacée dans le flacon d'Hextril®. Si aplasie : après le brossage sans dentifrice, appliquer 3 pulvérisations d'Eludril® collutoire : Face interne de la joue à gauche, Face interne de la joue à droite, Et palais, partie postérieure. 2.Rinçage de la bouche au bicarbonate de sodium. 3.Une cuillère à café de Fungizone® à déglutir. *La brosse à dents aura des poils souples, synthétiques, type Inava, 15/100°. *Si lésions : Hexigel® localement. *Si douleurs locales : Xylocaïne® gel (à éviter chez le jeune enfant). Si possible, ne pas suspendre les soins.	2 3 4	Le brossage concerne : *Les dents *La gencive *Et éventuellement le dos de la langue. *Prendre soin des lèvres *Lutter contre les candidas Si lésions : *Renforcer l'hygiène *Utiliser un gel anti-inflammatoire/antiseptique adapté

4.2.3. Mise en place d'examen de bouche

YEAGER et coll. (2000) ont développé avec succès et mis en œuvre une norme de soin de bouche pour les patients leucémiques et greffés (tableau 29).

Tableau 29 - Protocole d'évaluation de la santé orale pour les patients leucémiques et greffés (YEAGER et coll., 2000).

Composants	Protocole	Fréquence
Evaluation de la cavité buccale selon le guide d'évaluation orale, au moins 1x/ 24h, de préférence le matin	Brossage avec une brosse à dents souple Bains de bouche doux (non précisés) Hydratation des lèvres et de la cavité buccale	Après les repas, au coucher, toutes les 4h pendant la nuit, toutes les 2h si le score du guide d'évaluation orale est > 14
Evaluation de la douleur selon une échelle d'intensité de la douleur de 0 (pas de douleur) à 10 (douleur intense), toutes les 8h		
Fiches patients sur l'évaluation orale et celle de la douleur		
Education du patient et de sa famille à l'admission et pendant l'hospitalisation		
Utilisation d'algorithme de prise en charge de la douleur pour prendre en charge la douleur orale aigue		

Le guide d'évaluation orale (Oral Assessment Guide, OAG) élaboré par Eilers et coll. (1988) couvre 7 catégories (voix, capacité à déglutir, lèvres, langue, salive, membrane muqueuse, gencives, dents), chaque composant gradé de 1-3, le score composé allant de 8 à 24, a été développé par une consultation d'experts et une revue de littérature. Il est considéré comme approprié à la pratique clinique quotidienne chez les adultes et les enfants et comme un outil de recherche utile et fiable.

4.2.4. Les soins de lèvres

Pour le soin des lèvres, des crèmes à base de lanoline et des pommades seront plus efficaces dans l'humidification et la protection contre le dessèchement que les produits à base de vaseline (SCHUBERT et coll., 1999 ; SEMBA et coll., 1994).

4.2.5 L'alimentation

Il est conseillé au patient d'éviter les épices, ce qui est croustillant, dur, acide, les aliments trop chauds car ils peuvent irriter et traumatiser les tissus intra-oraux pendant la chimiothérapie (STAFFILENO et REEDER, 2003).

Beaucoup d'enfants ont des compléments alimentaires, riches en hydrates de carbone pour le maintien du poids ou prennent des médicaments riches en saccharose. En outre, les soignants ont tendance à satisfaire les besoins de l'enfant malade avec des jus, des boissons gazeuses, des boissons énergisantes, des bonbons qui augmentent le risque carieux pour l'enfant : ils doivent donc être informés et éduqués afin de prévenir la maladie carieuse

(HONG et DA FONSECA, 2008). Les prises alimentaires devront être concentrées au moment des repas afin d'éviter le grignotage.

4.3 Prise en charge des soins bucco-dentaires pendant le traitement

Les objectifs des soins bucco-dentaires pendant la thérapie anticancéreuse sont :

- maintenir une santé orale optimale pendant le traitement,
- gérer les effets secondaires oraux, qui peuvent se développer comme une conséquence du traitement,
- éduquer patients et soignants sur l'importance des soins de bouche optimaux pour minimiser les problèmes oraux et l'inconfort du patient (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRIC DENTISTRY, 2005-2006).

Le chirurgien-dentiste doit consulter l'onco-hématologue avant tout acte invasif. Les soins sont toujours planifiés en fonction du déroulement de la chimiothérapie, entre deux cures, lorsque l'enfant est en rémission (tableau 30).

Tableau 30- Soins de bouche pour les enfants atteints de cancer. Recommandations à partir des directives basées sur la preuve, produites par le groupe de soins de bouche UKCCSG-PONF, 2006.

Recommandations pour les soins bucco-dentaires pendant le traitement anticancéreux
Un examen dentaire devrait être réalisé tous les 3 à 4 mois par un membre de l'équipe dentaire.
On devrait consulter l'équipe dentaire sur les difficultés à prendre en charge les problèmes oraux pendant le traitement et l'équipe médicale devrait être informée sur le type et l'étendue du traitement dentaire exigé.
S'il n'y a pas d'équipe dentaire désignée, il est important d'avoir une communication claire entre l'équipe médicale et un chirurgien-dentiste traitant.

La plupart des protocoles d'onco-hématologie se divisent en deux cycles de chimiothérapie. Les taux sanguins du patient commencent normalement à chuter 5 à 7 jours après le début de chaque cycle, restant bas pendant 14-21 jours avant de remonter à des taux normaux pendant quelques jours jusqu'à ce que le prochain cycle commence.

L'indication des soins bucco-dentaires ne peut être posée qu'en fonction des risques encourus (infection, hémorragie), donc en tenant compte de la situation hématologique du malade, et en accord avec le thérapeute (GUICHARD et PLANCHAND, 1999). Durant les traitements, l'aplasie peut être de courte durée (< 10 jours) ou de longue durée, survenant 8 à 10 jours après le début de la chimiothérapie (tableau 31).

On évite tout geste sanglant ou non en période d'aplasie quelle que soit sa durée.

Entre deux cycles de chimiothérapie, les soins dentaires peuvent être repris, au cabinet dentaire, après contrôle de la numération de la formule sanguine (NFS), et ce, durant la phase de restauration hématologique (après le 15^{ème} jour du cycle).

Actuellement, à l'hôpital de Brabois-Enfant, les soins sont réalisables, en inter-cure, avec un nombre de **plaquettes $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$** et un taux de **polynucléaires neutrophiles $> 1000/\text{mm}^3$** . Mais il faut surveiller le bilan d'hémostase car il peut être perturbé pendant les traitements, l'alimentation parentérale exclusive...et augmenter le risque hémorragique alors même que le taux de plaquettes est normal.

Nous retiendrons que **tout soin dentaire est proscrit pendant une neutropénie sévère, c'est-à-dire, un taux de PNN < 500/mm³**. Lorsque des extractions sont nécessaires, elles peuvent être effectuées au moins 3 jours avant le début du nouveau cycle chimiothérapique, et ce, afin de permettre une cicatrisation correcte avant l'aplasie médullaire. La prescription d'antibiotiques n'est utile que si le taux de PNN < 1000/mm³ et lorsque les actes chirurgicaux sont nombreux et délabrants (OTMANI et coll., 2004).

Pour les actes dits sanglants, **tous les enfants sous chimiothérapie quelle qu'elle soit ont une antibioprophylaxie** (par Augmentin® per os ou IV débutée dans les 24 h qui précèdent les soins dentaires et pendant 3 à 4 jours) même si le taux de PNN > 500/mm³ car on les considère comme plus fragiles (déficit immunitaire global). Lorsqu'un enfant est profondément immunodéprimé, l'antibiothérapie est souvent prolongée jusqu'à cicatrisation gingivale complète, soit une dizaine de jours.

Tableau 31 - Soins dentaires pendant une aplasie de courte durée et une aplasie sévère.

Soins	Pendant une aplasie de courte durée	Pendant une aplasie sévère
Soins conservateurs (non sanglants)	Oui mais on préfère attendre la sortie d'aplasie avec un taux de PNN > 1000/mm ³	Abstention de tout acte bucco-dentaire quand PNN < 500/mm ³
Actes sanglants :	Réalisés dans les périodes inter-cures quand : PNN > 1000 + AB Plaquettes ≥ 100 000 + 15 j de cicatrisation avant la cure Les soins pulpaires sont déconseillés, l'extraction est préférée (en dehors de l'aplasie)	Risque hémorragique important Exceptionnellement, acte si foyer infectieux évolutif avec transfusion de plaquettes en urgence Couverture antibiotique
Traitements ODF	Remis à plus tard	
Hygiène	+++	

4.4 Prise en charge bucco-dentaire pendant la rémission et à long terme

Lorsque le traitement anticancéreux est terminé, une surveillance doit être mise en place avec des visites selon un calendrier à 3 ou 6 mois pour contrôler l'état bucco-dentaire de l'enfant et détecter le développement éventuel de complications à long terme (tableau 32). Nous devons être attentif à l'état gingival, dentaire et savoir dépister une éventuelle rechute. Ainsi, des mobilités dentaires, des abcès maxillaires adjacents à des dents vitales, une gingivite hypertrophique hémorragique, une gingivite atrophique, des douleurs maxillaires violentes (souvent nocturnes), un trismus, une anesthésie d'un territoire, doivent attirer notre attention, et peuvent signer une récidive ou une nouvelle localisation (MORTIER, 1994).

A la fin du traitement, une radiographie panoramique est indiquée pour rechercher d'éventuelles anomalies dentaires. Une radiographie panoramique est également réalisée dès l'éruption de l'ensemble des dents permanentes, à partir de 12 ans (NAWROCKI et coll., 2001).

Tableau 32- Soins de bouche pour les enfants atteints de cancer. Recommandations à partir des directives basées sur la preuve, produites par le groupe de soins de bouche UKCCSG-PONF, 2006.

Recommandations pour les soins bucco-dentaires après le traitement anticancéreux
On devrait informer les parents et les enfants sur les effets dentaires et oro-faciaux à long-terme possibles du cancer de l'enfant et de son traitement.
On devrait continuer à suivre la santé bucco-dentaire des enfants pendant la période de croissance et de développement.
On devrait adresser les enfants à leur chirurgien dentiste traitant qui devrait prendre acte des soins bucco-dentaires spécifiques recommandés par le consultant/le spécialiste de l'équipe de pédodontie et être informé des dispositions de soins futures.

4.4.1 Prévention de la maladie carieuse

Après chimiothérapie, avec irradiation crânienne ou irradiation totale du corps, ou encore greffe de cellules souches hématopoïétiques, le risque carieux persiste jusqu'au rétablissement complet de la fonction des glandes salivaires (JONES et coll., 1992). On peut s'attendre à une restitution presque complète de la fonction des glandes salivaires après irradiation totale à des doses entre 10 et 12 Gy. Mais le délai nécessaire à la récupération des glandes salivaires peut, dans certains cas, dépasser 5 ans (WIESNER, 1995). Des mesures prophylactiques sont donc nécessaires jusqu'au rétablissement complet de la sécrétion salivaire (FOLWACZNY et HICKEL, 2001).

4.4.2 Les soins dentaires

Le patient devrait consulter au moins tous les 3 à 6 mois voire plus fréquemment si le patient souffre de xérostomie et de trismus afin de réaliser un dépistage systématique au niveau des muqueuses, des ganglions cervicaux et des dents.

Les patients qui ont eu des mucites sévères et chroniques devraient être suivis de près pour la transformation maligne de leur muqueuse buccale (carcinome cellulaire squameux buccal) (EUVRARD, 2003).

La dentisterie restauratrice peut être effectuée sans danger une fois que le patient est en rémission complète et immunologiquement stable.

Chez les enfants greffés, les soins dentaires (détartrage, polissage) devraient être différés jusqu'à une reconstitution hématologique adéquate, on observe souvent des gingivites, parodontites ou des abcès pendant cette phase de rétablissement.

La survenue d'un lichen et d'une sécheresse buccale peuvent être le signe d'une réaction du greffon contre l'hôte survenant après une greffe.

4.4.2.1 Chirurgie buccale

Pour les greffés, toujours en immunodépression, le médecin doit être consulté sur le besoin d'antibiothérapie et de transfusion plaquettaire lors d'une procédure dentaire invasive comme les extractions (SCHUBERT et coll., 1999).

4.4.2.2 Traitement d'orthodontie

La plupart des séquelles dentaires ne nécessitent pas de traitement, une simple surveillance sera nécessaire jusqu'à la maturation dentaire. La dysharmonie dentaire ou dento-maxillaire, fréquente chez l'adolescent, peut ici être associée aux troubles de l'odontogénèse provoqués par le traitement.

L'orthodontiste, en dehors des précautions habituelles (motivation du patient et des parents, compliance vis-à-vis d'une hygiène bucco-dentaire très rigoureuse) doit apprécier le bénéfice d'un tel traitement avec les risques potentiels carieux et parodontaux (NAWROCKI et coll., 2001).

Les soins d'orthodontie peuvent commencer ou reprendre quand le patient ne prend plus de médications immunosuppressives et après avis de l'oncologue.

Une évaluation approfondie (examen radiographique) des perturbations du développement dentaire provoquées par la thérapie devrait être effectuée avant le début du traitement ODF.

Il n'existe pas de directives spécifiques pour la prise en charge orthodontique, incluant les forces optimales et le rythme cependant, pour les enfants à risque de séquelles dentaires, DAHLLOF et coll. (2001) recommandent :

- * l'utilisation d'appareils minimisant le risque de résorption radiculaire
- * l'utilisation de forces légères
- * de terminer le traitement plus tôt
- * de choisir la méthode la plus simple pour les besoins du traitement
- * de ne pas traiter la mâchoire inférieure.

Concernant les indications du traitement ODF, plusieurs cas peuvent se présenter (NAWROCKI et coll., 2001).

➤ Absence d'anomalie radiographique et aspect normal de l'émail :

L'orthodontiste procède comme avec n'importe quel autre patient normal mais doit rester vigilant quant au risque carieux, aux signes de mobilité dentaire ou de résorption radiculaire.

➤ Présence d'anomalies amélobdentinaires

Le déplacement dentaire par l'intermédiaire du collage des dispositifs orthodontiques risque de fragiliser davantage le tissu dentaire. Il n'y a pas de contre-indication absolue mais l'opportunité doit s'évaluer en fonction de l'étendue des anomalies, et de la durée du traitement. Une prescription d'applications topiques de fluor peut être utile.

➤ Présence d'anomalies radiographiques indiquant des perturbations de l'odontogénèse

Tout dépend du type d'anomalies.

- ✓ Anomalies radiculaires constitutives (racines grêles et/ou courtes)

Le risque est la résorption radiculaire, surtout en cas d'atteintes dentaires nombreuses, avec mobilité dentaire conduisant à la perte des dents.

Le plan de traitement d'orthodontie peut être perturbé à cause du raccourcissement des racines des 1ères prémolaires (souvent extraites quand on a un encombrement important) il y a une possibilité de résorption radiculaire excessive si les forces du mouvement dentaire ne sont pas physiologiques. Si les racines des 1ères prémolaires ont une meilleure structure que les racines des 2èmes prémolaires, ce sont les deuxièmes prémolaires qui pourront alors être extraits (ROSENBERG et coll., 1987).

✓ Agénésies

Le traitement orthodontique est particulièrement indiqué afin de compenser l'absence de dents permanentes mais sa mise en œuvre dépend de l'existence ou non d'autres anomalies associées.

4.4.2.3 Abord psychologique des soins bucco-dentaires

La leucémie est une affection très éprouvante pour l'enfant atteint, elle modifie ses repères : le rapport à son corps, à sa famille, à la société et à la place qu'il y occupe, le sentiment de son identité, de sa valeur, ainsi que la confiance en lui-même.

L'enfant réagit selon son âge, sa maladie, son traitement, sa situation médicale et familiale. Dès l'âge de 3-4 ans, il comprend ce qui lui arrive et peut percevoir l'inquiétude ou la confiance de ses parents dans l'issue du traitement. Il peut se replier dans la passivité, désinvestir le traitement ou le refuser, ce qui aura des conséquences dramatiques.

L'équipe soignante repère et traite les signes de déstabilisation de l'enfant et de sa famille (difficulté d'adaptation, angoisse, dépression, désarroi, révolte et opposition au traitement). L'enfant est au centre de la préoccupation des soignants, mais aussi de sa famille.

Un soutien psychologique sera alors proposé. Il correspond à une écoute et à une disponibilité, apportant un autre regard sur la maladie et sa prise en charge. Ce soutien réalisé par un psychologue, voire un pédopsychiatre n'est jamais imposé. Il est important à l'annonce du diagnostic, à la fin du traitement, ou d'une complication de la maladie ou du traitement. Il aide l'enfant à comprendre et faire comprendre les questions inconscientes qui les travaillent, les troublent. Sa connaissance de l'inconscient aide les soignants à comprendre leurs réactions et la dynamique, parfois conflictuelle, de l'équipe.

Après un traitement médical si intensif, l'enfant est souvent las du monde médical et peut devenir anxieux et réticent par rapport à tout type de traitement, y compris dentaire. Une approche spécifique sera nécessaire avec prémédication (Atarax®) ou sédation consciente par inhalation de Mélange Equimolaire Oxygène Protoxyde d'Azote (MEOPA) ou encore par hypnose.

4.5 Perception parentale de l'importance des soins dentaires

Dans une étude menée dans l'un des 22 centres de Groupe d'Etude des Cancers de l'Enfant du Royaume Uni (UKCCSG), incluant 70 familles d'enfants atteints de LAL, COLLARD et HUNTER (2001) rapportent que les parents accordent un haut degré d'importance aux soins dentaires de leur enfant à la fois avant et après le diagnostic. CUBUKCU et GUNES (2008) notent que les deux tiers des parents préfèrent que leur enfant soit soigné par un pédodontiste au sein d'une unité d'oncologie pédiatrique. La commodité et la confiance sont les deux facteurs principaux entrant en ligne de compte. C'est au chirurgien-dentiste de se plier aux exigences médicales et de profiter des nombreux rendez-vous à l'hôpital ou encore de l'hospitalisation de l'enfant pour faciliter et favoriser une consultation dentaire régulière, afin de ne pas ajouter un fardeau supplémentaire aux parents en leur évitant d'aller consulter à l'extérieur.

Des brochures d'information devraient être distribuées aux parents et à l'enfant, permettant ainsi une meilleure compréhension et une amélioration de la compliance du patient. En effet, l'information écrite complétée par des conseils verbaux, atténue l'anxiété et améliore la connaissance du patient concernant l'information reçue (MOTTRAM, 1997 ;

SEMPLE, 2002). De telles brochures ont été distribuées dans 73% des centres au Royaume Uni (GLENNY et coll., 2004).

CONCLUSION

Les progrès de la thérapeutique en onco-hématologie font que nous aurons à l'avenir, dans nos cabinets dentaires, de plus en plus de malades traités et de patients traités durant l'enfance pour un cancer. Cependant, malgré les nombreux progrès concernant son traitement, les complications bucco-dentaires restent un problème majeur dans la prise en charge de la leucémie. Des recherches sont encore nécessaires pour améliorer la prise en charge des soins de l'enfant leucémique (TEWOGBADE et coll., 2008), notamment pour prévenir les mucites (STOKMAN et coll., 2006). Les répercussions bucco-dentaires peuvent apparaître à court, moyen ou long terme, c'est pourquoi l'implication d'un chirurgien-dentiste, dès le diagnostic de la maladie, semble nécessaire. Il doit connaître les complications liées aux traitements sur la dentition et les problèmes dentaires qui peuvent avoir un impact sur le bon déroulement de la chimiothérapie.

La prise en charge globale de l'enfant leucémique, en collaboration avec l'équipe médicale est très importante afin d'améliorer la qualité de vie de l'enfant.

Notre rôle sera donc d'accompagner l'enfant avant, pendant et après son traitement anticancéreux, en donnant des conseils d'hygiène bucco-dentaire, en prodiguant des soins préventifs, en effectuant les soins nécessaires pour limiter les complications hémorragiques et infectieuses qui pourraient entraver le déroulement des cures chimiothérapeutiques et en assurant un suivi régulier jusqu'à la mise en place de la denture définitive.

LEXIQUE

Alopécie : chute plus ou moins totale des cheveux.

Anémie : diminution du nombre des globules rouges responsables du transport de l'oxygène.

Aplasie médullaire : appauvrissement de la moelle osseuse en ces 3 lignées myéloïdes normales : érythroblastique, granulocytaire et mégacaryocytaire. Il s'agit plus souvent d'une réduction (hypoplasie) que d'une suppression (aplasie au sens strict) de la production des globules.

Apoptose : mort programmée de la cellule par fragmentation de l'ADN.

Ataxie : incoordination des mouvements volontaires avec conservation de la force musculaire.

Cathéter : petit tuyau placé dans un gros vaisseau du cou pour se positionner dans la veine cave supérieure afin de permettre des prélèvements sanguins fréquents et non douloureux, et surtout d'injecter des chimiothérapies, des produits sanguins et une nutrition artificielle si besoin.

Cytopénie : diminution du nombre des cellules.

Décès précoce : décès survenant avant ou pendant le traitement d'induction.

Décès en rémission complète : décès après l'obtention de la rémission complète.

Fractionnement : également de l'irradiation dans le temps avec des séances multiples.

Hyperleucocytose : taux élevé de globules blancs.

Hyperuricémie : augmentation de la quantité d'acide urique en circulation dans le sang.

Hypogonadisme : sécrétion interne insuffisante des glandes génitales.

Intrathécal : injection dans l'espace sous-arachnoïdien.

Kaliémie : taux de potassium contenu dans le sang.

Métamère : désigne le territoire d'innervation motrice ou sensitive qui dépend d'un nerf rachidien.

Myélogramme : identifie et compte les différentes cellules présentes dans la moelle osseuse. Il est réalisé par examen au microscope d'un échantillon de quelques millilitres de liquide médullaire, obtenu généralement par ponction au niveau du bassin.

Neutropénie : diminution du nombre de polynucléaires neutrophiles dans le sang, PNN< 1500/mm³.

Pancytopenie : diminution du nombre de tous les éléments figurés du sang (GR, GB, plaquettes).

Port à cath : petite boîte métallique, surmontée d'une membrane en silicium, branchée sur un cathéter central qui communique avec la circulation veineuse. On peut prélever du sang ou injecter des produits à travers la membrane de cette boîte placée sous la peau. On dit aussi « P.A.C » ou « chambre ».

Sex-ratio : rapport du taux d'incidence brut masculin sur le taux d'incidence brut féminin.

Survie sans évènement : délai entre le diagnostic et le premier évènement (rechute, échec, décès).

Survie sans maladie : délai entre la rémission complète et l'évènement rechute ou décès.

Taux de rémission complète : la plupart des groupes définissent la rémission complète sur le critère de la moelle principalement, moins de 5% de blastes dans une moelle riche, alors que d'autres cadrent plus la définition et exigent sur l'hémogramme plus de 1.10⁹/L de polynucléaires et plus de 100.10⁹ plaquettes. Le taux de rémission complète est fonction du nombre de patients en échec et du nombre de décès précoce.

Téliangectasie : dilatation des vaisseaux éloignés du cœur.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. ADAMS R.

Qualified nurses lack adequate knowledge related to oral health, resulting in inadequate oral care of patients on medical wards.

J. Adv. Nurs., 1996, 24: 552-560

2. ADKINS K.F.

The effect of 1200 R on x-radiation of dentinogenesis in the mandibular teeth of rats.

Arch. Oral Biol., 1967, 12: 1569-1576

3. AINAMO J., CUTRESS T.W.

An epidemiological index of developmental defects of dental enamel (DDE Index).

Int. Dent. J., 1982, 32(2): 159-167

4. AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRIC DENTISTRY CLINICAL AFFAIRS COMMITTEE; AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRIC DENTISTRY COUNCIL ON CLINICAL AFFAIRS

Guideline on Dental Management of Pediatric Patients Receiving Chemotherapy, Hematopoietic Cell Transplantation and, or Radiation.

Pediatr.Dent., 2005-2006, 27(7): 170-5

5. AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRIC DENTISTRY CLINICAL AFFAIRS COMMITTEE; AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRIC DENTISTRY COUNCIL ON CLINICAL AFFAIRS

Guideline on Dental Management of Pediatric Patients Receiving Chemotherapy, Hematopoietic Cell Transplantation and, or Radiation.

Pediatr.Dent., 2008-2009, 30: 219-225

6. ARGIRIADOU A.S., SARDELLA A., DEMAROSI F.

Gingival lesions in a patient with chronic oral graft-versus-host disease: a case report.

J. Clin. Periodontol., 2003, 30: 375-378

7. ARMITAGE J.O.

Bone marrow transplantation.

N. Engl. J. Med., 1994, 330: 827-838

8. ARMSTRONG T.S.

Stomatitis in the bone marrow transplant patient: an overview and proposed oral care protocol.

Cancer Nurs., 1994, 17: 403-410

9. AUBRY, A.

Capnocytophaga dans la plaque dentaire chez les enfants cancéreux au cours d'une Cure de chimiothérapie. – 157f.

Thèse: Chirurgie dentaire : Rennes: 2000; 18

10. AYERS K.M., COLQUHOUN A.N.

Leukemia in children Part II, Dental care of the leukaemic child, including management of oral side effects of cancer treatment.

NZ Dent. J., 2000, 96 (426): 141-146

11. BAGESUND M., TILIKIDIS A., DAHLLOF G.

Absorbed doses in the head and oral cavity during total body irradiation.

Oral Oncol., 1998, 34: 72-74

12. BAJEL A., GEORGE B., MATHEWS V.

Treatment of Children With Acute Lymphoblastic Leukaemia in India Using a BFM Protocol.

Pediatr. Blood Cancer, 2008, 51: 621-625

13. BARBERIA E., HERNANDEZ C., MIRALLES V. et coll.

Paediatric patients receiving oncology therapy: review of the literature and oral management guidelines.

Eur. J. Paediatr. Dent., 2008, 9(4): 188-194

14. BARKER G., LOFTUS L., CUDDY P. et coll.

The effects of sucralfate suspensions and diphenhydramine syrup plus kaolin-pectin on radiotherapy induced mucositis.

Oral Surg., 1991, 71: 288-293

15. BARKER G. J.

Current practices in the oral management of the patient undergoing chemotherapy or bone marrow transplantation.

Support. Care Cancer, 1999, 7: 17-20

16. BATARSEH- GOZZO S., ALDIN P., FORTIER J.P.

Radiothérapie de l'enfant cancéreux. Séquelles odontologiques.

Chir. Dent. Fr., 2004, n°1154: 27-34

17. BAVIER A.R.

Nursing management of acute oral complications of cancer. Consensus Development Conference on Oral Complications of Cancer Therapies: Diagnosis, Prevention, and Treatment. National Cancer Institute Monograph.9

Bethesda, Md: National Institutes of Health, 1990.-p 23-128

18. BENSON R.E., RODD H.D., NORTH S.

Leukemic infiltration of the mandible in a young girl.

Int. J. Paediatr. Dent., 2007, 17(2): 145-50

19. BERKOWITZ R. J., CROCK J., STRICKLAND R. et coll.

Oral complications associated with bone marrow transplantation in a pediatric population.
Am. J. Pediatr. Hematol. Oncol., 1983, 5: 53-57

20. BERKOWITZ R.J., STRANDJORD S., JONES P. et coll.

Stomatologic complications of bone marrow transplantation in a pediatric population.
Pediatr. Dent., 1987, 9: 105-110

21. BERNARD J., LEVY J. P., VARET B. et coll.

Hématologie
Paris : Masson, 1980, 128 p.

22. BLAHA P. J., REEVE C.M.

Periodontal treatment for patients with cancer.
Curr. Opin. Periodontal., 1994, 7: 64-70

23. BLOCH-ZUPAN A.

Editorial/ Anomalies dentaires
JOSP, 1997, 7(1): 3

24. BOCQUET A., BRESSON J.L., BRIEND A.

Perturbations du développement dentaire chez des enfants traités par chimiothérapie.
Arch. Pediatr., 2002, 9(11): 1212-1213

25. BONNAURE-MALLET M., BUNETEL L., TRICOT-DOLEUX S.

Oral complications during treatment of malignant diseases in childhood: effects of tooth brushing.

Eur. J. Cancer, 1998, 34(10): 1588-91

26. BONNAURE-MALLET M., GANDEMÉR V.

Oncologie pédiatrique et odontologie pédiatrique.
RFOP, 2007, 2(2): 67-72

27. BOROWSKI B.

Soins bucco-dentaires du malade cancéreux.
Paris : Masson, 1985, 151 p.

28. BOROWSKI B., KALIFA C.

Soins dentaires et chimiothérapie chez l'enfant.
Rev. Odonto-stomat., 1987, 2: 105-116

29. BOROWSKI B., BENHAMOU E., PICO J. L. et coll.

Prevention of oral mucositis in patients treated with high-dose chemotherapy and bone marrow transplantation: a randomised controlled trial comparing two protocols of dental care.
Oral Oncol. Eur. J. Cancer, 1994, 30B: 93-97

30. BRENNAN M.T., VON BULTZINGSLOWEN I., SCHUBERT M.M., et coll.

Alimentary mucositis: putting the guidelines onto practice.
Support. Care Cancer, 2006, 14(6): 573-579

31. BROOK A.H.

Dental abnormalities of number, form and size: their prevalence in British schoolchildren.
J. Inter. Assoc. Dent. Child., 1974, 5: 37-53

32. CABRERIZO MERINO M.C., ONATE SANCHEZ R.E., GARCIA BALLEST A.

Dental anomalies caused by oncological treatment: case report.
J. Clin. Pediatr. Dent., 1998, 22(3): 261-264

33. CARPENTIERI U., HAGGARD M.E., LOCKART L.H. et coll.

Clinical experience in prevention of candidiasis by nystatin in children with acute lymphocytic leukemia.
J. Pediatr., 1978, 92: 593-595

34. CHAZANNE- DIERCKX C., BERTHET A., JACQUELIN L-F.

Prise en charge bucco- dentaire de l'enfant traité en hémato- oncologie.
J. Odonto-Stomatol. Pediatr., 2004, 11(3): 145-152

35. CHENG K.K., MOLASSIOTIS A., CHANG A.M.

Evaluation of an oral care protocol intervention in the prevention of chemotherapy-Induced oral mucositis in paediatric cancer patients.
Eur. J. Cancer, 2001, 37(16): 2056-63

36. CHENG K.K.

Children's acceptance and tolerance of chlorhexidine and benzylamine oral rinses in the treatment of chemotherapy-induced oropharyngeal mucositis.
Eur. J. Oncol. Nurs., 2004, 8(4): 341-349

37. CHILDERS N. K., STINNET A. E., WHEELER P. et coll.

Oral complications in children with cancer.
Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol., 1993, 75: 41-47

38. CHIN E.A.

A brief overview of the oral complications in pediatric oncology patients and suggested managements strategies.
J. Dent. Child., 1998, 65(6): 468-73

39. CHO S.Y., CHENG A.C., CHENG M.C.

Oral care for children with leukaemia.
Hong Kong Med. J., 2000, 6(2): 203-8

40. CLARKSON J.E., WORTHINGTON H.V., EDEN O.B.

Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment.
Cochrane Database Syst. Rev., 2003 (3), CD000978

41. CLAVEL J., GOUBIN A., AUCLERC M.F. et al.

Incidence of childhood leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma in France: National Registry of Childhood Leukaemia and Lymphoma, 1990-1999
Eur. J. Cancer Prev., 2004, 13: 97-103

42. CLERCQ M., GAGNE-TREMBLAY M.

Greffé de moelle osseuse et cellules souches hématopoïétiques chez l'adulte : implications et complications bucco-dentaires.
J. Dent. Que., 2004, 41(7): 317-328

43. COHEN A., ROVELLI R., ZECCA S., et coll.

Endocrine late effects in children who underwent bone marrow transplantation : review.
Bone Marrow Transplant., 1998, 21: 64-67

44. COHEN R.J., CURTIS R.E., INSKIP P.D., et coll.

The risk of developing second cancers among survivors of childhood soft tissue sarcoma.
Cancer, 2005, 103(11): 2391-6

45. COLBY-GRAHAM M.F., CHORDAS C.

The childhood leukemias.
J. Pediatr. Nurs., 2003, 18(2): 87-95

46. COLEMAN S.

An overview of the oral complications of adult patients with malignant haematological conditions who have undergone radiotherapy or chemotherapy.
J. Adv. Nurs., 1995, 22: 1085-1091

47. COLLARD M., HUNTER L.

Dental care in acute lymphoblastic leukaemia: experiences of children and attitude of parents.
Int. J. Paediatr. Dent., 2001a, 11(4): 274-80

48. COLLARD M., HUNTER L.

Oral and dental care in acute lymphoblastic leukaemia: a survey of United Kingdom Children's Cancer Study Group Centers.
Int. J. Paediatr. Dent., 2001b, 11(5): 347-51

49. CRUZ L.B., RIBEIRO A.S., RECH A.

Influence of low-energy laser in the prevention of oral mucositis in children with cancer receiving chemotherapy.
Pediatr. Blood Cancer, 2007; 48(4): 435-40

50. CUBUKCU C. E., GUNES A. M.

Caries experience of leukemic children during intensive course of chemotherapy.
J. Clin. Pediatr. Dent., 2007, 32(2): 155-158

51. CUBUKCU C. E., GUNES A. M.

Childhood leukemia: experiences of children and attitudes of parents on dental care.
Eur. J. Cancer Care, 2008, 17(3): 285-9

52. CURTIS A.B.

Childhood leukemia: osseous changes in jaws on panoramic dental radiographs.
J. Am. Dent. Assoc., 1971, 83: 844-847

53. CURTIS J. W., CAUGHMAN G. B.

An apparent unusual relationship between rampant caries and the oral mucosal manifestation of chronic graft-versus-host-disease.
Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol., 1994, 78: 267-272

54. CURTIS R.E., METAYER C., RIZZO J.D., et coll.

Impact of chronic GVHD therapy on the development of squamous-cell cancers after hematopoietic stem-cell transplantation : an international case-control study.
Blood, 2005, 105: 3802-11

55. DA FONSECA M.

Pediatric bone marrow transplantation: oral complications and recommandations for care.
Pediatr. Dent., 1998, 20: 386-394

56. DA FONSECA M.

Long-term oral and craniofacial complications following pediatric bone marrow transplantation.
Pediatr. Dent., 2000, 22: 57-62

57. DA FONSECA M.

Dental care of the pediatric cancer patient.
Pediatr. Dent., 2004, 26: 53-57

58. DA FONSECA M., MURDOCH-KINCH C.A.

Severe gingival recession and early loss of teeth in a child with chronic graft versus Host disease: a case report.
Spec. Care Dent., 2007, 27(2): 59-63

59. DAHLLOF G., HEIMDAHL A., BOLME P., et coll.

Oral condition in children treated with bone marrow transplantation.
Bone Marrow Transplant., 1988, 3: 43-51

60. DAHLLOF G., BARR M., BOLME P. et coll.

Disturbances in dental development after total body irradiation in bone marrow transplant recipients.
Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol., 1988a, 65: 41-44

61. DAHLLOF G., MODEER T., BOLME P. et coll.

Oral health in children treated with bone marrow transplantation: a one-year follow-up.
ASDC J. Dent. Child., 1988b, 55(3): 196-200

62. DAHLLOF G., NASMAN M., BORGSTROM A.

Effect of chemotherapy on dental maturity in children with hematologic malignancies.
Pediatr. Dent., 1989, 11: 303-6

63. DAHLLOF G., FORSBERG C. M., RINGDEN O. et coll.

Facial growth and morphology in long-term survivors after bone marrow transplantation.
Eur. J. Orthod., 1989, 11: 332-340

64. DAHLLOF G., BARR M., HEIMDAHL A. et coll.

Oral ulceration and infection during the neutropenic phase in children and adults treated by bone marrow transplantation.

J. Pediatr. Dent., 1990, 6: 109-114

65. DAHLLOF G., FORSBERG C.M., NASMAN M.

Craniofacial growth in bone marrow transplant recipients treated with growth hormone after total body irradiation.

Scand. J. Dent. Res., 1991, 99: 44-47

66. DAHLLOF G., ROZELL B., FORSBERG C-M., et coll.

Changes in craniofacial development induced by growth hormone therapy in children treated with bone marrow transplantation.

Acta. Paediatr., 1994, 83: 1165-9

67. DAHLLOF G., ROZELL B., FORSBERG C-M., et coll.

Histologic changes in dental morphology induced by high dose chemotherapy and total body irradiation.

Oral. Surg. Oral. Med. Oral. Pathol., 1994, 77: 56-60

68. DAHLLOF G., BAGESUND M., REMBERGER M. et coll.

Risk factors for salivary dysfunction in children 1 year after bone marrow transplantation.

Oral Oncol., 1997, 33: 327-331

69. DAHLLOF G.

Craniofacial growth in children treated for malignant diseases.

Acta. Odontol. Scand., 1998, 56: 378-382

70. DAHLLOF G., JONSSON A., ULMER M.

Orthodontic treatment in long-term survivors after bone marrow transplantation.

Am. J. Orthod. Dentofac. Orthop., 2001, 120: 459-65

71. DAJANI A. S., TAUBERT K. A., WILSON W. et coll.

Prevention of bacterial endocarditis: recommandations by the American Heart Association.

J. Am. Med. Assoc., 1997, 277: 1794-1801

72. DANDO S.J.

Cancer patients and health care professionals perceptions of the need for oral health education.

Br. Dental Nurs. J., 1995, 54: 18-19

73. DE BEULE F., BERCY P., FERRANT A.

The effectiveness of a preventive regimen on the periodontal health of patients undergoing chemotherapy for leukaemia and lymphoma.

J. Clin. Periodontol., 1991, 18: 346-347

74. DEGG H. J., STORB R.

Acute and chronic graft-versus-host disease: clinical manifestations, prophylaxis, and treatment.

J. Natl. Cancer Inst., 1986, 76: 1325-1328

75. DEGREGORIO M. W., LEE, W. M., RIES C.A.

Candida infections in patients with acute leukemia: ineffectiveness of nystatin prophylaxis and relationship between oropharyngeal and systemic candidiasis.

Cancer, 1982, 50: 2780-2784

76. DESANDES E., CLAVEL J., BERGER C. et coll.

Cancer incidence among children in France, 1990-1999.

Pediatr. Blood Cancer, 2004, 43: 749-757

77. DJURIC M., HILLIER-KOLAROV V., BELIC A.

Mucositis prevention by improved dental care in acute leukaemia patients

Support. Care Cancer, 2006, 14: 137-146

78. DODAN C., HAYTAC C., ANTMEN B.

Oral Health Status in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia and Lymphoma.

Turk J Haematol, 2001, 18(3): 179-183

79. DODD M.J., LARSON P.J., DIBBLE S.L.

Randomized clinical trial of chlorhexidine versus placebo for prevention of oral mucositis in patients receiving chemotherapy.

Oncol. Nurs. Fourm., 1996, 23: 921-927

80. DODD M.J., MIASKOWSKI C., DIBBLE S.L., et coll.

Factors influencing oral mucositis in patients receiving chemotherapy.

Cancer Practice, 2000, 8(6): 291-297

81. DODD M.J., DIBBLE S.L., MIASKOWSKI C., et coll.

Randomized clinical trial of the effectiveness of 3 commonly used mouthwashes to treat chemotherapy-induced mucositis.

Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol., 2000, 90: 39-47

82. DON CHEATHAM B., HENRY R.J.

A dental complication involving pseudomonas during chemotherapy for acute Lymphoblastique leukemia.

J. Clin. Pediatr. Dent., 1994, 18(3): 215-217

83. DONOHUE W.B., PERREAULT J.G.

The effect of x-ray irradiation on the growth of the teeth and jaw in kittens.

Arch. Oral Biol., 1964, 9: 739-750

84. DREIZEN S., BODEY G. P., RODRIGUEZ V.

Oral complications of leukemia.

Postgrad Med., 1975, 58: 75-82

85. DREIZEN S., MCCREDIE K. B., BODEY G. P. et coll.

Quantitative analysis of the oral complications of antileukemia chemotherapy.

Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol., 1986, 62: 650-653

86. DREIZEN S.

Description and incidence of oral complications. Consensus Development Conference on Oral Complications of Cancer Therapies: Diagnosis, Prevention and Treatment.

NCI Monogr.9, 1990, 135-143

87. DUGGAL M.S., CURZON M.E.J., BAILLEY C.C. and Al.

Dental parameters in the long term survivors of childhood cancer compared with sibling.

Oral Oncol., 1997, 33(5): 348-353

88. ELDRIDGE K.R., FINNIE S.F., STEPHENS J.A.

Efficacy of an alcohol-free chlorhexidine mouthrinse as an antimicrobial agent.

J. Prosthet. Dent., 1998, 80: 685-90

89. EPSTEIN J.B., VICKARS L., SPINELLI J.

Efficacy of chlorhexidine and nystatin rinses in prevention of oral complications in leukaemia and bone marrow transplantation.

Oral. Surg. Oral. Med. Oral. Pathol., 1992, 73: 682-9

90. EPSTEIN J.B.

Oral cancer. In Burkett's Oral Medicine Diagnosis and Treatment.9th Ed.

Philadelphia: JB Lippincott Co., 1994. p-203-239

91. EPSTEIN J. B., CHIN E. A., JACOBSON J. J., et coll.

The relationships among fluoride, cariogenic oral flora, and salivary flow rate during radiation therapy.

Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod., 1998, 86(3): 286-92

92. EPSTEIN J.B., CHOW A.W.

Oral complications associated with immunosuppression and cancer therapies.

Infect. Dis. Clin. North Am., 1999, 13(4): 901-923

93. EZZONE S., JOLLY D., REPOGLE K. et coll

Survey of oral hygiene regimens among bone marrow transplant centers.
Oncol. Nurs. Forum, 1993, 20: 1375-1381

94. EUVRARD S., KANITAKIS J., CLAUDY A.

Skin cancers after organ transplantation.
N. Engl. J. Med., 2003, 348: 1681-1691

95. FAYLE S., CURZON M.

Oral complications in pediatric oncology patients.
Pediatr. Dent., 1991, 13: 289-295

96. FEATHERSTONE J.D.B., CUTRESS T.W., RODGERS B.B.E

Remineralisation of artificial caries-like lesions in vivo by a self-administered mouthrinse or paste.
Caries Res., 1982, 16: 235-242

97. FEBER T.

Mouth care for patients receiving oral irradiation.
Prof. Nurse, 1995, 10(10): 666-70

98. FERNANDES GOMEZ M., RODRIGUES KOHLEMANN K., PLENS G.

Oral manifestations during chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia: a case report.
Quintessence Int., 2005, 36: 307-313

99. FERRETI G. A., ASH R. C., BROWN A.T. et coll.

Chlorhexidine for prophylaxis against oral infections and associated complications in patients receiving bone marrow transplantation.
JADA, 1987, 114: 461-467

100. FERRETI G. A., ASH R. C., BROWN A. T. et coll.

Control of oral mucositis and candidiasis in marrow transplantation: a prospective, double-blind trial of chlorhexidine digluconate oral rinse.
Bone marrow Transplant., 1988, 3: 483-493

101. FISHER D.S., KNOBF M.T., DURIVAGE H.J.

The Cancer Chemotherapy Handbook. 5th Ed.
St Louis: Mosby, 1997.-p 475-552

102. FLEMING P., KINIRONS M.J.

Study of the dental health of children in remission from acute lymphoblastic leukaemia in Northern Ireland.
Community Dent. Oral Epidemiol., 1993, 21(5): 309-312

103. FLEMING P, PALMER.

Pharmaceutical prescribing for children. Part 6. Dental management and prescribing
For the immunocompromised child.
Prim. Dent. Care, 2006, 13(4): 135-139

104. FOLWACZNY M., HICKEL R.

Aspects de la prise en charge médico-dentaire des patients immunodéprimés.
Schweiz. Monatsschr. Zahmed., 2001, 111(10) : 1201-1224

105. FORSBERG C-M., KREKMANOVA L., DAHLLÖF G.

The effects of growth hormone therapy on mandibular and cranial base development
In children treated with total body irradiation.
Eur. J. Orthod., 2002, 24: 285-292

106. FUKUZAWA J., AKAISHI T., TANAKA H., et coll.

Adult T-cell leukemia with invasion by malignant cells of both parotid glands diagnosed by
an Ga-67 imaging: a case report.
Clin. Nucl. Med., 1997, 22: 61-63

107. FULTONJ.S., MIDDLETON G.J., MC PHAIL J.T.

Management of oral complications.
Semin. Oncol. Nurs., 2002, 18: 28-35

108. GANDEMÉR V., BONNAURE-MALLET M., SCHMITT C. et coll.

Multicenter randomized trial of chewing gum for preventing oral mucositis in children
receiving chemotherapy.
J. Pediatr. Hematol. Oncol., 2007, 29(2) : 86-94

109. GARNIER M., DELAMARE V.

Dictionnaire des termes de médecine. – 26è ed.
Paris : Maloine, 2000. – 991 p.

110. GENC A., ATALAY T., GEDIKOGLU G.

Leukemic children: clinical and histopathological gingival lesions.
J. Clin. Pediatr. Dent., 1998, 22(3): 253-256

111. GJERMO P.

Chlorhexidine and related compounds.
J. Dent. Res., 1989, 68: 1602-8

112. GLENNY A.M., GIBSON F., AULD E., COULSON S.

A survey of current practice with regard to oral care for children being treated for cancer.
Eur. J. Cancer, 2004, 40(8): 1217-1224

113. GOHO C.

Chemoradiation therapy: effect on dental development.
Ped. Dent., 1993, 15: 6-12

114. GORLIN R.J., MESKIN L.N.

Severe irradiation during odontogenesis: Report of a case.
Oral Surg., 1963, 46: 35-38

115. GOZ G., WANNENMACHER M., DUCKER A., et coll.

Die kraniofaziale Entwicklung nach Strahlentherapie im Kindersalter.
Fortschr. Kieferorthop., 1988, 49: 29-37

116. GRABER C.J., DE ALMEIDA K.N., ATKINSON J.C.

Dental health and viridans streptococcal bacteremia in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients.
Bone Marrow Transplant., 2001, 27(5): 537-42

117. GREENBERG M.S., COHEN S.G., MC KITRICK J.C.

The oral flora as a source of septicemia in patients with acute leukemia.
Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol., 1982, 53(1): 32-36

118. GREENBERG M.S.

Pre-chemotherapy dental treatment to prevent bacteremia.
Natl. Cancer Inst. Monogr., 1990, 9: 49-50

119. GUGGENHEIMER J., VERBIN R. S., APPEL B. N. et coll.

Clinico-pathological effects of cancer chemotherapeutic agents on human buccal mucosa.
Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol., 1977, 44: 58-63

120. GUICHARD M., PLANCHAND P.O.

Conduite à tenir chez le patient sous chimiothérapie anticancéreuse.
Cah. ADF, 1999, 4: 10-17

121. HANCOCK P.J., EPSTEIN J.B., ROBINS SADLER G.

Traitements buccodentaires en rapport avec la radiothérapie de la tête et du cou.
J. Assoc. Dent. Can., 2003, 69(9): 585-590

122. HAYTAC M.C., DOGAN M.C., ANTMEN B.

The results of a preventive dental program for paediatric patients with hematologic malignancies.
Oral Health Prev. Dent., 2004, 2(1): 59-65

123. HANKEY G.I.

Monocytic leukaemia appearing as leukoerythroblastic anaemia: report of a case.
J. Oral Surg., 1963, 21: 440-443

124. HAUTE AUTORITE DE SANTE [en ligne]. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_721084/mycamine (consulté le 30/03/10)

125. HAUTE AUTORITE DE SANTE [en ligne]. Disponible sur : <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct-4574-triflucan.pdf> (consulté le 30/03/10)

126. HAUTE AUTORITE DE SANTE [en ligne]. Disponible sur :
<http://www.lactudentaire.com/actualite-79-utilisation-du-fluor-dans-la-prevention-de-la-carie-dentaire-avant-l-age-de-18ans-mise-au-point-de-la-has.htm> (consulté le 30/03/10)

127. HAZRA T.A., SHIPMAN B.

Dental problems in pediatric patients with head and neck tumors undergoing multiple modality therapy.

Med. Pediatr. Oncol., 1982, 10: 91-95

128. HEIMDAHL A., JOHNSON G., DANIELSSON K.H., et coll.

Oral conditions of patients with leukemia and severe aplastic anemia.

Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol., 1985, 60: 498-504

129. HEIMDAHL A., MATTSSON T., DAHLLÖF G.

The oral cavity as a port of entry for early infections in patients treated with bone marrow transplantation.

Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol., 1989, 68: 711-6

130. HEIMDAHL A., NORD C.E.

Oral infections in immunocompromised patients.

J. Clin. Periodontol., 1990, 17: 501-503

131. HERRMANN T., DÖRR W., KOY S.

Early loss of teeth after treatment for childhood leukemia.

Strahlenther. Onkol., 2004, 180(6): 371-4

132. HIGMAN M.A., VOGELSANG G.B.

Chronic graft versus host disease.

Br. J. Haematol., 2004, 125: 435-54

133. HOLMES S.

The oral complications of specific anticancer therapy.

Int. J. Nurs. Stud., 1991, 28: 343-360

134. HOLTGRAVE E.A., HEINZE F., HENZE G.

Die Bedeutung einer präventiven ZNS-Bestrahlung im Rahmen einer antineoplastischen Therapie im Kindersalter hinsichtlich dentogener und mandibulofazialer Spätschäden.

Fortschr. Kieferorthop., 1995, 56: 254-64

135. HONG C.H., DA FONSECA M.

Considerations in the Pediatric Population with Cancer.

Dent. Clin. North Am., 2008, 52(1): 155-81

136. HORWITZ M.E., SULLIVAN K.M.

Chronic graft-versus-host disease.

Blood Rev., 2006, 20: 15-27

137. HOU G.L., HUANG J.S., TSAI C.C.

Analysis of oral manifestations of leukaemia: a retrospective study.
Oral Dis., 1997, 3: 31-38

138. HSIAO M., SCHUBERT M., THORNQUIST M., et coll.

Oral manifestations of acute graft versus host disease (A-GVHD) following bone marrow transplantation.
J. Dent. Res., 1988, 67: 202

139. IBRECEVIC H., AL-JAME Q.

Ferric sulfate as pulpotomy agent in primary teeth : twenty month clinical follow-up.
J. Clin. Pediatr. Dent., 2000, 24(4): 269-72

140. JAFFE N., TOTH B.B., REID H.

Dental and maxillofacial abnormalities in long-term survivors of childhood cancer
Effects of treatment with chemotherapy and radiation to the head and neck.
Pediatrics, 1984, 73(6): 816-823

141. JANSMA J., VISSINK A., SPIJKERVELT F. K., et coll.

Protocol for the prevention and treatment of oral sequelae resulting from head and neck
radiation therapy.
Cancer, 1992, 70: 2171-2180

142. JONES L.R., TOTH B.B., KEENE H.J.

Effects of total body irradiation on salivary gland function and caries-associated oral
microflora in bone marrow transplant patients.
Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol., 1992, 73: 670-676

143. JOYSTON-BECHAL S.

Prevention of dental diseases following radiotherapy and chemotherapy.
Int. Dent. J., 1992, 42(1) : 47-53

144. KALIFA C., OBERLIN O., PEIN F.

Cancers de l'enfant.
Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 2008.- 378p.

145. KAMP A.

Neoplastic diseases in a pediatric population : a survey of the incidence of oral complications.
Ped. Dent., 1988, 10: 25-29

146. KAROLEWSKA E., KONOPKA T., PUPEK M.

Antibacterial potential of saliva in children with leukemia
Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod., 2008, 105(6): 739-74

147. KASTE S.C., HOPKINS K.P.

Micrognathia after radiation therapy for childhood facial tumors.
Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol., 1994, 77: 95-99

148. KASTE S.C., HOPKINS K.P., JONES D.

Dental abnormalities in children treated for acute lymphoblastic leukemia.
Leukemia, 1997, 11(6): 792-6

149. KATZ S.

The use of fluoride and chlorhexidine for the prevention of radiation caries.
J. Am. Dent. Assoc., 1982, 104: 164-170

150. KATZ J., PERETZ B.

Trismus in a 6 year old child: a manifestation of leukemia.
J. Clin. Pediatr. Dent., 2002, 26(4): 337-340

151. KENNEDY H.F., MORRISON D., TOMLINSON D., et coll.

Gingivitis and toothbrushes: potential roles in viridans streptococcal bacteraemia.
J. Infect., 2003, 46(1): 67-70

152. KENNY S.A.

Effect of two oral care protocols on the incidence of stomatitis in hematology patients.
Cancer Nurs., 1990, 13: 345-353

153. KINIRONS M.J., FLEMING P., BOYD D.

Dental caries experience of children in remission from acute lymphoblastic leukaemia in relation to the duration of treatment and the period of time in remission.
Int. J. Pediatr. Dent., 1995, 5(3): 169-172

154. KOLBINSON D. A., SCHUBERT M. M., FLOURNOY N. et coll.

Early oral changes following bone marrow transplantation.
Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol., 1988, 66: 130-138

155. LACOUR B., DESANDES E., MALLOL N.

Le Registre Lorrain des Cancers de l'Enfant
Résultats de 17 années d'enregistrement 1983-1999.
Vandoeuvre-lès-Nancy ; Registre lorrain des cancers de l'enfant, 2004.- 111p.

156. LANGSLET A., OLSEN I., LIE O., et coll.

Chlorhexidine treatment of oral candidiasis in seriously diseased children.
Acta Paediatr. Scand., 1974, 63: 809-811

157. LARK R.L., McNEIL S.A., VANDERHYDE K., et coll.

Risk factors for anaerobic bloodstream infections in bone marrow transplant recipients.
Clin. Infect. Dis., 2001, 33(3): 338-43

158. LARSON P.J., MIASKOWSKI C., MACPHAIL L., et coll.

The PRO-SELF Mouth Aware Program: an effective approach for reducing chemotherapy-induced mucositis.
Cancer Nurs., 1998, 21: 263-268

159. LAUTROU A.

Anatomie dentaire.2e Ed.
Paris : Masson, 1997.p-264.

160. LAWSON K.

Oral-dental concerns of the pediatric oncology patient.
Compr. Pediatr. Nurs., 1989, 12: 199-206

161. LE BRETON G.

Traité de sémiologie et clinique odonto-stomatologique.
Paris : CdP, 1997, 512 p.

162. LEE S.J., VOGELSANG G., FLOWERS M.E.

Chronic graft-versus-host disease.
Biol. Blood Marrow Transplant., 2003, 9: 215-33

163. LEVY-POLAK M.P., SEBELLIS P.O., POLACK N.L.

Incidence of oral complication and application of a preventive protocol in children with acute leukaemia.
Spec. Care Dent., 1998, 18(5): 189-193

164. LITTLE J.W., FALACE D.A., MILLER C.S., et coll.

Dental Management of the Medically Compromised Patient.
St Louis, Mo: Mosby, 2002.-p 332-416.

165. LLAMAS R., JIMENEZ-PLANAS A.

Taurodontism in premolars.
Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol., 1993, 75: 501-505

166. LOCATELLI F., UDERZO C., DINI G. et coll.

Graft versus host disease in children : the AIEOP-BMT group experience with cyclosporine-A.
Bone Marrow Transplant., 1993, 12: 627-633

167. LOCKHART P. B., SONIS S. T.

Relationship of oral complications to peripheral blood leukocyte and platelet counts in patients receiving cancer chemotherapy.
Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol., 1979, 48: 21-28

168. LOCKART P.B., LOVEN B., BRENNAN M.T., et coll.

The evidence base for the efficacy of antibiotic prophylaxis in dental practice.
J. Am. Dent. Assoc., 2007, 138(4): 458-74

169. LOGAN W.H.G., KRONFELD R.

Development of the human jaws and surrounding structures from birth to the age fifteen years.
JADA, 1933, 379-27

170. LOH A., O'HOY P., TRAN X., et coll.

Evidence-based assessment: evaluation of the formocresol versus ferric sulfate primary molar pulpotomy.

Pediatr. Dent., 2004, 26(5): 401-409

171. LOPES N.N.F, PETRILLI A.S., CARAN E.M.M. et coll.

Dental Abnormalities in Children Submitted to Antineoplastic Therapy.

J. Dent. Child., 2006, 73(3): 140-145

172. MAGUIRE A., CRAFT A.W., EVANS R.G. et coll.

The long-term effects on the dental condition of children surviving malignant disease.

Cancer, 1987, 60: 2570-2575

173. MAGUIRE A., WELBURY R.R.

Long-term effects of antineoplastic chemotherapy and radiotherapy on dental development.

Dent. Update, 1996, 23: 188-194

174. MAIN B.E., CALMAN K.C., FERGUSSON M.M.

The effect of cytotoxic therapy on saliva and oral flora.

Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol., 1984, 58: 545-8.

175. MAJORANA A., SCHUBERT M.M., PORTA F. and al.

Oral complications of pediatric hematopoietic cell transplantation: diagnosis and management.

Support. Care Cancer, 2000, 8: 353-365

176. MANSSON-RAHEMTULLA B., RAHEMTULLA F., WAHLIN Y.B.

Analyses of salivary components in leukaemia patients receiving chemotherapy.

Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol., 1992, 73: 35-46

177. MAREC-BERARD P., CHAUX-BODARD A.G., LAGRANGE H. et coll.

Long-term effects of chemotherapy on dental status in children treated for nephroblastoma.

Pediatr. Hematol. Oncol., 2005, 22: 581-588

178. MAREC-BERARD P., GORRY F., CHAUX-BODARD A.G. et coll.

Perturbations du développement dentaire chez des enfants traités par chimiothérapie.

Arch. Pédiatr., 2002, 9(11): 1212-1213

179. MARRON A., CARRATALA J., GONZALES-BARCA E., et coll.

Serious complications of bacteremia caused by *viridans streptococci* in neutropenic patients with cancer.

Clin. Infect. Dis., 2000, 31(5): 1126-30

180. MARTIN M.B., LI C.S., ROWLAND C.C.

Correlation of bone age, dental age, and chronological age in survivors of childhood Acute lymphoblastic leukaemia.

Int. J. Paediatr. Dent., 2008, 18(3): 217-23

181. MC GAW W.T., BELCH A.

Oral complications or acute leukemia. Prophylactic impact of a chlorhexidine mouth rinse regimes.

J. Oral Surg., 1985, 60: 275-280

182. MC GUIRE D.B.

Barriers and strategies in implementation of oral care standards for cancer patients.

Support. Care Cancer, 2003, 11: 435-441

183. MC KENNA S.J.

Leukemia.

Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod., 2000, 89(2): 137-9

184. MERAW S.J., REEVE C.M.

Dental considerations and treatment of the oncology patient receiving radiation therapy.

J. Am. Dent. Assoc., 1998, 129(2): 201-5

185. MEUNIER F., PAESMANS M., AUTIER P.

Value of antifungal prophylaxis with antifungal drugs against oropharyngeal candidiasis in cancer patients.

Oral Oncol. Eur. J. Cancer, 1994, 30B: 196-199

186. MICHELET M., DESMERY P., JUNI M., et coll.

Pronostic factors for high dose chemotherapy-induced oral mucositis with autologous peripheral blood stem-cell transplant: a single institutional experience.

Supportive Care in Cancer, 2004, 12: 390

187. MILLER M., KEARNEY N.

Oral care for patients with cancer: a review of the literature.

Cancer Nurs., 2001, 24: 241-254

188. MINICUCCI E.M., LOPES L.F., CROCCI A.J.

Dental abnormalities in children after chemotherapy treatment for acute lymphoblastic leukemia.

Leukemia Res., 2003, 27: 45-50

189. MORAND J.M.

Les soins dentaires chez l'enfant atteint de leucémie.

Inf. Dent., 1998, n° 1 : 23-28

190. MORTIER E.

La mucite, une stomatite de l'enfant atteint de cancer.

Inf. Dent., 1995, n° 35: 2119-23

191. MORTIER, E.

L'enfant atteint de cancer. Etat bucco-dentaire initial et étude des mucites dans un Service d'oncologie pédiatrique. -191f.

Thèse : Chirurgie dentaire : Nancy 1: 1994; 32

192. MOTTRAM D.R., REED C.

Comparative evaluation of patient information leaflets by pharmacists, doctors and the general public.

J. Clin. Pharm. Ther., 1997, 22(2): 127-134

193. MUELLER B.A., MILLHEIM E.T., FARRINGTON E.A.

Mucositis management practices for hospitalized patients: national survey results.

J. Pain Symptom. Manage, 1995, 10: 510-520

194. MURRAY J.J., SHAW L.

Classification and prevalence of enamel opacities in the human deciduous and permanent dentitions.

Arch. Oral Biol., 1979, 24:7-13

195. NAKAMURA S., HIROKI A., SHINOHARA M., et coll.

Oral involvement in chronic graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation.

Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Radiol. Endod., 1996, 82 : 556-63

196. NASIM V.S., SHETTY Y.R., HEDGE A.M.

Dental Health status in children with Acute Lymphoblastic Leukaemia

J. Clin. Pediatr. Dent., 2007, 31(3): 210-213

197. NASMAN M., BJORK O., SODERHALL S., et coll.

Disturbances in the oral cavity in pediatric long-term survivors after different forms of antineoplastic therapy.

Ped. Dent., 1994, 16: 217-223

198. NASMAN M., FORSBERG C.M., DAHLLÖF G.

Long-term dental development in children after treatment for malignant disease.

Eur. J. Orthod., 1997, 19: 151-159

199. NATIONAL CANCER INSTITUTE

Oral complications of chemotherapy and head/neck radiation [en ligne]. Disponible sur:

<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/supportivecare/oralcomplications/healthprofessional>.

(consulté le 30/03/10)

200. NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH

National Institutes of Health consensus development conference statement: oral complications of cancer therapies: diagnosis, prevention, and treatment.

JADA, 1989, 119: 179-83

201. NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH

Consensus development conference on oral complications of cancer therapies: diagnosis, prevention, and treatment.

NCI Monograph.9: NIH, 1990

202. NAWROCKI L.

Chimiothérapie anticancéreuse et croissance dentaire.
Thèse : Chirurgie dentaire : Lille : 1999

203. NAWROCKI L., LIBERSA P., LAMBILLIOTTE A.

Anomalies dentaires après chimiothérapie anticancéreuse.
Arch. Pediatr., 2001, 8(7): 754-6

204. NIKOSKELAINEN J.

Oral infections related to radiation and immunosuppressive therapy.
J. Clin. Periodontol., 1990, 17: 504-507

205. NUNN J.H., WELBURY R.R., GORDON P.H.

Dental caries and dental anomalies in children treated by chemotherapy for malignant Disease : a study in the north of England.
Int. J. Paediatr. Dent., 1991, 1(3): 131-135

206. OKAMOTO G. U., DUPERON D. F.

Bleeding control after extractions in a patient with aplastic anemia during bone marrow transplantation: report of case.
J. Dent. Child., 1989, 56: 50-55

207. OKAMOTO K., HIRAL S., HONMA M.

Extensive leukemic cell infiltration into skeletal muscles.
Muscle Nerve, 1996, 19: 1052-4

208. OLIFF A., BLEYER W. A., POPLACK D. G.

Methotrexate-induced oral mucositis and salivary methotrexate concentrations.
Cancer Chemother. Pharmacol., 1979, 2 : 225-226

209. OTMANI N., MSEFER ALAOUI F.

Complication et séquelles de la radiothérapie des voies aéro-digestives supérieures chez l'enfant.

J. Odonto-Stomatol. Pédiatr., 2005, 12(2) : 107-114

210. OTMANI N., NACHEF M.N., MSEFER ALAOUI F.

Prise en charge bucco-dentaire de l'enfant atteint de leucémie aigüe.
Rev. Odonto-Stomatol., 2004, 33: 17-27

211. PAGNON C.

Les conséquences bucco-dentaires chez les enfants traités pour hémopathie maligne. -122f.
Thèse : Chirurgie dentaire : Reims : 2003 ; 0031

212. PAJARI U., LARMAS M., LANNING M.

Caries incidence and prevalence in children receiving antineoplastic therapy.
Caries Res., 1988, 22: 318-320

213. PAJARI U., LANNING M., LARMAS M.

Prevalence and location of enamel opacities in children after anti-neoplastic therapy.
Community Dent. Oral Epidemiol., 1988, 16: 222-6

214. PAJARI U., LANNING M.

Developmental defects of teeth in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia are related to the therapy and age at diagnosis.
Med. Pediatr. Oncol., 1995, 24(5): 310-4

215. PAJARI U., OLLILA P., LANNING M.

Incidence of dental caries in children with acute lymphoblastic leukemia is related to the therapy used.
ASCD J. Dent. Child, 1995, 62(5): 349-52

216. PAJARI U., YLINIEMI R., MOTTONEN M.

The risk of dental caries in childhood cancer is not high if the teeth are caries-free at diagnosis.
Pediatr. Hematol. Oncol., 2001, 18(3) : 181-185

217. PAULINO A.C., SIMON J.H., ZHEN W., et coll.

Long-term effects in children treated with radiotherapy for head and neck rhabdomyosarcoma.
Int. J. Radiation Oncology, 2000, 48(5): 1489-95

218. PESSION A., LOCATELLI F., ZECCA M.

Cyclosporine-A as GVHD prophylaxis in allogeneic BMT for childhood acute leukemia.
Bone Marrow Transplant., 1998, 21: 50-52

219. PEREIRA PINTO L., DE SOUZA L.B., GORDON-NUNEZ M.A. et coll.

Prevention of oral lesions in children with acute lymphoblastic leukemia.
Int. J. Pediatric Otorhinolaryngol., 2006, 70(11): 1847-1851

220. PETERS E., MONOPOLI M., WOO S.B. et coll.

Assessment of the need for treatment of postendodontic asymptomatic periapical radiolucencies in bone marrow transplant recipients.
Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol., 1993, 76(1): 45-48

221. PETERSON D.E., SONIS S. T.

Oral complications of cancer chemotherapy: present status and future studies.
Cancer Treat. Rep., 1982, 66(6): 1251-6

222. PETERSON D.E.

Pretreatment Strategies for Infection Prevention in Chemotherapy Patients.
NCI Monogr., 1990, 9: 61-71

223. PIETROKOUSKI J., MENEZEL J.

Tooth dwarfism and root underdevelopment following irradiation.
Oral Surg., 1966, 22: 95-99

224. PIETTE E., GOLBERG M.

La dent normale et pathologique.
Bruxelles: De Boeck Université, 2001.- 392p.

225. PINDBORG J.J.

Pathology of the Dental Hard Tissue.
Philadelphia: WB Saunders, 1970.-p 43.

226. PLANQUAIS E.

Manifestations et prise en charge bucco-dentaire des enfants atteints de leucémie aiguë lymphoblastique : étude clinique en milieu hospitalier. – 130p.
Thèse : Chirurgie dentaire : Bordeaux 2: 2005; n°15

227. POE S.S., LARSON E., MC GUIRE D., et coll.

A national survey of infection prevention practices on bone marrow transplant units.
Oncol. Nurs. Forum, 1994, 21: 1687-1694

228. PURDELL-LEWIS D.J., STALMAN M.S., LEENW J.A.

Long-term results of chemotherapy on the developing dentition: caries risk and developmental aspects.
Community Dent. Oral. Epidemiol., 1988, 16: 68-71

229. RABER-DURLACHER J.E., WEIJL N.I., ABU SARIS M., et coll.

Oral mucositis in patients treated with chemotherapy for solid tumors : a retrospective analysis of 150 cases.
Support. Care Cancer, 2000, 8: 366-371

230. RAJA ZARINA R.S., NIK-HUSSEIN N.N.

Dental abnormalities of a long-term survivor of a childhood hematological malignancy
Literature review and report of a case.
J. Clin. Pediatr. Dent., 2005, 29(2): 167-174

231. RANSIER A., EPSTEIN J.B., LUNN R., et coll.

A combined analysis of a toothbrush, foam brush and a chlorhexidine-soaked foam brush in maintaining oral hygiene.
Canc. Nurs., 1995, 18(5): 393-6

232. RAPOPORT A.P., MILLER WATELET L.F., LINDER T., et coll.

Analysis of factors that correlate with mucositis in recipients of autologous and allogeneic stem cell transplants.
J. Clin. Oncol., 1999, 17(8) : 2446-53

233. ROCHE Y.

Chirurgie dentaire et patients à risque.
Paris : Flammarion, 1996.-p 453-472.

234. ROSENBERG S.W., KOLODNEY H., WONG J.W.

Altered dental root development in long-term survivors of pediatric acute Lymphoblastic Leukemia.
Cancer 1987, 59: 1640-1648

235. ROSENBERG S. W.

Oral care of chemotherapy patients.
Dent. Clin. North Am., 1990, 34: 239-250

236. ROYAL COLLEGE OF NURSING

UKCCSG-PONF Mouth Care for Children and Young People with Cancer: Evidence-based Guidelines. Guideline report. Version 1.0 (updated 2006 Feb) [en ligne]. Disponible sur: http://www2.rcn.org.uk/cyp/forums/rcn_professional_forums/oncology/publications (consulté le 30/03/10)

237. RUTKAUSKAS J.S., DAVIS J.W.

Effects of chlorhexidine during immunosuppressive chemotherapy.
Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol., 1993, 76: 441-448

238. SADLER G.R., OBERLE-EDWARDS L., FAROOZI A.

Oral sequelae of chemotherapy: an important teaching opportunity for oncology health care providers and their patients.
Support. Care Cancer, 2000, 8: 209-214

239. SALAGNAC J.M.

Impact of radiation and antimitotic chemotherapy on the teeth: a propose of 3 cases.
Rev. Stomatol. Chir. Maxillofac., 1989, 90(5): 320-324

240. SALAGNAC J.M., LEGUILLOU-NEGREA A., MECHINAUD F. et coll.

Incidence des chimiothérapies antimitotiques sur la dentition: à propos de 71 observations.
Rev. Stomatol. Chir. Maxillofac., 1996, 4: 229-40

241. SAMSON J., ROSSIER S., CARREL J.P.

Hémopathies et médecine buccale.
Réalités clin., 1999, 10(3) : 407-429

242. SANDERS J.E.

Bone marrow transplantation for pediatric leukemia.
Pediatr. Ann., 1991, 20: 671-76

243. SANDERS J. E.

Bone marrow transplantation for pediatric malignancies.
Ped. Clin. N. Am., 1997, 44: 1005-1020

244. SAVOLDI E., ROLFI A., MAJORANA A. et coll.

Aspetti odontostomatologici in pazienti trapiantati di fegato in età pediatrica.
Minerva Stomatol., 1997, 46: 73-77

245. SCARADAVOU A., HELLER G., SKLAR C.A., et coll.

Second malignant neoplasms in long-term survivors of childhood rhabdomyosarcoma.
Cancer, 1995, 76(10): 1860-7

246. SCHIFFER C.A., ANDERSON K.C., BENNETT C.L et coll.

Platelet transfusion for patients with cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology.
J. Clin. Oncol., 2001, 19(5): 1519-1538

247. SCHUBERT M. M., SULLIVAN K. M., IZUTSU K. T. et coll.

Oral Complications of Cancer Chemotherapy
Boston: Peterson, 1983.-p 93-112.

248. SCHUBERT M.M., SULLIVAN K.M., MORTON T.H., et coll.

Oral manifestations of chronic graft-versus-host-disease.
Arch. Intern. Med., 1984, 144: 1591-1595

249. SCHUBERT M. M., SULLIVAN K. M., TRUELOVE E. L.

Head and Neck Management of the Cancer Patient
Boston: Peterson, 1986.-p 401-27

250. SCHUBERT M.M., SULLIVAN K.M.

Recognition, incidence, and management of oral graft-versus-host disease. Consensus Development Conference on Oral Complications of Cancer Therapies: Diagnosis, Prevention and treatment.
NCI Monogr.9, 1990, 9: 135-143

251. SCHUBERT M.M., PETERSON D.E., FLOURNOY N. et coll.

Oral and pharyngeal herpes simplex virus infection after allogenic bone marrow transplantation: analysis of factors associated with infection.
Oral Surg. Oral med. Oral Pathol., 1990, 70: 286-293

252. SCHUBERT M.M., EPSTEIN J.B, PETERSON D.E.

Pharmacology and Therapeutics for Dentistry. 4th ed.
St Louis Mo: Mosby-Year Book Inc., 1998.-p 644-655

253. SCHUBERT M.M., PETERSON D.E., LLOYD M.E.

Hematopoietic Cell Transplantation.2nd ed.
Malden, Mass : Blackwell Science, Inc. : 1999.-p 751-764.

254. SCULLY C., EPSTEIN J. B.

Oral health care for the cancer patient.
Eur. J. Cancer, Oral Oncol, 1996, 32B: 281-292

255. SCULLY C., SONIS S., DIZ P.D.

Oral mucositis.

Oral Dis., 2006, 12(3): 229-41

256. SEMBA S.E., MEALY B.L., HALLMON W.W.

Dentistry and the cancer patient: Part 2: Oral health management of the chemotherapy patient.

Compend., 1994, 15: 1378-1387

257. SEMPLE C.J., MC GOWAN B.

Need for appropriate written information for patients, with particular reference to head and neck cancer.

J. Clin. Nurs., 2002, 11: 585-593

258. SEPET E., AYTEPE Z., GULHAN OZERKAN A.

Acute lymphoblastic leukemia: dental health of children in maintenance therapy.

J. Clin. Pediatr. Dent., 1998, 22(3): 257-260

259. SETO B.G., KIM M., WOLINSKY L., et coll.

Oral mucositis in patients undergoing bone marrow transplantation.

Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol., 1985, 60: 493-497

260. SHAPIRA J., AKER M., NAGLER A. et coll.

Teething and acute graft versus host disease : a clinical observation.

J. Clin. Ped. Dent., 1996, 20: 159-160

261. SHELLER B., WILLIAMS S.

Orthodontic management of patients with hematologic malignancies.

Am. J. Orthod. Dentofac. Orthop., 1996, 109(6): 575-80

262. SILVERMANN S.

Oral Defenses and Compromises: An Overview.

NCI Monogr., 1990, 9: 17-19

263. SIMON A.R., ROBERTS M.W.

Management of oral complications associated with cancer therapy in pediatric patients.

J. Dent. Child., 1991, 58(5): 384-389

264. SIXOU J.L., DE MEDERIOS-BATISTA O., GANDEMER V. et coll.

The effect of chemotherapy on the supragingival plaque of pediatric cancer patients.

Oral Oncol., 1998, 34(6): 476-83

265. SOLHEIM H., ERIKSEN H.M., NORDBØ H.

Chemical plaque control and extrinsic discoloration of teeth.

Acta Odontol. Scand., 1980, 38 : 303-309

266. SOMMELET D., CLAVEL J., LACOUR B.

Epidémiologie des cancers de l'enfant.

Paris: Springer, 2009.- 371p.

267. SONIS A.L., SONIS S.T.

Oral complications of cancer chemotherapy in pediatric patients.
J. Pedod., 1979, 3: 122-128

268. SONIS S., KUNZ A.

Impact of improved dental services on the frequency of oral complications of cancer therapy for patients with non-head-and-neck malignancies.
Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol., 1988, 65: 19-22

269. SONIS A. L., TARBELL N., VALACHOVIC R. W. et coll.

Dentofacial development in long-term survivors of acute lymphoblastic leukemia: a comparison of three treatment modalities.

Cancer, 1990, 66: 2645-2652

270. SONIS S., CLARK J.

Prevention and management of oral mucositis induced by antineoplastic therapy.
Oncol., 1991, 5(12): 11-18

271. SONIS A.L., WABER D.P., SALLAN S.

The oral health of long-term survivors of acute lymphoblastic leukaemia: a comparaison of three treatment modalities.

Eur. J. Cancer B Oral Oncol., 1995, 31B(4): 250-252

272. SONIS S.T.

Mucositis as a biological process: a new hypothesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity.

Oral Oncology, 1998, 34: 39-43

273. SONIS S.T., ELTING L.S., KEEFE D. et coll.

Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury.

Cancer, 2004, 100: 1995-2025

274. STAFFILENO H., REEDER L.

Oral, dental and supportive care in the cancer patient.

Cancer Treat. Res., 2003, 114: 353-70

275. STEVENS M.C., MAHLER H., PARKES S.

The health status of adult survivors of cancer in childhood.

Eur. J. Cancer, 1998, 34(5): 694-8

276. STOKMAN M.A., SPIJKERVELT F.K., BOEZEN H.M.

Prevention of oral mucositis in cancer patients treated with chemotherapy or radiotherapy.

J. Dent. Res., 2006, 85: 690-700

277. SUCKLING G.W., BROWN R.H., HERBISON G.P.

The prevalence of development defects of enamel in 696 nine year old New Zealand children participating in a health and development study.

Community Dental Health, 1985, 2: 303-313

278. SZPIRGLAS H., LACOSTE J. P.

Manifestations buccales des hémopathies
EMC, Stomatologie, 22-050-A-10, 1994

279. TANG Y., XU X., SONG H.

Long-Term Outcome of Childhood Acute Lymphoblastic Leukaemia Treated in China.
Pediatr. Blood Cancer, 2008, 51: 380-386

280. TAYLOR T.L.

Nystatin prophylaxis in immunocompromised children.
Ann. Pharmacother., 1996, 30: 534-535

281. TEWOGBADE A., FITZGERALD K., PRACHYL D.

Attitudes and practices of nurses on a paediatric cancer and stem cell transplant ward:
Adaptation of an oral care protocol.
Spec. Care Dent., 2008, 28(1): 12-8

282. THIEBAUT A.

Prévention des infections fongiques en hématologie.
Hématologie, 2005, 11 : 14-23

283. THOMASON J.M., SEYMOUR R.A., RICE N.

The prevalence and severity of cyclosporin and nifedipine-induced hyperplasia.
J. Clin. Periodontol., 1993, 20: 37-40

284. TOTH B. B., MARTIN J. W., FLEMMING T. J.

Oral complications associated with cancer therapy.
J. Clin. Periodontol., 1990, 17: 508-515

285. TOTH B.B., MARTIN J.W., FLEMING T.J.

Oral and dental care associated with cancer therapy.
Cancer Bull., 1991, 43: 397-402

286. TREISTER N.S., WOO S.B., O'HOLLERAN E.W., et coll.

Oral chronic graft-versus-host disease in pediatric patients after hematopoietic stem cell transplantation.
Biol. Bone Marrow Transplant., 2005, 11: 721-31

287. UDERZO C., FRASCHINI D., BALDUZZI S., et coll.

Long-term effects of bone marrow transplantation on dental status in children with leukaemia.
Bone Marrow Transplant., 1997, 20: 865-869

288. VILAVLANCA J.G., STEINER M., KERSEY J. et coll.

The clinical spectrum of infections with *viridans streptococci* in bone marrow transplant patients.
Bone Marrow Transplant., 1990, 5: 387-393

289. WAHLIN Y.B.

Effects of chlorhexidine mouthrinse on oral health in patients with acute leukemia.
Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol., 1989, 68: 279-287

290. WANNENMACHER, A.

Suivi bucco-dentaire dans un service d'oncologie pédiatrique (mise en place d'un Protocole d'hygiène). -210 f.
Thèse : Chirurgie dentaire : Nancy 1: 1997; 26

291. WARDLEY A.M., JAYSON G.C., SWINDELL R., et coll.

Prospective evaluation of oral mucositis in patients receiving myeloablative conditioning regimens and haemopoietic progenitor rescue.
Br. J. Haematol., 2000, 110 (2): 292-299

292. WEISMAN S.J., SCOOPP F.J., JOHNSON G.M., et coll.

Septicaemia in pediatric oncology patients: the significance of *viridans streptococcal* infections.
J. Clin. Oncol., 1990, 8(3): 453-459

293. WELBURY R.R., CRAFT A.W., MURRAY J.J.

Dental health of survivors of malignant disease
Arch. Dis. Child., 1984, 59: 1186-1187

294. WEYMAN J.

The effect of irradiation on developing teeth.
Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol., 1968, 25: 623-629

295. WIESNER D.D.

Prophylaxe der Karies vor und nach Knochenmarktransplantation.
Med. Diss. Basel, 1995

296. WILLIAMS C., WHITEHOUSE J.M., LISTER T.A., et coll.

Oral anticandidal prophylaxis in patients undergoing chemotherapy for acute leukemia.
Med. Pediatr. Oncol., 1977, 3: 275-280

297. WILLIAMS S.A., DUGGAN M.B., BAILEY C.C.

Jaw involvement in acute lymphoblastic leukaemia.
Br. Dent. J., 1983, 155: 164-166

298. WINGARD J.R.

Infectious and noninfectious systemic consequences.
Natl. Cancer Inst. Monogr. 9, 1990, 21-26

299. WOO S. B., LEE S. J., SCHUBERT M. M.

Graft-vs.-host disease.
Crit. Rev. Oral Biol. Med., 1997, 8: 201-216

**300. WORKING PARTY OF THE BRITISH SOCIETY FOR
ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY**

Antifungal drug chemotherapy. Antifungal drug susceptibility testing.
J. Antimicrobial Chemother., 1995, 36: 899-909

301. WORTHINGTON H. V., CLARKSON J. E., EDEN O. B.

Interventions for treating oral mucositis for patients with cancer receiving treatment.
Cochrane Database Syst. Rev., 2003(3), CD000978

302. WORTHINGTON H. V., CLARKSON J. E., EDEN O. B.

Interventions for treating oral candidiasis for patients with cancer receiving treatment.
Cochrane Database Syst. Rev., 2002(3), CD003807

303. WORTHINGTON H.V., CLARKSON J.E., EDEN O.B.

Interventions for preventing oral candidiasis for patients with cancer receiving treatment.
Cochrane Database Syst. Rev., 2004(4), CD003807

304. WRIGHT W.E., HALLER J.M., HARLOW S.A., et coll.

An oral disease prevention program for patients receiving radiation and chemotherapy.
J. Am. Dent. Assoc., 1985, 110: 43-47

305. YEAGER K.A., WEBSTER J., CRAIN M. et coll.

Implementation of an oral care standard for leukemia and transplant patients.
Cancer, 2000, 23: 40-47

SION (Mélanie).- L'enfant leucémique : prise en charge médicale et aspects bucco-dentaires.

Thèse : Chir.-Dent. : Nancy I : 2010 : 143 f.

Mots clés : Leucémie
 Odontologie pédiatrique
 Complications orales
 Prévention bucco-dentaire

SION (Mélanie).- L'enfant leucémique : prise en charge médicale et aspects bucco-dentaires.

Thèse : Chir.-Dent. : Nancy I : 2010

La leucémie est le cancer le plus fréquent chez l'enfant. La chimiothérapie a permis d'améliorer la survie de ces petits patients. Cependant, les complications orales sont fréquentes chez l'enfant atteint de leucémie aiguë. La prise en charge bucco-dentaire nécessite une prise en charge globale, en collaboration avec l'onco-pédiatre. Le rôle du chirurgien-dentiste est de suivre sur le long terme les enfants malades, ainsi que de sensibiliser le personnel soignant à l'importance du dépistage et du suivi bucco-dentaire lors des traitements. Une évaluation bucco-dentaire avant le début du traitement s'avère nécessaire pour prévenir et limiter ces complications. Le chirurgien-dentiste établira une stratégie de soins dentaires en fonction des cures de chimiothérapie, ainsi qu'un suivi régulier pour diagnostiquer les rechutes. Enfin, l'enfant guéri ou en rémission devra avoir une denture en bon état lui permettant une mastication normale et lui donnant un aspect esthétique satisfaisant.

JURY

Pr C. STRAZIELLE	Professeur des Universités	Président
Dr D. DESPREZ-DROZ	Maître de Conférences des Universités	Juge
Pr P. CHASTAGNER	Professeur de Pédiatrie	Juge
Dr A. SABATIER	Assistant Hospitalier Universitaire	Juge

Adresse de l'auteur :

Mélanie SION
6 rue des Cordeliers
54 000 NANCY



Jury : Président : C.STRAZIELLE – Professeur des Universités
Juges : D.DESPREZ-DROZ – Maître de Conférence des Universités
A. SABATIER – Assistant Hospitalier Universitaire
P. CHASTAGNER – Professeur en Pédiatrie

Thèse pour obtenir le diplôme D'Etat de Docteur en Chirurgie Dentaire

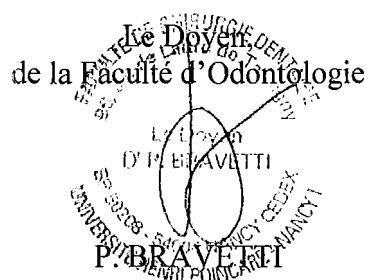
Présentée par: **Mademoiselle SION, Mélanie, Marie**

né(e) à: **NANCY (Meurthe-et-Moselle)** le **24 juin 1982**

et ayant pour titre : «**L'enfant leucémique : prise en charge médicale et aspects bucco-dentaires.**»

Le Président du jury,

C.STRAZIELLE



Autorise à soutenir et imprimer la thèse **3232**

NANCY, le **12.03.2010**

Le Président de l'Université Henri Poincaré, Nancy-1

J-P. FINANCE

Pour le Président
et par Présélection,
Le Vice-Président du Conseil
des Etudes et de la Vie Universitaire,

C. CAPDEVILLE ATKINSON