

ANNEE 2023

2023-TOU3-3040

THESE

POUR LE DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE
DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement
par

Anaïs GALIBY

Le 22 Mai 2023

**ENFANTS ATTEINTS DE LEUCÉMIES AIGUES : QUELS
CONSEILS BUCCO DENTAIRES LEUR DONNER ?**

Directrice de thèse : Dr Marie-Cécile VALERA

JURY

Président : Pr Frédéric VAYSSE

1^{er} Assesseur : Dr Marie-Cécile VALERA

2^e Assesseur : Dr Mathieu MARTY

3^e Assesseur : Dr Géromine FOURNIER





**Faculté de santé
Département d'Odontologie**



➔ **DIRECTION**

Doyen de la Faculté de Santé

M. Philippe POMAR

Vice Doyenne de la Faculté de Santé

Directrice du Département d'Odontologie

Mme Sara DALICIEUX-LAURENCIN

Directeurs Adjoints

Mme Sarah COUSTY

M. Florent DESTRUHAUT

Directrice Administrative

Mme Muriel VERDAGUER

Présidente du Comité Scientifique

Mme Cathy NABET

➔ **HONORARIAT**

Doyens honoraires

M. Jean LAGARRIGUE +

M. Jean-Philippe LODTER +

M. Gérard PALOUDIER

M. Michel SIXOU

M. Henri SOULET

Chargés de mission

M. Karim NASR (*Innovation Pédagogique*)

M. Olivier HAMEL (*Maillage Territorial*)

M. Franck DIEMER (*Formation Continue*)

M. Philippe KEMOUN (*Stratégie Immobilière*)

M. Paul MONSARRAT (*Intelligence Artificielle*)

➔ **PERSONNEL ENSEIGNANT**

Section CNU 56 : Développement, Croissance et Prévention

56.01 ODONTOLOGIE PEDIATRIQUE et ORTHOPEDIE DENTO-FACIALE (Mme Isabelle BAILLEUL-FORESTIER)

ODONTOLOGIE PEDIATRIQUE

Professeurs d'Université : Mme Isabelle BAILLEUL-FORESTIER, M. Frédéric VAYSSE

Maîtres de Conférences : Mme Emmanuelle NOIRRIT-ESCLASSAN, Mme Marie- Cécile VALERA, M. Mathieu MARTY

Assistants : Mme Anne GICQUEL, M. Robin BENETAH

Adjoints d'Enseignement : M. Sébastien DOMINE, M. Mathieu TESTE, M. Daniel BANDON

ORTHOPEDIE DENTO-FACIALE

Maîtres de Conférences : M. Pascal BARON, M. Maxime ROTENBERG

Assistants : M. Vincent VIDAL-ROSSET, Mme Carole VARGAS JOULIA

Adjoints d'Enseignement : Mme. Isabelle ARAGON

56.02 PRÉVENTION, ÉPIDÉMIOLOGIE, ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, ODONTOLOGIE LÉGALE (Mme NABET Catherine)

Professeurs d'Université : M. Michel SIXOU, Mme Catherine NABET, M. Olivier HAMEL, M. Jean-Noël VERGNES

Assistante : Mme Géromine FOURNIER

Adjoints d'Enseignement : M. Alain DURAND, Mlle. Sacha BARON, M. Romain LAGARD, M. Jean-Philippe GATIGNOL

Mme Carole KANJ, Mme Mylène VINCENT-BERTHOUMIEUX, M. Christophe BEDOS

Section CNU 57 : Chirurgie Orale, Parodontologie, Biologie Orale

57.01 CHIRURGIE ORALE, PARODONTOLOGIE, BIOLOGIE ORALE (M. Philippe KEMOUN)

PARODONTOLOGIE

Maîtres de Conférences : Mme Sara LAURENCIN- DALICIEUX, Mme Alexia VINEL, Mme. Charlotte THOMAS

Assistants : M. Joffrey DURAN, M. Antoine AL HALABI

Adjoints d'Enseignement : M. Loïc CALVO, M. Christophe LAFFORGUE, M. Antoine SANCIER, M. Ronan BARRE ,

Mme Myriam KADDECH, M. Mathieu RIMBERT,

CHIRURGIE ORALE

Professeur d'Université : Mme Sarah COUSTY
Maîtres de Conférences : M. Philippe CAMPAN, M. Bruno COURTOIS
Assistants : M. Clément CAMBRONNE, M. Antoine DUBUC
Adjoints d'Enseignement : M. Gabriel FAUXPOINT, M. Arnaud L'HOMME, Mme Marie-Pierre LABADIE, M. Luc RAYNALDY, M. Jérôme SALEFRANQUE,

BIOLOGIE ORALE

Professeurs d'Université : M. Philippe KEMOUN, M. Vincent BLASCO-BAQUE
Maîtres de Conférences : M. Pierre-Pascal POULET, M. Matthieu MINTY
Assistants : Mme Chiara CECCHIN-ALBERTONI, M. Maxime LUIS, Mme Valentine BAYLET GALY-CASSIT, Mme Sylvie LE
Adjoints d'Enseignement : M. Mathieu FRANC, M. Hugo BARRAGUE, Mme Inessa TIMOFEEVA-JOSSINET

Section CNU 58 : Réhabilitation Orale

58.01 DENTISTERIE RESTAURATRICE, ENDODONTIE, PROTHESES, FONCTIONS-DYSFONCTIONS, IMAGERIE, BIOMATERIAUX (M. Franck DIEMER)

DENTISTERIE RESTAURATRICE, ENDODONTIE

Professeur d'Université : M. Franck DIEMER
Maîtres de Conférences : M. Philippe GUIGNES, Mme Marie GURGEL-GEORGELIN, Mme Delphine MARET-COMTESSE
Assistants : M. Ludovic PELLETIER, Mme Laura PASCALIN, M. Thibault DECAMPS
M. Nicolas ALAUX, M. Vincent SUAREZ, M. Loris BOIVIN
Adjoints d'Enseignement : M. Eric BALGUERIE, M. Jean-Philippe MALLET, M. Rami HAMDAN, M. Romain DUCASSE, Mme Lucie RAPP

PROTHÈSES

Professeurs d'Université : M. Philippe POMAR, M. Florent DESTRUHAUT,
M. Rémi ESCLASSAN, M. Antoine GALIBOURG,
Maîtres de Conférences : Mme Margaux BROUTIN, Mme Coralie BATAILLE, Mme Mathilde HOURSET, Mme Constance CUNY
Assistants : M. Anthony LEBON
Adjoints d'Enseignement : M. Christophe GHRENASSIA, Mme Marie-Hélène LACOSTE-FERRE, M. Olivier LE GAC, M. Jean-Claude COMBADAZOU, M. Bertrand ARCAUTE, M. Fabien LEMAGNER, M. Eric SOLYOM, M. Michel KNAFO, M. Victor EMONET-DENAND, M. Thierry DENIS, M. Thibault YAGUE

FONCTIONS-DYSFONCTIONS, IMAGERIE, BIOMATERIAUX

Professeur d'Université : Mr. Paul MONSARRAT
Maîtres de Conférences : Mme Sabine JONJOT, M. Karim NASR, M. Thibault CANCEILL
Assistants : M. Julien DELRIEU, M. Paul PAGES, M. Olivier DENEY
Adjoints d'Enseignement : Mme Sylvie MAGNE, M. Thierry VERGÉ, M. Damien OSTROWSKI

Mise à jour pour le 02 Mai 2023

Au président du jury,

Pr Frédéric VAYSSE

- Professeur des Universités, Praticien Hospitalier d'Odontologie,
- Lauréat de l'Université Paul Sabatier.

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse, et je vous en suis reconnaissante. Je tiens à vous remercier pour la qualité de votre enseignement en odontologie pédiatrique et de votre encadrement en clinique lors de mon externat à Rangueil. Je vous prie de croire en la sincérité de ma reconnaissance et de mon plus profond respect.

À ma directrice de thèse,

Dr Marie-Cécile VALERA

- Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier d'Odontologie,
- Docteur en Chirurgie Dentaire,
- Docteur de l'université Paul Sabatier – Spécialité : Physiopathologie cellulaire, moléculaire et intégrée,
- Master 2 recherche, mention Physiologie cellulaire intégrée,
- Lauréate de l'Université Paul Sabatier,
- Habilitation à Diriger des Recherches (H.D.R.).

C'est un grand honneur d'avoir été sous votre direction pour la rédaction de cette thèse.

Je vous remercie pour la confiance que vous m'avez accordée en me confiant ce sujet ainsi que pour votre disponibilité et vos précieux conseils. Vous avez été d'un grand soutien et d'une grande bienveillance tout au long de ce projet.

Je vous remercie également d'avoir encadré mes débuts en odontologie pédiatrique et de m'avoir transmis une partie de vos connaissances lors de mon cursus universitaire.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de toute mon estime, ma sympathie et mes remerciements.

Au membre de mon jury,

Dr Mathieu MARTY

- Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier d'Odontologie,
- Docteur en Chirurgie Dentaire,
- CES de Chirurgie Dentaire Odontologie Pédiatrique et Prévention,
- CES de Physiopathologie et diagnostic des dysmorphies cranio-faciales,
- Master 2 Sciences de l'éducation Université Paul VALERY Montpellier 3,
- Doctorat en Sciences de l'éducation Université Paul VALERY Montpellier 3.

Je suis très reconnaissante de votre présence à mon jury de thèse. Je vous remercie pour vos qualités humaines et cliniques dans le service d'odontologie qui ont su me guider jusqu'à ce jour.

Merci pour votre bonne humeur et votre humour lors des vacations d'odontologie pédiatrique en clinique ou à l'hôpital des enfants. Je ne l'oublierai pas.

Soyez assuré de ma considération et de mon plus profond respect.

Au membre de mon jury,

Dr Géromine FOURNIER

- Assistante Hospitalo-Universitaire d'Odontologie
- Docteur en Chirurgie Dentaire,
- Master 1 Bio santé
- Master 2 Anthropobiologie intégrative
- Lauréate de l'Université Paul Sabatier
- DU Odontologie légale et éthique
- DU Méthode et pratique en identification oro-faciale
- Membre du Collège National des Chirurgiens-Dentistes Universitaires en santé publique
- Membre de l'Association Française d'Identification Odontologie(AFIO) et de l'Unité d'Identification Odontologique (UIO)

Merci d'avoir accepté de siéger sans hésitation dans ce jury de thèse.

Vos connaissances, votre pédagogie et votre bienveillance à l'égard des étudiants sont de précieux atouts pour notre faculté !

Je vous remercie particulièrement pour les 2 années d'encadrement au service clinique de l'Hôtel-Dieu. Mon apprentissage n'aurait pas été le même sans vous. Merci pour votre disponibilité et votre sympathie tout au long de mon cursus. Je ne vous oublierai pas.

Je vous prie de croire en la sincérité de ma reconnaissance et de mon plus profond respect.

REMERCIEMENTS

À mes parents, qui m'ont toujours épaulé, soutenu et accompagné depuis petite et ce jusqu'à aujourd'hui. Merci d'avoir toujours été là pour moi et de m'avoir poussé chaque jour à accomplir pleins de jolies choses. Même quand 8000 km nous séparaient ! Je vous dois ma réussite. Je vous aime.

À Estelle, ma « tetelle » ! Les mots me manquent pour décrire à quel point je suis reconnaissante de t'avoir dans ma vie. Je ne serai jamais devenue la jeune femme que je suis aujourd'hui sans toi. Merci pour tout l'amour que tu m'as donné et que tu me donnes encore.

À ma mamie « Médouze », et à mon papy qui me manque. Merci tout simplement pour l'amour que vous m'avez donné.

À mon frère et à ma sœur, pour tous les bons moments qu'on a vécu et qu'on vivra encore et encore. J'espère vous rendre fiers.

À Marvin, qui me pousse chaque jour à me dépasser. Ton courage et ta détermination m'impressionnent et m'inspirent au quotidien. Merci d'être à mes côtés. Je vous souhaite que le meilleur !

À Sarah, mon âme sœur, pour tous ces moments de bonheur qu'on partage depuis le lycée. Merci de toujours m'écouter, de me supporter, et de m'accompagner dans chaque étape de ma vie. Je sais que je pourrais toujours compter sur toi.

À mes piliers de vie, Stéphanie, Alexia P., Coralie, Alexia R., Méryl, Kénaël, Alexandra, Alan, Carl, Livia, Camille. Merci infiniment pour tous ces fous rires et ces moments passés qui me sont chers. Vous êtes la famille que j'ai choisi.

À Momo, mon binôme ! Ces études n'auraient absolument pas eu la même saveur sans toi. J'ai arrêté de compter les fous rires qu'on a eu dans le service et en cours. Merci de m'avoir choisie comme binôme, tu le seras pour toujours dans mon cœur !

À mes amis de la fac, que je n'oublierai jamais !

Cassandra, Aurore, Aude, Anna-Lou et Cyrielle, mes copines d'amouuur, qui me font vivre des moments géniaux depuis 2017. Je n'oublierai pas le camping en Aveyron, le séjour à Palma, les fous rires à Hôtel-Dieu ou encore cette ADF de folie qu'on a vécu. Merci pour votre amitié de tous les jours, je vous aime mes futures consœurs.

Antho, merci pour ton extrême patience et ta bienveillance. Je n'oublierai pas toutes ces heures passées à la cafet' et dans le L9 ! Et merci à Anissa pour avoir rayonné de ta bonne humeur et de ta folie dans tout l'HD.

À toutes les personnes que je n'ai pas pu citer, mais qui ont contribué de près ou de loin à ma réussite.

SOMMAIRE

INTRODUCTION	12
I- LES LEUCÉMIES AIGÜES LYMPHOBLASTIQUES	13
1. GÉNÉRALITÉS.....	13
2. ÉPIDÉMIOLOGIE	13
3. PRONOSTIC.....	13
II- LES LEUCÉMIES AIGÜES MYÉLOBLASTIQUES.....	14
1. GÉNÉRALITÉS.....	14
2. ÉPIDÉMIOLOGIE	15
3. PRONOSTIC.....	16
4. LAM SECONDAIRES.....	16
III- LE PARCOURS DE L'ENFANT DU DIAGNOSTIC AU TRAITEMENT	16
1. DIAGNOSTIC.....	16
2. EXAMENS COMPLÉMENTAIRES	17
3. TRAITEMENTS.....	18
3.1. <i>La chimiothérapie</i>	18
3.2. <i>La radiothérapie</i>	19
3.3. <i>La greffe de cellules souches</i>	20
4. EFFETS SECONDAIRES DES TRAITEMENTS CONVENTIONNELS.....	21
5. L'IMMUNOTHÉRAPIE	21
IV- SIGNES GÉNÉRAUX DE LA LEUCÉMIE	21
1. SIGNES LIÉS À L'INSUFFISANCE MÉDULLAIRE.....	21
1.1. <i>L'anémie</i>	22
1.2. <i>La thrombopénie</i>	22
1.3. <i>La neutropénie</i>	22
2. SIGNES LIÉS AU SYNDROME TUMORAL.....	22
V- MANIFESTATIONS ORALES DES LEUCÉMIES	23
1. AU DIAGNOSTIC.....	23
2. PENDANT LES PHASES DE CHIMIOTHÉRAPIE	24
3. SUR LE LONG TERME.....	25
4. LISTE DES MANIFESTATIONS ORALES DES LEUCÉMIES	25
4.1. <i>Manifestations gingivales</i>	25
4.2. <i>Manifestations des muqueuses</i>	29
4.3. <i>Infections virales, fongiques ou bactérienne</i>	32
4.4. <i>Manifestations dentaires</i>	35
4.5. <i>Autres manifestations</i>	36
VI- PRISE EN CHARGE BUCCO-DENTAIRE DES ENFANTS.....	37
1. AU DIAGNOSTIC.....	38
2. PENDANT LES PHASES DE CHIMIOTHÉRAPIE	39
3. SUR LE LONG TERME.....	43

VII- FICHE INFORMATIVE À DESTINATION DES ENFANTS PORTEURS DE LEUCÉMIE	44
VIII- QUESTIONNAIRE SUR LE RESSENTI DES ENFANTS ATTEINTS DE LEUCÉMIE AIGÜE	44
CONCLUSION.....	45
ANNEXE 1.....	46
ANNEXE 2.....	47
SOMMAIRE DES FIGURES.....	49
INDEX DES ABREVIATIONS	50
BIBLIOGRAPHIE	51

INTRODUCTION

La leucémie représente l'affection cancéreuse la plus fréquente chez les enfants et l'une des plus fréquentes chez les jeunes adultes.(1) Elle se caractérise par des proliférations malignes du tissu hématopoïétique, causant une expansion clonale de cellules immatures.(2) Cette prolifération incontrôlée de cellules envahit le sang et les tissus lymphoïdes. Les leucémies sont classées selon l'origine des précurseurs. Elles sont myéloblastiques si les précurseurs viennent de la lignée cellulaire myéloïde, ou lymphoblastiques si les précurseurs viennent de la lignée lymphoïde (*Figure 1*). Les leucémies sont dites aiguës ou chroniques, en fonction de leur agressivité. (3) Dans ce travail, nous décrivons d'abord ces différentes leucémies ainsi que leurs traitements. Ensuite, nous détaillerons les manifestations orales de ces maladies ainsi que les spécificités de la prise en charge bucco-dentaire. Enfin, nous proposerons un prospectus d'information sur l'hygiène buccale et alimentaire à destination de ces enfants et de leur famille.

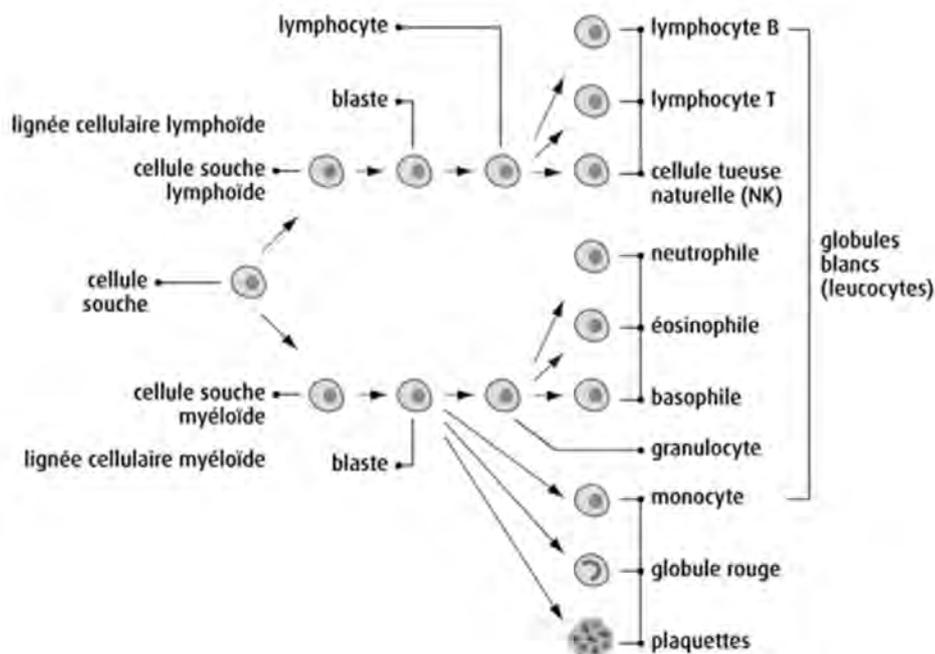


Figure 1 : schéma du développement des cellules sanguines.

Source : <https://cancer.ca/fr/cancer-information/what-is-cancer/blood-and-bone-marrow>

I- LES LEUCÉMIES AIGUËS LYMPHOBLASTIQUES

1. GÉNÉRALITÉS

Les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) sont des proliférations malignes de lymphoblastes, aboutissant à l'accumulation anormale de ces précurseurs dans la moelle osseuse. Les cellules vont rapidement proliférer dans le sang et dans différents organes. Ce phénomène s'appelle le syndrome tumoral.

Le syndrome tumoral provoque une insuffisance médullaire, et altère la production des cellules lymphoïdes ainsi que des autres cellules sanguines. Dès lors, le système sanguin et le système immunitaire sont affectés.(3)

Les leucémies lymphoblastiques sont classées en fonction du type de lymphocyte atteint (cellules B ou T ou cellules Natural Killer (NK)) et du degré de maturité des cellules cancéreuses (précurseurs ou matures). (4)

2. ÉPIDÉMIOLOGIE

Les LAL sont plus fréquentes que les myéloblastiques. (5)

La distribution des LAL est de 85% pour les lignée B, 10-15% pour la lignée T et moins de 1% pour la lignée NK.

L'incidence de la maladie varie en fonction des zones géographiques. Il a été montré que l'incidence de la maladie est plus élevée chez les Latino-Américains (43 cas/ 1 million) et les Blancs-Américains (36 cas/ 1 million) que chez les Noirs-Américains ou les Asiatiques (15 cas/ 1 million).

Le pic d'incidence se situe entre 2 et 5 ans et concerne majoritairement les garçons (6). La LAL touche ensuite l'adolescent (5-14 ans) et le jeune adulte (15-39 ans). (7)

Dans plus de 90% des cas, aucun facteur de risque n'est identifié et la maladie se développe chez des individus en bonne santé.(7)

3. PRONOSTIC

La survie varie selon l'âge. Elle est très satisfaisante chez le jeune puisque le taux de survie globale frôle les 90% chez les enfants. Toutefois, les enfants âgés de moins de 1 an et de 10 ans ou plus sont considérés comme des patients à haut risque.

La survie à cette maladie dépend également du type de lymphocytes impliqués. En effet, une étude américaine révèle que la survie à 5 ans des LAL B est meilleure que celle des LAL T, quel que soit l'âge. (7)

L'amélioration du pronostic des LAL est due à une meilleure compréhension de la physiopathologie de la maladie, et aux progrès de la biologie moléculaire. Les traitements s'améliorent, et l'immunothérapie est de plus en plus développée. (8)

II- LES LEUCÉMIES AIGÜES MYÉLOBLASTIQUES

1. GÉNÉRALITÉS

Les leucémies aiguës myéloblastiques (LAM) se caractérisent par une prolifération anarchique de blastes appartenant aux lignées myéloïdes, provenant de la transformation maligne d'une cellule souche hématopoïétique.

On distingue différents types de LAM, regroupés dans 2 classifications: la classification Franco-américano-belge (FAB) et la classification de l'OMS.

- Classification FAB:

Elle classe huit types de LAM notées de 0 à 7. Les différents types se distinguent par les caractéristiques des cellules anormales observées grâce au myélogramme. On y classe les formes granulocytaires, bloquées au stade myéloblastique (M0, M1, M2) ou promyélocytaires (M3), les formes monocytaires (M4 et M5), érythroblastiques (M6) et enfin mégacaryocytaires (M7).

- LAM0 : LAM avec différenciation minimale
- LAM1 : LAM sans maturation
- LAM2 : LAM avec maturation
- LAM3 : LAM dite à promyélocytes
- LAM4 : Leucémie myélomonocytaire aiguë
- LAM5 : Leucémie aiguë monoblastique
- LAM6 : érythroleucémie
- LAM7 : Leucémie aiguë mégacaryocytaire

- Classification de l'OMS:

La classification FAB doit être complétée par la classification de l'OMS, plus récente, qui intègre des informations supplémentaires. En effet, cette dernière

ajoute aux données morphologiques et cytochimiques des données cliniques, phénotypiques, cytogénétiques et moléculaires.

Elle classe 4 types de LAM :

- LAM avec anomalies génétiques récurrentes
- LAM avec signes de dysplasie touchant plusieurs lignées
- LAM secondaires à des thérapeutiques
- LAM autres

2. ÉPIDÉMIOLOGIE

Tout comme les LAL, la majorité des LAM survient de novo, sans identification de facteurs de risques et/ou dispositions génétiques.

En 2012, on estime qu'il y a eu environ 2000 nouveaux cas en France, sans distinction significative de sexe.(7)

Contrairement aux LAL, le pic d'incidence se situe chez le sujet âgé, avec une moyenne d'âge à 65 ans.(1) À partir de 60 ans, on observe une augmentation de de l'incidence, aussi bien chez les hommes, que chez les femmes. (Figure 2)

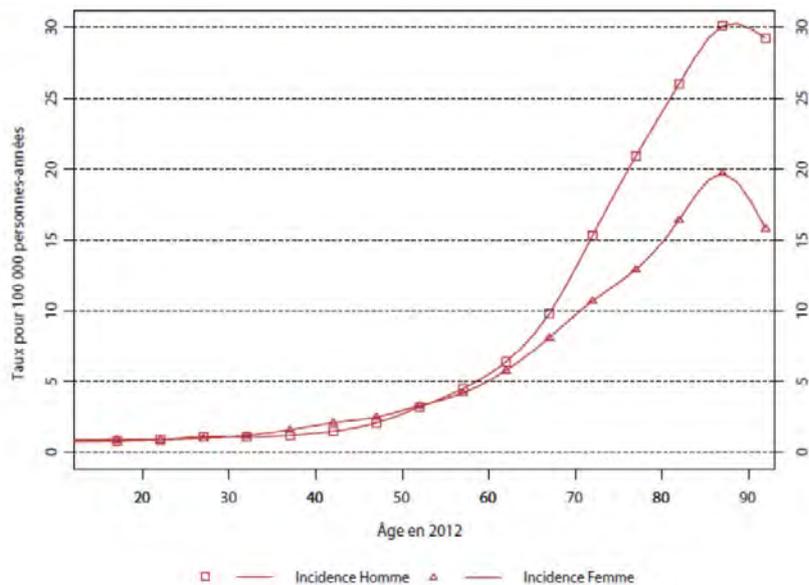


Figure 2: Évolution du taux d'incidence standardisé sur la population mondiale des LAM, selon l'âge en France en 2012. (7)

3. PRONOSTIC

La survie nette de la maladie est estimée à 19% sur 5 ans. Ce pourcentage est équivalent dans les deux sexes.

Les différences de survie des LAM dépendent essentiellement de l'âge du patient. En effet, elle est d'environ 70% chez l'enfant (moins de 15 ans), 45% chez le sujet jeune (15 - 45 ans), alors qu'elle passe à 10% chez le sujet âgé (plus de 65 ans). (7)

En outre, le taux de survie des LAM dépend également du type de la maladie. (9)

Près de 9 enfants sur 10 atteints de LAM n'ont plus de cellules cancéreuses dans le sang après le traitement initial. Environ 30% des enfants atteints de LAM souffrent d'une récurrence ou d'une forme réfractaire de la maladie (résistante au traitement).

4. LAM SECONDAIRES

Il est important de savoir que les LAM peuvent surgir suite à un traitement anti-cancéreux. Les agents alkylants et les radiations ionisantes sont des facteurs de risques de myélodysplasie et de leucémie secondaire. Ces dernières représentent, environ 5 à 10% de l'incidence des LAM, selon les données de la littérature. (10)

III- LE PARCOURS DE L'ENFANT DU DIAGNOSTIC AU TRAITEMENT

1. DIAGNOSTIC

S'il y a soupçon de la présence d'une leucémie après un examen physique du patient, le médecin peut demander d'examiner les antécédents médicaux et prescrire des analyses sanguines (numération formule sanguine (NFS)). L'hémogramme complet est alors réalisé. Les enfants leucémiques présentent des taux élevés de globules blancs immatures dans le sang.

2. EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

Dès que le diagnostic est posé, le médecin aura recours à des examens complémentaires pour déterminer le type de cancer, en l'occurrence le type et le sous-type de la leucémie:

- **L'immunophénotypage** permet d'identifier les cellules spécifiques des leucémies, en comparant les cellules cancéreuses aux cellules normales du système immunitaire. Elle utilise l'immunohistochimie et la cytométrie de flux. Cette étape est réalisée dans un laboratoire
- **L'analyse cytogénétique** est également une étape en laboratoire. Des anatomopathologistes recherchent certaines modifications chromosomiques en utilisant notamment la technique de fluorescence in situ hybridization (FISH).
- **Les tests moléculaires et génétiques** sont les plus importants pour la suite de la prise en charge. Le médecin peut demander de réaliser ces tests en laboratoire pour identifier des gènes, des protéines et d'autres facteurs spécifiques impliqués dans la leucémie. L'identification des erreurs moléculaires et génétiques facilite le diagnostic du sous-type spécifique de leucémie. C'est grâce à cette information que les traitements seront adaptés à chaque patient.

Des traitements moins toxiques seront administrés aux enfants leucémiques qui ont des mutations associées à de bons résultats, et inversement (3). Il existe, pour certaines mutations identifiées, un traitement spécifiquement ciblé.

Une fois que le type de leucémie est identifié, le médecin cherchera à savoir si les cellules cancéreuses se sont disséminées dans l'organisme. Pour se faire il pourra s'appuyer sur deux examens clés:

- **La ponction lombaire** permet de savoir si les cellules ont proliféré dans le système nerveux central (cerveau et moelle épinière). On prélève un échantillon de liquide céphalo-rachidien (LCR) au niveau de la colonne vertébrale.
- **La radiographie du thorax** permet de voir si les cellules leucémiques se sont amassées au niveau de la poitrine.

3. TRAITEMENTS

Le traitement dépend du type de leucémie, de la gravité de la maladie et du profil du patient. Le traitement le plus fréquent est la chimiothérapie. A celui-ci, peuvent être ajoutées d'autres thérapies comme la radiothérapie, l'immunothérapie ou encore la greffe de cellules souches.

Dès la confirmation du diagnostic, les enfants effectuent une batterie d'examens complémentaires pour déterminer le type de la leucémie et définir un protocole adapté à chacun. C'est lors des premiers jours d'hospitalisation que le dispositif d'accès veineux central est posé, afin d'administrer la chimiothérapie et de prélever des échantillons de sang.

3.1. La chimiothérapie

En 2002, on estimait que les LAL et les LAM soignées par chimiothérapie avaient un taux de rémission, respectivement de 70% et de 50% des cas. (2)

Le principal facteur pronostique de la leucémie est la réponse initiale au traitement. L'évaluation de la maladie résiduelle après induction du traitement est importante pour la suite de la thérapeutique. (5)

Le traitement de la leucémie doit être commencé dès la confirmation du diagnostic, et dure plusieurs années. Il s'effectue dans un centre hématologique adapté avec une unité spécialisée. Les traitements des leucémies aiguës dépendent de l'âge du patient et des caractéristiques de la maladie. Toutefois, ils suivent globalement le même schéma thérapeutique, qui comporte cinq étapes majeures:

- La prise en charge initiale (ou la pré-phase) dure environ 1 semaine. Elle permet de faire un bilan de santé général et de réaliser une sérologie (VIH, hépatite). Le cathéter central est mis en place et un traitement par corticoïdes est initié.
- La phase d'induction consiste à obtenir une rémission complète clinique et cytologique, avec une normalisation de la NFS. Plusieurs molécules sont administrées, c'est la chimiothérapie de première intention.

La rémission correspond à une réduction de 99% de la masse tumorale. Le but de l'induction est donc d'obtenir un taux de cellules leucémiques indétectable, tout en préservant les progéniteurs des cellules normales afin de rétablir une hématopoïèse satisfaisante.

La phase d'induction est la phase la plus intensive du traitement. Elle dure entre 4 et 6 semaines. C'est lors de cette phase que les enfants reçoivent un traitement prophylactique du SNC.

- Les phases de consolidation et d'intensification commencent dès que le patient est en rémission. L'objectif est de détruire toutes les cellules leucémiques qui pourraient être encore présentes. Plusieurs cycles de chimiothérapie sont réalisés pendant environ 4 à 8 mois pour les LAM, et 2 à 4 mois pour les LAL.
- La phase d'entretien dure généralement entre 2 et 3 ans. Les principales molécules administrées sont le méthotrexate et le mercaptopurine par voie orale. Pendant ces années l'enfant reprend une vie normale, même s'il reste plus vulnérable au développement des infections. Une surveillance régulière est mise en place pendant les 5 années qui suivent le diagnostic.

Certaines formes de leucémies aiguës ont un pronostic très favorable quand d'autres sont résistantes à la chimiothérapie conventionnelle (LAL du nourrisson, formes réfractaires à la phase d'induction...etc.). Des protocoles propres à chaque malade sont constamment mis en place et étudiés.

3.2. La radiothérapie

La radiothérapie est un traitement locorégional des cancers, utilisant des faisceaux de rayons X ou de protons, pour arrêter la capacité de division des cellules mutantes.

Elle est pratiquée en ambulatoire dans le traitement des leucémies aiguës, conjointement à la chimiothérapie. Cette thérapie n'est pas obligatoire, et sera pratiquée dans les cas suivants:

- Présence de cellules leucémiques dans le SNC et/ ou dans les testicules,
- Préparation à une greffe de cellules souches,
- Résistance à la chimiothérapie (propagation rapide des cellules mutantes ou rechute),
- Leucémies aiguës à haut risque.

Le type de radiothérapie, la dose et l'intervalle des séances sont décidées collégalement par l'équipe soignante pour chaque enfant. En général, on réalise une radiothérapie externe du corps entier, appelée irradiation corporelle totale (ICT), et plus rarement une radiothérapie externe crânienne (dans le cas des atteintes du SNC).

La radiothérapie infantile pose le problème de l'irradiation des tissus sains chez un organisme en croissance, à l'origine de séquelles (11). L'équipe médicale doit élaborer un plan de traitement efficace, qui protège au maximum les tissus sains.

On reproche à cette méthode des séquelles d'autant plus importantes qu'elle est effectuée tôt dans la vie.

Prévention de l'atteinte méningée

L'atteinte du système nerveux central représente le risque majeur des leucémies aiguës. En cas d'atteinte méningée, des cellules lymphoblastiques sont retrouvées dans le LCR. L'étude du LCR est donc primordiale dès le diagnostic de la leucémie.

Dans les années 1960, le traitement reposait sur une irradiation crânienne, associée à des injections intrathécales de méthotrexate. Toutefois, suite à l'apparition d'effets indésirables, l'irradiation crânienne a été petit à petit remplacée chez l'enfant (augmentation de la morbidité infantile, troubles endocriniens, altérations des fonctions intellectuelles, risque accru de développer des tumeurs cérébrales secondaires). (5) (7)

Très utilisée il y a quelques années, elle est remise en question chez les patients les plus jeunes à cause des effets secondaires. La radiothérapie crânienne reste, aujourd'hui encore, utilisée dans certains protocoles.

La prévention du risque de l'atteinte méningée repose principalement sur l'administration d'une chimiothérapie systémique intensive, accompagnée d'injections intrathécales, réalisées lors de ponctions lombaires.

3.3. La greffe de cellules souches

Certaines formes de leucémie aiguë ont un pronostic défavorable, malgré un traitement chimiothérapique conventionnel ou intensifié. Des protocoles de greffes de cellules souches hématopoïétiques (CSH) ont été développés. Ces cellules peuvent provenir de la moelle osseuse du patient après rémission (greffe autologue) ou d'un donneur compatible (allogreffe) (12).

Les indications des greffes de cellules souches hématopoïétiques sont :

- les formes graves de leucémies aiguës,
- une mauvaise réponse de l'enfant lors de la phase d'induction,
- une rechute suite à un traitement conventionnel.

Les rechutes des LA sont en général moins courantes après une greffe de CSH, mais ces dernières présentent des effets indésirables majeurs.

4. EFFETS SECONDAIRES DES TRAITEMENTS CONVENTIONNELS

Les thérapeutiques des leucémies peuvent engendrer des complications à long terme concernant la santé physique, la croissance et le développement, la capacité de reproduction et le risque de développer un cancer ultérieur. À cela s'ajoutent des dysfonctionnements métaboliques, des problèmes psychologiques et des déficits neurocognitifs.

Ainsi, la radiothérapie et la chimiothérapie sont à l'origine de troubles fonctionnels (principalement cardiaque, rénal et endocrinien). En outre, la radiothérapie est à l'origine de séquelles neuro-intellectuelles et d'atteintes vasculaires en cas d'irradiation de tumeurs cérébrales. (11)

L'effet indésirable le plus fréquent est le trouble endocrinien, qui touche 40 à 60% des enfants survivants d'un cancer (13).

Il est donc obligatoire d'adapter le choix et les doses des cytotoxiques; ainsi que les doses et techniques d'irradiation pour des enfants traités pour un même cancer.

5. L'IMMUNOTHÉRAPIE

Ces dernières années, de nouvelles thérapies ont été développées pour traiter les LA. Les anticorps monoclonaux, ciblant des récepteurs portés par les cellules lymphoblastiques, montrent de plus en plus leur efficacité.

C'est le cas par exemple du Rituximab, anticorps monoclonal ciblant la protéine CD20, qui couplé à une chimiothérapie inhibe le développement des cellules métastatiques. (8)

IV- SIGNES GÉNÉRAUX DE LA LEUCÉMIE

Le tableau clinique des leucémies aiguës est souvent en rapport avec la prolifération de cellules malignes d'une part (le syndrome tumoral), et la diminution des cellules médullaires normales d'autre part (l'insuffisance médullaire).

1. SIGNES LIÉS À L'INSUFFISANCE MÉDULLAIRE

Généralement, les patients atteints de LAL ou de LAM présentent des manifestations liées à la pancytopénie, à savoir la diminution des cellules sanguines. L'insuffisance médullaire se caractérise par un syndrome anémique, un syndrome hémorragique et un syndrome infectieux. (1)(14) (15)

1.1. L'anémie

L'anémie est caractérisée par une diminution de l'hémoglobine circulante en dessous de 110 G/L chez l'enfant. Elle se manifeste cliniquement par de la fatigue, une pâleur, une dyspnée et une asthénie.

1.2. La thrombopénie

Le syndrome hémorragique est lié à la thrombopénie. Chez l'enfant, elle se manifeste dès lors que le nombre de plaquettes est inférieur à 150 G/L. Le risque majeur lié à la thrombopénie est l'apparition d'hémorragie. On peut également observer l'apparition de saignements, de purpura ou d'ecchymoses.

Le syndrome hémorragique est une cause de mort précoce des LAM. (5)

1.3. La neutropénie

Le syndrome infectieux est lié à la neutropénie. La neutropénie se définit par une diminution du nombre de polynucléaires neutrophiles dans le sang, en dessous du seuil de 1.5 G/L. Elle est dite sévère en dessous de 0.5 G/L. Ces patients sont plus à risque de développer des infections récurrentes, avec de la fièvre persistante malgré l'antibiothérapie. (16)

2. SIGNES LIÉS AU SYNDROME TUMORAL

La symptomatologie est variable et dépendante de l'infiltration des cellules cancéreuses dans les différents organes. Aux signes cliniques cités précédemment, s'ajoutent les manifestations suivantes:

- une altération de l'état général et de la fièvre liée à la chimiothérapie,
- une diminution de l'appétit,
- des douleurs osseuses parfois invalidantes (généralement aux membres inférieurs),
- des adénopathies superficielles et profondes,
- une douleur ou une sensation de lourdeur dans la cage thoracique,
- un syndrome de leucostase pour les formes hyperleucocytaires des LAL,
- une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), trouble caractérisé par une trop grande coagulation du sang. Des caillots sanguins se forment dans la circulation sanguine et peuvent bloquer de petits vaisseaux sanguins,
- des atteintes extra hématologiques à savoir l'envahissement du rein, de la rate, du foie, du SNC, des testicules, et dans de plus rares cas du derme, des yeux et des ovaires.

Les symptômes se déclarent habituellement quelques jours à quelques semaines avant le diagnostic. Dans le cas d'une LA, ces derniers s'aggravent rapidement. Ainsi, les enfants peuvent tomber malades très vite et avoir besoin de soins médicaux immédiatement. (1)

V- MANIFESTATIONS ORALES DES LEUCÉMIES

Le chirurgien-dentiste joue un rôle déterminant dans le diagnostic des hémopathies malignes. Il doit savoir repérer les manifestations buccales associées, afin d'adresser le patient pour qu'il reçoive la meilleure prise en charge possible. Cela permet d'augmenter l'espérance de vie du patient d'une part et de diminuer la fréquence et la sévérité des complications d'autre part.

On estime que les dentistes sont impliqués dans le diagnostic d'environ 25% des cas de patients atteints de LAM; d'où l'importance de savoir reconnaître ces lésions. (14)

Pour chacune de ces lésions buccales, il faudra procéder étape par étape en recherchant en premier lieu des causes locales. En l'absence de facteurs locaux, des étiologies générales seront recherchées à l'aide d'examens complémentaires.

1. AU DIAGNOSTIC

Les leucémies aiguës sont souvent associées à des manifestations orales précoces. Elles peuvent notamment aider à poser le diagnostic de la maladie et à accélérer sa prise en charge (17). Les hémopathies malignes se développent rapidement et les symptômes initiaux peuvent être non spécifiques :

- saignements spontanés des gencives,
- hyperplasie gingivale dû à l'infiltration gingival de cellules cancéreuses,
- ulcérations.

L'examen clinique du patient atteint de LAM révélera plus de pâleurs des muqueuses, de saignements spontanés, de pétéchies au palais, sur la langue et sur les lèvres. (1)

Il y a beaucoup de situations dans lesquelles on peut retrouver des saignements gingivaux. La plus fréquente est l'inflammation gingival causée par l'accumulation de plaque et de tartre dentaire. Le chirurgien-dentiste joue un rôle important lors du diagnostic, afin d'évaluer le niveau d'hygiène bucco-dentaire des patients. Il demande des tests complémentaires en cas de doute sur l'origine des saignements.

De plus, à ce stade, les patients peuvent développer des infections orales virales, bactériennes et fongiques, résultant de leur immunodéficience. (18)

2. PENDANT LES PHASES DE CHIMIOTHÉRAPIE

Les traitements des leucémies aiguës sont à l'origine de nombreuses pathologies ou lésions bucco-dentaires que le chirurgien-dentiste doit connaître et prendre en charge. (Figure 3)

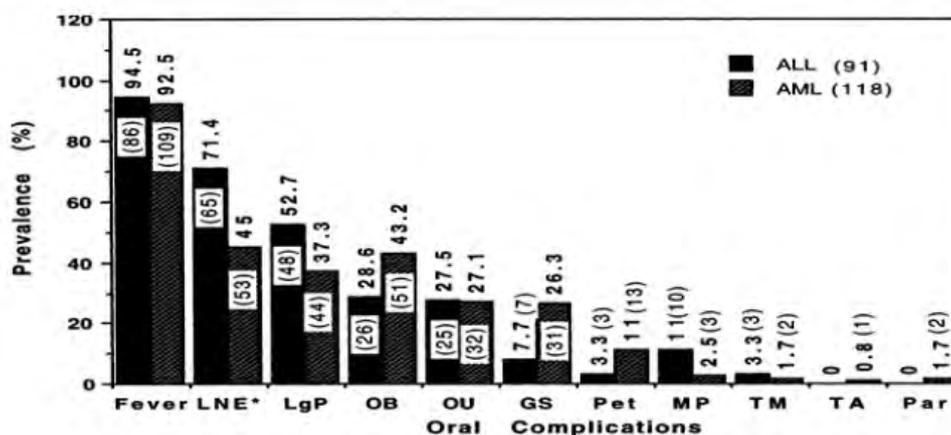


Figure 3 : Distribution et prévalence des complications des leucémies aiguës (19)

LNE: ganglions lymphatiques; LgP: douleur du larynx; OB: saignement; OU: ulcération; GS: hypertrophie gingival; Pet: pétéchies; MP: paleur des muqueuse; TM: mobilité dentaires; TA: attache parodontale; PAR: paresthésies

Certaines études affirment que l'administration d'antifolates comme le méthotrexate, ou encore de corticostéroïdes comme la prednisone augmentent l'apparition de lésions orales. (20) (21). Dans l'étude de Ponce-Torres et al., les enfants atteints de LAL développent des mucites et des candidoses, 1 semaine seulement après l'administration d'antifolates et de corticostéroïdes. (22)

Cela s'explique d'une part, car les molécules impliquées dans la chimiothérapie interagissent avec la prolifération et la maturation des cellules. En effet, elles interfèrent avec la synthèse d'ADN, sa réplication et la transcription d'ARN. D'autre part, l'action myélosuppressive des médicaments dérègle le système immunitaire et les processus de réparation, augmentant ainsi le risque infectieux. Les séquelles de la chimiothérapie sont directement liées à la quantité et à la répétition des doses administrées.

En outre, d'autres études démontrent que l'administration d'agents chimio thérapeutiques comme la cyclophosphide ou la vincristine sont à l'origine de malformations dentaires et de modifications histologiques des odontoblastes. (23) (24) (25)

3. SUR LE LONG TERME

La chimiothérapie possède de nombreux effets indésirables, résultant de l'effet direct des molécules sur les cellules dentaires, parodontales ou des glandes salivaires. Plus indirectement les séquelles liées à la chimiothérapie peuvent provenir de la malnutrition ou des dysfonctionnements métaboliques et neurologiques.

Beaucoup d'études affirment que les enfants sont plus susceptibles de développer des caries après une chimiothérapie (25)(26). Quand d'autres ne révèlent pas de différences significatives avant, pendant et après traitement. (27)(28)

Sur le long terme, la chimiothérapie affecte principalement la denture définitive en altérant la structure et en modifiant le nombre des dents.

4. LISTE DES MANIFESTATIONS ORALES DES LEUCÉMIES

4.1. Manifestations gingivales

Les manifestations orales les plus précoces des leucémies aiguës concernent la gencive. Elles sont causées par l'infiltration directe des cellules métastatiques, ou sont les conséquences des effets de la maladie et des traitements. Ces derniers provoquent une anémie, une neutropénie et une thrombopénie qui auront des répercussions gingivales. (*Figure 4*)

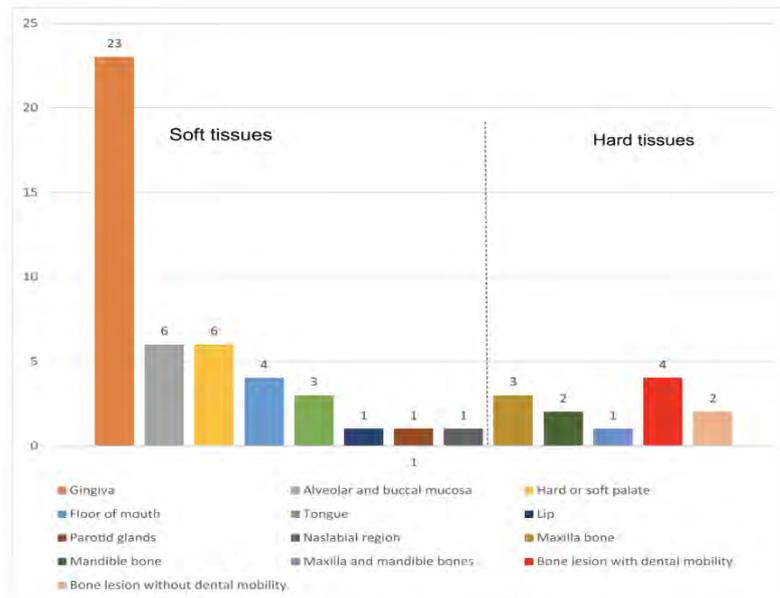


Figure 4 : Site des premières manifestations orales dans les leucémies (17)

1) Les gingivites

Selon la nouvelle classification de Chicago, “la santé parodontale est définie comme l’absence d’inflammation cliniquement observable. Sur un parodonte intact ou un parodonte réduit mais stable, la santé gingivale est définie par l’absence d’érythème, d’œdème, de symptômes décrits par le patient, un saignement au sondage < 10 % et une profondeur de sondage ≤ 3 mm.” (29) La gingivite est une inflammation gingivale, sans atteinte du parodonte.

Son diagnostic est clinique. Il peut être mis en évidence par des saignements, des gonflements, des douleurs, une coloration rouge ou violacée, une halitose ou encore une difficulté à s’alimenter. (Figure 5)



Figure 5 : gingivite érythémateuse avec plaque dentaire visible (30)

Cette inflammation est généralement induite par le biofilm de la plaque dentaire, mais peut dans certains cas avoir une origine systémique (hématologique, médicamenteuse, hormonale... etc.). Il est important pour le chirurgien-dentiste d'identifier le(s) facteur(s) de risque associé à la gingivite pour permettre une prise en charge optimale.

Lors de la consultation, il faut évaluer l'hygiène du patient en se basant sur la quantité de plaque et de tartre en bouche avant de rechercher des causes générales. Une étude de 2016 démontre la supériorité de l'indice de plaque, et donc de gingivites, chez les enfants en cours de chimiothérapie, et chez ceux ayant fini les traitements par rapport aux enfants en bonne santé. (25)



Figure 6 : vue endobuccale palatine d'une GUN chez un patient leucémique avec la présence d'ulcérations nécrotiques (31)

Quelques études affirment que les saignements gingivaux sont plus fréquents chez les patients atteints de LAM, contrairement aux patients atteints LAL. (18)(32)

Les patients dont l'hygiène est inadaptée sont plus susceptibles de développer une gingivite pendant le traitement myélosuppresseur, la plaque étant un facteur aggravant des pathologies parodontales.

2) Hyperplasie gingivale

L'accroissement gingival se manifeste par une augmentation du volume des tissus mous, sans impliquer le tissu osseux sous-jacent. Elle est le plus souvent généralisée mais peut dans certains cas, être localisée. L'accroissement peut être majeur et recouvrir les faces vestibulaires, linguales ou palatines, voire occlusales des dents.

La symptomatologie touche dans un premier temps les papilles inter dentaires et la gencive attachée. Les gencives sont généralement œdémateuse et érythémateuse. En l'absence de prise en charge, l'accroissement gingival s'étend à la gencive attachée. (Figure 7 et 8)

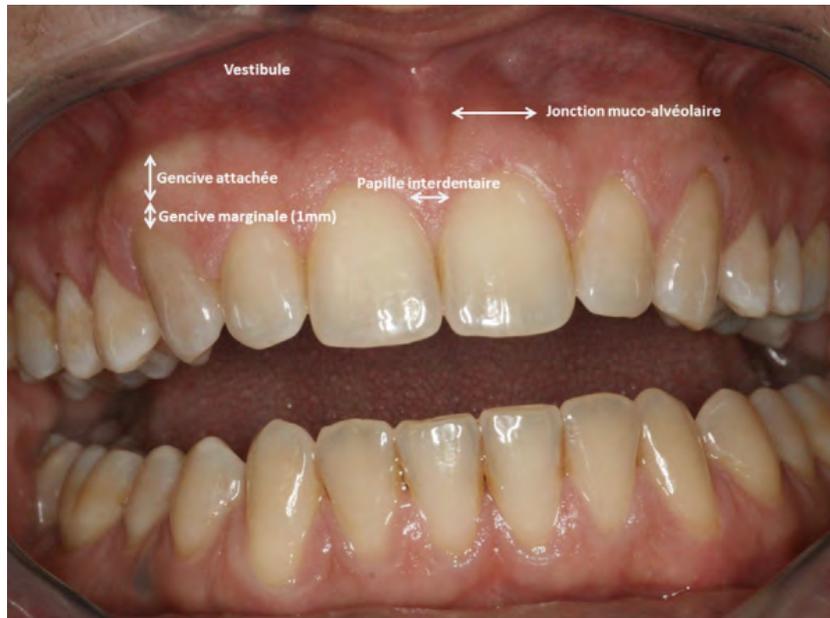


Figure 7: anatomie de la muqueuse gingivale (30)



Figure 8 : hyperplasie gingivale prédominant au niveau des papilles interdentaires (30)

De nombreuses étiologies peuvent être mises en cause lors d'une hypertrophie gingivale. Elle peut avoir une origine locale, traumatique, génétique ou médicamenteuse. Il a été démontré qu'un mauvais état bucco-dentaire et une hygiène inappropriée sont des facteurs aggravants de l'hypertrophie gingivale.(33) En outre les médicaments impliqués dans ce phénomène hyperplasique sont:

- les anticonvulsants,
- les antihypertenseurs, et
- les immunosuppresseurs, (molécules pouvant être utilisées dans les traitements anti-cancéreux). (30)

Les patients atteints de LAL et LAM sont rapidement concernés par ce phénomène. (17) Cela s'explique en partie par la prolifération et l'accumulation de myéloblastes ou de lymphoblastes dans la gencive.

3) Pâleurs gingivales

Le syndrome anémique est une conséquence de l'insuffisance médullaire causée par la leucémie. La pâleur gingivale est un signe clinique évocateur de l'anémie. Plus l'anémie est sévère, plus la gencive est pâle. Elle est également d'autant plus pâle que la leucémie est aiguë.

Selon une étude de 1997, c'est le symptôme le plus fréquent chez l'enfant atteint de leucémie aiguë : 68,1% des enfants atteints de LAL et 66,7% des enfants atteints de LAM avaient des gencives pâles. (34)

Dans le cas des leucémies, la pâleur peut s'étendre à toutes les muqueuses et à la peau.

4.2. Manifestations des muqueuses

1) Mucites

La mucite se définit par des lésions inflammatoires et ulcéreuses de la muqueuse buccale. Les lésions peuvent s'étendre à l'ensemble du tube digestif. Les mucites représentent une des complications les plus contraignantes des traitements anti-cancéreux. (35)

Dans une étude de 2017, Allen et al. montraient que 42,5% des enfants hospitalisés pour une chimiothérapie développent des mucites. (36) Les traitements myélosuppresseurs, et le syndrome infectieux lié à la neutropénie facilitent le développement de ces lésions.

Ce sont des affections particulièrement douloureuses et invalidantes qui compliquent la vie des patients atteints de cancer. La fréquence de développement des mucites est plus importante chez les patients atteints de LA. (35)

Le tableau clinique des mucites se définit par:

- des picotements en bouche,
- une sensation de brûlures,
- de la sécheresse buccale,
- une dysphagie,
- une perte du goût,
- une sensibilité des dents et des gencives.

Les dysphagies causées par les mucites sont dans beaucoup de cas source de dénutrition, compromettant l'administration du traitement anti-cancéreux et altérant l'état de santé général du patient.

Deux échelles proposent une classification de 5 grades, afin d'évaluer la sévérité des mucites bucco-pharyngées: (*Figures 9 et 10*)

Grade	Signes fonctionnels
0	Pas de mucite
1	Érythème, sensation désagréable (douleur)
2	Érythème, ulcères, alimentation solide possible
3	Ulcères, alimentation uniquement liquide possible
4	Alimentation <i>per os</i> impossible, alimentation entérale (par sonde) ou parentérale obligatoire
5	Décès

Figure 9: classification des mucites selon l'OMS

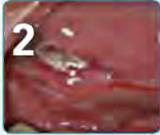
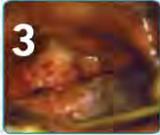
Grade	Signes cliniques CTCAE v3.0	Signes fonctionnels CTCAE v3.0	Signes fonctionnels CTCAE v4.0
0	Pas de mucite		Pas de mucite
1 	Érythème de la muqueuse	Symptômes minimes, alimentation normale	Asymptomatique ou symptômes légers ; pas de prise en charge nécessaire
2 	Ulcérations isolées ou pseudo-membranes	Symptomatique mais peut s'alimenter avec une diététique adaptée	Douleur modérée ; absence d'interférence avec une prise orale ; adaptation du régime alimentaire indiquée
3 	Ulcérations confluentes, pseudo-membranes, hémorragie au contact	Symptomatique et incapacité à s'alimenter et à s'hydrater de manière correcte	Douleur sévère ; interfère avec une prise orale
4 	Nécrose, hémorragie spontanée	Symptomatique avec menace du pronostic vital	Pronostic vital engagé ; intervention en urgence indiquée
5	Décès		Décès

Figure 10 : classification des mucites selon le National Cancer Institute (2021)

Une étude de 2009 montre que 86 % des patients recevant une greffe de CSH se plaignent de douleurs liées à une mucite sévère. (37)

La fréquence et la sévérité des mucites dépendent de la dose et des associations de drogues utilisées, de la durée du traitement mais aussi des facteurs individuels du patient : facteurs génétiques, état bucco-dentaire, état nutritionnel, état général. L'impact sur la qualité de vie est évident et il engendre des surcoûts importants : hospitalisation prolongée, nutrition parentérale, traitements antalgiques rallongés. (35)

2) Pétéchies

Les pétéchies sont des petites taches, inférieures à 4 mm et de couleur rouge à violet foncé. Elles sont indolores, ne blanchissent pas à la pression, et régressent spontanément au bout de quelques jours. Ces lésions rouges sont dues à l'accumulation de sang sous la muqueuse, résultant du syndrome hémorragique (thrombocytopénie). (Figure 11)

On les observe sur les muqueuses buccales des patients atteints de leucémie: gencive, langue, lèvres, palais, joue. (1)



Figure 11 : pétéchiés chez un enfant de 6 ans

Source : <https://www.sciencephoto.fr/image/11842092-Petechial-rash-in-the-mouth>

4.3. Infections virales, fongiques ou bactérienne

L'enfant atteint d'une leucémie est vulnérable face aux infections, qu'elles soient virales, fongiques ou bactériennes. Cela s'explique par la neutropénie d'une part, et par l'utilisation d'un traitement immunodépresseur d'autre part. Ces infections peuvent être responsables d'une morbidité et d'une mortalité potentielle.

1) Candidose

Les Candida sont des levures en équilibre avec la flore bactérienne normale quand maintenues à une faible densité. Dès lors qu'il y a un déséquilibre de l'écosystème buccal, les Candida peuvent proliférer et devenir des pathogènes opportunistes à l'origine de candidoses superficielles. Les infections à Candida sont au premier rang des infections fongiques chez l'enfant neutropénique. (20) (38)

La candidose buccale, aussi appelé "le muguet" se manifeste par l'apparition de plaques blanchâtres, d'aspect crémeux, ressemblant à des résidus de lait, sur les muqueuses buccales. Ces exsudats blancs adhèrent fortement aux muqueuses, et laissent une base érythémateuse lorsqu'on essaye de les gratter. On peut les retrouver sur le palais, sur les joues ou plus fréquemment sur la langue. (Figure 12)

La candidose peut être aiguë ou chronique. Les patients souffrant de candidose se plaignent généralement d'une sensation de brûlure pouvant empêcher ou compliquer la prise alimentaire. Les signes généraux de la candidose sont semblables à n'importe quelle infection, à savoir fièvre, frissons et hypotension artérielle.

L'infection peut se propager à l'ensemble du tube digestif et peut même causer une infection systémique, de diagnostic et de traitement souvent difficile. (38)

L'utilisation fréquente d'antibiotiques à large spectre, en oncohématologie, a été décrite comme un facteur de risque d'infection à *Candida albicans*, dans une étude de 1989. (39)



Figure 12 : Candidose chez un enfant atteint de VIH

Source : <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/maladies-infectieuses/mycoses/candidose-invasive>

2) Herpès

La neutropénie dont souffrent les enfants immunodéprimés favorise également les infections virales. Une des plus fréquentes étant l'infection herpétique.

L'Herpès simplex virus (HSV) est un virus à ADN dont on identifie deux types, HSV1 et HSV2, ayant un fort degré d'homologie mais distingués par leurs critères structuraux et épidémiologiques. En général, HSV1 infecte la partie supérieure du corps et HSV2 la région génitale, d'ailleurs responsable d'infection sexuellement transmissible. Mais cette distinction n'est pas absolue. (40)



Figure 13: Gingivo-stomatite herpétique aiguë chez l'enfant. (40)

2)1. Primo-infection herpétique

La primo-infection herpétique est le premier contact infectant muqueux ou cutané, avec les virus HSV1 ou HSV2. Il peut être symptomatique ou non.

L'incubation du virus dure entre 3 et 6 jours, période pendant laquelle l'enfant peut être atteint de dysphagie et présenter des épisodes de fièvre.

Quand l'infection est symptomatique, l'enfant présente des croûtes, généralement localisées au niveau des commissures labiales. En bouche, des érosions serties d'un liséré rouge se développent. Elles sont couvertes d'un enduit blanchâtre. Cette gingivo-stomatite vésiculeuse et érosive évolue spontanément vers la guérison en 10 à 15 jours. (*Figure 13*)

2)2. Récurrence

La récurrence est l'expression clinique d'une réactivation virale chez un patient préalablement infecté. Les réactivations sont des périodes de réplication virale, séparées par des périodes de latence.

La fréquence des récurrences dépend de la qualité des défenses immunitaires de l'enfant. (40)

4.4. Manifestations dentaires

1) Anomalies dentaires

Le développement d'anomalies dentaires post-chimiothérapie, est plus fréquent lorsque l'enfant a débuté le traitement avant ses 6 ans. (26) La structure des tissus dentaires est souvent impactée. On observe généralement:

- des oligodonties,
- des hypoplasies amélares et/ou dentinaires,
- des agénésies,
- des retards d'éruption,
- des anomalies de forme et/ou de taille des dents,
- des altérations de formation des racines dentaires (racines plus courtes ou en forme de V). (Figure 15)



Figure 14 : exemple d'agénésies, d'anomalie de forme et de taille en denture mixte chez une patiente de 10 ans (41)

(a) vue intra-orale ; (b) panoramique

2) Caries

L'OMS a défini la carie dentaire comme étant "un processus pathologique localisé, d'origine externe, apparaissant après l'éruption, qui s'accompagne d'un ramollissement des tissus durs et évoluant vers la formation d'une cavité". L'étiologie de la carie résulte d'un déséquilibre entre l'hôte, la population bactérienne, l'alimentation et le temps. (42)

L'indice CAOD (dents cariées, absentes ou obturées) est l'une des principales mesures de santé buccodentaire utilisées pour comparer et évaluer l'hygiène bucco-dentaire des patients à un moment donné. L'indice CAOD ne prend en compte que les lésions cavitaires avec atteinte de la dentine.

Dans leur étude, Hedge et al. ont comparé l'indice CAOD d'enfants atteints de LAL avec celui d'enfants en bonne santé. Les résultats ont montré que ce score était plus important chez les patients atteints de LAL. (43)

Le risque d'apparition des caries pendant la chimiothérapie vient principalement du fait que le milieu buccal est perturbé. En effet, on observe souvent une altération du flux et des propriétés salivaires encourageant le développement de plaque dentaire et de caries. En outre, les patients sous traitement chimio thérapeutique sont sujets aux vomissements, favorisant une déminéralisation de l'émail. (25)

En 2021, une étude affirme que les agents chimio thérapeutiques comme la vincristine, les anthracyclines, et la cyclophosphamide sont responsables d'une augmentation du nombre de caries et d'affections gingivales chez l'enfant leucémique. (44)

Les enfants ayant terminé la chimiothérapie seraient toujours plus à risque de développer des caries contrairement aux patients témoins.

4.5. Autres manifestations

1) Xérostomie et alimentation

La xérostomie traduit un état de sécheresse de la bouche du patient. Cliniquement, elle se manifeste par une diminution du flux salivaire (hyposialie), et dans certains cas par un arrêt total des sécrétions (asialie). La sécheresse buccale est gênante, voire invalidante.

L'infiltration des glandes salivaires lors de la leucémie résulte du syndrome tumoral. En effet, l'accumulation de blastes dans la glande inhibe son fonctionnement et altère la sécrétion salivaire. En outre, l'utilisation d'agents chimio thérapeutiques provoque une hypoplasie des glandes salivaires. L'administration d'opiacés, d'antidépresseurs ou encore de diurétiques peuvent également avoir un rôle dans la diminution du flux salivaire. (45)(46)

Dans une étude de 2015, certains patients parlent d'un "goût altéré de la nourriture" ou d'un "inconfort lors des repas", leur causant ainsi du "stress". Ils soulignent l'apparition de douleurs lors de la mastication, qui est d'ailleurs ralentie. Les lèvres et la bouche sont sèches, et les blessures en bouche ont tendance à saigner lors des repas. Cet inconfort buccal est souvent à l'origine d'une moindre capacité des patients à s'alimenter, participant ainsi au rallongement de la phase de soins. (47)

2) *Trismus*

Certains auteurs décrivent des limitations d'ouvertures buccales chez les patients atteints de leucémies aiguës. En effet, dans une étude de 2002, Katz et Peretz décrivent un cas de LAL diagnostiqué de manière précoce chez un enfant de 6 ans grâce à un trismus. Il peut s'expliquer par l'infiltration des cellules cancéreuses dans la partie profonde des muscles masticateurs, conduisant à leur contraction involontaire et durable. Cette contraction diminue, voire empêche l'ouverture buccale. (48)

VI- PRISE EN CHARGE BUCCO-DENTAIRE DES ENFANTS

Pendant la consultation, le chirurgien-dentiste doit réaliser une démarche diagnostique précise et hiérarchisée afin de permettre un diagnostic précoce de la pathologie. Cela permet d'optimiser le traitement pour avoir le meilleur pronostic possible et éviter toute perte de chance pour le patient.

La consultation dentaire suit un schéma standard :

- l'**entretien clinique**, avec la recherche d'antécédents familiaux et l'identification des symptômes,
- l'**examen clinique exobuccal**, qui permet la recherche d'adénopathies, de tuméfactions, d'asymétrie...etc,
- l'**examen clinique endobuccal** au cours de laquelle on identifie les manifestations gingivales, dentaires ou encore des muqueuses, et
- les **examens complémentaires** qui sont principalement radiologiques.

Des examens bucco-dentaires réguliers associés à l'application de conseils spécifiques pour l'hygiène des enfants, aident à la diminution de l'incidence, de la durée et de la sévérité des manifestations orales et de leurs complications.

La prise en charge bucco-dentaire de l'enfant leucémique permet:

- de diminuer la douleur et l'inconfort liés à la sphère orale,
- de diminuer les risques infectieux et hémorragique,
- de réduire ou de maîtriser l'inflammation des tissus mous,
- de rétablir les fonctions masticatoires. (2)

Ces enfants sont suivis par une équipe pluridisciplinaire, impliquant notamment un hématologue, un oncologue et un chirurgien-dentiste.

1. AU DIAGNOSTIC

Comme nous l'avons vu précédemment, les complications bucco-dentaires sont nombreuses et fréquentes chez l'enfant atteint de LA. Avant le début des traitements anti-cancéreux, il est important de prévenir et de limiter l'apparition et les effets de ces manifestations orales.

Lorsque le diagnostic est posé, l'enfant doit effectuer une visite de contrôle avec un dentiste afin d'éliminer tout foyer infectieux. Le dentiste réalise un détartrage si nécessaire et en fonction de la NFS, le tartre étant un facteur aggravant l'inflammation gingivale. Les soins d'odontologie conservatrice et endodontique seront à faire idéalement avant le début de la chimiothérapie et/ou de la radiothérapie. Il en est de même pour les extractions dentaires.

Afin d'améliorer le confort du patient et de réduire les facteurs aggravants l'inflammation gingivale, les appareillages orthodontiques seront déposés. Dans une étude de 2021, quand l'enfant porte un appareil d'orthodontie au diagnostic, 63% des praticiens (dentistes ou ODF) déclarent retirer l'appareil de façon systématique, 27% ne le font enlever que dans certaines pathologies et 10% ne l'enlèvent qu'en cas de complication. (35)

Pendant cette consultation, l'enfant et ses parents reçoivent des instructions visant à améliorer la santé orale. L'utilisation d'une brosse à dents à poils souple (voire chirurgicale) est recommandée, en association avec des bains de bouche à base de chlorhexidine, de gluconate de zinc ou de bicarbonate. Si les saignements gingivaux sont trop importants, la brosse à dents peut être remplacée par une compresse imbibée d'antiseptiques ou par des bâtonnets de soin de bouche. (2)

L'utilisation de dentifrice et de bain de bouche fluorés, l'application de vernis fluorés et le scellement des sillons des molaires, font partie des mesures préventives proposées à l'enfant. (4)

À ce jour, beaucoup de facteurs favorisant le développement et la sévérité de la mucite sont connus : un antécédent de mucite, une neutropénie sévère, de l'anxiété ou encore la nature des drogues impliquées dans la chimiothérapie reçue. Le méthotrexate, l'aracytine ainsi que les poly chimiothérapies associant des alkylants, des anthracyclines, des alcaloïdes et de l'étoposide sont mucitogènes. Des actions de prévention doivent donc être mises en place dès lors que les enfants sont exposés au risque de développement des mucites. (35)

En outre, il a été montré que l'administration précoce d'antifongiques chez les patients leucémiques permet de diminuer le risque de développement des candidoses. (20)

2. PENDANT LES PHASES DE CHIMIOTHÉRAPIE

Lors de l'hospitalisation de l'enfant, un plan de traitement bucco-dentaire devra être établi selon la chronologie des phases chimiothérapeutiques et /ou radiologiques.

Si un foyer infectieux est diagnostiqué à ce moment, il sera traité après le cycle de chimiothérapie et un traitement symptomatique sera donné au patient. Les actes dentaires ne seront réalisés qu'une fois que l'enfant n'aura plus de pancytopenie. Toutefois, si un acte dentaire doit être réalisé en urgence (abcès collecté ou cellulite), le soin sera fait en milieu hospitalier sous couverture antibiotique et sous perfusion plaquettaire, si le taux de plaquettes est inférieur ou égale à 75 000/mm³. En dessous de 40 000/mm³, les soins seront reportés. (2) (4)

Lorsque les mucites deviennent douloureuses, le brossage des dents sera remplacé par un nettoyage à l'aide de compresses imbibées de solutions de bicarbonates ou à base de chlorhexidine. Les bains de bouche alcoolisés sont fortement déconseillés car ces derniers peuvent irriter les lésions orales et assécher les muqueuses. Les doigtiers et les bâtonnets de bouche sont des alternatives à la brosse à dents. (4) (Figure 15)

Grade	Prise en charge des mucites en fonction du grade OMS ⁽⁹⁾
0	- Hygiène bucco-dentaire - Bains de bouche avec anti-ulcéreux topique
1	- Antalgiques niveaux I et II - Bains de bouche avec anti-ulcéreux topique, froids, glaces
2	- Antalgiques niveau II - Bains de bouche avec anti-ulcéreux topique - Bains de bouche avec bicarbonate 1,4 %, anesthésique local et corticoïdes locaux - Badigeonnage avec compresses d'anesthésiques locaux
3	- Antalgiques niveau III - Bains de bouche avec bicarbonate 1,4 %, anesthésique local et corticoïdes locaux - Traitement parentéral : corticoïdes, antibiotiques en cas d'infection
4	<i>Au cas par cas, en RCP</i> - ACP d'antalgique de niveau III - Alimentation entérale ou parentérale en fonction du contexte clinique

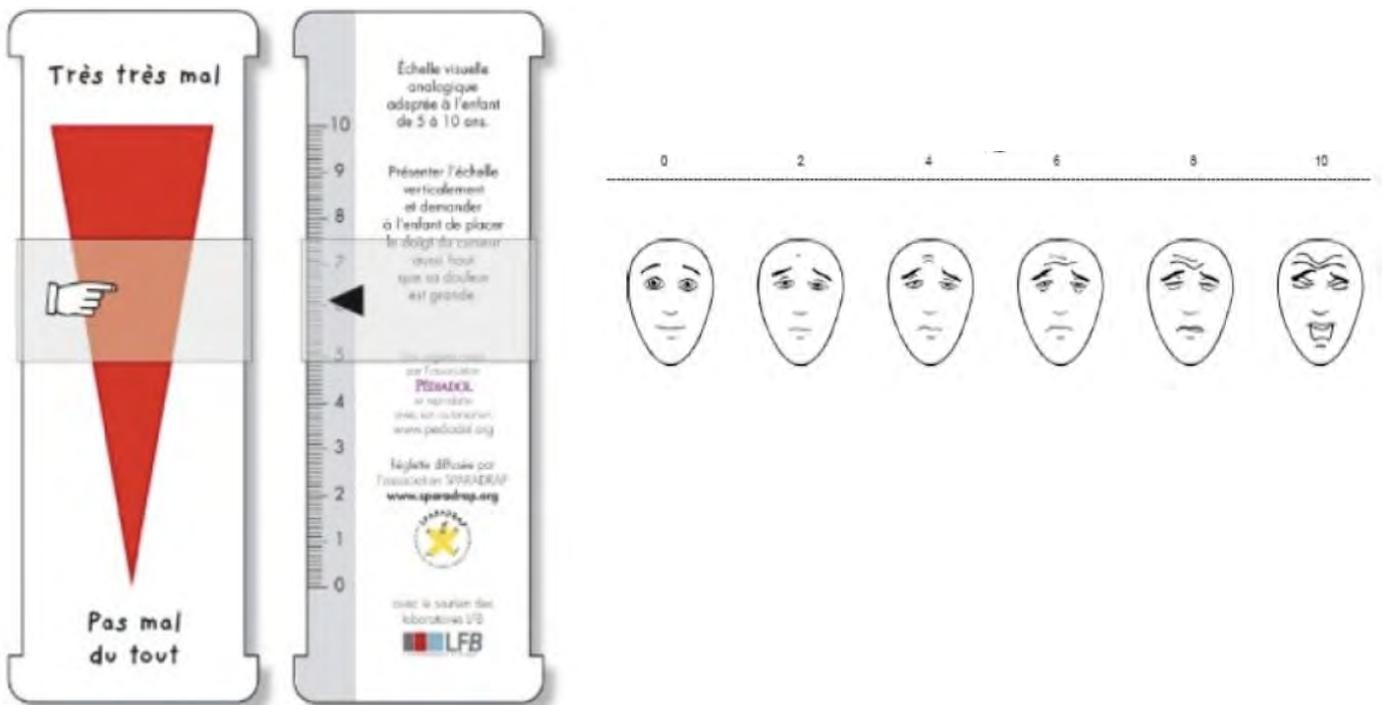
Figure 15: prise en charge des mucites en fonction du grade OMS

Un traitement antifongique (Nystatine, Amphotéricine B ou Fluconazole) peut être administré en préventif et en curatif, dans le traitement de la candidose.

Dans l'étude de Poirées et al., parmi 22 centres prenant en charge les cancers de l'enfant en France, 78% d'entre eux déclarent utiliser des bains de bouche similaires en préventif et en curatif. 77% des centres augmentent la fréquence des bains de bouche à six fois par jour en cas de mucite avérée. (35)

L'évaluation de la douleur doit être réalisée quotidiennement par les soignants, avec des échelles d'évaluation variables (hétéro ou auto-évaluation) et adaptées à l'âge de l'enfant (échelle visuelle analogique, échelle des visages, échelle numérique). Dans l'étude de Poirées et al., un centre déclare utiliser l'échelle HEDEN modifiée et adaptée aux mucites. (35) (Figures 17, 18 et 19)

Compte tenu de l'impact négatif sur la qualité de vie et le bien-être psychologique des enfants, une échelle composite serait intéressante à mettre en place.



Figures 16 et 17: échelle visuelle analogique et échelle des visages d'après la SFETD

				COTATION		
				Date : / /		
<i>Signes de douleur</i>	0	1	2			
Plaintes somatiques (EVD)	<i>Aucune</i>	<i>Se plaint d'avoir mal</i>	<i>Plainte avec geignements, cris, ou sanglots, ou supplications</i>			
Intérêt pour le monde extérieur (APM)	<i>L'enfant s'intéresse à son environnement</i>	<i>Perte d'enthousiasme, intérêt pour activité en y étant poussé</i>	<i>Inhibition totale, apathie, indifférent et se désintéresse de tout</i>			
Position antalgique (SDD)	<i>L'enfant peut se mettre n'importe comment, aucune position ne lui est désagréable</i>	<i>L'enfant a choisi à l'évidence une position antalgique</i>	<i>Recherche sans succès une position antalgique, n'est jamais bien installé</i>			
Lenteur et rareté des mouvements (APM)	<i>Mouvements larges, vifs, rapides, variés</i>	<i>Latence du geste, mouvements restreints, gestes lents et initiatives motrices rares</i>	<i>Enfant comme figé, immobile dans son lit, alors que rien ne l'empêche de bouger</i>			
Contrôle exercé par l'enfant quand on le mobilise (SDD)	<i>Examen et mobilisation sans problème</i>	<i>Demande de « faire attention », protège la zone douloureuse, retient ou guide la main du soignant</i>	<i>Accès impossible à la zone douloureuse ou opposition à toute initiative du soignant pour la mobilisation</i>			
TOTAL						

EVD : expression volontaire de douleur ; APM : atonie psychomotrice ; SDD : Signes directs de douleur

Figure 18: Échelle HEDEN, permettant de mesurer la douleur prolongée de l'enfant en atonie psychomotrice

Les anesthésiques locaux (xylocaïne en gel) peuvent être ajoutés dans les bains de bouche pour diminuer les douleurs. Certains praticiens déclarent utiliser des bains de bouche à base de morphine. (35)

Les antalgiques systémiques utilisés pour traiter la douleur vont du palier 1 au palier 3 et sont administrés par voie orale ou intraveineuse.

Certains praticiens déclarent utiliser un laser de basse énergie dans le traitement des mucites chimio et/ ou radio-induites. Cette technique non invasive est utilisée dans le traitement antalgique et l'activation de la cicatrisation, en agissant sur la prolifération des macrophages, des lymphocytes et des fibroblastes. (35)(49)

En 2019, E. Noirrit-Esclassan et al. ont mené une étude au CHU de Toulouse visant à évaluer l'utilisation de la photobiomodulation dans le traitement des mucites chez l'enfant ayant une mucite de grade 2, radio ou chimio-induite. L'échelle HEDEN modifiée a été utilisée afin d'apprécier les effets du laser sur la douleur induite par la mucite. (Figure 19) L'application du laser 3 fois par jour, tous les 2 jours, a permis d'obtenir une réduction de la douleur selon les patients, leurs familles et les équipes soignantes. La tolérance à la photobiomodulation est globalement très bonne, cette technique étant atraumatique et rapide (15 minutes par séance dans l'étude de Noirrit-Esclassans et al.). (50) (51) (52)

Bien qu'efficace, l'utilisation de ce laser implique que les centres et services hospitaliers en soient équipés, et que les équipes y soient formées.

Parmi les mesures adjuvantes, il est recommandé d'avoir une alimentation froide mixée, et non épicée.

Signes de douleur	0	1	2
<i>Plaintes somatiques (EVD)</i>	Pas de plaintes	L'enfant se plaint de douleurs	L'enfant gémit et pleure, il demande un soulagement pour la douleur
<i>Intérêt pour le monde extérieur (APM)</i>	Interaction avec son environnement	L'enfant interagit avec son environnement quand on le sollicite	Inertie complète : l'enfant ne réagit pas, est totalement indifférent
<i>Réponse de l'enfant face à l'inspection buccale</i>	Ouverture buccale normale, l'enfant sort la langue normalement, accepte l'abaisseur de langue	Ouverture buccale limitée, il refuse l'abaisseur de langue	Pas d'ouverture buccale
<i>Douleurs rapportées en fonction des mouvements buccaux</i>	L'enfant parle et déglutit normalement	L'enfant parle peu, la phonation est altérée, il déglutit rarement	L'enfant ne parle pas
<i>Alimentation</i>	normale	L'enfant accepte les aliments liquides ou mixés	L'enfant refuse toute nourriture

Figure 19 : Échelle HEDEN modifiée et adaptée aux mucites, utilisée pour quantifier la douleur par l'équipe soignante (53) (50)

3. SUR LE LONG TERME

L'enfant guéri ou en rémission devra maintenir un bon état bucco-dentaire, lui permettant une mastication normale et lui donnant un aspect esthétique satisfaisant. (2) Pour ce faire, un suivi régulier chez son dentiste sera mis en place. Classiquement, la surveillance est établie tous les 3 à 6 mois.

Les récurrences de caries sont fréquentes chez ces enfants. (43)

En cas de récurrence de l'accroissement gingival, et de gêne fonctionnelle significative, une gingivectomie pourra être envisagée.

Le contrôle bucco-dentaire sera renforcé en cas de rechute et de nouveaux cycles de chimiothérapies.

Il est important de savoir que l'enfant peut garder des séquelles au niveau de sa denture définitive suite à la chimiothérapie et/ou la radiothérapie. En effet, le développement d'anomalies dentaires est plus fréquent lorsque l'enfant a débuté le traitement avant ses 6 ans, c'est-à-dire, pendant la majeure partie de l'odontogenèse. (26) En cas de gêne esthétique ou fonctionnelle, le patient pourra avoir recours à des solutions prothétiques et orthodontiques. Tout traitement orthodontique pourra être démarré au moins 2 ans après l'arrêt de la chimiothérapie.

La solution implantaire pourra être envisagée une fois la croissance mandibulaire achevée, aux alentours des 20 ans.

VII- FICHE INFORMATIVE À DESTINATION DES ENFANTS PORTEURS DE LEUCÉMIE

Certaines manifestations orales, dues à un déficit de prise en charge bucco-dentaire, peuvent être évitées ou diminuées.

Dans leur étude, Kapoor et al. démontrent qu'un groupe d'enfants atteints de LAL ayant suivi un protocole rigoureux de maintenance de l'hygiène bucco-dentaire pendant leur chimiothérapie, présente moins de caries que dans le groupe témoin.

Cette même étude a montré que le protocole de soins bucco-dentaires a permis de réduire l'inflammation gingivale et plus généralement d'améliorer l'état de santé oral des patients. (45)

À l'issue de cette thèse, nous avons proposé une fiche avec des conseils bucco-dentaires à l'attention des enfants de 6 à 12 ans atteints de LA et de leur famille. (*annexe 1*)

Elle a été réalisée avec un champ lexical adapté, permettant aux enfants de comprendre facilement les recommandations qui leurs sont données.

VIII- QUESTIONNAIRE SUR LE RESENTI DES ENFANTS ATTEINTS DE LEUCÉMIE AIGUË

Une étude pédiatrique de 2012, réalisée sur 149 enfants et adolescents, montre l'impact des mucites sur leur qualité de vie, avec des répercussions sur l'alimentation (82,4 %), l'absorption de boissons (75,4 %), le sommeil (71,9 %) et la parole (43,9 %).

Les parents interrogés se sentent "impuissants", sont très perturbés par les difficultés alimentaires de leurs enfants et sont stressés par la nécessité de réaliser des soins de bouche difficiles et douloureux. (54)

Dans le futur, il sera intéressant de développer un questionnaire à l'attention des patients atteints de LA, afin de mieux appréhender leur ressenti vis-à-vis des complications bucco-dentaires. Les résultats permettront d'optimiser leur prise en charge et d'améliorer leur hospitalisation.

Voici un exemple de questionnaire que j'ai réalisé, qui pourra être rempli par l'enfant hospitalisé et par le chirurgien-dentiste le recevant en consultation. (*annexe 2*)

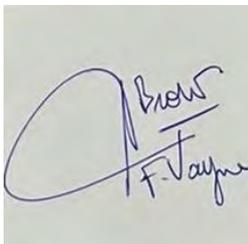
CONCLUSION

Les leucémies aiguës sont des hémopathies malignes, dont les manifestations orales et les traitements impactent sur la qualité de vie des enfants. Les manifestations orales les plus précoces se déclarent parfois avant le diagnostic.

Le chirurgien-dentiste est un acteur important de la prise en charge du patient leucémique. En effet, des examens bucco-dentaires réguliers associés à l'application de conseils spécifiques pour l'hygiène des enfants, aident à la diminution de l'incidence, de la durée et de la sévérité des manifestations orales et de leurs complications.

La prise en charge de l'enfant atteint de LA est pluridisciplinaire. Les complications bucco-dentaires sont souvent négligées au profit de la détérioration de l'état général du patient. Pourtant, il est important que l'équipe médicale accorde une plus grande importance à la motivation à l'hygiène des enfants, en leur prodiguant des conseils adaptés à leurs problématiques. Il a été prouvé que la qualité de vie de ces enfants était améliorée dès lors que des conseils bucco-dentaires leur étaient donnés, augmentant ainsi leur compliance face aux traitements chimio thérapeutiques.

Signature du président du jury

A handwritten signature in blue ink on a light green background. The signature is stylized and includes the name 'F. Taigne' written in a cursive script.

Dr Valera, directrice de thèse (20 04 2023)

A handwritten signature in blue ink. The signature is a large, stylized 'S' shape with the name 'VALERA' written in capital letters across the middle of the loop.

ANNEXE 1



POUR GARDER LES DENTS SAINES



GARDE UNE BOUCHE BIEN PROPRE APRÈS CHAQUE PRISE ALIMENTAIRE



BROSSE TOI LES DENTS



Dès que tu le peux, sers-toi d'une brosse à dents souple et d'un dentifrice adapté, pendant 2 minutes.

Un « petit pois » de dentifrice suffit !

Nettoyer tes dents après chaque repas t'évite d'avoir des caries et des douleurs dentaires.

SITU AS TROP DE DOULEURS



Si tu as trop mal pendant le brossage, utilise des compresses humides, un doigtier ou encore des bâtonnets de soins de bouche.

TENTE DE LIMITER TA CONSOMMATION DE SUCRES



Évite de consommer trop de gâteaux, bonbons, sodas, jus de fruits, céréales,...etc.

ADAPTE TON ALIMENTATION



Évite tout ce qui est trop dur, trop chaud, et qui pique ! Aïe Aïe Aïe

Bois beaucoup d'eau pour ne pas avoir la bouche sèche !

LE DENTISTE EST LÀ POUR T'AIDER !



Les contrôles réguliers chez le dentiste t'aideront à aller mieux.

FAIS DES BAINS DE BOUCHE PLUSIEURS FOIS PAR JOUR



Rince toi la bouche avec une solution sans alcool :

- bicarbonate,
- chlorhexidine,
- gluconate de zinc,
- sérum physiologique,

pour soulager les douleurs des gencives.

NE RESTE PAS SEUL(E) !



Rapproche-toi des médecins, dentistes et infirmiers autour de toi.

Des brochures sont disponibles dans le service pour t'aider à prendre soin de ta bouche.

CHU DE TOULOUSE

Annexe 1 : Fiche informative à destination des enfants porteurs de leucémie aigüe et de leur famille

ANNEXE 2

Questionnaire santé bucco-dentaire

1. As-tu remarqué des modifications et/ou changements au niveau buccal depuis le début du traitement ?
 - Oui
 - Non
 - Ne sais pas

2. Si oui, retrouves-tu certains de ces changements dans ta bouche ?
 - Perte ou modification du goût
 - Salive moins importante
 - Salive plus importante
 - Brûlure
 - Saignements
 - Douleurs
 - Difficultés pour s'exprimer
 - Soif intense
 - Modification de ton appétit

3. As-tu plus de mal à t'alimenter depuis le début du traitement ?
 - Oui
 - Non
 - Ne sais pas

4. As-tu du mal à te brosser les dents ou à maintenir une hygiène bucco-dentaire ?
 - Oui
 - Non
 - Ne sais pas

5. Existe-t-il des éléments qui te soulagent ponctuellement de la gêne ou de la douleur que tu ressens ?
 - Oui
 - Non
 - Ne sais pas

6. Si oui quels sont -ils (cf. : question précédente) ?
 - Le froid
 - Les médicaments
 - Les bains de bouche
 - Le dentifrice
 - Autre chose ?

7. Penses-tu que ces complications buccales rendent ta vie plus compliquée ?
 - Oui
 - Non
 - Ne sais pas

8. Si oui, de quelle façon ?
- Je mange moins
 - Je ne peux pas manger les aliments que j'aime
 - Je dors moins bien
 - J'ai du mal à m'exprimer
 - Ma bouche est constamment sèche (sensation de soif)
 - La douleur est souvent présente
9. Te sens-tu plus isolé (e) depuis ces changements dans ta bouche ?
- Oui
 - Non
 - Ne sais pas
10. Ces changements au niveau buccal impactent-ils ton humeur ?
- Oui
 - Non
 - Ne sais pas
11. As-tu remarqué une baisse de moral depuis l'apparition de ces changements bucco-dentaires ?
- Oui
 - Non
 - Ne sais pas
-

A compléter par le dentiste :

Date : _____
Initiale du patient : _____
Age du patient : _____
Type de leucémie : _____

Carie dentaire :

Plaque :

Tartre :

Mucites :

Autres :

Annexe 2 : Questionnaire sur le ressenti des enfants atteints de leucémie aigüe

SOMMAIRE DES FIGURES

Figure 1 : schéma du développement des cellules sanguines

Figure 2: Évolution du taux d'incidence standardisé sur la population mondiale des LAM, selon l'âge en France en 2012.

Figure 3 : Distribution et prévalence des complications des leucémies aiguës

Figure 4 : Site des premières manifestations orales dans les leucémies

Figure 5: Gingivite érythémateuse avec plaque dentaire visible

Figure 6: Vue endo buccale palatine d'une GUN chez un patient leucémique avec la présence d'ulcérations nécrotiques

Figure 7 : Anatomie de la muqueuse gingivale

Figure 8: Hyperplasie gingivale prédominant au niveau des papilles interdentaires

Figure 9 : Classification des mucites selon l'OMS

Figure 10 : Classification des mucites selon le National Cancer Institute (2021)

Figure 11: pétéchies chez un enfant de 6 ans

Figure 12: Candidose chez un enfant atteint de VIH

Figure 13 : Gingivo-stomatite herpétique aiguë chez l'enfant

Figure 14: exemple d'agénésies, d'anomalie de forme et de taille en denture mixte chez une patiente de 10 ans

Figure 15 : prise en charge des mucites en fonction du grade OMS

Figure 16 et 17: échelle visuelle analogique et échelle des visages d'après la SFETD

Figure 18: Échelle HEDEN, permettant de mesurer la douleur prolongée de l'enfant en atonie psychomotrice

Figure 19 : Échelle HEDEN modifiée et adaptée aux mucites, utilisée pour quantifier la douleur par l'équipe soignante

INDEX DES ABREVIATIONS

LA : leucémie aiguë

LAL et LAM : leucémie aiguë lymphoblastique et leucémie aiguë myéloblastique

FAB : franco-américano-belge

OMS : organisation mondiale de la santé

NFS : numération formule sanguine

SNC : système nerveux central

LCR : liquide céphalo-rachidien

ICT : irradiation corporelle totale

CSH : cellules souches hématopoïétiques

CIVD : coagulation intravasculaire disséminée

HSV: herpes simplex virus

ODF: orthopédie dento-faciale

BIBLIOGRAPHIE

1. Guan G, Firth N. Oral manifestations as an early clinical sign of acute myeloid leukaemia: a case report. *Aust Dent J.* mars 2015;60(1):123-7.
2. Naima OTMANI, Mohamed-Nacer NACHEF, Fouzia MSEFER ALAOUI. Prise en charge bucco-dentaire de l'enfant atteint de leucémie aigue. 14 avr 2003;
3. R. Zittoun, B. Varet. Doin. Leucémies aiguës. *Biomed Pharmacother.* janv 1989;43(9):707.
4. Valéra MC, Noirrit-Esclassan E, Pasquet M, Vaysse F. Oral complications and dental care in children with acute lymphoblastic leukaemia. *J Oral Pathol Med.* août 2015;44(7):483-9.
5. KALIFA Chantal, OBERLIN Odile, PEIN François, HARTMANN Olivier, LEMERLE Jean. *Cancers de l'enfant.* Paris: Flammarion médecine-sciences; 2008. (Pédiatrie).
6. Fujita TC, Sousa-Pereira N, Amarante MK, Watanabe MAE. Acute lymphoid leukemia etiopathogenesis. *Mol Biol Rep.* janv 2021;48(1):817-22.
7. Maynadié M, Troussard X. Épidémiologie des leucémies aiguës. *Rev Francoph Lab.* avr 2015;2015(471):29-33.
8. Malard F, Mohty M. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet Lond Engl.* 4 avr 2020;395(10230):1146-62.
9. Hasserjian RP. Acute myeloid leukemia: advances in diagnosis and classification. *Int J Lab Hematol.* juin 2013;35(3):358-66.
10. Guièze R, Ravinet A, Hermet É, Maliki Y, de Botton S, Bay JO. Leucémies aiguës myéloïdes secondaires aux traitements : implication des mécanismes de réparation de l'ADN. *Bull Cancer (Paris).* mars 2011;98(3):247-55.
11. Bernier V, Laprie A, Demoor-Goldschmidt C. Radiothérapie pédiatrique en France : mise au point. *Cancer/Radiothérapie.* oct 2022;26(6-7):789-93.
12. Wayne AS, Baird K, Egeler RM. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Leukemia. *Pediatr Clin North Am.* févr 2010;57(1):1-25.
13. Chemaitilly W, Cohen LE, Mostoufi-Moab S, Patterson BC, Simmons JH, Meacham LR, et al. Endocrine Late Effects in Childhood Cancer Survivors. *J Clin Oncol.* 20 juill 2018;36(21):2153-9.
14. Busjan R, Hasenkamp J, Schmalz G, Haak R, Trümper L, Ziebolz D. Oral health status in adult patients with newly diagnosed acute leukemia. *Clin Oral Investig.* janv 2018;22(1):411-8.
15. Bhatnagar SK, Chandra J, Narayan S, Sharma S, Singh V, Dutta AK. Pancytopenia in Children: Etiological Profile. *J Trop Pediatr.* 1 août 2005;51(4):236-9.
16. Donadieu J. Évaluation d' une neutropénie chez l'enfant. *Arch Pédiatrie.* sept 2003;10:s521-3.
17. Quispe RA, Aguiar EM, de Oliveira CT, Neves ACX, Santos PS da S. Oral manifestations of leukemia as part of early diagnosis. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2022;44(3):392-401.
18. Stafford R, Sonis S, Lockhart P, Sonis A. Oral pathoses as diagnostic indicators in leukemia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* août 1980;50(2):134-9.
19. Hou GL, Huang JS, Tsai CC. Analysis of oral manifestations of leukemia: a retrospective study. *Oral Dis.* mars 1997;3(1):31-8.

20. Alberth M, Majoros L, Kovalecz G, Borbás E, Szegedi I, J Márton I, et al. Significance of oral Candida infections in children with cancer. *Pathol Oncol Res POR*. 2006;12(4):237-41.
21. da Fonseca MA. Dental care of the pediatric cancer patient. *Pediatr Dent*. 2004;26(1):53-7.
22. Ponce-Torres E, Ruíz-Rodríguez M del S, Alejo-González F, Hernández-Sierra JF, Pozos-Guillén A de J. Oral manifestations in pediatric patients receiving chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Pediatr Dent*. 2010;34(3):275-9.
23. Goho C. Chemoradiation therapy: effect on dental development. *Pediatr Dent*. 1993;15(1):6-12.
24. Vahlsing HL, Kim SK, Feringa ER. Cyclophosphamide-induced abnormalities in the incisors of the rat. *J Dent Res*. juill 1977;56(7):809-16.
25. Krasuska-Sławińska E, Brożyna A, Dembowska-Bagińska B, Olczak-Kowalczyk D. Factors influencing caries incidence in permanent teeth in children/adolescents under and after anti-neoplastic treatment. *Contemp Oncol Poznan Pol*. 2016;20(1):45-51.
26. Najafi S, Tohidastakrad Z, Momenbeitollahi J. The long-term effects of chemo radiotherapy on oral health and dental development in childhood cancer. *J Dent Tehran Iran*. 2011;8(1):39-43.
27. Maciel JCC, de Castro CG, Brunetto AL, Di Leone LP, da Silveira HED. Oral health and dental anomalies in patients treated for leukemia in childhood and adolescence. *Pediatr Blood Cancer*. sept 2009;53(3):361-5.
28. Alpaslan G, Alpaslan C, Gögen H, Oğuz A, Cetiner S, Karadeniz C. Disturbances in oral and dental structures in patients with pediatric lymphoma after chemotherapy: a preliminary report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. mars 1999;87(3):317-21.
29. Cousty L, Thomas C., Barthet. Classification parodontale des nouvelles maladies parodontales et péri implantaires de 2017 [Internet]. 2017. Disponible sur: https://www.sfpio.com/images/Articles/PlaqueGSK_NvllleCalssificationMalParo.pdf
30. Sibaud V, Vigaros E, Tavitian S, Cougoul P, de Bataille C, Campana F, et al. Accroissements gingivaux : approche pragmatique. *Ann Dermatol Vénéréologie*. juin 2016;143(6-7):467-81.
31. Lafon A, Belangeon T, Ahossi V, Larras P, Perrin D. Leucémie aiguë myéloïde : le tableau clinique est parfois trompeur. *Médecine Buccale Chir Buccale*. juill 2010;16(3):177-81.
32. Duffy JH, Driscoll EJ. Oral manifestations of leukemia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. mai 1958;11(5):484-90.
33. Mester A, Irimie A, Oprita L, Dima D, Petrushev B, Lucaciu O, et al. Oral manifestations in stem cell transplantation for acute myeloid leukemia. *Med Hypotheses*. déc 2018;121:191-4.
34. Orbak R, Orbak Z. Oral condition of patients with leukemia and lymphoma. *J Nihon Univ Sch Dent*. juin 1997;39(2):67-70.
35. Poirée M, Lervat C, Marec-Berard P. Mucites chimio-induites en oncologie pédiatrique : quelles perspectives ? *Bull Cancer (Paris)*. juill 2021;108(7-8):761-70.
36. Allen G, Logan R, Revesz T, Keefe D, Gue S. The Prevalence and Investigation of Risk Factors of Oral Mucositis in a Pediatric Oncology Inpatient Population; a Prospective Study. *J Pediatr Hematol Oncol*. janv 2018;40(1):15-21.

37. McCann S, Schwenkglenks M, Bacon P, Einsele H, D'Addio A, Maertens J, et al. The Prospective Oral Mucositis Audit: relationship of severe oral mucositis with clinical and medical resource use outcomes in patients receiving high-dose melphalan or BEAM-conditioning chemotherapy and autologous SCT. *Bone Marrow Transplant.* janv 2009;43(2):141-7.
38. Pellegrino B, Le Guyader N, Thien V, Fasola S, Auvrignon A, Leverger G. Infections candidosiques sévères chez le patient neutropénique en onco-hématologie pédiatrique. *Arch Pédiatrie.* déc 2003;10:s575-81.
39. Bross J, Talbot GH, Maislin G, Hurwitz S, Strom BL. Risk factors for nosocomial candidemia: A case-control study in adults without leukemia. *Am J Med.* déc 1989;87(6):614-20.
40. S. Aractingi, Paris, F. Aubin, Besançon, M.-F. Avril, Paris, H. Bachelez, Paris, M. Bagot, Créteil, A. Ba rbaud, Nancy, et al. Infections à herpès virus de l'enfant et de l'adulte immunocompétents : herpès cutané et muqueux. *Ann Dermatol Vénérologie.* oct 2012;139(11):A15-21.
41. Hekmatfar S, Jafari K, Meshki R, Badakhsh S. Dental management of ectodermal dysplasia: two clinical case reports. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects.* 2012;6(3):108-12.
42. Holve S, Braun P, Irvine JD, Nadeau K, Schroth RJ, American Academy of Pediatrics, comité de la santé des enfants autochtones américains et section de la santé buccodentaire, et al. La carie de la petite enfance dans les communautés autochtones. *Paediatr Child Health.* 11 juin 2021;26(4):257-8.
43. Hegde AM, Joshi S, Rai K, Shetty S. Evaluation of oral hygiene status, salivary characteristics and dental caries experience in acute lymphoblastic leukemic (ALL) children. *J Clin Pediatr Dent.* 2011;35(3):319-23.
44. Shayani A, Aravena PC, Rodríguez-Salinas C, Escobar-Silva P, Diocares-Monsálvez Y, Angulo-Gutiérrez C, et al. Chemotherapy as a risk factor for caries and gingivitis in children with acute lymphoblastic leukemia: A retrospective cohort study. *Int J Paediatr Dent.* juill 2022;32(4):538-45.
45. Kapoor G, Goswami M, Sharma S, Mehta A, Dhillon JK. Assessment of oral health status of children with Leukemia: A cross-sectional study. *Spec Care Dentist.* nov 2019;39(6):564-71.
46. Porter SR, Scully C, Hegarty AM. An update of the etiology and management of xerostomia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* janv 2004;97(1):28-46.
47. Grando LJ, Mello ALSF, Salvato L, Brancher AP, Del Moral JAG, Steffenello-Durigon G. Impact of leukemia and lymphoma chemotherapy on oral cavity and quality of life: Impact of Leukemia and Lymphoma Chemotherapy. *Spec Care Dentist.* sept 2015;35(5):236-42.
48. Francisconi CF, Caldas RJ, Oliveira Martins LJ, Fischer Rubira CM, da Silva Santos PS. Leukemic Oral Manifestations and their Management. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP.* 2016;17(3):911-5.
49. Legouté F, Bensadoun RJ, Pointreau Y, Seegers V, Schick U, Capitain O, et al. Traitement des mucites radio- et chimio-induites par laser de basse énergie en cancérologie ORL : résultats de l'essai de phase III randomisé multicentrique « Laser mucite ORL ». *Cancer/Radiothérapie.* oct 2017;21(6-7):683-4.
50. Noirrit-Esclassan E, Valera MC, Vignes E, Munzer C, Bonal S, Daries M, et al. Photobiomodulation with a combination of two wavelengths in the treatment of oral

mucositis in children: The PEDIALASE feasibility study. *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr.* juill 2019;26(5):268-74.

51. Eduardo F de P, Bezinelli LM, de Carvalho DLC, Lopes RM da G, Fernandes JF, Brumatti M, et al. Oral mucositis in pediatric patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: clinical outcomes in a context of specialized oral care using low-level laser therapy. *Pediatr Transplant.* mai 2015;19(3):316-25.

52. Soto M, Lalla RV, Gouveia RV, Zecchin VG, Seber A, Lopes NNF. Pilot study on the efficacy of combined intraoral and extraoral low-level laser therapy for prevention of oral mucositis in pediatric patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Photomed Laser Surg.* nov 2015;33(11):540-6.

53. Marec-Berard P, Gomez F, Combet S, Thibault P, Moine PL, Bergeron C. HEDEN Pain Scale: A Shortened Behavioral Scale for Assessment of Prolonged Cancer or Postsurgical Pain in Children Aged 2 to 6 Years. *Pediatr Hematol Oncol.* 2015;32(5):291-303.

54. Cheng KKF, Lee V, Li CH, Yuen HL, Epstein JB. Oral mucositis in pediatric and adolescent patients undergoing chemotherapy: the impact of symptoms on quality of life. *Support Care Cancer.* oct 2012;20(10):2335-42.

ENFANTS ATTEINTS DE LEUCÉMIES AIGUES : QUELS CONSEILS BUCCO DENTAIRES LEUR DONNER ?

RESUME: La leucémie représente l'affection cancéreuse la plus fréquente chez les enfants. Le syndrome tumoral et l'insuffisance médullaire qui en résultent sont à l'origine de répercussions bucco-dentaires impactant la qualité de vie des patients. Les traitements anti-cancéreux sont également responsables de manifestations orales. Dans cette thèse, nous soulignons l'importance d'avoir une bonne hygiène bucco-dentaire afin de prévenir et limiter l'apparition de ces manifestations. Nous proposons une fiche à l'attention des enfants leucémiques et de leurs parents regroupant des conseils destinés à améliorer leur qualité de vie.

TITLE: Advices to improve the oral health in children with acute leukemia

ABSTRACT : Leukemia is the most common cancer in children. The resulting tumor syndrome and bone marrow failure have oral repercussions that impact the quality of life of patients. Anti-cancer treatments are also responsible for oral manifestations. In this thesis, we emphasize the importance of having good oral hygiene in order to prevent and limit the appearance of these manifestations. We propose a sheet for leukemic children and their parents containing advices aimed at improving their quality of life

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Chirurgie dentaire

MOTS-CLES : leucémie aiguë lymphoblastique, myéloblastique, enfants, mucites, candidoses, caries, hygiène, bucco-dentaire, acute leukemia, lymphoblastic, myeloid, child, mucositis, oral hygiene

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III – Paul Sabatier
Faculté de santé – Département d'Odontologie
3 chemin des Maraîchers
31062 Toulouse Cedex 09

Directeur de thèse : Dr Marie-Cécile VALERA